

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

ANNEE: 2011

THESE N °: 70

INTÉGRONS : STRUCTURE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Ibtissam Samine

Née le 15 Aout 1984 à Taza

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Intégrons- Structure -Fonctionnement -Epidémiologie.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. Y. SEKHSOKH

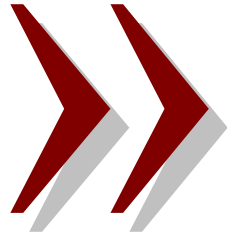
Professeur Agrégé de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGE



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم انا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء





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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb

Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed

Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam

Neurochirurgie

Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid

Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed

Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed*

Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed

Anesthésie – Réanimation

Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hamed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUHA Mohamed

Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSAID Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- Pr. KZADRI Mohamed

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

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- Pr. YAHYAOUUI Mohamed

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

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNIAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
- 56. Pr. HACHIM Mohammed*
- 57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha
59. Pr. MANSOURI Fatima
60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
61. Pr. SEDRATI Omar*
62. Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia
64. Pr. ATMANI Mohamed*
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
70. Pr. BENSOUHA Yahia
71. Pr. BERRAHO Amina
72. Pr. BEZZAD Rachid
73. Pr. CHABRAOUI Layachi
74. Pr. CHANA El Houssaine*
75. Pr. CHERRAH Yahia
76. Pr. CHOKAIRI Omar
77. Pr. FAJRI Ahmed*
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
79. Pr. KHATTAB Mohamed
80. Pr. NEJMI Maati
81. Pr. OUAAALINE Mohammed*
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
83. Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUHA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAÏBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAÏBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

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

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie

103. Pr. BENJAAFAR Nouredine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*
128. Pr. ABDELHAK M'barek
129. Pr. BELAIDI Halima
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
131. Pr. BENTAHILA Abdelali
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134. Pr. CHAMI Ilham
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
136. Pr. EL ABBADI Najia
137. Pr. HANINE Ahmed*
138. Pr. JALIL Abdelouahed
139. Pr. LAKHDAR Amina
140. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
142. Pr. AMRAOUI Mohamed
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
144. Pr. BARGACH Samir
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali*
148. Pr. DIMOU M'barek*
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*

Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation

150. Pr. EL MESNAOUI Abbes
151. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
152. Pr. FERHATI Driss
153. Pr. HASSOUNI Fadil
154. Pr. HDA Abdelhamid*
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
157. Pr. MANSOURI Aziz
158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
159. Pr. RZIN Abdelkader*
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
163. Pr. BELKACEM Rachid
164. Pr. BELMAHI Amin
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesslem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191. Pr. NAZI M'barek*
192. Pr. OUAHABI Hamid*
193. Pr. SAFI Lahcen*
194. Pr. TAOUFIQ Jallal
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

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

Novembre 1998

- 196. Pr. AFIFI RAJAA
- 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
- 198. Pr. ALOUANE Mohammed*
- 199. Pr. BENOMAR ALI
- 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 201. Pr. ER RIHANI Hassan
- 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 203. Pr. KABBAJ Najat
- 204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Novembre 1998

- 205. Pr. BENKIRANE Majid*
- 206. Pr. KHATOURI ALI*
- 207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

- 208. Pr. ABID Ahmed*
- 209. Pr. AIT OUMAR Hassan
- 210. Pr. BENCHERIF My Zahid
- 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
- 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
- 213. Pr. CHAOUI Zineb
- 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
- 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
- 216. Pr. EL FTOUH Mustapha
- 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
- 218. Pr. EL OTMANY Azzedine
- 219. Pr. GHANNAM Rachid
- 220. Pr. HAMMANI Lahcen
- 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
- 222. Pr. ISMAILI Hassane*
- 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
- 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
- 225. Pr. TACHINANTE Rajae
- 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

- 227. Pr. AIDI Saadia
- 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 229. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 230. Pr. BENAMR Said
- 231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
- 232. Pr. CHERTI Mohammed
- 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 234. Pr. EL HASSANI Amine
- 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 236. Pr. EL KHADER Khalid
- 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

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

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation

- 240. Pr. LACHKAR Azzouz
- 241. Pr. LAHLOU Abdou
- 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 243. Pr. MAHASSINI Najat
- 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 245. Pr. NASSIH Mohamed*
- 246. Pr. ROUMI Abdelhadi

Décembre 2001

- 247. Pr. ABABOU Adil
- 248. Pr. AOUAD Aicha
- 249. Pr. BALKHI Hicham*
- 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 252. Pr. BENAMAR Loubna
- 253. Pr. BENAMOR Jouda
- 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 255. Pr. BENNANI Rajae
- 256. Pr. BENOUACHANE Thami
- 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 258. Pr. BERRADA Rachid
- 259. Pr. BEZZA Ahmed*
- 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 261. Pr. BOUHOUC Rachida
- 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 263. Pr. CHAT Latifa
- 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 265. Pr. DAALI Mustapha*
- 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
- 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
- 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
- 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
- 270. Pr. EL MADHI Tarik
- 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
- 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
- 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
- 274. Pr. ETTAIR Said
- 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
- 276. Pr. GOURINDA Hassan
- 277. Pr. HRORA Abdelmalek
- 278. Pr. KABBAJ Saad
- 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
- 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
- 281. Pr. LEKEHAL Brahim
- 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
- 283. Pr. MEDARHRI Jalil
- 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
- 285. Pr. MOHSINE Raouf
- 286. Pr. NABIL Samira
- 287. Pr. NOUINI Yassine
- 288. Pr. OUALIM Zouhir*
- 289. Pr. SABBAAH Farid
- 290. Pr. SEFIANI Yasser
- 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

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

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*

Urologie

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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie

338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
340. Pr. BOULAADAS Malik
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
342. Pr. CHAGAR Belkacem*
343. Pr. CHERRADI Nadia
344. Pr. EL FENNI Jamal*
345. Pr. EL HANCHI ZAKI
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
348. Pr. HACHI Hafid
349. Pr. JABOUIRIK Fatima
350. Pr. KARMANE Abdelouahed
351. Pr. KHABOUZE Samira
352. Pr. KHARMAZ Mohamed
353. Pr. LEZREK Mohammed*
354. Pr. MOUGHIL Said
355. Pr. NAOUMI Asmae*
356. Pr. SAADI Nozha
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
358. Pr. TARIB Abdelilah*
359. Pr. TIJAMI Fouad
360. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
364. Pr. ALLALI Fadoua
365. Pr. AMAR Yamama
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
367. Pr. AZIZ Nouredine*
368. Pr. BAHIRI Rachid
369. Pr. BARKAT Amina
370. Pr. BENHALIMA Hanane
371. Pr. BENHARBIT Mohamed
372. Pr. BENYASS Aatif
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
374. Pr. BOUKLATA Salwa
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
378. Pr. HAJJI Leila
379. Pr. HESSISSEN Leila
380. Pr. JIDAL Mohamed*
381. Pr. KARIM Abdelouahed
382. Pr. KENDOUSSI Mohamed*
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
385. Pr. NIAMANE Radouane*

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
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie

386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiham
 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
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saïda*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI Housseini Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. 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*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. 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 *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. 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
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen

Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 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
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*

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
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aërotique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL

Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

Dédicaces

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

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

Aussi, c'est tout simplement que je dédie cette thèse.....



A Allah

Le tout miséricordieux,

Le très miséricordieux,

Le tout puissant

Qui m a inspiré

Qui m a guidé sur le droit chemin.

Je vous dois ce que je suis devenue.

Soumission, louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A mes chers parents défunts

Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles, à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.

Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études.

Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.

Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous porte.

Aujourd'hui, je récolte le délicieux fruit de votre patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il l'échauffement de vos vœux tant formulés et vos prières.

Que dieu vous garde heureux dans vos tombes et vous accepte dans son éternel paradis.

A mes très chères sœurs : Majdouline, Hanae, Nawal et Nadia

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

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

Je vous aime mes chéries, mes amies, belles princesses.

Nadia et Nawal je dédie ; à travers vous ; ce modeste travail à vos maris Hamid et Aziz ainsi que vos chouchous : Nabil ; Wijdan et la petite rosette Nada.

Hanae je te souhaite bon mariage avec Soufian, tu restes toujours à mon avis le symbole de sagesse et de générosité.

Majdouline, merci infiniment ma cadette : ton soutien indéfectible m'a permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions. Je vais garder toujours ta gentillesse, ton sourire et ton bienfait dans la mémoire.

Qu'Allah vous bénisse et vous protège tous.

A mon très cher frère Nabil

En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent, ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je te porte.

Que dieu te procure santé, bonheur, et prospérité que tu mérites.

*Et à tous les membres de la famille en
particulier :*

Ma belle mère Zahra et mon beau père Ahmed : vos prières ont été pour moi un grand soutien moral. Je vous considère mes nouveaux parents, que dieu vous accorde santé, bonheur et longue vie.

Mes beaux frères : Mohamed ; Abd elghani, Karim, Mustafa et leurs femmes : Amina, Ghizlan et Houda. Ainsi que ma belle sœur Amal , son mari et son nouveau-né.

Merci pour vos encouragements et vos conseils.

Ghizlan je t'adore beaucoup, merci pour l'aide.

A mon très cher et tendre époux :

M'hmed Mastour

En témoignage de tout l'amour, ta gentillesse, ton soutien, ta patience, ton encouragement incessant, tes conseils précieux et ta foi inébranlable dans l'accomplissement de cette œuvre. Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur ; l'ampleur de l'affection, l'admiration et le respect que j'éprouve pour toi.

Qu'Allah nous accorde bonne foi et bonne santé pour perpétuité et nous offre bons enfants fleurs d'une vie pleine de bonheur et de tranquillité.

Au directeur de la société Mp Maghreb :
Mr Benchama Zahir

Je ne trouve pas d'expressions qui peuvent vous transmettre le respect le plus distingué que je vous porte.

Votre bonté, compréhension, collaboration, conseils et votre encouragements continus m'ont toujours poussé à fournir plus d'effort pour terminer mes études pharmaceutiques.

En m'ouvrant les portes de votre société, vous avez sculpté votre nom sur une période très importante de ma vie.

C'était un soutien moral plus que matériel pour moi.

Les bons moments, les visages (Mr Chakib Benyoussef, Abtissam Afrani et Hssine), les événements et même les endroits vont rester toujours gravés dans la mémoire.

Merci infiniment

A toutes mes amies:

*Bouchra Ozigi, Itham Howar, fatiha Armir, Asmae
Oumada, Souad Rol, Hanae Khal, Amina Briwl,
Fatiha Grbawi, Fatima zohra Awad, Asmae
Benhilal.....*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble,
veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre
affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux
de succès, de bonheur, et de bonne santé.*

A tous ceux que j'aime....

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à
l'élaboration de ce travail.*

Enfin à tous ceux que j'ai omis de citer.....

Remerciements

À MON MAÎTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
Monsieur le Professeur M. ZOÛHDI
Professeur agrégé de Microbiologie

Vous m'avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de mon jury de thèse.

Je vous remercie aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Je vous prie, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de ma haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect

A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Monsieur le professeur Y. SEKHSOKH

Professeur agrégé de Microbiologie

Je vous remercie vivement de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail sans épargner aucun effort pour me guider dans le chemin sinueux de la recherche.

Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Je n'oublierai jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en m'accueillant en toutes circonstances.

*Veillez cher Maître, trouvez
dans ce travail l'expression de ma grande
estime et mes sentiments les plus sincères*

A MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Madame le Professeur S.TELLAL

Professeur agrégé de biochimie

*Je vous suis très reconnaissante de
l'honneur que vous me faites en acceptant de
juger ce travail.*

*Qu'il me soit permis, Madame, de
vous exprimer ma reconnaissance, mon
respect et ma véritable considération.*

*Puisse ce travail vous témoigner
mon profond respect et ma grande
reconnaissance.*

Sommaire :

Introduction.....	1
Généralités	3

Première partie :
Aspect structural et fonctionnel des intégrons

Chapitre 1 : Structure des intégrons

1. Les intégrases	11
2. Le site attI	13
3. Les cassettes	15
4. Le promoteur	16

Chapitre 2 : Mouvements des cassettes

1. Fonctions portées par les cassettes	18
2. L'intégration des cassettes dans un intégron.....	23
3. La recombinaison	25
4. Transfert horizontal des gènes de résistance	28

Chapitre 3 : Régulation de l'expression de l'intégrase et des gènes cassettes

1. Régulation de l'expression de l'intégrase	30
2. Régulation de l'expression des gènes de cassettes.....	32

Deuxième partie :
Aspect épidémiologique et origine des intégrons

Chapitre 4 : Epidémiologie des intégrons

1. Les intégrons de résistance de classes 1, 2 et 3.....	37
1.1. Intégrons de résistance de classe 1.....	37
1.2. Intégrons de résistance de classe 2.....	38
1.3. Intégrons de résistance de classe 3.....	38
2. Autres classes d'intégrons.....	39
3. Les intégrons chimériques ou hybrides.....	42
4. Les intégrons complexes.....	42
5. Les bactéries hôtes.....	42
5.1. Bactéries à Gram négatif.....	42
5.2. Bactéries à Gram positif.....	43
6. Place des intégrons de résistance dans l'environnement	44
7. Place des intégrons de résistance en microbiologie humaine	47
7.1. Prévalence	47
7.2. Lien entre intégrons de résistance et résistance	48
7.3. Effet de la pression de sélection antibiotique.....	48
8. Détection des intégrons	49

Chapitre 5 : Origine des intégrons

Super-intégrons	51
-----------------------	----

Troisième partie :
*Exemple de stratégie de lutte contre la dissémination
des intégrons de résistance*

1. Dispositions relatives à la prescription des antibiotiques	56
1.1. Organisation générale de la prescription des antibiotiques à l'hôpital	56
1.2. Modalités de prescriptions destinées à prévenir l'émergence de bactéries résistantes	58
1.2.1. Recommandations concernant l'antibiothérapie curative.....	59
1.2.2. Recommandations relatives aux associations d'antibiotiques	60
1.2.3. Cycling – Mixing	61
1.2.4. Recommandations concernant l'antibioprophylaxie chirurgicale.....	61
2. Rôle des acteurs hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques.....	62
2.1. Acteurs institutionnels.....	62
2.1.1. Référent(s) en antibiothérapie	65
2.1.2. Correspondants locaux en antibiothérapie	67
2.2. Laboratoire de microbiologie.....	67
2.2.1. Aide au diagnostic de l'infection, à l'initiation et au suivi de l'antibiothérapie	67
2.2.2. Surveillance épidémiologique	68
2.2.3. Système d'alerte	69
2.3. Service de pharmacie	70

2.3.1. Gestion, approvisionnement, détention	70
2.3.2. Dispensation	70
2.3.3. Information.....	70
2.3.4. Évaluation.....	71
2.4. Services cliniques.....	72
3. Information et formation	73
4. Perspectives	75
Conclusion	77

Résumés

Références bibliographiques

Introduction :

De la fin des années 1940 jusqu'aux années 1970, de nombreuses molécules d'antibiotiques d'origine naturelle ou synthétique ont été découvertes. Le succès fulgurant des premiers traitements anti-infectieux a fait considérer hâtivement le problème des maladies infectieuses comme définitivement réglé. Mais, rapidement, l'enthousiasme a décliné avec l'apparition des premières résistances des bactéries aux antibiotiques [1]. A chaque nouvel antibiotique introduit en thérapeutique, les bactéries ont su s'adapter et résister plus ou moins vite. Aujourd'hui de véritables « monstres » bactériens apparaissent résistants à tous les antibiotiques potentiellement actifs.

La résistance aux antibiotiques peut être naturelle ou acquise [2]. La résistance naturelle est exprimée par toutes les souches d'une espèce et son support génétique est le chromosome. La résistance acquise n'est présente en revanche que chez certaines souches au sein d'une espèce donnée. Cette résistance peut être due à des mutations affectant des gènes présents sur le chromosome ou à l'acquisition de gènes étrangers. Ces gènes peuvent provenir du chromosome d'espèces différentes ou être véhiculés par des éléments génétiques mobiles pouvant être transférés d'une bactérie à l'autre, on parle d'une transmission horizontale car cela survient en dehors de tout mécanisme de reproduction. Ce transfert permet une diffusion rapide des gènes de résistance et peut parfois s'opérer entre des bactéries très éloignées sur le plan phylogénique, voire entre des bactéries à Gram négatif et des bactéries à Gram positifs. Le transfert horizontal est le principal mécanisme responsable de la dissémination

des gènes de résistance au sein du monde bactérien et concerne 80% des cas de résistance aux antibiotiques rencontrés en médecine humaine.

Le plus souvent, lors de ce transfert, les gènes sont véhiculés par des éléments génétiques mobiles, plasmides ou transposons. Ces éléments mobiles peuvent servir de véhicule aux gènes de résistance et permettre leur dissémination.

Au cours des années 1980, de nouveaux éléments génétiques susceptibles d'acquérir ou de perdre des gènes de résistance aux antibiotiques ont été décrits et désignés sous le nom d'intégrons [3].

Ce travail vise la description de la nature, la structure, l'origine et le rôle des intégrons dans la résistance bactérienne, ainsi que leur épidémiologie.

Généralités :

1. Résistance bactérienne aux antibiotiques :

1.1. Définition :

L'organisation mondiale de la santé(OMS), a défini la résistance d'une bactérie à un antibiotique, dès 1961, de deux façons différentes [4] :

- **Définition thérapeutique** : une souche est dite résistante lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration atteignable in vivo.
- **Définition épidémiologique** : une souche est dite résistante lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce.

Ces deux définitions sont complétées par la suite par deux autres définitions [5] :

- **Définition clinique** : une bactérie est dite résistante quand elle échappe à l'action de l'antibiotique, supposé actif, prescrit au malade. C'est ce qui se manifeste par un échec clinique relatif ou absolu.
- **Définition génétique** : une bactérie est dite résistante quand elle héberge des gènes codant pour cette résistance.

1.2. Résistance naturelle- résistance acquise :

- **La résistance naturelle ou « intrinsèque »** correspond à la résistance de toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre

bactérien à un antibiotique. Par exemple, les entérocoques sont naturellement résistants à la lincomycine, les streptocoques aux aminosides, les entérobactéries aux macrolides.... Ce type de résistance est recherché dès les premières études réalisées afin de déterminer l'activité d'un antibiotique et contribue à définir son spectre antibactérien. Le mécanisme de cette résistance est variable mais son support génétique est généralement chromosomique. La résistance naturelle fait partie du patrimoine génétique habituel de l'espèce [4, 6, 7].

- **La résistance acquise** correspond à l'acquisition d'une résistance à un antibiotique par quelques souches d'une espèce donnée normalement sensible. Cette résistance est évolutive, elle varie en fonction du temps, de la localisation, et de l'utilisation des antibiotiques. Elle résulte soit d'une mutation génétique (chromosomique ou extrachromosomique), soit de l'acquisition d'un ou de plusieurs gènes qui rendent la bactérie insensible à l'antibiotique. Cette antibiorésistance acquise nécessite l'étude de la sensibilité des bactéries aux laboratoires (concentration minimale inhibitrice et concentration critique) [4, 7, 8].

1.3. Différents mécanismes de la résistance bactérienne :

- **Mécanismes biochimiques** : les bactéries utilisent plusieurs stratégies moléculaires pour échapper à l'action des antibiotiques :
 - ✓ **Inactivation enzymatique** : les bactéries sont capables de synthétiser des enzymes qui altèrent les antibiotiques et les rendent ainsi moins actifs ou totalement inactifs. Ce mécanisme

est retrouvé fréquemment vis-à-vis des β -lactamines et des aminosides [9]. L'inactivation peut être intracellulaire, dans le cas des antibiotiques dont les cibles sont cytoplasmiques (aminosides, chloramphénicol ; etc.). En revanche, les antibiotiques qui visent des cibles extracellulaires (β -lactamines, fosfomycine...), sont inactivés dans l'espace périplasmique chez les bactéries à Gram négatif ou dans le milieu extracellulaire chez les bactéries à Gram positif [10,11].

- ✓ **Imperméabilité membranaire** : l'absence ou la diminution de la perméabilité membranaire est un phénomène de résistance naturel chez certaines espèces, mais qui peut survenir chez des espèces sensibles à la suite d'une mutation ou de l'acquisition de plasmide. Cette imperméabilité peut résulter d'une altération des porines, d'une modification des systèmes de transport actif ou d'autres phénomènes encore mal connus tels que la modification du lipopolysaccharide, l'altération des lipides de la membrane externe et la variation de la teneur de la paroi en cations divalents [12-14].
- ✓ **Efflux actifs** : les systèmes d'efflux actif sont des systèmes de transport protéiques permettant d'expulser des substances ayant pénétré dans la cellule bactérienne [10]. Ils peuvent être divisés schématiquement en deux grands groupes. Les représentants du premier groupe désigné famille des « major facilitators » qui se trouvent surtout chez les bactéries à Gram négatif et les systèmes du deuxième groupe qualifiés de « transporteurs ABC » qu'on rencontre chez les bactéries à Gram positif et les

parasites [15,16]. La surexpression d'un certain nombre de systèmes d'efflux entraîne une multirésistance acquise à des antibiotiques pouvant être très différents les uns des autres, tant sur le plan de la structure que du mode d'action [13,15].

