

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

**ANNEE: 2012**

**THESE N°: 03**

**EMERGENCE DE LA RÉSISTANCE AUX CARBAPÉNÈMES  
CHEZ LES BACILLES À GRAM NÉGATIF**

**THESE**

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

**PAR**

***Mlle. Zineb ACHKOUR***

*Née le 26 Avril 1983 à Casablanca*

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

**MOTS CLES:** Carbapénèmes- Carbapénèmases- Résistance- Epidémiologie- Prévention.

***JURY***

**Mr. M. ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**PRESIDENT**

**Mr. Y. SEKHSOKH**

Professeur Agrégé de Microbiologie

**RAPPORTEUR**

**Mr. M. MONTASSIR**

Professeur Agrégé de Chirurgie viscérale

**Mme. M. CHADLI**

Professeur de Microbiologie

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur Agrégé d'Hématologie

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**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 étudiantes  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT  
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**5. Mai et Octobre 1981**

6. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
7. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
8. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie

- |                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 9. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 10. Pr. SBIHI Ahmed         | Anesthésie – Réanimation    |
| 11. Pr. TAOBANE Hamid*      | Chirurgie Thoracique        |

**12. Mai et Novembre 1982**

- |                                  |                             |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 13. Pr. ABROUQ Ali*              | Oto-Rhino-Laryngologie      |
| 14. Pr. BENOMAR M'hammed         | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 15. Pr. BENSOUHA Mohamed         | Anatomie                    |
| 16. Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique        |
| 17. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie                 |

**Novembre 1983**

- |                                   |                     |
|-----------------------------------|---------------------|
| 18. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*      | Pneumo-phtisiologie |
| 19. Pr. BALAFREJ Amina            | Pédiatrie           |
| 20. Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie      |
| 21. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie        |
| 22. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine       | Cardiologie         |

**Décembre 1984**

- |                                      |                         |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 23. Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 24. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 25. Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 26. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 27. Pr. NAJI M'Barek *               | Immuno-Hématologie      |
| 28. Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

**Novembre et Décembre 1985**

- |   |   |
|---|---|
| 29. Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 30. Pr. BENSALD Younes                    | Pathologie Chirurgicale                   |
| 31. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 32. Pr. IHRAI Hssain *                    | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 33. Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-phtisiologie                       |
| 34. Pr. KZADRI Mohamed                    | Oto-Rhino-laryngologie                    |

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- |                     |                         |
|---------------------|-------------------------|
| 35. Pr. AJANA Ali   | Radiologie              |
| 36. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |

- |  |                              |
|--|------------------------------|
| 37. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 38. Pr. EL FASSY FHIRI Mohamed Taoufiq   | Pneumo-phtisiologie          |
| 39. Pr. EL HAITEM Naïma                  | Cardiologie                  |
| 40. Pr. EL MANSOURI Abdellah*            | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 41. Pr. EL YAACOUBI Moradh               | Traumatologie Orthopédie     |
| 42. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah         | Gastro-Entérologie           |
| 43. Pr. LACHKAR Hassan                   | Médecine Interne             |
| 44. Pr. OHAYON Victor*                   | Médecine Interne             |
| 45. Pr. YAHYAOUI Mohamed                 | Neurologie                   |

### **Décembre 1988**

- |                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 46. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 47. Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 48. Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 49. Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |
| 50. Pr. TOLOUNE Farida*             | Médecine Interne         |

### **Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

- |                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| 51. Pr. ADNANOUI Mohamed           | Médecine Interne         |
| 52. Pr. AOUNI Mohamed              | Médecine Interne         |
| 53. Pr. BENAMEUR Mohamed*          | Radiologie               |
| 54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie              |
| 55. Pr. CHAD Bouziane              | Pathologie Chirurgicale  |
| 56. Pr. CHKOFF Rachid              | Urologie                 |
| 57. Pr. KHARBACH Aïcha             | Gynécologie -Obstétrique |
| 58. Pr. MANSOURI Fatima            | Anatomie-Pathologique    |
| 59. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie               |
| 60. Pr. SEDRATI Omar*              | Dermatologie             |
| 61. Pr. TAZI Saoud Anas            | Anesthésie Réanimation   |

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

- |                                  |                        |
|----------------------------------|------------------------|
| 62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia      | Anatomie-Pathologique  |
| 63. Pr. ATMANI Mohamed*          | Anesthésie Réanimation |
| 64. Pr. AZZOUZI Abderrahim       | Anesthésie Réanimation |
| 65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie            |
| 66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader     | Chirurgie Générale     |
| 67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad    | Hématologie            |

- |   |  |
|---|--|
| 68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale                             |
| 69. Pr. BENSOU DA Yahia                 | Pharmacie galénique                            |
| 70. Pr. BERRAHO Amina                   | Ophtalmologie                                  |
| 71. Pr. BEZZAD Rachid                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 72. Pr. CHABRAOUI Layachi               | Biochimie et Chimie                            |
| 73. Pr. CHANA El Houssaine*             | Ophtalmologie                                  |
| 74. Pr. CHERRAH Yahia                   | Pharmacologie                                  |
| 75. Pr. CHOKAIRI Omar                   | Histologie Embryologie                         |
| 76. Pr. FAJRI Ahmed*                    | Psychiatrie                                    |
| 77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*         | Chirurgie Générale                             |
| 78. Pr. KHATTAB Mohamed                 | Pédiatrie                                      |
| 79. Pr. NEJMI Maati                     | Anesthésie-Réanimation                         |
| 80. Pr. OUAALINE Mohammed*              | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie                                  |
| 82. Pr. TAOUFIK Jamal                   | Chimie thérapeutique                           |

#### **Décembre 1992**

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| 83. Pr. AHALLAT Mohamed                  | Chirurgie Générale      |
| 84. Pr. BENOUDA Amina                    | Microbiologie           |
| 85. Pr. BENSOU DA Adil                   | Anesthésie Réanimation  |
| 86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib            | Radiologie              |
| 87. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza          | Gastro-Entérologie      |
| 88. Pr. CHRAIBI Chafiq                   | Gynécologie Obstétrique |
| 89. Pr. DAOUDI Rajae                     | Ophtalmologie           |
| 90. Pr. DEHAYNI Mohamed*                 | Gynécologie Obstétrique |
| 91. Pr. EL HADDOURY Mohamed              | Anesthésie Réanimation  |
| 92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad            | Neurochirurgie          |
| 93. Pr. FELLAT Rokaya                    | Cardiologie             |
| 94. Pr. GHAFIR Driss*                    | Médecine Interne        |
| 95. Pr. JIDDANE Mohamed                  | Anatomie                |
| 96. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 97. Pr. TAGHY Ahmed                      | Chirurgie Générale      |
| 98. Pr. ZOUHDI Mimoun                    | Microbiologie           |

#### **Mars 1994**

- |                         |                    |
|-------------------------|--------------------|
| 99. Pr. AGNAOU Lahcen   | Ophtalmologie      |
| 100.Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |

101. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophthalmologie
102. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
103. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
104. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
105. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
108. Pr. EL AOUD Rajae	Immunologie
109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
110. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
111. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
112. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
113. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
114. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
115. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
116. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
117. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
118. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
119. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
120. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
121. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
122. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
123. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
124. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
125. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

### **Mars 1994**

126. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
127. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
128. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
129. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
130. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
133. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophthalmologie
135. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie

- |                              |                         |
|------------------------------|-------------------------|
| 136. Pr. HANINE Ahmed*       | Radiologie              |
| 137. Pr. JALIL Abdelouahed   | Chirurgie Générale      |
| 138. Pr. LAKHDAR Amina       | Gynécologie Obstétrique |
| <b>139.</b> Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie               |

### **Mars 1995**

- |  |  |
|--|--|
| 140. Pr. ABOUQUAL Redouane               | Réanimation Médicale                           |
| 141. Pr. AMRAOUI Mohamed                 | Chirurgie Générale                             |
| 142. Pr. BAIDADA Abdelaziz               | Gynécologie Obstétrique                        |
| 143. Pr. BARGACH Samir                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 144. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*             | Urologie                                       |
| 145. Pr. BENZAOUZ Mustapha               | Gastro-Entérologie                             |
| 146. Pr. CHAARI Jilali*                  | Médecine Interne                               |
| 147. Pr. DIMOU M'barek*                  | Anesthésie Réanimation                         |
| 148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation                         |
| 149. Pr. EL MESNAOUI Abbas               | Chirurgie Générale                             |
| 150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila         | Oto-Rhino-Laryngologie                         |
| 151. Pr. FERHATI Driss                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 152. Pr. HASSOUNI Fadil                  | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 153. Pr. HDA Abdelhamid*                 | Cardiologie                                    |
| 154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed     | Urologie                                       |
| 155. Pr. IBRAHIMY Wafaa                  | Ophtalmologie                                  |
| 156. Pr. MANSOURI Aziz                   | Radiothérapie                                  |
| 157. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia           | Ophtalmologie                                  |
| 158. Pr. RZIN Abdelkader*                | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale      |
| 159. Pr. SEFIANI Abdelaziz               | Génétique                                      |
| <b>160.</b> Pr. ZEGGWAGH Amine Ali       | Réanimation Médicale                           |

### **Décembre 1996**

- |  |                                    |
|--|------------------------------------|
| 161. Pr. AMIL Touriya*                 | Radiologie                         |
| 162. Pr. BELKACEM Rachid               | Chirurgie Pédiatrie                |
| 163. Pr. BELMAHI Amin                  | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim          | Ophtalmologie                      |
| 165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale                 |
| 166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*           | Parasitologie                      |
| 167. Pr. GAOUZI Ahmed                  | Pédiatrie                          |

- |                                |                          |
|--------------------------------|--------------------------|
| 168. Pr. MAHFOUDI M'barek*     | Radiologie               |
| 169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  | Chirurgie Générale       |
| 170. Pr. MOHAMMADI Mohamed     | Médecine Interne         |
| 171. Pr. MOULINE Soumaya       | Pneumo-phtisiologie      |
| 172. Pr. OUADGHIRI Mohamed     | Traumatologie-Orthopédie |
| 173. Pr. OUZEDDOUN Naima       | Néphrologie              |
| <b>174.</b> Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie              |

### **Novembre 1997**

- |                                |                         |
|--------------------------------|-------------------------|
| 175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  | Gynécologie-Obstétrique |
| 176. Pr. BEN AMAR Abdeselem    | Chirurgie Générale      |
| 177. Pr. BEN SLIMANE Lounis    | Urologie                |
| 178. Pr. BIROUK Nazha          | Neurologie              |
| 179. Pr. BOULAICH Mohamed      | O.RL.                   |
| 180. Pr. CHAOUIR Souad*        | Radiologie              |
| 181. Pr. DERRAZ Said           | Neurochirurgie          |
| 182. Pr. ERREIMI Naima         | Pédiatrie               |
| 183. Pr. FELLAT Nadia          | Cardiologie             |
| 184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie              |
| 185. Pr. HAIMEUR Charki*       | Anesthésie Réanimation  |
| 186. Pr. KANOUNI NAWAL         | Physiologie             |
| 187. Pr. KOUTANI Abdellatif    | Urologie                |
| 188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale      |
| 189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ       | Pédiatrie               |
| 190. Pr. NAZI M'barek*         | Cardiologie             |
| 191. Pr. OUAHABI Hamid*        | Neurologie              |
| 192. Pr. SAFI Lahcen*          | Anesthésie Réanimation  |
| 193. Pr. TAOUFIQ Jallal        | Psychiatrie             |
| 194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia   | Gynécologie Obstétrique |

### **Novembre 1998**

- |                                   |                        |
|-----------------------------------|------------------------|
| 195. Pr. AFIFI RAJAA              | Gastro-Entérologie     |
| 196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie    |
| 197. Pr. ALOUANE Mohammed*        | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 198. Pr. BENOMAR ALI              | Neurologie             |
| 199. Pr. BOUGTAB Abdesslam        | Chirurgie Générale     |
| 200. Pr. ER RIHANI Hassan         | Oncologie Médicale     |

- |                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| 201. Pr. EZZAITOUNI Fatima  | Néphrologie              |
| 202. Pr. KABBAJ Najat       | Radiologie               |
| 203. Pr. LAZRAK Khalid ( M) | Traumatologie Orthopédie |

**Novembre 1998**

- |                           |                       |
|---------------------------|-----------------------|
| 204. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie           |
| 205. Pr. KHATOURI ALI*    | Cardiologie           |
| 206. Pr. LABRAIMI Ahmed*  | Anatomie Pathologique |

**Janvier 2000**

- |   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| 207. Pr. ABID Ahmed*                    | Pneumophtisiologie                  |
| 208. Pr. AIT OUMAR Hassan               | Pédiatrie                           |
| 209. Pr. BENCHERIF My Zahid             | Ophtalmologie                       |
| 210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie                           |
| 211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine          | Pneumo-phtisiologie                 |
| 212. Pr. CHAOUI Zineb                   | Ophtalmologie                       |
| 213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale                  |
| 214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub            | Chirurgie Générale                  |
| 215. Pr. EL FTOUH Mustapha              | Pneumo-phtisiologie                 |
| 216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*          | Neurochirurgie                      |
| 217. Pr. EL OTMANYAzzedine              | Chirurgie Générale                  |
| 218. Pr. GHANNAM Rachid                 | Cardiologie                         |
| 219. Pr. HAMMANI Lahcen                 | Radiologie                          |
| 220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim          | Anesthésie-Réanimation              |
| 221. Pr. ISMAILI Hassane*               | Traumatologie Orthopédie            |
| 222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss         | Gastro-Entérologie                  |
| 223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*            | Anesthésie-Réanimation              |
| 224. Pr. TACHINANTE Rajae               | Anesthésie-Réanimation              |
| 225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida           | Médecine Interne                    |
| 226. <u>Novembre 2000</u>               |                                     |
| 227. Pr. AIDI Saadia                    | Neurologie                          |
| 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed           | Dermatologie                        |
| 229. Pr. AJANA Fatima Zohra             | Gastro-Entérologie                  |
| 230. Pr. BENAMR Said                    | Chirurgie Générale                  |
| 231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha             | Ophtalmologie                       |
| 232. Pr. CHERTI Mohammed                | Cardiologie                         |
| 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma    | <sup>2</sup> Anesthésie-Réanimation |

234. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
236. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
239. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

### **Décembre 2001**

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophthalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation

269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
<b>292.</b> Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

### **Décembre 2002**

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
299. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie

304. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
305. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
310. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
313. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
314. Pr. HAJJI Zakia	Ophthalmologie
315. Pr. IKEN Ali	Urologie
316. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
319. Pr. LAGHMARI Mina	Ophthalmologie
320. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
325. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
326. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
327. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
329. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
330. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
331. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
332. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
333. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Janvier 2004**

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophthalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie

337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
<b>360.</b> Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

### **Janvier 2005**

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie

372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Btissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie

439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale

472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

### **Mars 2009**

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
-------------------	----------

Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

## Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

## ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine

8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*\* Enseignants Militaires*



*Toutes les lettres ne sauraient trouver  
les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
l'amour, le respect et la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que*

* Je dédie cette thèse à ... *



# A Allah

*Le tout miséricordieux,  
Le très miséricordieux,  
Le tout puissant,  
Qui m'a inspiré,  
Qui ma guider sur le droit chemin,  
Je vous dois ce que je suis devenue,  
Soumission, louanges et remerciements,  
Pour votre clémence et miséricorde.*



*A mes très chers parents Achkour Abdellah et Chakrane kHadija*

*Je suis fière et contente de réaliser une partie de ce que vous avez tant espéré et attendu de moi.*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'Amour, l'Attachement, la Reconnaissance et l'Admiration que j'éprouve pour vous.*

*Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.*

*Vos sacrifices et vos efforts sans limites furent pour moi un constant encouragement.*

*Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie afin que je puisse à mon tour vous combler.*



