

ANNEE: 2012

THESE N°: 278

**BETA-LACTAMASES A SPECTRE ETENDU :
PHENOTYPE INVINCIBLE DE RESISTANCE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Hamza EL JADI

Né le 10 Février 1987 à Fkih Ben Salah

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: BLSE – Epidémiologie – Détection – Impasse thérapeutique – Lutte.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mme. S. EL HAMZAQUI

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 32

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء
من كل داء وسقم





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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur 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 - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
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

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

13. Pr. BOUCETTA Mohamed* Neurochirurgie
14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie
15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation

17. Pr. NAJI M'Barek *	Immuno-Hématologie
18. Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie
<u>Novembre et Décembre 1985</u>	
19. Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
20. Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
22. Pr. IHRAI Hssain *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
23. Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie
<u>Janvier, Février et Décembre 1987</u>	
24. Pr. AJANA Ali	Radiologie
25. Pr. AMMAR Fanid	Pathologie Chirurgicale
26. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
27. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
28. Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
29. Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
30. Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
32. Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie
<u>Décembre 1988</u>	
34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
35. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
36. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
37. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
38. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne
<u>Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990</u>	
39. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
40. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
42. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
43. Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
44. Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
45. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
46. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
47. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
48. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
49. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation
<u>Février Avril Juillet et Décembre 1991</u>	
50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
51. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie

55.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
56.	Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
57.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
58.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
59.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
60.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
61.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
62.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
63.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
64.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
65.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
66.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
67.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
69.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
70.	Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
71.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
72.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
73.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
74.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
75.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
76.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
77.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
78.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
79.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
80.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
81.	Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
82.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
83.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

84.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
85.	Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
86.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
87.	Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
88.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91.	Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93.	Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie

94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire
<u>Mars 1994</u>	
110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie
<u>Mars 1995</u>	
124. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
125. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
129. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSE KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale

134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et
Hygiène	
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie

173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique
<u>Novembre 1998</u>	
176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie
<u>Novembre 1998</u>	
185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique
<u>Janvier 2000</u>	
188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-ptisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-ptisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
205. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne
<u>Novembre 2000</u>	
207. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
209. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
210. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale

211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
212. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
214. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
215. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
216. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
219. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
221. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
223. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
225. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
226. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
228. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
230. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
231. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
232. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-ptisiologie
233. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
234. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
235. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
236. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
237. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
238. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
240. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
241. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
242. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
243. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie

252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
287. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
288. Pr. IKEN Ali	Urologie
289. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
290. Pr. JAAFAR Abdelouhab*	Traumatologie Orthopédie
291. Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
292. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie

293. Pr. MABROUK Hfid*
 294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 297. Pr. OUJILAL Abdelilah
 298. Pr. RACHID Khalid *
 299. Pr. RAISS Mohamed
 300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 301. Pr. RHOU Hakima
 302. Pr. SIAH Samir *
 303. Pr. THIMOU Amal
 304. Pr. ZENTAR Aziz*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan
 306. Pr. AMRANI Mariam
 307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 308. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 309. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 311. Pr. BOULAADAS Malik
 312. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 313. Pr. CHAGAR Belkacem*
 314. Pr. CHERRADI Nadia
 315. Pr. EL FENNI Jamal*
 316. Pr. EL HANCHI ZAKI
 317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 319. Pr. HACHI Hafid
 320. Pr. JABOUIRIK Fatima
 321. Pr. KARMANE Abdelouahed
 322. Pr. KHABOUZE Samira
 323. Pr. KHARMAZ Mohamed
 324. Pr. LEZREK Mohammed*
 325. Pr. MOUGHIL Said
 326. Pr. NAOUMI Asmae*
 327. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 328. Pr. TARIB Abdelilah*
 329. Pr. TIJAMI Fouad
 330. Pr. ZARZUR Jamila

Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

331. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
334. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
335. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
336. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
337. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
338. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
339. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
340. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
341. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
343. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
345. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
347. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
348. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
349. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
350. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
352. Pr. LAAROOUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
353. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
354. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
355. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
356. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
358. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
401. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
404. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
405 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
406. 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
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 431. Pr. SEFIANI Sana
 432. Pr. SOUALHI Mouna
 434. Pr. TELLAL Saida*
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 439. Pr. BAITE Abdelouahed *
 440. Pr. TOUATI Zakia
 441. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 443. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 450. Pr. GHARIB Noureddine
 451. Pr. TABERKANET Mustafa *
 452. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *

479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame

Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène

Microbiologie
 Microbiologie

481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 459. Pr. MRANI Saad *
 460. Pr. GANA Rachid
 461. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 470. Pr. ACHACHI Leila
 471. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 478. Pr. SIFAT Hassan *
 479. Pr. HADADI Khalid *
 480. Pr. ABIDI Khalid
 481. Pr. MADANI Naoufel
 482. Pr. TANANE Mansour *
 483. Pr. AMHAJJI Larbi *

Décembre 2008

484. Pr TAHIRI My El Hassan*
 485. Pr ZOUBIR Mohamed*

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes
 487. Pr. AZENDOUR Hicham *
 488. Pr. BELYAMANI Lahcen *
 489. Pr. BOUHSAIN Sanae *
 490. Pr. OUKERRAJ Latifa
 491. Pr. LAMSAOURI Jamal *
 492. Pr. MARMADÉ Lahcen
 493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 495. Pr. BOUNAIM Ahmed *
 496. Pr. EL MALKI Hadj Omar
 497. Pr. MSSROURI Rahal
 498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 499. Pr. BOUI Mohammed *
 500. Pr. KABBAJ Nawal
 501. Pr. FATHI Khalid
 502. Pr. MESSAOUDI Nezha *
 503. Pr. CHAKOUR Mohammed *
 504. Pr. DOGHMI Kamal *

Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo ptisiologie
 Pneumo ptisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique

505. Pr. ABOUZAHIR Ali	*	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid	*	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha		Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*		Microbiologie
509. Pr. L'kassimi Hachemi*		Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali	*	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia		Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar	*	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya		Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik		Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem		Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani	*	Pneumo-ptisiologie
517. Pr. BASSOU Driss	*	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik		Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade		Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna	*	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra		Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha	*	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said	*	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*		Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram		Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam		Anesthésie Réanimation
527. Pr. ALILOU Mustapha		Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya		Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*		Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*		Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima		Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*		Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*		Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir		Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar		Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem		Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*		Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*		ORL
539. Pr. LEZREK Mounir		Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*		Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat		Anatomie pathologique
542. Pr. ZOUAIDIA Fouad		Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz		Physiologie
544. Pr. DAMI Abdellah*		Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*		Microbiologie

*** Enseignants Militaires**

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	Zootéchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed}	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A
SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



*Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général
des Forces Armées Royales.*

Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume.

A

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER

MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade

ALI ABROUQ :

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMMED HACHIM :

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

KHALID LAZRAK :

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED JANATI IDRISSE :*

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID:*

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A ceux qui m'ont toujours encouragée

Je dédie cette thèse

A Ma très chère Mère,

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenu ce que je suis aujourd'hui.

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie

A Mon très cher Père

On dit que celui qui t'apprend une lettre devient ton maître, tu m'as donné la vie, appris à vivre et à être...à quel point je t'en suis donc redevable ? et comment pourrai-je te remercier ?...

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de ma gratitude et affection pour tous les sacrifices que tu as fait et la peine que tu t'es donné.

A toi mon père qui a sacrifié sa vie pour mon éducation, mon bonheur et mon bien être.

A toi mon père qui a toujours su être à mon écoute et me comprendre à demi-mot, près de moi à me reconforter au bon moment.

A tes encouragements et tes prières qui m'ont toujours soutenu et guidé.

Merci père d'être le père idéal.

Merci père d'être le premier enseignant.

J'implore DIEU qu'il te procure santé

*Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur,
car j'aurais encore et à toujours besoin de ton amour.*

Je te dédis ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.

*A ma très chère sœur Naoual;
son mari Abderrazzak et leurs fils :Ahmed et Safae*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi
d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon
affection indéfectible.*

*Qu'ALLAH vous protège ainsi que vos deux enfants et vous
accorde santé, bonheur et prospérité.*

J'aurais bien aimé que vous soyez avec moi ce jour

*A ma très chère sœur Ghizlane ;
son mari M'hammed et leur fille: Hiba*

Hiba : j'espère que tu seras fière de ton oncle

*Ghizlane : ton soutien, ton amour et tes encouragements ont été
pour moi d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon
affection .*

*Qu'ALLAH vous protège ainsi que votre adorable fille et vous
accorde santé, bonheur et prospérité.*

*A ma très chère sœur Khaoula ;
son mari Mounir et leurs fils : Zaid et Zakariae*

*Petite Sœur : je te souhaite tout le bonheur du monde au sein de ta
petite famille ;*

*A travers ce travail, je t'exprime mon amour et mon respect pour ce
que tu as supporté et ce que tu as vécu.*

*Qu'ALLAH vous protège ainsi que vos deux enfants et vous
accorde santé, bonheur et prospérité.*

A ma chère Sœur Fatna, A mon cher frère Bilal

*Votre amour fraternel, votre soutien resteront gravé dans ma
mémoire.*

*J'espère que ce travail sera le témoignage de mon amour profond et
mon respect.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de
prospérité.*

Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège

A Ma grand-mère paternelle

A la mémoire de mon grand père paternel

A la mémoire de mes grand parents maternels

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu
de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.*

Qu'ALLAH vous bénisse

A mes tantes et oncles

A mes cousins et cousines

*Je vous remercie pour tous les moments
de joie et de fêtes que nous avons partagés
Je vous dédie ce travail en vous exprimant
mon amour et mon affection*

A la famille REGRAGUI

***Oncle Saad** : vous êtes pour moi un deuxième père, un oncle et un ami . j'ai beaucoup d'estime, d'amour et de respect à votre égard*

***Tante Leila** : votre tendresse et gentillesse m'ont beaucoup marqués, et je ne saurais vous exprimer mon amour et mon respect*

Merci à vous deux, pour votre générosité,

votre affection et vos prières

***Aniss** : mon ami, mon frère ! merci pour ton soutien, ton amitié, et surtout ta patience. merci d'être mon ami !*

***Souhail et hind** : je vous dédie ce travail en vous exprimant mon affection et en vous souhaitant plein de bonheur*

Vous êtes une deuxième famille pour moi

Qu' ALLAH vous bénisse et vous protège.

*A la famille AAmou :Oncle et Tante,
Ismail, Mohcine et Salim*

Ismail :je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels que
j'éprouve pour toi

Tu étais mon ami d'enfance et tu le resteras pour toujours
inchaALLAH

Je vous souhaite ,Ismail et Meryem, une vie heureuse pleine de
succès et de bonheur.

Vous étiez toujours une aimable famille pour moi, je vous dédie ce
travail en vous souhaitant tout le bonheur

A mes meilleurs amis :

Yassyn RACHIDI, Khalid GHARBI et Youness AMCHICH

*Vous êtes pour moi plus que des amis ,
vous êtes des frères que j'aime, que je respecte et surtout que j'apprécie*

Merci pour votre soutien et votre amitié

Merci pour tous ce que vous avez fait pour moi

J'espère que notre amitié durera pour toujours

Pour vous exprimer ,chers frères, mon affection et mon amour

A tous mes amis

*Hamza Ettahri, Othmane yeddosalah, Simohamed Rabi Andaloussi,
Othman Zahdi, Anass Rochdi, Soufiane Habeybete, Taoufik
Abdellaoui, Mohamed Sahli,, Jabbour Youness, Anass el Bouti,
Zakariae Lahlafi, Hanafi Tarik, Meftah Azzelarab, Ilyass El Kassimi,
Fadili Med Aziz ,Jebbar Noureddine, Htiti Noureddine, Lmezguidi
Khalid, Sasbou Tarik, Lasri Abdelouahed, Omar Lachhab, Brahim El
Gajoui, Hicham El Bacha, Jean Pierre Dione ,Azirar Amine, Rhounimi
Mounir, Hani Redouane, Benaissi Med, Jakhlal Nabil, Ouardi Adil,*

A

*Youssef Motia, Mustapha El Kabous, Moncef
El Mansouri, Lalya Issam, Youssef Omor,
j'ai beaucoup d'estime pour vous,*

merci pour tout

A

*Bhairis mohammed, Essaoudi med amine, BAHI abdelkader,
Ajal El Mehdi, Benakrout Aziz, Elmouhafid fayçal, AIT Kajjat
Oussama, Boucaid abdelhalim, younes El Anbari, Ouahbi
elmostafa, Noureddine Mohamed, Nekkaoui Mustapha*

*Veillez trouvez dans ce travail l'expression
de mon respect le plus profond*

A

*El marbouh abdellah et EL Gueouatri el mehdi :
vous êtes particulièrement chers mes amis, merci pour vos soutiens,
je vous souhaite tout le bonheur*

A toutes mes amies

Malika Benyachou, fatima En-Niya, fadoua Errbii, oumama Benjelloune, kaoutar Flayou, lamiae Kabbaje, wifak Bengarai, hanane El Ouardi, ilham Ezekari SABRANE ihssane,, najlae Kourireche, amal Boutakhrit, Elmakrini najia ilham, maria Zarkaoui, maryam Tahiri, soukaina Rais, jihad Drissi,, leila El Otmani, amal Elmoumen

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies.

En témoignage de l'amitié qui nous uni, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A

tous les élèves officiers médecins de la promotion 2005

A

*tous les médecins internes de CHU Rabat-Salé, session avril
2011*

A tous les médecins internes de CHU Rabat-Salé

A

*tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la
réalisation de ce travail.*

A

tous ceux que j'ai omis de citer.



Remerciements



A notre maître et Président de thèse

Monsieur M.ZOUHDI

Professeur de microbiologie

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

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A notre maître et Rapporteur de thèse

Madame S.EL HAMZAOUI

Professeur de microbiologie

Vous vouliez être un médecin psychiatre, sachez Madame ,que vous l'êtes déjà par votre façon de faire, votre comportement et par vos attitudes.

Nous avons appris de vous un savoir être, un savoir faire et surtout un savoir vivre .

Votre sérieux, votre compétence et surtout votre sens de l'humour nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame le professeur :

S.TELLAL Professeur de BIOCHIMIE.

Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre accueil.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

Listes Des Figures

Figure 1 : Structure générale des β -lactamines

Figure 2 : Mécanisme d'hydrolyse d'une β -lactamine par une β -lactamase.

Figure 3 : Nombre de publications indexées sur le portail PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov) entre 1990 et 2009 après avoir entré «CTX-M » comme terme de la recherche.

Figure 4 : Phylogénie des β -lactamases chromosomiques de *Kluyvera spp.* et des CTX-M.

Figure 5 : la diversité des β -lactamase de classe D

Figure 6 : Les enzymes de la famille TEM

Figure 7 : Les enzymes de la famille SHV

Figure 8 : Représentation de la région de multi résistance du plasmide pC15-Ia

Figure 9 : *Escherichia coli* résistant aux céphalosporines de troisième génération, 2009

Figure 10 : *Klebsiella pneumonia* résistant aux céphalosporines de troisième génération, 2009

Figure 11 : *Pseudomonas aeruginosa* vue au microscope électronique

Figure 12 : Phénotypes de résistance les plus souvent rencontrés dans un laboratoire de biologie médicale

Figure 13 : Mécanismes de résistance aux β -lactamines, proposition de protocole pour recherche de synergie chez *Pseudomonas aeruginosa*. (www.cnr-pseudomonas.fr/).[48]

Figure 14 : *Acinetobacter baumannii* vue au microscope électronique

Figure 15 : Structure chimique du NXL104

Figure 16 : Moyens de transmissions des bactéries en milieu hospitalier

Liste des tableaux

Tableau 1 : Correspondance entre les classifications moléculaire et fonctionnelle des β -lactamases et résistances aux antibiotiques

Tableau 2 : Répartition et prévalence selon l'espèce ou le groupe bactérien des bactéries multirésistantes isolées à l'HMIM V de Rabat,2006-2008

Tableau 3 : Répartition et prévalence selon l'âge des EBLSE isolées à l'HMIM V de Rabat,2006-2008

Tableau 4 : Répartition et prévalence selon le sexe des EBLSE isolées à l'HMIM V de Rabat,2006-2008

Tableau 5 : Répartition et prévalence selon les services des EBLSE isolées à l'HMIM V de Rabat,2006-2008

Tableau 6 : Répartition et prévalence selon le prélèvement des EBLSE isolées à l'HMIM V de Rabat,2006-2008

Tableau 7 : Principaux phénotypes de résistance aux B-lactamines en France

Tableau 8 : Antibiogramme de *Pseudomonas aeruginosa* conditions techniques générales du CA-SFM pour la méthode de diffusion en milieu gélosé ou pour la détermination des CMI par la méthode de dilution en gélose

Tableau 9 : Antibiogramme de *Pseudomonas aeruginosa* Antibiotiques à tester selon les recommandations du CA-SFM avec leurs concentrations et diamètres critiques (CA-SFM, 2011)

Tableau 10 : origines géographiques et type de β -lactamases acquises identifiées chez *A. baumannii*

Tableau 11 : Effectifs des patients traités initialement (TE) ou pendant plus de 50 % du temps (TD) par BLBLI ou pénème.

Sommaire

I -INTRODUCTION	2
II-HISTORIQUE	6
III-DEFINITION –DENOMINATION	10
A. Définition	10
B. Dénomination	10
IV-MECANISME D’ACTION DES BETA- LACTAMASES	13
1-Km et Vmax.....	15
2-La quantité de β -lactamase	15
3-La localisation des β -lactamases	16
4-La capacité de diffusion	16
5-Le type	16
V-CLASSIFICATION	18
V-1 La classification d’ Ambler	18
V-2 La classification de Bush et al.	20
VI-DIFFERENTS TYPES DE BLSE	22
VI .1 Anciennes BLSE	22
VI.1.1 BLSE de type TEM (TEMONEIRA - nom du patient)	22
VI.1.2 BLSE de type SHV (Sulfhydryl variable)	22
VI. 2. Nouvelles BLSE.....	23
VI. 2.1 BLSE de type CTX-M (Céfotaximase -Munich).....	23
VI.2.2 BLSE de type PER (Pseudomonas extended résistance)	26
VI.2.3 BLSE de type VEB (Vietnam Extended-spectrum β -lactamase)	27

VI.2.4 BLSE de type GES (Guyana Extended-Spectrum β -lactamase) .	28
VI.2.5 Autres BLSE de classe A.....	29
VI.2.6 BLSE de type OXA (Oxacillinase)	29
VII-SUPPORT GENETIQUE DES BLSE.....	33
VII.1 TEM	34
VII.2 SHV.....	36
VII.3 CTX-M [.....	38
VII.3-1 Support génétique des CTX-M.....	38
VII.3-2 Phénotype conféré par les CTX-M.....	39
VII.3.3 CTX-M et corésistances	40
VII.4-VEB.....	41
VIII-DETECTION DES BLSE.....	43
VIII.1-Les tests phénotypiques	43
VIII.1.1 Test de synergie pour la détection des BLSE	43
VIII.1.2 Lecture interprétative de l'antibiogramme.....	46
VIII.1.3 Limites des tests phénotypiques	47
VIII.2-Détection moléculaire : avantages et limites	48
VIII. 2.1 Sondes d'ADN	49
VIII.2.2 Oligotyping.....	49
VIII.2.3 PCR	50
XI.BLSE DES BACTERIES D'INTERET MEDICAL	57
XI.1. BLSE des entérobactéries	57
XI.1.1 Généralités.....	57
XI.1.2. Situation épidémiologique actuelle	57
XI.1.2.1 Données internationales	57

XI.1.2.2 Données nationales des Hôpitaux Militaires	62
XI.1.2.2. A Données de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat (HMIM V).....	62
XI.1.2.2.B Données de l'Hôpital Militaire My Ismail Meknes	66
XI.2. BLSE du <i>pseudomonas aeruginosa</i>	67
XI.2.1 Généralités.....	67
XI.2.2 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et résistance aux antibiotiques.....	67
XI.2.3 Les BLSE de <i>pseudomonas aeruginosa</i>	72
XI.2.3.A CLASSE A	72
XI.2.3.A.1 Les enzymes de la classe A	72
XI.2.3.A. 2 Identification.....	73
XI.2.3.B Classe D	73
XI.2.3 B.1 Les enzymes de la classe D	73
XI.2.3.B.2 Identification	74
XI.2.4 Mise au point de l'antibiogramme de <i>pseudomonas aeruginosa</i> BLSE.....	74
XI.2.4.A Détermination de la sensibilité aux antibiotiques	74
XI.2.4.B Choix des antibiotiques à étudier en routine	77
XI.2.4.C Règles d'interprétation	79
XI.2.4.D Quel screening effectuer au laboratoire pour dépister les BLSE ou carbapénémases ?	80
XI.3 BLSE d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	83
XI.3.1 Généralités.....	83
XI.3.2 <i>Acinetobacter baumannii</i> et résistance.....	83
XI.3.3 BLSE d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	84

XI.3.3.1 SHV et TEM.....	84
XI.3.3.2 CTX.....	85
XI.3.3.3 PER-1	85
XI.3.3.4 VEB-1	86
XI.3.3.5 La détection des BLSE chez <i>acinetobacter baumannii</i>	87
X. APPROCHE THERAPEUTIQUE	90
X.1.Traitement par céphalosporines de troisième génération et aztréonam	90
X.1.1 Importance du niveau de CMI.....	91
X.1.2 Importance du type d'infection	93
X.2.Un nouvel inhibiteur des BLSE :NXL 104	95
X.2.1 Structure chimique et mode d'action.....	95
X.2.2 Activité in vitro.....	97
X.2.3 Modèles animaux.....	98
X.2.4 Essais cliniques.....	99
X.3.Traitement par association de β -lactamines et d'inhibiteur de β - lactamase (BLBLI).....	100
XI.STRATEGIE DE LUTTE ET DE PREVENTION	104
XI.1 Maîtrise de la diffusion des BLSE.....	105
XI.1.1 Etablissement de protocoles d'hygiène et formation du personnel en matière d'hygiène hospitalière	107
XI.1.2 Dépistage des bactéries multirésistantes ,y compris les BLSE .	108
XI.1.2.1 Identification des porteurs.....	108
XI.1.2.2 Eradication du portage	109
XI.1.3 Evaluation de la qualité de la prescription et du respect des mesures d'hygiène dans l'hôpital.....	109

XI.2 Prévention de l'émergence des BLSE.....	110
XI.2.1 Le comité des antibiotiques	110
XI.2.2 Le laboratoire de microbiologie	111
XI.2.2.1 Diagnostic de l'infection, initiation et suivi de l'antibiothérapie.....	111
XI.2.2.2 Surveillance épidémiologique	112
XI.2.2.3 Système d'alerte	112
XI.2.3 La pharmacie hospitalière	112
XI.2.3.1 Gestion, approvisionnement, détention	112
XI.2.3.2 Dispensation	112
XI.2.3.3 Information.....	113
XI.2.3.4 Evaluation.....	113
XI.2.3.5 Les services cliniques	113
XI.3 Information et formation	114
XII.CONCLUSION	116
RESUMES	117
REFERENCES	121



Introduction



I -INTRODUCTION

Les antibiotiques ont bouleversé l'exercice de la médecine en guérissant des infections bactériennes qui autrefois étaient souvent fatales. Si, jusqu'alors, le développement de nouvelles molécules a permis d'ignorer l'apparition des résistances bactériennes, force est de constater que celles-ci commencent à générer de véritables problèmes thérapeutiques aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire et risquent, à terme, d'aboutir à de véritables impasses thérapeutiques [1].

La résistance bactérienne aux antimicrobiens est un phénomène qui n'est ni nouveau ni surprenant [2]. En effet, les bactéries ont la capacité à s'adapter aux changements de leur environnement en développant des mécanismes pour se protéger des attaques [3].

N'est ce pas Charles DARWIN disait que : « Les espèces qui survivent ne sont pas les espèces les plus fortes, ni les plus intelligentes, mais celles qui s'adaptent le mieux aux changements » [4].

Apparemment, les bactéries ont bien compris cela. Elles ont su s'adapter à l'utilisation croissante et irrationnelle d'antibiotiques, favorisant ainsi l'apparition de résistance. Tout usage d'antibiotique, qu'il soit approprié ou non, exerce donc une pression sélective sur les colonies bactériennes. Toutefois, plus les antibiotiques seront mal utilisés, plus la pression sélective sera forte [2] .

Les β -lactamines sont les antibiotiques de première ligne dans le traitement des infections causées par les entérobactéries. Cependant, dès le début de leur utilisation de masse dans les années 1940, leur efficacité a été confrontée à la production d'enzymes les inactivant : les β -lactamases. Parmi elles, les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) qui hydrolysent la majorité des β -lactamines en n'épargnant que les céphamycines (comme la céfoxitine) et les carbapénèmes.

Après plus d'un demi-siècle d'utilisation des antibiotiques, l'émergence et la dissémination de la résistance bactérienne à cette classe thérapeutique posent un problème de santé important dont la maîtrise constitue un défi majeur pour les cliniciens, les microbiologistes, les hygiénistes et les autorités sanitaires [5] .

Les BLSE, de par leur fréquence sans cesse croissante, leur prévalence variant en fonction du pays, de l'hôpital et même de l'unité d'hospitalisation, la gravité des infections qu'elles provoquent représentent une grande menace aussi bien dans les pays développés que dans les pays pauvres en ressources [6, 7]. En dehors de la réduction de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible, elles entraînent une augmentation de la morbidité, de la mortalité et des coûts d'hospitalisation [5] .

Au cours de ces dernières décennies les BLSE ont fait l'objet d'une prise de conscience générale. Et nombreux sont les pays qui s'activent dans une politique visant non seulement à lutter contre elles mais aussi à maîtriser leur diffusion.

Au Maroc, même si jusque là peu d'études sur les BLSE ont été faites, la lutte contre celles-ci a commencé à susciter de l'intérêt.

Toutefois, l'hétérogénéité de la répartition des bactéries productrices des BLSE fait qu'une bonne maîtrise de celles-ci ne serait possible que grâce à une parfaite connaissance de leur écologie au sein des structures hospitalières mais aussi à une identification des facteurs de risque.

C'est dans cette optique que nous avons jugé nécessaire de réaliser cette étude dont la finalité est de :

- ✧ Faire le point sur la situation épidémiologique des BLSE;
- ✧ Clarifier l'approche sur les BLSE : support génétique et moyens de détection
- ✧ Déterminer les difficultés de traitement des infections liées aux bactéries à BLSE
- ✧ Actualiser les mesures de contrôle de ces bactéries à BLSE



Historique



II-HISTORIQUE :

L'avènement de l'antibiothérapie a débuté avec Sir Alexander Fleming, médecin britannique, qui en **1928** a découvert que les bactéries ne se développaient pas en présence de moisissure de *Penicillium*. Mais ce n'est qu'à la fin de la seconde guerre mondiale, que la pénicilline a fait son apparition comme premier antibiotique à usage répandu ouvrant ainsi la voie au traitement des maladies bactériennes [8,9] .