- ✓ **Modification du site d'action** : l'action d'un antibiotique apparaît suite à sa fixation sur une cible bactérienne spécifique (PLP, ADN gyrase, sous-unité 50S des ribosomes, ARNpolyméase...). Si cette dernière est modifiée, l'antibiotique voit son affinité diminuée pour sa cible et perd ainsi son action inhibitrice ou destructrice. Cette modification de la cible résulte souvent de l'acquisition de plasmides ou de transposons [10,11].
- ✓ **Modification métabolique** : la bactérie peut échapper à l'action d'un antibiotique suite à une modification au sein de son métabolisme. Elle développe une voie métabolique nouvelle différente de celle qui est normalement bloquée par l'antibiotique et qui lui permet d'éviter la destruction [10]. La résistance plasmidique aux sulfamides et/ou au triméthoprim est un exemple de cette stratégie bactérienne. En effet, la bactérie résistante synthétise une nouvelle enzyme (DHPS pour les sulfamides et DHFR pour le triméthoprim) possédant la même fonction que celui sensible. La bactérie possède, par conséquent, deux cibles cellulaires : l'une sensible, l'autre non. Il importe que le phénotype résistant domine le phénotype sensible pour que la résistance soit observée [6,17].
- ✓ **La tolérance** : ce phénomène dont la fréquence est mal évaluée

se définit comme l'aptitude d'une bactérie à résister à l'action bactéricide d'antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne en cours de biosynthèse, alors que sa sensibilité n'est pas modifiée [4,18].

➤ **Support génétique :**

- ✓ **Support chromosomique (mutation ponctuelle) :** c'est un changement ou une altération héréditaire d'un gène bactérien qui peut être soit un gène de régulation, soit un gène de structure. Elle se produit au moment de la réplication du génome et résulte de l'insertion, de la délétion ou de la substitution d'un ou de plusieurs paires de bases nucléotidiques. C'est un phénomène rare [19].
- ✓ **Supports extrachromosomiques :** l'information génétique de l'antibiorésistance acquise est portée essentiellement par des supports mobiles extrachromosomiques : plasmides, transposons et intégrons.
 - **Plasmides :** ils sont des molécules d'ADN indépendantes du chromosome et capable d'autoréplication. Un plasmide peut porter plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques conférant ainsi en bloc une multirésistance [20].
 - **Transposons :** ils sont des séquences d'ADN capables de promouvoir leur propre transfert d'un réplicon (chromosome ou plasmide) à un autre. Les transposons peuvent s'intégrer au chromosome de la bactérie [20].

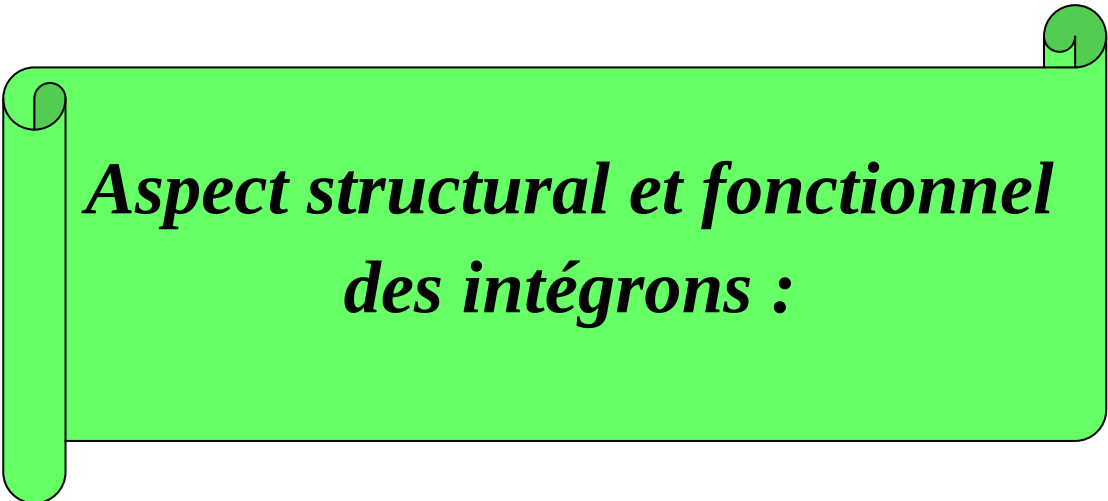
2. Définition des intégrons :

Les intégrons ont eu plusieurs définitions. Actuellement celle de Hall et Collis datant de 1995 est adoptée par tous : « Un intégron est une unité génétique qui inclut un système spécifique de recombinaison, capable de capturer et mobiliser des gènes contenus dans des éléments mobiles appelés gènes cassettes, et un promoteur pour l'expression des gènes cassette. Il agit comme un vecteur d'expression. » [21].

Ce système génétique modulaire est capable d'incorporer des cadres ouverts de lecture et de les convertir en gènes fonctionnels en leur fournissant un système d'expression. Ce système permet de très nombreuses combinaisons de cassettes et constitue donc un atout supplémentaire pour les bactéries dans l'acquisition et la dissémination de gènes de résistance aux antibiotiques [20].

A horizontal green banner with a black outline, featuring a scroll-like effect on the left and right sides.

Première partie :

A horizontal light green banner with a black outline, featuring a scroll-like effect on the left and right sides.

***Aspect structural et fonctionnel
des intégrons :***



Structure des intégrons :

Le composant indispensable d'un intégron est un gène *int* codant une recombinase spécifique de site appartenant à la famille des intégrases. Les autres composants essentiels sont, un site adjacent *attI* qui est reconnu par l'intégrase et qui sert de site récepteur pour les gènes cassettes, et un promoteur orienté à la suite qui permet l'expression des gènes cassettes.

On divise l'intégron en trois fragments : un fragment 5' et un fragment 3' constants qui flanquent une région variable composée des gènes cassettes (Fig. 1).

Les intégrons ne sont pas automobilisables mais sont souvent associés à des transposons et /ou à des plasmides qui peuvent ainsi servir de véhicules pour la transmission inter- et intraspécifique de matériel génétique [22].

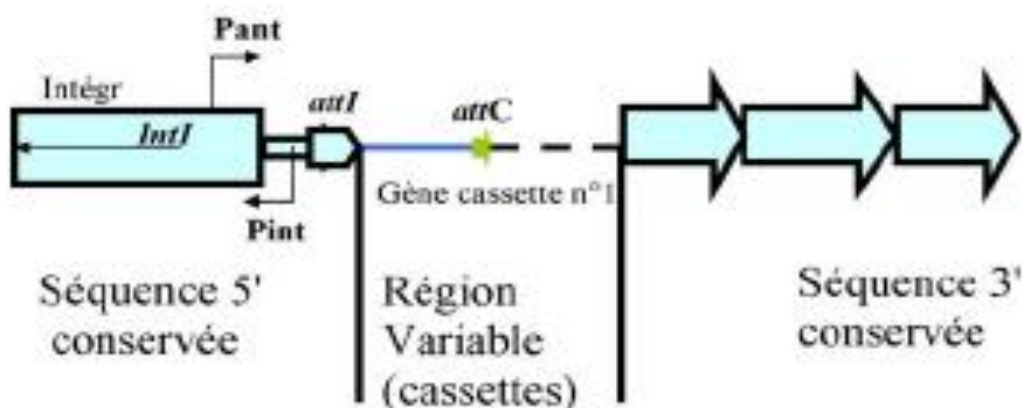


Figure 1 : Représentation schématique d'un intégron. Les régions de l'intégron sont délimitées par les traits noirs verticaux. Au sein de la partie 5'conservée, le grand rectangle contient le gène *intI*, orienté selon la flèche noire et le triangle représente l'*attI*. Au niveau de la région variable un gène cassette est représenté. Le trait bleu représente le gène, codant le plus souvent une résistance aux antibiotiques et la flèche verte représente l'*attC*. La ligne pointillée représente l'emplacement d'éventuelles autres cassettes. Les flèches bleues de la séquence conservée représentent les éventuels segments de la partie 3' conservée. *Pant* est le promoteur d'éventuelles cassettes, *Pint* est le promoteur du gène *intI*.

1. Les intégrases :

Le gène *Int* encodant une intégrase est le constituant principal de l'intégron. Il est transcrit à partir de son propre promoteur, qui est situé en orientation inverse par rapport aux autres gènes localisés dans l'intégron (Fig.1). C'est la possession d'une intégrase qui confère aux intégrons la capacité de capturer et d'insérer des gènes. Les intégrases appartiennent à la famille des tyrosine-recombinases, ou Lambda-intégrases, qui constituent, avec la famille des résolvas-invertases, la superfamille des recombinases spécifiques de site. Cette superfamille a été identifiée chez les bactéries et les champignons [23-25]. Les recombinases spécifiques de site utilisent un mécanisme proche des topoisomérases I.

La famille des tyrosines-recombinases inclut plus de 100 membres n'ayant que peu d'homologie de séquence, mais ayant un mécanisme d'action commun [24,25]. La plupart des études biochimiques réalisées sur cette famille

d'enzymes se sont focalisées sur quatre de ses membres, et en particulier l'intégrase du bactériophage Lambda, appelée Int [24,25].

Les membres de la famille des Int, y compris les intégrases des intégrons, possèdent quatre résidus conservés RHRY localisés à la partie carboxyle de la protéine, au niveau de deux régions appelées box I (contenant le premier résidu arginine) et boxII (contenant les résidus histidine, arginine et tyrosine). Ils possèdent également trois motifs conservés patchI, II et III qui semblent jouer un rôle dans la structure secondaire de ces enzymes. Les intégrases des intégrons ont la particularité de posséder, contrairement aux autres membres de la famille Int, un groupe additionnel de résidus aux environs du motif conservé patchIII. Ce groupe additionnel pourrait jouer un rôle dans la liaison à l'ADN et dans l'activité de recombinaison [26]. Le mécanisme d'échange et de coupure de brins vient juste d'être mis en évidence et cette particularité des intégrons est fondamentale car elle semble expliquer la souplesse de tout ce système qui fait de l'intégron un support de l'émergence et de la dissémination de la résistance aux antibiotiques redoutable [27,28].

Plusieurs classes d'intégrons ont été définies en fonction de la nature de l'intégrase. Cinq classes possèdent des cassettes contenant des gènes de résistance aux antibiotiques. A l'heure actuelle, les intégrons de classe 1, 2 et 3 sont bien caractérisés et reconnus comme étant impliqués dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques [20].

Chez les intégrons de classe 1, l'intégrase intI 1 est une protéine de 337 acides aminés. Chez les intégrons de classe 2, le gène IntI 2 est interrompu par un codon stop précoce et code une intégrase IntI 2 de 170 acides aminés ayant

46% d'homologie avec IntI1 et qui est tronquée dans sa partie terminale. L'intégrase IntI 3 des intégrons de classe 3 présente 61% d'homologie avec IntI 1[20].

2. Le site attI :

Les intégrases des intégrons reconnaissent deux types distincts de sites de recombinaisons spécifiques : les sites attI qui sont adjacents aux gènes int au niveau des intégrons et les sites attC(ou 59-be) présents à l'extrémité des gènes cassettes. L'efficacité des recombinaisons dépend des deux sites spécifiques utilisés. Ainsi la réaction de recombinaison entre les deux sites attI/attC est généralement préférée à la réaction entre attC/attC. Alors qu'une recombinaison entre deux attI est moins efficiente que celles impliquant au moins un attC [29].

Le site attI appartient à la partie 5' conservée des intégrons. Il est situé au niveau de sa partie 3' terminale (Fig. 1). Il est composé de 65paires de bases [30]. A la fin du gène attI se trouve le site simple qui contient le site cœur (site core) et le site cœur inverse. La séquence du site cœur est GTTRRRY (R=purine, Y=pyrimidine). Ce site est un élément clé de cette région car c'est le point de recombinaison avec les cassettes. Il délimite ainsi la jonction entre la fin de la région 5' conservée de l'intégron et le début de la première cassette. L'intégration de chaque nouvelle cassette s'effectuera au niveau du site cœur entre le G et le premier T. Les six dernières bases du site cœur proviendront donc le plus souvent du site cœur de la première cassette (Fig. 2b).

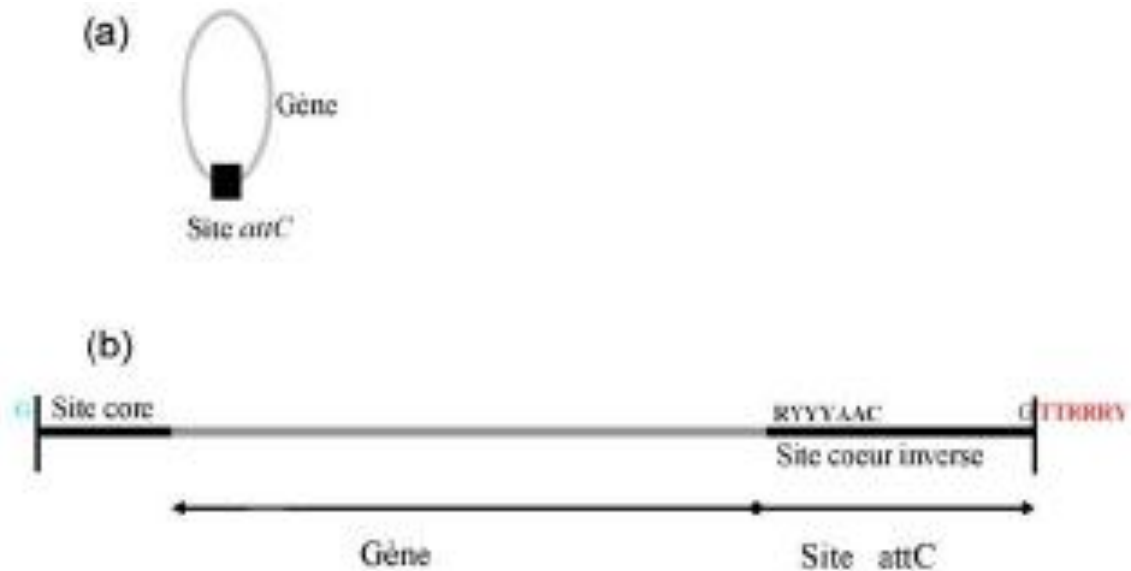


Figure 2 : Gène cassette sous forme circulaire et linéarisée.

(a) : gène cassette sous forme libre, circulaire comprenant un gène (en gris) codant le plus souvent une résistance aux antibiotiques et son attC (qui contient à ses deux extrémités les séquences cœur et cœur inverse) en noir.

(b) : cassette insérée dans un intégron, trait gris et trait noir, constituée d'un gène, et d'un site attC amputé des six dernières paires de bases du site core. Les extrémités de chaque cassette insérée sont constituées de deux séquences site-cœur (GTTT) ayant la même orientation et qui sont la cible du processus de recombinaison. Le G bleu appartient à la cassette en amont ou au site attI de l'intégron. La séquence TTTT en rouge appartient à la cassette en aval ou au site attI.

Entre intI et attI se forment quatre complexes [31] à partir de quatre sites de fixations : les sites cœur et site cœur inverse situés dans ce qui a été appelé le « site simple », et deux autres sites en amont : DR1 (ou site de fixation fort), de séquence GTTATCG, et DR2 (ou site de fixation faible) de séquence GTTATCG [27, 32, 33]. En fait, bien que leurs rôles ne soient pas encore tout à

fait déterminé [34], il semblerait que DR1 et DR2 servent principalement à garder intI1 près des sites cœur et cœur inverses, car c'est là que se produira le cross-over entre le site attI et le site attC [27,28] aboutissant à l'intégration d'un nouveau gène-cassette, but de tout le système. DR1 et DR2 ont également un potentiel répresseur envers les recombinaisons illégitimes.

Les intégrases des autres classes d'intégrons se fixent sur d'autres attI. Bien qu'intI1 soit l'intégrase la plus fréquemment étudiée, des travaux concernant intI2 et intI3 ont également été réalisés.

IntI2 se fixe sur attI2 et est capable d'insérer et d'exciser des gènes cassettes au sein des intégrons de classe 2 [35]. Il est incapable d'exciser des cassettes à partir des intégrons de classe 1. L'IntI3 se fixe sur attI3 et ses propriétés sont très proches de IntI1, ce qui explique sûrement qu'un gène-cassette comme BlaIMP, codant pour la résistance à l'imipénème, initialement décrit au sein des intégrons de classe 3 [36] ait également été retrouvé au sein d'un intégron de classe 1 [37].

3. Les cassettes :

Les gènes cassette, ou cassettes, sont des éléments mobiles qui incluent un gène, le plus communément un gène de résistance aux antibiotiques, et un site spécifique de recombinaison, ou site attC. Les cassettes peuvent exister libres sous forme circulaire ou intégrées dans un site attI au sein d'un intégron (fig .2 et fig.3).

Cette possibilité d'être intégrée constitue la caractéristique principale de ces cassettes et est possible grâce à la présence du site attC [38].

La taille des attC varie de 57 à 141 paires de bases .Dans la grande majorité des cas leurs séquences sont uniques, spécifiques de leurs cassettes [39] [40] mais leurs extrémités sont plus conservées.

Ces extrémités sont appelées R'(GTTRRRY) et R''(RYYYAAC) sont situées à l'intérieur des sites cœur et site cœur inverse de la cassette [41].

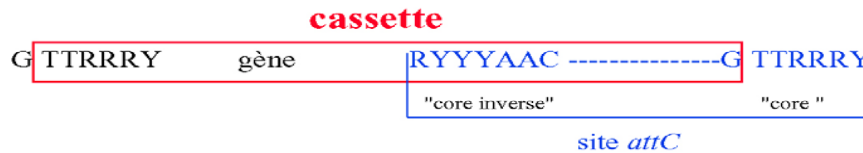


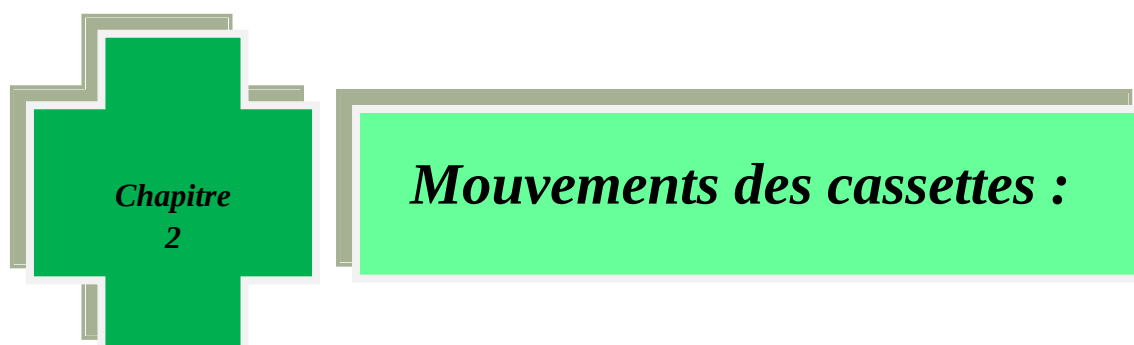
Figure3 : Structure d'une cassette.

4. Le promoteur :

A l'exception de quelques rares cassettes comme *cmlA* et *cmlA2* responsables de la résistance au chloramphénicol, dont le promoteur se trouve au sein même de la cassette [42], l'expression des cassettes se fait par l'intermédiaire d'un promoteur situé dans la partie 5' de l'intégron.

Le niveau d'expression du gène cassette est sous la dépendance de la distance séparant la cassette du promoteur. Plus la cassette est proche du promoteur plus le niveau d'expression est important [43]. Des mouvements des cassettes sont possibles au sein d'un même intégron, les rapprochant et les éloignant du promoteur grâce à l'activité d'intégration et d'excision de l'intégrase. Ainsi, chez un intégron contenant plusieurs cassettes, une pression de sélection donnée sélectionnera la configuration où la cassette dont l'expression est la plus importante pour conférer un avantage sélectif est la plus proche possible du promoteur.

Le niveau d'expression de la cassette dépend également de la séquence du promoteur lui-même [44]. En effet, la modification de quelques nucléotides au sein de la séquence de certains promoteurs aboutit à une activité de ces promoteurs 20 fois moins efficace que celle des promoteurs classiques. Ces promoteurs plus faibles sont appelés P1. Quand un promoteur P1 s'exprime, un second promoteur appelé P2 peut être recruté par l'intégron. L'activité conjointe de P1 et de P2 est alors cette fois plus efficace que celle de P1 seul [39]. P1 est localisé 200 pb en amont du site d'intégration. Au moins cinq différents P1 et deux différents P2 ont été décrits [43,45 ,46].



1 .Fonctions portées par les cassettes :

Plus de 100 cassettes codant pour des gènes de résistances ont été décrites (Tableau 1). [20, 39, 40].

Parmi ces cassettes, certaines ont été retrouvées dans plusieurs classes d'intégrons ; *aac(6')-Ib* chez des intégrons de classe 1 et 3 [47,48] , *dfrA1*, *aadA1* et *ereA* chez des intégrons de classe 1 et 2 [49-51] .

Des gènes de résistance aux antiseptiques ont aussi été retrouvés sur des intégrons (*qacE*, *qacF*, *qacG*) [48, 52].