*A mes très Chères Sœurs et chers frères*

*Meriem, Hind, Abderrahmane, othmane, Saad et Yassir*

*Je ne saurais exprimer tout l'amour que j'éprouve pour vous tous*

*Je suis fière de faire partie d'une famille aussi unie et solidaire*

*A toutes mes amies Asmae, Gihane, Hafsa, Hasnaa, Jihade*

*Ferdaousse, Nabila et Noura*

*Je vous dédie ce travail en hommage à tous les moments agréables,*

*Inoubliables que nous avons vécu ensemble, veuillez trouver*

*L'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus*

*Respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.*

*A tous ceux que j'aime....*

*A tous ceux que j'ai omis de citer et qui n'en sont pas des moindres.*





*A Notre Maître Et Président De Thèse*

*Monsieur le Professeur M. ZOUHDI*

*Professeur de Microbiologie*

*Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et notre grande estime.*



*A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse  
Monsieur le professeur Y. SEKHSOKH  
Professeur agrégé de Microbiologie*

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail et n'avez épargné ni votre temps ni votre savoir pour sa réalisation.*

*Vous nous avez aidé jusqu'au dernier moment avec un grand savoir et des orientations éclairantes accompagnées d'une grande gentillesse.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité à vous et à vos enfants.*



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Monsieur le professeur A. BELMEKKI*

*Professeur d'hématologie*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous  
nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre  
accueil très aimable.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer  
notre admiration ainsi que notre gratitude.*

*Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus  
respectueux*



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Mme. M. CHADLI*

*Professeur agrégé de Microbiologie*

*Nous vous sommes très reconnaissants de  
l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger  
ce travail.*

*Qu'il nous soit permis, Mme, de vous  
Exprimer notre reconnaissance, notre respect  
et notre estime.*

*Puisse ce travail vous témoigner notre profond  
respect et notre grande reconnaissance*

*Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et  
prospérité à vous et à vos enfants.*



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Monsieur le professeur M. MONTASSIR*

*Professeur agrégé de chirurgie viscérale*

*Nous vous sommes très reconnaissants de  
l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger  
ce travail.*

*Qu'il nous soit permis, Mr, de vous  
Exprimer notre reconnaissance, notre respect  
et notre estime.*

*Puisse ce travail vous témoigner notre profond  
respect et notre grande reconnaissance*



*Listes des tableaux et  
figures*



## Index des figures

Figure 1	Culture de souche de <i>Penicillium notatum</i>	4
Figure 2	Structure chimique du noyau pénème et carbapénème	19
Figure 3	Structure chimique de l'imipénème, le méropénème, l'ertapénème et le doripénème	21
Figure 4	Représentation schématique de la paroi des bacilles à Gram négatif.	24
Figure 5	Représentation schématique des différentes familles de systèmes d'efflux actif.	27
Figure 6	Structures des pompes impliquées dans le système d'efflux actifs des bacilles à Gram négatif	28
Figure 7	Structure d'un monomère de la porine OprD	30
Figure 8	Antibiogrammes de la souche sauvage PAO1 et d'une souche déficiente en porine OprD	31
Figure 9	Recherche de métallo- $\beta$ -lactamases chez deux souches (a) d' <i>A.baumannii</i> et de (b) <i>P. aeruginosa</i>	40
Figure 10	Test de Hodge modifié	42
Figure 11	Proportions de souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées de bactériémies résistantes aux carbapénèmes en 2009 en Europe	45
Figure 12	Proportions de souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées de bactériémies résistantes aux carbapénèmes en 2009 en Europe	52

## Index des tableaux

<b>Tableau I</b>	Classification des espèces d'Entérobactéries les plus fréquents en clinique humaine	8
<b>Tableau II</b>	Propriétés pharmacocinétiques des carbapénèmes	22
<b>Tableau III</b>	Spectre d'action des carbapénèmes	25
<b>Tableau IV</b>	Principales carbapénèmases acquises chez les bacilles à Gram négatif et leur diffusion géographique	38



# *Sommaire*



<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>I.Historique .....</b>	<b>4</b>
<b>II.Bacilles à Gram négatif .....</b>	<b>6</b>
<b>A.Les entérobactéries.....</b>	<b>6</b>
1. Définition .....	6
2. Habitat .....	7
3. Classification.....	7
4. Caractères bactériologiques .....	9
4.1. Caractères morphologiques.....	9
4.2. Caractères cultureux.....	9
5. Etude des principaux genres.....	10
5.1 <i>Escherichia coli</i> .....	10
5.2 <i>Shigella</i> .....	11
5.3 <i>Klebsiella</i> .....	11
5.4 <i>Proteus-Providencia</i> .....	12
5.5 <i>Enterobacter</i> .....	13
5.6 <i>Salmonella</i> .....	14
<b>B.Les bacilles à Gram négatif non fermentaires .....</b>	<b>14</b>
1. Définition .....	14
2. Habitat .....	15
3. Classification.....	15
4. Caractères bactériologiques .....	15
4.1. Caractères morphologiques.....	15
4.2. Caractères cultureux.....	16
5. Etude des principaux genres.....	16
5.1 <i>Pseudomonas</i> .....	16



<b>V. Epidémiologie de la résistance .....</b>	<b>44</b>
1. Les entérobactéries.....	44
2. Les bacilles à Gram négatif non fermentaires.....	50
2.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	50
2.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	53
<b>VI. Recommandations de bon usage des carbapénèmes .....</b>	<b>55</b>
<b>VII. Moyens de prévention de la résistance .....</b>	<b>57</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>59</b>
<b>Résumés</b>	
<b>Bibliographie</b>	



# *Introduction*



L'usage des antibiotiques a augmenté l'espérance de vie moyenne d'une quinzaine d'années [1]. La découverte des antibiotiques constitue donc l'histoire médicale.

Aussi, la résistance des bactéries aux antibiotiques a-t-elle toujours poussé les chercheurs à innover en matière de molécules anti-infectieuses ; malheureusement, l'introduction de nouveaux antibiotiques se heurte rapidement à la capacité d'évolution insidieuse des bactéries [2].

C'est le cas des carbapénèmes vis-à-vis des bacilles à Gram négatif. Introduites dans les années 80 et qui avaient suscité beaucoup d'espoir dans le traitement des infections nosocomiales sévères [2]. Cependant leur spectre d'action s'est vu rétrécir de jour en jour avec l'émergence de plusieurs mécanismes de résistance :

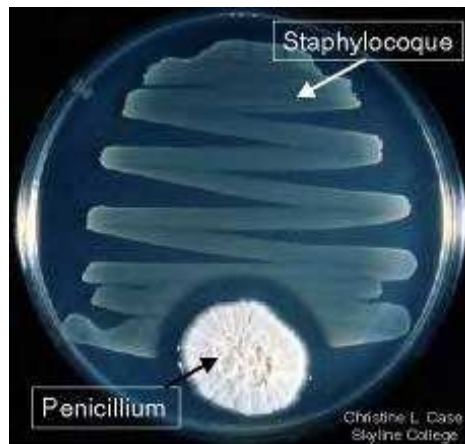
- Modification de protéines de liaison des pénicillines (PLP) ;
- L'imperméabilité, par la perte ou mutation de porines incluses dans la membrane de la bactérie ;
- L'hyperproduction de systèmes d'efflux ;
- La résistance enzymatique par la production de métallo-enzymes ou autres carbapénémases [3].

Cette accumulation de mécanismes de résistance est devenue problématique car elle conduit, à l'extrême, à une impasse thérapeutique en raison de l'émergence de souches dites totorésistantes vis-à-vis du panel d'antibiotiques actuellement disponibles sur le marché [4].

Les objectifs de ce travail est :

- De faire le point sur les mécanismes et l'épidémiologie actuelle de la résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif.
- D'établir des mesures de contrôle et des moyens de prévention pour lutter contre cette résistance.

## I. Historique



**Figure 1** : culture de souche de *Penicillium notatum*.

**1889** : Vuillemin (France) créa le terme antibiose qui rend compte de la compétition que se livrent les micro-organismes pour la conquête des divers environnements et eu l'idée d'utiliser ces substances en médecine pour lutter contre les maladies bactériennes [1] ;

**1928** : Fleming (Grande-Bretagne) élaborera une substance bactéricide qu'il nomma pénicilline [1] ;

**1932** : Domagk (Allemagne) découvrit les propriétés bactéricides d'un sulfamide utilisé dans l'industrie de teinture : la sulfanilamide [1] ;

**1941** : Emploi de la pénicilline en thérapeutique [1] ;

**1943** : Découverte de la streptomycine par Waksman et Schatz (USA), premier antibiotique de la famille des aminosides [1] ;

**1952** : J. Lederberg (USA) démontra que les mutations bactériennes étaient responsable de la résistance aux antibiotiques [1] ;

**1976** : Découverte de la Thiénamycine produite par *Streptomyces cattleya* [1, 5,6] ;

**1986** : Première Autorisation de Mise sur le Marché(AMM) pour TIENAM® (DCI=Imipenème-Cilastatine) [5,6] ;

**1997** : Apparition du Meropénème et son utilisation en Europe et en Amérique du Nord [5,6] ;

**2002** : Première AMM de l'Ertapénème [6] ;

**2008** : Commercialisation du Doripénème (DORIBAX®) en Europe et au Japon [5,6] ;

Au vue de cet historique on remarque que la découverte et l'emploi des antibiotiques ont révolutionné la médecine et la recherche biologique.

Ainsi la recherche continue-t-elle et on découvre de nouvelles thérapies tous les ans ; car les bactéries sont des êtres qui développent inmanquablement une résistance aux nouveaux médicaments et il convient aux scientifiques de se parer à cette évolution fallacieuse.

## **II. Bacilles à Gram négatif**

Les entérobactéries et les bacilles à Gram négatif non fermentaires occupent une place très importante en pathologie humaine infectieuse.

Cette importance s'explique aussi bien par la variété des espèces bactériennes qui les composent qu'à leur incidence au niveau de la santé des populations.

Les familles des entérobactéries et des bacilles à Gram négatif non fermentaires comptent actuellement plus de 100 espèces bactériennes. Mais dans les laboratoires ne sont isolées, avec une certaine fréquence, qu'une vingtaine d'espèces bactériennes qui peuvent présenter un intérêt médical, voir même être potentiellement pathogènes.

### **A. Les entérobactéries :**

#### **1. Définition [7]**

La famille des *Enterobacteriaceae* comprend de nombreux genres bactériens répondant à la définition suivante :

- Bacille à Gram négatif ;
- Immobiles ou mobiles grâce à une ciliature péritriche ;
- Aérobie anaérobies facultatifs ;
- se développant aisément sur milieu ordinaire ;
- fermentant le glucose
- ne possédant pas d'oxydase ;
- possédant une catalase à l'exception de *Shigella dysenteriae* ;

- réduisant les nitrates en nitrites.

## **2. Habitat :**

Le nom d'entérobactéries a été donné parce que ces bactéries sont en général des hôtes normaux ou pathologiques, suivant les espèces microbiennes, du tube digestif de l'homme et des animaux [7].

Mais ce caractère écologique n'est pas exclusif des entérobactéries pouvant proliférer en abondance dans l'environnement (sols et eaux) et participer aux grands cycles de dégradation des matières organiques [7,8].

## **3. Classification :**

La famille des *Enterobacteriaceae* comprend actuellement 100 espèces répertoriées. Les espèces les plus communément isolées en bactériologie clinique appartiennent à 12 genres dont les principaux sont : *Escherichia*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* (KES), *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella-Shigella(SS)*, *Yersinia* [7].

On peut les classer dans le tableau suivant :

**Tableau I** : Classification des espèces d'Entérobactéries les plus fréquentes en clinique humaine [9].

		<b>Genre</b>	<b>Espèces</b>
GROUPE I	<i>EDWARDSIELLEAE</i>	<i>Edwardsiella</i>	
	<i>SALMONNELLEAE</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Salmonella enteritidis</i>
GROUPE II	<i>ESCHERICHIEAE</i>	<i>Escherichia</i>	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Shigella</i>	<i>Shigella dysenteriae</i> <i>Shigella flexneri</i> <i>Shigella boydii</i> <i>Shigella sonnei</i>
	<i>LEVINEAE</i>	<i>Levinea</i>	
GROUPE III	<i>KLEBSIELLEAE</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>
		<i>Enterobacter</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>
		<i>Serratia</i>	<i>Serratia marcescens</i>
		<i>Erwinia</i>	
GROUPE IV	<i>PROTEAE</i>	<i>Proteus</i>	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus rettgerii</i>
		<i>Providencia</i>	
GROUPE V	<i>YERSINIEAE</i>	<i>Yersinia</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

## **4. Caractères bactériologiques [7,8] :**

### **4.1. Caractères morphologiques :**

Toutes les entérobactéries ont une morphologie habituellement typique de type bacilles à Gram négatif de 2-3  $\mu$  de long sur 0,6  $\mu$  de large, généralement polymorphes.

Les espèces mobiles les plus nombreuses le sont grâce à une ciliature péritriche.

Certaines sont immobiles (*Klebsiella*, *Shigella*, *Yersinia pestis*).

La présence d'une capsule visible au microscope est habituelle chez les *Klebsiella*.

La plupart des espèces pathogènes pour l'homme possèdent des *fimbriae* ou *pili* qui sont des facteurs d'adhésion.

### **4.2. Caractères cultureux :**

Les entérobactéries poussent facilement sur les milieux ordinaires en 24 heures à 37°C en aérobiose et en anaérobiose.

Leurs exigences nutritionnelles sont, en général, réduites et la plupart se multiplient en milieu synthétique avec une source de carbone simple comme le glucose.

Sur milieux gélosés, les colonies d'entérobactéries sont habituellement lisses, brillantes, de structure homogène (type « smooth » ou S). Cet aspect peut évoluer après cultures successives pour donner des colonies à surface sèche rugueuse (type « rough » ou R).

Les *Klebsiella* forment des colonies souvent très muqueuses, larges et luisantes.

Les *Proteus* ont tendance à envahir la gélose et à y former un tapis uniforme.

En milieu liquide, les entérobactéries occasionnent un trouble uniforme du bouillon.

## **5. Etude des principaux genres :**

### **5.1 *Escherichia coli* :**

Hôte normal de l'intestin et des animaux, c'est l'espèce aérobie la plus représentée dans le tube digestif. La présence de colibacilles ou espèces voisines dans l'eau est un témoin de contamination fécale [7 ,8 ,10].

*Escherichia coli* exprime les caractères généraux des entérobactéries :

-Fermente le lactose, -production d'indole (milieu kligler), -gazogène, -souvent pas de production de H<sub>2</sub>S, -uréase négative, -pas d'utilisation de citrate et pas de formation d'acétoïne

Il existe différents pathotypes *d'Escherichia coli* responsables d'infections intestinales :

- Enterotoxinogen *Escherichia coli* (ETEC) : responsable de la « diarrhée des voyageurs » ou « turista » et des syndromes épidémiques dans les pays du Tiers-monde ;

- Enteroïnvasive *Escherichia coli* (EIEC) : encore appelé *Escherichia coli*

*Shigella-like*, responsable de syndromes dysentériques avec invasion de la muqueuse intestinale ;

- Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) : responsable de diarrhées sanglantes liées à la production de toxines ;

- Enteropathogen *Escherichia coli* (EPEC) : responsable de gastro-entérites infantiles.

### **5.2 *Shigella* [7,8] :**

Les shigelles sont des bactéries strictement humaines. Elles ne font pas partie de la flore intestinale normale. On ne les retrouve que chez les malades, les convalescents et les rares porteurs sains. Elles sont responsables de l'historique « dysenterie bacillaire » qui décimait les armées en campagne.

Actuellement, elles sont la cause chez l'adulte de colites infectieuses et chez l'enfant de gastro-entérites sévères avec diarrhée mucopurulente et sanglante, fièvre et déshydratation.

La morphologie des shigelles est celle des entérobactéries. Elles sont toujours immobiles mais animées de mouvements pendulaires sur place. Cependant, la plupart des caractères biochimiques sont négatifs.

### **5.3 *Klebsiella* [7,11] :**

Au sein des entérobactéries, les bactéries du genre *Klebsiella* se distinguent par leur immobilité constante, leur groupement en diplobacilles généralement encapsulés.

On distingue cependant plusieurs espèces mais *Klebsiella pneumoniae* est la plus fréquemment retrouvée en clinique humaine.

- ***Klebsiella pneumoniae***

Connue autrefois sous le nom de pneumobacille de Friedlander, *Klebsiella pneumoniae* est une bactérie commensale de l'intestin, des voies respiratoires et des animaux.