La première β -lactamase plasmidique hydrolysant les céphalosporines de troisième génération C3G fut isolée en République Fédérale d'Allemagne en **1983** chez une *Klebsiella ozaenae* [10]. Cette β -lactamase était dérivée de la β -lactamase à spectre étroit SHV-1(Sulfhydryl variable), par une simple mutation [11] responsable de l'élargissement du spectre d'hydrolyse de cette enzyme. Elle fut ainsi nommée SHV-2.

Un an plus tard, en France, une autre β -lactamase plasmidique hydrolysant le céfotaxime fut isolée de *K. pneumoniae* [12]. Cette fois l'enzyme en question était dérivée de la β -lactamase à spectre étroit TEM-1 (TEMoneira - nom du patient) . Cette enzyme fut initialement nommée CTX-1, puis finalement renommée TEM-3. Ces BLSE étaient donc étroitement dérivées des β -lactamases à spectre étroit et conservaient ainsi la propriété d'être inhibées par les inhibiteurs de β -lactamase comme l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam.

De par leur caractéristique de dériver de β -lactamases à spectre étroit (TEM et SHV), ces enzymes ont été désignées comme des β -lactamases à spectre élargi (BLSE) par Philippon et al. [13].

Ainsi jusqu'en **1989**, les BLSE isolées étaient dérivées de TEM et SHV suite à des mutations ponctuelles, et les principales observations ont été effectuées en France et en Allemagne. C'est d'ailleurs en France qu'a été proposé le test de détection des BLSE par un test de synergie entre l'acide clavulanique et les C3G [8,14].

En **1986**, fut isolée au Japon une nouvelle β -lactamase à spectre large non-TEM non-SHV, dénommée FEC-1 pour « Fecal *E. coli* » [15], chez une souche de *E. coli* issue de la flore fécale d'un chien de laboratoire utilisé pour des mesures de pharmacocinétique de β -lactamines.

En **1989**, en Allemagne, Bauernfeind et al. caractérisèrent chez une souche de *E. coli* résistante au céfotaxime une β -lactamase non-TEM non-SHV, qu'ils nommèrent CTX-M-1 (CTX-M pour « céfotaximase Munich ») en raison de son activité préférentielle marquée sur le céfotaxime par comparaison à la ceftazidime [8,16].

Enfin en **1989**, en France, il a été isolé chez un patient italien une souche de *E. coli* présentant le même profil de résistance qu'une β -lactamase non-TEM non-SHV, nommée cette fois MEN-1 (initiales du patient) [17].

Le premier séquençage des gènes encodant ces enzymes en 1992 montra que blaMEN-1 ne comportait que 39 % d'homologie avec blaTEM et blaSHV [18].

En **1995**, Ishii et al. Caractérisèrent une nouvelle β -lactamase non-TEM non-SHV chez une souche d'*E. coli* résistante au céfotaxime, dont la séquence nucléotidique montrera 83 % d'homologie avec blaMEN-1. Cette enzyme fut appelée TOHO-1, en référence à son lieu d'isolement [19].

Le séquençage en **1996** de blaCTX-M-1 montra que CTX-M- 1 et MEN-1 étaient la même β -lactamase, qui s'avérait donc être un variant de TOHO-1 (83 % d'homologie) [20]. Dans la même étude, le séquençage de blaCTX-M-2 (isolée chez une souche de *E. coli* d'Argentine en **1990**) montra plus de 99 % d'homologie avec blaTOHO-1.

Dès lors, TOHO-1 fut renommée CTX-M-2, puis plus tard CTX-M-44. FEC-1, la première CTX-M décrite, n'a pas été renommée.



*Définition –
Dénomination*



III-DEFINITION –DENOMINATION : [8]

A. Définition

Il n'y a pas de consensus concernant la définition de BLSE.

Classiquement, les BLSE sont définies comme des enzymes appartenant à la classe A ou D de la classification d'Ambler, capables d'hydrolyser les pénicillines, céphalosporines de première, deuxième, troisième et quatrième génération (C1G,C2G, C3G et C4G) et l'aztréonam. Elles hydrolysent la ceftazidime, le céfotaxime ou l'aztréonam au moins 10 % plus activement que la pénicilline. Elles n'hydrolysent pas les carbapénèmes et sont inhibées in vitro par les inhibiteurs des β - lactamases (acide clavulanique, tazobactam et sulbactam) [21].

B. Dénomination

Le terme « BLSE », qui recouvrait les enzymes de type TEM et SHV, a été lui-même étendu aux CTX-M qui ne dérivait pourtant pas de β -lactamases à spectre étroit.

Ainsi, «BLSE » a progressivement désigné les β -lactamases de classe A d'Ambler présentant un large spectre d'hydrolyse comprenant notamment les C3G.

Récemment, un groupe de microbiologistes cliniques a proposé un élargissement de la définition de ce terme vers les céphalosporinases plasmidiques et les carbapénémases (notamment KPC) [22]. La volonté des auteurs était de désigner par un terme communément accepté par les microbiologistes et compris par les cliniciens un type de résistance aux conséquences cliniques similaires (isolement du patient, traitement faisant le plus souvent appel aux antibiotiques les plus efficaces).

En réponse, un autre groupe de microbiologistes a argumenté en faveur du statu quo en raison des raccourcis proposés et de la confusion générée chez le scientifique par la désignation d'une céphalosporinase plasmidique sous le terme générique de BLSE, ou encore pour le clinicien du risque de traiter par des carbapénèmes une infection impliquant une « BLSE » qui désignerait une carbapénémase [23].

Si aucun consensus n'a été dégagé, ce débat apparaît comme légitime devant la diversité croissante des β -lactamases.



*Mécanisme d'action
des β - lactamases*



IV-MECANISME D’ACTION DES BETA- LACTAMASES :

[24]

Les β -lactamases sont un groupe hétérogène d’enzymes d’origine bactérienne capables d’inactiver les β -lactamines par ouverture du cycle β -lactame (**figure 1**), structure de base commune à toutes les β -lactamines, en créant un intermédiaire acyl-enzyme instable, menant au final à la perte d’un groupement carboxyle (**Figure 2**).

Elles constituent de loin le mécanisme le plus répandu de résistance des bactéries aux β -lactamines et ont été à l’origine des premières résistances acquises dès l’apparition des antibiotiques au début des années 1940

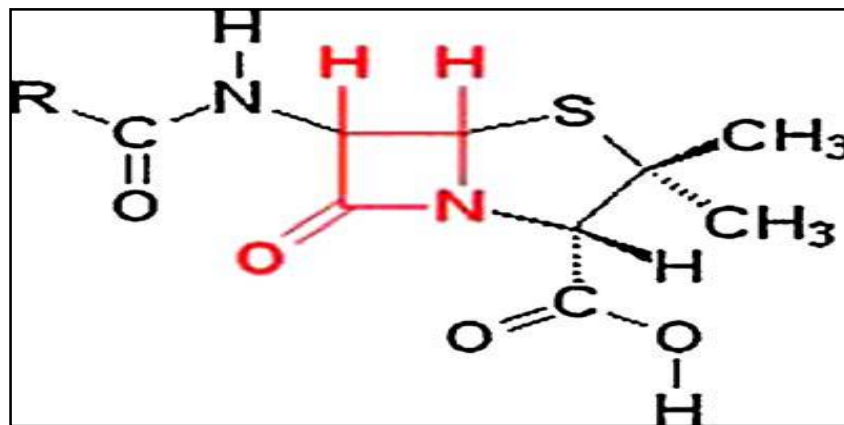


Figure 1 : Structure générale des β -lactamines.[24]

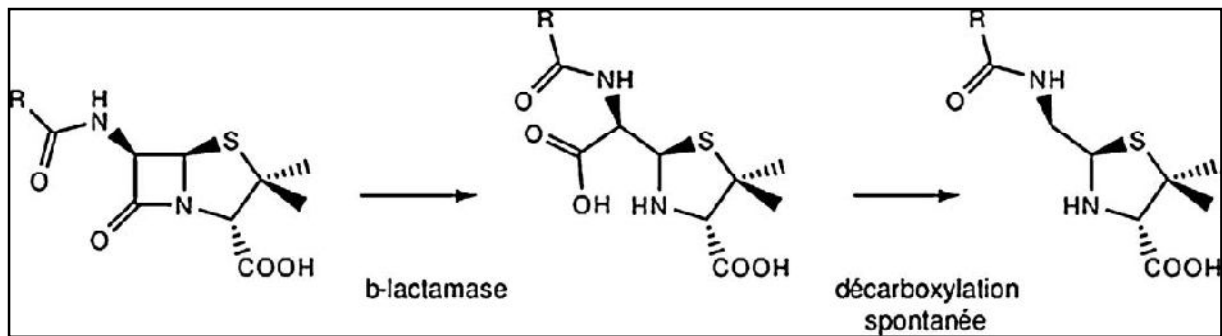


Figure 2 : Mécanisme d'hydrolyse d'une β -lactamine par une β -lactamase. [24]

L'hydrolyse plus ou moins rapide des différentes β -lactamines par rupture de la fonction β -lactame permet de définir le profil de l'enzyme. Plusieurs paramètres vont contribuer à l'expression du niveau de résistance d'une population bactérienne vis-à-vis des β -lactamines :

- ✧ l'affinité de l'enzyme pour le substrat (K_m),
- ✧ la vitesse d'hydrolyse (V_{max}),
- ✧ la quantité d'enzyme synthétisée,
- ✧ -sa localisation,
- ✧ la capacité de diffusion de l'antibiotique à travers la membrane externe à l'intérieur de la paroi
- ✧ le type d'enzyme.

1-Km et Vmax

L'efficacité d'hydrolyse d'une β -lactamase dépend de la Vmax exprimée en pourcentage par rapport à la benzylpénicilline ou à la céfaloridine, et de l'affinité pour les β -lactamines (Km). Le Km, ou constante de Michaelis, est caractéristique de l'affinité de l'enzyme pour son substrat (β -lactamine) et de la facilité de liaison conduisant au complexe enzyme-substrat, préalable obligatoire à toute hydrolyse. Plus le Km est bas, plus l'affinité est bonne.

Lorsque l'enzyme s'est fixée sur son substrat, l'hydrolyse qui va se produire est caractérisée par la Vmax atteinte lorsque l'enzyme est saturée par son substrat. La réaction enzymatique dépend de l'importance de ces deux facteurs. Une forte affinité (Km bas) et une grande vitesse d'hydrolyse (Vmax élevée) favorisent la destruction rapide de la β -lactamine.

2-La quantité de β -lactamase

La quantité produite est à l'origine de l'effet inoculum. En effet, plus la quantité de bactéries est importante dans un site infectieux, plus la quantité de β -lactamase produite est importante et plus la β -lactamine est hydrolysée. Cet effet *inoculum* est particulièrement marqué dans le cas des staphylocoques producteurs de pénicillinases ou de *H. influenzae* sécréteur de β -lactamase de type TEM-1. Les CMI à l'ampicilline augmentent dans un rapport de 1 à 10 000 selon que l'inoculum bactérien varie de 10^2 à 10^8 bactéries par millilitre. En présence d'un fort inoculum, l'antibiotique ne tue qu'une partie des bactéries et est détruit par la grande quantité de β -lactamase synthétisée par les bactéries restantes qui vont pouvoir continuer à se multiplier.

3-La localisation des β -lactamases

La localisation joue également un rôle dans l'expression de la résistance. Chez les bactéries à Gram positif, comme les staphylocoques, et certaines bactéries à Gram négatif, comme *Bacteroides* ou *Branhamella catarrhalis*, les β -lactamases sont libérées à l'extérieur des cellules bactériennes et peuvent hydrolyser les β -lactamines dans l'environnement bactérien. Cette β -lactamase, délivrée dans le milieu environnant par certaines espèces bactériennes commensales, peut être par exemple responsable de certains échecs de traitements par la pénicilline en cas d'exsudats purulents polymicrobiens ou dans certaines angines à *streptocoque* du groupe A. Chez les entérobactéries et les *Pseudomonas*, les β -lactamases restent intracellulaires, localisées dans l'espace périplasmique, derrière la barrière de perméabilité aux antibiotiques que représente la membrane externe.

4-La capacité de diffusion

Chez les bactéries à Gram négatif, la capacité de diffusion au travers de la membrane externe va influencer de façon importante sur la cinétique de l'activité des β -lactamases. Un antibiotique sensible à l'hydrolyse est efficace s'il peut traverser facilement la membrane externe afin que suffisamment de molécules non détruites puissent accéder aux PLP. Inversement, si l'antibiotique est stable, même s'il traverse moins facilement, les quelques molécules qui passent la membrane externe ne sont pas détruites et peuvent atteindre les PLP.

5-Le type

La stabilité à l'hydrolyse des différentes β -lactamines varie selon le type de β -lactamase et son profil de substrat .



Classification



V-CLASSIFICATION [24]

De nombreuses classifications existent, qui se basent sur les critères suivants :

- ✧ le phénotype: classification utilisée en routine qui sépare les enzymes en pénicillinases, céphalosporinases, β -lactamases à large spectre et β -lactamases à spectre étendu
- ✧ la nature du site actif (classification d'Ambller)
- ✧ la séquence d'acide aminé
- ✧ les caractéristiques physiques de l'enzyme
- ✧ l'origine (plasmidique ou chromosomique)

Deux systèmes de classification sont couramment acceptés, établis sur des bases fonctionnelles et moléculaires.

V-1-La classification d'Ambller

Comporte quatre groupes A, B, C et D : Les β -lactamases de classe A, C et D comporte une sérine active responsable de l'ouverture du cycle b-lactame. À l'opposé, les β -lactamases de classe B ont besoin d'un ou deux atomes de zinc ionisé (Zn^{2+}) pour hydrolyser leur substrat et sont ainsi couramment appelées sous le nom de « métalloenzymes ».

Schématiquement :

✓ *les β -lactamases de classe A*

sont sensibles à l'action de l'acide clavulanique, du sulbactam et du tazobactam. On y trouve la majorité des β -lactamases secrétées par *E. coli*, comme TEM, SHV, des β -lactamases à spectre élargi (BLSE) comme les CTX-M, et des carbapénèmases comme KPC et certains variants de GES (mutation Gly170Ser ou Gly170Asn)

✓ *Les β -lactamases de classe B*

sont principalement des carbapénèmases comme IMP et VIM, elles sont inhibées par l'EDTA.

✓ *Les β -lactamases de classe C*

sont les céphalosporinases de type AmpC, inhibées par la cloxacilline.

✓ *-Les β -lactamases de classe D*

sont des oxacillinases, qui constituent une famille extrêmement composite en termes de spectre d'hydrolyse.

- **Les BLSE appartiennent soit au groupe A (types TEM, SHV, CTX-M) et en plus petit nombre au groupe D (type OXA).**

V-2-La classification de Bush et al.

La classification fonctionnelle de Bush-Jacoby-Medeiros, plus complète et plus récente, reflète le spectre d'activité de l'enzyme et répartit les β -lactamases en quatre groupes en fonction de leur profil de substrat (pénicilline, oxacilline, carbénicilline, céphaloridine, céphalosporines de troisième génération et imipénème) et d'inhibition (acide clavulanique et EDTA). La connaissance de la séquence en acides aminés autour du site actif pour de nombreuses enzymes permet d'effectuer une corrélation avec la classification moléculaire de Ambler

- **Les BLSE appartiennent à la catégorie 2be et 2d de cette classification.**

En termes de nomenclature, la description des β -lactamases par grand type d'activité enzymatique est la plus utilisée en pratique médicale courante : pénicillinases, β -lactamases à large spectre, β -lactamases à spectre élargi, β -lactamases TRI, carbapénèmases, céphalosporinases ou β -lactamases AmpC. (Tableau 1)

Tableau 1 : Correspondance entre les classifications moléculaire et fonctionnelle des β -lactamases et résistances aux antibiotiques

Classification moléculaire (Ambler)	Classification fonctionnelle (Bush)	Type de β -lactamase	Bactéries impliquées	Inhibition par l'acide clavulanique	β -lactamines hydrolysées	β -lactamines stables
Sérine β -lactamases	2a	Pénicillinases	Bactéries à Gram positif (dont staphylocoques et entérocoques)	++	Pénicillines sauf pénicillines M	Pénicillines M, C1G, carbapénèmes
Classe A	2b	β -lactamases à large spectre	Bactéries à Gram négatif	++	Amino-, carboxy- et uréido-pénicillines, C1G, C2G	Céphamycines, C3G, moxalactam, carbapénèmes, aztréonam
	2be	β -lactamases à spectre élargi aux C3G et à l'aztréonam	Entérobactéries <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	++	Idem 2b + C3G et aztréonam	Céphamycines, moxalactam, carbapénèmes
	2br	β -lactamases à large spectre résistant à l'acide clavulanique	Entérobactéries	-	Idem 2b + associations aux inhibiteurs de β -lase	Idem 2b
	2c	Carbénicillinases	Bactéries à Gram négatif	+	Idem 2b	Idem 2b
	2e	Céphalosporinases inhibées par l'acide clavulanique	Bactéries à Gram négatif (surtout entérobactéries)	++	Amino-, carboxy- et uréido-pénicilline, C1G, C2G, certaines C3G	Ceftazidime, céphamycines, aztréonam, carbapénèmes
	2f	Carbapénémases à site actif sérine et inhibées par l'acide clavulanique	Entérobactéries	+	Idem 2b + aztréonam, carbapénèmes et certaines C3G	Certaines C3G
Classe C	1	Enzymes AmpC chromosomiques et plasmidiques	Bactéries à Gram négatif	-	Toutes les β -lactamines ¹ sauf les carbapénèmes	Carbapénèmes
Classe D	2d	Oxacillinases	Bacilles à Gram négatif	+/-	Idem 2b (+ parfois C3G, aztréonam ou carbapénèmes)	Variable (voir texte)
Pas de classe attribuée	4	Enzymes indéterminées n'entrant pas dans une autre catégorie	Espèces variées	-	Variable (voir texte)	Variable (voir texte)
Zinc β -lactamases	3	Métallo- β -lactamases	Bactéries à Gram négatif	-	Large profil de substrats dont les carbapénèmes	Variable
Classe B			<i>Bacillus</i> groupe <i>cereus</i>			(surtout aztréonam chez les enzymes de type IMP ou VIM)

C1G : céphalosporines de première génération ; C2G : céphalosporines de deuxième génération ; C3G : céphalosporines de troisième génération.

VI-DIFFERENTS TYPES DE BLSE

VI .1-Anciennes BLSE

VI.1.1. BLSE de type TEM (TEMONEIRA - nom du patient)

De nombreux dérivés de TEM-1/2 (> 150) ont été décrits à ce jour, dont plus de 100 avec un phénotype de BLSE .

Bien que fréquemment retrouvées chez *E. coli* et *K. pneumoniae*, les BLSE de type TEM ont aussi été rapportées parmi les autres membres de la famille des entérobactéries ainsi que *P. aeruginosa* [25, 26].

En Europe, les BLSE de type TEM les plus fréquentes sont TEM-24 chez *Enterobacter aerogenes*, TEM-3 et TEM-4 chez *K. pneumoniae*, et TEM-52 chez *Salmonella enterica* et *E. coli* [30].

A noter que certains dérivés de TEM (environ 30) ne sont pas des BLSE mais présentent une diminution de sensibilité aux IBL, ce sont les TRI (pour TEM Résistantes aux Inhibiteurs) [25].

VI.1.2. BLSE de type SHV (Sulphydryl variable)

La majorité des dérivés de SHV-1 (> 60) ont un phénotype de BLSE, SHV-5 et SHV-12 étant les mutants les plus fréquents en Europe [30]. le gène codant pour SHV-12 a été décrit en association avec le déterminant plasmidique de résistance aux quinolones, QnrB [30].

Les BLSE de type SHV ont été détectées parmi de nombreuses entérobactéries (notamment *K. pneumoniae*) mais aussi chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* spp. [25, 26].

VI. 2. Nouvelles BLSE

VI. 2.1. BLSE de type CTX-M (Céfotaximase -Munich)

Ce sont des β -lactamases de classe A qui tiennent leur nom de par leur hydrolyse préférentielle du céfotaxime par rapport à la ceftazidime (« CTX ») et « M » pour leur lieu d'isolement (Munich) puisque la dénomination CTX était déjà occupée (aujourd'hui TEM-3)

Ces enzymes «émergentes» pourraient représenter très prochainement les BLSE les plus fréquentes au sein des entérobactéries au niveau mondial après une diffusion rapide depuis le milieu des années 90 [25, 26, 35, 36]. La croissance du nombre de publications portant sur les CTX-M est exponentielle. En 2009, plus de 160 études mentionnant les BLSE de type CTX-M ont été publiées, contre 10 en 2001 (**Figure 3**).

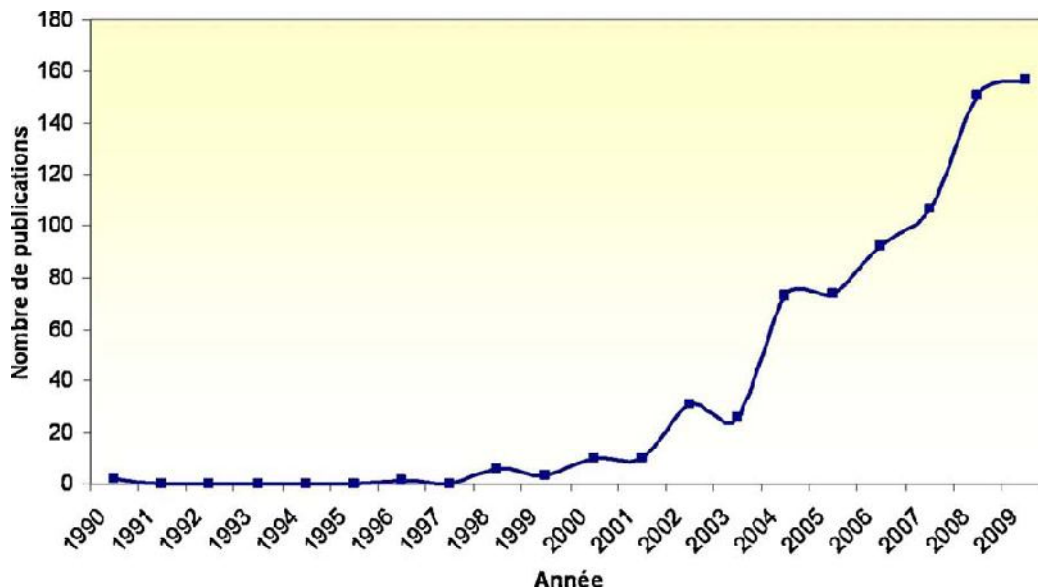


Figure 3 : Nombre de publications indexées sur le portail PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov) entre 1990 et 2009 après avoir entré «CTX-M » comme terme de la recherche.[8]

a-Au niveau de leur spectre d'activité, elles hydrolysent préférentiellement le céfotaxime, d'où leur nom de céfotaximases [35]. En effet, les bactéries productrices de CTX-M sont résistantes au céfotaxime (CMI > 64 µg/mL) et plus ou moins sensibles à la ceftazidime (CMI de 2 à 8 µg/mL), tandis que les CMI de l'aztréonam sont variables [26].

b-Au niveau structural, les CTX-M ne sont pas proches des β-lactamases de type TEM ou SHV (< 40 % d'identité) [35]. A ce jour, de nombreux variants de CTX-M ont été décrits (>50), et sont classés en 6 groupes phylogénétiques distincts : CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-25 et CTX-M-45 [37] : On compte aujourd'hui plus de 90 CTX-M (www.lahey.org/studies) réparties en cinq familles. À l'intérieur de ces groupes les gènes ont entre eux plus de 94 % d'homologie, alors que les familles entre elles ont moins de 90 % d'homologie.

Le groupe CTX-M-1 compte notamment les CTX-M-1, CTX-M-3, CTX-M-10 et CTX-M-15

Le groupe CTX-M-2 comporte les CTX-M-2, CTX-M-4, CTX-M-5, CTX-M-6, CTX-M-7 et TOHO-1

Le groupe CTX-M-8 comporte CTX-M-8 et CTX-M-40.

Le groupe CTX-M-9 comporte CTX-M-9, CTX-M-13, CTX-M-14, CTX-M-17, CTX-M-19, CTX-M-21, CTX-M-27 et TOHO-2.

Enfin le groupe CTX-25 comporte CTX-M-25, CTX-M-26, CTX-M-41 et CTX-M-55 (Figure 4).