Tableau 1 : Cassettes décrites chez les intégrons de classe 1, 2 et 3 :

<i>Gènes</i>	<i>N° d'accès GenBank</i>
Gènes de résistance aux bêtalactamines :	
bla P1	Z18955
bla P2	D13210
bla P3	U14749
oxa 1	J02967
oxa 2a	M95287

oxa 2b	M95287
oxa 3	L07945
oxa 5	X58272
oxa 7	X75562
oxa 9	M55547
oxa 10	U37105
oxa 11	Z22590
oxa 15	U63835
oxa 16	AF043100
oxa 19	AF043381
oxa 20	AF024602
oxa 21	Y10693
oxa 28	AF231133
oxa 30	AY224185
oxa 31	AF294653
oxa 32	AF315351
oxa 53	AY289608
IMP-1	D50438
IMP-2	AJ243491
IMP-3	AB010417
IMP-4	AF244145
IMP-6	AB040994
IMP-7	AF318077
IMP-8	AF322577
IMP-12	AJ420864

IMP-13	AJ512502
IMP-16	AJ584652
ESP	D78375
VIM-1	Y18050
VIM-2	AF263519
VIM-4	AY460181
VEB-1	AF010416
VEB-1a	AF324833
VEB-1b	AF324834
VEB-2	AY027870
GES-1	AF156486
GES-2	AF326355
GES-3	AB113580
GIM-1	AJ620678
IBC-1	AF208529
IBC-2	AF329699
CTX-M-1	AJ416340
CTX-M-9	AJ416345
PSE-1	AB2126603
Gènes de résistance aux aminosides :	
aadA1a	X12870
aadA1b	M95287
aadA2	X68227
aadA3	AF047479
aadA4	AF364344

aadA5	AY602204
aadA6	AY460181
aadA7	AB114632
aadA8	AY139603
aadA10	U37105
aadA11	AJ567827
aadB	L06418
aac(6')-Ia (aacA1)	M18967
aac(6')-Ib (aacA4)	M21682
aac(6')-Ib'	AF156486
aac(6')-Id	X12618
aac(6')-II	Z54241
aac(6')-Iq	AF047556
aac(6')-I 30	AY289608
aac(6')-IIa	M29695
aac(6')-IIb	L06163
aac(6')-IIc	AF162771
aac(3)-Ia(aaC1)	X15852
aac(3)-Ib	L06157
aac(3)-Ic	AJ511268
aac(3)-Id	AB114632
aac(3)-Ie	AY763497
aac(3)-Via	M88012
aac(3)-VIIa (aacA7)	U13880
Gènes de résistance aux triméthoprimes	

dfrA1	AY605689
dfr2d	AJ429132
dfrA5	X12868
dfrA6	Z86002
dfrA7	X58425
dfrA12	Z21672
dfrA13	Z50802
dfrA14	S76821
dfrA15	Z83311
dfrA15b	AF156486
dfrA16	AF077008
dfrA16b	AJ131405
dfrA17	AY602204
dfrB1	U36276
dfrB2	J01773
dfrB3	X72585
Gènes de résistance au chloramphénicol	
catB2	M80188
catB3	U13880
catB4	X82455
catB6	AJ223604
catB8	AF227506
cmIA	U12338
cmIA4	AF156486
cmIB	AF34958

Gènes de résistance aux ammoniums quaternaires :	
qacE	X72585
qacF	AF34958
qacG	AJ223604
Gènes de résistance à la rifampicine :	
Arr-2	AF078527
Gènes de résistance à l'érythromycine :	
ereA	AY183453
ereA2	AF099140
Gènes de résistance à la streptothricine :	
sat1	M63169
sat	AB161461
Gènes de résistance à la fosfomycine :	
ORF1	AY294333
Gènes de résistance aux lincosamides :	
linF	AJ561197

2. L'intégration des cassettes dans un intégron :

Lorsqu'elles ne sont pas au sein d'un intégron, les cassettes se circularisent. Le mécanisme de recombinaison à la base du mouvement des cassettes passe le plus souvent par un crossing-over entre le résidu G d'un

premier site cœur au niveau de R'(GTTRRRY) et le premier résidu T du R' d'un second site cœur [53] (fig. 2b et 3).

Des expériences de mutagenèses ont montrés que la conservation du triplet GTT était très importante pour l'activité du site [54].

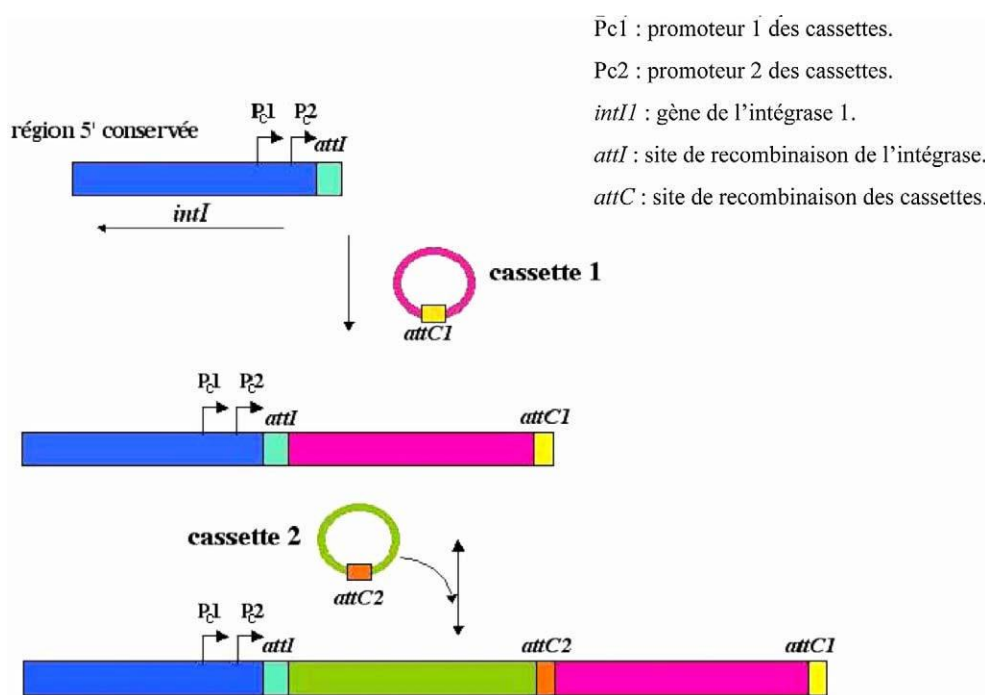


Figure 4 : Mécanisme d'intégration des cassettes [20].

L'intégration des cassettes 1 et 2 se fait préférentiellement au site de recombinaison $attI$ situé dans la région 5'. Différentes cassettes peuvent être intégrées, chacune possédant un site $attC$ unique. L'excision de la cassette 2 se fait sous forme circulaire et a lieu par recombinaison entre le site $attC1$ et le site $attC2$.

Grâce à l'intégrase, un unique événement de recombinaison via l' $attI$ de l'intégron et l' $attC$ de la cassette, aboutit à l'insertion au sein de l'intégron du

gène cassette. Plusieurs cassettes peuvent être intégrées les une à la suite des autres, d'où l'existence d'intégrons contenant de multiples cassettes (fig.4). Des intégrons contenant jusqu'à huit cassettes ont été décrits [55]. Chaque nouvelle cassette s'intègre préférentiellement au sein de l'intégron au niveau du site attI. L'intégrase a à la fois une activité d'insertion pour intégrer la nouvelle cassette et une activité d'excision pour déplacer la cassette précédente. L'intégrase peut aussi avoir une activité de catalyse excessive qui aboutit à la perte de cassettes par l'intégron et la génération de nouvelles cassettes libres et circulaires[39]. Rarement, l'événement de recombinaison peut impliquer un site spécifique et un site non spécifique, dit site secondaire. Ces sites secondaires ont une séquence de type GWTMW (w=T /A ; et M=A/C) [21,39]. En cas d'insertion au niveau de ces sites secondaires, les cassettes sont dites figées et ne peuvent plus être mobilisées.

Les intégrons sont tellement « efficaces », qu'ils peuvent également initier la transcription de cassettes intégrées, même lorsque celles-ci sont incomplètes, c'est-à-dire ne possédant pas de région d'initiation de la transcription (TIR). L'initiation est alors initiée non pas au niveau d'un codon ATG, mais au niveau d'un codon GTG, grâce à une courte séquence de lecture ouverte (ORF) présente au sein même de la partie 5' de l'intégron [44].

3. La recombinaison :

Il s'agit d'une intégration, par recombinaison, de deux éléments sans homologie, la plus grande caractéristique des intégrases des intégrons. C'est ce qui fait de cette structure l'outil moléculaire le plus efficace connu à l'heure actuelle pour capturer des gènes de résistance [56].

Chez les gènes cassettes, l'équivalent du site de recombinaison attI de l'intégron est donc l'attC. Les attC sont cependant beaucoup plus complexes que les attI. Ils contiennent deux sites cœurs potentiels appelés R''-L'' et R'-L' ou R2-L2 et R1-L1, séparés par une région centrale (fig.5). La région centrale est très variable d'une cassette à l'autre en séquence et en taille (20-104pb) mais les sites cœurs ont toujours une structure palindromique ce qui fait que tous les attC ont la possibilité de créer des structures cruciformes en tige-boucle par autorepliement de chaque brin (fig.5B et 6) [56].

Par ailleurs, il a été montré que chez attC l'intégrase, contrairement à ce qui se passe chez attI, se liait à un simple brin, et il a été montré que c'était le brin inférieur (bottom ss) qui était très préférentiellement utilisé pour la recombinaison. C'est donc très probablement le bottom ss qui tout d'abord se positionne en tige-boucle, puis qui est utilisé dans la réplication [56].

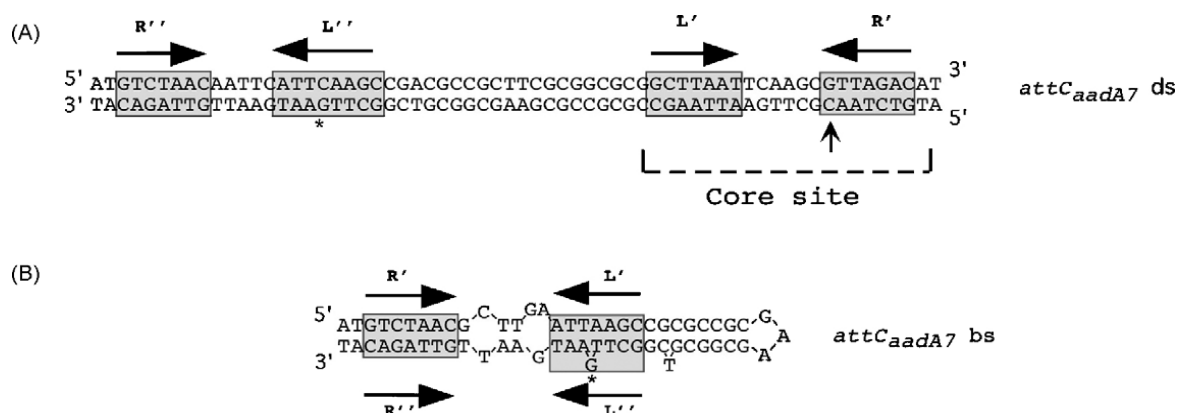


Figure 5 : Site attC du gène aadA7. Inspiré de Mazel D, 2006 [41].

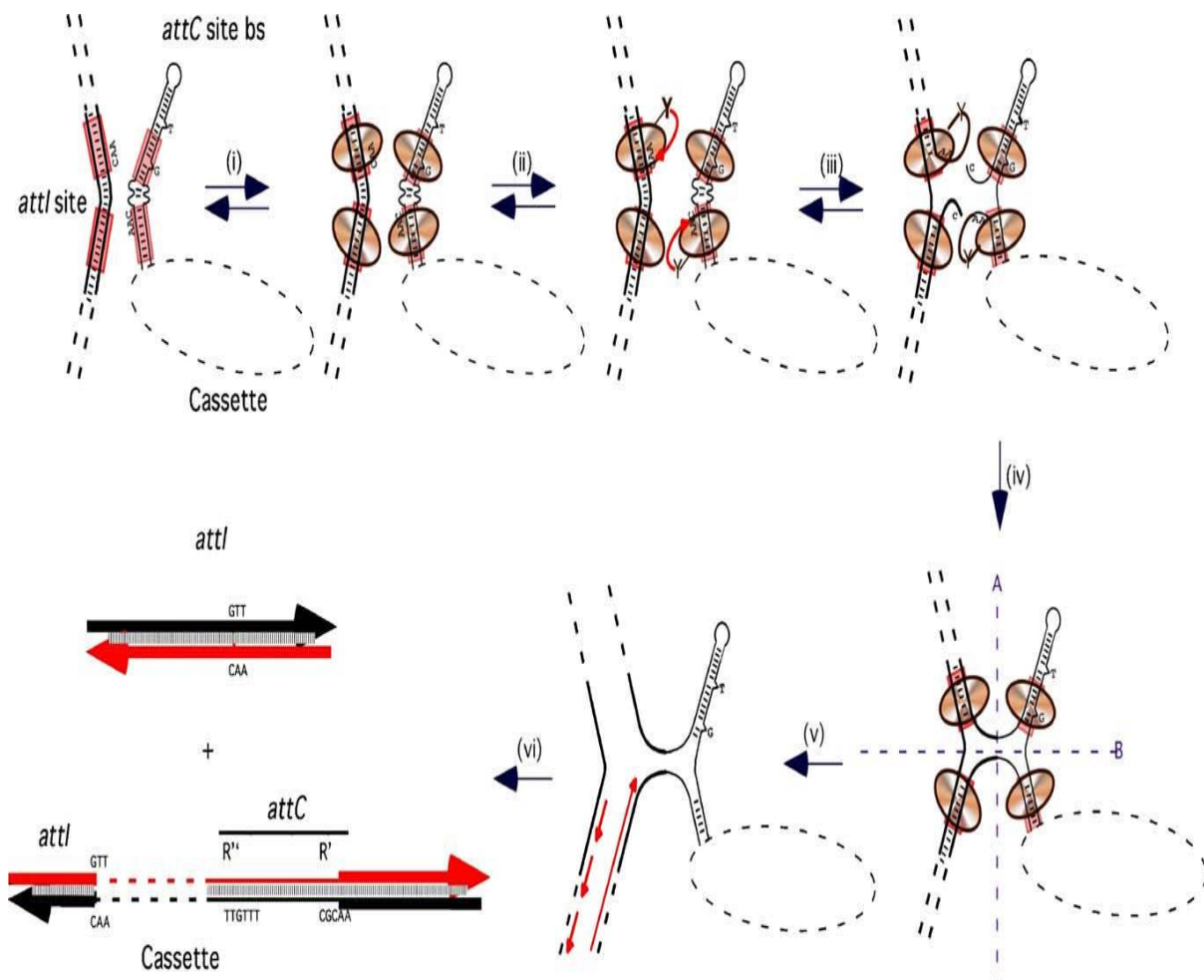


Figure 6 : Recombinaison médiée par *intI1*. Inspiré de Mazel D, 2006[41].

(i) : première étape, le simple brin inférieur du gène cassette se met en configuration tige boucle. Ce remodelage de l'ADN permettrait l'assemblage d'un site reconnaissable pour le système de recombinaison. (ii) : l'intégrase peut alors se fixer sur les quatre régions du *attI* et les deux régions du *attC*. (iii) : une endonucléase (sous unité attaquante des monomères de l'intégrase) coupe le brin inférieur de *attC* en configuration tige-boucle, entre R' et L'. (iv) : aboutissant à une structure d'ADN en croix appelé jonction de Holliday. (v-vi) : la résolution de cette jonction selon l'axe A aboutit ; après réplication, à la production d'un *attI* reconstitué à l'identique et d'un *attI* modifié car ayant intégré la cassette via l'*attC*. L'axe B est abortif probablement du fait de la proximité covalente trop forte des molécules [27,28 ,57].

4. Transfert horizontal des gènes de résistance :

Le transfert horizontal de gènes est un phénomène d'échange d'information génétique entre bactéries par l'acquisition d'ADN étranger. Ce phénomène représente 80% des cas de résistance aux antibiotiques.

Différents acteurs interviennent lors de ces transferts en tant que supports génétiques de gènes de résistances. Par des mécanismes de transfert tels que la transduction, la transformation ou la conjugaison. Les plasmides, les bactériophages, ou encore des éléments transposables contribuent à véhiculer des gènes de résistances.

La transduction fait intervenir un virus bactérien appelé bactériophage. Ces virus peuvent transporter et incorporer des ADNs étrangers. Le bactériophage sert de vecteur au gène de résistance. Ce mode de transfert est limité à des bactéries phylogénétiquement proches en raison de la spécificité de la relation virus-bactérie.

La transformation est l'acquisition par une bactérie d'un fragment d'ADN « nu », c'est-à-dire sans qu'il soit véhiculé par un vecteur. Cet ADN est présent dans le milieu extérieur et peut être capté par une bactérie. Ce mécanisme n'est pas très répandu.

La conjugaison est le mécanisme de transfert le plus répandu. Il nécessite un contact cellulaire étroit entre les deux bactéries. Généralement, lors de ce transfert par conjugaison, les gènes sont véhiculés par des éléments génétiques mobiles, plasmides ou transposons.

Les transferts horizontaux de gènes ont été décrits chez les bactéries à Gram négatif, mais peuvent aussi exister entre des espèces phylogénétiquement éloignées et entre bactéries à Gram négatif et à Gram positif. Aucune limite intergénique ne semble empêcher ce phénomène. Le transfert de gène en conditions naturelles via les éléments génétiques mobiles est difficile à démontrer, mais de nombreuses observations ont permis de déduire ce phénomène. De nombreux gènes de résistance originaires de bactéries à Gram positif se sont retrouvés dans le génome de bactéries à Gram négatif. [58]

Ces transferts de gènes de résistance aux antibiotiques sont réalisés, essentiellement au niveau du tube digestif des animaux ou de l'homme. C'est un écosystème où des bactéries appartenant à une multitude d'espèces sont présentes en nombre extrêmement élevé, dans des états physiologiques variés et en contact très intime les unes avec les autres [59,60].

Les transferts horizontaux jouent donc un rôle important dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques via l'échange de gènes entre bactéries.



Régulation de l'expression de l'intégrase et des gènes cassettes :

1. Régulation de l'expression de l'intégrase :

La découverte récente d'un site de fixation de la protéine LexA au niveau de la région promotrice de l'intégrase *Pint* a permis de comprendre que l'expression d'*intI* était régulée par la réponse SOS[61]. La protéine LexA est le répresseur transcriptionnel de la réponse SOS bactérienne qui est impliquée dans la réparation des dommages que l'ADN subit lors de différents stress [62]. LexA réprime les gènes du régulon SOS en se fixant sur un site spécifique dans la région promotrice de ces gènes. Lors d'un stress, différentes voies conduisent à la formation d'ADN simple brin reconnu par la protéine RecA. Le filament nucléoprotéique ainsi formé est lui-même recruté par LexA et ce complexe active alors la capacité autoprotéolytique de LexA, entraînant son clivage et la libération de son site de fixation (fig. 7), permettant ainsi l'expression des gènes du régulon SOS. La réponse SOS est impliquée dans l'activation et la dissémination de facteurs de virulence et il a été établi que certains antibiotiques étaient capables de l'activer, directement ou indirectement [63].

Dans le cas du système intégron, il a été montré chez les intégrons de résistance de classe 1 qu'en réponse à des agents chimiques ou des antibiotiques

A

B Stress = Antibiotique

C

Figure 7 : Régulation de l'expression d'intI par LexA.

A : la protéine LexA chevauche le promoteur de l'intégrase Pint. B : lors d'un stress conduisant à la formation d'ADN simple brin, par exemple par un antibiotique dont la résistance est codée par la troisième cassette, le filament nucléoprotéique ADNsb/RecA conduit à l'autoprotéolyse de LexA et donc à l'activation de la réponse SOS. Le promoteur de l'intégrase est alors libéré. C : l'intégrase alors produite effectue un réarrangement des cassettes, ramenant la troisième cassette en première position, pour permettre à la bactérie de résister au stress antibiotique qu'elle subit. Pc = promoteur des cassettes ; attI, attC1, attC2, attC3 = sites spécifiques de recombinaison ; intI = gène de l'intégrase ; Pint = promoteur de l'intégrase ; C1, C2, C3 = cassettes.

Cette régulation démontre que les antibiotiques eux-mêmes sont capables d'induire via la réponse SOS la capture de gènes de résistance. Une étude très récente [64, 65] confirme l'implication de LexA et du système SOS dans la régulation de l'expression de l'intégrase lors des phénomènes de conjugaison bactérienne : IntI voit son expression augmentée de 100 à 1000 fois, ce qui résulte en un accroissement du nombre de réarrangements de cassettes. De nombreuses cassettes codant des résistances à des antibiotiques inducteurs (triméthoprine, bêtalactamines, quinolones) sont présentes chez les intégrons, montrant le rôle de la réponse SOS dans l'acquisition de gènes de résistance nécessaires à la bactérie pour survivre dans des conditions de stress.

2. Régulation de l'expression des gènes de cassettes :

Les gènes de cassettes sont généralement dépourvus de promoteur et sont donc exprimés comme dans un opéron sous la dépendance du promoteur Pc. L'expression des gènes de cassettes a surtout été décrite chez les intégrons

de résistance de classe 1 chez lesquels il existe 13 variants de Pc de force et fréquence variables en fonction des séquences à 35 et à 10 et de la présence ou non d'un motif TGN-10 entraînant une augmentation de la force de Pc [66]. De plus, chez 10 % des intégrons de résistance de classe 1, il existe un second promoteur P2 localisé dans le site attI1, 113 pb en aval de Pc et chevauchant le promoteur de l'intégrase Pint ; P2 est lui-même associé à différents variants de Pc. Il existe au total chez les intégrons de résistance de classe 1 pas moins de 20 combinaisons possibles Pc-P2 permettant l'expression des gènes de cassettes. Cinq combinaisons sont les plus fréquemment représentées (PcS, PcH1, PcW, PcW + P2 et PcWTGN à 10) et correspondent à cinq niveaux de transcription variant de 1 à 25, PcS étant le variant le plus fort et PcW le variant le plus faible (tableau 2) [66]. En raison de la localisation de Pc dans le gène intI1, la séquence de Pc influe sur la séquence en acides aminés de l'intégrase IntI1. Selon le variant de Pc, il existe différents variants d'IntI1 dont les activités de recombinaison des cassettes varient, surtout en excision. Ainsi, trois principaux variants d'IntI1 sont définis. Il existe une relation inverse entre la force de Pc et l'activité d'excision de l'intégrase IntI1 associée, plus le promoteur Pc est fort, plus l'activité d'excision de l'intégrase est faible [66].