Chez l'homme, elle est l'agent des pneumopathies aiguës, d'angines, d'otites, de cystites et d'affections rénales.

Ce sont des bactéries à Gram négatif immobiles capsulés, surtout au sortir de l'organisme, très polymorphes.

Sur gélose : les colonies de type mucoïde ont un aspect caractéristique ; elles sont volumineuses (4 mm de diamètre), bombées, brillantes, opaques et souvent confluentes.

En bouillon, on note la formation d'un trouble dense avec colorette visqueuse.

*K. pneumoniae* est en général :

- Gazogène, -fermente le lactose, -possédant une catalase, -urée positive, -indole négative et, -VP positive (Réaction Voges-Proskauer) ou production d'acétoïne.

#### **5.4 *Proteus-Providencia* [7,8] :**

Au sein de la famille des *Enterobacteriaceae*, le groupe *Proteus-Providencia* se distingue essentiellement par les deux caractères suivants :

- présence d'un tryptophane désaminase ;
- envahissement constant de la gélose nutritive.

Le groupe *Proteus-Providencia* est divisé en deux genres :

- le genre *Proteus* avec : *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* ;
- le genre *Providencia* : *Providencia stuartii*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*.

Hôtes normaux du tube digestif de l'homme et des animaux, elles peuvent dans certains cas se montrer pathogènes et provoquer des infections très diverses:

Entérites, cystites, otites, méningites.

Ces infections sont de plus en plus fréquentes, *Proteus* étant résistant à la plupart des antibiotiques en particulier la colistine.

La morphologie est celle des entérobactéries mais le polymorphisme est très accentué (d'où le nom *Proteus*).

Il faut rappeler un phénomène caractéristique du groupe *Proteus-Providencia* : l'envahissement des milieux solides. Il consiste en un envahissement progressif de toute la surface du milieu par vagues concentriques partant du point d'inoculation.

### **5.5 *Enterobacter* [8] :**

Ce sont des entérobactéries VP positive (production d'acétoïne) comprenant plusieurs espèces :

- *Enterobacter cloacae* est l'espèce type
- *Enterobacter aerogenes*
- *Enterobacter gergoviae*
- *Enterobacter agglomerans*
- *Enterobacter sakazakii*

Présents dans l'environnement, les *Enterobacter* sont également des commensaux du tube digestif de l'homme et des animaux. Ce sont des pathogènes opportunistes responsables, en milieu hospitalier surtout, d'infections urinaires, de bactériémies, de méningites ou de suppurations diverses.

Ce sont des entérobactéries mobiles, capsulées ou non. Sur gélose, les colonies sont brillantes, opaques, souvent d'aspect assez gras.

Les principaux caractères biochimiques sont :

- gaz en glucose, -urée négative et -indole négative.

### **5.6 *Salmonella* [7,8] :**

Présents dans l'eau et dans diverses denrées alimentaires, les Salmonelles sont pathogènes, soit exclusivement pour l'homme (*Salmonella typhi*), soit exclusivement pour l'animal (*Salmonella abortus ovis*).

Chez l'homme, elles sont responsables de la fièvre typhoïde et de gastro-entérites.

La morphologie est celle des entérobactéries. Certaines souches habituellement mobiles peuvent à l'isolement se présenter sous forme immobile.

Les colonies mesurent en général 1,5 à 3 mm après 24 heures à 37°C et apparaissent lors de l'isolement sous forme S.

La plupart des salmonelles sont :

- H<sub>2</sub>S positive (sauf *paratyphi* A), -indole négative, - Citrate négative (sauf *paratyphi* B), - Uréase négative.

## **B. Les bacilles à Gram négatif non fermentaires :**

### **1. Définition :**

Les bacilles à Gram négatif non fermentaires sont des bactéries aérobies strictes qui se développent habituellement sur milieu ordinaire et qui sont caractérisées

par un mode de production énergétique ne faisant pas intervenir la fermentation [12,13].

## **2. Habitat :**

Environ 15 % de tous les bacilles Gram négatif se développant en aérobiose, isolés dans les laboratoires de bactériologie médicale, sont des non fermentaires.

Deux espèces : *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* représentent jusqu'à 75 % de ces isolements.

Ces germes sont pour la plupart des pathogènes opportunistes dont l'habitat naturel est le milieu extérieur [12,13].

## **3. Classification :**

Les bacilles à Gram négatif non fermentaires sont à l'heure actuelle mieux classées grâce à de nombreuses études génétiques ADN-ADN ou ARN-ADN [12].

Nous pouvons distinguer un certain nombre de genres [14] :

- *Pseudomonas*- *Burkholderia*- *Ralstonia*- *Comamonas*- *Brevundimonas*  
*Sphingomonas*- *Stenotrophomonas*- *Chryseomonas*- *Flavimonas*- *Shewanella* -  
*Acinetobacter*- *Chryseobacterium*- *Flavobacterium*- *Weeksella*- *Alcaligenes*-  
*Sphingobacterium*- *Agrobacterium*.

## **4. Caractères bactériologiques :**

### **4.1. Caractères morphologiques [12,15] :**

Les bacilles à Gram négatif se présentent sous forme de bacilles longs et fins à extrémité effilée (*Pseudomonas*) mais également sous forme de diplobacilles à extrémité arrondie avec des formes coccoïdes et longues (*Acinetobacter*).

Ils sont immobiles (*Acinetobacter*) ou mobiles.

#### **4.2. Caractères culturaux :**

En général, les bacilles à Gram négatif non fermentaires croissent sur milieux simples comme la gélose Trypto-Caséine Soja (TSA) et la gélose lactosée de Drigalski à 30°C et souvent à 37°C, avec un temps d'incubation de 48 à 72 heures pour que les colonies soient repiquables.

Certaines de ces bactéries élaborent des pigments :

- la pyocyanine, pigment bleu-vert, est pathognomonique de *Pseudomonas aeruginosa*.
- des pigments allant du jaune pâle au jaune orangé peuvent être produits par diverses espèces au sein des genres *Pseudomonas*, *Flavobacterium* et *Xanthomonas*.

### **5. Etude des principaux genres :**

#### **5.1 *Pseudomonas* [8, 13,14] :**

Ce sont des bacilles à Gram négatif, aérobies stricts, possèdent une oxydase, non fermentaires, mobiles par une ciliature polaire (quelques exceptions), respirant ou non les nitrates, oxydant ou non le glucose, accumulant ou non du polybétahydroxybutyrate (PHB).

Les espèces les plus fréquemment isolées en milieu médical sont :

*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas fluorescens*,  
*Pseudomonas putida*.

- *Pseudomonas aeruginosa*

Communément appelé bacille pyocyanique (mot grec : bacille agent du pus bleu), c'est la principale espèce du genre *Pseudomonas* de par sa fréquence et sa présence dans de nombreuses niches écologiques (eaux, végétaux, sols).

C'est un petit bacille fin, à Gram négatif, mobile grâce à une ciliature de type polaire monotriche en « vol de moucheron », oxydase positive.

La culture de *P aeruginosa* sur gélose au sang TSA, est caractérisée par une odeur aromatique et la production de pigments (pyocyanine, pyoverdine). Sur le milieu Kligler-Hajna, on observe le brunissement de la pente et l'aspect métallisé de la culture [15].

*P. aeruginosa* est le type même des bactéries opportunistes pathogènes chez l'immunodéprimé ou après un traumatisme grave ou chez les brûlés.

Les souches plus particulièrement pathogènes sont productrices de :

- cytotoxine nécrosante ;
- exotoxines protéiques (A, S, TetU) [16].

## **5.2 *Acinetobacter* [14, 17,18] :**

Les bactéries du genre *Acinetobacter* qui appartiennent à la famille des *Moraxellaceae* et *Acinetobacter baumannii* est l'espèce la plus fréquemment identifiée dans les infections humaines. Ce bacille à Gram négatif ubiquiste par excellence, dont l'Homme constitue un réservoir avec la peau comme support majoritaire est principalement identifié dans le sol et l'eau.

La morphologie particulière d'*Acinetobacter* permet, presque à coup sûr, d'orienter correctement leur identification.

L'examen au microscope optique de culture en milieux liquides peptonés simples, montre des diplobacilles à extrémités arrondies, toujours immobiles, isolés en courtes chaînettes, accompagnés de formes de cocci plus ou moins nombreux, plus rarement de formes allongées et massues dites « formes souffrantes » dont la formation serait favorisée par l'agitation des cultures.

*Acinetobacter* croissent bien sur les milieux de culture de routine avec une température optimale de 33 à 35°C, seule *Acinetobacter baumannii* à croître à 44°C.

Sur gélose de Drigalski, les colonies d'*Acinetobacter* ne fermentent pas le lactose, elles sont lisses, à bordure nette.

Sur TSA, les colonies présentent le même aspect, avec une réaction d'oxydase négative et une réaction de catalase positive.

*A. baumannii* est un pathogène opportuniste qui peut être responsable d'infections sévères malgré sa faible virulence, en particulier chez les patients immunodéprimés.

### **5.3 *Stenotrophomonas* [8,14] :**

*Stenotrophomonas maltophilia* : c'est une bactérie ubiquiste et est responsable d'infections nosocomiales, principalement chez les immunodéprimés.

Par sa fréquence, *S. maltophilia* est la seconde espèce de *Pseudomonas* isolée en milieu hospitalier après *Pseudomonas aeruginosa*.

C'est un bacille aérobie strict, assez fin, de longueur moyenne, polymorphe avec une ciliature polaire multitriche.

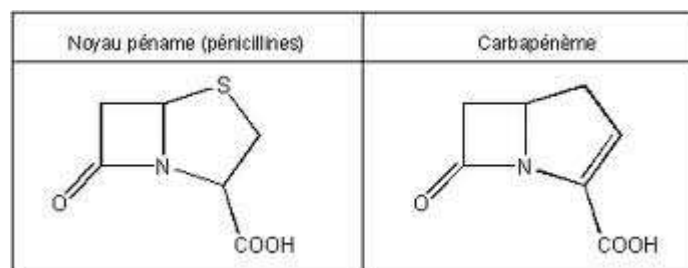
### III. Carbapénèmes

#### 3.1 Définition :

Les carbapénèmes, derniers antibiotiques de la classe des bêtalactamines, ont un très large spectre antibactérien et possèdent une grande stabilité vis-à-vis de la quasi-totalité des bêtalactamases. Pour cette raison, ils font partie des antibiotiques utilisés en première ligne au cours du traitement probabiliste des infections nosocomiales sévères [5]. Comme toutes les autres bêtalactamines, les carbapénèmes sont des antibiotiques «temps-dépendant» [19].

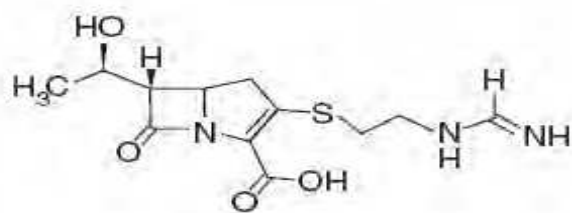
#### 3.2 Structure chimique :

Les carbapénèmes utilisés aujourd'hui dérivent de la thiénamycine, molécule isolée en 1976 à partir de *Streptomyces cattleya*. Leur cycle de base diffère de celui des pénicillines par la présence d'une double liaison et l'absence d'atome de soufre dans le cycle [5].

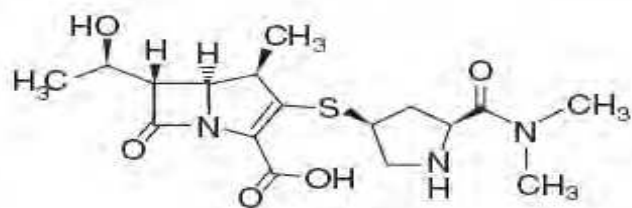


**Figure 2 :** Structure chimique du noyau pénème et carbapénème.

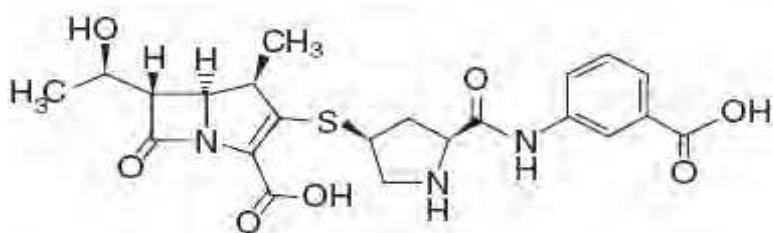
Les Carbapénèmes possèdent en plus sur le carbone 6 un groupement trans hydroxyéthyle à la place du groupement cis amino-acyl portés par les autres bêtalactamines. Ce groupement assure une stabilité importante vis-à-vis de l'action d'une grande variété de bêtalactamases [20].



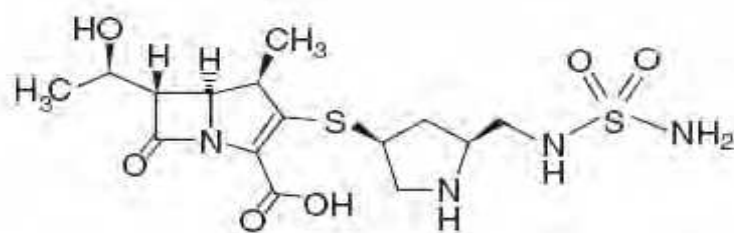
Imipenem



Meropenem



Ertapenem



Doripenem

**Figure 3** : Structure chimique de l'imipénème, méropénème, ertapénème et doripénème [21,22].

### 3.3 Propriétés pharmacocinétiques :

**Tableau II : Propriétés pharmacocinétiques des carbapénèmes [5-21-22-24].**

PROPRIETES	IMIPENEME	MEROPENEME	ERTAPENEME	DORIPENEME
Demi-vie (H)	1	1	3.8-4.4	1
Nbre adm. /J	3	3	1	3
Pic sérique (µg /ml)				
0.5g IV	40	25-35	70-85	-
1.0g IV	70	55	145-175	20
Vd (l/kg)	0,23-0,31	0,23-0,35	8,2	0,24
% liaison protéique	20	2	85-90	9
Voie d'élimination	Rénale (60-70% actif)	Rénale (70% actif)	Rénale (44% actif)	Rénale (75% actif)

**H**=heure /**Nbre adm. /j**=nombre d'administration par jour / **IV**=intraveineuse /  
**%**=pourcentage/ **Vd**= Volume de distribution.

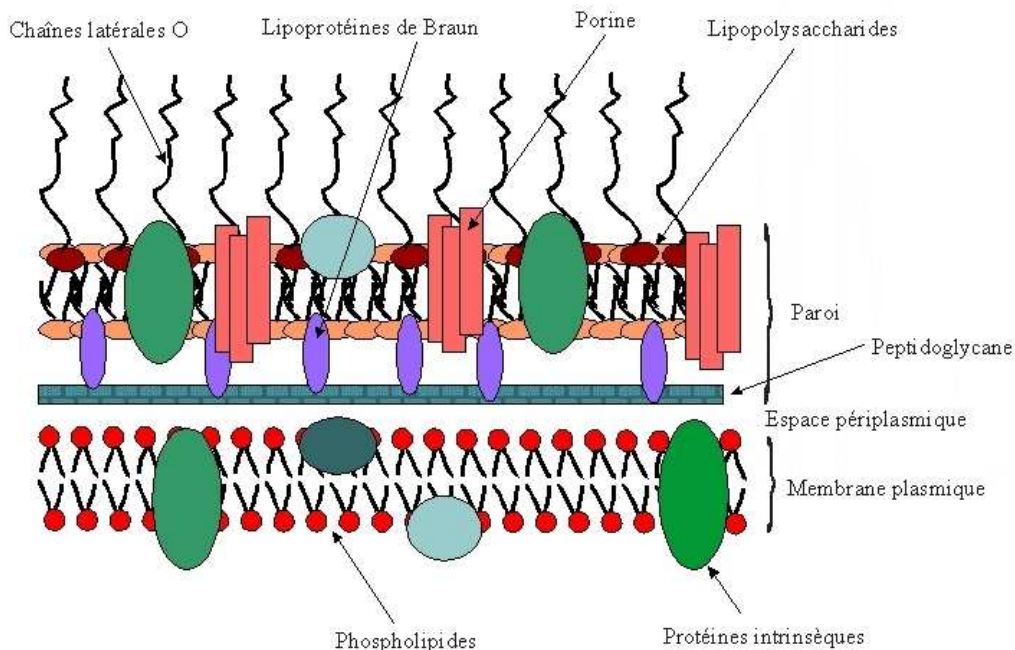
Les principales caractéristiques pharmacocinétiques sont indiquées sur le tableau ci-dessus.