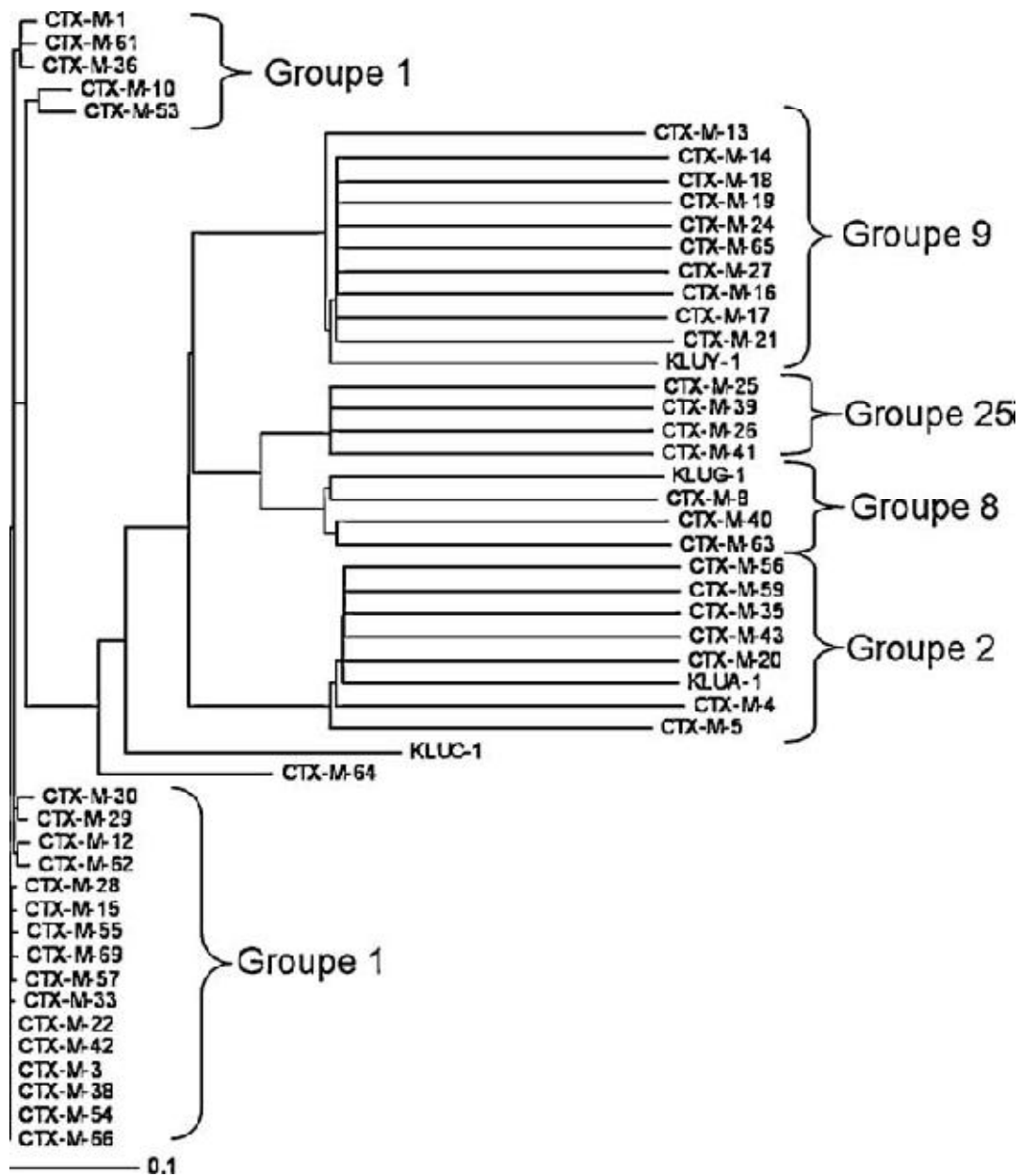


Figure 4 : Phylogénie des β -lactamases chromosomiques de *Kluyvera* spp. et des CTX-M. [8]

Les enzymes Toho-1/2, décrites au Japon, sont très proches structuralement des CTX-M et sont donc classées parmi celles-ci [35]. A noter que certains variants (ex. CTX-M-15, CTX-M-32) avec une activité de ceftazidimase élevée (CMI > 256 µg/mL) ont été décrits (mutation ponctuelle en position 240) [35, 37].

c-origine

Les progéniteurs des CTX-M ont été identifiés sur le chromosome de *Kluyvera* spp. qui sont des entérobactéries non pathogènes environnementales. En effet, les progéniteurs des gènes codant pour les CTX-M des groupes 1 et 2 et pour celles des groupes 8 et 9 sont respectivement *K. ascorbata* et *K. georgiana*, tandis que les sources des CTX-M des groupes 25 et 45 restent inconnues [38].

VI.2.2. BLSE de type PER (*Pseudomonas* extended résistance)

a-L'enzyme PER-1,

Initialement découverte en 1993 chez *P. aeruginosa* en Turquie, est fréquente chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* spp. mais a aussi été détectée chez *S. enterica* sérovar Typhimurium, *Providencia* spp., *Proteus mirabilis* et *Alcaligenes faecalis* [33].

En Turquie, une étude récente a montré que 32 % des souches résistantes à la ceftazidime de *P. aeruginosa* et 55 % de celles de *A. baumannii* étaient productrices de PER-1 [34].

Enfin, une souche de *P. aeruginosa* produisant à la fois PER-1 et la carbapénémase VIM-2 a été détectée en Italie [33].

b-L' enzyme, PER-2

Cette enzyme présentant 86 % d'identité avec PER-1, a été détectée en 1996 chez *S. enterica* sérovar Typhimurium en Argentine, et depuis chez d'autres entérobactéries, *Vibrio cholerae* et *A. baumannii* [33, 34]. A noter que tandis que PER-1 est surtout présente en Turquie et en Corée du Sud (quelques cas décrits en Italie, France et Belgique), PER-2 n'a été détectée qu'en Amérique du Sud. Enfin, une souche de *P. aeruginosa* produisant à la fois PER-1 et la carbapénèmase VIM-2 a été détectée en Italie [33].

VI.2.3. BLSE de type VEB (Vietnam Extended-spectrum β -lactamase)

L'enzyme VEB-1 (38 % d'identité avec PER-1) a été retrouvée en 1996 dans une souche de *E. coli* isolée chez un patient vietnamien puis chez *P. aeruginosa* en Thaïlande [33, 34]. Plusieurs études épidémiologiques en Thaïlande et au Vietnam ont montré que respectivement jusqu'à 40 % et 80 % des souches d'entérobactéries et de *P. aeruginosa* résistantes à la ceftazidime produisaient VEB-1 [34].

A ce jour, 4 dérivés de VEB-1 ont aussi été décrits (VEB-2 à VEB-5).

VEB-1 a été détectée chez *P. aeruginosa* au Koweït, en Chine, en Inde et au Bangladesh, chez *A. baumannii* en France, en Belgique et en Argentine, chez *P. stuartii* en Algérie, chez *Enterobacter cloacae* et *Achromobacter xylosoxidans* en France, et chez *E. coli* au Canada [34].

Plusieurs épidémies ont été rapportées : *A. baumannii* VEB-1 en France et en Belgique ; *P. mirabilis* VEB-1 en Corée du Sud ; et *E. cloacae* en Chine.

VI.2.4. BLSE de type GES (Guyana Extended-Spectrum β -lactamase)

Les BLSE de type GES sont de plus en plus rapportées chez les BGN, notamment *P. aeruginosa*, *E. coli* et *K. pneumoniae*.

GES-1 a été initialement décrite chez une souche de *K. pneumoniae* isolée en 1998 en France puis en Argentine, au Brésil, au Portugal et aux Pays-Bas [34].

A ce jour, 9 variants différents ont été décrits dont GES-2 en Afrique du Sud, GES-5 à GES-8 (GES-7 = IBC-1 ; GES-8 = IBC-2) en Grèce, GES-3 et GES-4 au Japon, GES-5 en Corée du Sud, en Chine et au Brésil, et GES-9 en France [34].

A noter que, contrairement à la plupart des BLSE, GES-1 n'hydrolyse pas l'aztréonam et surtout GES-2 hydrolyse les carbapénèmes en étant moins sensible aux IBL.

Par une unique mutation, GES-2 est le premier exemple de BLSE avec un élargissement du spectre d'activité aux carbapénèmes ; depuis, 4 autres dérivés ont été décrits (GES-4 à GES-6, GES-8) [34].

De façon inquiétante, des souches de *P. aeruginosa* produisant GES-1 et la carbapénémase VIM-11 et de *E. coli* produisant GES-7 et la carbapénémase VIM-2 ont été décrites respectivement en Argentine et en Grèce.

Enfin, plusieurs épidémies de BGN producteurs de BLSE de type GES ont été rapportées : *K. pneumoniae* en Corée du Sud, au France et en Grèce, *S. marcescens* aux Pays-Bas, et *P. aeruginosa* en Afrique du Sud [34].

VI.2.5. Autres BLSE de classe A

L'enzyme SFO-1 (*Serratia fonticola*) n'a été détectée qu'une seule fois dans une souche de *E. cloacae* isolée au Japon en 1988 [34].

L'enzyme BES-1 (Brazilian extended-spectrum β -lactamase) n'a été isolée qu'une seule fois à partir d'une souche de *S. marcescens* au Brésil en 1996 [34].

L'enzyme BEL-1 (Belgium extended-spectrum β -lactamase) a été identifiée dans une souche de *P. aeruginosa* en France en 2004. De récents travaux suggèrent que le gène codant pour BEL-1 pourrait disséminer dans les souches de *P. aeruginosa* en France [34].

L'enzyme TLA-1 (Tlahuicas – tribu indienne) a été décrite dans une souche de *E. coli* isolée au France en 1993. Depuis, plusieurs cas de bactériémies et d'infections urinaires nosocomiales dues à une souche de *K. pneumoniae* produisant à la fois SHV-5 et TLA-1 ont été rapportés au France. A noter que TLA-1 n'a été identifié qu'au France [34].

Le gène codant l'enzyme TLA-2 est porté par un plasmide de 47 kb (Prsb101) isolé à partir d'eaux usées de traitement de plantes en France en 2002.

Cependant, l'espèce hébergeant ce déterminant n'a pas pu être identifié et aucune souche TLA-2-positif n'a été décrite à ce jour .

VI.2.6. BLSE de type OXA (Oxacillinase)

Bien que les BLSE appartiennent souvent à la classe A, plusieurs oxacillinases (classe D et classe 2d) ont des propriétés de BLSE . Les β -lactamases de type OXA confèrent la résistance à l'ampicilline et à la céfalotine, et sont caractérisées par une forte activité hydrolytique des pénicillines M (oxacilline, cloxacilline). De plus, elles sont faiblement inhibées par l'acide clavulanique [26].

La plupart des β -lactamases de type OXA n'hydrolysent pas de façon significative les C3G/C4G mais l'évolution par mutation(s) ponctuelle(s) vers un élargissement du spectre a dû avoir lieu comme pour les dérivés de TEM/SHV . (**figure 5**)

Les β -lactamases de type OXA représentent une famille phylogénétiquement très hétérogène et les BLSE de type OXA dérivent de OXA-10, de OXA-13, de OXA-2 ou sont non reliées (OXA-18, -45) . Bien que la plupart des BLSE dérivées de OXA-10 confèrent une résistance plus élevée au céfotaxime, les activités enzymatiques des BLSE de type OXA sont très variables.

Les BLSE de type OXA sont principalement retrouvées chez *P. aeruginosa*, mais ont aussi été détectées chez d'autres BGN dont les entérobactéries [26, 34]. Découvertes initialement chez *P. aeruginosa* en Turquie, elles ont ensuite été décrites en France, à Taïwan, en Corée et aux Etats-Unis.

Malheureusement, très peu d'études épidémiologiques ont été menées pour évaluer la dissémination des BLSE de type OXA .

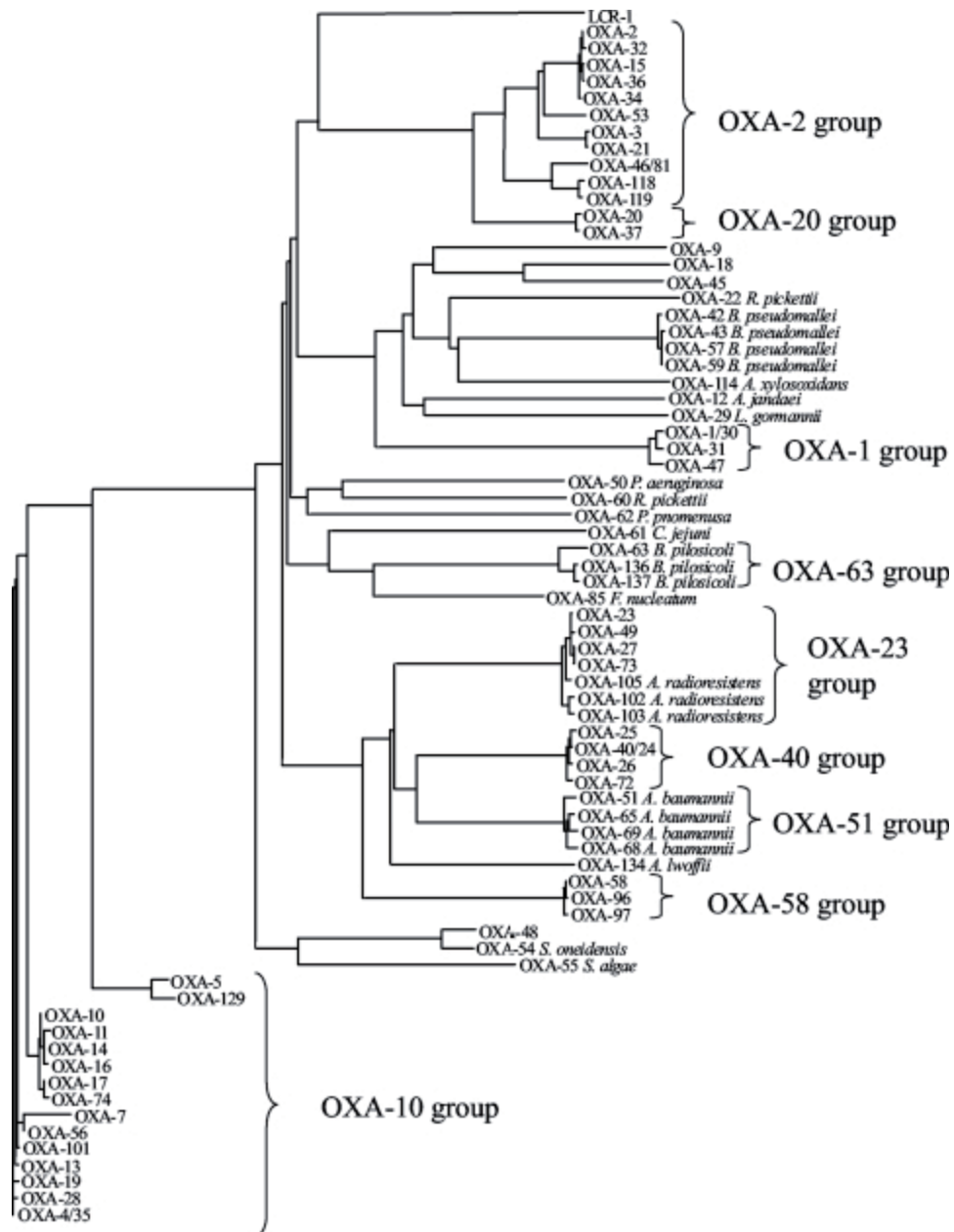


Figure 5 : La diversité des β -lactamase de classe D[49]



*Support génétique
des BLSE*

VII-SUPPORT GENETIQUE DES BLSE [8,39]

La plupart des BLSE dérivent par mutations de β -lactamases connues depuis longtemps comme TEM-1, TEM-2 ou encore SHV-2 . À l'heure actuelle, on recense plus de 100 enzymes de la famille TEM et plus de 25 enzymes de la famille SHV. On rencontre également d'autres familles d'enzymes comme les CTX-M décrites au début des années 1990 :

Chez les familles TEM et SHV, seul un petit nombre de mutations ponctuelles au sein du gène est responsable du phénotype BLSE. Celles-ci vont entraîner une modification du site actif de l'enzyme aboutissant à une modulation de l'activité de la β -lactamase pouvant s'exprimer de façon variable selon le type d'enzyme vis-à-vis des différentes céphalosporines de 3^e génération alors que les carbapénèmes (imipénème, méropénème et ertapénème) conservent généralement leur activité.

Chez les CTX-M, en revanche, la capacité à hydrolyser les C3G est intrinsèque et n'est pas la résultante de mutations d'une enzyme ancestrale . Au niveau phénotypique, l'action de cette famille d'enzymes s'exerce essentiellement vis-à-vis du céfotaxime alors que les CMI de la ceftazidime sont peu affectées.

VII.1-TEM

TEM-1 est la β -lactamase la plus fréquemment rencontrée chez les entérobactéries et peut être responsable de la résistance à l'ampicilline chez plus de 90 % des *E. coli*. Comme en témoigne la **figure 6**, la substitution d'acides aminés en un nombre restreint de positions va être responsable de l'apparition de nouvelles enzymes entraînant un phénotype BLSE.

En effet, la combinaison de ces changements d'acides aminés entraîne diverses modifications de la structure de la β -lactamase qui devient ainsi capable d'hydrolyser les oxy-imino céphalosporines comme le céfotaxime ou la ceftazidime. Certaines substitutions d'acides aminés sont particulièrement importantes, comme par exemple la modification du glutamate en lysine en position 104, de l'arginine en sérine ou histidine en position 164, ou encore de la glycine en sérine en position 238 et du glutamate en sérine en position 240. De plus, ces mutations sont responsables d'une modification du point isoélectrique, ce qui peut constituer un moyen de les détecter.

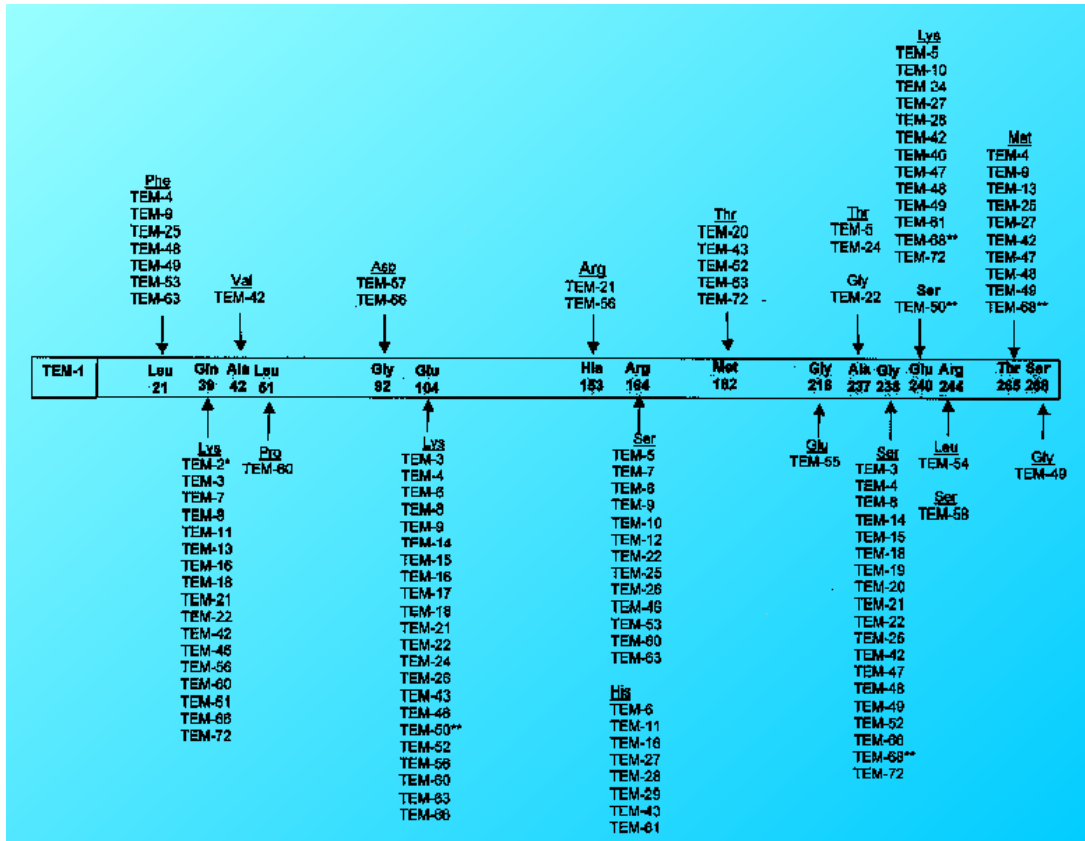


Figure 6 : Les enzymes de la famille TEM : les acides aminés présents au niveau de TEM-1 peuvent faire l'objet d'une ou plusieurs mutations (acides aminés soulignés) à l'origine des autres TEM (listées à la verticale). [39]

VII.2-SHV

La β -lactamase SHV-1 est fréquemment rencontrée chez *K. pneumoniae* et est responsable de plus de 20 % des résistances plasmidiques à l'ampicilline chez cette espèce . Chez de nombreuses souches de *K. pneumoniae*, le gène *blaSHV* est intégré au chromosome bactérien . Bien que l'on suppose que le gène codant pour SHV-1 fasse partie d'un transposon, ceci n'a jamais été formellement démontré .

Contrairement aux β -lactamases de type TEM, il existe relativement peu de mutants de SHV comme le montre la **figure 7**. De plus, le nombre des mutations ponctuelles est également beaucoup plus réduit. En effet, la plupart des variants sont caractérisés par la présence d'une glycine en position 238 au lieu d'une sérine. Certains variants dérivés de SHV-5 possèdent également un glutamate à la place d'une lysine en position 240.

Il est intéressant de noter que ces deux mutations se rapprochent de celles observées dans la famille TEM. Le résidu sérine en position 238 est capital pour l'hydrolyse active de la ceftazidime alors que le résidu lysine l'est pour céfoxitime

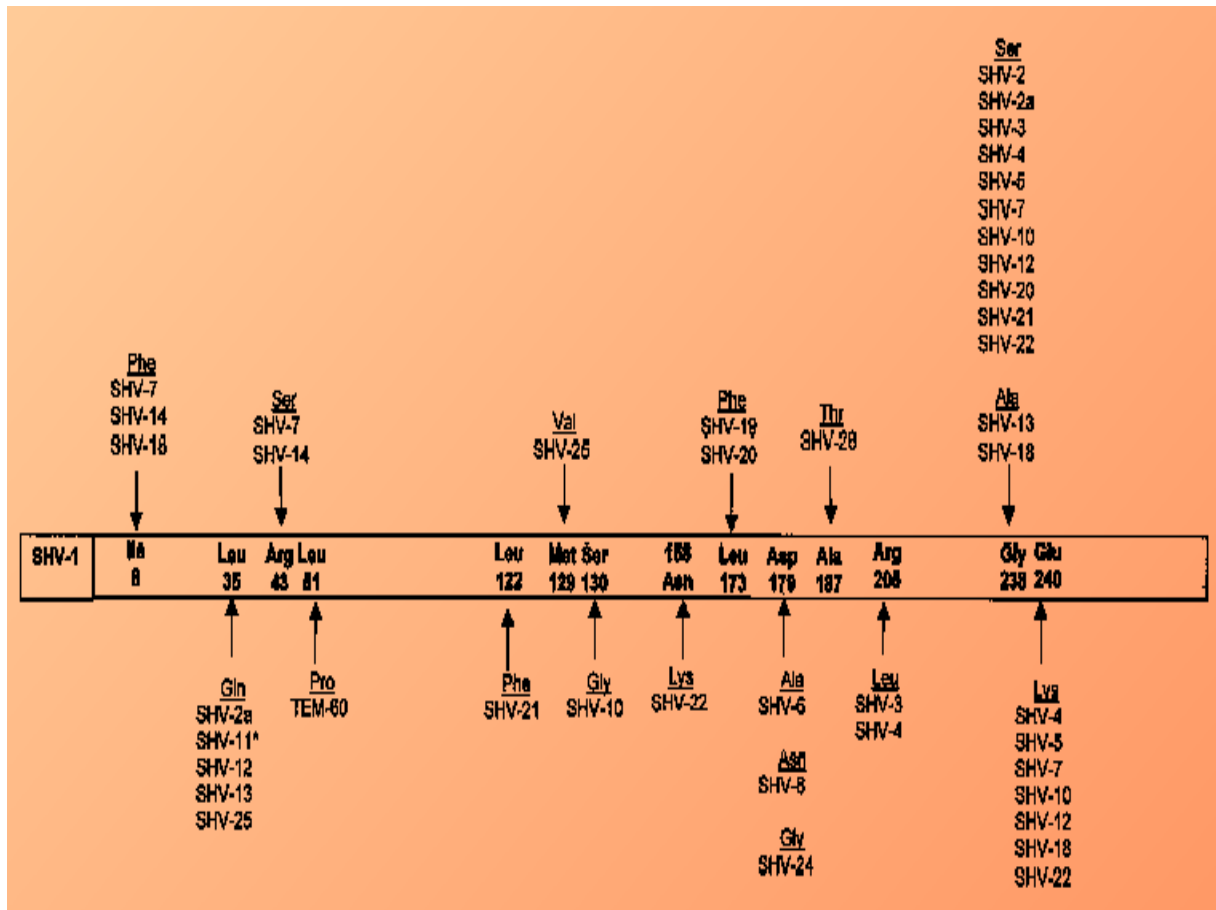


Figure 7 Les enzymes de la famille SHV : les acides aminés présents au niveau de SHV-1 peuvent faire l'objet de mutations (acides aminés soulignés) à l'origine des autres TEM (listées à la verticale). [39]

VII.3-CTX-M [8]

VII.3-1 Support génétique des CTX-M

Chez *Kluyvera*, on ne trouve pas de système de régulation de l'enzyme de type ampR. Ces enzymes ne sont donc pas inductibles. La mobilisation des CTX-M est due à plusieurs éléments.

Des séquences d'insertion comme ISEcp1 et ISEcp1-like ont été trouvées de façon répétée en amont de plusieurs gènes codant pour les CTX-M et en amont de certains gènes ampC en position plasmidiques . Ces séquences codent pour une transposase et joueraient également un rôle dans l'expression de ces enzymes . En effet, en séquençant CTX-M-17, il a été trouvé des séquences -35 et -10 jouant un rôle de promoteur à la fin de la séquence 3' de ISEcp1 . En plus de jouer un rôle dans la transposition, ces séquences seraient donc impliquées dans le degré d'expression de blaCTX-M.

D'autres séquences d'insertion ont été décrites, dont certaines en aval des CTX-M (IS903-like en aval de CTX-M-14 et CTX-M-17).

Il a été également trouvé des CTX-M au sein d'intégrons, comme CTX-M-9 et CTX-M-2 qui ont été trouvées sur des intégrons de classe 1 .

Les gènes blaCTX-M ont été fréquemment isolés sur des plasmides de groupe d'incompatibilité F, dont la bonne diffusion au sein de l'espèce *E. coli* pourrait en partie expliquer le succès de ces β -lactamases au sein de cette espèce

VII.3-2 Phénotype conféré par les CTX-M

Comme la majorité des BLSE de classe A, les CTX-M confèrent une résistance à toutes les β -lactamines hormis les céphamycines et les carbapénèmes. La plupart des CTX-M confèrent un haut niveau de résistance au céfotaxime et à la ceftriaxone. Le niveau de résistance au céfépime et ceftirome est variable. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) à la ceftazidime augmentent de façon significative mais peuvent dans de nombreux cas amener une souche productrice de CTX-M à être caractérisée comme sensible.

Le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM, www.sfm.asso.fr) recommande toutefois de rendre systématiquement la ceftazidime comme inactive en cas de présence de toute BLSE.

Certains variants de CTX-M ont une activité augmentée sur la ceftazidime : les CTX-M-32, -15, -16 et -27 dérivent respectivement des CTX-M-1, -3, -9 et -14 suite à une mutation Asp240 Gly . Cette mutation augmente d'environ huit fois les CMI de la ceftazidime par rapport aux CTX-M « mères ».

D'autres céfotaximases, comme BES-1 qui porte une glycine en 240, semblent présenter le même profil. PER- 1 porte une glycine en 242 et hydrolyse elle aussi efficacement la ceftazidime. De même pour les TEM et SHV, des acides aminés en 240 comme la lysine ou l'arginine (chargés positivement) ont tendance également à conférer une plus forte hydrolyse de la ceftazidime.

De même, la CTX-M-19 dérive de CTX-M-18 (qui possède la même séquence en acides aminés que la CTX-M-14) par une substitution Pro167Ser, responsable d'un décalage de spectre vers la ceftazidime au détriment du céfotaxime . Ce genre de mutation a déjà été observé pour des TEM et pour PSE-4

VII.3.3. CTX-M et corésistances

La plupart des souches productrices de CTX-M sont non seulement résistantes à la majorité des β -lactamines, mais également à de nombreuses familles d'antibiotiques comme les fluoroquinolones, les aminosides, le cotrimoxazole, les tétracyclines ou encore le chloramphénicol .