Tableau2 : Principaux variants des promoteurs Pc des intégrons de résistance de classe 1. La force des variants de Pc est rapportée à celle du promoteur Pc le plus faible (PcW=1).

Variant de Pc	Séquence nucléotidique	Fré- que- nce (%)	Force relative de Pc	Variant d'intI1	Activité d'excision d'intI1
PcS	TTGACA-N ₁₄ -TCNTAAACT	24,3	25	IntI1R32-N39	++
PcH1	TGGACA-N ₁₄ -TCNTAAACT	28	6	IntI1R32-H39	++++
PcW	TGGACA-N ₁₄ -TCNTAAGCT	16,5	1	IntI1R32-H39	++++
PcH2	TTGACA-N ₁₄ -TCNTAAGCT	4,4	20	IntI1R32-N39	++

Initialement, avait été suggéré le rôle potentiel des sites attC comme terminateurs de transcription [67] mais cela a été remis en cause récemment. Les sites attC agiraient en fait sur le versant traductionnel via la présence au sein de certains sites attC de peptides qui joueraient un rôle de régulateur traductionnel [68]. Enfin, en ce qui concerne la traduction, certaines cassettes sont dénuées de régions d'initiation de la traduction (TIR). Dans le cas où ces cassettes sont en première position, il a été montré chez les intégrons de résistance de classe 1 que l'expression des gènes de cassettes était couplée à la traduction d'un petit peptide ORF11 lui-même précédé d'une région TIR [69]. La séquence orf11 est localisée dans le site attI1 mais le codon stop est dans la première cassette. Cette régulation n'a donc lieu que dans le cas où la séquence de la première cassette apporte le codon stop nécessaire à la production du peptide ORF11.

L'expression des gènes de cassette peut donc être extrêmement variable en fonction de trois paramètres principaux : (i) la force du variant Pc, (ii) la position de la cassette au sein de l'intégron [67] — les gènes les plus éloignés de Pc sont plus faiblement exprimés que ceux situés à proximité, (iii) la nature du site attC et donc de la cassette située en amont [68].

Deuxième partie :

*Aspect épidémiologique et
origine des intégrons :*



Epidémiologie des intégrons :

1. Les intégrons de résistance de classes 1, 2 et 3 :

1.1. Intégrons de résistance de classe 1 : les plus prévalents.

Ce sont les intégrons les plus répandus et les plus étudiés. Leur séquence 3' conservée est constituée du gène *qaeD1* (qui code pour la résistance aux ammoniums quaternaires), le gène *sul* (qui code la résistance pour les sulfamides) et le gène *Orf x*. Ils sont souvent associés à *Tn21*. De très nombreux intégrons de classe 1 différents ont été décrits. Ce sont en fait les intégrons de classe 1 qui sont au cœur du grave problème de santé publique actuelle que constitue la dissémination de la résistance aux antibiotiques. Une grande proportion des gènes cassettes codant la résistance aux antibiotiques a été retrouvée au sein des intégrons de classe 1. La conséquence à cela, est qu'il est maintenant bien démontré que la multirésistance aux antibiotiques est associée à la présence d'intégrons de classe 1 [70].

La très grande variabilité des cassettes qu'ils hébergent [71] leur permet de conférer des résistances bien plus diverses que celles conférées par les cassettes plus stables et moins variées des autres classes d'intégrons de résistance.

1.2. Intégrons de résistance de classe 2 : la stabilité.

Les intégrons de résistance de classe 2 présentent une grande stabilité dans leur réseau de cassettes avec la présence quasi-constante de trois cassettes : *dfrA1* (résistance au triméthoprim), *sat2* (streptothricine) et *aadA1* (streptomycine et spectinomycine), suivies d'une séquence *orfX* [72]. Cette stabilité, confirmée par une large étude argentine portant sur 130 souches [38], est vraisemblablement attribuable à la non-fonctionnalité d'IntI2. L'association de ces intégrons de résistance au transposon Tn7 leur confère néanmoins une mobilité importante [73,74]. Quelques publications font état de réseaux de cassettes atypiques, avec par exemple une cassette *ereA* [75], ou encore les cassettes *aadB*, *catB2* [76] ou *blaCARBÀ4* [77]. L'épidémiologie des intégrons de résistance de classe 2 a été chamboulée en 2006 suite à la description chez deux souches bovines de *Providencia stuartii* d'un intégron de résistance de classe 2 avec une intégrase dénuée de codon stop intermédiaire [78] qui retrouve sa fonctionnalité [72], et un réseau de 9 cassettes hébergeant chacune des gènes de fonction inconnue. Une souche d'*Escherichia coli* isolée d'une urine d'un patient a depuis été décrite avec elle aussi une protéine IntI2 fonctionnelle, l'intégron hébergeant la cassette *dfrA14* [79].

1.3. Intégrons de résistance de classe 3 : la rareté.

Moins d'une dizaine de publications font état de leur description. Ils associent une cassette de résistance aux β -lactamines à une cassette *aac* (6')-Ib (résistance à tobramycine, nétilmicine et amikacine). La première découverte remonte à 1995 au Japon [80] chez une souche de *Serratia marcescens* résistante aux carbapénèmes (*blaIMPÀ1*). D'autres intégrons de résistance ont

été identifiés chez des souches de *Pseudomonas putida* [81]. A ensuite été décrit au Portugal en 2003 une souche de *Klebsiella pneumoniae* avec un phénotype BLSE (blaGES) [82] ; le même réseau a été retrouvé en Suisse chez une souche d'*E coli* d'origine urinaire [83]. L'épidémiologie des intégrons de résistance de classe 3 a évolué depuis la découverte en 2007 de deux souches environnementales du genre *Delftia* (*D acidovorans* et *D tsuruatensis*) qui possédaient un intégron de classe 3 atypique [84] avec des cassettes dont les gènes codaient des fonctions inconnues. Ces données laissent suggérer que même si les intégrons de résistance de classe 3 semblent jouer un rôle mineur en microbiologie clinique, leur impact au niveau environnemental est sans doute non négligeable [85].

2. Autres classes d'intégrons :

Un intégron de classe 4 a été identifié chez *Vibrio cholerae* au sein du composé conjugatif *self transmissible integrating element* (SXT) [86]. Un intégron de classe 5 a été identifié au niveau du plasmide pVRS1 d'une souche de *Vibrio salmonicida* [87]. En recherchant des homologies de séquence avec les gènes *intI* et les gènes cassettes au sein de l'ADN bactérien extrait du sol, trois structures définissant trois nouvelles classes d'intégrons ont été découvertes [88]. L'une de ces structures a ensuite été étudiée plus complètement chez *Pseudomonas stutzeri* [89]. Des systèmes de recombinaison utilisant des nouvelles intégrases ont été également décrits tout d'abord chez *Shewanella oneidensis* [90], puis chez *Nitromonas europaea* [91]. Toutes ces classes d'intégrons sont caractérisées par la présence d'une intégrase fonctionnelle originale ayant ses propres propriétés, codée par un gène *intI* dont la séquence est spécifique de la classe d'intégron qu'il définit.

Cependant, le nombre d'espèces bactériennes portant le gène *intI* est encore plus nombreux. Boucher et al [57] ; en criblant les 603 génomes bactériens séquencés ; ont trouvés 56 espèces bactériennes avec un équivalent de *intI*, dont la diversité, présentée en partie dans la figure 8, commence à poser un sérieux problème pour la classification des gènes *intI*.

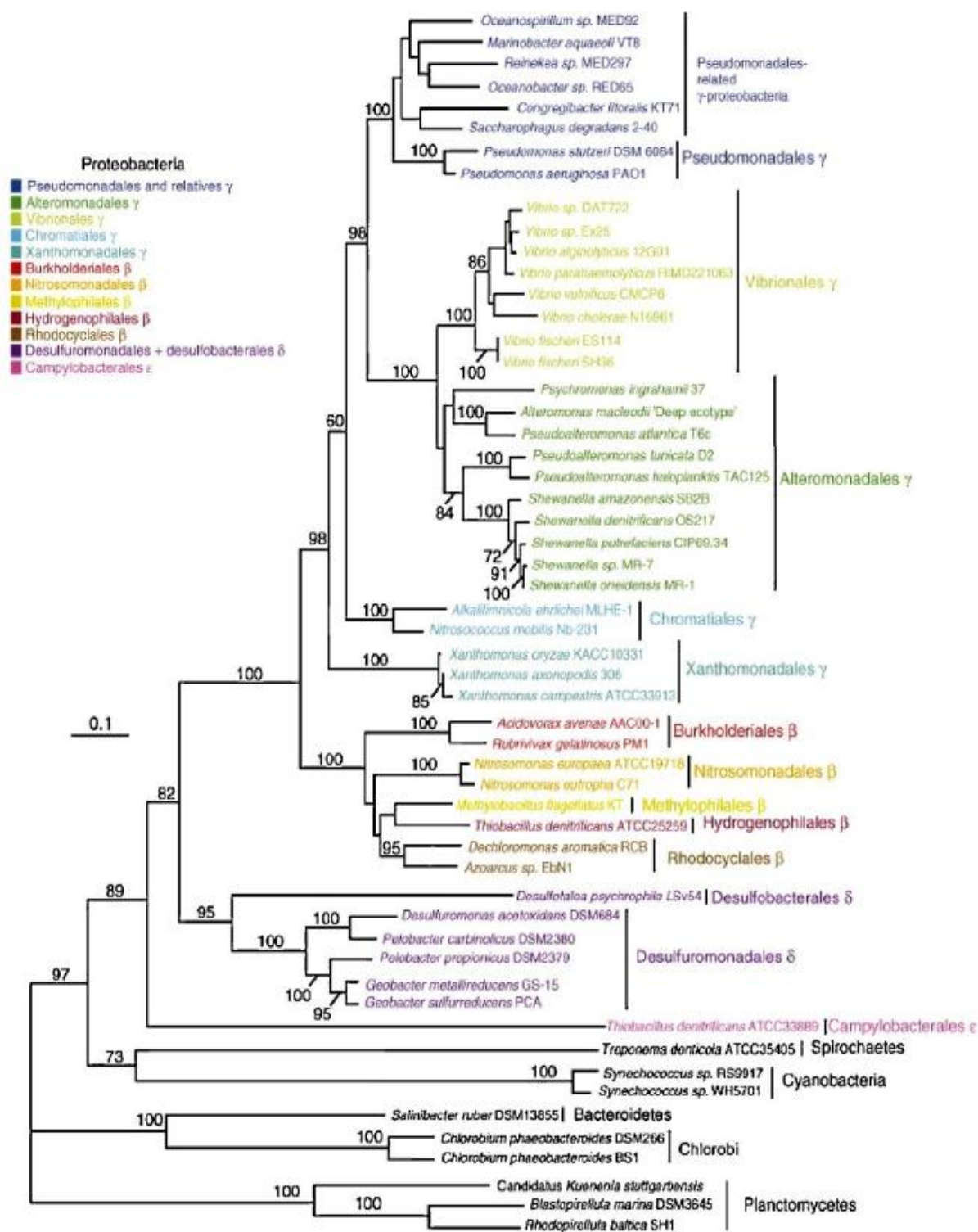


Figure 8 : Dissémination des gènes apparentés à intI dans le monde bactérien [57].

3. Les intégrons chimériques ou hybrides :

A été décrit un intégron de résistance de classe 2 possédant en aval des cassettes, la région 3' conservée d'un intégron de résistance de classe 1 [92]. D'autres travaux font état, au sein d'intégrons de résistance de classe 1, de la présence des cassettes *dfrA1*, *sat2*, *aadA1* plutôt associées aux intégrons de résistance de classe 2 [93,94]. Ces données tendent à montrer que des échanges de cassettes, vraisemblablement médiés par *IntI1*, surviennent entre intégrons de résistance de classes différentes.

4. Les intégrons complexes :

Certains intégrons de résistance de classe 1 ont été nommés intégrons complexes en raison d'une structure particulière [95]. Ils ont la particularité de présenter une duplication parfois partielle de la région 3' conservée associée à la présence d'un élément transposable nommé *ISCR1* [96]. De nombreux gènes codant des résistances à des antibiotiques différents ont été décrits en aval de cette *ISCR1* [97-100] : *catA2* (résistance au chloramphénicol), *blaDHA1* (résistance au β -lactamines), *dfrA10*, *dfrA19* (résistance au triméthoprim), *qnrA*, *qnrB* (résistance aux quinolones). . . Ces gènes ne sont pas inclus dans des cassettes car non associés à un site *attC* ; ils ne sont donc pas mobilisables par une intégrase *IntI*.

5. Les bactéries hôtes :

5.1. Bactéries à Gram négatif (BGN) :

La quasi-totalité des intégrons de résistance décrits sont hébergés par

des BGN. Quasiment toutes les espèces de la famille des *Enterobacteriaceae* sont concernées, notamment *E. coli* qui est le principal représentant [79, 83, 101-105], *Klebsiella* [82, 106, 107], *Enterobacter* [108-111] ou encore *Serratia* [80, 112, 113]. De nombreux travaux indiquent la présence d'intégrons de résistance chez *Salmonella* [114-117] et *Shigella* [118-120], *Shigella sonnei* étant un hôte fréquent des intégrons de résistance de classe 2 [121, 122]. Les descriptions au sein d'autres genres (*Proteus*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Yersinia*. . .) sont plus anecdotiques [93, 94, 123, 124]. Chez les autres BGN non fermentaires, *Pseudomonas aeruginosa* est un hôte fréquent [125-128]. Les cassettes hébergées codent souvent des résistances vis-à-vis des β -lactamines (BLSE, carbapénémases).

Acinetobacter baumannii est également un hôte habituel [76, 92, 129, 130]. Les intégrons de résistance concernent d'autres BGN dont les descriptions sont plus rares, voire exceptionnelles : *Stenotrophomonas* [131, 132], *Burkholderia* [133], *Vibrio* [134-137], *Aeromonas* [138-140], *Campylobacter* [141, 142], *Helicobacter* [143], *Bordetella* [144, 145]. . .

5.2. Bactéries à Gram positif (BGP) :

Seule une dizaine de publications font état de la description d'intégrons de résistance, de classe 1 principalement. Le plus souvent, il s'agit de BGP, tels *Mycobacterium fortuitum* [146], des espèces du genre *Corynebacterium* (*C glutamicum* [147] [148], *C asperum* AJ871915, *C resistens* FN825254), ou encore les bactéries *Arcanobacterium pyogenes* [149] et *Arthrobacter* [150]. Les intégrons de résistance semblent être présents parmi les BGP à une prévalence plus importante qu'il n'y paraît, des travaux s'intéressant

à la litière de volailles ont ainsi montré que les BGP constituaient un réservoir majeur d'intégrons de résistance [151]. Plusieurs travaux chinois publiés depuis 2006 par une même équipe décrivent des intégrons de résistance de classe 1 chez des BGP d'importance majeure en bactériologie médicale : *Staphylococcus*, *Enterococcus* et *Streptococcus* [152] avec le même réseau de cassettes dfrA12-orfF-aadA2, mais aussi des souches de *S. aureus* avec la seule cassette aadA2 [153, 154]. Plusieurs souches de staphylocoques à coagulase négative sont aussi recensées [155]. Dernièrement, les mêmes auteurs ont décrit aussi des intégrons de résistance de classe 2 chez des souches d'entérocoques (*E. faecalis*, *E. faecium*) [156].

6. Place des intégrons de résistance dans l'environnement :

Une très large répartition, de fortes prévalences.

- **Eaux et sols :** Le milieu aquatique naturel est une source importante d'intégrons de résistance. Les prévalences au sein de BGN isolées de rivières ou d'estuaires varient de 3,6 à 30-40 % selon les espèces bactériennes, les résistances considérées et les origines géographiques [157-161]. Ont aussi été décrits des intégrons de résistance, de classe 1 chez des espèces a priori non impliquées en pathologie humaine, isolées du sol [162, 163]. Les prévalences en intégrons de résistance retrouvées au sein de bactéries des eaux de stations d'épuration sont plus importantes, elles varient de 10 à 35 % [85, 164-168]. Il en est de même pour les BGN isolées de sols pollués par des métaux lourds [169-171]. Ces lieux où la pollution est majeure constituent l'un des principaux réservoirs hydriques en intégrons de résistance et sont très propices à des

transferts horizontaux de gènes de résistance [164]. Les travaux menés directement à partir d'ADN extraits de prélèvements environnementaux montrent des prévalences encore supérieures avec une présence quasi-constante des intégrons de résistance de classe 1 [168, 170, 172-174]. Leur quantification a permis de montrer qu'il existait une corrélation entre présence d'intégrons de résistance de classe 1 et stress environnemental de type urbain [172] ou industriel [170, 174].

- **Monde animal :** Les intégrons de résistance ont été mis en évidence chez des bactéries commensales ou pathogènes isolées de nombreux animaux domestiques ou sauvages : chien, cheval, animaux de zoo, tortues, mouettes, rennes. ..[175-180]. Les piscicultures et aquacultures sont un réservoir important [181, 182], les bactéries du genre *Aeromonas* sont particulièrement impliquées [183]. Le plus grand réservoir animal en intégrons de résistance concerne les animaux de la ferme : le bétail [78, 184-186], les porcs [150, 187, 188] et la volaille notamment [141, 151, 189, 190]. Les prévalences varient selon les animaux, les espèces bactériennes et les phénotypes de résistance retenus, elles sont supérieures à celles retrouvées dans l'environnement (> 30 %), que ce soit chez les salmonelles [191] ou les coliformes [192]. Chez la volaille, les prévalences sont encore supérieures, près de 50 % en considérant les coliformes [190], et même quasiment 100 % en considérant les bactéries de la litière de poulet [151]. Une étude menée chez les bovins montre que les chiffres obtenus directement à partir d'extraits d'ADN de bouillon d'enrichissement de selles sont bien supérieurs à ceux retrouvés à partir des bactéries cultivées : 86 % d'intégrons de résistance de classe 1 et 94 % d'intégrons de résistance de classe 2 versus 50 et 28 % avec la culture

[186].

- **Produits alimentaires :** Les produits dérivés de la viande ont fait l'objet d'études visant à détecter des bactéries, notamment les salmonelles, hébergeant des intégrons de résistance. Les prévalences retrouvées sont très importantes, souvent supérieures à 50 %, là aussi selon les phénotypes de résistance retenus [193-195]. Une étude norvégienne menée sur la viande et les produits dérivés de la viande d'origine bovine, ovine, porcine ou aviaire retrouve une prévalence en intégrons de résistance de 18 % chez des souches d'*E. coli* résistantes à au moins un antibiotique testé [196]. La présence d'intégrons de résistance d'origine animale au sein de la chaîne alimentaire est un réel problème : outre les conséquences cliniques liées aux souches pathogènes résistantes, les intégrons de résistance peuvent être la source de dissémination de gènes de résistance aux consommateurs [197].
- **Usage des antibiotiques et environnement :** Malgré un usage désormais limité et contrôlé, les antibiotiques sont utilisés en grande quantité dans le monde agricole. La forte prévalence des intégrons de résistance chez les animaux de la ferme semble être associée à un usage parfois « intensif » des antibiotiques. Ce « sentiment » reste néanmoins difficile à abonder, les études à ce sujet étant discordantes : la prévalence de seulement 5 % d'intégrons de résistance chez des bactéries d'origine bovine dans une ferme pratiquant l'agriculture biologique semble aller dans ce sens [198], mais des taux élevés d'intégrons de résistance à la fois dans des poulaillers n'utilisant pas d'antibiotiques et dans ceux où leur usage est systématique, tendent à prouver le contraire [199]. La présence de l'homme semble ne pas être

anodine : plus sa présence est proche des animaux (animaux de ferme, animaux de compagnie), plus les résistances bactériennes et la présence d'intégrons de résistance chez l'animal sont importantes [200].

7. Place des intégrons de résistance en microbiologie humaine :

Des centaines de publications décrivent la présence d'intégrons de résistance à partir de souches cliniques. Ils ont été mis en évidence chez de très nombreuses BGN à partir de tout type de prélèvement, et chez tout type de patient. Leur distribution concerne tous les hôpitaux, ce qui pose un problème majeur en pratique clinique car leur présence est associée à une plus grande résistance aux antibiotiques.

7.1. Prévalence :

Il est difficile d'évaluer la prévalence des intégrons de résistance en microbiologie clinique: elle dépend de nombreux paramètres liés à la bactérie elle-même, au patient, à sa pathologie, au site d'isolement, au lieu d'hospitalisation. . .

Concernant les BGN isolées d'infections urinaires, les études retrouvent généralement des prévalences supérieures à 50 % [201, 202]. Pour les BGN isolées d'hémocultures, les taux sont de l'ordre de 10 %, quel que soit le phénotype de résistance [203] ; une étude allemande souligne une hausse significative au fil des années : 4,7 % en 1993, 9,7 % en 1996, puis 17,4 % en 1999 [204].

7.2. Lien entre intégrons de résistance et résistance :

Les travaux menés par différentes équipes montrent que la présence des intégrons de résistance est associée de façon significative à une multirésistance bactérienne [205-207]. En considérant les bactéries multirésistantes, les prévalences d'intégrons de résistance sont plus élevées [159], atteignant 60 % [208, 209] voire 70 % [207]. Une étude sur près de 900 entérobactéries d'origine hospitalière et communautaire a montré une relation significative entre présence d'intégrons de résistance et multirésistance, quelles que soient l'espèce bactérienne ou l'origine de la souche [207] ; la résistance à certains antibiotiques (cotrimoxazole, gentamicine, tobramycine, ampicilline, pipéracilline, céfuroxime) était prédictive de la présence d'un intégron de résistance.