Les carbapénèmes doivent être séparés en deux catégories différentes [24]. D'une part, l'imipénème, le méropénème et le doripénème ont une demi-vie de l'ordre d'une heure, un volume de distribution « moyen », une liaison aux protéines faible et un pourcentage d'excrétion urinaire inchangé voisin de 70% et, d'autre part l'ertapénème qui se comporte différemment avec une demi-vie 4 fois plus longue permettant une administration en une dose quotidienne, un volume de distribution très élevé, une liaison forte aux protéines (de l'ordre de 85 à 90%) et une élimination rénale pour 44% seulement sous forme inchangée.

### **3.4 Mécanisme d'action et activité in vitro :**

A l'instar des autres bêtalactamines, les carbapénèmes exercent leur activité bactéricide en se liant aux protéines de liaison des pénicillines (PLP) inhibant ainsi l'étape de transpeptidation nécessaire à la synthèse du peptidoglycane, constituant principal de la paroi bactérienne [23]. Contrairement aux céphalosporines et aux aminopénicillines qui se lient principalement à la PLP3, les carbapénèmes ont pour cibles privilégiées les PLP1a, 1b et 2, avec pour conséquence une lyse sans filamentation préalable et une moindre libération d'endotoxine par les bacilles à Gram négatif.

## La paroi des bactéries Gram négatif



**Figure 4** : Représentation schématique de la paroi des bacilles à Gram négatif.

Les Carbapénèmes ont en commun d'être actifs sur les bactéries à Gram négatif et les bactéries à Gram positif incluant les bactéries aérobies et anaérobies [24].

Les différentes molécules de la classe des carbapénèmes ont un spectre très voisin [24], à l'exception notable de l'ertapénème qui n'inclue pas dans son spectre les souches de *P.aeruginosa* et *A. baumannii*.

En revanche, les carbapénèmes sont tous inefficace sur *Stenotrophomonas maltophilia* par production naturelle d'une métallo-bêta-lactamase et les Staphylocoques résistants à la méticilline. Concernant les entérocoques, aucun carbapénème n'est actif sur *Enterococcus faecium*, et seul l'imipénème conserve une certaine activité vis-à-vis d'*Enterococcus faecalis*.

**Tableau III : Spectre d'action des carbapénèmes [1,6]**

FORM, AFFINITE TINCTORIAL ET METABOLISME	COCCI A GRAM POSITIF ET NEGATIF	BACILLE A GRAM NEGATIF	ANAEROBIES
Espèces bactériennes	<i>Staphylocoques,</i> <i>Streptocoque,</i> <i>Entérocoques,</i> <i>Neisseria,</i> <i>Moraxella</i> <i>cattaharis</i>	Entérobactéries, <i>Haemophilus,</i>  Bacilles non fermentant tels <i>Acinetobacter,</i> <i>Pseudomonas</i>	<i>Clostridium,</i> <i>Bacteroides,</i> <i>Fusobacterium</i>

Les bactéries ayant une résistance naturelle aux carbapénèmes [6] sont :

- *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline;
- *Enterococcus faecium* ;
- *Corynebacterium*;
- *Lactobacillus sp*;
- *Stenotrophomonas maltophilia*;
- *Aeromonas*.

## **IV. Mécanismes de résistance aux carbapénèmes**

Différents mécanismes de résistance sont apparus, conduisant parfois à des impasses thérapeutiques. En effet, les bacilles à Gram négatif sont aujourd'hui capable de neutraliser l'action de ces antibiotiques en (i) diminuant la perméabilité de sa membrane externe, (ii) surproduisant différents systèmes d'efflux actifs, (iii) modifiant ses PLP ou encore (iv) produisant des enzymes inactivatrices.

### **4.1 Modification des Protéines Liant des Pénicillines :**

Chez les entérobactéries, des souches de *Proteus mirabilis* résistantes à l'imipénème et au mécillinaam ont été observées suite à une perte d'affinité de la PLP2 et à une diminution de la quantité de PLP1a [26]. Cependant, ce type de mécanisme reste très rare chez cette espèce bactérienne. Chez *A. baumannii*, le rôle de la perte ou de la diminution d'expression de la PLP2 dans la résistance aux carbapénèmes a été suggéré [27].

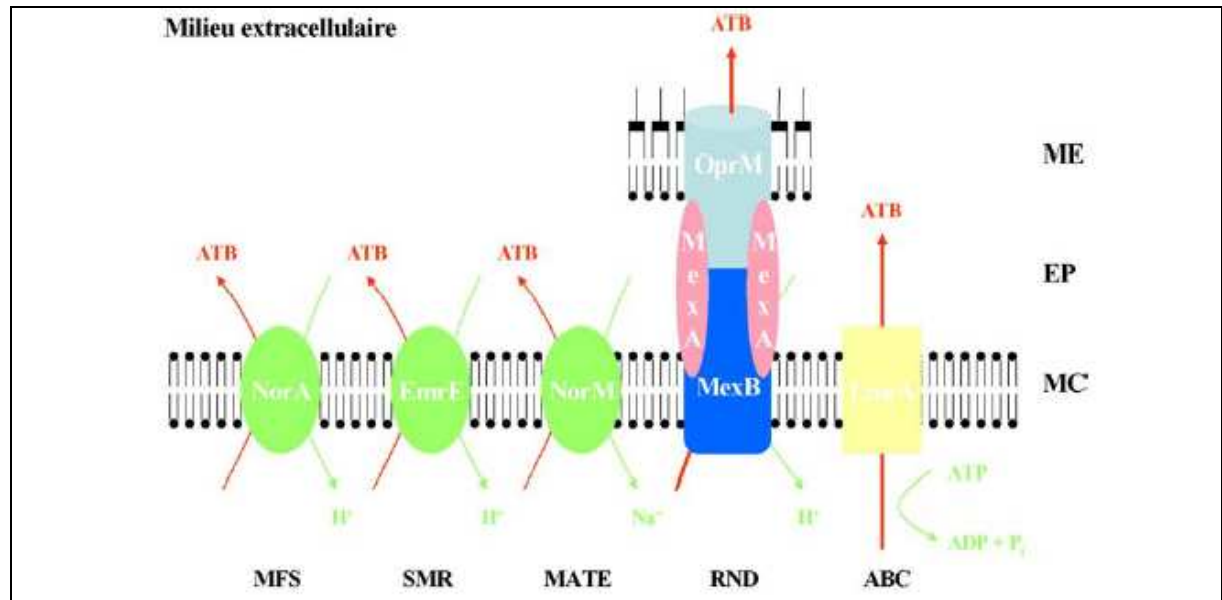
### **4.2 Système d'efflux [28] :**

Constitué d'un ensemble de protéines, ce système est responsable de l'équilibre physico-chimique du milieu intracellulaire en s'opposant à l'accumulation de substances naturelles ou synthétiques toxiques c'est-à-dire le transport de substances nutritives et l'export de substances toxiques.

Il existe 5 grandes familles de pompes d'efflux décrites chez les bactéries en général:

- ✓ ABC (ATP binding cassette) transporteurs ;

- ✓ RND (resistance nodulation cell division) ;
- ✓ MFS (major facilitator superfamily) ;
- ✓ SMR (small multidrug resistance) ;
- ✓ MATE (multiantimicrobial extrusion) (**fig. 5**).

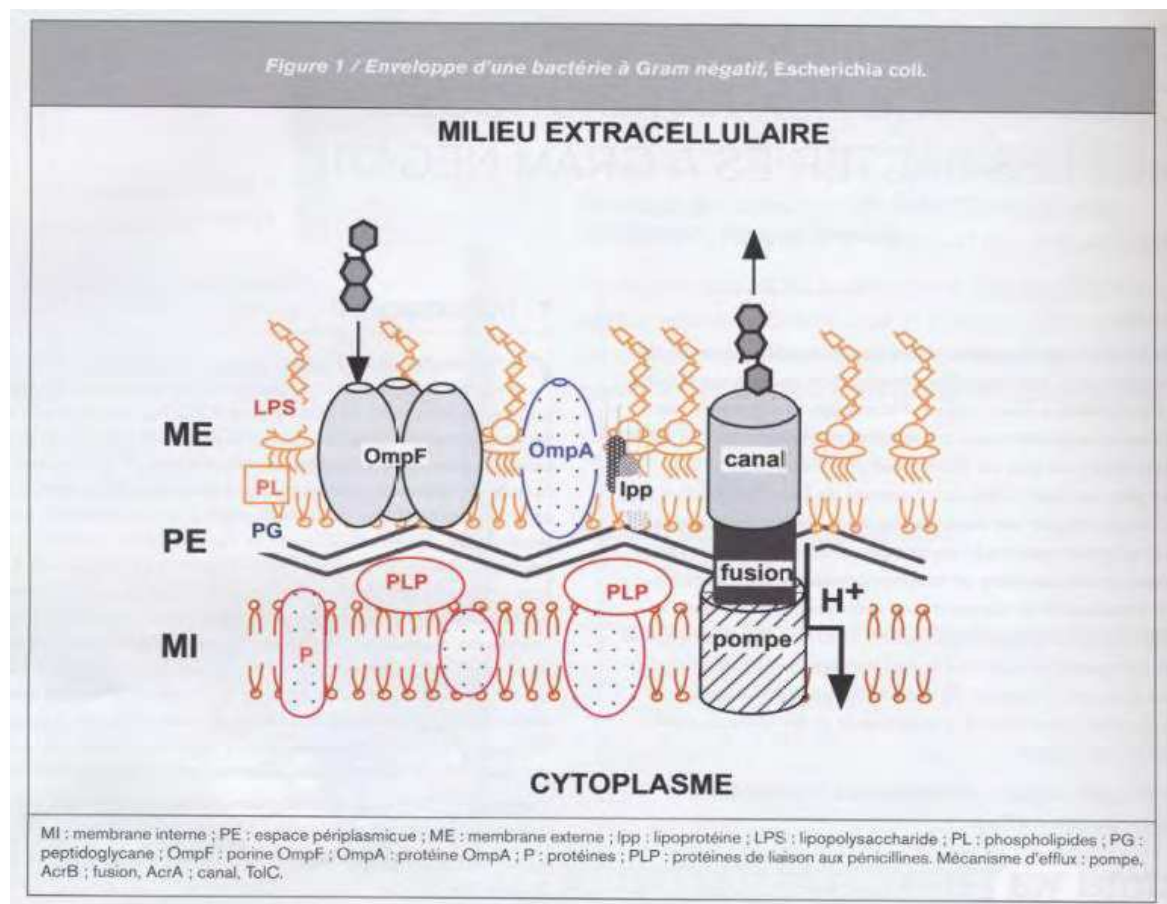


**Figure 5** : Représentation schématique des différentes familles de systèmes d'efflux actif.

**MFS** ou major facilitator superfamily ; **SMR** ou small multidrug resistance ; **MATE** ou multidrug and toxic compound extrusion ; **RND** ou resistance-nodulation cell division avec **MexA** (membrane fusion protein) et OprM(outer membrane factor) ; **ABC** ou ATP- binding cassette. **ME, EP** : membrane externe et espace périplasmique des bactéries à Gram négatif ; **MC** : membrane cytoplasmique ; **ATB** : antibiotique substrat.

Chez *P. aeruginosa* et *A. baumannii*, c'est le système tripartite complexe RND qui est représenté. Il est essentiellement composé :

- ✓ D'une protéine insérée dans la membrane cytoplasmique qui fournit l'énergie au transport ;
- ✓ D'une lipoprotéine périplasmique qui assure la liaison et la fusion qui s'ensuit ;
- ✓ Le canal protéique dans la membrane externe libérant la molécule dans le milieu extracellulaire [27]. (fig.6)



**Figure 6** : structures des pompes impliquées dans le système d'efflux actifs des bacilles à Gram négatif [28].

Ce système chez *P. aeruginosa* est composé du canal OprM (outer membrane factor), de la protéine de fusion MEX A (membrane fusion protein) et de la pompe d'expulsion MEX B ; on parle du complexe MEX AB/OprM. (**fig.4**)

L'hyperproduction de ce système rendant la souche intermédiaire ou résistante aux carbapénèmes. Lorsqu'elle s'accompagne à d'autres mécanismes (perte de porine OprD ou l'hyperproduction de la céphalosporinase AmpC).

Par ailleurs, chez *A. baumannii* la surexpression du système d'efflux AdeABC semble pouvoir affecter l'activité des  $\beta$ -lactamines, en particulier en association à d'autres mécanismes.

### **4.3 Porines [18, 29,30] :**

Pour atteindre leurs cibles situées au niveau de la membrane interne, les  $\beta$ -lactamines doivent, en tout premier lieu, franchir la membrane externe. Chez *Pseudomonas aeruginosa*, la protéine OprF, très conservée, Et la porine OprD1 permet, quant à elle, la diffusion relativement faible de l'imipénème.

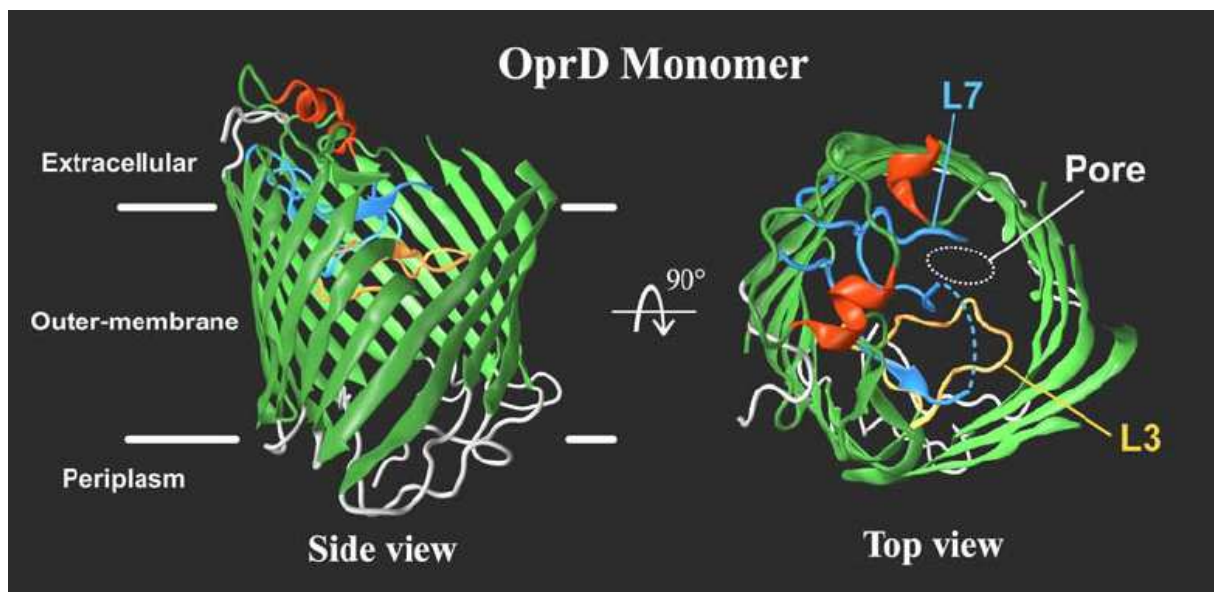
Par ailleurs, la porine OprD2 assure la diffusion d'acides aminés basiques et de carbapénèmes tels que l'imipénème. Des études de modélisation ont mis en évidence que ces solutés interagissent avec 8 larges boucles (nommées L2 à L3) de la porine exposée à la surface cellulaire (**fig.7**). Les boucles L2 et L3 permettent la reconnaissance des acides aminés et de l'imipénème alors que les boucles L5, L7 et L8 celle du méropénème.

L'absence d'OprD2 ou son dysfonctionnement entraîne chez *P. aeruginosa* une résistance sélective aux carbapénèmes (**fig. 8**).

Chez *A. baumannii*, une protéine de membrane est aussi responsable de la résistance à l'imipénème et au méropénème chez les souches multi-résistantes ; l'inactivation d'un gène codant pour une porine dénommée CarO est à la base de cette résistance.