Si la résistance à haut niveau aux fluoroquinolones est médiée par des mutations ponctuelles au niveau des topoisomérases II et IV, les gènes de résistance mobiles Qnr (allèles A, B et S) et surtout le gène *aac(6')-Ib-cr* conférant la double résistance aminosides — pipérazinyl-amine-quinolones (norfloxacin et ciprofloxacine) sont fréquemment retrouvés au sein des souches productrices de CTX-M .

Les CTX-M sont également souvent associées à des aminosides- acétylases de type AAC(3) et/ou AAC(6'), conférant des tableaux de résistance variables pour la gentamicine et l'amikacine. La tobramycine et la kanamycine sont très fréquemment inactives.

De même, les CTX-M peuvent être associées à la production d'une oxacillinase de type OXA-1, rendant inactives les associations de type Augmentin1.

L'association des gènes *blaTEM-1*, *blaOXA-1*, *tet(A)*, *aac(6')-Ib-cr*, *aac(3)-II* au sein d'une même région de multi résistance est très souvent retrouvée avec *blaCTX-M-15*(**figure 8**)

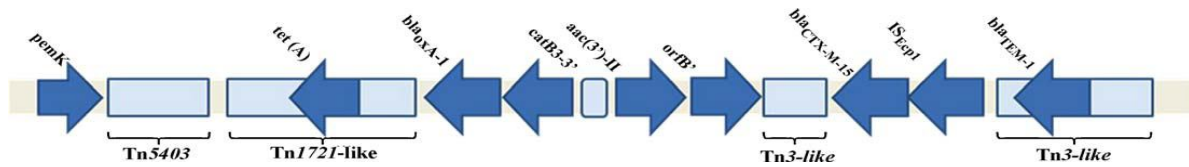


Figure 8 :Représentation de la région de multi résistance du plasmide pC15-Ia [8]

VII.4-VEB

Le gène codant pour VEB-1 est souvent localisé au sein d'un intégron et peut donc être associé à d'autres gènes de résistance comme *QnrA*, déterminant plasmidique de la résistance aux quinolones



Détection des BLSE



VIII-DETECTION DES BLSE

À cause du haut risque de dissémination, il est recommandé de mettre en œuvre des techniques de dépistage phénotypiques et/ou moléculaires des BLSE, afin de pouvoir mettre en œuvre les politiques de surveillance épidémiologique et les mesures d'isolement des patients porteurs.

VIII.1-Les tests phénotypiques

VIII.1.1. Test de synergie pour la détection des BLSE [40]

Différents tests phénotypiques sont recommandés par le CA-SFM pour la détection des souches productrices de BLSE. Ils reposent sur la mise en évidence d'une synergie entre le clavulanate et des C3/4G, le céfotaxime, la ceftazidime et le céfépime (**figure 9**)



Figure 9 : Image de synergie signifiant la présence d'une BLSE de classe A [48]

-Le test de synergie traditionnel avec des distances inter-disques pouvant varier entre 2 et 4 cm selon les espèces (4 pour les *Proteus*, 2 pour les espèces du groupe 3), peut être réalisé sur gélose contenant de la cloxacilline à 250 mg/L pour optimiser la détection des souches suspectes de produire également une céphalosporinase à haut niveau.

-Le CA-SFM recommande également le test des disques combinés. Ce test repose des disques contenant 30 µg de céfotaxime, ceftazidime ou céfépime seuls ou associés à 10 µg de clavulanate. Le test est positif si le diamètre d'inhibition augmente de 5 mm en présence d'inhibiteur.

- La détermination des CMI de ces trois molécules seules et en présence de clavulanate peut également être utilisée, une diminution de trois dilutions de la CMI en présence de clavulanate signe la production de BLSE.

-Des tests basés sur la même logique ont été développés pour la plupart des systèmes automatisés (*Vitek2*, *Phoenix*, *API*). Il s'agit soit d'une comparaison directe de CMI comme recommandé par le CA-SFM mais avec des lectures plus rapides (*API* et *Microscan*), soit d'un test spécifique (*Phoenix* et *Vitek2*). Dans les conditions recommandées pour leur utilisation, leurs performances sont proches de celles des tests réalisés par diffusion en gélose .

Comme évoqué précédemment, la détection de BLSE faussement positive peut être liée à l'hyperproduction de pénicillinases plasmidiques ou de certaines β -lactamases chromosomiques. Chez les entérobactéries, quatre phénotypes principaux peuvent être observés :

- ✧ Un phénotype associant une résistance à toutes les pénicillines seules ou associées aux inhibiteurs, aux C1G, ainsi qu'au céfépime et parfois une diminution de sensibilité au céfotaxime ou à la ceftriaxone et de légères images de synergies entre ces molécules et le clavulanate peut être observé chez des souches productrices d'enzymes de type OXA-1.
- ✧ Un phénotype associant une résistance à toutes les pénicillines seules ou associées aux inhibiteurs, aux C1G, C2G ainsi qu'à l'aztréonam ,et parfois au céfépime et au céfotaxime, avec des images de synergie entre ces molécules et le clavulanate.Ce phénotype peut être observé chez des souches de *K. oxytoca* hyper-produisant leur enzyme chromosomique.
- ✧ Un phénotype associant une résistance à toutes les pénicillines seules ou associées aux inhibiteurs, aux C1G, C2G ainsi qu'à la ceftazidime, avec un test de synergie faiblement positif entre la ceftazidime et le clavulanate. Il peut être observé, de façon exceptionnelle, chez des souches hyperproduisant une pénicillinase (plasmidique ou chromosomique).
- ✧ Un phénotype typique de la production d'une BLSE peut être observé chez *S. fonticola* et dans les espèces des groupes 5 et 6 en cas d'hyperproduction de leur BLSE chromosomique.

Dans les deux premiers cas, les caractéristiques atypiques de ces phénotypes (résistance préférentielle respective au céfépime et à l'aztréonam) peuvent permettre l'identification du mécanisme, alors que dans les deux cas suivants le phénotype ne permet pas toujours d'identifier de façon certaine le mécanisme en cause.

VIII.1.2-Lecture interprétative de l'antibiogramme [40]

Depuis les recommandations du CA-SFM de 2011, les règles de lecture interprétative de l'antibiogramme se rapportant aux BLSE et aux céphalosporinases hyperproduites ont été modifiées.

Auparavant, les résultats sensibles des C3G/C4G et de l'aztréonam étaient corrigés en intermédiaire si la production d'une BLSE était détectée. La même règle s'appliquait pour les C3G et l'aztréonam dans le cas des souches surexprimant une céphalosporinase. Pour les souches de *K. oxytoca* suspectes d'hyperproduire leur β -lactamase chromosomique, une correction était recommandée pour les seules molécules (C3G, C4G et/ou aztréonam) permettant d'observer une image de synergie avec le clavulanate.

Ces recommandations s'inscrivaient dans une logique de précaution visant à promouvoir l'utilisation des carbapénèmes pour le traitement des infections causées par des entérobactéries productrices de BLSE ou de céphalosporinases hyper-produites.

Cependant, les échecs thérapeutiques rapportés avec les C3G dans ces situations étaient principalement observés pour des CMI ≥ 2 mg/L . Ces données, confortées par des études pharmacocinétiques et pharmaco-dynamiques, et l'émergence des carbapénèmases justifient un abandon de ces règles interprétatives au profit d'un abaissement des valeurs critiques des CMI (2-4 mg/L) et de leurs détermination des CMI.

En effet, il est recommandé maintenant de déterminer les CMI des C3/4G ou de l'aztréonam en cas d'utilisation thérapeutique, principalement pour les infections situées en dehors du tractus urinaire, afin de pouvoir adapter la posologie.

Finalement, seules perdurent les corrections correspondant aux résistances naturelles peu ou pas exprimées et celles concernant les expressions à bas niveau d'enzymes actives sur les pénicillines (pénicillinase sensible ou résistante aux inhibiteurs, BLSE), qui ont été évoquées précédemment.

Pour les souches productrices de carbapénèmases, il n'existe pas actuellement de règles interprétatives recommandées. Cependant, des données pharmacologiques suggèrent que les valeurs critiques actuellement utilisées en Europe sont surestimées. Il convient de vérifier la sensibilité des souches productrices en déterminant la CMI et de les utiliser avec prudence.

VIII.1.3 .Limites des tests phénotypiques :[39]

La détection des souches productrices de BLSE par des techniques phénotypiques peut se heurter à des difficultés, pouvant masquer l'effet d'inhibition de l'acide clavulanique et interférer avec les tests de détection par synergie :

- ✧ Le grand nombre d'enzymes avec différentes affinités de substrats,
- ✧ Le niveau variable d'expression de l'activité enzymatique,
- ✧ La présence d'autres mécanismes de résistances surajoutés (céphalosporinases constitutives chez *Enterobacter* spp, ou réduction de la perméabilité par modification de porines)

Ceci a été prouvé par une étude récente qui a estimé à environ 33 % le taux de BLSE non détectées en Europe par les méthodes classiques . En effet, bien que les CMI des C3G vis-à-vis des micro-organismes BLSE soient souvent plus élevées que celles des organismes non producteurs de BLSE, ces valeurs ne sont pas toujours supérieures aux valeurs critiques, ce qui peut entraîner un défaut de détection par les techniques classiques. De plus, toutes les BLSE n'expriment

pas le même phénotype. Ainsi, les souches productrices exprimant SHV-6 ou -8 n'expriment qu'une faible résistance à la ceftazidime. En revanche, les souches exprimant SHV-2, -2a ou -3 sont fortement résistantes à la ceftriaxone et céfotaxime alors que la résistance à la ceftazidime reste modeste. Quant aux souches productrices de SHV-4, -5, -9, -10 et -12, elles présentent les phénotypes de résistance les plus élevés à toutes les C3G.

Dans cette optique, Tenover *et al.* ont montré que plus de 30 % de souches initialement étiquetées sensibles aux céphalosporines étaient en fait productrices de BLSE . Ce problème de détection est accru chez les souches porteuses d'autres mécanismes de résistance comme la production d'une céphalosporinase inductible ou la modification de porines responsables d'une imperméabilité . De plus, on connaît également l'importance de l'« effet inoculum » par le biais duquel les valeurs des CMI augmentent parallèlement à la quantité de bactéries présentes et qui se manifeste aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* comme en témoignent des modèles animaux d'infections intra-abdominales ou d'endocardites .

VIII.2-Détection moléculaire : avantages et limites [39]

La détection des souches productrices de BLSE par des techniques uniquement phénotypiques se révèle insuffisante, ce qui a conduit au cours des dernières années au développement de différentes techniques de biologie moléculaire visant à rechercher directement la présence du support génétique au sein des souches isolées. Alors que certaines techniques comme le séquençage permettent la mise en évidence de nouvelles enzymes, d'autres s'appliquent plus volontiers à l'identification d'un clone caractérisé dans un contexte épidémique. Ce caractère est donc particulièrement important dans le choix de la technique à mettre en œuvre, tout comme la durée nécessaire qui varie selon la méthode utilisée.

VIII. 2.1.Sondes d'ADN

Une des premières techniques de détection des BLSE a été basée sur la recherche de séquences complémentaires en utilisant des sondes d'ADN spécifiques des gènes TEM et SHV. Ce genre de technique a, à l'heure actuelle, une valeur historique mais semble relativement limitée en terme d'utilisation au laboratoire. En effet, de nombreux variants de TEM et SHV ont été cités depuis la description de cette technique, ce qui multiplie le nombre de sondes à mettre en œuvre. De plus, il semblerait que la méthode ne permette pas toujours de faire la différence entre les BLSE et les entérobactéries non productrices de BLSE et qu'il existe des difficultés à distinguer les variants de TEM et SHV

VIII.2.2. Oligotyping

La première méthode de détection des β -lactamases par oligotyping a été décrite à la fin des années 1980 par Ouellette *et al.* et permettait de détecter TEM-1 et SHV-2 . Cette technique mettait en oeuvre des sondes oligonucléotidiques choisies de façon à détecter les zones de mutations par hybridation.

Quelques années plus tard, Mabilat et Courvalin ont développé d'autres sondes oligonucléotidiques pouvant être marquées soit avec un radioisotope, soit avec des nucléotides biotinylés . Les auteurs ont ainsi pu étendre la méthode à la détection de 6 autres variants du gène *bla*TEM. De manière intéressante, de nouveaux variants de TEM ont été mis en évidence grâce à cette technique.

Cependant, étant donné le nombre de variants de TEM existant à l'heure actuelle, cette technique semble relativement lourde à mettre en œuvre du fait de la nécessité d'une sonde spécifique de chaque type d'enzyme. Cette technique comme la précédente permet d'obtenir un résultat en 48 h alors que la PCR permet un gain de temps avec des résultats en 24 h.

VIII.2.3.PCR

Une des méthodes moléculaires les plus sensibles et faciles repose sur l'amplification de chaque famille d'enzymes par des couples d'amorces spécifiques. Ces amorces peuvent être choisies après analyse du génome disponible dans des bases de données comme GENBANK (<http://www.ncbi.nih.gov/Genbank/index.html>). Les oligonucléotides sont généralement choisis de façon à s'hybrider avec des régions relativement conservées.

Cependant ce type de méthode pose un problème si elle n'est pas associée à une analyse complémentaire car elle ne permet pas de faire la distinction entre les différents variants de TEM et SHV et de par là même, ne permet pas la distinction entre les enzymes responsable d'un phénotype BLSE ou non-BLSE . Il est donc intéressant de coupler l'amplification génique à certaines techniques (séquençage, RFLP et SSCP) :

➤ **La SSCP ou Single Strand Conformational Polymorphism :**

Est une méthode permettant la détection de polymorphismes génétiques par différence des profils de migration de fragments préalablement amplifiés. Cette méthode est particulièrement intéressante pour effectuer un screening relativement rapide (24 h de plus par rapport à une PCR), en particulier d'éventuels mutants de SHV, mais ne peut en aucun cas apporter des informations sur le type de BLSE. De plus, le choix du fragment amplifié peut être un facteur limitant car, comme le montrent Chanawong *et al.*, cette technique ne permet pas de distinguer SHV- 1, -3, -2a et -11 dans les conditions choisies par les auteurs . En effet, les 4 profils de migration obtenus sont

totallement identiques car ces variants sont caractérisés par la présence d'une glutamine à la place d'une leucine en position 35 qui ne se trouve pas incluse dans le fragment choisi pour être analysé. De plus, les bactéries exprimant SHV-5 et -12 ne peuvent pas être distinguées pour des raisons analogues. Dans le but d'affiner cette technique, il est donc conseillé de la coupler à d'autres techniques comme la PCR-RFLP. En revanche, elle permet de détecter de nouveaux variants de SHV ou de mettre en évidence la présence concomitante de plusieurs types de SHV dans une même souche bactérienne.

➤ PCR-RFLP

Une autre approche réside dans l'utilisation d'enzymes de restriction après amplification génique des séquences. Cette technique a essentiellement été appliquée à la détection des BLSE de la famille TEM au début des années 1990. Dans ce type de test, les amplifiats sont digérés par plusieurs enzymes de restriction (*Sau3aI*, *HhaI*, *MseI*) avant d'être soumis à une électrophorèse. De cette manière, Arlet *et al.* ont été à même de détecter la présence de plus de 20 enzymes de la famille TEM et ont notamment permis de mettre en évidence TEM-29. Quelques années plus tard, la méthode a ensuite été appliquée à la détection des mutants de la famille SHV.

Nüesch-Inderbinen *et al.* ont ainsi couplé l'amplification de séquences du gène *blaSHV* à la digestion par *NheI* permettant la détection de la mutation en position 238 la plus fréquente chez les BLSE et responsable de la substitution d'une glycine en sérine au niveau du site actif de l'enzyme. Bien que cette technique ne puisse déterminer avec précision le type de variant de SHV impliqué, elle présente cependant l'avantage majeur de permettre un screening

relativement rapide d'éventuelles BLSE, on peut ainsi obtenir un résultat en environ 48 h après l'isolement. Différents auteurs ont par la suite évalué cette technique par rapport à la détection par E-test (céphalosporine de troisième génération additionnée ou non d'acide clavulanique) et ont pu montrer que seulement 52 % des souches BLSE étaient détectées par ce dernier alors que la PCR-RFLP permettait une détection systématique. Cependant, la méthode peut être limitée pour détecter certaines mutations. Ainsi SHV-3, -4, -7 et -13 sont difficilement identifiables par PCR-RFLP.

Une modification de cette technique peut consister en l'insertion d'un site de restriction (RSI-PCR). Comme l'on récemment montré Chanawong et *al.*, cette méthode s'applique à la détection des mutants SHV de manière rapide et simple. Elle est basée sur l'utilisation d'amorces à l'intérieur desquelles il existe 1 à 3 bases non complémentaires au niveau de l'extrémité 3' de façon à modifier le site de restriction de différentes enzymes (*SspI*, *HinfI*, *PstI*, *BsrI* et *NruI*). Il est ainsi possible de détecter certains mutants dont la détection n'est pas toujours évidente comme SHV-6, -8, -14, -18 à -23 ainsi que SHV-25 à -27.

Ainsi la RSI-PCR permet d'étendre la détection à 27 variants grâce à la technique de RFLP. Une dernière possibilité consiste à coupler la PCR-RFLP à un screening préalable par la technique de SSCP que nous avons décrite précédemment.

Cette méthode, développée au début des années 2000, permet de détecter des mutations ponctuelles portant sur des sites bien définis du gène *blaSHV*. Dans ce test, des fragments de 475 pb sont générés par une amplification faisant intervenir des amorces internes à la séquence codant pour le gène *blaSHV*. Les fragments sont ensuite soumis à une digestion par *PstI*, puis dénaturés. Une

électrophorèse sur gel de polyacrylamide à 20 % complète l'analyse. De cette façon, les gènes codant pour SHV- 1, -2, -3, -4, -5 et -7 peuvent être détectés. De plus, Chanawong *et al.* ont montré que si l'on combine les techniques de

PCR-SSCP et PCR-RFLP, on peut détecter jusqu'à 17 variants de SHV. Cependant, SHV-2a ne peut pas être distingué de SHV-2, tout comme SHV-15 de SHV-5 .

➤ **LIGASE CHAIN REACTION**

Cette méthode est essentiellement appliquée à la détection des gènes SHV . La Ligase Chain Réaction ou LCR permet la discrimination de séquences d'ADN différant par une seule paire de bases grâce à l'utilisation d'une ligase thermostable et d'amorces composées de 4 oligonucléotides complémentaires de la séquence cible et s'hybridant les unes à côté des autres. Une seule différence de base au niveau de la jonction entre les nucléotides entraînera un défaut de ligation se traduisant par une absence d'amplification. Dans ce type de test, l'ADN cible contenant le gène *blaSHV* est dénaturé dans un thermocycleur et hybridé avec des oligonucléotides biotinylés pouvant détecter des mutations présentes en 4 positions. La production de la LCR est détectée par une réaction enzymatique faisant intervenir la NADPH-phosphatase alcaline. Cette méthode permet de détecter jusqu'à 7 variants en 24 h.

➤ **PCR EN TEMPS REEL**

Cette technique en plein essor au niveau du diagnostic bactériologique a été appliquée à la détection des mutants de SHV au début des années 2000 par Randbegger *et al.* . Elle fait intervenir des sondes oligonucléotidiques marquées par un fluorophore permettant l'analyse des courbes de fusion des amplifiats en temps réel sur un LightCycler ®. Les auteurs ont ainsi appliqué cette technique à la détection de mutations présentes au niveau de 3 codons majeurs (en position 179, 238 et 240) du gène *blaSHV* au cours d'une seule et même réaction.

L'avantage majeur de cette technique réside dans sa simplicité et sa rapidité. En effet, il est ainsi possible d'obtenir des résultats en moins d'une heure. Pour le moment, elle ne s'adresse qu'à la détection des mutants SHV mais pourra être adaptée d'une part à la recherche de mutants nouvellement décrits dans cette famille ainsi qu'à la détection des variants TEM nécessitant le *design* des amorces spécifiques de mutations recherchées. Cependant, elle ne s'adresse à l'heure actuelle qu'aux laboratoires possédant un appareillage spécifique.

➤ SÉQUENÇAGE

Le séquençage reste la technique de choix pour la détection des BLSE. Bien que réservée à des laboratoires équipés d'un appareillage adéquat, cette méthode permet par comparaison avec les séquences obtenues de bases de données (GENBANK, CLUSTAL W) de détecter simultanément toutes les BLSE en environ 24 h sans disposer de sondes spécifiques de chaque mutation. Dans le passé, certains résultats plus ou moins variables pouvaient être attribués à la technique de détection mise en œuvre. En effet, il est possible que la variabilité de séquence observée pour certains variants SHV soit reliée à la difficulté d'interprétation des autoradiogrammes plutôt qu'à de véritables variations de séquences, phénomène duquel on s'affranchit avec les nouveaux analyseurs.

➤ MINISÉQUENÇAGE

Une variante très simplifiée de la technique précédente a été développée en 2001 par Howard *et al.* Elle consiste à réaliser un mini-séquençage basé sur le changement du premier nucléotide. Cette méthode a été décrite pour la mise en évidence de mutations de l'angiotensinogène, du CFTR, ou encore de l'ADN mitochondrial. Elle se base sur l'hybridation d'une amorce immédiatement après le site susceptible d'être muté et l'identification du nucléotide de la base incorporée.

L'avantage de cette technique est qu'elle peut être réalisée en microplaques et peut être facilement automatisée. Cependant, à l'heure actuelle, elle n'a été développée que pour la détection des variants SHV.

Parmi les différentes techniques que nous avons décrites précédemment certaines présentent un intérêt historique alors que d'autres sont réellement envisageables au laboratoire. Un des problèmes majeurs que l'on doit se poser face à la mise en route d'une détection moléculaire est la diversité des supports génétiques pouvant être à l'origine des phénotypes observés. Un autre point à considérer est également l'angle sous lequel on se place.

Ainsi, dans une démarche épidémiologique, le caractère clonal des BLSE est un élément à prendre en compte dans l'investigation d'une épidémie, ce qui peut conduire à la mise en œuvre de méthodes simplifiées du fait du faible nombre d'enzymes potentiellement impliquées. Dans cette optique, la PCR en temps réel semble présenter des avantages certains en particulier en terme de rapidité de rendu de résultat et sera probablement développée dans les années à venir. Cependant, tous les laboratoires ne sont pas équipés de l'appareillage adéquat ce qui peut amener à lui substituer des techniques plus simples basées comme la PCR-RFLP combinée ou non à un screening préalable par PCR-SSCP.

En revanche, lorsque l'on se place dans un contexte d'identification, la problématique est différente car on ne connaît pas la famille d'enzyme en cause. Face à ce type de situation, la technique de choix reste le séquençage permettant après comparaison avec les banques de données de déterminer précisément le type d'enzyme impliqué. D'autre part, cette technique permet de mettre en évidence de nouveaux variants, ce qui est difficilement possible avec les autres techniques nécessitant des sondes ou des amorces spécifiques.

Actuellement, ces différentes techniques sont complémentaires des techniques phénotypiques et sont trop lourdes pour pouvoir s'y substituer.



*BLSE des bactéries
d'intérêt médical*



XI. BLSE DES BACTERIES D'INTERET MEDICAL

XI.1. BLSE des entérobactéries

XI.1.1. Généralités

La famille des entérobactéries est l'ensemble de bacilles à Gram négatif, aérobies ou anaérobies facultatifs, mobiles avec une mobilité péritriche ou immobiles, asporulés, cultivent sur milieux ordinaires, ne produisent pas d'oxydase, réduisant les nitrates en nitrites, fermentant le glucose avec ou sans production de gaz et produisent la excepté pour le bacille de Shiga .

C'est une famille très hétérogène pour ce qui est de leur pathogénie et de leur écologie. Dans la pratique clinique les espèces les plus couramment rencontrées sont *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Serratia spp*. L'étude de leurs caractères biochimiques ou antigéniques permet de les distinguer.

XI.1.2. Situation épidémiologique actuelle [41 ,42 ,43 ,44 ,45]

XI.1.2.1. Données internationales :

La situation épidémiologique des entérobactéries résistantes a été revue à l'occasion de la production de deux recommandations du Haut Conseil de santé publique (HCSP) : la première relative « aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE) et lutter contre leur dissémination » (juillet 2010), la seconde relative « au dépistage du portage digestif des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et maîtrise de leur diffusion » (septembre 2010) .

La situation épidémiologique est marquée par la diffusion rapide de souches d'EBLSE de type CTX-M depuis le début des années 2000. Les années précédentes, d'autres EBLSE de type TEM et SHV préférentiellement portées par *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter spp.* diffusaient de manière épidémique au sein des structures hospitalières. La prévalence du portage de *Escherichia coli* BLSE CTX-M dans la population générale est variable d'un pays à l'autre : elle a été mesurée à 7 % dans une étude espagnole en 2003, elle est probablement de plusieurs dizaines de pourcent dans de nombreux pays d'Asie du sud-est .

Les données disponibles en France sont encore parcellaires. Une étude française avait retrouvée une prévalence de portage d'EBLSE inférieure à 1 % dans la population générale en 2008 . Les données à partir des laboratoires hospitaliers sont disponibles en Europe à travers le réseau EARSS qui montrent les points suivants (**Figure 9 et 10**) :

- ✧ en France, une prévalence des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) parmi les bactériémies à *E. coli* passée de 2 % en 2002 à 6,5 % en 2009 ;
- ✧ une prévalence des BLSE parmi les bactériémies à *E. coli* beaucoup plus élevée dans d'autres pays, plus souvent ceux du sud de l'Europe, pouvant dépasser 15 à 20 % en 2009 ;
- ✧ une multirésistance (C3G, fluoroquinolones et aminosides) restant inférieure à 5 % dans de nombreux pays mais, dépassant 10 % dans certains ;

- ✧ une augmentation des taux de *K. pneumoniae* BLSE de 2 % à 19 % en France entre 2002 et 2009, augmentation notée aussi dans tous les pays européens.
- ✧ En France, les données issues du réseau national de surveillance des BMR (BMR RAISIN) font apparaître une grande dispersion :
- ✧ un doublement des incidences d'EBLSE de 0,17 à 0,32 patients avec prélèvements cliniques positifs pour 1000 jours d'hospitalisation (JH) entre 2004 et 2008 ;
- ✧ un taux initialement plus élevé et une augmentation plus rapide dans les hôpitaux de l'AP—HP (0,52 pour 1000 jours d'hospitalisation en 2008) que dans les autres régions, avec des taux faibles de l'ordre de 0,1/1000 JH dans l'inter-région ouest ;
- ✧ des taux nettement plus élevés en réanimation (1,2/ 1000 JH) que dans les autres secteurs de soins (0,36/ 1000 JH) ;
- ✧ une prédominance de *E. coli* BLSE qui représente maintenant plus de 50 % des EBLSE ;
- ✧ l'augmentation des EBLSE est essentiellement expliquée par l'augmentation des *E. coli* BLSE, de 0,02 à 0,16/ 1000 JH, mais une augmentation des taux d'incidence de *pneumoniae* BLSE est aussi observée.

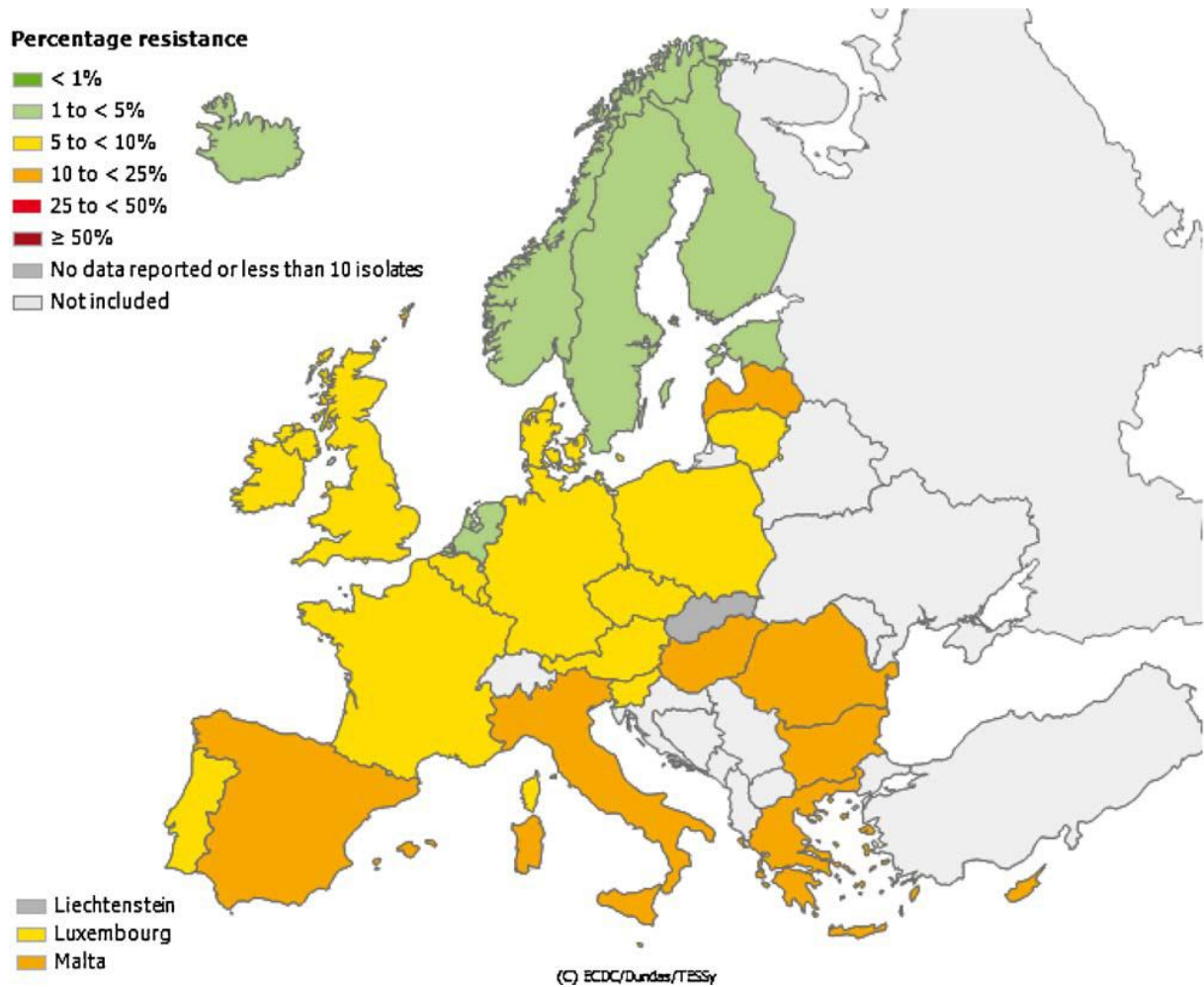


Figure 9 : *Escherichia coli* résistant aux céphalosporines de troisième génération, 2009 (d'après [45]).

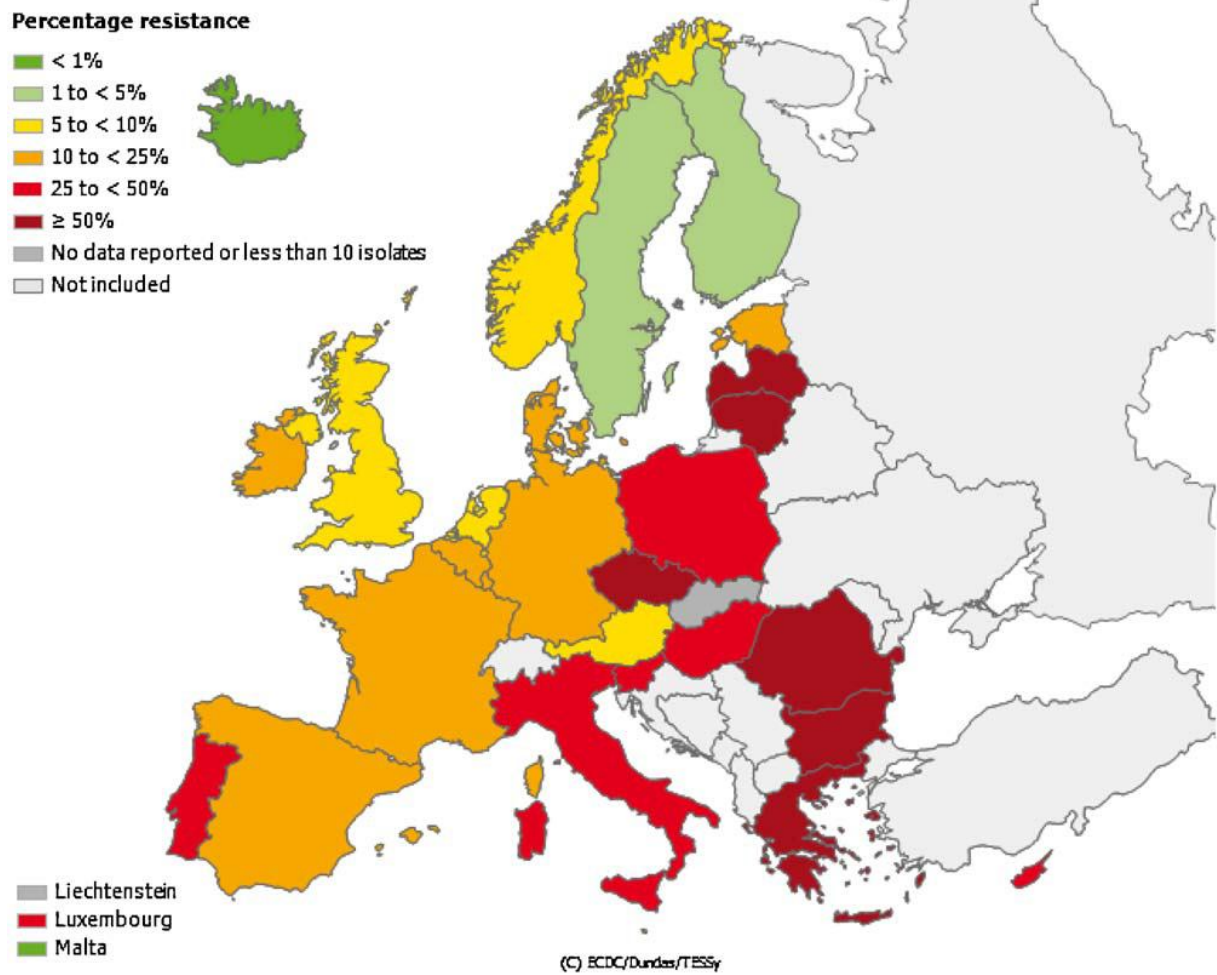


Figure 10 : *Klebsiella pneumoniae* résistant aux céphalosporines de troisième génération, 2009 (d'après [45]).

XI.1.2.2. Données nationales des Hôpitaux Militaires

XI.1.2.2. A. Données de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat (HMIM V)

Une enquête descriptive, prospective type transversale a été menée au niveau du Service de Microbiologie de cet Hôpital. Elle s'étalait sur une période de 24 mois allant du 04 juillet 2006 au 30 octobre 2008. Elle a montré les données suivantes :

**Prévalence des EBLSE : tableau 2*

Tableau 2 : Répartition et prévalence selon l'espèce ou le groupe bactérien des bactéries multirésistantes isolées à l'HMIM V de Rabat, 2006-2008

Germes	Nombre (N)	Prévalence par rapport à l'ensemble des germes %	Prévalence par rapport à l'ensemble des BMR %	Prévalence selon l'espèce ou le groupe bactérien %
SARM	76	6.8	20.3	34.1
EBLSE	145	13.0	38.8	20.4
PAR	73	6.6	19.5	76.0
BAR	80	7.6	21.4	95.2
Total	374	33.6	100	-

BMR : Bactéries multirésistantes

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

EBLSE : Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi

PAR : *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant

BAR : *Acinetobacter baumannii* multirésistant

*Répartition selon l'âge des EBLSE : les âges compris entre 41 et 80 ans sont les plus touchés. (Tableau 3).

Tableau 3 : Répartition et prévalence selon l'âge des EBLSE isolées à l'HMIM V de Rabat,2006-2008

Age	Nombre total de souches	Nombre d'EBLSE	Prévalence d'EBLSE %
Non Renseigné	190	46	24.2
0 – 10	14	0	0.0
11 – 20	27	2	7.4
21 – 30	73	6	8.2
31 – 40	71	7	9.9
41 – 50	97	29	29.9
51 – 60	79	20	26.3
61 – 70	81	18	22.2
71 – 80	65	15	23.1
81 – 90	14	2	14.3
Total	711	145	20.4

Prévalence = Nombre d'EBLSE isolées dans une tranche d'âge / Nombre total souches isolées dans la même tranche d'âge

EBLSE : Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi

**Répartition et prévalence selon le sexe tableau 4*

Tableau 4 Répartition et prévalence selon le sexe
des EBLSE isolées à l'HMIM V de Rabat,2006-2008

Sexe	Nombre total de souches	Nombre d'EBLSE	Prévalence d'EBLSE %
Non Renseigné	101	27	26.7
Masculin	303	81	26.7
Féminin	307	37	12.1
Total	711	145	20.4

**Répartition et prévalence selon les services Tableau 5*

Tableau 5 Répartition et prévalence selon les services
des EBLSE isolées à l'HMIM V de Rabat,2006-2008

Service	Nombre total de souches	Nombre d'EBLSE	Prévalence d'EBLSE %
Non Renseigné	179	43	24.0
Services des brûlés	6	1	16.7
Centre de diagnostic	133	16	12.0
Chirurgie	33	8	24.2
Dermatologie	17	1	5.9
Hématologie-clinique	9	4	44.4
Médecine	105	20	19.0
Neurologie	26	2	7.7
Pneumologie	75	15	20.0
Réa-anesthésiologie	24	11	45.8
Traumatologie	12	4	33.3
Urologie	23	8	34.8
Autres services	69	12	17.4
Total	711	145	20.4

* Répartition et prévalence selon le prélèvement : Les EBLSE sont de façon décroissante isolées des urines, des pus et du sang. Des prévalences élevées ont été notées dans les sondes urinaires et les prélèvements distaux protégés : tableau 6

Tableau 6 Répartition et prévalence selon le prélèvement des EBLSE isolées à l'HMIM V de Rabat,2006-2008

Prélèvement	Nombre total de souches	Nombre d'EBLSE	Prévalence d'EBLSE %
Non Renseigné	44	9	20.5
Aspiration bronchique	3	1	33.3
Biopsie	-	-	-
Crachat	1	0	0.0
ECBU	451	77	17.1
Cathéter	10	2	20.0
OMC	-	-	-
Ostéite	1	1	100
PDP	19	10	52.6
Peau	-	-	-
Placenta	1	0	0.0
PU	-	-	-
Pus	112	29	25.9
PV	22	0	0.0
Pyosalpingite	-	-	-
Sang	41	12	29.3
SU	6	4	66.7
Total	711	145	20.4

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

OMC : Otite Moyenne Chronique

PDP : Prélèvement Distal Protégé

SU : Sonde Urinaire

PU :Prélèvement Urétral

PV : Prélèvement Vaginal

XI.1.2.2.B. Données de l'Hôpital Militaire My Ismail Meknes[46]

Une étude prospective concerne le profil épidémiologique et la résistance aux antibiotiques des entérobactéries uropathogènes isolées au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire Moulay-Ismaïl de Meknès sur une période de deux ans (octobre 2006—octobre 2008) montre les données suivantes :

- ✧ La production de BLSE est observée chez 66 souches d'entérobactéries soit une prévalence globale de 9 %.
- ✧ Elles sont majoritairement d'origine hospitalière (91 %) en dehors de six souches d'*Escherichia coli* (9 %) d'origine communautaire.
- ✧ La répartition des entérobactéries hospitalières productrices de BLSE en fonction de l'espèce montre une nette prédominance pour *Escherichia coli* (56 %) suivie d'*Enterobacter cloacae* (22 %), *Klebsiella pneumoniae* (17 %) et de diverses autres espèces (5 %)

Les souches d' *Escherichia coli* et de *K. pneumoniae* isolées en milieu hospitalier exprimaient respectivement dans 24 et 45 % des cas une BLSE. Parmi les souches d' *Enterobacter cloacae* isolées en milieu hospitalier, 29 % des souches exprimaient une BLSE

XI.2. BLSE du *Pseudomonas aeruginosa*

XI.2.1-Généralités

Pseudomonas aeruginosa, autrement connue sous le nom de bacille pyocyanique, est une bactérie à Gram négatif non fermentant, mobile, aérobie stricte, acapsulée, oxydase positive, produisant souvent des pigments diffusibles : la pyocyanine, et la pyoverdine. On la trouve principalement à l'hôpital (au niveau du sol et des surfaces humides) mais elle peut contaminer des solutés pour perfusion, des solutions antiseptiques, et des préparations médicamenteuses liquides.



Figure 11 : *Pseudomonas aeruginosa* vue au microscope électronique [47]

XI.2.2.*Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques [48]

Pseudomonas aeruginosa est impliqué dans 10 % des infections nosocomiales en France et plus rarement dans des infections communautaires cutanées, ophtalmiques, Oto-Rhino-Laryngologiques ou respiratoires (chez les patients atteints de mucoviscidose ou de bronchopneumopathie chronique obstructive). Cette bactérie opportuniste est caractérisée par son fort potentiel d'adaptation au milieu environnant et par sa rapidité d'acquisition de résistances aux antibiotiques.

Pseudomonas aeruginosa présente un niveau élevé de résistance naturelle aux antibiotiques. Ainsi, les molécules habituellement actives sur cette bactérie sont en nombre limité et sont représentées par certaines β -lactamines (pipéracilline et ticarcilline, avec ou sans inhibiteur, ceftazidime, céfépime, aztréonam, imipénème, méropénème, doripénème), les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine), les aminosides (sauf la kanamycine), la fosfomycine et la colimycine. Les résistances acquises pour ces antibiotiques sont cependant très fréquentes, résultant de l'accumulation de mécanismes de résistance liés à des mutations chromosomiques et à l'acquisition de gènes transférables. tableau 7 et figure 12

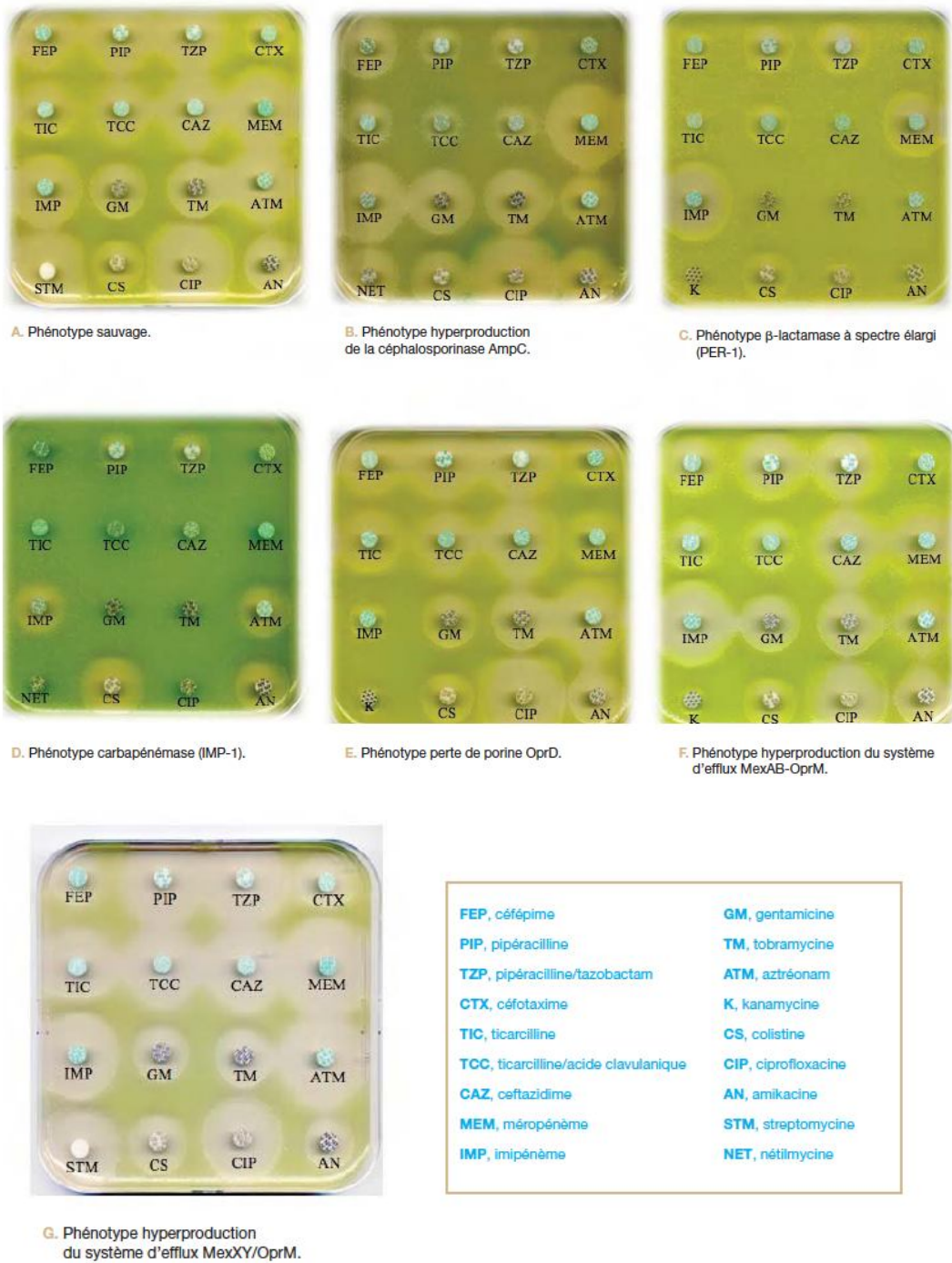


Figure 12 : Phénotypes de résistance les plus souvent rencontrés dans un laboratoire de biologie médicale[48]

Tableau 7 : Principaux phénotypes de résistance aux β -lactamines en France

Mécanisme	TIC	TCC	PIP	TZP	CAZ	FEP	AZM	IMP	MEM
β-lactamases									
Pénicillinase (PSE-1)	R ⁽¹⁾	R	R	R	S	S/R	S	S	S
Oxacillinase à spectre restreint (OXA-2, OXA-10, OXA-35)	R	R	S/R	S	S	S/R	S	S	S
Céphalosporinase hyperproduite	R	R	R	s/R	s/R	S/R	s/I/R	S	S
β -lactamase à spectre étendu classe A (PER, VEB, GES)	R	s/R	S/R	S/R	R	R	s/I/R	S	S
β -lactamase à spectre étendu classe D (OXA-19, OXA-28)	R	R	S/R	S/R	R	S/R	S/I	S	S
Métallo- β -lactamase (IMP, VIM)	R	R	s/R	s/R	R	R	S/I	I/R	I/R
Imperméabilité, efflux actif									
MexAB-OprM ⁺⁺ (2)	R	R	S	S	S	S	I/R	S	S
MexCD-OprJ ⁺⁺	S	S	S	S	S	S/R	S	S	S
MexEF-OprN ⁺⁺	S	S	S	S	S	S	S	S/I	S
MexXY/OprM ⁺⁺	S	S	S	S	S	S/R	S	S/I	S
Altération de la porine OprD	S	S	S	S	S	S	S	I/R	s/I/R

Acronymes : TIC, ticarcilline ; TCC, ticarcilline + acide clavulanique ; PIP, pipéracilline ; TZP, pipéracilline + tazobactam ; CAZ, ceftazidime ; FEP, céfépime ; AZM, aztréonam ; IMP, imipénème ; MEM, mérépénème.
 (1) Classification S, I, R selon les recommandations 2011 du CA-SFM. La prévalence relative des différentes catégories est indiquée par la taille des lettres : S, I ou R (phénotype très majoritaire : > 90 % des souches) ; S/R ou S/I ou I/R (phénotypes en proportion équivalente) ; S/I ou s/R ou S/I ou s/I etc. (un phénotype dominant par rapport à l'autre).
 (2) ++ Surproduction des systèmes d'efflux actif.

La surveillance épidémiologique des résistances aux antibiotiques montre, ces dix dernières années en France [48], une stabilité de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques. Pourtant, ces chiffres globaux reflètent peu la problématique des souches multirésistantes, c'est-à-dire présentant des résistances associées à au moins 3 classes d'antibiotiques. Il existe dans en France un fond significatif, de l'ordre de 5 à 10 % de souches multirésistantes, voire toto-résistantes, pour lesquelles la colimycine reste souvent la seule molécule active, compliquant ainsi la prise en charge thérapeutique des patients infectés. On observe également l'émergence progressive de souches multi-résistantes produisant des β -lactamases à spectre étendu (BLSE), des oxacillinases à large spectre (ES-OXA) ou des métallo-carbapénémases (MBL), à l'origine de petites épidémies. Cette constatation doit entraîner une vigilance extrême du biologiste au moment de la lecture de l'antibiogramme, afin de mettre en route des tests complémentaires ou à défaut, de confier la souche à un centre de référence. La difficulté de détection de ces souches est un élément contribuant à leur dissémination.

XI.2.3-Les BLSE de *Pseudomonas aeruginosa* [48]

Leur nombre de BLSE chez pseudo a considérablement augmenté au cours de la dernière décennie. Elles appartiennent aux classes A ou D d'Ambler.

XI.2.3.A-CLASSE A

XI.2.3.A.1 : Les enzymes de la classe A

Depuis la description inaugurale en 1991 de l'enzyme PER-1 (*Pseudomonas* Extended Resistance), 6 autres familles de BLSE de classe A ont été identifiées chez *Pseudomonas aeruginosa*, à savoir TEM, SHV, CTX-M, VEB (Vietnamese Extended spectrum β -lactamase), GES (Guiana Extended Spectrum) et BEL (Belgium) :

- ✧ des dérivés de TEM (TEM-4, TEM-21, TEM-42) ;
- ✧ des dérivés SHV (SHV-2a, SHV-5, SHV-12) . Ces enzymes sont de plus en plus isolées dans les pays méditerranéens et dérivent de deux à trois substitutions nucléotidiques dans le gène blaSHV-1 ;
- ✧ des dérivés d'OXA-10 ou OXA-2 ;
- ✧ des BLSE de type VEB, GES ou BEL ;

XI.2.3.A. 2. Identification

Différents variants ont été rapportés dans différentes parties du monde. Toutefois, toutes ces BLSE ont la particularité d'être inhibées in vitro par l'acide clavulanique. Cette propriété est mise à profit en routine pour la réalisation de tests de synergie entre un disque de ceftazidime (ou de céfépime) et un disque contenant de l'acide clavulanique (habituellement en association avec de l'amoxicilline) . Ce test relativement simple à mettre en oeuvre nécessite toutefois, chez le bacille pyocyanique, d'être adapté à chaque souche. Sa sensibilité est, en effet, optimale lorsque le bord du disque d'inhibiteur est situé à environ 6 mm de la zone d'inhibition entourant le disque de ceftazidime ou de céfépime. Une bandelette E-Test® permettant de déterminer la CMI de la ceftazidime seule et en association avec l'acide clavulanique peut être également utilisée. Les enzymes de type PER et GES sont les plus fréquentes actuellement en France. Des souches les produisant ont été impliquées dans des épidémies hospitalières.

XI.2.3.B. Classe D

XI.2.3 B.1 : Les enzymes de la classe D

Les BLSE de classe D sont également appelées « oxacillinases à spectre élargi » (ES-OXA) par opposition aux « oxacillinases à spectre restreint » et aux oxacillinases à activité carbapénémase. Pour la plupart, ces BLSE dérivent d'oxacillinases à spectre restreint par des mutations ponctuelles (OXA-14, OXA-19, OXA-28, OXA-32, OXA-45...). Leur activité enzymatique, variable sur les uréidopénicillines, les carboxypénicillines, l'aztréonam et les C3G, est peu inhibée par l'acide clavulanique sauf en ce qui concerne OXA-18 et OXA-45.

XI.2.3.B.2. Identification

Il n'existe pas de méthode simple permettant la détection de ces β -lactamases en routine. Il s'agit le plus souvent d'un diagnostic par élimination. Toutefois, chez la plupart des souches productrices d'ES-OXA, on peut observer une faible image de synergie entre un disque de C3G (ceftazidime, céfépime) et un disque d'acide clavulanique (en association avec l'amoxicilline) ou d'imipénème placé à proximité. Ce test, qui ne se justifie que sur les souches hautement résistantes à la ceftazidime ($\text{CMI} \geq 32 \mu\text{g/ml}$), doit être complété par des réactions d'amplification spécifiques (PCR) visant à détecter puis identifier par séquençage les gènes codant ces enzymes.

Cette démarche très spécialisée et onéreuse n'est envisageable que dans les laboratoires de référence. Les oxacillinases à large spectre n'ont été identifiées, pour l'instant, que chez *Pseudomonas aeruginosa*.