7.3. Effet de la pression de sélection antibiotique :

Le lien entre intégrons de résistance et multirésistance laisse à penser que la pression de sélection antibiotique joue un rôle majeur, comme le suggèrent les prévalences importantes dans les unités de soins intensifs fortes consommatrices d'antibiotiques [210]. La détection des intégrons de résistance peut même être utilisée comme un outil épidémiologique [130, 211]. Peu de travaux s'intéressent à la prévalence des intégrons de résistance en dehors d'un cadre hospitalier. Elle est de l'ordre de 20 % d'après une étude menée chez des patients le jour de leur admission à l'hôpital [212]. Des travaux ont montré une prévalence croissante en intégrons de résistance selon le mode de vie des sujets soumis à des pressions de sélection antibiotique différentes : 6,4 % d'intégrons de résistance de classe 1 chez des Amérindiens de Guyane Française, versus 12,2 % chez des cadres du secteur bancaire et des assurances versus 18,5 % chez

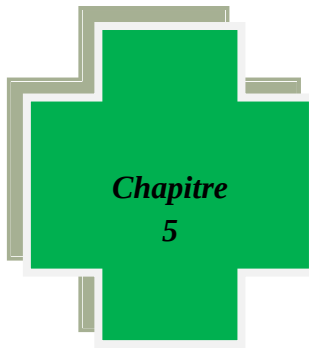
des éleveurs de porcs [105]. L'importance du « mode de vie » dans le portage des intégrons de résistance a été confirmée par l'analyse du portage en intégrons de résistance chez des expatriés [213].

Deux études apportent des éléments de réflexion concernant la pression de sélection par le cotrimoxazole. La politique de limitation de l'usage de cet antibiotique au Royaume Uni dans le traitement des infections urinaires [214] laissait augurer d'une baisse de la prévalence des intégrons de résistance, or celle-ci n'a pas montré de baisse significative chez les souches d'*E. coli* (16,4 % en 1991 versus 17,5 % en 1999). Une autre étude plus récente qui évaluait l'effet du cotrimoxazole versus placebo sur la flore digestive, a montré que l'effet sur l'apparition des intégrons de résistance était en fait transitoire, avec une augmentation de la prévalence des intégrons de résistance dans le groupe antibiotique après 6 semaines de suivi post-traitement, puis des valeurs comparables avec le groupe placebo après 12 semaines [215].

8. Détection des intégrons :

Les intégrons de résistance sont très prévalents dans tous les écosystèmes avec des chiffres parfois effrayants, jusqu'à 70 % des souches étudiées porteuses d'intégrons de résistance. Les études sont difficiles à comparer car les classes d'intégrons de résistance recherchées ne sont pas toujours les mêmes et la classe 1 est la plus fréquemment recherchée et donc la plus retrouvée. De plus, les méthodes de détection diffèrent, recherche des gènes des différentes intégrases, recherche des cassettes, PCR en point final, PCR en temps réel, hybridation, etc. Or, comme il a été dit précédemment, les intégrases des intégrons de résistance ont des pourcentages d'identité élevés (40 à 58 %), rendant donc difficile leur détection avec une bonne spécificité. Ainsi, des études

comparant différents couples d'amorces pour amplifier et détecter les intégrons de résistance ont montré les difficultés de spécificité [216]. De plus, les intégrases des intégrons de résistance sont aussi proches des intégrases des super-intégrons, ce qui augmente le risque de réactions croisées lors de PCR, surtout si on recherche les intégrons dans des écosystèmes où les espèces bactériennes porteuses de super-intégrons sont présentes (sol, eaux). Récemment, une technique de PCR en temps réel multiplexe permettant de quantifier spécifiquement les intégrons de résistance de classe 1, 2 et 3 a été décrite [217].



Origine des intégrons :

L'origine des intégrons et des cassettes constitue une énigme, de même que la genèse des cassettes. Plusieurs hypothèses ont été avancées, mais la plus probable considérerait que les superintégrons seraient les ancêtres des trois classes d'intégrons impliquées dans la multirésistance aux antibiotiques. Les intégrons de résistance auraient évolué à partir de super-intégrons par le biais de la capture d'un gène *intI* et d'un site *attI* dans des structures mobiles type transposon et ensuite, sous l'effet de la pression de sélection, il y aurait eu capture de gènes de résistance provenant de pools de cassettes contenus dans différents super-intégrons [218].

Les supe-rintégrons :

Les super-intégrons ont été caractérisés sur le génome de différentes espèces de *Vibrio* (*V cholerae*, *V metschnikovii*, *V mimicus*, *V anguillarum*, *V parahaemolyticus*, *V fischeri*,) mais aussi chez d'autres genres bactériens tels que *Pseudomonas*, *Shewanella*, *Xanthomonas*, *Listonella*, *Nitrosomonas* (*P alcaligenes*, *P mendocina*, *X campestris*, *S putrefaciens*, *S oneidensis*, *L pelagia*, *N europea*) [218, 219]. Une structure proche des super-intégrons a aussi été décrite chez *Treponema denticola* [220]. Les super-intégrons de *Vibrio* ont été bien étudiés : ils possèdent en 5' un gène *intI* codant une intégrase [218, 221-

223] ayant 45 à 50 % d'identité avec les trois intégrases IntI1, IntI2 et IntI3. En aval du gène *intI*, se situe un site *attI* et de nombreuses séquences inversées répétées imparfaites flanquées des séquences core GTTRRRY en 3' et core inverse RYYYAAC en 5', très homologues aux sites *attC* décrits chez les intégrons de résistance aux antibiotiques et encadrant un ou plusieurs cadres de lecture ; cette organisation est analogue à celle des cassettes (fig.9) [20].

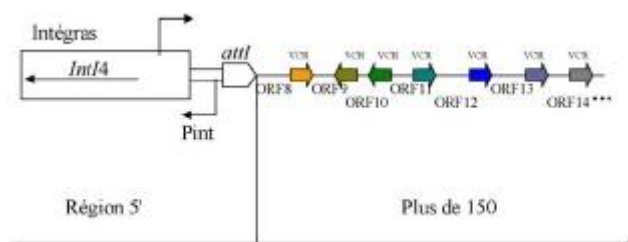


Figure 9 : Structure générale du super-intégron chez *V cholerae* [56].

Les super-intégrons ont donc une structure similaire à celle des intégrons de résistance aux antibiotiques mais cependant différent par :

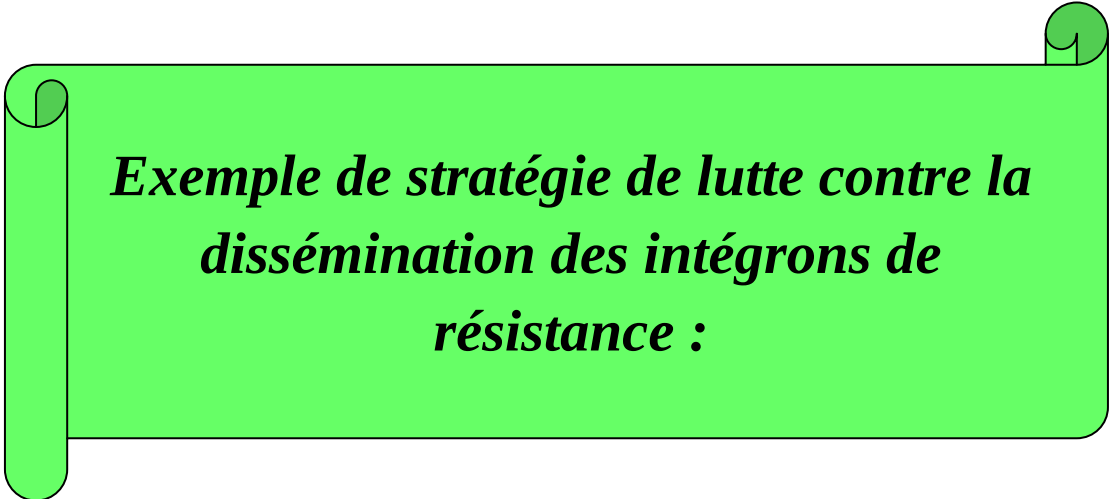
- **la taille** : les super-intégrons ont une taille plus importante car ils contiennent plus de 20 cassettes et parfois plus de 100 ou 200 comme c'est le cas chez *Vibrio vulnificus* [224] ;
- **l'orientation de gènes** : les gènes ne sont pas toujours orientés dans la même direction que les séquences répétées ;
- **l'homogénéité des séquences répétées** : les séquences répétées sont très conservées au sein d'un même super-intégron alors que les sites *attC* des intégrons de multirésistance ont des séquences et des tailles variables ;

- **la nature des cassettes** : les cassettes des intégrons codent la résistance aux antibiotiques alors que les cassettes des super-intégrons ne codent le plus souvent aucune fonction connue. Quelques cassettes codant des fonctions métaboliques ou des facteurs de virulence ont été caractérisées ;

- **la localisation** : uniquement chromosomique alors que les intégrons de résistance sont véhiculés par des plasmides ou des transposons.

Les séquences inversées répétées équivalentes aux sites attC sont spécifiques du super-intégron qui les héberge, contrairement aux intégrons de résistance. Le degré de divergence des séquences répétées entre les différents super-intégrons correspond au degré de divergence de leur gène intI. Il semblerait donc que chaque super-intégron soit spécifique de l'espèce bactérienne qui l'héberge. Si chaque espèce bactérienne possède un super-intégron contenant chacun une centaine de cassettes, on conçoit aisément le phénoménal réservoir de gènes que constituent les super-intégrons. Les gènes hébergés par les super-intégrons ne sont pas indispensables à la croissance des bactéries et seraient vraisemblablement susceptibles de jouer un rôle dans l'adaptation des bactéries à leur environnement. Les super-intégrons constitueraient donc un système potentiel d'adaptation des bactéries aux différentes pressions environnementales permettant la capture de gènes étrangers de diverses origines [20].

Troisième partie :



***Exemple de stratégie de lutte contre la
dissémination des intégrons de
résistance :***

Depuis que les médicaments anti-infectieux sont utilisés, la résistance des micro-organismes (bactéries, champignons, parasites mais également virus) à ces médicaments n'a cessé d'augmenter. Cette évolution a été particulièrement spectaculaire pour les antibiotiques depuis une vingtaine d'années.

La prévalence de la résistance bactérienne aux antibiotiques est préoccupante dans le monde. Le choix d'antibiotiques efficaces y est rendu difficile, voire impossible dans certaines infections à bactéries totalement résistantes aux antibiotiques. Dans le même temps, le nombre des antibiotiques mis à disposition est de plus en plus limité ces dernières années (peu de nouvelles molécules, difficultés d'approvisionnement pour des anciennes molécules). Par ailleurs, cette prévalence de bactéries multi-résistantes, et 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. La prescription des antibiotiques doit prendre en compte non seulement l'effet recherché sur l'infection des malades traités, mais aussi leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité. Il est ainsi essentiel de retarder l'apparition et/ou l'extension des résistances bactériennes, et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques.☹☹

Ces recommandations ont pour objectif le bon usage des antibiotiques, et plus particulièrement de faciliter au sein des établissements de santé la mise en place de stratégies d'antibiothérapie les plus efficaces et permettant de prévenir l'émergence des résistances bactériennes.

Tous les professionnels de santé, y compris les gestionnaires, ont leur part de responsabilité, et donc un rôle dans le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Ces recommandations précisent :

-  les dispositions relatives à la prescription des antibiotiques à l'hôpital ;
-  le rôle des acteurs institutionnels, dans le bon usage des antibiotique à l'hôpital : commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS), commission des anti-infectieux (CAI) et référents ;
-  Les rôles des acteurs hospitaliers non institutionnels dans le cadre du bon usage des antibiotiques ;
-  Les modalités de l'information et de la formation sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital.

Ces recommandations sont accompagnées de grilles d'évaluation des pratiques professionnelles destinées à faciliter l'appropriation et l'utilisation de ces recommandations dans les établissements de santé.

1. Dispositions relatives à la prescription des antibiotiques :

1.1. Organisation générale de la prescription des antibiotiques à l'hôpital :

Ces dispositions sont de nature à favoriser la qualité des prescriptions des antibiotiques. Les antibiotiques doivent faire l'objet d'une prescription

nominative datée et signée lisiblement, mentionnant le nom du malade et la durée prévisionnelle d'administration, et transmise à la pharmacie.

Pour des raisons de traçabilité, de surveillance et d'analyse des consommations, l'informatisation de la prescription et de la dispensation est indispensable.

Différentes techniques permettent, surtout quand elles sont associées, d'améliorer le choix initial de l'antibiothérapie :

-  Rédaction et utilisation, en fonction des types d'infections, de protocoles facilement accessibles issus de recommandations ;
-  Listes d'antibiotiques réservés à certaines indications et délivrés sur justification écrite (comportant des renseignements cliniques et/ou bactériologiques simples, par exemple l'antibiogramme) ;
-  Appel à un référent ou validation par ce dernier de la prescription de certains antibiotiques ;
-  Utilisation de systèmes informatiques d'aide à la prescription des antibiotiques comportant en particulier des aide-mémoire (reminders), des liens avec les recommandations, des informations sur les résistances bactériennes, des alertes prenant en compte les protocoles de service et les particularités du patient ; elle permet l'ajustement de l'antibiothérapie (arrêt, désescalade, maintien d'une association, changement d'antibiothérapie ou de modalités d'administration, etc.).

La réévaluation entre la vingt-quatrième heure et la soixante-douzième heure permet d'apprécier l'évolution clinique, d'obtenir les données

microbiologiques, de s'assurer de la preuve ou non d'une infection et de sa nature bactérienne. Cette réévaluation est essentielle au bon usage, en particulier dans le cadre des antibiothérapies probabilistes.

L'ordonnance de la 1^{re} antibiothérapie probabiliste d'une infection a une durée limitée à trois à quatre jours. La poursuite de l'antibiothérapie nécessite une réévaluation de l'état du patient et de son traitement antibiotique.

La poursuite du traitement est soumise à l'avis d'un médecin senior (médecin du service, infectiologue ou référent désigné).

Une attention particulière doit être, en effet, portée à la durée utile de l'administration des antibiotiques. Différentes modalités sont envisageables : par exemple, des ordonnances à durée limitée peuvent être utilisées pour certaines indications (3 jours en situation probabiliste, 7 jours pour une indication documentée), ou pour certains antibiotiques.

Ces techniques et modalités ont été décrites dans la littérature comme ayant un impact favorable. Cependant, on ne connaît pas celles qui, seules ou en association, sont les plus efficaces. Chaque commission des antibiotiques devra donc déterminer la stratégie paraissant la plus adaptée à la situation locale. Il est, par ailleurs, souhaitable de développer la recherche dans ce domaine.

1.2. Modalités de prescriptions destinées à prévenir l'émergence de bactéries résistantes :

Les règles d'utilisation des antibiothérapies doivent permettre de limiter l'émergence de bactéries résistantes, non seulement dans le foyer initial mais aussi dans les flores commensales.

1.2.1. Recommandations concernant l'antibiothérapie curative :

-  Limiter l'antibiothérapie aux infections dont l'origine bactérienne est documentée ou probable et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas.
-  Respecter des posologies et des modalités d'administration adaptées aux antibiotiques et à la pathologie du patient (voie d'administration, dose de charge, rythme, monodose ou multidose journalière, perfusion continue, etc.) de façon à assurer des concentrations appropriées au site de l'infection.
-  Être très attentif à éviter le sous-dosage qui est une des causes d'échec et le surdosage à l'origine de pathologies iatrogènes.
-  Pour ces raisons, le recours au dosage sérique des antibiotiques est utile pour certaines molécules (glycopeptides, aminosides, voire d'autres antibiotiques).
-  Préférer pour les antibiotiques à efficacité comparable ceux dont le spectre est le plus étroit (hors patients neutropéniques).
-  Dans les infections sévères, débiter le traitement le plus rapidement possible après l'hypothèse diagnostique et les prélèvements microbiologiques (notamment antibiothérapie administrée dès la 1re heure dans le choc septique).
-  L'antibiothérapie curative ne dépasse généralement pas une semaine. En effet, beaucoup d'infections ne nécessitent pas une antibiothérapie d'une durée plus longue. Une antibiothérapie prolongée expose à un bénéfice/risque défavorable (résistances bactériennes augmentées,

toxicité accrue). De plus, des traitements plus courts ont été validés dans des situations bien définies.



Envisager chaque fois que possible, en fonction des données cliniques, des données microbiologiques et de l'évaluation du malade, une désescalade thérapeutique voire un arrêt du traitement.

1.2.2. Recommandations relatives aux associations d'antibiotiques :

Une monothérapie antibiotique est suffisante dans la plupart des infections.

Le recours aux associations d'antibiotiques peut avoir pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux en diminuant rapidement l'inoculum bactérien, mais il peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. En conséquence, les prescriptions d'associations doivent être strictement limitées, outre les infections à mycobactéries, à des situations bien définies:



Nécessité d'élargissement du spectre antibactérien : infections sévères et microbiologiquement non documentées ;



Infections à *P aeruginosa* ;



Couple bactéries-antibiotiques à risque d'émergence de résistances :

- Entérobactéries du groupe 3 (*Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter freundii*, *Providencia*, *Morganella* par exemple) et céphalosporines de 3e génération,
- *S aureus* et fluoroquinolones, rifampicine, acide fusidique ou fosfomycine,
- Entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique et fluoroquinolones,



Lors de la réévaluation de l'antibiothérapie entre la vingt-quatrième heure et la soixante-douzième heure, le maintien d'une éventuelle association doit être discuté. Habituellement, le maintien d'une association ne doit pas être poursuivi plus de trois jours, sauf dans de rares situations.

1.2.3. Cycling – Mixing :

Malgré l'intérêt théorique de substituer périodiquement à l'échelle d'un hôpital ou d'un service un antibiotique à un autre antibiotique non exposé aux mêmes mécanismes de résistance, il n'existe actuellement pas d'argument suffisant pour préconiser une telle pratique de façon programmée et a priori.

En cas d'apparition d'une résistance bactérienne, la restriction temporaire d' (des) antibiotique(s) potentiellement incriminé(s) dans l'apparition de la résistance peut trouver sa place dans un ensemble associant notamment le renforcement des mesures d'hygiène.

1.2.4. Recommandations concernant l'antibioprophylaxie chirurgicale :

Disposer de protocoles écrits, facilement accessibles au bloc opératoire, rédigés en concertation avec anesthésistes, chirurgiens, microbiologistes et pharmaciens, validés par le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et la CAI.

Respecter strictement les indications et protocoles validés, évaluer régulièrement leur application.

Respecter les règles d'administration :



Injection intraveineuse une heure au maximum avant l'incision cutanée, en pratique lors de la période de l'induction anesthésique ;



Dose de charge double de la dose unitaire standard, réinjection d'une

dose standard toutes les deux ½ vies ;



Durée le plus souvent limitée à celle de l'acte opératoire et ne dépassant pas 24 heures.

La présence de drains ou de cathéters ne justifie pas de prolonger l'antibioprophylaxie. Il n'est pas nécessaire de réadministrer des antibiotiques à l'ablation des drains ou de cathéters.

L'antibioprophylaxie par voie orale doit tenir compte des recommandations validées pour chaque situation concernée.

2. Rôle des acteurs hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques :

Le bon usage des antibiotiques implique de nombreux acteurs et impose une organisation transversale.

L'efficacité d'une politique antibiotique suppose de dégager les moyens humains, matériels et informatiques nécessaires. Cela peut s'inscrire dans une dynamique de contractualisation.

En dehors de l'organisation centrée sur les acteurs institutionnels, trois acteurs doivent se collaborer autour du bon usage des anti-infectieux : le laboratoire de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques.

2.1. Acteurs institutionnels :

La commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS).

Conformément aux dispositions réglementaires, la COMEDIMS est chargée :

- de promouvoir et de veiller au bon usage des médicaments ;
- de mettre en place des enquêtes d'utilisation et un suivi des consommations ;
- d'optimiser les dépenses en médicaments ;
- de favoriser la recherche thérapeutique.

Cette mission, en matière d'antibiothérapie est confiée à une sous-commission (commission des anti-infectieux).

Il est essentiel que les établissements se dotent d'une CAI, chargée d'impulser et de coordonner des actions en matière de bon usage des antibiotiques, en association avec le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et la COMEDIMS.

La composition de la commission repose sur des critères de compétence dans le domaine de l'antibiothérapie et de représentativité des spécialités fortement concernées par la prescription d'anti-infectieux ou l'acquisition de résistances bactériennes : maladies infectieuses, réanimation, médecine d'urgence, oncohématologie, anesthésie, chirurgie, médecine interne, pneumologie, gériatrie, pédiatrie, etc.

En plus des cliniciens concernés, en font partie les praticiens compétents en antibiothérapie, et notamment un pharmacien chargé de la dispensation des antibiotiques, un biologiste/microbiologiste, un membre de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH). Le CLIN et la COMEDIMS y sont représentés.

Lorsque l'importance des activités médicales de l'établissement ne justifie pas la constitution d'une commission des antibiotiques, ou en l'absence

de praticiens qualifiés en antibiothérapie, l'établissement considéré charge le CLIN et la COMEDIMS d'étudier tout rapprochement interne ou externe, y compris avec un autre établissement de santé disposant d'une telle commission.

La CAI a un rôle transversal au niveau de l'établissement et a une mission de mise en œuvre dans les services cliniques des bonnes pratiques en antibiothérapie.