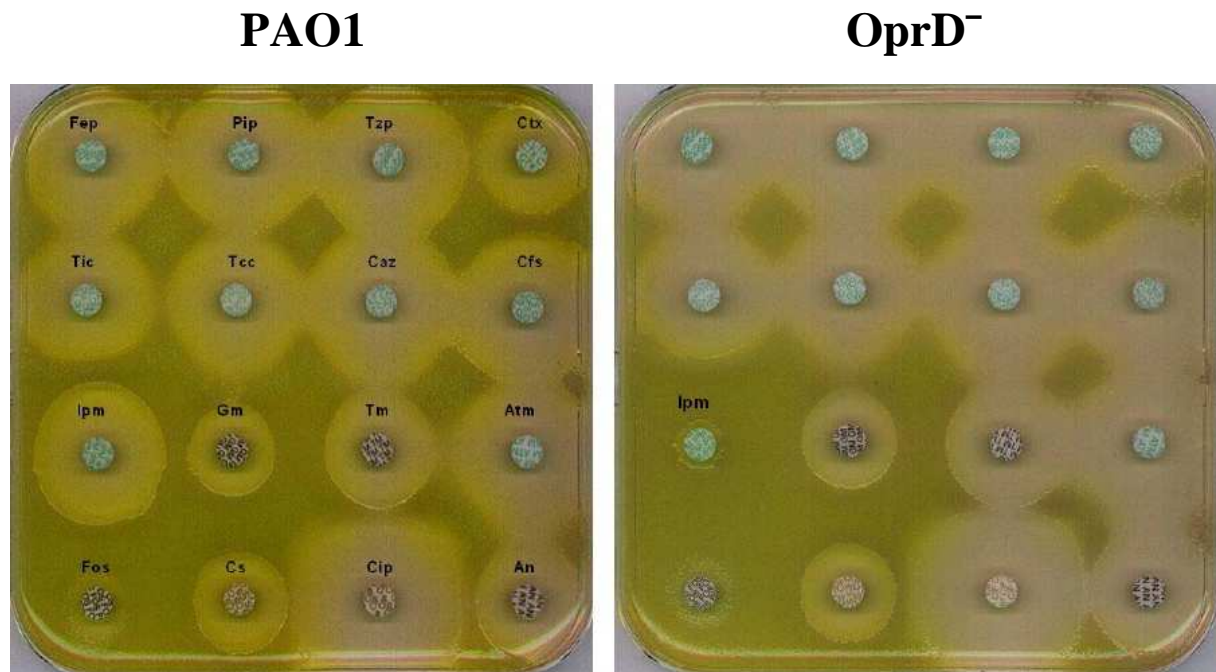
La production d'enzymes à large spectre (céphalosporinase hyperproduite ou BLSE) associée à une imperméabilité par altération de porines est la cause la plus fréquente de la résistance à l'imipénème en France chez les entérobactéries. En effet, la sensibilité des bacilles à Gram négatif aux bêtalactamines dépend en partie du nombre de porines fonctionnelles.

L'altération des porines par mutation (modification structurale d'une porine essentielle ou plus fréquemment diminution quantitative des porines) est donc à l'origine de résistances acquises aux  $\beta$ -lactamines [31].



**Figure 7 :** Structure d'un monomère de la porine OprD.

Les boucles L3 et L7 intervenant dans la reconnaissance des acides aminés, de l'imipénème et du méropénème apparaissent sur la vue du dessus (Top view).



**Figure 8 :** AntibioGrammes de la souche sauvage PAO1 et d'une souche déficiente en porine OprD.

La souche OprD présente une réduction du diamètre de la zone d'inhibition autour de l'imipénème(**Imp**).

**Fep** :céfépime, **Pip** :pipéracilline, **Tzp** :pipéracilline/tazobactam,  
**Ctx** :céfotaxime, **Tic** :ticarcilline ; **Tcc** :ticarcilline/acide calvulanique,  
**Caz** : ceftazidine, **Cfs** :cefsulodin, **Gm** :gentamicine, **Tm** :tobramycine,  
**Atm** :aztréonam, **Fos** :fosfomycine, **Cs** :colistine, **Cip** :ciprofloxacine,  
**An** :amikacine.

#### **4.4 Les carbapénèmases [32] :**

La production d'enzymes hydrolytiques est le mécanisme de résistance prédominant vis-à-vis des bêtalactamines chez les bacilles à Gram négatif. Selon la classification d'Ambler, il existe quatre catégories de bêtalactamases [33] : la classe A (pénicillines de type sérine protéases, inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam); la classe B (métallo-enzymes, dont le site actif contient un ion zinc, résistantes à l'acide clavulanique mais inhibées par l'EDTA: Acide Ethylène Diamine Tétra acétique); la classe C (céphalosporinases insensibles à l'acide clavulanique mais inhibées par la cloxacilline) et la classe D (oxacillines hydrolysant la cloxacilline et peu inhibées par l'acide clavulanique). Les carbapénèmases constituent une famille très composite, définie sur la base d'un spectre enzymatique (hydrolyse d'au moins un carbapénème disponible) et non sur une base structurale. Ces carbapénèmases sont ainsi retrouvées au sein des classes A, B et D d'Ambler (Tableau IV).

##### **4.4.1 Classification :**

###### **❖ Carbapénèmases de classe A :**

Décrites au milieu des années 1980, les Carbapénèmases de classe A ont tout d'abord été rapportées plusieurs souches d'entérobactéries nosocomiales comme *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* ou *Klebsiella spp.* De façon sporadique ou lors de petites épidémies [34]. Il existe des Carbapénèmases de classe A chromosomiques (SME, NMC et IMI) et d'autres de support

plasmidique (KPC, GES) [35,36]. SME-1 fut identifiée en 1982 en Angleterre chez deux souches de *S. marcescens* [36,38]. Puis les enzymes SME-2 et SME-3 ont été rapportées de façon sporadique aux États-Unis [36,38], tandis que IMI et NMC-A l'ont été dans de rares isolats cliniques d'*E. cloacae* aux États-Unis, en France et en Argentine [39].

Ces trois gènes de Carbapénèmases n'ont été que rarement décrits, probablement du fait de leur localisation chromosomique, sans association évidente avec un élément génétique mobile.

Les enzymes de type GES sont initialement des BLSE dont seuls quelques variants touchent les Carbapénèmases. Ces Carbapénèmases de type GES (GES-2,-4,-5et-6) ont été identifiées dans le monde entier de façon sporadique ou lors de petites épidémies chez *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* et *E. cloacae*. Leur structure est très similaire à la BLSE GES-1. L'élargissement du spectre aux carbapénèmes, qu'elles hydrolysent relativement faiblement, ne s'explique que par des changements ponctuels d'acides aminés [35,36].

Les Carbapénèmases de classe A les plus fréquentes et les plus menaçantes, du fait de leur pouvoir de dissémination important, sont les carbapénèmases de type KPC (KPC-2 à KPC-8) [40]. La première souche productrice de KPC (KPC-1=KPC-2) a été identifiée en 1996 en Caroline du Nord aux États-Unis dans une souche de *K. pneumoniae*. Ce sont des enzymes plasmidiques, ce qui leur a permis de diffuser dans de nombreuses espèces comme *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, et même *P. aeruginosa* et *A. baumannii* [41,42]. Le spectre d'hydrolyse des KPC comprend toutes les  $\beta$ -

lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames), mais les activités des céphamycines et de la ceftazidime sont peu modifiées.

Parmi les céphalosporines de troisième génération, les KPC hydrolysent le plus efficacement le céfotaxime. L'activité des KPC est partiellement inhibée par l'acide clavulanique et le tazobactam, ce dernier étant le plus efficace [41]. En l'absence d'autres mécanismes de résistance associés, les KPC confèrent un degré de résistance variable aux carbapénèmes, et peuvent être confondues avec les BLSE, surtout lors de l'analyse d'un antibiogramme en diffusion.

#### ❖ Carbapénémases de classe B :

Les métallo- $\beta$ -lactamases (MBL) ont un large spectre d'activité et hydrolysent toutes les  $\beta$ -lactamines en dehors de l'aztréonam. Ces enzymes comportent au niveau de leur site actif un ion zinc essentiel à leur activité, d'où l'effet inhibiteur d'agents chélateurs de cations divalents comme l'EDTA [43].

Les premières MBL identifiées étaient des enzymes chromosomiques présentes chez des bactéries de l'environnement ou des pathogènes opportunistes comme *Bacillus cereus*, *Aeromonas spp.*, *S. maltophilia* ou *Bacteroides fragilis*.

Ces gènes chromosomiques de MBL ne semblent pas transférables, et leur prévalence est directement liée à celle des espèces productrices [35]. L'isolement de MBL transférables est, en revanche, de plus en plus fréquent. Il existe de nombreuses variétés de MBL regroupées dans plusieurs familles: VIM, IMP, GIM, SIM, SPM ou NDM [44,45].

IMP-1 a été isolée pour la première fois au Japon en 1990 sur un plasmide conjugatif dans une souche de *P. aeruginosa* [32], puis a rapidement diffusé chez les entérobactéries et *A. baumannii* partout dans le monde [32,46]. Actuellement, près d'une trentaine de variants d'IMP ont été décrits à travers le monde.

VIM-1 a été isolée pour la première fois en 1997 en Italie à Vérone dans une souche de *P. aeruginosa* [47]. La famille VIM est actuellement constituée de 27 membres. Ces MBL sont principalement retrouvées chez *P. aeruginosa*, mais ont également été décrites chez de nombreuses entérobactéries, en particulier *K. pneumoniae*.

L'enzyme VIM-2 est la MBL la plus fréquemment isolée dans le monde [46]. Les autres familles de MBL, comme SPM, GIM ou SIM ont également été décrites de façon sporadique, mais ne semblent pas avoir diffusé au delà de leur pays d'origine [35].

Récemment, une nouvelle MBL transférable, NDM-1, a été décrite chez les entérobactéries, principalement *E. coli* et *K. pneumoniae*, en Inde et au Pakistan, mais également en Europe (Suède, Royaume-Uni, France, Pays-Bas, Allemagne), aux États-Unis, au Canada, en Australie, au Kenya, au sultanat d'Oman, et à Hong-Kong [45,48]. En Inde, NDM-1 a été récemment décrite chez *A. baumannii* [49].

### ❖ Carbapénèmases de classe D :

Les carbapénèmases de classe D : oxacillinases sont des pénicillinases, hydrolysent, par contre, beaucoup plus fortement les carbapénèmes et n'hydrolysent pas C3G (céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération [34].

La première carbapénémase de type OXA a été décrite en 1993, dans une souche d'*A. baumannii* multirésistant isolé en 1985 en Ecosse. Cette enzyme plasmidique fut nommée « *Acinetobacter* resistant to imipenem » (ARI-1), puis renommée OXA-23 après séquençage [50].

Il existe neuf sous-groupes de carbapénèmases de classe D, basés sur l'homologie des séquences protéiques (OXA-23, OXA-51, OXA-24, OXA-58, OXA-48, OXA-55, OXA-50, OXA- 62 et OXA-60).

OXA-48, décrite pour la première fois en Turquie chez *K. pneumoniae* [51].

À l'inverse des autres carbapénèmases de type OXA, principalement retrouvées chez *Acinetobacter spp*, le groupe OXA-48 n'a été décrit que chez les entérobactéries.

Les carbapénèmases de type OXA présentent une grande diversité de séquences protéiques, mais ont un spectre d'activité assez proche. Ces enzymes hydrolysent les aminopénicillines, les carboxypenicillines, et seulement partiellement l'imipénème malgré une grande affinité de l'enzyme pour ce substrat. Leur activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique ou le tazobactam. En l'absence d'autres mécanismes de résistance (autres  $\beta$ -

lactamases de type BLSE ou AmpC plasmidique, perte de porines, ou pompes à efflux), elles n'entraînent qu'une légère diminution de la sensibilité aux carbapénèmes [52].

**Tableau IV : Principales carbapénèmases acquises chez les bacilles à Gram négatif et diffusion géographique [35-46-48-49-53].**

symbole	Nom	Espèces impliquées	Diffusion géographique
<b>Classe A</b> GES	Guiana Extended Spectrum	Entérobactéries, <i>Pseudomonas</i>	Europe, Amérique du sud, Asie, Afrique
IMI	Imipenem-hydrolyzing $\beta$ -lactamase	Entérobactéries	Amérique du Nord, Asie
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	Entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i>	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie
NMC	Not metalloenzyme carbapenemase	Entérobactéries	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud
SME	<i>Serratia marcescens</i> enzyme	Entérobactéries	Europe, Amérique du Nord
<b>Classe B</b> GIM	German imipenemase	<i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i>	Europe
IMP	Active on imipenem	Entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i>	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie, Australie
NDM	New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase	Entérobactéries, <i>Acinetobacter</i>	Europe, Amérique du Nord, Asie, Australie, Afrique
SIM SPM	Seoul imipenemase Sao Paulo metallo- $\beta$ -lactamase	<i>Acinetobacter</i> , <i>Pseudomonas</i>	Asie, Amérique du Sud
VIM	Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase	Entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i>	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie, Australie, Afrique
<b>Classe D</b> OXA-48	Oxacillinase	Entérobactéries	Europe, Amérique du Sud, Asie, Afrique
OXA-23	Oxacillinase	Entérobactéries, <i>Acinetobacter</i>	Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie, Australie, Afrique

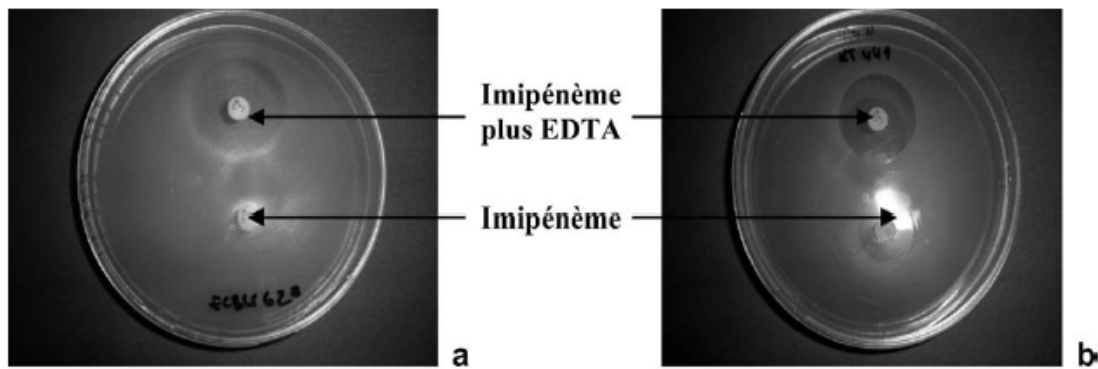
#### **4.4.2 Méthodes de détection des carbapénèmases [54] :**

La détection des bactéries productrices de carbapénèmases au laboratoire est un problème d'importance majeure pour le choix d'un schéma thérapeutique approprié et la mise en place des mesures de contrôle de la dissémination. Cependant, cette détection reste difficile, car devant la multitude de phénotypes, elle ne peut pas être uniquement basée sur le profil de résistance.

##### **4.4.2.1 Tests phénotypiques pour la détection de la production de carbapénémase :**

###### **a. Test d'hydrolyse rapide à l'EDTA [43] :**

Pour la détection spécifique des producteurs de MBL, ces tests sont basés sur la synergie entre les inhibiteurs de MBL comme l'EDTA, et les carbapénèmes. Ce test peut être réalisé à partir de disques (test de synergie sur doubles disques ou test de disque combiné) ou en utilisant les bandelettes E-test MBL (Biomérieux, France) commercialisées. Ce test est basé sur la possibilité qu'à l'EDTA de complexer le zinc et par conséquent d'inhiber l'action de l'enzyme (**fig.9**).



**Figure 9** : Recherche de métallob- $\beta$ -lactamases chez deux souches (a) d'*A.baumannii* et de (b) *P. aeruginosa*

Les souches dont le diamètre d'inhibition autour du disque IMP-EDTA était supérieur à celui obtenu avec le disque d'IMP seul ont été considérées comme souches productrices de MBL [43].