XI.2.4. Mise au point de l'antibiogramme de *pseudomonas aeruginosa* BLSE [48]

XI.2.4.A. Détermination de la sensibilité aux antibiotiques

Les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) pour la mesure des CMI par la méthode de dilution en gélose et pour la méthode de l'antibiogramme par diffusion en gélose sont présentées dans le tableau 8. Ces recommandations, notamment la préparation de l'inoculum, peuvent se révéler difficilement applicables en routine. Outre le recours à une gamme MacFarland, l'utilisation d'un système d'inoculation type PrestoABG® (ELITech Group, Puteaux, France) ou Inoclic constitue une alternative simple permettant l'obtention rapide d'un inoculum

bien standardisé. En pratique, sur une culture de 24 h sur milieu gélosé non sélectif, l'inoculateur PrestoABG® est piqué verticalement au centre d'une colonie. L'inoculateur est ensuite retiré verticalement et l'inoculum est immédiatement déchargé dans 1 ml d'eau distillée stérile, puis vortexé 10 à 15 s afin d'obtenir une bonne homogénéisation. L'inoculum ainsi préparé est directement utilisé pour ensemercer par écouvillonnage la gélose.

L'European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) propose des recommandations proches pour la méthode de diffusion en milieu gélosé. La seule différence notable est l'utilisation d'une solution inoculum à 108 UFC/mL pour l'ensemencement par écouvillonnage du milieu (0,5 Mac Farland, pur).

Pour une détermination simple en routine de la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antibiotique pour une souche de *Pseudomonas aeruginosa*, la technique des bandelettes imbibées de gradient d'antibiotique (type E-Test) donne satisfaction depuis plusieurs années. Pour mémoire, en l'absence de corrélation CMI/diamètre concernant la colistine, il y a lieu de déterminer sa CMI en cas d'utilisation thérapeutique. La bandelette imprégnée du type E-Test est utilisée dans cette indication par la majorité des laboratoires. Pour des souches isolées chez des patients atteints de mucoviscidose, la détermination de la CMI de la colistine comporte des particularités techniques en fonction de la méthode utilisée. Un article récent positionne la technique de dilution en gélose comme la méthode la plus sensible pour détecter des résistances à la colistine chez ces patients atteints de mucoviscidose.

Tableau 8 Antibiogramme de *Pseudomonas aeruginosa* conditions techniques générales du CA-SFM pour la méthode de diffusion en milieu gélosé ou pour la détermination des CMI par la méthode de dilution en gélose

Inoculum
À partir d'une culture de 18-24 heures sur milieu gélosé non sélectif, préparer une suspension en bouillon Mueller-Hinton ou en solution saline (0,9 % NaCl) équivalente au standard McFarland 0,5 ($\sim 10^8$ UFC/mL). Cette suspension peut être également préparée à partir d'une culture en bouillon Mueller-Hinton obtenue après incubation à 37 °C au bain-marie agité pendant 3 à 5 heures, dont la densité est ajustée au standard McFarland 0,5
Milieu
Gélose Mueller-Hinton
Ensemencement
Méthode de dilution : diluer la suspension inoculum au $1/10^6$ et déposer 1 à 2 μL ($\sim 10^4$ UFC par spot)
Méthode de diffusion : - ensemencer par écouvillonnage avec la suspension inoculum diluée au $1/10^6$ ($\sim 10^7$ UFC/mL) - ou ensemencer par inondation avec la suspension inoculum diluée au $1/100^6$ ($\sim 10^8$ UFC/mL)
Lecture : après 18-24 heures d'incubation à 35-37 °C sans CO_2 .

XI.2.4.B. Choix des antibiotiques à étudier en routine

La liste des molécules à tester selon les recommandations 2011 du Comité de l'antibiogramme est mentionnée dans le tableau 9. Les molécules testées en première intention (liste standard) servent à l'orientation thérapeutique, celles testées en deuxième intention (liste complémentaire) sont destinées à l'étude des souches multirésistantes, à la surveillance épidémiologique de la résistance ou à l'aide à l'interprétation des résultats de l'antibiogramme. Le choix des antibiotiques de la liste standard peut être adapté par chaque laboratoire en fonction des schémas thérapeutiques de première intention retenus par le Comité du médicament local ou des données épidémiologiques locales.

Tableau 9 : Antibiogramme de *Pseudomonas aeruginosa* Antibiotiques à tester selon les recommandations du CA-SFM avec leurs concentrations et diamètres critiques (CA-SFM, 2011)

Molécules	Concentrations critiques (mg/L)		Charge des disques (µg)	Diamètres critiques (mm)	
	S	R		S	R
Ticarcilline	≤ 16	> 16	75	≥ 22	< 22
Ticarcilline/ acide clavulanique	≤ 16/2	16/2	75/10	≥ 22	< 22
Pipéracilline	≤ 16	> 16	75	≥ 18	< 18
Pipéracilline/ Tazobactam	≤ 16/4	> 16/4	75/10	≥ 19	< 19
Ceftazidime	≤ 8	> 8	30	≥ 19	< 19
Céfépime	≤ 8	> 8	30	≥ 19	< 19
Cefpirome	≤ 8	> 8	30	≥ 19	< 19
Imipénème	≤ 4	> 8	10	≥ 22	< 17
Méropénème	≤ 2	> 8	10	≥ 22	< 15
Doripénème	≤ 1	> 4	10	≥ 24	< 19
Aztréonam	≤ 1	> 16	30	≥ 27	< 19
Tobramycine	≤ 4	> 4	10	≥ 16	< 16
Amikacine	≤ 8	> 16	30	≥ 17	< 15
Gentamicine	≤ 4	> 4	15	≥ 16	< 16
Nétilmicine	≤ 4	> 4	30	≥ 19	< 19
Colistine	≤ 2	> 4	50	-	-
Ciprofloxacine	≤ 0,5	> 1	5	≥ 25	< 22
Lévofloxacine	≤ 1	> 2	5	≥ 20	< 17
Rifampicine	≤ 4	> 16	30	≥ 19	< 14
Fosfomycine	≤ 32	> 32	50 + 50 G6P	≥ 14	< 14
Sulfamides	≤ 64	> 256	200	≥ 17	< 12

Les molécules de la liste standard sont présentées sur fond grisé.
 Les concentrations critiques proposées par l'EUCAST et approuvées par le CA-SFM sont indiquées en gras.
 S : sensible ; R : résistant.

XI.2.4.C. Règles d'interprétation

Il existe peu de règles pour la lecture interprétative de l'antibiogramme de *Pseudomonas aeruginosa*. Ceci peut s'expliquer par le fait que les associations de mécanismes sont fréquentes, masquant ainsi les phénotypes « purs » et compliquant l'interprétation.

Les recommandations 2011 du CA-SFM proposent deux règles d'interprétation.

- ✧ Un résultat « S » pour la ticarcilline et « R » pour la ticarcilline-clavulanate (TCC) est en relation avec une céphalosporinase inductible. Il n'y a pas lieu de changer la catégorisation de la ticarcilline.
- ✧ Une synergie entre le TCC et l'aztréonam et/ou la ceftazidime et/ou le céfépime et/ou le ceftirome permet de détecter certaines BLSE.

L'EUCAST propose les règles suivantes depuis 2008

- ✧ les résistances concernant un carbapénème ne peuvent être extrapolées aux autres carbapénèmes ;
- ✧ en cas de présence de MBL confirmée chez *Pseudomonas aeruginosa*, interpréter «R» les résultats « I » et interpréter « I » les résultats « S » pour toutes les β -lactamines, sauf l'aztréonam. L'aztréonam doit être rendu comme observé sur l'antibiogramme ;
- ✧ pour les aminosides, en cas de résultat brut « I » ou « R » à la tobramycine et « S » à la gentamicine et à l'amikacine, interpréter « R » la gentamicine et l'amikacine.

XI.2.4.D. Quel screening effectuer au laboratoire pour dépister les BLSE ou carbapénémases ?

Il convient de s'intéresser aux souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à la ceftazidime. Parmi celles-ci, le mécanisme le plus fréquent est une surproduction de la céphalosporinase AmpC. Les arguments phénotypiques simples en faveur de ce mécanisme sont une différence de diamètre des zones d'inhibition autour des disques de céfépime (S/I) et de ceftazidime (I/R) et un rétablissement de la sensibilité en présence de cloxacilline à 500 mg/L ou 1 000 mg/L. On notera cependant que les géloses Muller-Hinton + cloxacilline commercialisées prêtes à l'emploi ne contiennent que 250 mg/L de cloxacilline (adaptées aux entérobactéries). La recherche de MBL est justifiée devant une souche résistante à la ceftazidime et à l'imipénème.

La recherche de BLSE, MBL ou ES-OXA, quelle que soit la technique choisie, repose sur les principes suivants.

- ✧ Les BLSE de classe A (PER, VEB, TEM, GES, BEL, SHV) sont inhibées par l'acide clavulanique.
- ✧ Les ES-OXA sont inhibées par l'imipénème et faiblement par l'acide clavulanique.
- ✧ Les MBL (VIM, IMP, NDM-1) sont inhibées par l'EDTA.
- ✧ Au laboratoire, le biologiste dispose ainsi de plusieurs techniques simples lui permettant de s'orienter.
- ✧ Des comparaisons de CMI en l'absence ou en présence d'inhibiteur (bandelettes type E-Test).

- ✧ Des comparaisons des diamètres d'un disque imprégné d'antibiotique et d'un disque imprégné de l'antibiotique + inhibiteur.
- ✧ Des recherches de synergie entre disques
- ✧ synergie entre un disque de CAZ et un disque d'AMC en faveur d'une BLSE de classe A (rarement d'une ES-OXA) ;
- ✧ synergie entre un disque chargé d'EDTA et un disque de CAZ ou d'IPM en faveur d'une MBL ;
- ✧ synergie entre un disque d'IPM et un disque de FEP ou de CAZ en faveur d'une ES-OXA.

L'ensemble de ces synergies peut être recherché en un temps grâce au protocole exposé dans la (**figure 13**).

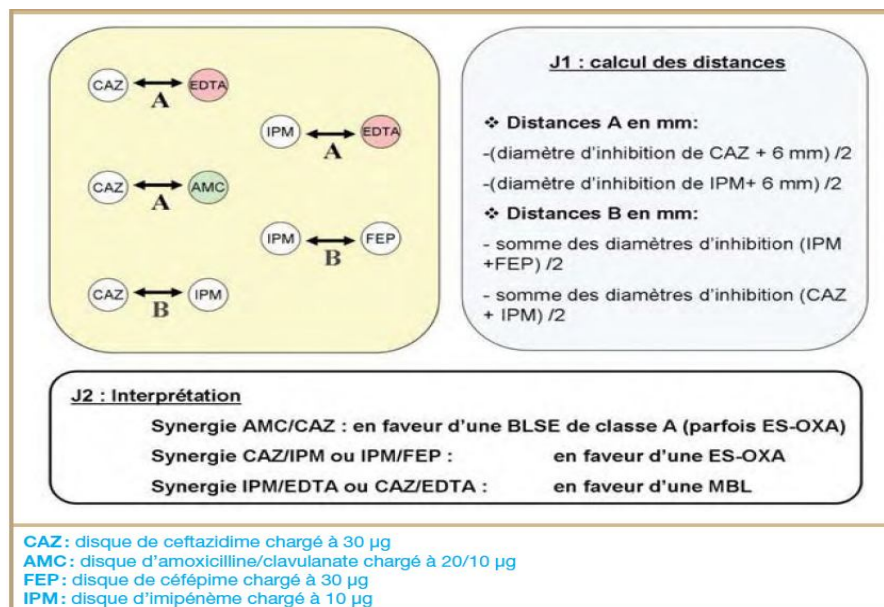


Figure 13 Mécanismes de résistance aux β-lactamines, proposition de protocole pour recherche de synergie chez *Pseudomonas aeruginosa*. (www.cnr-pseudomonas.fr/).[48]

Ce protocole doit s'adapter à chaque souche il convient de mesurer à J1 sur l'antibiogramme initial par diffusion en milieu gélosé les diamètres d'inhibition autour des disques de CAZ, IPM, FEP. Un calcul simple permet alors de déterminer la distance optimale pour le positionnement des différents disques imprégnés à déposer sur la gélose. Le disque EDTA est fabriqué à J1 en déposant sur des disques non chargés (6 mm de diamètre) 5 à 6 μ L d'une solution d'EDTA à 0,5 M pH 7. L'ensemencement de la gélose est effectué selon les recommandations habituelles du CA SFM. Les différents disques sont déposés à la pince. Les résultats sont lus après 18 heures d'incubation à 37 °C. Si aucune synergie n'est observée, il convient d'évoquer une surproduction de la céphalosporinase AmpC.

XI.3.BLSE d' *Acinetobacter baumannii* :

XI.3.1.Généralités

Acinetobacter baumannii est une bactérie à Gram négatif non fermentant, immobile, aérobie stricte, encapsulée, catalase positive et oxydase négative, fréquemment retrouvée à l'hôpital dans des milieux aqueux et humides. Elle est également capable de résister à certaines solutions antiseptiques et d'y proliférer

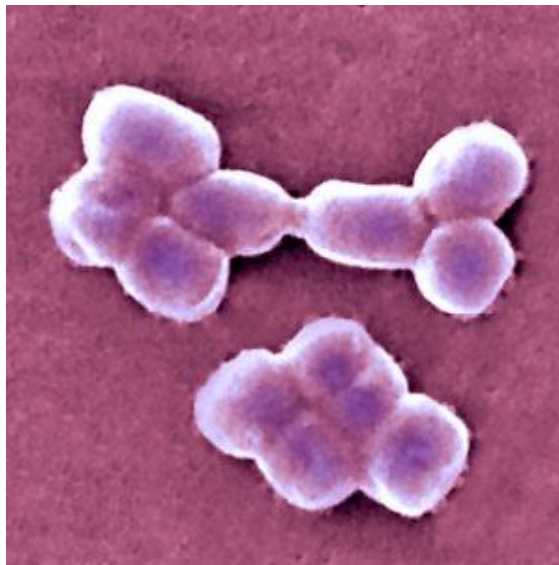


Figure 14 : Groupe d'*Acinetobacter.baumannii* [77]

XI.3.2.*Acinetobacter baumannii* et résistance [49]

Le genre *Acinetobacter* représente aujourd'hui un modèle d'adaptation particulièrement efficace en terme d'antibiorésistance. En l'espace de 40 ans, *Acinetobacter*, principalement représenté par l'espèce *baumannii*, est passé du statut de « bactérie sans grand intérêt en infectiologie » car peu pathogène et sensible à la plupart des antibiotiques commercialisés à cette époque, à celui de

bactérie championne de la « multi-résistance » aux antibiotiques, parfois pionnière dans ce vaste domaine. Sa capacité à disséminer dans l'environnement hospitalier, à acquérir rapidement des mécanismes de résistance conduisant parfois à des impasses thérapeutiques a fait d'*A. baumannii* une bactérie parfois médiatisée et souvent redoutée des services de soins intensifs. La diversité des mécanismes de résistance développés par cette espèce est impressionnante : enzymes d'inactivation : BLSE et autres, pompes à efflux, imperméabilité, modification de cibles. Il en est de même pour les supports génétiques. A l'origine de ces processus, existe une capacité à intégrer du matériel génétique issu d'espèces génétiquement plus ou moins proches. L'apparition concomitante de la résistance aux fluoroquinolones et aux aminosides a donné à cette bactérie le statut de bactérie multirésistante ou BMR.

XI.3.3. BLSE d'*Acinetobacter baumannii* [50]

XI.3.3.1. SHV et TEM

Contrairement à ce qui est observé chez les entérobactéries, la description de BLSE chez *A. baumannii* reste relativement rare. La production d'enzymes dérivées de TEM ou de SHV qui sont les BLSE les plus répandues chez les Gram négatif n'a de manière surprenante pratiquement jamais été rapportée chez *A. baumannii*.

Une étude chinoise a rapporté l'émergence de la BLSE SHV-12 d'origine plasmidique et identifiée dans une souche épidémique dans la province de Zhejiang . SHV 5 à été aussi mise en évidence chez AB

XI.3.3.2.CTX

D'autres BLSE très répandues chez les entérobactéries sont également les enzymes de type CTX-M ou céfotaximases qui ont la particularité d'hydrolyser le céfotaxime plus que la ceftazidime.

La détection de ce type d'enzyme, en l'occurrence CTX-M-2, n'a été rapportée que dans trois souches de *A. baumannii* résistantes au céfotaxime clonalement reliées, à l'origine d'infections nosocomiales et associées à une souche de *Proteus mirabilis* exprimant la même enzyme. Cette résistance plasmidique avait pour conséquence des CMI élevées au céfotaxime et à l'aztréonam alors que la ceftazidime conservait son activité in vitro.

XI.3.3.3.PER-1

Très répandue en Turquie chez *P. aeruginosa* a été identifiée très largement chez *A. baumannii* dans ce même pays dans les années 90. Depuis, plusieurs variants ont été caractérisés ; parmi eux, PER-7 est un variant dont l'activité hydrolytique vis-à-vis des C3G est bien supérieure. La détection de PER-1 chez *A. baumannii* a été également rapportée en France et plus récemment en Corée du Sud.

➤ **Support génétique**

Dans ce cas le support génétique peut être chromosomique ou plasmidique, le gène *bla*PER-1 était localisé au sein d'une structure génétique de type transposon composite (Tn1213) composé de manière originale de deux IS très différentes encadrant le gène de β -lactamase et à l'origine de son acquisition.

XI.3.3.4.VEB-1

En ce qui concerne la détection de VEB-1 (**figure 15**) cette mise en évidence ne concerne apparemment qu'un clone ou deux à ce jour. Nous avons rapporté le premier isolat à l'hôpital de Bicêtre et il a été démontré que cette souche était à l'origine d'une épidémie à l'hôpital de Valenciennes . Par la suite, des investigations épidémiologiques plus poussées ont montré que ce clone était extrêmement répandu en France puisqu'il a été identifié dans de très nombreux établissements hospitaliers principalement localisés dans le Nord de la France mais également en Belgique et dans certaines métropoles du Sud de la France

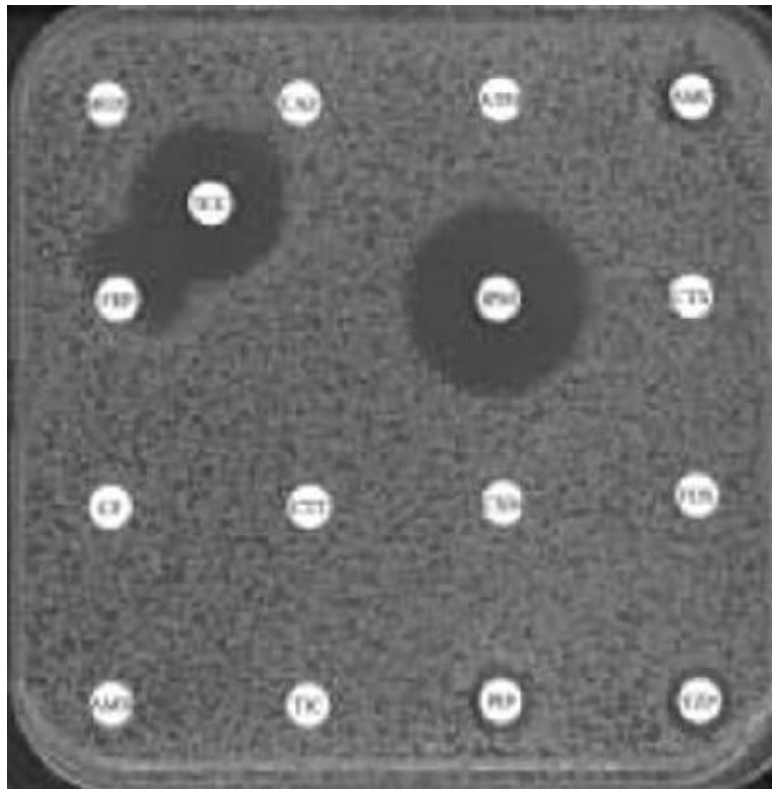


Figure 15 Antibiogramme de la souche *A. baumannii* AYE épidémique dans le nord de la France et productrice de la β -lactamase VEB-1 montrant l'image de synergie entre le céfépime et la ticarcilline + acide clavulanique.[50]

➤ **Support génétique**

Le gène *bla*VEB-1 est dans ce cas localisé sur le chromosome, au sein d'un intégron de classe 1 qui contient d'autres gènes de résistances à différentes familles d'antibiotiques, incluant les aminosides, le chloramphénicol, et également la rifampicine. Cet intégron est lui-même localisé au sein d'un îlot de résistance extrêmement large (environ 86,000 pb) comprenant une très grande variété de gènes de résistance localisés pour certains dans des structures de type opéron (P.E. Fournier, données personnelles). Les intégrons de classe 1 sont des structures génétiques par elles-mêmes immobiles possédant deux extrémités conservées, l'une en 5' avec un gène codant pour une intégrase et l'autre en 3' avec des gènes de résistance aux désinfectants et aux sulfamides. Ces structures constituent un système de capture de gènes grâce à un site de recombinaison appelé *attC* mais également d'expression de gènes par apport de séquences promotrices.

XI.3.3.5. La détection des BLSE chez *acinetobacter baumannii*

Comme dans le cas des entérobactéries du groupe 3 ou de *P. aeruginosa*, les images caractéristiques de synergie entre les C3G et les inhibiteurs sont difficiles à observer, voire absentes sur les antibiogrammes. Elles peuvent être objectivée par le rapprochement des disques de C3G et d'inhibiteur et la réalisation de l'antibiogramme sur milieu contenant de la cloxacilline (inhibiteur de céphaloporphinase).

Le tableau 10 montre les origines géographiques et les différents types de β -lactamases acquises identifiées chez *A. baumannii*

Tableau 10 : Origines géographiques et type de β -lactamases acquises identifiées chez *A. baumannii*

Classe de Ambler	β -lactamase	Phénotype correspondant	Support génétique	Intégron	Origine
A	TEM-1	Pénicillinase	Plasmide	Non	France
	TEM-2	Pénicillinase	Plasmide	Non	France
	CARB-5	Pénicillinase	Plasmide	Non	France
	SHV-12	BLSE*	Plasmide	Non	Chine
	VEB-1	BLSE	Chromosome	Oui	France
	PER-1	BLSE	Chromosome	Non	France
	CTX-M-2	BLSE	Plasmide	Non	Japon
B	IMP-1	Carbapénémase	Plasmide	Oui	Italie
			?	?	Corée du Sud
			?	Oui	Japon
	IMP-2	Carbapénémase	?	Oui	Italie
			? Plasmide	Oui	Japon
	IMP-4	Carbapénémase	Chromosome	Oui	Hong-Kong
	IMP-5	Carbapénémase	?	Oui	Portugal
	IMP-6	Carbapénémase	?	?	Brésil
VIM-2	Carbapénémase	?	Oui	Corée du Sud	
VIM-7	Carbapénémase		?	États-Unis	
D	OXA-10	Oxacillinase	Chromosome	Oui	France
	OXA-20	Oxacillinase	?	Oui	France
	OXA-21	Oxacillinase	?	Oui	Espagne
	OXA-23	Oxacillinase-IMP*	Plasmide	Non	Écosse
					France
	OXA-24	Oxacillinase-IMP	Chromosomique	Non	Espagne
	OXA-25	Oxacillinase-IMP	Chromosomique	Non	Espagne
	OXA-26	Oxacillinase-IMP	Chromosomique	Non	Belgique
	OXA-27	Oxacillinase-IMP	Plasmide	Non	Singapour
	OXA-37	Oxacillinase	?	Oui	Espagne
	OXA-40	Oxacillinase-IMP	Chromosomique	Non	France
					Espagne
					Portugal
OXA-58	Oxacillinase-IMP	Plasmide	Non	France	
				Turquie	
				Espagne	
				Roumanie	



*Approche
Thérapeutique*



X.APPROCHE THERAPEUTIQUE

Alors que le nombre de signalements de cas d'entérobactéries productrices de carbapénémase augmente à travers le monde, et où l'ensemble de la communauté infectiologique s'inquiète de la diffusion des souches de bactéries sécrétrices de BLSE, les regards sont portés vers les stratégies thérapeutiques à développer à la fois à l'échelle d'un patient, mais aussi à l'échelle d'une population, afin de limiter l'émergence de ce phénotype de résistance.

Certe, le traitement reconnu et indiscuté des infections à Entérobactéries productrices de BLSE repose sur les carbapénèmes, mais la place des autres molécules reste à débattre. En effet, Dans la situation épidémiologique menaçante actuelle, aucune molécule ne peut être écartée, ne serait-ce que pour diversifier les antibiothérapies prescrites.

X.1.Traitement par céphalosporines de troisième génération et aztréonam [51 ,52, 53, 54, 55 ,56]

Face à la pandémie des bactéries productrices de BLSE, essentiellement *E. coli* producteurs de CTX-M et face à la menace d'impasse thérapeutique, diverses études sont actuellement menées pour définir l'activité in vitro et in vivo de diverses molécules autres que les carbapénèmes, incluant les céphalosporines de troisième génération (C3G) et l'aztréonam (AZT), vis-à-vis des entérobactéries productrices de BLSE.

Pour quels malades et dans quels types d'infection peut-on envisager d'utiliser une C3G ou l'AZT pour traiter une infection à EBLSE?

Depuis 2011, le clinicien se trouve dans une situation totalement différente de la situation antérieure. En effet jusqu'en 2011, du fait d'une lecture interprétative de l'antibiogramme, les C3G et l'AZT ne faisaient jamais partie des β -lactamines potentiellement disponibles pour le traitement des infections invasives à entérobactéries productrices de BLSE, alors que maintenant il est possible de les utiliser. Cette nouveauté intervient dans une conjoncture où, étant donné l'émergence récente des souches résistantes aux carbapénèmes, il est fortement encouragé, voire recommandé, d'éviter l'usage massif des carbapénèmes, molécules qui avant 2011 étaient en première ligne pour le traitement des infections sévères à entérobactéries productrices de BLSE. Se pose donc au clinicien la question de savoir pour quels patients et quel types d'infections il peut utiliser les C3G et l'AZT sans risque d'échec thérapeutique. La littérature clinique disponible permettant de répondre à cette question est très pauvre, reposant pour l'essentiel sur des modèles animaux, de petites séries souvent rétrospectives ou des cas cliniques.

Chez l'Homme, deux principaux facteurs conditionnant le succès thérapeutique en cas d'utilisation d'une C3G ou de l'AZT pour le traitement d'une infection à entérobactérie productrice de BLSE ressortent de la littérature : le niveau de CMI et le type d'infection.

X.1.1.Importance du niveau de CMI

Plusieurs travaux indiquent une corrélation entre CMI de l'antibiotique et succès thérapeutique, travaux sur lesquels le CASFM s'était d'ailleurs appuyé, il y a quelques années, pour revoir à la baisse les concentrations critiques des C3G et de l'AZT vis-à-vis des entérobactéries. Dans l'étude prospective de Paterson

et al. portant sur 85 bactériémies à *K. pneumoniae* productrices de BLSE, neuf patients ont reçu une céphalosporine à large spectre. Trois des quatre patients infectés par une souche pour laquelle la CMI de la céphalosporine utilisée était moins ou égale à 1,5 mg/L, ont évolué favorablement, alors qu'un échec a été observé chez les six autres patients, tous infectés par une souche pour laquelle la CMI était plus ou égale à 2 mg/L. À noter, néanmoins, dans ce travail, ainsi que dans plusieurs autres suggérant également une corrélation entre CMI et pronostic, une hétérogénéité concernant les caractéristiques d'âge et de comorbidités des patients, ainsi que le type d'infection. À partir des cinq études publiées fournissant des informations suffisamment détaillées pour permettre l'analyse, Andes et Craig montrent une relation claire entre la CMI de la céphalosporine et le pronostic de 42 patients traités par une céphalosporine en monothérapie pour une bactériémie à *Klebsiella spp.* ou *E. coli*. Ces mêmes auteurs montrent, dans le modèle d'infection de cuisse de souris à entérobactéries productrices ou non de BLSE, que le meilleur paramètre PK/PD d'efficacité in vivo des C3G est un pourcentage de temps pendant lequel la concentration d'antibiotique est supérieure à la CMI ($T > CMI$) d'au moins 50%. Des simulations de Monte Carlo permettent de déterminer la dose de céphalosporine à utiliser en fonction de la CMI pour atteindre cet objectif PK/PD. Néanmoins, une critique à apporter à ces travaux repose sur le fait que l'objectif PK/PD de $T > CMI = 50\%$ a été établi dans un modèle animal d'infection peu sévère et à inoculum peu élevé, sachant que, comme exposé précédemment, l'effet inoculum des BLSE vis-à-vis des C3G est important.

X.1.2. Importance du type d'infection

Le type d'infection est très certainement un deuxième élément majeur à prendre en compte, même si la littérature concernant ce paramètre ne repose que sur des petites séries non comparatives, ne permettant pas de conclusions formelles.

Les infections du tractus urinaire font probablement partie de celles pour lesquelles les données concernant l'efficacité des C3G et de l'AZT sont les mieux étayées.

Brun-Buisson, en 1987, est le premier à rapporter la possibilité de succès thérapeutique avec le céfotaxime ou la ceftriaxone en cas d'infection du tractus urinaire à *K. pneumoniae* productrice de SHV-2, à l'occasion d'une épidémie responsable de dix cas de bactériémies. L'utilisation d'une C3G, céfotaxime ou ceftriaxone, seule ou en association à un aminoside chez sept malades, a permis la guérison des quatre patients ayant une infection à porte d'entrée urinaire, mais pas des 3 patients ayant des infections d'autres sites, telles que médiastinite ou empyème. À noter que les CMI modales des C3G étaient de 2 mg/L (extrêmes 0,5—4). Plusieurs auteurs ont par la suite également rapporté une efficacité des C3G dans le traitement d'infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE, malgré parfois une résistance de la souche à la C3G utilisée. Ces résultats corrént avec des travaux récents du groupe comparant l'efficacité de la céfoxitine, des carbapénèmes et de la ceftriaxone vis-à-vis d'une souche de *E. coli* productrice d'une CTX-M-15 dans un modèle de pyélonéphrite ascendante de la souris. De manière intéressante, la ceftriaxone entraînait une décroissance significative des comptes bactériens au sein des reins et des vessies des animaux traités, malgré un haut niveau de résistance de la souche à la ceftriaxone (CMI = 512 mg/L).

Ces résultats s'expliquent probablement par la très forte concentration des C3G dans l'appareil urinaire.

La situation concernant les autres types d'infections est certainement moins claire car la littérature est quasi-inexistante. Plusieurs cas de pneumonies à *E. coli* ou *Klebsiella spp.*, incluant des pneumonies nosocomiales, ont été traités avec succès par le céfépime . Une seule étude prospective randomisée a comparé l'activité d'une C3G et d'un carbapénème : parmi 22 patients présentant une bactériémie à *E. coli* producteur de CTX-M et traités par la ceftazidime, l'imipénème ou l'association céfopérazone/sulbactam, il n'y a pas de différence de pronostic entre les trois groupes ; pour les patients traités par la ceftazidime, l'importance du drainage des collections ressort clairement comme facteur de bon pronostic. Il est à noter dans cette étude l'absence de corrélation entre la CMI de la ceftazidime vis-à-vis de la souche infectante et le pronostic .

Dans une politique de préservation des carbapénèmes, les C3G et l'AZT ont certainement une place. Leur positionnement est difficile à extrapoler de la littérature du fait de :

- ✧ l'inhomogénéité des EBLSE rapportées (espèce, type de BLSE, sensibilité aux C3G et à l'AZT)
- ✧ de la diversité des situations cliniques (type d'infection, caractéristiques de l'hôte), et de l'absence d'étude prenant en compte avec une puissance suffisante à la fois le type d'infection, le terrain et le niveau de sensibilité de la souche aux C3G et à l'AZT.

Même si le niveau de CMI et le type d'infection sont certainement à prendre en compte, il est pour l'instant impossible d'émettre des recommandations globales de traitement des infections à EBLSE par ces molécules, et il est urgent de mettre en place des études prospectives portant sur des populations homogènes.

Par ailleurs, l'intérêt des associations d'antibiotiques incluant une C3G ou l'AZT mérite clairement d'être évalué, ce d'autant que la sélection de mutants de CTX-M ayant la capacité d'hydrolyser de nouvelles C3G au cours de l'usage en monothérapie d'une C3G ne peut pas être exclue.

X.2.Un nouvel inhibiteur des BLSE :NXL 104 [57 ,58,59,60,61,62]

Depuis plusieurs décennies, de nombreux inhibiteurs de β -lactamases ont été synthétisés. Une partie d'entre eux sont dérivés du noyau β -lactame (ex. clavames, dérivés sulfones, pénèmes, monobactames) tandis que les autres ne sont pas des β -lactamines (ex. phosphonates, acides boroniques, hydroxamates) . Dans ce dernier groupe, un candidat très prometteur développé par Novoxel, le NXL104 (anciennement AVE1330A), est actuellement évalué en essais cliniques de phase II.

X.2.1.Structure chimique et mode d'action

Contrairement aux inhibiteurs classiques, le NXL104 n'appartient pas à la famille des β -lactamines mais est une diazabicyclo-octanone (**Figure15**). Cependant, le mécanisme d'inhibition semble similaire avec la formation d'un complexe covalent enzyme-inhibiteur très stable. La principale différence réside dans le fait qu'il y a formation d'un complexe carbamyl-enzyme avec le NXL104 tandis qu'un complexe acyl-enzyme est normalement observé avec les inhibiteurs de type β -lactamine . Ce complexe carbamyl-enzyme semble très stable, un temps de sept jours étant nécessaire pour que 50 % de l'activité enzymatique de la β -lactamase soit rétablie, contre sept minutes pour l'acide clavulanique .

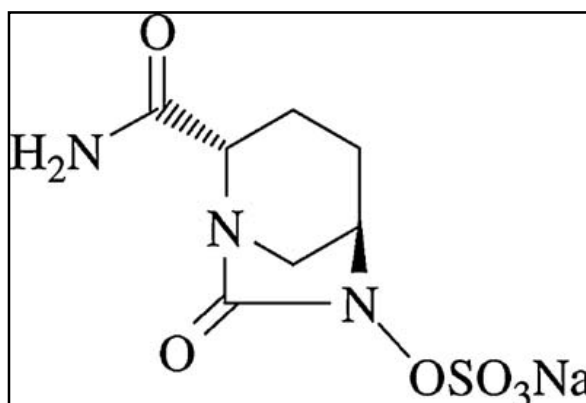


Figure 15 : Structure chimique du NXL104.[57]

Sur le plan enzymologique, l'activité d'un inhibiteur est classiquement mesurée à l'aide de la concentration nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité enzymatique, appelée concentration inhibitrice 50 % (CI50). Par conséquent, plus cette valeur est faible, meilleur est l'inhibiteur. Par exemple, les CI50 des enzymes TEM-1 (pénicillinase de classe A) et P99 (céphalosporinase de classe C) sont respectivement de 0,0023 et 0,023 mg/L pour le NXL-104 alors qu'elles sont de 0,027 et 205,1 mg/L pour l'acide clavulanique et de 0,013 et 1,6 mg/L pour le tazobactam . Ainsi, le NXL104 semble être un meilleur inhibiteur que l'acide clavulanique et le tazobactam, notamment vis-à-vis de la céphalosporinase.

X.2.2. Activité in vitro

Contrairement au sulbactam, le NXL104 n'a aucune activité intrinsèque antibactérienne. Son grand intérêt est son large spectre d'inhibition, comprenant les β -lactamases des classes A et C. Il inhibe notamment les BLSE de type TEM, SHV, CTX-M et PER ainsi que les carbapénèmases de type KPC. Les céphalosporinases de la classe C (chromosomiques ou plasmidiques) sont aussi inhibées.

Le NXL104 (à la concentration de 4 mg/L) est souvent testé in vitro en combinaison avec les céphalosporines de troisième génération, notamment la ceftazidime. En effet, l'association ceftazidime-NXL104 est très active sur la plupart des bacilles à Gram négatif.

* **Chez les entérobactéries**: même en présence d'une BLSE ou en cas d'hyperproduction de céphalosporinase (avec ou sans imperméabilité), les CMI restent généralement inférieures à 1 mg/L. Les CMI de cette combinaison sont comprises entre 0,125 et 0,25 mg/L vis-à-vis de la plupart des souches de *K. pneumoniae* KPC (+). De plus, cette combinaison semble active sur les souches productrices d'oxacillinase OXA-48 à activité de carbapénèmase.

En revanche, le NXL104 ne restaure pas l'activité de la ceftazidime en cas de production de métallo- β -lactamase de type IMP, VIM ou NDM. Les associations du NXL104 avec le céfotaxime, le céfépime ou l'aztréonam sont également très actives sur ces souches.

* **Chez les bacilles à Gram négatif non fermentaires**, l'activité du NXL104 est variable selon l'espèce et la nature de la β -lactamase. Ainsi, à la concentration de 4 mg/L, il réduit significativement les CMI de la ceftazidime

chez les mutants de *Pseudomonas aeruginosa* hyperproducteurs de céphaloporphinase (de 64—128 mg/L à 4—8 mg/L). Chez cette même espèce, il récupère également l'activité de la ceftazidime en cas de production de la BLSE de type PER. Cependant, son activité est limitée chez les souches de *P. aeruginosa* productrices des BLSE de type VEB ou OXA. Enfin, le NXL104 ne restaure pas les CMI de la ceftazidime vis-à-vis des souches de *A. baumannii* productrices de carbapénèmases de type OXA.

L'activité in vitro du NXL104 a aussi été testée en combinaison avec la ceftaroline (Forest Laboratories), une nouvelle céphalosporine à visée anti-*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) actuellement en essais cliniques de phase III. Ce travail démontre que le NXL104 (à la concentration de 4 mg/L) protège également la ceftaroline contre l'action des principales β -lactamases produites par les entérobactéries, excepté contre les enzymes de classe B. Enfin, l'association ceftaroline- NXL104 semble avoir une activité in vitro intéressante contre les bactéries anaérobies.

X.2.3. Modèles animaux

Récemment, l'efficacité antibactérienne in vivo de la combinaison ceftazidime-NXL104 a été étudiée dans deux modèles murins d'infections à *K. pneumoniae* productrices de carbapénèmases KPC. Dans le premier modèle de septicémie, la combinaison ceftazidime-NXL104 (rapport 4:1) permettait de réduire significativement la dose efficace 50 % (DE50) d'environ 100 à 200 fois par rapport à l'utilisation de la ceftazidime seule. Dans le second modèle d'infection de la cuisse chez la souris neutropénique, une réduction significative de l'inoculum bactérien (supérieure à 2 log) a aussi été observée avec l'utilisation de la combinaison par rapport à la ceftazidime seule. L'association ceftazidime- NXL104 a aussi démontré son efficacité dans un modèle murin de pneumonie. Enfin, l'association ceftaroline-NXL104 a aussi été efficace dans un modèle murin de septicémie.

X.2.4.Essais cliniques

Le NXL104 en combinaison avec la ceftazidime est actuellement étudié dans deux essais cliniques de phase II ([http:// www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). À noter que les essais cliniques de phase I ont montré que le NXL104, administré en une dose unique de 500 mg par voie intraveineuse, était très bien toléré chez le sujet sain . Les principaux effets secondaires étaient des douleurs au point d'injection et des céphalées. Enfin, aucun ajustement posologique ne semble requis en considérant l'âge ou le sexe.

Le premier essai clinique de phase II est réalisé chez des patients adultes souffrant d'infections urinaires compliquées.

Cette étude prospective, multicentrique et randomisée en double insu a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association ceftazidime-NXL104 (500 mg/ 125 mg, administrée trois fois par jour) versus imipénème-cilastatine. Le critère principal est l'évaluation de la réponse microbiologique cinq à neuf jours après le début du traitement.

Le second essai clinique de phase II concerne la prise en charge thérapeutique des infections intra-abdominales compliquées chez l'adulte. Le design de l'étude est identique avec comparaison de l'association ceftazidime-NXL104 plus métronidazole versus méropénème, en termes d'efficacité clinique (évaluée deux semaines après le début du traitement) et de tolérance.

De son côté, Forest Laboratories combinera le NXL104 avec la ceftaroline, nouvelle céphalosporine à activité anti-SARM, actuellement en essais cliniques de phase III dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et des pneumonies communautaires ([http:// www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Le NXL104 a démontré une activité in vitro très intéressante avec des résultats prometteurs chez l'animal. Cependant, les résultats des essais cliniques de phase II seront primordiaux pour l'avenir de ce nouvel inhibiteur en thérapeutique, que ce soit en association avec la ceftazidime ou la ceftaroline.

X.3.Traitement par association de β -lactamines et d'inhibiteur de β -lactamase (BLBLI) [63 ,64 ,65]

Le profil de résistance in vitro de certaines EBLSE (notamment les CTX-M) est compatible avec l'utilisation de certaines BLBLI ; cependant, cette option d'épargne des carbapénèmes n'a pas été validée cliniquement.

Une étude rétrospective réalisée par Rodriguez-Bano J. et al. : 192 patients inclus : 103 dans le groupe TE, 174 dans le groupe TD, 85 ayant été inclus dans les deux groupes. BLSE de type CTX-M chez 80 % des patients dans les deux groupes (Tableau 11)

La mortalité est significativement plus basse chez les patients traités par BLBLI que chez ceux traités par carbapénèmes comparés 2 à 2 (tests du Chi²) dans les deux groupes (TE et TD).

Tableau 11 : Effectifs des patients traités initialement (TE) ou pendant plus de 50 % du temps (TD) par BLBLI ou pénème.

	ATB.	Patients	Mortalité j7 (%) ^o	Mortalité j14 (%)	Mortalité j30 (%)	Durée hospitalisation (jour)
TE	BLBLI	72	2,8	9,7	9,7	12
	Pénème	31	9,7	16,1	19,4	13
TD	BLBLI	54	1,9	5,6	9,3	13
	Pénème	120	4,2	11,7	16,7	15

Cette étude montre que l'utilisation de BLBLI dans les bactériémies à *E. coli* BLSE n'augmente pas la mortalité des patients si la bactérie est sensible à la BLBLI in vitro. Cependant, il s'agit d'une analyse post-hoc, et il est probable que les patients traités par BLBLI aient présenté des tableaux moins graves que les patients traités par carbapénèmes.

Pour évaluer ce biais, les auteurs ont pondéré leurs résultats avec un score de propension à prescrire des carbapénèmes : ils retrouvent là encore une absence de différence de mortalité en fonction de l'antibiothérapie. Les résultats de cette étude post-hoc colligeant plusieurs cohortes sont intéressants mais restent à confirmer par des études méthodologiquement plus fiables. Il faut noter par ailleurs que cette étude n'évalue l'utilisation de BLBLI que dans un cadre très précis d'infections dues à des EBLSE : il s'agit uniquement de bactériémies à *E. coli* sensibles aux BLBLI in-vitro (ce qui représente, pour l'association pipéracilline + tazobactam, 60 à 80 % des *E. coli* BLSE). Elle ne donne aucune réponse pour ce qui est de la prise en charge des infections non bactériémiques, ou des infections dues à d'autres EBLSE.

L'épargne des carbapénèmes dans le traitement des infections dues aux BLSE est un sujet d'actualité : dans ses dernières recommandations, le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie propose de rendre des profils de sensibilité « autorisant » l'utilisation de C3G seules en cas d'infections à EBLSE ayant une CMI ≤ 1 mg/L à la C3G considérée, alors que cette attitude n'a pas été validée cliniquement. Par ailleurs, plusieurs études précliniques se sont intéressées aux associations céphalosporines - inhibiteurs de β -lactamases, avec des résultats probants. De telles associations ne sont actuellement pas disponibles, essentiellement pour des raisons commerciales . La recherche de nouveaux inhibiteurs de β -lactamase se poursuit cependant, comme le montre l'étude récente de l'association de la ceftaroline avec le NXL104 dans un modèle murin d'infection à BLSE .

Pour la pratique Les associations existantes de pénicillines–inhibiteurs de β - lactamase pourraient constituer une alternative aux carbapénèmes pour le traitement de relai des bactériémies à *E. coli* BLSE sensibles in vitro à l'association considérée. Des études cliniques prospectives sont cependant nécessaires pour valider cette attitude. Par ailleurs, des associations de C3G ou C4G avec un inhibiteur de β -lactamase pourront s'avérer utiles quand elles seront disponibles en pratique clinique.



*Stratégie de lutte
et
de prévention*

XI. STRATEGIE DE LUTTE ET DE PREVENTION

La variabilité des problèmes posés par les bactéries productrices de BLSE d'un pays à un autre implique que soit mise en place dans chaque pays un réseau national de surveillance, le laboratoire de microbiologie jouant un rôle essentiel dans la détection et la surveillance de la résistance.

En effet, il est primordial de bien cerner l'étendue et le développement de la résistance aux antibiotiques dans le temps pour arriver à contrôler ce problème.

Pour maîtriser la résistance aux antibiotiques, il est clair qu'on ne peut plus compter actuellement sur le seul développement de nouvelles molécules dont les perspectives restent très limitées, mais il est possible de ralentir le développement des résistances par des stratégies de prévention.

La prévention de l'émergence de la résistance et de la diffusion des bactéries BLSE représente un enjeu majeur de santé publique pour les établissements de soins. Cette montée de la résistance est généralement corrélée entre autres à une augmentation de la consommation des antibiotiques comme l'ont suggéré Grude et al. [66]. Au Maroc, la consommation des antibiotiques (en DDD/1000 habitants/jour) a augmenté de 42 % entre 1994 et 2004. La DDD (*defined daily doses*) ou la *dose définie journalière* représente la dose quotidienne moyenne d'un traitement d'entretien pour un adulte, utilisée dans l'indication principale du principe actif. La consommation des quinolones est passée de 0,14 à 0,58 et celle des pénicillines à large spectre de 2,30 à 4,94 (données de l'Intercontinental Medical Statistics [IMS], d'après El Mdaghri et al. [67]). D'où l'importance d'une action de sensibilisation au bon usage des antibiotiques couplée à une surveillance afin de maîtriser la diffusion de la résistance aux antibiotiques.

La relation vraisemblable entre résistance et consommation élevée d'antibiotiques d'un côté, l'application insuffisante des précautions standards d'hygiène visant à limiter la transmission croisée des BLSE de l'autre, favorisent ce phénomène [68].

Il convient donc de mettre en œuvre des stratégies de maîtrise de ces pathogènes. La lutte peut s'articuler autour de trois grands objectifs :

- ✧ maîtrise de la diffusion des BLSE par transmission croisée ;
- ✧ prévention de l'émergence de BLSE liée à l'utilisation trop large ,trop abusive des antibiotiques ;
- ✧ information et formation.

XI.1 Maîtrise de la diffusion des BLSE

La limitation de la propagation dans et entre les établissements de soins mais aussi en milieu communautaire des BLSE représente un défi à relever. Cependant pour bien maîtriser cette diffusion il est opportun de rappeler les moyens par lesquels ces bactéries diffusent en milieu hospitalier (**figure 16**).

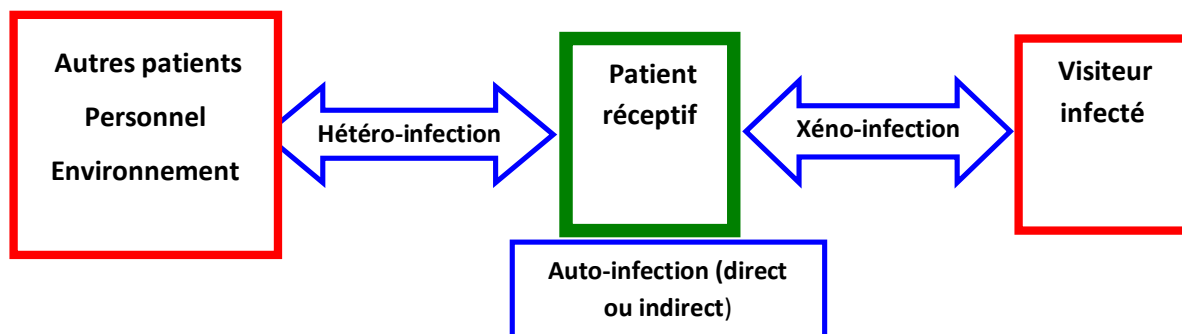


Figure 16 : Moyens de transmissions des bactéries en milieu hospitalier

Cette figure établit clairement que l'Homme est au centre du phénomène comme :

- ✧ principal réservoir et source de bactéries ;
- ✧ principal transmetteur, notamment pendant les traitements ;
- ✧ principal récepteur pour les bactéries, ce qui fait de lui un nouveau réservoir.

Donc toute stratégie visant à maîtriser la diffusion de ce type de bactéries multirésistantes doit d'abord être centrée sur l'Homme et ensuite sur son environnement. Elle consisterait à mettre en œuvre des précautions dites « standard », qui s'appliqueront au personnel soignant médical et paramédical, aux patients ainsi qu'à tout intervenant auprès des patients.

Tout d'abord il faut qu'il y ait suffisamment de personnel au niveau de nos hôpitaux, afin d'éviter toute surcharge de travail. Une application de solutions hydro-alcooliques doit être faite avant et après chaque contact avec un malade afin d'éliminer la charge bactérienne au niveau des mains, les stéthoscopes doivent être essuyés avec les solutions hydro-alcooliques, l'usage des portables doit être limité et si nécessaire il faut prendre soins de les essuyer. Les lavabos doivent être adaptés afin que la manipulation puisse se faire avec les pieds et non avec les mains et du savon liquide dans un flacon y doit être également déposé en permanence.

D'autres mesures doivent être si possible prises :

- ✧ établissement de protocoles d'hygiène et formation du personnel en matière d'hygiène hospitalière ;
- ✧ dépistage des bactéries multirésistantes.

Dans un travail récent Pittet et al. ont bien démontré que l'intensité de la contamination augmente avec le temps de contact avec le patient, le type de contact, l'absence d'utilisation d'un antiseptique lors des actions d'hygiène des mains et le non port de gants [69].

XI.1.1 Etablissement de protocoles d'hygiène et formation du personnel en matière d'hygiène hospitalière

Ce point doit être piloté par un comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) chargé de coordonner la surveillance, la prévention et la formation continue en matière de lutte contre les infections nosocomiales. Il sera composé de pharmaciens, médecins, biologistes/microbiologistes, infirmiers, administrateurs et autres professionnels de l'établissement. Ce comité pourra être assisté par une équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH), composée également de pharmaciens, de médecins, de spécialistes en hygiène, d'infirmiers, de biologistes/microbiologistes, d'administrateurs et autres professionnels de l'hôpital [70].

L'EOHH se chargera de mettre en place une politique d'hygiène hospitalière. Celle-ci sera axée sur cinq points :

- ✧ l'équipement des points d'eau ;
- ✧ la stérilisation et la désinfection correcte du matériel de travail ;
- ✧ l'hygiène des mains par utilisation des solutions hydro-alcooliques ;
- ✧ l'isolement septique et signalisation des patients porteurs de BLSE ;
- ✧ la formation continue en hygiène hospitalière et évaluation des actions menées [68].

XI.1.2 Dépistage des bactéries multirésistantes ,y compris les BLSE

Le dépistage doit être effectué (dans la mesure du possible) chez tous les patients avant leur admission et durant toute la durée de leur séjour dans l'hôpital. A défaut le dépistage dans les services qui présentent des risques importants d'émergence et/ou d'acquisition de bactéries multirésistantes doit être fait. Il aura pour principaux objectifs :

XI.1.2.1 Identification des porteurs

On réalise des différents prélèvements chez les patients. Il permettra d'appliquer des précautions spécifiques d'isolement technique ou géographique.

L'isolement technique comprend :

- ✧ le lavage antiseptique des mains (polyvidone iodée ou chlorhexidine) après contact avec un patient porteur ou son environnement, puisque l'on sait que l'antisepsie des mains est la mesure la plus efficace pour prévenir la transmission manuportée des BMR ;
- ✧ le traitement hygiénique des mains par friction (solutions hydro-alcooliques) ;
- ✧ la signalisation des patients colonisés ou infectés (porte de la chambre ou dossiers du patient) ;
- ✧ le port de tablier à usage unique en cas de contact rapproché avec les patients, de gants à usage unique lors de soins contaminants ainsi que l'individualisation du matériel finalisent l'isolement technique [71, 72].

L'isolement géographique est réalisé dans la mesure du possible et selon les contraintes architecturales du service. Il consiste à isoler le patient porteur de BLSE dans une chambre.

L'isolement technique ou géographique des patients ne sera levé qu'au retour négatif des résultats de dépistage [72].

XI.1.2.2 Eradication du portage

La décontamination digestive des Entérobactéries BLSE : les données de la littérature concernant l'utilité de cette mesure sont très limitées. Le schéma adéquat doit être choisi sur la base du profil de résistance aux antibiotiques dans l'hôpital. L'élimination peut être complexe à cause de la multirésistance de ces germes. Les régimes antibiotiques utilisés ont inclus la ciprofloxacine, la colistine, la polymyxine B et la néomycine. La décontamination digestive est envisageable comme mesure complémentaire à court terme pour la maîtrise d'épidémies. En revanche elle doit être évitée en situation endémique car elle peut faciliter la sélection de souches multirésistantes [75].

XI.1.3 Evaluation de la qualité de la prescription et du respect des mesures d'hygiène dans l'hôpital

Puisque l'émergence et la diffusion des BLSE sont liées à la prescription des antibiotiques et à la qualité d'application des mesures d'hygiène, il est logique d'en faire des indicateurs dans la lutte contre celles-ci. Cet indicateur présente de nombreux avantages car il est relativement peu coûteux et d'obtention facile. De plus il reflète la qualité des soins et le degré d'application ou non des mesures d'hygiène instaurées. L'évaluation de la politique de lutte contre les BLSE peut aussi s'effectuer par réalisation d'études épidémiologiques périodiques et dont les résultats seront comparés aux précédents. Ainsi toute augmentation des bactéries multirésistantes pourrait dériver d'une antibiothérapie mal adaptée et/ou de déficiences en matière d'hygiène dans un service voire même dans l'hôpital.

XI.2 Prévention de l'émergence des BLSE [76]

La prévalence élevée des bactéries BLSE ainsi que la gravité des infections qu'elles induisent amènent à prescrire largement les quelques molécules encore actives, souvent les plus récentes et/ou de spectre étendu. Ces pratiques favorisent l'émergence de nouvelles résistances. Il est donc essentiel de retarder l'apparition et/ou l'extension des résistances bactériennes et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques, d'où la nécessité de leur bon usage. Quatre acteurs principaux se doivent de collaborer autour du bon usage des antibiotiques à l'hôpital : le comité des antibiotiques, le laboratoire de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques.

XI.2.1 Le comité des antibiotiques

L'hôpital doit se doter d'un comité des antibiotiques (CA) dirigé par un référent en antibiothérapie. Elle se chargera de coordonner les actions en matière de bon usage des antibiotiques. Sa composition reposera sur des critères de compétence dans le domaine de l'antibiothérapie et de représentativité des spécialités fortement concernées par la prescription d'antibiotiques et/ou l'acquisition de résistances bactériennes. En plus des cliniciens concernés, en font partie des praticiens compétents en antibiothérapie et, notamment, des pharmaciens chargés de la dispensation des antibiotiques, des biologistes/microbiologistes. Le référent sera un praticien ayant une compétence reconnue attestée par une expérience clinique et éventuellement des publications scientifiques dans le domaine. La reconnaissance de la compétence de ce praticien, par l'ensemble des prescripteurs, serait un élément important de l'acceptabilité des conseils en matière d'antibiothérapie. Et lorsque son avis sera

sollicité, le référent aura pour rôle d'aider les prescripteurs dans l'indication, le choix et la conduite de la meilleure antibiothérapie. Il devra, en collaboration avec le(s) pharmacien(s) et le(s) biologiste(s)/ microbiologiste(s) s'assurer de la promotion sur le terrain des actions de bon usage définies par le comité des antibiotiques et participer aux actions de formation (pour le personnel médical et paramédical) et d'évaluation. Il peut avoir un interlocuteur ou correspondant local en antibiothérapie dans chaque service afin de faciliter la mise en œuvre des bonnes pratiques en antibiothérapie au sein des services.

XI.2.2 Le laboratoire de microbiologie

Il intervient à plusieurs niveaux :

XI.2.2.1 Diagnostic de l'infection, initiation et suivi de l'antibiothérapie

Le laboratoire de microbiologie définit avec les services concernés la nature et la qualité de tous les prélèvements microbiologiques nécessaires avant de mettre en place une antibiothérapie empirique. Tout effort d'organisation et de prise en charge technique des prélèvements permettant de réduire le délai entre leur réalisation et l'identification des bactéries et de leur sensibilité aux antibiotiques doit être favorisé, afin d'aider à réduire le délai entre le prélèvement et l'administration d'une antibiothérapie adéquate. Le résultat des antibiogrammes est rendu après lecture interprétative. Dans certains cas, la détermination des CMI des antibiotiques est une information qui peut être utile à la détermination des posologies afin d'obtenir des concentrations sériques satisfaisantes.

XI.2.2.2 Surveillance épidémiologique

Des informations relatives à l'écologie locale (globale et par service) et aux résistances des principales espèces bactériennes aux principaux antibiotiques considérés comme des indicateurs pertinents doivent être régulièrement produites (au moins une fois par an).

XI.2.2.3 Système d'alerte

Il est nécessaire de développer un système opérationnel d'alerte capable de prévenir les services cliniques en cas de profil de résistance particulier et de mettre en place les mesures nécessaires (isolement, adaptation de l'antibiothérapie). Le laboratoire de microbiologie doit mettre en place les moyens permettant de déceler précocement la survenue d'un phénomène épidémique et l'apparition de nouveaux phénotypes de résistance.

XI.2.3 La pharmacie hospitalière

Elle intervient à différents niveaux :

XI.2.3.1 Gestion, approvisionnement, détention

Elle détient en permanence les antibiotiques définis comme indispensables, et s'approvisionne dans des délais compatibles avec la sécurité des patients. Elle veille à ce que la continuité des traitements soit assurée.

XI.2.3.2 Dispensation

Le pharmacien dispense les médicaments après « analyse pharmaceutique de l'ordonnance » (identification du patient et du prescripteur, posologie et rythme d'administration, etc.). Pour les antibiotiques, le pharmacien devra pouvoir disposer d'un système d'information permettant de s'assurer de la conformité de la prescription. En cas de non-conformité, le prescripteur doit être contacté. L'avis du référent doit être sollicité si nécessaire.

XI.2.3.3 Information

La pharmacie doit fournir et actualiser la liste des antibiotiques disponibles, les recommandations de bonnes pratiques d'administration et les coûts de traitement journalier. Certaines de ces informations doivent être accessibles au prescripteur, notamment au moment du choix de l'antibiotique.

XI.2.3.4 Evaluation

La pharmacie a des missions d'évaluation (pharmaco-épidémiologique, pharmaco-économique, et de pharmacovigilance) et d'aide à la prescription. Dans ce cadre, la mise en œuvre d'un système d'information permettant le suivi et l'analyse des consommations d'antibiotiques doit être un objectif prioritaire.

XI.2.3.5 Les services cliniques

L'élaboration de recommandations adaptées aux situations cliniques les plus fréquentes ou induisant l'emploi d'antibiotiques à large spectre (en particulier, des produits les plus récents et qu'il convient de préserver) est nécessaire. Ces recommandations doivent être formulées sous forme de protocoles écrits. De tels protocoles sont indispensables surtout dans les services fortement utilisateurs d'antibiotiques. Tout échec d'une antibiothérapie doit faire l'objet d'une analyse.

Il revient aussi aux cliniciens de sensibiliser les malades eux-mêmes ou leur entourage sur les conséquences négatives d'une utilisation non justifiée des antibiotiques.

XI.3 Information et formation

Ce sont deux aspects essentiels pour lutter contre les BLSE à l'hôpital. Les informations produites par le laboratoire de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques doivent être connectées et exploitées par le comité des antibiotiques. Cela permet d'optimiser la prise en charge des patients infectés, de surveiller l'incidence de la résistance et d'en analyser les éventuels facteurs favorisants et les conséquences.

Les programmes de formation initiale et continue des professionnels de santé doivent :

- ✧ être axée sur l'épidémiologie, la surveillance et les moyens de la maîtrise de la résistance mais aussi de la dissémination des bactéries ;
- ✧ assurer une information sur l'épidémiologie locale et la politique antibiotique de l'hôpital à chaque professionnel de santé présent dans l'hôpital (particulièrement à son arrivée).

Au niveau extrahospitalier la population doit être sensibilisée sur le non-intérêt de l'utilisation abusive et/ou inappropriée des antibiotiques. De même les pharmaciens d'officine doivent être conscients de la nécessité de respecter la réglementation sur la dispensation des antibiotiques.



Conclusion



XII.CONCLUSION

Les BLSE sont un phénotype de résistance diffusible via plasmide et donc toute bactérie est capable de l'acquérir même EHEC O104:H4

Ambler et Bush les ont classées respectivement en classe A, D et 2d, 2be

Il en existe plusieurs types :TEM, HSV,PER, VEB,....., CTX-M étant la plus répandue ,elle est considérée actuellement comme vecteur mondial de résistance .

La détection de BLSE en routine est essentiellement phénotypique, et est visualisée par la synergie entre l'acide clavulanique et C3G, le génotypage est indiqué en cas d'absence de synergie.

La prévalence des bactéries BLSE témoigne d'une situation alarmante. Vu l'ampleur et la complexité du problème ,et en attendant l'avènement de nouvelles molécules, il est actuellement impératif ,pour freiner l'envahissement de ce phénotype :

- ✧ d'appliquer les mesures de l'isolement technique et géographique
- ✧ de rationaliser la prescription des ATB

Cela doit passer par une éducation des patients, la formation et la sensibilisation des prescripteurs, l'application des procédures d'hygiène, et la mise en place d'un réseau de surveillance des résistances bactériennes. Ainsi, il semble pertinent de mettre en place un comité des antibiotiques (CA), un comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et une équipe opérationnelle en hygiène hospitalière (EOHH) afin d'aborder le problème dans une approche pluridisciplinaire fondée essentiellement sur la prévention.

Ce n'est qu'à travers les efforts consentis par les différents acteurs que la recrudescence actuelle de ce phénotype peut être maîtrisée.

Pour finir, je citerai Louis Pasteur : « Au lieu de chercher à tuer les microbes, mieux vaut ne pas les introduire dans notre organisme ».



Résumés



Résumé

Titre :BLSE :phénotype invincible de résistance

Rapporteur :**Pr Sakina EL HAMZAOU**

Auteur :**Hamza ELJADI**

Mots-clés :BLSE, épidémiologie, détection, impasse thérapeutique, lutte

L'incidence des bactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) est en augmentation dans le monde, expliquée par celle des *Escherichia coli* CTX-M, mais aussi par la recrudescence des BLSE plus anciennes.

La diffusion mondiale des BLSE que ce soit dans la sphère communautaire (*Escherichia coli* en particulier) ou nosocomiale (*Klebsiella pneumoniae*), la diversification, l'élargissement de leur spectre d'activité et leur diffusion parmi de nombreuses espèces d'entérobactéries et de bacilles non fermentant comme *Pseudomonas spp* et *Acinetobacter spp* inquiète la communauté médicale et constituent la menace infectieuse la plus sérieuse pour les prochaines années.

Cela est associé à l'absence de perspectives de nouvelles molécules antibiotiques efficaces et à l'apparition de souches résistantes à la classe d'antibiotiques longtemps considérée de « recours » : les carbapénèmes .Ainsi, les BLSE présentent un risque accru d'échec thérapeutique et sont associées à des hospitalisations prolongées et des surcoûts liés aux soins.

La détection des souches productrices BLSE requiert la combinaison de techniques microbiologiques spécifiques .

Une stratégie de lutte contre les BLSE s'impose : la réduction de l'utilisation des antibiotiques en ville et à l'hôpital est un objectif impératif et urgent, l'interruption de leur transmission manuportée en plus des précautions d'hygiène.

C'est dans cette optique que nous avons jugé nécessaire de réaliser ce travail dont la finalité est :

- ✧ Faire le point sur la situation épidémiologique des BLSE
- ✧ Clarifier l'approche sur les BLSE : support génétique et moyens de détection
- ✧ Déterminer les difficultés de traitement des infections aux bactéries à BLSE
- ✧ Actualiser les mesures de contrôle de ces bactéries BLSE

Abstract

Title : Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) : invincible phenotype of resistance

Reporter : Mrs. Sakina EL HAMZA OUI

Author : Hamza ELJADI

Keywords : ESBL, epidemiology, detection, therapeutic impasse, control strategy

The incidence of bacterial producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL) is increasing in the world, explained by the *Escherichia coli* CTX-M, but also by the increase in ESBL older.

The global spread of ESBL whether it is in the Community sphere (especially *Escherichia coli*) or nosocomial (*Klebsiella pneumoniae*), diversification, broadening their spectrum of activity and their distribution among many species of bacilli and enterobacteria not fermenting as *Pseudomonas spp* and *Acinetobacter spp* concerned the medical community and are the most serious infectious threat for years.

This is associated with the absence of prospects for new molecules effective antibiotics and the emergence of strains resistant to the antibiotic class long considered "use" carbapenems. ESBL have an increased risk of treatment failure and are associated with prolonged hospital stays and increased costs related to health care.

Detection of ESBL-producing strains requires a combination of technical specific microbiological.

A control strategy ESBLs tale is clear: reducing the use of antibiotics in the city and the hospital is an imperative and urgent goal, interrupting their hand transmission more hygienic precautions.

It is in this context that we deemed necessary to make this work whose purpose is:

- ✧ To review the epidemiological situation of ESBL
- ✧ Clarify the approach ESBLs: risk factors, genetic support, and means of detection
- ✧ Determine the processing difficulties of ESBL infections
- ✧ To review what is known about the control measures of the ESBL bacteria

ملخص

العنوان: بيتا لاكتاماز ذات الطيف الموسع : مقاومة لا تقهر

المقرر: الأستاذة سكينه الحمزاوي

الكاتب: حمزة الجادي

الكلمات الأساسية: بيتا لاكتاماز ذات الطيف الموسع , علم الأوبئة ،الكشف،
المشاكل العلاجية، وسائل المعاربية

ان كثافة البكتيريات بيتا لاكتاماز ذات الطيف الموسع يتزايد في العالم، من
قبل كولاي، ولكن أيضا من خلال اعادة بروز بكتيريات قديمة من هذا النوع

ان الانتشار العالمي لهذا النوع من البكتيريات سواء في المجتمع (خاصة كولاي)
أو المستشفيات (الكلبسيلا الرئوية)، وتنوع وتوسيع نطاق نشاطها وتوزيعها بين العديد
من أنواع العصيات يقلق راحة المجتمع الطبي ويشكل اكبر تهديد للسنوات القادمة

ويرتبط هذا مع عدم وجود آفاق في مجال المضادات الحيوية وظهور سلالات مقاومة
للمضادات الحيوية للفئة التي طالما اعتبرت "نموذجا" كاربابينيم، مما يشكل
عرضة لخطر متزايد من فشل العلاج مع الإقامة بالمستشفى لفترات طويلة وزيادة
التكاليف ذات الصلة بالرعاية الصحية.

ان الكشف عن بكتيريات من هذا النوع يتطلب مزيجا من التقنيات
الميكروبيولوجية المحددة.

ان السيطرة على هذه البكتيريات تستوجب استراتيجيات واضحة: الحد من
استخدام المضادات الحيوية في المدينة والمستشفى هو هدف حتمي وعاجل اضافة الى
الحد من انتشارها مع تطبيق تدابير النظافة الصحية

وهو في هذا السياق ارتقينا ضروريا انجاز هذا العمل الذي يهدف:

- لمراجعة الوضع الوبائي لهذه البكتيريات
- لتوضيح: عوامل الخطر، ودعم الوراثة، ووسائل الكشف
- لتحديد الصعوبات معالجة الالتهابات الناتجة عن هذه البكتيريات
- لاستعراض ما هو معروف عن تدابير الرقابة من البكتيريا



Références



- [1] **Schoindre.Y, Bernard.L.** Avons-nous besoin de nouveaux antibiotiques ? Journal de pédiatrie et de puériculture 18 (2005) 340-342.
- [2] Guide pharmaceutique PSF-CI. Comprendre et promouvoir les bonnes pratiques pharmaceutiques. Décembre 2003
- [3] **Sjölund.M, Bonnedahl.J et al.** Dissemination of Multidrug-Resistant Bacteria into the Arctic. Emerging Infectious Diseases. Vol. 14, No. 1, January 2008. www.cdc.gov/eid
- [4] **Darwin.C.** Citation Evolution .1809-1882. www.atheisme.free.fr
- [5] **Bertrand.X, Costa.Y et al.** Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, dans les bactériémies : données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) 1998-2003. Médecine et maladies infectieuses 35 (2005) 329-334.
- [6] **Badura.A, Feierl.G et al.** Multidrug Resistant Bacteria in Southeastern Austria. Emerging Infectious Diseases. Vol. 13, No. 8, August 2007. www.cdc.gov/eid
- [7] **Monnet.D.L.** Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 19 (2000) 409-417
- [8] **Ruppé.E** ,épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M, Antibiotiques (2010) 12, 3—16
- [9] **Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques.** www.ccar-ccra.org/history-f

- [10] **Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S.** Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* **1983**;11:315—7.
- [11] **Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B.** Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* **1985**;28: 302—7.
- [12] **Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A, et al.** Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* **1987**;20:323—34.
- [13] **Philippon A, Labia R, Jacoby G.** Extended-spectrum betalactamases. *Antimicrob Agents Chemother* **1989**;33:1131—6.
- [14] **Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A.** Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* **1988**;10:867—78.
- [15] **Matsumoto Y, Ikeda F, Kamimura T, Yokota Y, Mine Y.** Novel plasmid-mediated β -lactamase from *Escherichia coli* that inactivates oxyimino-cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* **1988**;32:1243—6.
- [16] **Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S.** A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection* **1990**;18:294—8.

- [17] **Bernard H, Tancrede C, Livrelli V, Morand A, Barthelemy M, Labia R.** A novel plasmid-mediated extended-spectrum betalactamase not derived from TEM- or SHV-type enzymes. *J Antimicrob Chemother* **1992**;29:590—2.
- [18] **Barthelemy M, Peduzzi J, Bernard H, Tancrede C, Labia R.** Close amino acid sequence relationship between the new plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase MEN- 1 and chromosomally encoded enzymes of *Klebsiella oxytoca*. *Biochim Biophys Acta* **1992**;1122:15—22.
- [19] **Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, Imajo S, Ishiguro M, Matsuzawa H.** Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime- hydrolyzing class A beta-lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* **1995**;39: 2269—75.
- [20] **Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Ernst S, Casellas JM.** Sequences of beta-lactamase genes encoding CTX-M-1 (MEN-1) and CTX-M-2 and relationship of their amino acid sequences with those of other beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* **1996**;40:509—13.
- [21] **Livermore DM.** β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* **1995**;8:557—84.
- [22] **Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, Woodford N, Nordmann P, Paterson DL, et al.** Redefining extended-spectrum betalactamases: balancing science and clinical need. *J Antimicrob Chemother* **2009**;63:1—4.

- [23] **Bush K, Jacoby GA, Amicosante G, Bonomo RA, Bradford P, Cornaglia G, et al.** Comment on: Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need. *J Antimicrob Chemother* **2009**;64:212—3 [author reply 13—5].
- [24] **Cavallo J.-D, Fabre.R, Jehl.F, Rapp.C, Garrabé.G.** Bêtalactamines, *EMC-Maladies Infectieuses 1* (2004) 129–202
- [25] **Bradford PA.** Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* **2001**;14:933-51
- [26] **Paterson DL, Bonomo RA.** Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* **2005**;18:657-86
- [27] **Jacoby GA, Munoz-Price LS.** The new β -lactamases. *N Engl J Med* **2005**;352:380-91
- [28] **Livermore DM.** Defining an extended-spectrum β -lactamase. *Clin Microbiol Infect* **2008**;14:3-10 Pathologie infectieuse en réanimation 209
- [29] **Gniadkowski M.** Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation. *Clin Microbiol Infect* **2008**;14:11-32
- [30] **Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM.** Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* **2008**;14:144-153
- [31] **Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L.** Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* **2005**;56:52-9

- [32] **Poirel L, Naas T, Nordmann P.** Genetic support of extended-spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* **2008**;14:75-81
- [33] **Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P.** Ambler class A extended-spectrum β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**;47:2385-92
- [34] **Naas T, Poirel L, Nordmann P.** Minor extended-spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* **2008**;14:42-52
- [35] **Bonnet R.** Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**;48:1-14
- [36] **Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, Ayala J, Coque TM, Kern-Zdanowicz I, Luzzaro F, Poirel L, Woodford N.** CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* **2007**;59:165-74
- [37] **Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C.** The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* **2008**;14(Suppl. 1):33-41.
- [38] **Cantón R, Coque TM.** The CTX-M β -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* **2006**;9:466-75
- [39] **Dubouix.A, Marty.N,** Détection des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu par biologie moléculaire : avantages, limites.*Antibiotiques* **2004** ; 6 : 193-201
- [40] **Robina.F, Gibolda.L, Bonneta.R,** Résistances naturelles et acquises aux B-lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? revue francophone des laboratoires-septembre-octobre **2012**- N° 445

- [41] **Lucet .J.-C, Birgand.G** . Les bacilles à Gram négatif multi-résistants : où va-t-on ?
Journal des Anti-infectieux (2011) 13, 122—132
- [42] **Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canton R**. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. J Clin Microbiol **2004**;42(10):4769—75.
- [43] **Lo WU, Ho PL, Chow KH, Lai EL, Yeung F, Chiu SS**. Fecal carriage of CTXM type extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms by children and their household contacts. J Infect **2010**;60(4):286—92.
- [44] **Leflon-Guibout V, Blanco J, Amaqdouf K, Mora A, Guize L, Nicolas-Chanoine MH**. Absence of CTX-M enzymes but high prevalence of clones, including clone ST131, among fecal Escherichia Coli isolates from healthy subjects living in the area of Paris, France. J Clin Microbiol **2008**;46(12):3900—5.
- [45] European antimicrobial resistance surveillance system (EARSS). Annual report 2009. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>. Accessed **2011**.
- [46] **Lahlou Amine.I, Chegri.M, L’Kassmi.H**, Épidémiologie et résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées d’infections urinaires à l’hôpital militaire Moulay-Ismail de Meknès, Antibiotiques (**2009**) 11, 90—96

- [47] Cheryl A. Nickerson, Ph.D., Arizona State University, http://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/Microbe.html
- [48] Audrey M.rensa, Herv. Delacoura, Patrick Pl.siatb, Jean-Didier Cavalloc, Katy Jeannotb *Pseudomonas aeruginosa* and antibiotic résistance, revue francophone des laboratoires - septembre-octobre 2011 - n°435
- [49] **Decrea .D**, *Acinetobacter baumannii* et résistance aux antibiotiques : un modèle d'adaptation, revue francophone des laboratoires-avril 2012 - N° 441
- [50] **Poirel.L, Nordmann.P** ,Résistance aux β -lactamines chez *Acinetobacter baumannii* :évolution et émergence de nouveaux mécanismes ANTIBIOTIQUES, 2006 ; 8 : 100-107
- [51] **A. Lefort, M.-H. Nicolas-Chanoine**, Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et les céphalosporines de troisième génération en 2012, Journal des Anti-infectieux (2012) 14, 51—57
- [52] **Titelman E, Iversen A, Kahlmeter G, Giske CG**. Antimicrobial susceptibility to parenteral and oral agents in a largely polyclonal collection of CTX-M-14 and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. APMIS 2011;119:853—63.
- [53] **Oteo J, Perez-Vazquez M, Campos J**. Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. Curr Opin Infect Dis 2010;23:320—6.

- [54] **Qureshi ZA, Paterson DL, Peleg AY, Adams-Haduch JM, Shutt KA, Pakstis DL, et al.** Clinical characteristics of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the era of CTX-M-type and KPC-type β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* **2011**. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03658.x> [Epub ahead of print].
- [55] Afssaps. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/263354f238b8f7061cdb52319655ca07.pdf, **2011**.
- [56] **Nordmann P, Naas T, Poirel L.** Global spread of Carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* **2011**;17:1791—8.
- [57] **V. Cattoir**, NXL104, un nouvel inhibiteur de β -lactamases à large spectre, *Journal des Anti-infectieux* (**2011**) 13, 20—24
- [58] **Drawz SM, Bonomo RA.** Three decades of β -lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev* **2010**;23:160—201.
- [59] [59] **Bebrone C, Lassaux P, Vercheval L, et al.** Current challenges in antimicrobial chemotherapy: focus on β -lactamase inhibition. *Drugs* **2010**;70:651—79.
- [60] **Stachyra T, Pechereau MC, Bruneau JM et al.** Mechanistic studies of the inactivation of TEM-1 and P99 by NXL104, a novel non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* **2010**;54:5132—8.

- [61] **Lagacé-Wiens P, Simner P, Tailor F et al.** Activity of ceftazidime (CAZ)/NXL-104 versus CAZ alone and other comparators against 2399 Gram-negative bacilli: results from CANWARD 2009. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, 12—15 Sept **2010**.
- [62] **Livermore DM, Mushtaq S, Warner M et al.** Activity of NXL104 combinations with ceftazidime and aztreonam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* **2011**;55:390—4.
- [63] Une alternative aux carbapénèmes dans le traitement des bactériémies à *E. coli* producteur de BLSE ? *Médecine et maladies infectieuses* **42** (**2012**) 332–333
- [64] **Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.** Argumentaire pour les recommandations faites en **2011** à propos des C3G et de l'aztréonam vis-à-vis des entérobactéries. <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-Argu-Reco-CaSFM.pdf>.
- [65] Livermore DM et al. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl. 1:189–93.
[3] Wiskirchen DE et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2011: 3220–25
- [66] **Grude N, Tveten Y, Kristiansen B-E.** Urinary tract infections in Norway: bacterial etiology and susceptibility. A retrospective study of clinical isolates. *Clin Microbiol Infect* **2001**;7:543–7.

- [67] **El Mdaghri N, Belaïche A, Messaouidi D, Perrier-Gros-Claude JD, Benbachir M.** Consommation d'antibiotiques et résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées d'infections urinaires communautaires au Maroc. RICAI nos 1 et 2 décembre **2005**. Communication :101–240.
- [68] **T. Levent et al.** L'hygiène hospitalier et le conseil en antibiothérapie : un duo opérationnel face au problème de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. *Médecine et maladies infectieuses* 35 (**2005**) 443-449.
- [69] **Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger TV.** Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med* **1999** ; 159 : 821-6.
- [70] Services du Ministère de la Santé. Les infections nosocomiales. *Médecine et Droit* 2005 (2005) 15-22.
- [71] **M. Eveillard, J.-L. Schmit et al.** Évaluation de l'efficacité d'une politique de lutte contre les bactéries multirésistantes dans un centre hospitalier universitaire par l'étude de l'évolution de l'incidence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. *Pathologie Biologie* 50 (**2002**) 538-543.
- [72] **P. Martres, M. Thibault et al.** Surveillance des bactéries multirésistantes : diminution significative du taux et de l'incidence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) dans un centre hospitalier général entre 1999 et 2001. *Pathologie Biologie* 51 (**2003**) 474-478.

- [73] **J.C. Lucet.** Intérêt du dépistage du staphylocoque doré résistant à la méthicilline en réanimation. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 21 (2002) 384-391.
- [74] **D. El Kouri, F. Le Gallou et al.** Thérapeutique des infections à Staphylocoques. *Maladies infectieuses* 8-007-B-10.
- [75] **H. Rodriguez-Villalobos et al.** Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendu : implications pour le réanimateur. *Réanimation* 15 (2006) 205-213.
- [76] **Haute autorité de santé.** Recommandations : Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* Volume 28, Issue 3, March 2009, Pages 265-274.
- [77] <http://www.humenhealth.com/wpcontent/uploads/2011/05/Acinetobacter-baumannii21.jpg>.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لمخدمة الإنسانية .
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرفي في جاعلا صحة مريضى هد في الأول .
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي .
- والله على ما أقول شهيد .

**بيتنا لاكتاماز ذات الطيف الموسع:
مقاومة لا تقهر
أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : حمزة الجادي

المزاد في: 10 فبراير 1987 بالفقيه بن صالح
طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: بيتنا لاكتاماز ذات الطيف الموسع - علم الأوبئة - الكشف - المشاكل العلاجية -

وسائل المحاربة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة: سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الإحيائية