La commission coordonne les actions en matière de bon usage des antibiotiques dans l'établissement de santé, en relation avec la COMEDIMS et le CLIN, notamment les actions à mettre en œuvre en priorité. La CAI doit être consultée par la COMEDIMS, et est chargée d'élaborer et de présenter à la COMEDIMS ses propositions motivées et argumentées.

Les principales actions à mettre en œuvre sont :

-  valider la liste des antibiotiques utilisables dans l'hôpital et la réactualiser au moins une fois par an ;
-  établir la liste des antibiotiques à distribution contrôlée et proposer les modalités de cette distribution ; les modalités de ce contrôle sont intégrées dans le système d'information de l'établissement et sont validées par la commission médicale d'établissement (CME)/conférence médicale ;
-  rédiger et/ou valider et diffuser des recommandations faisant l'objet d'un consensus des professionnels de santé concernés ;
-  participer à l'élaboration, la mise en place et l'évaluation des protocoles d'antibiothérapie dans les services cliniques. La CAI définit les services cliniques et les situations où la rédaction de protocoles est prioritaire, s'assure de leur réalisation et de leur

actualisation, et les valide en accord avec les praticiens des services concernés ;

-  organiser avec les services cliniques concernés par l'antibiothérapie, des audits de prescription prenant en compte la conformité aux protocoles locaux validés et le caractère approprié des prescriptions en fonction des données microbiologiques ;
-  coordonner avec la COMEDIMS la diffusion régulière par la pharmacie des informations relatives aux consommations, aux coûts et aux nouveaux antibiotiques approuvés ;
-  examiner avec le CLIN la consommation antibiotique au regard de la nature des activités médicales et des résistances bactériennes.

2.1.1. Référent(s) en antibiothérapie :

Les référents sont des praticiens désignés afin d'aider les prescripteurs dans l'indication, le choix et la conduite de la meilleure antibiothérapie, et afin de participer aux actions de formation et d'évaluation.

Le référent est un praticien formé à l'antibiothérapie, au mieux titulaire du Diplôme d'études supérieures complémentaires (DESC) de pathologie infectieuse et tropicale. À défaut, il sera titulaire, au minimum, d'un diplôme d'université formateur en antibiothérapie ou aura une compétence reconnue attestée par une expérience clinique et éventuellement des publications scientifiques dans le domaine.

Il est désigné par le directeur de l'établissement sur proposition de la commission médicale d'établissement (CME).

La reconnaissance de la compétence de ce praticien, par l'ensemble des prescripteurs, est un élément important de l'acceptabilité des conseils en matière d'antibiothérapie.

Le référent assure la promotion sur le terrain des actions de bon usage définies par la CAI. Cela nécessite une étroite collaboration avec le(s) pharmacien(s), le(s) biologiste(s)/ microbiologiste(s) et les hygiénistes. Ces praticiens peuvent jouer un rôle de conseil dans leurs domaines de compétences. La synergie existant au sein de cette équipe est garant de réussite de ce plan. Le référent est membre de la CAI.

Le référent intervient comme conseil sur le bon usage des antibiotiques pour l'ensemble de l'hôpital, lorsque son avis est sollicité par les prescripteurs. Le médecin en charge du patient reste responsable de la prescription, le référent intervenant comme consultant auprès de celui-ci. Le référent peut également intervenir sur des alertes générées par la CAI ou par la pharmacie, par le biologiste/microbiologiste ou par l'équipe opérationnelle en hygiène hospitalière.

Il organise, avec la CAI et les correspondants en antibiothérapie des services, des actions de formation sur le bon usage des antibiotiques pour les personnels médicaux (en particulier les internes au début de chaque semestre) et paramédicaux.

Il aide à des actions d'évaluation (audits de pratiques) et de recherche clinique en collaboration avec les services cliniques, les services de pharmacie et de microbiologie médicale et l'équipe opérationnelle en hygiène hospitalière.

Le référent a une activité totale ou partielle, dédiée dans un établissement ou une activité partagée selon la taille de l'établissement. Dans les

gros établissements, il peut y avoir plusieurs praticiens référents ; le regroupement et le fonctionnement en réseau sont à favoriser pour les petits établissements.

2.1.2. Correspondants locaux en antibiothérapie :

Chaque service ou pôle doit désigner en son sein le(s) correspondant(s) local(x), interlocuteur(s) de la CAI pour faciliter la mise en œuvre des bonnes pratiques en antibiothérapie au sein des services. Il peut s'agir du référent hygiène du service ou pôle.

2.2. Laboratoire de microbiologie :

Chaque hôpital doit bénéficier des services d'un laboratoire de microbiologie ou au moins d'un biologiste qualifié en bactériologie.

Des procédures internes et externes de contrôle de qualité des techniques de détection des résistances bactériennes sont mises en place.

L'implantation d'un système d'information médicale au sein de ces laboratoires est indispensable. Elle doit permettre le rendu immédiat des résultats microbiologiques dans les services cliniques, la gestion des dossiers patients, et la surveillance épidémiologique.

2.2.1. Aide au diagnostic de l'infection, à l'initiation et au 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 concentrations minimales d'inhibition(CMI) des antibiotiques est une information qui peut être utile à la détermination des posologies afin d'obtenir des concentrations sériques satisfaisantes.

Dans le cadre de programmes de contrôle de l'utilisation des antibiotiques, sur proposition de la CAI et en liaison étroite avec la pharmacie, les résultats des antibiogrammes rendus aux cliniciens pourraient ne mentionner que certains antibiotiques (antibiogrammes restreints). Les résultats des tests de sensibilité aux autres antibiotiques seraient disponibles sur demande.

Le laboratoire de microbiologie met en place les procédures et les moyens qui permettent de s'assurer que les résultats des analyses microbiologiques sont transmis aux cliniciens dès que disponibles.

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 1 fois/an). Il importe de produire des indicateurs adaptés à la surveillance épidémiologique, par exemple le nombre d'isolats de *S aureus* résistants à la méticilline (SARM) pour 1000 jours d'hospitalisation.

Les mêmes indicateurs peuvent être utilisés pour d'autres bactéries résistantes en fonction de la situation épidémiologique locale (entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu, *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime).

Les données épidémiologiques devraient au mieux être interprétées en fonction de la date d'admission et de la durée d'hospitalisation, afin d'aider à identifier les cas acquis ou importés au sein d'un service ou d'un établissement avec l'aide de l'EOHH. Le choix de systèmes d'information compatibles entre eux doit le permettre.

Ces informations sont adressées au CLIN, à la CAI et aux services cliniques.

Les données épidémiologiques doivent être présentées et interprétées au niveau de la CAI et du CLIN.

2.2.3. Système d'alerte :

Il est important 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 d'un nouveau phénotype de résistance.

Toutes ces actions sont menées en collaboration étroite avec l'EOHH.

Toutes ces missions imposent une informatisation des laboratoires de microbiologie.

2.3. Service de pharmacie :

2.3.1. Gestion, approvisionnement, détention :

La pharmacie achète et met à disposition des prescripteurs les antibiotiques admis par la COMEDIMS en concertation avec le CLIN. Elle détient en permanence les antibiotiques définis comme indispensables, et s'approvisionne dans des délais compatibles avec la sécurité des patients en produits d'utilisation plus ponctuelle. Elle veille à ce que la continuité des traitements soit assurée.

2.3.2. Dispensation :

Les antibiotiques administrés par voie systémique appartiennent au registre des substances vénéneuses et doivent être prescrits sur ordonnance nominative. Le pharmacien les dispense 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 avec les recommandations de la CAI. En cas de non-conformité, le prescripteur doit être contacté ; l'avis du référent doit être sollicité si nécessaire.

2.3.3. Information :

En liaison avec la COMEDIMS et le CLIN, 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 (par le biais d'ordonnances renseignées, de reminders par exemple).

2.3.4. Évaluation :

La pharmacie à usage intérieur a des missions d'évaluation (pharmaco-épidémiologique, pharmaco-économique, et de pharmacovigilance) et d'aide à la prescription. L'évaluation des pratiques de prescription, les actions visant à promouvoir le bon usage des antibiotiques s'intègrent dans ces missions.

Dans ce cadre, la mise en œuvre d'un système d'information permettant le suivi et l'analyse des consommations d'antibiotiques est un objectif prioritaire. Ce système doit permettre de fournir de façon régulière et périodique (au moins annuelle) à la COMEDIMS, au CLIN, à la CAI, à la CME, aux services cliniques et aux pôles des données :

-  exprimées non seulement en coûts, mais aussi en doses définies journalières.
-  en distinguant les principaux types d'activité médicale ou centres de responsabilité (en particulier réanimation, blocs opératoires, etc.).

L'établissement doit disposer d'un système d'information permettant à la pharmacie de réaliser :

- ✓ la validation pharmaceutique des prescriptions nominatives de tous les médicaments, dont les antibiotiques ;
- ✓ la transmission de tout avis nécessaire à la qualité de l'administration et à l'optimisation du traitement ;
- ✓ la traçabilité des unités non administrées.

Ce système d'information, mais aussi la gestion des ordonnances et de la dispensation nominative des antibiotiques, et le conseil pharmaceutique impliquent des moyens appropriés, en particulier informatiques et humains (pharmaciens cliniques), des services de pharmacie hospitalière.

2.4. Services cliniques :

L'élaboration de recommandations adaptées aux situations cliniques les plus fréquentes ou induisant l'emploi d'antibiotiques à large spectre (et en particulier des produits les plus récents et/ou qu'il convient de préserver) est nécessaire. Ces recommandations doivent être formulées sous forme de protocoles écrits. De tels protocoles sont indispensables au minimum dans les services fortement utilisateurs d'antibiotiques (par exemple chirurgie et hématologie), les unités de soins faisant appel à de nombreux prescripteurs (urgences en particulier), les services à risque élevé de résistance bactérienne (réanimation, long et moyen séjours) et pour les antibiotiques à usage topique destinés à prévenir ou traiter les colonisations.

Ces protocoles doivent être approuvés par la CAI, et leur observance doit faire l'objet d'évaluations périodiques.

L'élaboration de protocoles spécifiques, la mise en œuvre de recommandations générales, l'analyse et la valorisation des données de surveillance issues de la pharmacie et du laboratoire de microbiologie, l'actualisation et la diffusion des connaissances seraient grandement facilitées et optimisées par la désignation de correspondants locaux en antibiothérapie dans les services cliniques, et en particulier dans les secteurs de soins les plus concernés par la résistance bactérienne.

La prescription initiale et sa réévaluation doivent être inscrites dans le dossier du patient. Les informations concernant l'antibiothérapie doivent être écrites dans la lettre de sortie du patient.

L'équipe soignante doit veiller à l'administration effective, à la précocité, aux modalités d'administration et à la traçabilité des antibiotiques prescrits.

Les échecs d'une antibiothérapie doivent faire l'objet d'une analyse.

3. Information et formation :

Ce sont des aspects essentiels pour un bon usage des antibiotiques à l'hôpital.

Les informations produites par les laboratoires de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques doivent être connectées. 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.

Certaines informations concernant les coûts journaliers de traitement, les posologies habituelles, pourraient utilement figurer sur les documents fournis par le laboratoire de microbiologie et/ou la pharmacie ou figurer sur le système d'information.

La CAI doit présenter une synthèse de ces informations à la CME, au moins une fois par an, et veiller à ce qu'une information régulière soit délivrée à l'ensemble des acteurs.

Les programmes de formation des professionnels de santé doivent :

-  promouvoir au niveau de la formation initiale et continue les enseignements sur l'épidémiologie, la surveillance et les moyens de la maîtrise de la résistance bactérienne ;
-  assurer une information sur l'épidémiologie locale et la politique antibiotique de l'établissement à chaque professionnel de santé présent dans l'hôpital (particulièrement à son arrivée).

Cette formation se situe à plusieurs niveaux :

- enseignement sur la prescription des antibiotiques et la résistance bactérienne délivrée aux étudiants en médecine et en pharmacie, aux infirmières, mais aussi aux autres professionnels (administration, responsables des soins infirmiers) ;
- formation des internes au début de chaque semestre (peut-être combinée avec celle sur la prévention de l'infection nosocomiale) et remise à cette occasion de documents sélectionnés ;
- formation des prescripteurs centrée sur leurs pratiques ;
- formation continue adaptée des correspondants locaux en antibiothérapie des services cliniques ;
- incitation des établissements à mettre en place des actions d'évaluation des pratiques permettant de s'assurer de l'efficacité des formations réalisées ;
- relais au sein des établissements (rôle de la CAI) des campagnes nationales ou régionales de sensibilisation au bon usage des antibiotiques.

Les firmes pharmaceutiques jouent un rôle important dans l'information relative aux antibiotiques ; la COMEDIMS et la CAI doivent s'assurer que cette information est conforme avec la charte de la visite médicale, et en accord avec les recommandations nationales et les actions de l'hôpital. Différentes formules sont envisageables, en particulier en privilégiant des réunions des membres de la CAI où sont invités les représentants des firmes pharmaceutiques concernées et les correspondants des services cliniques.

La réalisation et la communication des résultats d'enquêtes sur les pratiques en antibiothérapie, d'audits cliniques, le suivi de consommation d'antibiotiques contribuent à améliorer la qualité de la prise en charge des infections bactériennes.

4. Perspectives :

Ces recommandations ont été élaborées sur la base des connaissances actuelles, après analyse de la littérature disponible et concertation entre professionnels. Il apparaît que de nombreux problèmes restent à résoudre. En particulier, l'efficacité de certaines stratégies doit être évaluée correctement. Il est donc indispensable que des protocoles rigoureux et pertinents soient consacrés à ce type de recherche. Une meilleure connaissance nationale des consommations d'antibiotiques, l'impact des politiques d'utilisation des antibiotiques, y compris l'alternance des antibiotiques sur la résistance bactérienne, et la détection précoce des nouvelles résistances devraient faire l'objet de travaux prioritaires.

Il faut encourager la coordination nationale des structures institutionnelles en charge de la surveillance des résistances bactériennes, de la

consommation et du suivi du bon usage des antibiotiques. L'ensemble des professionnels et des institutions et sociétés savantes concernées par le bon usage des antibiotiques doivent se coordonner, et se donner les moyens de mettre en place et de suivre une véritable politique antibiotique à l'hôpital.

Les établissements doivent par ailleurs s'approprier et valoriser les outils existants mis à leur disposition, qui leur permettent de mettre en œuvre dès maintenant une politique antibiotique locale tenant compte des recommandations existantes et de l'écologie locale. L'harmonisation de ces outils permettra une comparaison pertinente et une amélioration de l'usage des antibiotiques au niveau local, régional, national et international. [225]

Conclusion :

Les intégrons sont des structures génétiques très impliquées dans la résistance aux antibiotiques. Malgré leur plateforme fonctionnelle assez simple, les récents travaux ont montré la complexité à la fois des processus de recombinaison et des processus de régulation ; d'acquisition et d'expression des cassettes. Les intégrons constituent donc un support génétique capable d'assurer à la bactérie, avec un coût énergétique minime, une importante plasticité qui lui offre de formidables capacités d'adaptation et d'évolution.

La pression de sélection induite par l'utilisation des antibiotiques semble avoir créé un cercle vicieux. Dans un premier temps, sélection au sein des flores commensales de bactéries, et notamment *Echerichia coli*, porteuses d'intégrons. Dans un deuxième temps, transfert de ces intégrons aux souches pathogènes, ce qui induit une augmentation de la résistance aux antibiotiques, avec des souches pathogènes pouvant porter, via ces intégrons, de plus en plus de gènes de résistances, dont les gènes de résistance les plus récents tel qnr, les CTX-M ou les carbapénémases. Puis en troisième temps, augmentation de la prescription d'antibiotiques du fait de cette multirésistance. Ce qui augmente la pression de sélection en antibiotiques. . . faisant revenir le cercle à son point de départ.

Briser ce cercle semble être devenu problématique, et nécessitera très probablement l'association, d'une part, d'un contrôle maximum de la prescription des antibiotiques et, d'autre part, le développement de stratégies parallèles, comme la vaccination ou encore les peptides antimicrobiens.

Résumé :

Titre : Intégrons : structure et épidémiologie

Auteur : Ibtissam Samine

Mots clés : Intégrons- Structure- Fonctionnement- Epidémiologie

Les intégrons constituent la structure génétique la plus efficace connue du monde bactérien dans le domaine de l'émergence et de la dissémination de la résistance aux antibiotiques. Les trois constituants fondamentaux de l'intégron sont le gène *intI*, qui encode pour une intégrase de la famille des tyrosines recombinantes, le site de recombinaison primaire *attI* et un promoteur qui contrôlera le niveau de transcription des gènes qui seront intégrés.

Grâce à l'activité de l'intégrase *IntI*, les intégrons sont de véritables pièges pour tous les gènes de résistance passant à leur portée. Ce sont donc les intégrons qui sont au premier plan de la dissémination et de l'expression des gènes de résistance les plus récents : la résistance plasmidique aux quinolones (*qnr*), les bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) émergentes (CTX-M) et la résistance à l'imipénème (carbapénémases). La majorité des intégrons médiant la résistance aux antibiotiques appartient aux intégrons de classe 1.

Ces intégrons de classe 1 sont retrouvés aussi bien au sein des souches cliniques qu'au sein des souches commensales, notamment chez *Escherichia coli*. La prévalence de ces intégrons semble augmenter avec la pression de sélection en antibiotique, avec une forte prévalence de ces structures au sein des souches isolées des milieux hospitaliers.

L'association des intégrons avec la multirésistance aux antibiotiques et la corrélation entre la pression de sélection en antibiotiques et la prévalence en intégrons, sont des arguments forts pour essayer de contrôler au maximum la prescription en antibiotiques.

ملخص:

العنوان: المدمجات: البنية و علم الالوبئة

الكاتب: ابتسام سمين

الكلمات الاساسية: المدمجات- البنية- العمل الوظيفي- علم الالوبئة

تمثل المدمجات التركيبية الجينية الأكثر فعالية المعروفة للعالم البكتيري في مجال انتشار مقاومة المضادات الحيوية. يتكون المدمج من ثلاث مكونات أساسية: المورثة إن ت التي ترمز إلى أنزيم الإدماج الذي ينتمي إلى عائلة التيروزين المركبة وموقع التركيب اط ط إ و منظم يراقب مستوى النسخ للجينات التي سُدْمَج.

بفضل نشاط أنزيم الإدماج إن ط ، تعتبر المدمجات فعا حقيقيا لكل جينات المقاومة التي تمر في متناولها. تحتل المدمجات إذا؛ المرتبة الأولى في انتشار و تعبير جينات المقاومة الأكثر حداثة مثل المقاومة البلاسميدية للكينولون (ك ن ر) و البيطالكطماز ذات الطيف الواسع المنتشرة و مقاومة الإميبيينيم (كغبيبينيماز). إن معظم المدمجات المسببة لمقاومة المضادات الحيوية تنتمي إلى مدمجات الصنف الأول.

لقد وُجدت هذه المدمجات (مدمجات الصنف الأول) في السلالات السريرية كما وجدت في السلالات المتعايشة خاصة عند إيشيغي شيا كولي. ويبدو أن انتشار هذه المدمجات يتصاعد مع ضغط اختيار المضادات الحيوية؛ مع انتشار قوي لهذه البنيات داخل السلالات المعزولة في المستشفيات.

إن اقتران المدمجات بتعدد المقاومات للمضادات الحيوية و ارتباط انتشارها بضغط اختيار المضادات الحيوية تشكل دلائل قوية لمحاولة؛ و إلى حد أقصى؛ مراقبة الإرشادات إلى استعمال المضادات الحيوية.

Références bibliographiques :

- [1] Courvalin P. Evolution de la résistance aux antibiotiques. Med Sci (Paris) 1997;13:925–6.

- [2] Roy PH. Dissémination de la résistance aux antibiotiques : le génie génétique à l'œuvre chez les bactéries. Med Sci (Paris) 1997;13:927–33.

- [3] Stokes HW, Hall RM. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. Mol Microbiol 1989;3:1669–83.

- [4] Courvalin P, Philippon A. Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne aux agents antibactériens. In : le Minor L, Veron M. Bactériologie médicale. Flammarion 1989 : 332-55.

- [5] Zyani Z. Contribution à l'étude de l'antibiorésistance d'*E. Coli* d'origine aviaire au Maroc. Thèse Doct Méd Vét 1992.

[6] Mainardi JL, Goldstein FW, Gutmann L. Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. Editions techniques, Encycl Méd Chir (Elsevier-Paris), Maladies infectieuses, 8-006-N-10 1996, 8p.

[7] Kéridou A. Antibiorésistance acquise. Thèse Doct Pharmacie 2000.

[8] Neuman M. Choix de l'anti-infectieux en fonction des résistances bactériennes, virales ou parasitaires. Anti-infectieux : règles pratiques d'utilisation optimale 1992, Masson : 77-98.

[9] Roy PH. Dissémination de la résistance aux antibiotiques : le génie génétique à l'œuvre chez les bactéries. Med Sci 1997,13, 8/9:927–33.

[10] Cavallo JD. Les résistances aux antibiotiques : L'impasse ? Afrique Medecine & Santé 1998, 11/12 :32-6.

[11] Trieu-Cuot P, Poyart C. Visite guidée au cœur de l'arsenal bactérien. La Recherche 1998, 314 :62-6.

[12] Plesiat P, Zih-Zarifi I. Résistance par impérméabilité et par efflux chez les bacilles à Gram négatif. La Lettre de l'infectiologue 1996,XI, 16 :495-507.

[13] Bert F, Lambert-Zechovsky N. *Pseudomonas aeruginosa* : actualités sur la résistance aux β -lactamines et implications thérapeutiques. Antibiotiques 2000, 2 : 195-201.

[14] Philippon A. *Pseudomonas aeruginosa* : phénotype de résistance aux antibiotiques. Méd Mal Infect 1998, 28, n° spécial : 134-49.