#### **b. Test à l'acide boronique :**

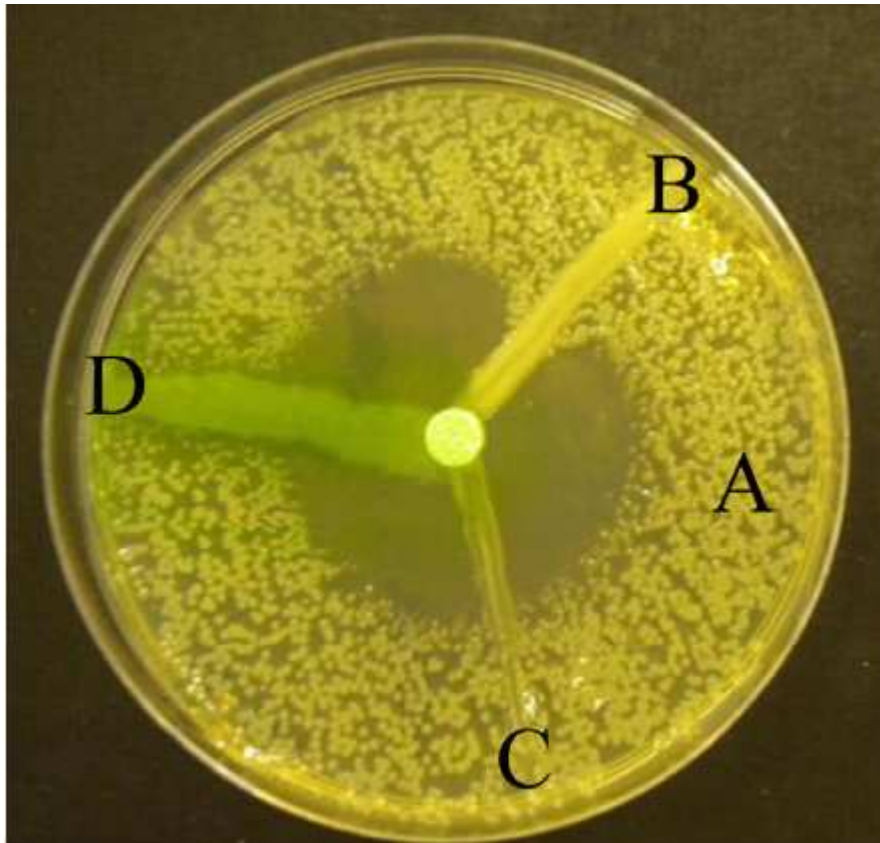
La détection de souches productrices de KPC ou autres carbapénèmases de classe A est basée sur l'effet inhibiteur de l'acide boronique. Le mécanisme d'inhibition n'est pas connu, mais il semble que les méthodes basées sur l'acide boronique montrent une très bonne sensibilité dans la détection des producteurs de KPC [54].

#### **c. Test de Hodge modifié :**

Le test de Hodge modifié (MHT) a été très utilisé comme méthode phénotypique générale de détection de la production de carbapénémase. Ce test est sensible

pour la détection des carbapénèmases, mais ne fournit pas d'information sur le type de carbapénémase mis en cause, (**fig.10**).

Enfin, les propriétés enzymatiques des carbapénèmases de classe D n'ont pas permis le développement de tests phénotypiques spécifiques pour leur détection. Ainsi, l'identification spécifique de tels organismes nécessite des techniques moléculaires (PCR spécifiques des gènes d'intérêt). Il est aussi important de noter que les tests phénotypiques sont non contributifs pour les souches coproduisant différentes classes de carbapénèmases [55].



**Figure10 :** Test de Hodge modifié.

Le test est basé sur l'inactivation d'un carbapénème par un organisme producteur de carbapénémase, qui permet à une souche indicatrice sensible aux carbapénèmes de croître à proximité d'un disque de carbapénème (ici le méropénème) le long d'une strie de la souche productrice de carbapénémases.

**A.** *Escherichia coli* sauvage (souche indicatrice). **B.** *K. pneumoniae* productrice d'OXA-48 (témoin positif). **C.** *Enterococcus faecium* (témoin négatif). **D.** souche testée (*P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes par perte de la porine D2 et hyperproduction de céphalosporinase).

#### **4.4.2.2 Détection des gènes de carbapénèmases par méthodes moléculaires [54,56] :**

Seules les méthodes moléculaires (PCR±séquençage ou hybridation sur puces à ADN) permettent, à l'heure actuelle, de caractériser de façon précise les enzymes produites. Ces méthodes sont réalisées en routine dans certains laboratoires cliniques spécialisés ou non, pour pallier aux problèmes de la détection phénotypique des micro-organismes producteurs de carbapénémase. Des kits commerciaux existent et permettent la détection des gènes codant les carbapénèmases, y compris directement à partir des échantillons cliniques.

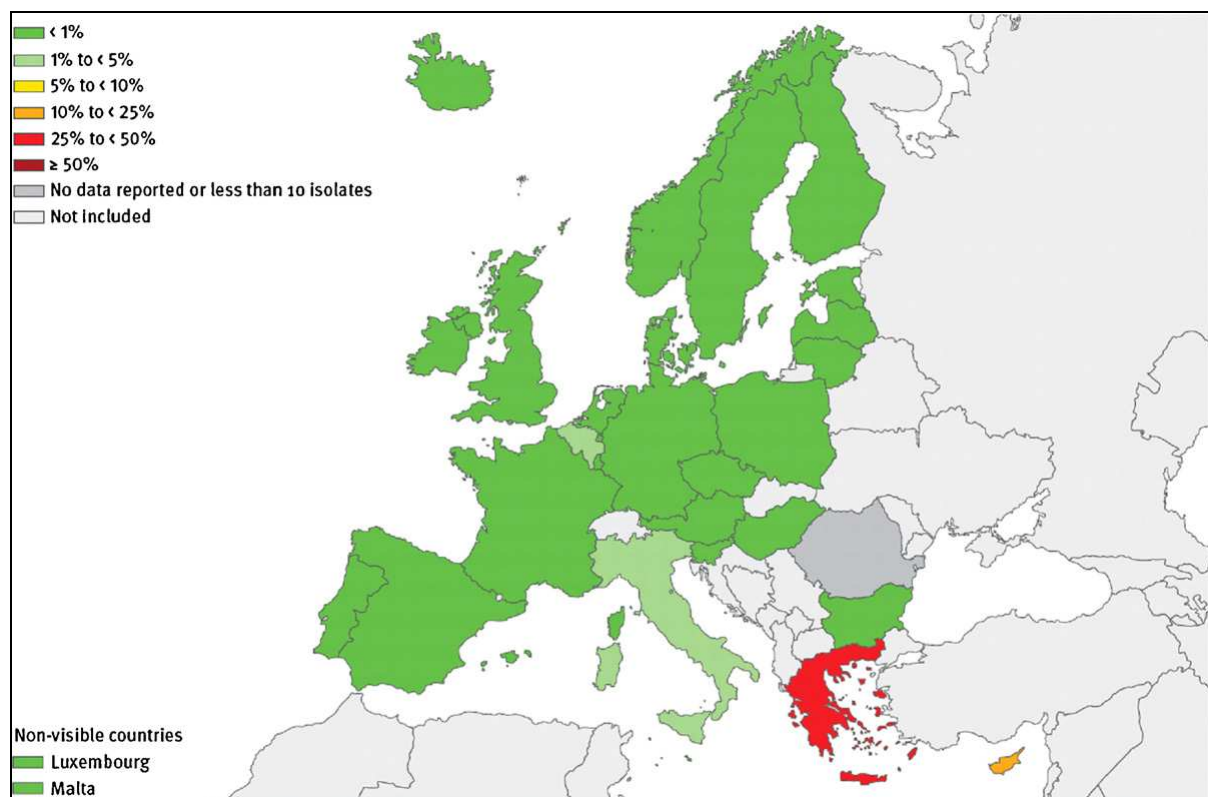
## **V. Epidémiologie de la résistance :**

Jusqu'à la fin des années 1990, les carbapénèmases décrites étaient spécifiques d'espèce et de déterminisme chromosomique [35]. La prévalence des souches productrices, responsables d'infections sporadiques et de quelques petites épidémies, restait alors limitée [57]. De façon plus préoccupante, des carbapénèmases de support plasmidique ont ensuite été décrites: IMP-1 chez *P. aeruginosa*, OXA-23 chez *A. baumannii*, ou KPC-1 chez *K. pneumoniae*. Ce qui était considéré comme un problème de diffusion clonale est donc devenu un problème plus global de diffusion interespèces.

En parallèle, le répertoire des carbapénèmases acquises est devenu de plus en plus complexe, du fait des nombreux types de MBL (IMP, VIM, SPM, GIM, SIM et NDM), de carbapénèmases de classe A (KPC, GES, NMC/IMI et SME) et d'oxacillinases de classe D (OXA-23, OXA-24, OXA-48 et OXA-58) décrits. Certaines enzymes ont diffusé à une vitesse alarmante dans certaines régions, où elles ont atteint de hauts niveaux d'endémicité [57].

### **1. Les entérobactéries [32-34-58-59-60] :**

La situation relative aux entérobactéries productrices de carbapénèmases, si elle est moins préoccupante actuellement en France, est inquiétante au niveau mondial. Les données du système européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques (EARSS) montrent que (fig.11) :



**Figure 11** : Proportions de souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de bactériémies résistantes aux carbapénèmes en 2009 en Europe.

Le pourcentage de *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes (imipénème) dans l'espèce augmente d'une année sur l'autre.

En France, la prévalence de cette résistance est très faible, avec seulement 0,1% de souches résistantes en 2008.

A l'inverse, en Grèce, on observait 27,8 % de souches résistantes dès le début de la surveillance en 2005, et ce taux est passé à 43,5% en 2009. En Israël, la résistance, quasiment nulle (0,3%) en 2005, n'a cessé d'augmenter depuis, avec 11,1% de souches résistantes en 2006, 21,8% en 2007, puis une stabilisation avec 19,3% en 2008.

Cette très forte progression des taux de résistance chez *K. pneumoniae* en Israël et en Grèce est due principalement à la diffusion de deux types d'enzymes, KPC et VIM; et constitue un très bel exemple de la rapidité de dissémination des souches productrices de carbapénémases.

Les enzymes KPC sont les carbapénémases de classe A les plus fréquemment rapportées et sont retrouvées majoritairement chez *K. pneumoniae*.

Leur diffusion actuelle à travers le monde est inquiétante. Depuis la découverte de KPC-1/2, l'incidence des souches de *K. pneumoniae* productrices de KPC n'a cessé d'augmenter dans plusieurs régions du globe, notamment aux États-Unis, en particulier dans l'état de New-York, en Grèce et en Israël.

Dans la région de New-York, la dissémination de *K. pneumoniae* productrices de KPC a été responsable d'une augmentation impressionnante des taux de résistance aux carbapénèmes. En 2006, 38% des souches de *K. pneumoniae*

étaient productrices de KPC, contre 3,3% en 2003. La première épidémie de *K. pneumoniae* productrices de KPC en dehors des Etats-Unis a été décrite en Israël, où la situation semble maintenant endémique.

En Europe, en dehors de la Grèce, les cas décrits restent rares, souvent sporadiques et importés.

En France, une dizaine de souches productrices de KPC ont actuellement été décrites: il s'agissait dans tous les cas de souches productrices de KPC-2 ou 3 (*K. pneumoniae*, *E. coli* et *E. cloacae*). Toutes étaient d'origine importée et isolées chez des patients précédemment hospitalisés à New York, en Grèce ou en Israël.

Dans le reste du monde, comme en Chine, en Amérique du Sud, les enzymes KPC sont de plus en plus rapportées.

Les enzymes VIM et IMP sont également très répandues chez les entérobactéries. Leur hôte habituel est *K. pneumoniae* avec des niveaux d'expression de la résistance aux carbapénèmes variables.

C'est également en Grèce que l'on retrouve principalement des souches de *K. pneumoniae* productrices de VIM-1. Leur diffusion massive depuis les années 2000 constitue la cause principale de l'augmentation impressionnante des taux de résistance aux carbapénèmes parmi les souches de *K. pneumoniae* isolées dans cette région, qui dépassent maintenant les 40%. Des souches ont également été décrites en Espagne et en France lors d'épidémies hospitalières.

Les sites d'isolement de ces souches sont variables : urines, sang et sécrétions bronchiques majoritairement.

L'Europe du sud contribue fortement à la diffusion de ces marqueurs de résistance (VIM-1 notamment).

En Grèce, la proportion de *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes a augmenté considérablement passant de <1% en 2001 à 20% dans les unités classiques d'hospitalisation, à 50% dans les unités de soins intensifs en 2006.

Des souches VIM ont été trouvées dans 3 hôpitaux en 2002 puis 40 hôpitaux en 2006 en Grèce. L'identification de VIM-1 chez *P. mirabilis* communautaires en Grèce, indique une transmission communautaire de ce déterminant de résistance.

L'exemple du Royaume-Uni est également représentatif de l'émergence des carbapénèmases: jusqu'en décembre 2007, le UK Antibiotic Resistance Monitoring and Reference Laboratory (ARMRL) avait reçu huit souches cliniques d'entérobactéries productrices de carbapénèmases, contre 21 pour la seule année 2008, ce qui représente plus du double de toutes les années précédentes combinées. Les carbapénèmases retrouvées étaient principalement des KPC, OXA-48, NDM-1 et VIM.

Concernant les carbapénèmases de classe D chez les entérobactéries, l'enzyme OXA-48 est la plus fréquemment observée. Des souches de *K. pneumoniae* productrices d'OXA-48 ont surtout été décrites en Turquie, où elles ont diffusé

dans de nombreux hôpitaux. Sa prévalence semble élevée dans d'autres pays du pourtour méditerranéen (Liban, Tunisie, Egypte) et des cas ont également été rapportés en France et en Belgique.

En Turquie, plusieurs épidémies d'infection nosocomiales sont associées à ce type de souches. L'analyse des patients infectés ne fait pas apparaître de caractéristiques cliniques particulières.

Au Maroc, une souche de *K. pneumoniae* productrice de carbapénémase type oxacillinase (OXA) a été isolée [60] confirmant la réalité de ce phénotype de résistance en milieu hospitalier.

Très récemment, il a été montré que des entérobactéries productrices de NDM-1, principalement des *K. pneumoniae* et des *E. coli*, diffusaient largement en Inde et au Pakistan [64]. De telles souches ont également été isolées en Europe (Royaume-Uni, Belgique, Hollande, Suède, Autriche, France), aux États-Unis, au Canada, en Australie, au Moyen-Orient, en Asie et en Afrique chez des patients ayant été hospitalisés pour la plupart dans le sous-continent indien.

En France, deux cas importés ont été décrits au cours de l'année 2010, chez deux patients ayant été hospitalisés en Inde. Des données de prévalence dans les hôpitaux, voire dans la communauté, seraient nécessaires pour évaluer l'ampleur de la dissémination de cette enzyme, notamment dans le sous-continent indien.

## 2. Les bacilles à Gram négatif non fermentaires :

*A. baumannii* et *P. aeruginosa* sont parfois hautement résistantes, y compris aux carbapénèmes.

Ces souches ont été rapportées sous forme épidémique à partir des années 1995 jusqu'à représenter 30 % des souches identifiées dans un réseau de surveillance multicentrique. Leur dissémination est mondiale [58].

### 2.1 *Pseudomonas aeruginosa* [32,58] :

L'épidémiologie de la résistance de *P. aeruginosa* fait l'objet d'une étroite surveillance en Europe.

En 2006, le réseau Mystic, regroupant 40 centres européens, montrait un taux de 24,6% des souches de *P. aeruginosa* résistantes à l'imipénème, et 18% au méropénème.

Selon le réseau EARSS, en France, la résistance aux carbapénèmes chez les souches de *P. aeruginosa* isolées d'hémocultures était relativement stable, oscillant entre 12,2 % en 2006 et 17,4% en 2009. Cependant, en Europe, une importante disparité existe entre certains pays: en 2009, 44% des *P. aeruginosa* étaient résistants en Grèce contre 3% seulement aux Pays-Bas. (Fig. 12).

Dans la majorité des pays européens, notamment en France, la présence des carbapénémases reste sporadique et ne semble pas modifier les taux globaux de résistance.

Deux études multicentriques françaises ont observé que seulement 0,2 à 0,5% des souches isolées étaient productrices d'une carbapénèmase. Il s'agissait pour la quasi-totalité d'entre elles de souches productrices de VIM-2.

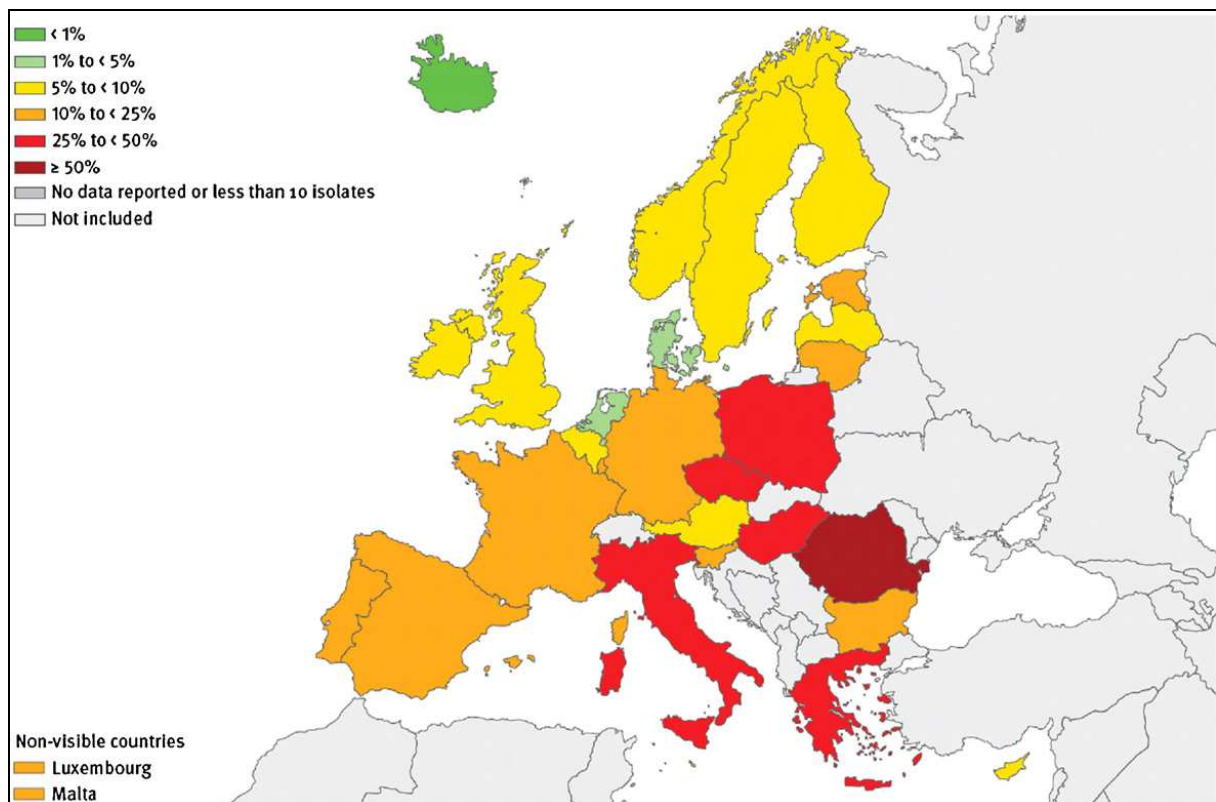
En effet, de rares épidémies à *P. aeruginosa* producteurs de VIM-1 ou 2 ont été décrites dans des hôpitaux français. Les MBL VIM-2 ont également été décrites dans des isolats cliniques de *P. aeruginosa* dans de nombreux pays dispersés sur l'ensemble du globe, et représente actuellement la carbapénèmase la plus fréquente chez *P. aeruginosa*. Au Canada, 43% des souches cliniques de *P. aeruginosa* résistants à l'imipénème produisaient une VIM en 2005. Des épidémies de *P. aeruginosa* multirésistants, dans des hôpitaux grecs et italiens, montraient que les gènes bla VIM-1 ou bla VIM-2 étaient retrouvés chez 62 et 70% des souches.

Au Japon, les carbapénèmases de type IMP restent les MBL les plus fréquentes [35]. Deux études à grande échelle d'isolats cliniques isolés en 1994 et 2002 ont montré que 0,4 à 1,9% des *P. aeruginosa* étaient porteurs d'une carbapénèmase et qu'il s'agissait dans presque tous les cas de l'enzyme IMP-1.

Au Brésil, une étude rétrospective réalisée sur des souches de *P. aeruginosa* isolées d'hémocultures dans un hôpital universitaire en 2005 a montré que 19,5% des souches produisaient une MBL, dont la majorité était carbapénèmases type SPM.

À l'inverse des VIM et IMP dispersées dans le monde entier, les MBL de type SPM paraissent rester réservées au Brésil.

Peu de carbapénèmes de classe A ont été retrouvées chez *P. aeruginosa*. GES-2 a été identifiée chez des souches provenant d'Afrique du sud et récemment KPC-2 a été isolée chez trois souches colombiennes.



**Figure 12 :** Proportions de souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de bactériémies résistantes aux carbapénèmes en 2009 en Europe.

## **2.2 *Acinetobacter baumannii* [32, 58,61] :**

Jusqu'en 2000, la résistance aux carbapénèmes restait rare chez *A. baumannii*, alors que la résistance aux autres antibiotiques était très répandue. Les études de surveillance indiquent que les isolats d'*A. baumannii* résistants aux carbapénèmes ont augmenté brutalement au cours des dix dernières années à travers le monde en raison de la diffusion de souches productrices de carbapénèmases de classe D.

En France, les infections à *A. baumannii* sont rares et ne sont quasiment retrouvées qu'en service de réanimation où elles ne représentaient que 2% des micro-organismes responsables d'infections nosocomiales de prévalence en 2006.

Les données du réseau du CCLIN Sud-ouest montrent qu'entre 2004 et 2009, le nombre de souches issues prélèvements à visée clinique a diminué de plus de moitié et que la proportion de souches résistantes à l'imipénème parmi elles est passée de 14 % à 6 %. En revanche, des données venant des services de réanimation de pays en développement indiquent que jusqu'à 30 ou 40 % des pneumopathies sous ventilation mécanique peuvent être dues à *A. baumannii* multirésistant.

Ainsi, aux États-Unis, les données du National Nosocomial Infection Surveillance System collectées de 1986 à 2003 ont montré une augmentation significative des souches d'*Acinetobacter spp.* résistantes à l'imipénème de 0 à 20% ( $P < 0,001$ ). Une étude plus récente portant sur des souches collectées entre 2004 et 2005 montraient que 39,8% des souches étaient résistantes à l'imipénème.

Des taux de résistance à l'imipénème de près de 30% sont rapportés en Amérique Latine, en Afrique ou en Asie et de 40% en Europe.

De nombreuses épidémies à *A. baumannii* résistants aux carbapénèmes ont été rapportées dans des hôpitaux du monde entier.

L'augmentation brutale de la résistance à l'imipénème chez *A. baumannii* est due à la diffusion clonale de souches avec une hyperproduction des enzymes chromosomiques du groupe OXA-51, ou ayant acquis des carbapénèmases des groupes OXA-23, OXA-24, OXA-40 ou OXA-58. L'enzyme OXA-23, la plus fréquemment décrite, a largement diffusé à travers le monde [62]. Différents clones sécréteurs d'OXA-40 ont disséminé dans le nord de l'Espagne, autour de Chicago aux États-Unis, en Asie, en Iran, en Belgique ou en République Tchèque; pendant que des clones hyperproducteurs d'OXA-51 ont été rapportés au Royaume-Uni et aux États-Unis à la suite de rapatriements de militaires du Moyen-Orient. Les clones sécréteurs d'OXA- 58 ont, eux, été plus fréquemment retrouvés en Europe.

## **VI. Recommandations de bon usage des carbapénèmes [5-24]:**

L'évolution des résistances chez les bacilles à Gram négatif fait craindre une augmentation de l'utilisation des carbapénèmes en raison de l'augmentation, en France comme dans beaucoup de pays européens, de l'incidence des infections par des souches résistantes aux céphalosporines de troisième génération (en particulier les entérobactéries productrices de BLSE) et impose une prudence accrue dans l'utilisation des antibiotiques à large spectre tels que les carbapénèmes en raison de l'émergence et du risque de diffusion des mécanismes de résistances à ces antibiotiques (carbapéménases, etc.).

Et dans le but de limiter, autant que faire se peut, la consommation des carbapénèmes et donc la pression de sélection exercée par ces antibiotiques.

Tout cela implique que leur emploi doit obéir à quatre règles qui s'inscrivent d'ailleurs dans le cadre général de bon usage des antibiotiques :

- Les carbapénèmes ne devraient être prescrits qu'en situation de risques d'infections à bacilles à Gram négatif multirésistants en milieu hospitalier;
- En cas de traitement empirique, réévaluation à 48 heures dans le but d'une désescalade en favorisant les alternatives thérapeutiques ;
- Plusieurs études ayant montré une relation entre la durée de traitement et le risque d'émergence de souches résistantes, notamment pour les carbapénèmes, une durée traitement la plus courte possible est souhaitable ;

- Des posologies suffisantes, en particulier à la phase initiale de l'infection au cours de laquelle l'inoculum est le plus élevé, doivent être utilisées.

## **VII. Moyens de prévention de la résistance [63,64] :**

L'émergence de résistance, bien qu'étant un phénomène naturel d'adaptation des micro-organismes à leur environnement, peut être accélérée par divers facteurs. Toute mauvaise utilisation des antimicrobiens, tout usage abusif et traitement trop court, toute posologie insuffisante, activité trop faible et maladie ne relevant pas du médicament en question renforcent considérablement la probabilité que la bactérie ou d'autres micro-organismes s'adaptent et se multiplient au lieu de disparaître.

En tant que pharmaciens, nous devons nous assurer que les antibiotiques soient utilisés de façon appropriée. L'usage clair d'antibiotiques se définit comme étant la sélection optimale de l'agent, de la dose et de la durée du traitement antibactérien résultant en la meilleure évolution clinique en termes de thérapie ou de prévention, avec le moins de toxicité et d'impact sur la résistance. Pour toutes ces raisons, l'amélioration de l'emploi de ces médicaments est une priorité si on veut lutter contre l'émergence et la propagation des résistances.

En établissement de santé, il faut s'assurer que nos systèmes de distribution des antibiotiques soient bien adaptés. Souvent des systèmes d'arrêt automatique, mis en place pour éviter de renouvellement des ordonnances d'antibiotiques pour des infections sérieuses et ainsi favoriser l'émergence de résistance si l'attente se prolonge.

Le pharmacien devrait également participer activement aux comités multidisciplinaires favorisant l'usage approprié des médicaments et la prévention des infections.

### **Stratégies de prévention :**

La prévention de la résistance doit s'effectuer selon une approche multidisciplinaire.

Quatre stratégies pour prévenir ou retarder l'émergence de résistance ont été établies :

1. lutte contre les infections
2. diagnostic adéquat et, traitement efficace des infections
3. utilisation judicieuse des antibiotiques à large spectre.
4. prévention de la transmission.



## *Conclusion*



La résistance aux carbapénèmes des bacilles à Gram négatif (BGN), en particulier par production de carbapénèmases transmissibles, est un problème majeur de santé public. En effet, les infections à bactéries productrices de carbapénèmases entraînent de véritables situations d'impasse thérapeutique et sont directement responsables d'une surmortalité.

En France, la prévalence de la résistance enzymatique aux carbapénèmes chez les BGN reste encore faible. Il convient évidemment de tout mettre en œuvre pour que cette situation reste la plus immuable possible.

Pour cela, des stratégies thérapeutiques et des moyens de préventions pour la maîtrise de la diffusion doivent être appliquées rigoureusement. Il convient également de limiter au maximum la pression de sélection et donc de maîtriser la prescription des carbapénèmes, grâce à la rédaction de recommandations d'une part, et à la présence de référents antibiotiques dans les hôpitaux, d'autre part.

Les carbapénèmes sont des molécules indispensables pour le traitement des infections à germes producteurs de BLSE, surtout dans le contexte actuel de diffusion massive des BLSE, mais sont des antibiotiques qu'il est nécessaire de préserver. Ce d'autant qu'il n'existe actuellement pas de perspective proche de mise sur le marché de nouveaux antibiotiques.



## *Résumé*



## Résumé

**Titre : Emergence de la résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif.**

**Auteur : Zineb ACHKOUR**

**Directeur de thèse : Pr. Yassine SEKHSOKH**

**Mots clés : Carbapénèmes, carbapénèmases, résistance, épidémiologie, prévention**

L'émergence de la résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif, pose actuellement problème en thérapeutique. Cette résistance peut être due à plusieurs mécanismes : production des bêta-lactamases et/ou céphalosporinases associée à une perte de la perméabilité membranaire chez les entérobactéries et à la production d'enzymes hydrolysant les carbapénèmes, altération de la porine OprD chez *Pseudomonas aeruginosa*.

Les carbapénèmases constituent un groupe hétérogène d'enzymes dont le point commun est d'hydrolyser au moins un des carbapénèmes. Les plus fréquentes sont KPC (classe A d'Ambler), VIM, IMP, NDM (classe B), OXA-48 et OXA-23 (classe D). Ces enzymes sont retrouvées dans une grande variété d'espèces bactériennes (entérobactéries, *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*). Les carbapénèmases ont une distribution géographique mondiale, mais certains pays semblent plus spécifiquement touchés.

Ainsi la détection des carbapénèmases fait intervenir plusieurs tests, mais seules les méthodes moléculaires (PCR±séquençage ou hybridation sur puces à ADN) permettent, à l'heure actuelle, de caractériser de façon précise les enzymes produites.

Enfin, il est nécessaire d'appliquer des stratégies thérapeutiques et des moyens de prévention pour limiter la propagation de cette résistance. C'est pourquoi, la collaboration entre pharmaciens, médecins et microbiologistes est nécessaire avant toute antibiothérapie à large spectre.

## Abstract

**Title: The emergence of carbapenem resistance in Gram-negative bacilli.**

**Author: Zineb ACHKOUR**

**Supervisor: Prof. Yassine SEKHSOKH**

**Keywords: Carbapenems, carbapenemases, resistance, epidemiology, prevention**

The emergence of carbapenem resistance among Gram-negative bacilli is deficient in therapy. This resistance may be due to several mechanisms: Production of  $\beta$ -lactamases and/or cephalosporinases associated with loss of membrane permeability in enterobacteria, and production of enzymes hydrolyzing carbapenems, impaired OprD porin in *Pseudomonas aeruginosa*.

The carbapenemases are a heterogeneous group of enzymes whose common feature is to hydrolyze at least one carbapenem. The most prevalent are KPC (Ambler class A), VIM, IMP, NDM (class B), OXA-48 and OXA-23 (class D). These enzymes are found in a wide variety of bacterial species (*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*). The carbapenemases have a global geographic distribution, but some countries are especially vulnerable.

Thus the detection of carbapenemases involves several tests, but only molecular methods (PCR $\pm$  sequencing or hybridization on DNA chips) allow, at present, to characterize accurately the enzymes produced.

Finally, it is necessary to apply treatment strategies and preventive measures to limit the spread of this resistance. Therefore, collaboration between pharmacists, a doctors and microbiologists is needed before any broad-spectrum antibiotics.

## ملخص

العنوان: ظهور المقاومة للكربابنيم بين العصيات سلبية الجرام.

من طرف : أشقور زينب

الأستاذ الموجه: أ. ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: الكرابنيم، الكرابنيماز، المقاومة، علم الأوبئة، الوقاية

إن ظهور المقاومة للكربابنيم بين العصيات سلبية الجرام، يشكل حاليا مشكلا في العلاج. و السبب في هذه المقاومة قد يكون راجعا إلى عدة آليات: إنتاج أنزيم البيتا-لكتاماز أو سيفالوسبوغيناز مع فقدان نفاذية الغشاء عند الإمعائيات و إنتاج أنزيمات تحلل الكرابنيم، و إتلاف OprD البوغين عند الزائفة الزنجارية. تمثل الكرابنيمازات مجموعة غير متجانسة من الأنزيمات التي لديها ميزة مشتركة تحلل كرابنيم واحد على الأقل. KPC ( فئة أ. أمبيلير) و VIM, IMP, NDM ( فئة ب ) ، OXA-23 و OXA-48 (فئة د)، هي الأنزيمات الأكثر شيوع. حيث تم العثور عليها عند طائفة واسعة من الأنواع البكتيرية : الإمعائيات، الزائفة الزنجارية والبوماني الراكدة. تحتل الكرابنيمازات توزيع جغرافي عالمي، لكن بعض الدول تعد أكثر مساسا بهذه الأنزيمات. إن الكشف عن الكرابنيماز يشمل عدة إختبارات، ولكن فقط الطرق الجزيئية (التسلسل أو على رقائق تهجين الحمض النووي) تسمح، في الوقت الحالي، من كشف الأنزيمات المنتجة. أخيرا، فإنه من الضروري تطبيق إستراتيجيات للعلاج والتدابير الوقائية للحد من انتشار هذه المقاومة. لذا، لابد من التعاون بين الأطباء و الصيادلة و علماء الأحياء المجهرية قبل وصف أي علاج بالمضادات الحيوية الواسعة الطيف.



*Références*

*Bibliographiques*



- [1] Fauchère JL, Avril JL. Bactériologie générale et médicale. France : Ed Ellipses ; 2002
- [2] Aggoune-Khinache N, Bensorsa D, Henniche FZ, Daoudi M, Abdouni MA, Chabani A, Tiouit D, Naim M. *Pseudomonas aeruginosa* producteurs de métallob- $\beta$ -lactamases en Algérie. Médecine et maladies infectieuses 2009 ; 39 : 413-14
- [3] Rodriguez-Villalobos H, Struelens MJ. Résistance bactérienne par  $\beta$ -lactamases à spectre étendu : implications pour le réanimateur. Réanimation 2006 ; 15 : 205-13
- [4] Minchella A, Molinari L, Alonso S, Bouziges N, Sotto A, Lavigne J-P. Evolution de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* dans un centre hospitalier universitaire entre 2002 et 2006. Pathologie biologie 2010 ; 58 : 1-6
- [5] Wolff M, Joly-Guillou ML, Pajot O. Les carbapénèmes. Réanimation 2009 ; 18 : 199-208
- [6] Epaulard O. Carbapénèmes. Cours sur les Maladies infectieuses. DU d'Antibiologie 2010

- [7] Zouhdi M. Cours de bactériologie, 3<sup>ème</sup> année Pharmacie 2009
- [8] BIOMERIEUX SA. Api 20 NE Réf. 20 050. Système d'identification des bacilles à Gram négatif 2004 :1-4
- [9] Pilet C, Bourdon JL, Toma B, Marchal N, Balbastrec. Les entérobactéries. Bactériologie médicale : Systématique bactérienne. Doins, Paris, 2<sup>ème</sup> éd. 1979 : 109-87
- [10] Bakhoun I. Contrôle de qualité et validation de différentes microméthodes d'identification bactérienne. Thèse Pharmacie, 2004, N° 8
- [11] Janda JM, Abbott SL. Historical perspectives on the family *Enterobacteriaceae*. In the *Enterobacteriaceae*. Lippincott raven publishers, Philadelphia. 1998: 1-7
- [12] Richard C, Keredjian M. Méthodes de laboratoire pour l'identification des bacilles à Gram négatif. Inst. Pasteur, 2<sup>ème</sup> éd. 1995 ; 2 : 22-6
- [13] Husson MO, Hamze M, Verhille S, Izard D. *Pseudomonas* et *Burkholderia*. Précis de bactériologie clinique. Paris: Freney J éd. ESKA; 2000 : 1259-83

- [14] Schuster C. *Pseudomonas* et apparentés. Syst. Microbiol : 2001 : 1-6
- [15] Diop R. Standardisation et optimisation d'une microméthode d'identification des bacilles à Gram négatif non fermentaires. Thèse Pharmacie, Dakar. 2001 ; N° 75
- [16] Carpentier JP, Morillon M, Petrognani, Cavallo JD. Infection à bacilles pyocyanique. EMC, Maladies infectieuses. 2003; 8-025-B50 : 1-23
- [17] Bergogne-Berezin E. The increasing role of *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens. Curr infect dis rep 2001; 3 : 440-4
- [18] Poirel L, Nordmann P. Résistance aux bêtalactamines chez *Acinetobacter baumannii* : Evolution et émergence de nouveaux mécanismes. Antibiotiques 2006 ; 8 : 100-7
- [19] Durrmeyer X, Cohen R. Utilisation des carbapénèmes en pédiatrie. Archives de pédiatrie 2010 ; 17 : 760-1
- [20] Cavallo JD, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E. Bêtalactamines. EMC-Maladies infectieuses 2004 ; 1 : 129-202
- [21] Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. Drugs 2007; 67: 1027-52

- [22] Dalhoff A, Janjic N, Echols R. Redefining penems. *Bioch pharmacol* 2006; 71: 1085-95
- [23] Cattoir V, Daurel C. Quelles nouveautés en antibiothérapie ? *Médecine et maladies infectieuses* 2010 ; 40 : 135-54
- [24] Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B, pour la commission des anti-infectieux de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. *Antibiotiques* 2010 ; 12 : 183-89
- [25] Neuwirth C, Siebor E, Duez JM, et al. Imipenem resistance in clinical isolates of *Proteus mirabilis* associated with alterations in penicillin-binding proteins. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 335-42
- [26] Fernandez-Cuenca F, Martinez-Martinez L, Conejo MC, et al. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 565-74
- [27] Cattoir V. Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. *Pathologie biologie* 2004 ; 52 :607-16

- [28] Croisé J. La résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif. DU d'antibiologie 2011 ; UFR Médecine de Grenoble : 1-70
- [29] Siroy A, Molle V, Lemaitre-Guillier C, Vallenet D, Pestel-Caron M, Cozzone AJ et al. Channel formation by caroO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; 49: 4876-83
- [30] Ochs MM, Bains M, Hancock Robert EW. Role of putative loops 2 and 3 in imipenem passage through the specific porin OprD of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000 ; 44: 1983-85
- [31] Kumar A, Schweizer HP. Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduced uptake. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 1486-513
- [32] Grall N, Andremont, Armand -Lefèvre L. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? *Journal des Ant-infectieux* 2011 ; 16 : 1-16
- [33] Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980 ; 289 : 321-31
- [34] Nordmann P, Carrer A. Les carbapénèmases des entérobactéries. *Archives de pédiatrie* 2010 ; 17 : 154-162

- [35] Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin microbiol Rev* 2007; 20 : 440-58
- [36] Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future microbial* 2007; 2 : 501-12
- [37] Queenan AM, Torres-Viera C, Gold HS, et al. SME-type carbapenem-hydrolyzing classA beta-lactamases from geographically diverse *Serratia marcescens* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 3035-9
- [38] Shang W, Queenan AM, Schreckenberger P, et al. SME-3, a novel member of the *Serratia marcescens* SME family of carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50 : 3485-7
- [39] Pottumarthy S, Moland ES, Juretschko S, et al. NmcA carbapenem-hydrolyzing enzyme in *Enterobacter cloacae* in North America. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 999-1002
- [40] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet infect Dis* 2009 ; 9 : 228-36

- [41] Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Carbapénèmases de type KPC : quel enjeu en microbiologie clinique ? *Pathologie biologique* 2010 ; 58 : 39-45
- [42] Robledo IE, Aquino EE, Sante MI, et al. Detection of KPC in *Acinetobacter spp.* In Puerto Rico. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54 : 1354-7
- [43] Ait el Kadi M, Aghrouche M, Seffar M, El harti J, Bouklouze A, Cherrah Y, Souly K, Zouhdi M et al. Prévalence des souches d'*Acinetobacter baumannii* et de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à l'imipénème par production de métallo-béta-lactamases. *Médecine et maladies infectieuses* 2006 ; 36 : 386-89
- [44] Walsh TR, Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 367-71
- [45] Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 504-54

- [46] Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, et al. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005 ; 18 : 306-25
- [47] Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ; 43 : 1584-90
- [48] Nordmann P. Gram-negative bacteria with resistance to carbapenems. *Med Sci Paris* 2010 ; 26 : 950-9
- [49] Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P. Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1 and armA in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. *J Antimicrob Chemother* 2010 ; 65 : 2253-4
- [50] Donald HM, Scaife W, Amyes SG, et al. Sequence analysis of ARI- 1, a novel OXA beta-lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* . *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 196-9
- [51] Poirel L, Heritier C, Tolun V, et al. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 15-22

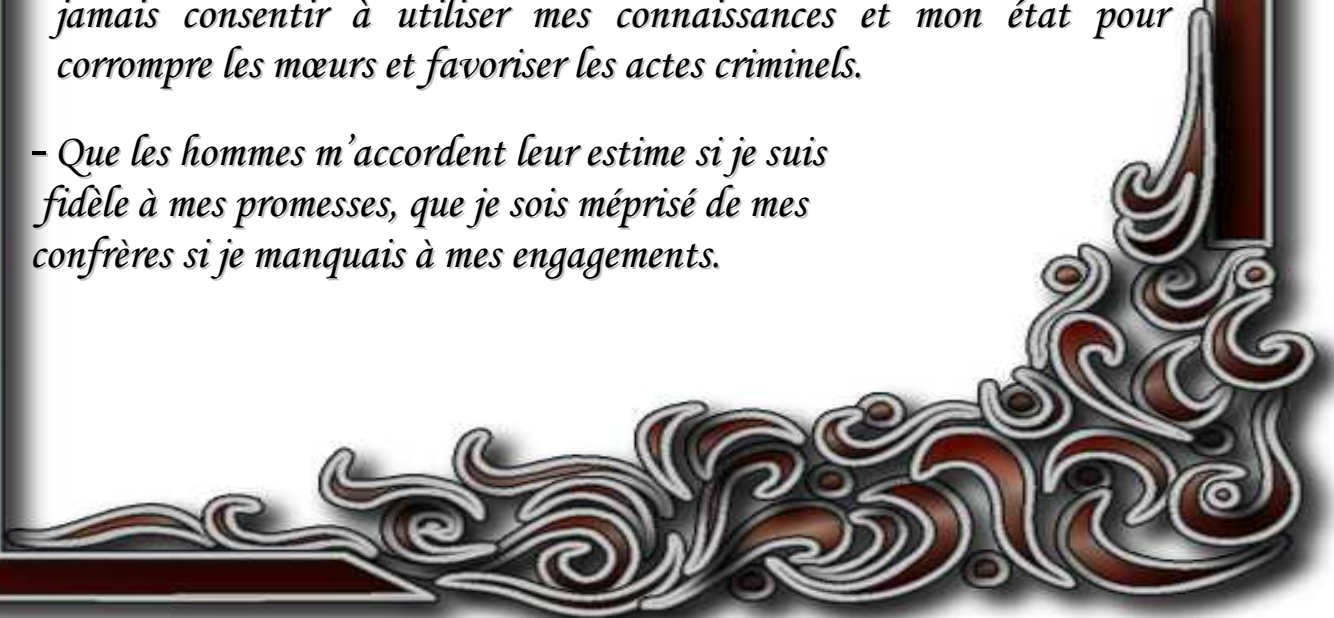
- [52] Aktas Z, Kayacan CB, Schneider I, et al. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-48, persists in Istanbul, Turkey. *Chemother* 2008 ; 54 : 101-6
- [53] Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2010 ; 36 : S8-14
- [54] Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect* 2010 ; 16 : 112-22
- [55] Giakkoupi P, Pappa O, Polemis M, et al. Emerging *Klebsiella pneumoniae* isolates coproducing KPC-2 and VIM-1 carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 ; 53 : 4048-50
- [56] Avlami A, Bekris S, Ganteris G, et al. Detection of metallo-beta-lactamase genes in clinical specimens by a commercial multiplex PCR system. *J Microbiol Methods* 2010 ; 83 : 185-7
- [57] Cornaglia G, Rossolini GM. The emerging threat of acquired carbapenemases in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010 ; 16 : 99-101

- [58] Lucet JC, Birgand G. Les bacilles à Gram négatif multi-résistants: où va-t-on? *Journal des Anti-infectieux* 2011 ; 13 ;,122-32
- [59] Benouda A, Touzani O, Khairallah MT, et al. First detection of oxacillinase-mediated resistance to carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* from Morocco. *Ann Trop Med Parasitol* 2010 ; 104 : 327-30
- [60] Abdou Karimo A. Recherche des carbapénèmases chez *Klebsiella pneumoniae* .Thèse de doctorat en pharmacie à Rabat 2010 ; N°93
- [61] Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, et al. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. *J Infect Dev Ctries* 2009 ; 3 : 335-41
- [62] Mugnier PD, Poirel L, Naas T, et al. Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2010 ; 16 : 35-40
- [63] Sylvie Carle. La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important! *Pharmactuel* 2009 ; 42 : 1-16
- [64] Cohen R, Bingen E, grimprel, Raymond J, Gendrel D et al. Résistance aux antibiotiques: un nouveau tournant à ne pas manquer. *Archives de pédiatrie* 2011 ; 18 : 359-36

## *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 public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- 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 de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

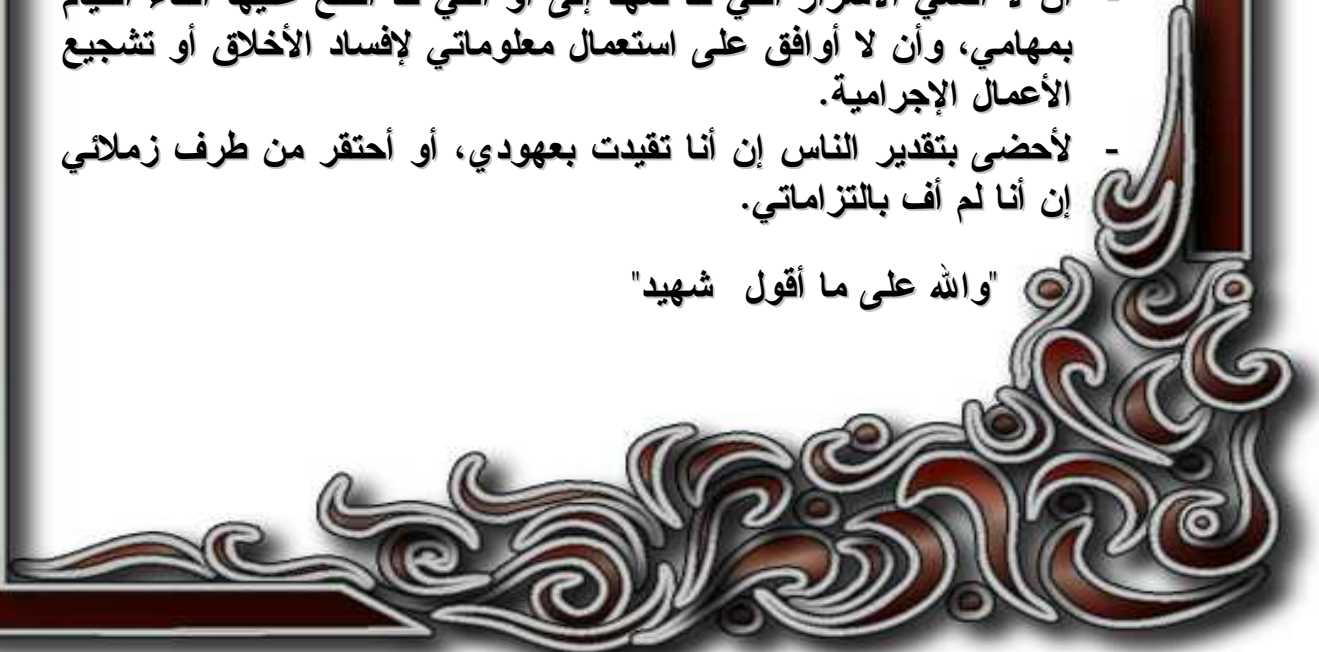
### قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 03

سنة: 2012

# ظهور المقاومة للكربانيم بين العصيات سلبية الجرام.

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

**الآنسة : أشقور زينب**

المزادة في 26-04-1983 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: : الكربانيم، الكربانيماز، المقاومة، علم الأوبئة، الوقاية

## تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد : ياسين سخسوخ

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : مريم الشادلي

أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيد : مجاهد منتصر

أستاذ مبرز في الجراحة الباطنية