[15] Köhler T, Pechère JC, Plésiat P. L'efflux actif : un phénomène de résistance bactérienne inquiétant. La Presse Médicale 1997, 26, 4 : 173-7.78.

[16] Poole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in Gram -negative bacteria. Antimicrob agents chemother 2000, 44, 9 : 2233-41.

[17] Roberts MC. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria of oral upper respiratory origin. Inter J Antimicrob agents 1998, 9 : 255-67.

[18] Sirot J. Evaluation de l'activité antibactérienne des antibiotiques in vitro. In : Le Minor L, Veron M. Bactériologie médicale 1989, Flammarion-Paris : 297-314.

[19] Martinez JL, Baquero F. Mutation frequencies and antibiotic resistance. Antimicrob agents Chemother 2000, 44,7 :1771-7.

[20] Ploy MC, Gassama A, Chainier D, Denis F. Les intégrons en tant que support génétique de la résistance aux antibiotiques. *Immuno-analyse & biologie spécialisée* 2005, 20 : 343-352.

[21] Hall RM, Collis CM. Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site-specific recombination. *Mol Microbiol* 1995;15:593-600.

[22] Rowe-Magnus DA, Mazel D. Integrons: natural tools for bacterial genome evolution. *Curr Opin Microbiol* 2001;4:565-9.

[23] Argos P, Landy A, Abremski K, Egan JB, Haggard-Ljungquist E, Hoess RH, et al. The integrase family of site-specific recombinases: regional similarities and global diversity. *EMBO J* 1986;5:433-40.

[24] Gopaul DN, Duyne GD. Structure and mechanism in site-specific recombination. *Curr Opin Struct Biol* 1999;9:14-20.

[25] Grainge I, Jayaram M. The integrase family of recombinase: organization and function of the active site. *Mol Microbiol* 1999;33:449-56.

[26] Messier N, Roy PH. Integron integrases possess a unique additional domain necessary for activity. *J Bacteriol* 2001;183:6699-706.

[27] Bouvier M, Demarre G, Mazel D. Integron cassette insertion: a recombination process involving a folded single strand substrate. *EMBO J* 2005;24:4356-67.

[28] MacDonald D, Demarre G, Bouvier M, Mazel D, Gopaul DN. Structural basis for broad DNA-specificity in integron recombination. *Nature* 2006;440:1157-62.

[29] Collis CM, Recchia GD, Kim MJ, Stokes HW, Hall RM. Efficiency of recombination reactions catalyzed by class 1 integron integrase IntI1. *J Bacteriol* 2001;183: 2535-42.

[30] Recchia GD, Stokes HW, Hall RM. Characterisation of specific and secondary recombination sites recognised by the integron DNA integrase. *Nucleic Acids Res* 1994;22:2071-8.

[31] Gravel A, Fournier B, Roy PH. DNA complexes obtained with the integron integrase IntI1 at the attI1 site. *Nucleic Acids Res* 1998; 26:4347-55.

[32] Collis CM, Kim MJ, Stokes HW, Hall RM. Binding of the purified integron DNA integrase IntI1 to integron- and cassette-associated recombination sites. *Mol Microbiol* 1998;29:477-90.

[33] Segal H, Francia MV, Lobo JM, Elisha G. Reconstruction of an active integron recombination site after integration of a gene cassette at a secondary site. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43: 2538-41.

[34] Hansson K, Skold O, Sundstrom L. Non-palindromic attI sites of integrons are capable of site-specific recombination with one another and with secondary targets. *Mol Microbiol* 1997;26:441-53.

[35] Hansson K, Sundström L, Pelletier A, Roy PH. IntI2 integron integrase in Tn7. *J Bacteriol* 2002; 184: 1712-21.

[36] Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, Nakashima K, Ito H, Ohsuka S, et al. PCR detection of metallo-beta-lactamase gene (blaIMP) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum beta-lactams. *J Clin Microbiol* 1996;34:2909-13.

[37] Laraki N, Galleni M, Thamm I, Riccio ML, Amicosante G, Frère JM, et al. Structure of In31, a blaIMP-containing *Pseudomonas aeruginosa* integron phyletically related to In5, which carries an unusual array of gene cassettes. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:890-901.

[38] Stokes HW, O’Gorman DB, Recchia GD, Parsekhian M, Hall RM. Structure and function of 59-base element recombination sites associated with mobile gene cassettes. Mol Microbiol 1997;26: 731-45.

[39] Fluit AC, Schmitz FJ. Class 1 integrons, gene cassettes, mobility, and epidemiology. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18: 761-70.

[40] Hall RM. Mobile gene cassettes and integrons: moving antibiotic resistance genes in gram-negative bacteria. Ciba Found Symp 1997;207:192-202 [discussion 202-5].

[41] Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution. Nat Rev Microbiol 2006;4:608-20.

[42] Bissonnette L, Champetier S, Buisson JP, Roy PH. Characterization of the nonenzymatic chloramphenicol resistance (cmlA) gene of the In4 integron of

Tn1696: similarity of the product to transmembrane transport proteins. J Bacteriol 1991;173:4493-502.

[43] Collis CM, Hall RM. Expression of antibiotic resistance genes in the integrated cassettes of integrons. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:155-62.

[44] Hanau-Berçot B, Podglajen I, Casin I, Collatz E. Intrinsic control element for translational initiation in class 1 integrons. Mol Microbiol 2002;44:119-30.

[45] Lévesque C, Brassard S, Lapointe J, Roy PH. Diversity and relative strength of tandem promoters for the antibiotic resistance genes of several integrons. Gene 1994;142:49-54.

[46] Peters ED, Leverstein-van Hall MA, Box AT, Verhoef J, Fluit AC. Novel gene cassettes and integrons. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2961-4.

[47] Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K, Ito H, Wacharotayankun R, Ohsuka S, et al. A novel integron-like element carrying the metalloβ-lactamase gene blaIMP. Antimicrob Agents Chemother 1995;39: 1612–5.

[48] Laraki N, Galleni M, Thamm I, Riccio ML, Amicosante G, Frere JM, et al. Structure of In31, a blaIMP-containing *Pseudomonas aeruginosa* integron phyletically related to In5 wich carries an unusual array of gene cassettes. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:890–901.

[49] Biskri L, Mazel D. Erythromycin esterase gene ere(A) is located in a functional gene cassette in an unusual class 2 integron. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3326–31.

[50] Sundstrom L, Roy P, Skold O. Site-specific insertion of three structural gene cassettes in transposon Tn7. *J Bacteriol* 1991;173:3025–8.

[51] Sundstrom L, Skold O. The dhfrI trimethoprim resistance gene of Tn7 can be found at specific sites in other genetic surroundigs. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:642–50.

[52] Ploy MC, Courvalin P, Lambert T. Characterization of In40 of *Enterobacter aerogenes* BM2688, a class 1 integron with two new gene cassettes, cmlA2 and qacF. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42: 2557–63.

[53] Rowe-Magnus DA, Mazel D. Resistance gene capture. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:483-8.

[54] Stokes HW, O’Gorman DB, Recchia GD, Parsekhian M, Hall RM. Structure and function of 59-base element recombination sites associated with mobile gene cassettes. *Mol Microbiol* 1997;26:731–45.

[55] Naas T, Mikami Y, Imai T, Poirel L, Nordmann P. Characterization of In53, a class 1 plasmid and composite transposon located integron of *Escherichia coli* which carries an unusual array of gene cassettes. *J Bacteriol* 2000;183:235-49.

[56] Skurnik D. Les intégrons : structure et épidémiologie. *Antibiotiques* 2009, 11 : 116-129.

[57] Boucher Y, Labbate M, Koenig JE, Stokes HW. Integrons: mobilizable platforms that promote genetic diversity in bacteria. *Trends Microbiol* 2007;15:301-9.

[58] Chainier D. Prévalence du portage digestif en intégrons de résistance aux antibiotiques chez l’homme et l’animal en Limousin, et dans les aux. Diplôme Ecole Pratique des Hautes Etudes 2008.

[59] Courvalin P. Plantes transgéniques et antibiotiques. *La Recherche* 1998, 309 : 36-40.

[60] Andremont A, Corpet D. Colonisation intestinale par les bactéries résistantes aux antibiotiques. Editions techniques, *Encycl. Méd. Chir.* (Elsevier-Paris), Maladies infectieuses, 8-001-A-10 1996, 5p.

[61] Guerin E, Cambray G, Sanchez-Alberola N, et al. The SOS response controls integron recombination. *Science* 2009; 324:1034.

[62] Erill I, Campoy S, Barbe J. Aeons of distress: an evolutionary perspective on the bacterial SOS response. *FEMS Microbiol Rev* 2007; 31:637-56.

[63] Kelley WL. Lex marks the spot: the virulent side of SOS and a closer look at the LexA regulon. *Mol Microbiol* 2006;62:1228-38.

[64] Baharoglu Z, Bikard D, Mazel D. Conjugative DNA transfer induces the bacterial SOS response and promotes antibiotic resistance development through integron activation. *PLoS Genet* 2010; 6:e1001165.

[65] Guerin E, Cambray G, Da Re S, et al. The SOS response controls antibiotic resistance by regulating the integrase of integrons. *Med Sci (Paris)* 2010;26:28-30.

[66] Jove T, Da Re S, Denis F, et al. Inverse correlation between promoter strength and excision activity in class 1 integrons. *PLoS Genet* 2010; 6: e1000793.

[67] Collis CM, Hall RM. Expression of antibiotic resistance genes in the integrated cassettes of integrons. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:155-62.

[68] Jacquier H, Zaoui C, Sanson-le Pors MJ, et al. Translation regulation of integrons gene cassette expression by the attC sites. *Mol Microbiol* 2009;72:1475-86.

[69] Hanau-Bercot B, Podglajen I, Casin I, et al. An intrinsic control element for translational initiation in class 1 integrons. *Mol Microbiol* 2002;44:119-30.

[70] Leverstein-van Hall MA, Blok MHE, Donders TAR, Paauw A, Fluit AC, Verhoef J. Multidrug resistance among Enterobacteriaceae is strongly associated

with the presence of integrons and is independent of species or isolate origin. J Infect Dis 2003;187(2):251-9.

[71] Partridge SR, Tsafnat G, Coiera E, et al. Gene cassettes and cassette arrays in mobile resistance integrons. FEMS Microbiol Rev 2009; 33:757-84.

[72] Hansson K, Sundstrom L, Pelletier A, et al. IntI2 integron integrase in Tn7. J Bacteriol 2002;184:1712-21.

[73] Lichtenstein C, Brenner S. Unique insertion site of Tn7 in the *E. coli* chromosome. Nature 1982;297:601-3.

[74] Wolkow CA, DeBoy RT, Craig NL. Conjugating plasmids are preferred targets for Tn7. Genes Dev 1996;10:2145-57.

[75] Biskri L, Mazel D. Erythromycin esterase gene ere(A) is located in a functional gene cassette in an unusual class 2 integron. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3326-31.

[76] Ramirez MS, Quiroga C, Centron D. Novel rearrangement of a class 2 integron in two non-epidemiologically related isolates of *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:5179-81.

[77] Ramirez MS, Pineiro S, Centron D. Novel insights about class 2 integrons from experimental and genomic epidemiology. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:699-706.

[78] Barlow RS, Gobius KS. Diverse class 2 integrons in bacteria from beef cattle sources. J Antimicrob Chemother 2006; 58:1133-8.

[79] Marquez C, Labbate M, Ingold AJ, et al. Recovery of a functional class 2 integron from an *Escherichia coli* strain mediating a urinary tract infection. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:4153-4.

[80] Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K, et al. A novel integron-like element carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1612-5.

[81] Shibata N, Doi Y, Yamane K, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria

isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. J Clin Microbiol 2003;41:5407-13.

[82] Correia M, Boavida F, Grosso F, et al. Molecular characterization of a new class 3 integron in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:2838-43.

[83] Poiriel L, Carattoli A, Bernabeu S, et al. A novel IncQ plasmid type harbouring a class 3 integron from *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2010;65:1594-8.

[84] Xu H, Davies J, Miao V. Molecular characterization of class 3 integrons from *Delftia* spp. J Bacteriol 2007;189:6276-83.

[85] Moura A, Henriques I, Smalla K, et al. Wastewater bacterial communities bring together broad-host range plasmids, integrons and a wide diversity of uncharacterized gene cassettes. Res Microbiol 2010;161:58-66.

[86] Clark CA, Purins L, Kaewrakon P, Focareta T, Manning PA. The *Vibrio cholerae* O1 chromosomal integron. Microbiology 2000;146:2605-12.

[87] Rowe-Magnus DA, Mazel D. The role of integrons in antibiotic resistance gene capture. *Int J Med Microbiol* 2002;292:115-25.

[88] Nield BS, Holmes AJ, Gillings MR, Recchia GD, Mabbutt BC, Nevalainen KM, et al. Recovery of new integron classes from environmental DNA. *FEMS Microbiol Lett* 2001;195:59-65.

[89] Holmes AJ, Holley MP, Mahon A, Nield B, Gillings M, Stokes HW. Recombination activity of a distinctive integron-gene cassette system associated with *Pseudomonas stutzeri* populations in soil. *J Bacteriol* 2003;185:918-28.

[90] Drouin F, Melancon J, Roy PH. The *IntI*-like tyrosine recombinase of *Shewanella oneidensis* is active as an integron integrase. *J Bacteriol* 2002;184:1811-5.

[91] Leon G, Roy PH. Excision and integration of cassettes by an integron integrase of *Nitrosomonas europaea*. *J Bacteriol* 2003; 185:2036-41.

[92] Ploy MC, Denis F, Courvalin P, et al. Molecular characterization of integrons in *Acinetobacter baumannii*: description of a hybrid class 2 integron. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2684-8.

[93] Tsakris A, Ikonmidis A, Spanakis N, et al. Characterization of In3Mor, a new integron carrying VIM-1 metallo-beta-lactamase and sat1 gene, from *Morganella morganii*. J Antimicrob Chemother 2007;59:739-41.

[94] Soto SM, Lobato MJ, Mendoza MC. Class 1 integron-borne gene cassettes in multidrug-resistant *Yersinia enterocolitica* strains of different phenotypic and genetic types. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:421-6.

[95] Stokes HW, Tomaras C, Parsons Y, et al. The partial 3' conserved segment duplications in the integrons In6 from pSa and In7 from pDGO100 have a common origin. Plasmid 1993; 30:39-50.

[96] Toleman MA, Bennett PM, Walsh TR. ISCR elements: novel gene-capturing systems of the 21st century? Microbiol Mol Biol Rev 2006; 70:296-316.

[97] Valverde A, Canton R, Galan JC, et al. In117, an unusual In0-like class 1 integron containing CR1 and bla(CTX-M-2) and associated with a Tn21-like element. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:799-802.

[98] Verdet C, Arlet G, Barnaud G, et al. A novel integron in *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis*, carrying the bla(DHA-1) gene and its regulator gene ampR, originated from *Morganella morganii*. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:222-5.

[99] Partridge SR, Hall RM. In34, a complex In5 family class 1 integron containing orf513 and dfrA10. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:342-9.

[100] Garnier F, Raked N, Gassama A, et al. Genetic environment of quinolone resistance gene qnrB2 in a complex sul1-type integron in the newly described *Salmonella enterica* serovar Keurmassar. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3200-2.

[101] Naas T, Mikami Y, Imai T, et al. Characterization of In53, a class 1 plasmid and composite transposon-located integron of *Escherichia coli* which carries an unusual array of gene cassettes. J Bacteriol 2001;183:235-49.

[102] Gassama A, Aidara-Kane A, Chainier D, et al. Integron-associated antibiotic resistance in enteroaggregative and enteroinvasive *Escherichia coli*. Microb Drug Resist 2004;10:27-30.

[103] Poirel L, Naas T, Guibert M, et al. Molecular and biochemical characterization of VEB-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase encoded by an *Escherichia coli* integron gene. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:573-81.

[104] Machado E, Canton R, Baquero F, et al. Integron content of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains over 12 years in a single hospital in Madrid, Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1823-9.

[105] Skurnik D, Le Menac'h A, Zurakowski D, et al. Integron-associated antibiotic resistance and phylogenetic grouping of *Escherichia coli* isolates from healthy subjects free of recent antibiotic exposure. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3062-5.

[106] Poirel L, Le Thomas I, Naas T, et al. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum betalactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:622-32.

[107] Preston KE, Radomski CC, Venezia RA. The cassettes and 3' conserved segment of an integron from *Klebsiella oxytoca* plasmid pACM1. *Plasmid* 1999;42:104-14.

[108] Ploy MC, Courvalin P, Lambert T. Characterization of In40 of *Enterobacter aerogenes* BM2688, a class 1 integron with two new gene cassettes, cmlA2 and qacF. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2557-63.

[109] Perilli M, Mezzatesta ML, Falcone M, et al. Class I integron-borne bla(VIM-1) carbapenemase in a strain of *Enterobacter cloacae* responsible for a case of fatal pneumonia. *Microb Drug Resist* 2008;14:45-7.

[110] Giakkoupi P, Tzouveleki LS, Tsakris A, et al. IBC-1, a novel integron-associated class A betalactamase with extended-spectrum properties produced by an *Enterobacter cloacae* clinical strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2247-53.

[111] Jeong SH, Lee K, Chong Y, et al. Characterization of a new integron containing VIM-2, a metallo-beta-lactamase gene cassette, in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:397-400.

[112] Yum JH, Yong D, Lee K, et al. A new integron carrying VIM-2 metallo-beta-lactamase gene cassette in a *Serratia marcescens* isolate. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:217-9.

[113] Bagattini M, Crispino M, Gentile F, et al. A nosocomial out-break of *Serratia marcescens* producing inducible Amp C-type beta-lactamase enzyme and carrying antimicrobial resistance genes within a class 1 integron. *J Hosp Infect* 2004;56:29-36.

[114] Rodriguez I, Rodicio MR, Mendoza MC, et al. Large conjugative plasmids from clinical strains of *Salmonella enterica* serovar Virchow contain a class 2 integron in addition to class 1 integrons and several non-integron associated drug resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1603-7.

[115] Ploy MC, Chainier D, Tran Thi NH, et al. Integron-associated antibiotic resistance in *Salmonella enterica* serovar *Typhi* from Asia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1427-9.

[116] Krauland MG, Marsh JW, Paterson DL, et al. Integron-mediated multidrug resistance in a global collection of nontyphoidal *Salmonella enterica* isolates. *Emerg Infect Dis* 2009;15:388-96.

[117] Casin I, Breuil J, Brisabois A, et al. Multidrug-resistant human and animal *Salmonella Typhimurium* isolates in France belong predominantly to a DT104 clone with the chromosome and integron-encoded beta-lactamase PSE-1. J Infect Dis 1999;179:1173-82.

[118] Dubois V, Parizano MP, Arpin C, et al. High genetic stability of integrons in clinical isolates of *Shigella* spp. of worldwide origin. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1333-40.

[119] Oh JY, Yu HS, Kim SK, et al. Changes in patterns of antimicrobial susceptibility and integron carriage among *Shigella sonnei* isolates from southwestern Korea during epidemic periods. J Clin Microbiol 2003;41:421-3.

[120] Pan JC, Ye R, Meng DM, et al. Molecular characteristics of class 1 and class 2 integrons and their relationships to antibiotic resistance in clinical isolates of *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri*. J Antimicrob Chemother 2006;58:288-96.

[121] Gassama-Sow A, Diallo MH, Boye CS, et al. Class 2 integron-associated antibiotic resistance in *Shigella sonnei* isolates in Dakar, Senegal. Int J Antimicrob Agents 2006;27:267-70.

[122] Gassama Sow A, Diallo MH, Gatet M, et al. Description of an unusual class 2 integron in *Shigella sonnei* isolates in Senegal (sub-Saharan Africa). *J Antimicrob Chemother* 2008;62:843-4.

[123] Naas T, Benaoudia F, Massuard S, et al. Integron-located VEB-1 extended-spectrum beta-lactamase gene in a *Proteus mirabilis* clinical isolate from Vietnam. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:703-11.

[124] Ferreira S, Paradela A, Velez J, et al. Carriage of qnrA1 and qnrB2, bla(CTX-M15), and complex class 1 integron in a clinical multiresistant *Citrobacter freundii* isolate. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;67:188-90.

[125] Bissonnette L, Roy PH. Characterization of In0 of *Pseudomonas aeruginosa* plasmid pVS1, an ancestor of integrons of multiresistance plasmids and transposons of Gram-negative bacteria. *J Bacteriol* 1992;174:1248-57.

[126] Dubois V, Poirel L, Marie C, et al. Molecular characterization of a novel class 1 integron containing bla(GES-1) and a fused product of aac3-Ib/aac6'-Ib' gene cassettes in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:638-45.

[127] Naas T, Poirel L, Karim A, et al. Molecular characterization of In50, a class 1 integron encoding the gene for the extended-spectrum beta-lactamase VEB-1 in *Pseudomonas aeruginosa*. FEMS Microbiol Lett 1999;176:411-9.

[128] Yan JJ, Hsueh PR, Lu JJ, et al. Characterization of acquired beta-lactamases and their genetic support in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Taiwan: the prevalence of unusual integrons. J Antimicrob Chemother 2006;58:530-6.

[129] Ruiz J, Navia MM, Casals C, et al. Integron-mediated antibiotic multiresistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Spain. Clin Microbiol Infect 2003;9:907-11.

[130] Turton JF, Kaufmann ME, Glover J, et al. Detection and typing of integrons in epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* found in the United Kingdom. J Clin Microbiol 2005;43:3074-82.

[131] Barbolla R, Catalano M, Orman BE, et al. Class 1 integrons increase trimethoprim-sulfamethoxazole MICs against epidemiologically unrelated *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:666-9.

[132] Toleman MA, Bennett PM, Bennett DM, et al. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes. *Emerg Infect Dis* 2007;13:559-65.

[133] Ramirez MS, Vargas LJ, Cagnoni V, et al. Class 2 integron with a novel cassette array in a *Burkholderia cenocepacia* isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4418-20.

[134] Amita, Chowdhury SR, Thungapathra M, et al. Class I integrons and SXT elements in El Tor strains isolated before and after 1992 *Vibrio cholerae* O139 outbreak, Calcutta, India. *Emerg Infect Dis* 2003;9:500-2.

[135] Ceccarelli D, Salvia AM, Sami J, et al. New cluster of plasmid located class 1 integrons in *Vibrio cholerae* O1 and a dfrA15 cassette-containing integron in *Vibrio parahaemolyticus* isolated in Angola. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50: 2493-9.

[136] Ahmed AM, Kawaguchi F, Shimamoto T. Class 2 integrons in *Vibrio cholerae*. *J Med Microbiol* 2006;55:643-4.

[137] Rajpara N, Patel A, Tiwari N, et al. Mechanism of drug resistance in a clinical isolate of *Vibrio fluvialis*: involvement of multiple plasmids and integrons. Int J Antimicrob Agents 2009;34:220-5.

[138] Schmidt AS, Bruun MS, Larsen JL, et al. Characterization of class 1 integrons associated with R-plasmids in clinical *Aeromonas salmonicida* isolates from various geographical areas. J Antimicrob Chemother 2001;47:735-43.

[139] L’Abee-Lund TM, Sorum H. Class 1 integrons mediate antibiotic resistance in the fish pathogen *Aeromonas salmonicida* worldwide. Microb Drug Resist 2001;7:263-72.

[140] Chang YC, Shih DY, Wang JY, et al. Molecular characterization of class 1 integrons and antimicrobial resistance in *Aeromonas strains* from foodborne outbreak-suspect samples and environmental sources in Taiwan. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;59:191-7.

[141] Lee MD, Sanchez S, Zimmer M, et al. Class 1 integron-associated tobramycin-gentamicin resistance in *Campylobacter jejuni* isolated from the broiler chicken house environment. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3660-4.

[142] Van Essen-Zandbergen A, Smith H, Veldman K, et al. Occurrence and characteristics of class 1, 2 and 3 integrons in *Escherichia coli*, *Salmonella* and *Campylobacter* spp. in the Netherlands. J Antimicrob Chemother 2007;59:746-50.

[143] Crespo O, Catalano M, Pineiro S, et al. Tn7 distribution in *Helicobacter pylori*: a selective paradox. Int J Antimicrob Agents 2005;25:341-4.

[144] Kadlec K, Kehrenberg C, Schwarz S. Molecular basis of resistance to trimethoprim, chloramphenicol and sulphonamides in *Bordetella bronchiseptica*. J Antimicrob Chemother 2005;56:485-90.

[145] Kadlec K, Wiegand I, Kehrenberg C, et al. Studies on the mechanisms of beta-lactam resistance in *Bordetella bronchiseptica*. J Antimicrob Chemother 2007;59:396-402.

[146] Martin C, Timm J, Rauzier J, et al. Transposition of an antibiotic resistance element in mycobacteria. Nature 1990;345:739-43.

[147] Nesvera J, Hochmannova J, Patek M. An integron of class 1 is present on the plasmid pCG4 from gram-positive bacterium *Corynebacterium glutamicum*. FEMS Microbiol Lett 1998;169:391-5.

[148] Tauch A, Gotker S, Puhler A, et al. The 27.8-kb R-plasmid pTET3 from *Corynebacterium glutamicum* encodes the aminoglycoside adenylyltransferase gene cassette aadA9 and the regulated tetracycline efflux system Tet 33 flanked by active copies of the widespread insertion sequence IS6100. Plasmid 2002;48:117-29.

[149] Liu MC, Wu CM, Liu YC, et al. Identification, susceptibility, and detection of integron-gene cassettes of *Arcanobacterium pyogenes* in bovine endometritis. J Dairy Sci 2009;92:3659-66.

[150] Agerso Y, Sandvang D. Class 1 integrons and tetracycline resistance genes in *Alcaligenes*, *Arthrobacter*, and *Pseudomonas* spp. isolated from pigsties and manured soil. Appl Environ Microbiol 2005;71:7941-7.

[151] Nandi S, Maurer JJ, Hofacre C, et al. Gram-positive bacteria are a major reservoir of Class 1 antibiotic resistance integrons in poultry litter. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:7118-22.

[152] Shi L, Zheng M, Xiao Z, et al. Unnoticed spread of class 1 integrons in Gram-positive clinical strains isolated in Guangzhou, China. *Microbiol Immunol* 2006;50:463-7.

[153] Xu Z, Shi L, Zhang C, et al. Nosocomial infection caused by class 1 integron-carrying *Staphylococcus aureus* in a hospital in South China. *Clin Microbiol Infect* 2007;13: 980-4.

[154] Xu Z, Li L, Alam MJ, et al. First confirmation of integron-bearing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Microbiol* 2008;57:264-8.

[155] Xu Z, Shi L, Alam MJ, et al. Integron-bearing methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in South China, 2001-2004. *FEMS Microbiol Lett* 2008;278:223-30.

[156] Xu Z, Li L, Shirtliff ME, et al. First report of class 2 integron in clinical *Enterococcus faecalis* and class 1 integron in *Enterococcus faecium* in South China. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:315-7.

[157] Rosser SJ, Young HK. Identification and characterization of class 1 integrons in bacteria from an aquatic environment. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:11-8.

[158] Henriques IS, Fonseca F, Alves A, et al. Occurrence and diversity of integrons and beta-lactamase genes among ampicillin-resistant isolates from estuarine waters. *Res Microbiol* 2006;157:938-47.

[159] Mukherjee S, Chakraborty R. Incidence of class 1 integrons in multiple antibiotic-resistant Gram-negative copiotrophic bacteria from the River Torsa in India. *Res Microbiol* 2006;157:220-6.

[160] Roe MT, Vega E, Pillai SD. Antimicrobial resistance markers of class 1 and class 2 integron-bearing *Escherichia coli* from irrigation water and sediments. *Emerg Infect Dis* 2003;9:822-6.

[161] Laroche E, Pawlak B, Berthe T, et al. Occurrence of antibiotic resistance and class 1, 2 and 3 integrons in *Escherichia coli* isolated from a densely populated estuary (Seine, France). *FEMS Microbiol Ecol* 2009;68:118-30.

[162] Stokes HW, Nesbo CL, Holley M, et al. Class 1 integrons potentially predating the association with tn402-like transposition genes are present in a sediment microbial community. *J Bacteriol* 2006;188:5722-30.

[163] Gillings M, Boucher Y, Labbate M, et al. The evolution of class1 integrons and the rise of antibiotic resistance. *J Bacteriol* 2008;190:5095-100.

[164] Schluter A, Szczepanowski R, Puhler A, et al. Genomics of IncP-1 antibiotic resistance plasmids isolated from wastewater treatment plants provides evidence for a widely accessible drug resistance gene pool. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31: 449-77.

[165] Moura A, Henriques I, Ribeiro R, et al. Prevalence and characterization of integrons from bacteria isolated from a slaughterhouse wastewater treatment plant. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1243-50.

[166] Li D, Yang M, Hu J, et al. Antibiotic-resistance profile in environmental bacteria isolated from penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river. *Environ Microbiol* 2009;11:1506-17.

[167] Ferreira da Silva M, Vaz-Moreira I, Gonzalez-Pajuelo M, et al. Antimicrobial resistance patterns in Enterobacteriaceae isolated from an urban wastewater treatment plant. *FEMS Microbiol Ecol* 2007;60:166-76.

[168] Zhang XX, Zhang T, Zhang M, et al. Characterization and quantification of class 1 integrons and associated gene cassettes in sewage treatment plants. *Appl Microbiol Biotechnol* 2009;82:1169-77.

[169] Gaze WH, Abdousslam N, Hawkey PM, et al. Incidence of class 1 integrons in a quaternary ammonium compound-polluted environment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1802-7.

[170] Wright MS, Baker-Austin C, Lindell AH, et al. Influence of industrial contamination on mobile genetic elements: class 1 integron abundance and gene cassette structure in aquatic bacterial communities. *ISME J* 2008;2:417-28.

[171] Nemergut DR, Martin AP, Schmidt SK. Integron diversity in heavy-metal-contaminated mine tailings and inferences about integron evolution. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:1160-8.

[172] Hardwick SA, Stokes HW, Findlay S, et al. Quantification of class 1 integron abundance in natural environments using real time quantitative PCR. *FEMS Microbiol Lett* 2008;278:207-12.

[173] Gillings MR, Krishnan S, Worden PJ, et al. Recovery of diverse genes for class 1 integron-integrases from environmental DNA samples. *FEMS Microbiol Lett* 2008;287:56-62.

[174] Rosewarne CP, Pettigrove V, Stokes HW, et al. Class 1 integrons in benthic bacterial communities: abundance, association with Tn402-like transposition modules and evidence for coselection with heavy-metal resistance. *FEMS Microbiol Ecol* 2009;72:35-46.

[175] Goldstein C, Lee MD, Sanchez S, et al. Incidence of class 1 and 2 integrases in clinical and commensal bacteria from livestock, companion animals, and exotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:723-6.

[176] Duijkeren EV, Box AT, Schellen P, et al. Class 1 integrons in Enterobacteriaceae isolated from clinical infections of horses and dogs in the Netherlands. *Microb Drug Resist* 2005;11: 383-6.

[177] Vo AT, van Duijkeren E, Fluit AC, et al. Characteristics of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from horses. *Vet Microbiol* 2007;124:248-55.

[178] Diaz MA, Cooper RK, Cloeckaert A, et al. Plasmid-mediated high-level gentamicin resistance among enteric bacteria isolated from pet turtles in Louisiana. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:306-12.

[179] Ahmed AM, Motoi Y, Sato M, et al. Zoo animals as reservoirs of Gram-negative bacteria harboring integrons and antimicrobial resistance genes. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:6686-90.

[180] Dolejska M, Cizek A, Literak I. High prevalence of antimicrobial-resistant genes and integrons in *Escherichia coli* isolates from Black-headed Gulls in the Czech Republic. *J Appl Microbiol* 2007;103:11-9.

[181] Petersen A, Guardabassi L, Dalsgaard A, et al. Class I integrons containing a *dhfrI* trimethoprim resistance gene cassette in aquatic *Acinetobacter* spp. *FEMS Microbiol Lett* 2000;182:73-6.

[182] Jacobs L, Chenia HY. Characterization of integrons and tetracycline resistance determinants in *Aeromonas* spp. Isolated from South African aquaculture systems. *Int J Food Microbiol* 2007;114:295-306.

[183] Schmidt AS, Bruun MS, Dalsgaard I, et al. Incidence, distribution, and spread of tetracycline resistance determinants and integron-associated antibiotic

resistance genes among motile aeromonads from a fish farming environment. Appl Environ Microbiol 2001;67:5675-82.

[184] Barlow RS, Fegan N, Gobius KS. Integron-containing bacteria in faeces of cattle from different production systems at slaughter. J Appl Microbiol 2009;107:540-5.

[185] Vali L, Hamouda A, Hoyle DV, et al. Antibiotic resistance and molecular epidemiology of *Escherichia coli* O26, O103 and O145 shed by two cohorts of Scottish beef cattle. J Antimicrob Chemother 2007;59:403-10.

[186] Barlow RS, Pemberton JM, Desmarchelier PM, et al. Isolation and characterization of integron-containing bacteria without antibiotic selection. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:838-42.

[187] Rao S, Maddox CW, Hoiem-Dalen P, et al. Diagnostic accuracy of class 1 integron PCR method in detection of antibiotic resistance in *Salmonella* isolates from swine production systems. J Clin Microbiol 2008;46:916-20.

[188] Sunde M, Sorum H. Characterization of integrons in *Escherichia coli* of the normal intestinal flora of swine. Microb Drug Resist 1999;5:279-87.

[189] Roe MT, Byrd JA, Smith DP, et al. Class 1 and class 2 integrons in poultry carcasses from broiler house and poultry processing environments. J Food Prot 2003;66:1426-31.

[190] Yang H, Chen S, White DG, et al. Characterization of multiple-antimicrobial-resistant *Escherichia coli* isolates from diseased chickens and swine in China. J Clin Microbiol 2004;42:3483-9.

[191] Liebana E, Clouting C, Cassar CA, et al. Comparison of gyrA mutations, cyclohexane resistance, and the presence of class I integrons in *Salmonella enterica* from farm animals in England and Wales. J Clin Microbiol 2002;40:1481-6.

[192] Guerra B, Junker E, Schroeter A, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance in German *Escherichia coli* isolates from cattle, swine and poultry. J Antimicrob Chemother 2003;52:489-92.

[193] White DG, Zhao S, Sudler R, et al. The isolation of antibiotic-resistant *salmonella* from retail ground meats. N Engl J Med 2001;345:1147-54.

[194] Chen S, Zhao S, White DG, et al. Characterization of multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella* serovars isolated from retail meats. Appl Environ Microbiol 2004;70:1-7.

[195] Miko A, Pries K, Schroeter A, et al. Molecular mechanisms of resistance in multidrug-resistant serovars of *Salmonella enterica* isolated from foods in Germany. J Antimicrob Chemother 2005;56:1025-33.

[196] Sunde M. Prevalence and characterization of class 1 and class 2 integrons in *Escherichia coli* isolated from meat and meat products of Norwegian origin. J Antimicrob Chemother 2005;56:1019-24.

[197] Antunes P, Machado J, Sousa JC, et al. Dissemination amongst humans and food products of animal origin of a *Salmonella Typhimurium* clone expressing an integron-borne OXA-30 beta-lactamase. J Antimicrob Chemother 2004;54:429-34.

[198] Hoyle DV, Davison HC, Knight HI, et al. Molecular characterisation of bovine faecal *Escherichia coli* shows persistence of defined ampicillin resistant strains and the presence of class 1 integrons on an organic beef farm. Vet Microbiol 2006;115:250-7.

[199] Smith JL, Drum DJ, Dai Y, et al. Impact of antimicrobial usage on antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* strains colonizing broiler chickens. Appl Environ Microbiol 2007;73:1404-14.

[200] Skurnik D, Ruimy R, Andremont A, et al. Effect of human vicinity on antimicrobial resistance and integrons in animal faecal *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2006;57:1215-9.

[201] White PA, McIver CJ, Rawlinson WD. Integrons and gene cassettes in the enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2658-61.

[202] Yu HS, Lee JC, Kang HY, et al. Changes in gene cassettes of class 1 integrons among *Escherichia coli* isolates from urine specimens collected in Korea during the last two decades. J Clin Microbiol 2003;41:5429-33.

[203] Heir E, Lindstedt BA, Leegaard TM, et al. Prevalence and characterization of integrons in blood culture Enterobacteriaceae and gastrointestinal *Escherichia coli* in Norway and reporting of a novel class 1 integron-located lincosamide resistance gene. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004;3:12.

[204] Schmitz FJ, Hafner D, Geisel R, et al. Increased prevalence of class I integrons in *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, and *Enterobacter species*

isolates over a 7-year period in a German university hospital. J Clin Microbiol 2001;39:3724-6.

[205] Nijssen S, Florijn A, Top J, et al. Unnoticed spread of integron-carrying Enterobacteriaceae in intensive care units. Clin Infect Dis 2005;41:1-9.

[206] Martinez-Freijo P, Fluit AC, Schmitz FJ, et al. Many class I integrons comprise distinct stable structures occurring in different species of Enterobacteriaceae isolated from widespread geographic regions in Europe. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:686-9.

[207] Leverstein-van Hall MA, Block HE, Donders AR, et al. Multidrug resistance among Enterobacteriaceae is strongly associated with the presence of integrons and is independent of species or isolate origin. J Infect Dis 2003;187:251-9.

[208] Rao AN, Barlow M, Clark LA, et al. Class 1 integrons in resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp, US hospitals. Emerg Infect Dis 2006;12:1011-4.

[209] Solberg OD, Ajiboye RM, Riley LW. Origin of class 1 and 2 integrons and gene cassettes in a population-based sample of uropathogenic *Escherichia coli*. J Clin Microbiol 2006;44:1347-51.

[210] Daikos GL, Kosmidis C, Tassios PT, et al. Enterobacteriaceae bloodstream infections: presence of integrons, risk factors, and outcome. Antimicrob Agents Chemother 2007;51: 2366-72.

[211] Severino P, Magalhaes VD. Integrons as tools for epidemiological studies. Clin Microbiol Infect 2004;10:156-62.

[212] Leverstein-Van Hall MA, Paauw A, Box AT, et al. Presence of integron-associated resistance in the community is widespread and contributes to multidrug resistance in the hospital. J Clin Microbiol 2002;40:3038-40.

[213] Skurnik D, Bonnet D, Bernede-Bauduin C, et al. Characteristics of human intestinal *Escherichia coli* with changing environments. Environ Microbiol 2008;10:2132-7.

[214] Enne VI, Livermore DM, Stephens P, et al. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. Lancet 2001;357:1325-8.

[215] van der Veen EL, Schilder AG, Timmers TK, et al. Effect of long-term trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on resistance and integron prevalence in the intestinal flora: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in children. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1011-6.

[216] Dillon B, Thomas L, Mohmand G, et al. Multiplex PCR for screening of integrons in bacterial lysates. *J Microbiol Methods* 2005;62:221-32.

[217] Barraud O, Baclet MC, Denis F, et al. Quantitative multiplex real-time PCR for detecting class 1, 2 and 3 integrons. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1642-5.

[218] Rowe-Magnus D, Guerout AM, Mazel D. Super-integrons. *Res Microbiol* 1999;150:641–51.

[219] Rowe-Magnus DA, G. A, Ploncard P, Dychinco B, Davies J, Mazel D. The evolutionary history of chromosomal super-integrons provides an ancestry for multiresistant integrons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:652–7.

[220] Coleman N, Tetu S, Wilson N, Holmes A. An unusual integron in *Treponema denticola*. Microbiology 2004;150:3524–6.

[221] Clark C, Purins L, Kaewrakon P, Focareta T, Manning PA. The *Vibrio cholerae* O1 chromosomal integron. Microbiology 2000;146: 2605–12.

[222] Mazel D, Davies J. Gene capture in *Vibrio cholerae*: response. Trends Microbiol 1999;7:95.

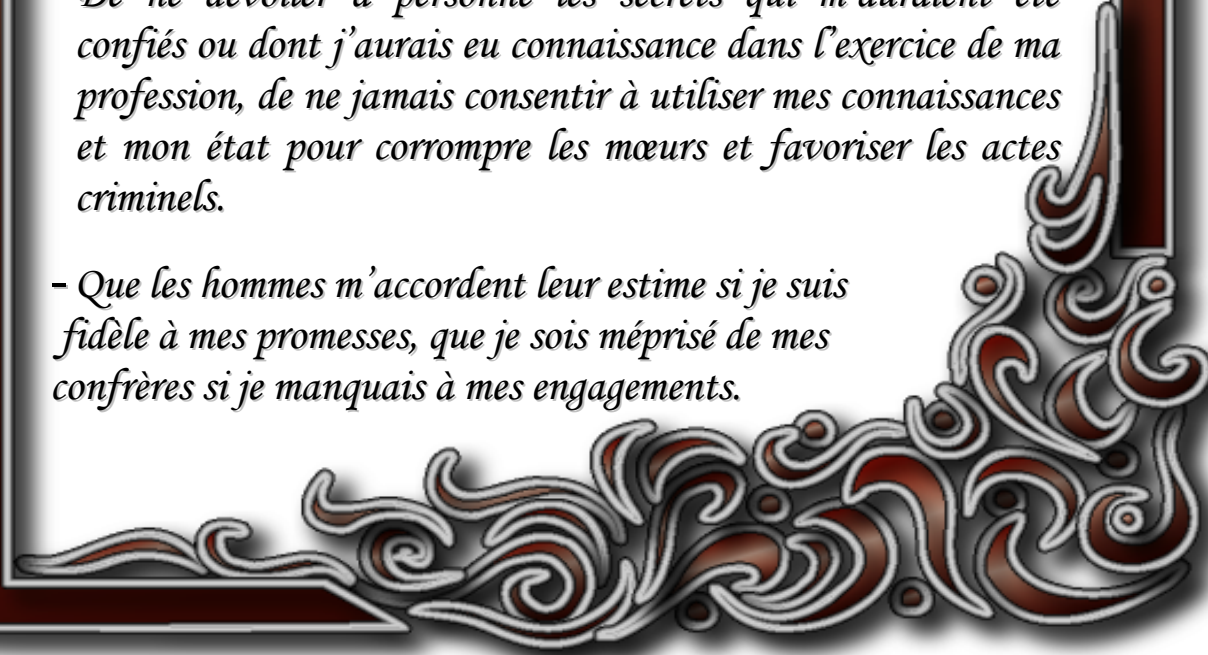
[223] Mazel D, Dychinco B, Webb VA, Davies J. A distinctive class of integron in the *Vibrio cholerae* genome. Science 1998;280:605–8.

[224] Mazel D. Integrons and the origin of antibiotic resistance gene cassettes. ASM News 2004;70:520–5.

[225] Haute Autorité de Santé France. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Médecine et maladies infectieuses 2009 ; 39 : 146–163.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

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

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم 70

سنة 2011

المدمجات:

البنية وعلم الأوبئة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة : ابتسام سمين

المزداة في 15 غشت 1984 بتازة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة
الكلمات الأساسية: المدمجات - بنية - عمل وظيفي - علم الأوبئة.
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد : ياسين سخسوخ

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية