

**UNIVERSITE DE STRASBOURG**  
**FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG**

**ANNEE : 2018**

**N° : 214**

**THESE**  
**PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE**  
**DOCTEUR EN MEDECINE**  
**Diplôme d'Etat**  
**Mention DES d'Anesthésie Réanimation**

**PAR**

**MOUNIER Ugo**

**Né le 26 décembre 1985 à Caen**

**l'Index de Bactéricidie : tentative d'établissement d'un nouveau paramètre  
dans la prise en charge des infections à entérobactéries résistantes**

**Président de thèse : Professeur MERTES Paul-Michel**

**Directeur de thèse : Docteur JEHL François**



1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- Asseuseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François

Edition MARS 2018  
Année universitaire 2017-2018

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**  
**Directeur général :**  
M. GAUTIER Christophe



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak      Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Hélène      Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047 (1) (8)	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04 Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRP6 CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETTZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS  CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01 Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil  
 \* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)  
 CU : Chef d'unité fonctionnelle  
 Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)  
 Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur  
 (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017  
 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017  
 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017  
 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	---	--------------------------

MO112	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>		
-------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : <b>Maladies infectieuses</b>
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 <b>Physiologie</b>
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - Virologie (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDEMI Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	<b>Bactériologie-virologie</b> Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo→15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : <b>Réanimation</b>
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	<b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)*  
BERTHEL Marc (Gériatrie)  
BORSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)  
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)  
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*  
BOUSQUET Pascal  
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*  
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)  
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)  
MULLER André (Thérapeutique)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94  
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01  
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12  
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95  
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10  
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16  
 BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004  
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017  
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95  
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03  
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99  
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10  
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02  
 BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99  
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86  
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15  
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15  
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95  
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12  
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16  
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00  
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98  
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11  
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17  
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17  
 DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87  
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13  
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10  
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02  
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016  
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009  
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13  
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04  
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97  
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03  
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14  
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06  
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04  
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009  
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98  
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17  
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11  
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011  
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04  
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06  
 KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87  
 KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97  
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95  
 KIRN André (Virologie) / 01.09.99  
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98  
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07  
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08  
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07  
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98  
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98  
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011  
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95  
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10  
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16  
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03  
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16  
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14  
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94  
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16  
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99  
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07  
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13  
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10  
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93  
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011  
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009  
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13  
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15  
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15  
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011  
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98  
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02  
 ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90  
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10  
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14  
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04  
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95  
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01  
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11  
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12  
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87  
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06  
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10  
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009  
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15  
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03  
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06  
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02  
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08  
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16  
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13  
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08  
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09  
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11  
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13  
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15  
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96  
 WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90

### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hauteplerre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Eisau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

**Remerciements :**

Je tiens à remercier le Dr François Jehl pour m'avoir guidé à travers la réalisation de ce travail, ainsi pour les discussions m'ayant permis d'en apprendre plus sur ce domaine passionnant qu'est la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Merci au Pr Paul-Michel Mertès d'avoir accepté la présidence du jury ainsi que pour son aide précieuse pour la réalisation de mon semestre à l'étranger.

Je remercie le Pr Vincent Castelain pour son enseignement aussi bien au lit du malade lors de mon semestre en réanimation médical, que théorique à l'université.

Je remercie le Pr Julien Pottecher de participer à ce jury de thèse ainsi que pour son implication dans notre formation tout au long du diplôme d'étude spécialisé.

Je tiens à remercier le Dr Angélique Chabaud pour son soutien lors de la mise en place et de la réalisation des manipulations. Ce travail n'aurait pu voir le jour sans elle et elle a su composer avec mes nombreuses erreurs de débutant.

Au Dr Margaret Macro pour son exemple dans ce qu'est l'excellence en médecine, son exemple donné à travers toutes ses années et sa relecture attentive.

Merci au Dr Kévin Cogne, le meilleur des co-internes pour ces moments passés ensemble en stage ou en garde.

Merci au Dr Vincent Thuet pour son aide indéfectible dans l'épreuve de la réalisation des formalités administratives.

A mon frère, pour la relecture de la traduction en anglais.

Et enfin à mon père, pour tout.

## TABLE DES MATIERES

I Introduction :	18
II Bactéries multi résistantes en réanimation :	18
1. Définitions :	18
2. Incidence :	19
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline SARM (ou methicilin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA) :	20
<i>Staphylococcus aureus</i> intermédiaire ou résistant à la vancomycine (ou Vancomycin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> VRSA et Vancomycin Intermediate <i>Staphylococcus aureus</i> VISA) :	20
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant au Linezolide, à la daptomycine et a la tygécycline :	20
Entérocoques résistant à la vancomycine/glycopeptides (ERV, ERG) :	21
<i>Streptococcus pneumoniae</i> de sensibilité diminuée ou résistant à la pénicilline :	21
Infections à bacilles Gram négatif multi résistants :	22
3. Conclusion.....	31
III Antibiothérapie en réanimation .....	31
Délai d’instauration de l’antibiothérapie :	32
Volume de distribution en réanimation :	32
Desescalade de l’antibiothérapie .....	35
Antibiothérapie des enterobactéries exprimant une BLSE.....	36
Evaluation de la sensibilité bacterienne .....	38
Bactériostase/Bactéricidie .....	38
L’évaluation de la sensibilité aux antibiotiques .....	40
IV L’Index de Bactéricidie .....	43
Introduction .....	43
Matériel et Méthode.....	44
Résultats.....	47

Figure 1 Concentration de prévention des mutants (Mutant Prevention Concentration ou MPC) et fenêtre de sélection des mutants (Mutant Selection Window ou MSW) d'après (111) .....	34
Figure 2 Résultats des CMI effectuées en microdilution pour les souches non carbapénémase. ....	47
Figure 3 Résultats CMI pour souches exprimant une carbapénémase. ....	48
Figure 4 Résultat Index de Bactéricide concernant les souches exprimant une BLSE ou une CHN et .....	49
Figure 5 Calcul de la droite de régression de l'Index de Bactéricide pour souches BLSE/CHN et aztréonam. ....	49
Figure 6 Résultat Index de Bactéricide concernant les souches exprimant une BLSE ou une CHN et céfépime. ....	50
Figure 7 Calcul de la droite de régression de l'Index de Bactéricide pour souches BLSE/CHN et céfépime. ....	51
Figure 8 Résultat Index de Bactéricide concernant les souches exprimant une BLSE ou une CHN et céfotaxime. ....	51
Figure 9 Calcul de la droite de régression de l'Index de Bactéricide pour souches BLSE/CHN et céfotaxime. ....	52
Figure 10 Résultat Index de Bactéricide concernant les souches exprimant une BLSE ou une CHN et ceftazidime. ....	53
Figure 11 Calcul de la droite de régression de l'Index de Bactéricide pour souches BLSE/CHN et ceftazidime. ....	54
Figure 12 Résultat Index de Bactéricide concernant les souches exprimant une BLSE une CHN ou une carbapénémase et ertapénème. ....	55
Figure 13 Calcul de la droite de régression de l'Index de Bactéricide pour souches BLSE/CHN/Carbapénémase et ertapénème. ....	56
Figure 14 Résultat Index de Bactéricide concernant les souches exprimant une BLSE une CHN ou une carbapénémase et imipénème. ....	57
Figure 15 Calcul de la droite de régression de l'Index de Bactéricide pour souches BLSE/CHN/Carbapénémase et imipénème. ....	58
Figure 16 Résultat Index de Bactéricide concernant les souches exprimant une BLSE une CHN ou une carbapénémase et méropénème. ....	59
Figure 17 Calcul de la droite de régression de l'Index de Bactéricide pour souches BLSE/CHN/Carbapénémase et méropénème. ....	60
Figure 18 Résultat Index de Bactéricide concernant les souches exprimant une BLSE ou une CHN vis-à-vis de la Tazocilline. ....	61
Figure 19 Calcul de la droite de régression de l'Index de Bactéricide pour souches BLSE/CHN et Tazocilline. ....	61
Figure 20 Calcul de la droite de régression de l'Index de Bactéricide pour toutes les souches et tous les antibiotiques. ....	62

## I INTRODUCTION :

La prise en charge des infections à bactéries multi-résistantes (BMR) est un défi quotidien pour le réanimateur (1,2). En effet l'infection à bactérie multi-résistante, quel que soit le contexte : choc septique, bactériémie... est un facteur indépendant de mortalité étant donné la plus grande proportion d'antibiothérapie inadaptée, critère elle-même de mauvais pronostic (3,4).

La part des bactéries multi-résistantes dans l'épidémiologie des infections en réanimation ne cesse de croître, malgré l'arsenal mis en place pour y faire face, avec à la clé un impact considérable sur la morbidité, la mortalité et les coûts (5). Pour les plus pessimistes, la bataille peut sembler perdue d'avance étant donné l'admission de patients en réanimation avec un nombre croissant de comorbidités et de traitements antibiotiques préalables successifs, la multiplication des va et vient des patients entre le communautaire et l'hospitalier ou encore simplement l'augmentation des échanges mondiaux (1,6).

Pour faire face à l'émergence croissante des BMR, la première solution a été celle du développement de nouvelles classes d'antibiotiques afin de contourner ces phénomènes de résistance. Néanmoins, dans un second temps, la raréfaction du lancement de nouveaux antibiotiques a rendu nécessaire de trouver d'autres moyens de pallier ce manque. Les prescripteurs ont donc appris à mieux utiliser les antibiotiques à leur disposition, développant ainsi, notamment, les concepts de pharmacocinétique/pharmacodynamique actuellement enseignés (7).

En parallèle du développement de ces concepts, des efforts ont été faits pour la réduction de la durée des antibiothérapies, afin de diminuer la pression de sélection, la détection précoce des bactéries multi-résistantes et l'isolement des patients porteurs (8-10). On pourrait aussi citer la décontamination sélective dans certaines indications particulières ou encore la surveillance épidémiologique des services de réanimation.

Le travail présenté ici s'inscrit dans cette démarche visant à trouver des solutions annexes à l'antibiothérapie seule afin de faire face aux infections à germes multi-résistants en réanimation. Nous nous sommes interrogés sur la possibilité de prédire, via les moyens utilisés de manière routinière en laboratoire que sont la concentration minimale inhibitrice (CMI) et les seuils de sensibilités déterminés par le European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST), la bactéricidie d'un couple antibiotique/entérobactérie multi-résistante. L'idée étant qu'à paramètres égaux (sensibilité, site de diffusion, toxicité, allergies du patient, volume de distribution...) il pourrait être avantageux d'utiliser l'antibiotique le plus bactéricide in vitro parmi un choix (souvent restreint) d'antibiotiques actifs. Et ce d'autant que le traitement optimal de ces souches n'est encore pas connu à ce jour (11).

## II BACTERIES MULTI RESISTANTES EN REANIMATION :

### 1. DEFINITIONS

La résistance est la possession par une bactérie de n'importe quel mécanisme de résistance à un antibiotique. On peut y ajouter le qualificatif faible niveau ou haut niveau (12).

La résistance clinique survient lorsqu'il est improbable d'obtenir une guérison même à un antibiotique donné à dose maximale. Actuellement les seuils de sensibilités donnés par l'Eucast intègrent cette donnée mais il existe toujours une possibilité de résistance clinique alors même qu'il n'y a pas de résistance microbiologique.

C'est cet aspect qui est abordé par le qualificatif de sensibilité intermédiaire lorsqu'une souche bactérienne a une réponse variable à une antibiothérapie mais peut-être éliminée via une augmentation de la posologie (12).

En pratique clinique la résistance est mesurée *in vitro* par différentes techniques, de la mesure de la concentration minimale inhibitrice (CMI) en macro-dilution, technique de référence, à des techniques beaucoup plus modernes comme la recherche des carbapénèmases via Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectroscopy (MALDI-TOF MS) (12,13). Nous y reviendrons par la suite en nous focalisant sur la technique de référence.

La multi-résistance (multi drug resistance en anglais ou MDR) bien que terme très fréquemment employé n'a pas de définition internationale consensuelle hormis pour *Mycobacterium tuberculosis*, bactérie dont l'importance épidémiologique en réanimation est bien moindre que les entérobactéries ou les bactéries cocci Gram positif (4,14,15). Pour la plupart des auteurs une bactérie multi-résistante est une bactérie ayant une résistance à au moins une classe d'antibiotiques. Cette absence de définition consensuelle peut poser problème vis-à-vis du recensement des infections à bactéries multi-résistantes, mais en pratique clinique les germes multi-résistants étant souvent les mêmes le problème ne se pose que modérément.

Il existe toutefois une classification d'un groupe d'expert international, ayant pour but d'harmoniser les pratiques qui classe les bactéries en multi-résistantes, extrêmement résistantes et pan-résistantes en fonction de la résistance à certains antibiotiques ou classes d'antibiotiques mais cette classification n'a été reprise par aucune société savante à notre connaissance (16).

Le caractère MDR d'une bactérie peut être inné tel que les bêta-lactamases AmpC des entérobactéries ainsi que de nombreux systèmes d'efflux, ou acquis via échange de matériel génétique par transduction, transformation, conjugaison ou mutation chromosomique (17).

Lorsque l'on parle de bactérie multi-résistante en réanimation on entend souvent les bactéries suivantes de façon non exclusive : staphylococcus aureus méthicilline résistant (SARM), enterococcus résistants à la vancomycine (ERV) et les groupes des bactéries Gram négatif au sein duquel on distingue les entérobactéries (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*..), les Pseudomonas et les germes non fermentaires comme les *Acinetobacter baumannii*.

## 2. INCIDENCE :

L'incidence des infections à bactéries multi-résistantes en réanimation est variable, selon le lieu, le temps et les méthodes de détection. Cette différence s'explique par des causes complexes telles que le mode de diagnostic (quel est le mode d'évaluation de la sensibilité utilisé ? est-ce une infection ou une colonisation chez un patient par ailleurs fébrile ?), la façon de comptabiliser les infections, la prévalence du portage dans la population générale et dans la population hospitalière, les mesures de préventions mises en place pour y pallier, la gestion des dispositifs intravasculaires, les comorbidités des patients ou encore la pression de sélection induite par les antibiothérapies mises en place à la fois en médecine vétérinaire, communautaire ou à l'hôpital. Ceci explique que certains services de réanimation soient plus concernés que d'autres par certaines bactéries multi-résistantes et ce possiblement au sein du même hôpital. Nous présenterons ici par ordre chronologique d'apparition les principales bactéries exprimant des résistances multiples à des antibiotiques qui de par leur nombre ou l'étendue de leur résistance posent problème en réanimation.

*STAPHYLOCCOCUS AUREUS* RESISTANT A LA METHICILLINE SARM (OU METHICILIN RESISTANT *STAPHYLOCCOCUS AUREUS* MRSA) :

L'incidence des infections à SARM est extrêmement variable suivant les pays puisqu'elle peut atteindre plus de 64% de l'incidence des infections en réanimation aux Etats-Unis alors que dans certains pays européens comme l'Islande ou les Pays-Bas l'incidence est uniquement de 1% (18). L'étude Extended Prevalence of Infection in Intensive Care II retrouve, elle, une incidence des infections à SARM en réanimation de 8,7% en Europe de l'ouest contre 17,5% en Amérique du Nord et 20% en Afrique (19).

L'étude CAN-ICU plus récente (années 2005-2006) retrouve une incidence de 4,7% de SARM (22,3% des isolats de *S. aureus*) sur l'ensemble de toutes les bactéries isolées en réanimation mais l'épidémiologie y est considérablement différente puisqu'en Amérique du Nord les infections communautaires à SARM sont courantes, contrairement à la situation en Europe (20).

La France se situe à mi-chemin entre l'Europe du Nord et l'Europe du sud, avec une incidence des infections à *Staphylococcus aureus* en réanimation de 13,5% parmi lesquels 15,2% sont résistants à la méthicilline (contre 48,7% en 2004) d'après les données du réseau Réa Raisin (21). Bien que représentant une part non négligeable des infections en réanimation l'incidence des infections à SARM diminue progressivement sous l'effet de la prise de conscience des cliniciens, des mesures d'isolements et d'hygiènes mises en place, de la surveillance et du retrait des dispositifs intra vasculaires, source d'infection, et de la réduction des durées d'antibiothérapie (22).

*STAPHYLOCCOCUS AUREUS* INTERMEDIAIRE OU RESISTANT A LA VANCOMYCINE (OU VANCOMYCIN RESISTANT *STAPHYLOCCOCUS AUREUS* VRSA ET VANCOMYCIN INTERMEDIATE *STAPHYLOCCOCUS AUREUS* VISA) :

Suite à la dissémination mondiale des souches de SARM et à l'utilisation de glycopeptides pour les combattre, des souches intermédiaires ou résistantes à la vancomycine ont commencé à apparaître au cours des années 1980. Si les souches VRSA (pour lesquelles la CMI est supérieure à 32mg/l concernant la Vancomycine) dans la population générale sont rares (pas de cas décrit en France) il n'en est pas de même pour les souches VISA (pour lesquelles la CMI de la vancomycine est comprise entre 1 et 2 mg/l) avec une incidence de 0,5% de souche de *Staphylococcus aureus* isolées en réanimation selon le réseau Réa raisin (21). Le problème posé par les *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire à la vancomycine est le recouvrement entre la population sauvage et la population de résistance intermédiaire à la vancomycine concernant les concentration minimale inhibitrice vis-à-vis de la vancomycine, raison pour laquelle le seuil de concentration critique de la vancomycine reste à 2mg/l selon l'EUCAST, afin d'éviter de classer comme résistant une souche sauvage.

Il y a très peu de données dans la littérature internationale concernant l'incidence des infections à VISA en réanimation, phénomène à l'heure actuelle sous surveillance (23). L'étude CAN-ICU de 2006 ne retrouvait aucun isolat résistant à la vancomycine mais les données datent de 2005-2006 (20).

*STAPHYLOCCOCUS AUREUS* RESISTANT AU LINEZOLIDE, A LA DAPTOMYCINE ET A LA TYGECYCLINE :

La résistance de *Staphylococcus aureus* au Linezolide est apparue peu de temps après sa commercialisation de même que pour la daptomycine et la tygécycline. Les résistances de *Staphylococcus aureus* peuvent être source de difficultés dans certains cas mais l'étendue de leur impact en réanimation est très mal connue du fait de la faible incidence et du peu de publications sur le sujet (14).

Les données concernant l'incidence de ces résistances en réanimation sont limitées et concernent quelques épidémies localisées, le plus souvent circonscrites par des mesures rigoureuses d'isolement et d'hygiène (24).

#### ENTEROCOQUES RESISTANT A LA VANCOMYCINE/GLYCOPEPTIDES (ERV, ERG) :

Les entérocoques sont une source croissante d'infections nosocomiales du fait du vieillissement de la population. Ils sont naturellement résistants aux céphalosporines, via une protéine liant la pénicilline, à la clindamycine pour *Enterococcus faecalis* et aux aminosides en monothérapie, mais une combinaison de bêta-lactamine et d'aminoside peut restaurer une activité sur certaines souches(25). On comprend donc que l'augmentation de l'incidence des traitements antibiotique par céphalosporines, notamment de troisième génération, puisse sélectionner ces souches naturellement résistantes. Le problème posé en milieu hospitalier est principalement celui des *Enterococcus faecium* majoritairement résistants à la pénicilline et pouvant de surcroît être résistants à la vancomycine laissant alors peu de possibilités thérapeutiques. *Enterococcus faecalis* est lui majoritairement sensible à la pénicilline posant donc moins de problèmes thérapeutiques.

La résistance aux glycopeptides est logiquement apparue à la fin des années 1980 lorsque, pour faire face aux SARM, les prescripteurs ont de plus en plus utilisé cette classe d'antibiotiques.

L'étude EPIC II rapporte une incidence des infections à Entérocoques (*faecalis* et *faecium* confondus) résistants aux glycopeptides en réanimation de 4,2% en Europe de l'ouest, de 2,1% en Amérique centrale et de 4,9% en Océanie (19).

Aux Etats-Unis, où les recommandations préconisent l'utilisation large de vancomycine en probabliste pour lutter contre les infections à SARM, les entérocoques résistants ou intermédiaires aux glycopeptides sont un problème de santé publique puisqu'ils représentent 30% des souches d'entérocoques isolées dans le cadre d'infections nosocomiales.

En Europe les données de l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) trouvent une incidence d'infection à ERG inférieure à 1% en France, comprise entre 5 et 10% en Allemagne et entre 25 et 50% en Roumanie et en Grèce, mais il s'agit de données concernant tous les services hospitaliers et donc non spécifiques aux services de réanimation (26).

En France le réseau (21) rapporte une résistance aux glycopeptides (sensibilité intermédiaire ou résistant) de 2% sur l'année 2016 (21).

#### *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* DE SENSIBILITE DIMINUEE OU RESISTANT A LA PENICILLINE :

Alors que la situation pouvait sembler préoccupante il y a une quinzaine d'année au point d'influer sur les recommandations concernant la prise en charge des méningites bactériennes, la résistance de *Streptococcus pneumoniae* ne pose plus actuellement un problème majeur en thérapeutique chez les enfants depuis l'introduction de la vaccination anti-pneumococque. Bien sûr les infections invasives à Streptococque et notamment *S. pneumoniae* en réanimation ont toujours le même degré de gravité, mais ce dernier est lié à la virulence des souches et au terrain (alcoolisme, immunodépression, splénectomie...) plus qu'à la résistance aux antibiotiques (27).

La part des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline est certes toujours conséquente avec 26% des souches isolées en 2016 en France, toutes origines confondues, de sensibilité diminuée à la

pénicilline et une souche résistante à la pénicilline. Lorsque l'on s'intéresse à la diminution de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime l'incidence est respectivement de 3,2 et 9,8% (28).

Le rapport de 2016 du centre national de référence du pneumocoque trouve un taux stable de multi-résistance en France 2003, défini par une résistance à au moins 3 antibiotiques parmi les suivants : pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol, chez 17% des souches étudiées (recueillies aussi bien en communautaire qu'en hospitalier). Cette multi-résistance a cependant peu d'implications cliniques au vu des antibiotiques testés puisqu'il existe des alternatives efficaces en réanimation (28).

Les *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée ou résistant à la pénicilline n'ont donc pas une incidence majeure sur la prise en charge des patients dans les services de réanimations français. La situation est différente dans les pays ayant une prescription d'antibiotiques moins contrôlée et ne proposant pas pour la vaccination les différents vaccins anti-streptococciques disponibles (29).

Le réseau Réa Raisin ne mentionne aucune infection à *Streptococcus pneumoniae* résistant dans son rapport concernant l'année 2016 (21).

#### INFECTIONS A BACILLES GRAM NEGATIF MULTI RESISTANTS :

La part des infections à bacilles Gram négatif multi-résistants en réanimation est en constante augmentation et pose un véritable problème de santé publique en termes de coût, d'échec de traitements, de morbidité et de mortalité. Cette tendance touche tous les pans de la médecine, qu'elle soit communautaire, d'établissement de soin ou hospitalière mais particulièrement les services de réanimation (30). Alors que la situation concernant les infections à cocci Gram positif en réanimation semble se stabiliser, les infections à bacilles à Gram négatif posent des problèmes allant jusqu'à l'impossibilité thérapeutique chez des patients par ailleurs immunodéprimés.

Les données épidémiologiques les concernant sont donc beaucoup plus fournies.

Une grande étude réalisée entre 2009 et 2011 dans des services de réanimation ou non, américains et européens, et ayant collecté 6848 échantillons, trouvait une incidence préoccupante des résistances bactériennes chez les bacilles Gram négatif. Parmi ceux-ci *Escherichia coli* était identifié chez 21% des patients de réanimation, suivi de *Klebsiella* spp. dans 19% des cas, de *Pseudomonas aeruginosa* dans 17,6% des cas, d'*Enterobacter* spp. dans 7,9% des cas, suivis par *Serratia* spp., *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter* spp., et *Proteus mirabilis*. L'incidence des résistances aux antibiotiques était supérieure concernant les souches issues de prélèvements réalisés en service de réanimation par rapport à celles issues de prélèvement issus des autres services de soin (31).

#### *ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BETA-LACTAMASE A SPECTRE ELARGI (BLSE OU ESBL EN ANGLAIS).*

On rappellera que les bêta-lactamases, famille hétérogène, sont des enzymes bactériennes ayant la capacité à hydrolyser un grand nombre de pénicillines et de céphalosporines. Le support génétique de ces enzymes peut être soit chromosomique, soit plasmidique, ce qui a une implication vis-à-vis de leur capacité à être transmises horizontalement. Elles sont principalement produites par les entérobactéries et en premier lieu *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*, mais aussi par des bacilles non fermentaires

tels qu'*Acinetobacter baumannii*, ou encore par *Pseudomonas aeruginosa*, sont le plus souvent d'origine plasmidique. Les bêta-lactamases peuvent être classées de différentes façons : selon leur configuration moléculaire, c'est la classification d'Amber (classes A à D) ou encore selon leur substrat ou leur réponse aux inhibiteurs de bêta-lactamase (32). Actuellement les bêta-lactamases à spectre étendu les plus courantes sont les CTX-M (pour cefotaximase-Munich) dont il existe plus de 90 types différents et qui dérivent toutes de la bêta-lactamase chromosomique d'espèces du genre *Kluyvera* (33).

Les mutations génétiques à l'origine des BLSE élargissent le spectre de ces enzymes et touchent également les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération comme le ceftazidime et le cefotaxime ainsi que l'aztréonam. Elles n'ont en revanche, pour la majorité d'entre elles, pas ou peu d'activité hydrolytique sur les céphamycines et sur les carbapénèmes, entraînant une augmentation de la prescription de ces classes d'antibiotiques (32,34,35). La restauration de l'activité in vitro par les inhibiteurs de bêta-lactamase tels que le clavulanate ou le sulbactam (aspect en « bouchon de champagne ») sert en routine pour l'identification des BLSE en bactériologie (25).

Lorsque l'on s'intéresse à la part des bactéries produisant une bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE), définie comme ayant une concentration minimale inhibitrice >2 µ/ml (critères américains du Clinical and Laboratory Institute CLSI) pour le ceftazidime, la ceftriaxone ou l'aztréonam, pour l'année 2011, 17,4% des *E. coli* aux Etats-Unis et 20% des *E. coli* en Europe exprimaient une BLSE. 18,6% des *Klebsiella* spp. aux Etats-Unis et 41,8% en Europe étaient positives. A noter que pour ces souches la piperacilline-tazobactam n'était pas testée contrairement aux carbapénèmes (31).

Non seulement la prévalence des BLSE chez *E. coli* et *Klebsiella* spp était importante (il y a déjà 7 ans de cela) mais elle était par ailleurs associée à une résistance fréquente à d'autres antibiotiques tels que le méropénème : 80,3% de souches sensibles aux Etats-unis pour *Klebsiella* spp et 75,4% en Europe. La résistance à la colimycine à l'époque de l'étude était marginale avec 97,3% de souches de *Klebsiella* spp sensibles aux Etats-Unis et 93,4% en Europe pour les souches exprimant une BLSE (31).

L'étude EPIC II de 2009 déjà citée retrouve parmi les bacilles Gram négatif 1,8% de BLSE en Europe de l'ouest contre 2,9% en Amérique centrale et du sud et seulement 0,2% en Amérique du Nord (19). Le recueil des données de l'étude EPIC II date d'il y a maintenant plus de 10 ans et celles-ci sont obsolètes au vu de la rapidité de l'évolution de la situation, néanmoins cette étude demeure la plus récente de cette ampleur.

Une étude prospective canadienne d'incidence en réanimation sur les années 2005-2006 retrouve un pourcentage d'*E. coli* exprimant une BLSE de 3,5% et de *K. pneumoniae* de 1,8%, les BLSE étant toutes du type CTX-M. Cette étude est l'une des premières à montrer une incidence plus importante des BLSE chez *E. coli* que chez *K. pneumoniae*, situation maintenant généralisée à l'ensemble du globe (20). Aux Etats-Unis une étude prospective rapporte un taux de 13,5% d'entérobactéries exprimant une BLSE dans les hémocultures réalisées chez des patients bactériémiques de réanimation pour l'année 2013 (36).

Concernant la France, le réseau Réa Raisin rapporte 28,4% de résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération pour les entérobactéries dont 16,8% de bactérie productrice d'une BLSE (21). Les informations concernant la colonisation par BLSE en réanimation sont plus nombreuses que celles concernant les réelles infections avec une incidence de la production de BLSE retrouvée de l'ordre de 10 à 15%, soit très légèrement inférieure à l'incidence des infections à BLSE retrouvée par le réseau Réa Raisin (37).

La situation est pire dans certains pays comme l'Inde où l'on peut retrouver jusqu'à 63,44% d'*Escherichia coli* exprimant une BLSE parmi les infections à *E. coli* en réanimation (38). Toujours en

Inde une étude de 2011 rapporte un taux alarmant de 76,8% de bactéries exprimant une BLSE cette fois-ci sur des hémocultures de patients de réanimation (39). Il n'y a, à notre connaissance, pas de données concernant la Chine mais une étude récente sur les bactériémies communautaires, concernant les années 2013 et 2014, confirmait l'actuelle prévalence d'*E. coli* dans les infections à entérobactéries exprimant une BLSE et rapportait une incidence de 55,5% d'*E. coli* BLSE parmi les souches d'*E. coli* isolées et de 16,5% de *K. pneumoniae* BLSE parmi les souches de *K. pneumoniae* isolées. Cette incidence est préoccupante car les infections communautaires sont un foyer majeur d'infections à entérobactéries exprimant une BLSE en réanimation et il est probable que la réalité de l'épidémiologie des BLSE en réanimation suive ces données en ce qui concerne la Chine (40).

#### ENTEROBACTERIES RESISTNANTES AU CARBAPENEMES (ERC)

Suite à l'apparition en pratique clinique des entérobactéries exprimant une BLSE ou une céphalosporinase et à leur prise en charge par carbapénèmes ont émergé ces 20 dernières années les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes.

Plusieurs mécanismes rendent compte de la résistance aux carbapénèmes et ils ne sont pas mutuellement exclusifs entre eux. Le premier mécanisme de résistance aux carbapénèmes est l'expression par l'entérobactérie d'une carbapénémase, type de bêta-lactamase appartenant aux différentes classes selon Ambler.

On y retrouve par exemple les *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) dont la carbapénémase se situe dans la classe A (pénicillinases donc partiellement inhibée par les inhibiteurs de bêta-lactamase) de Ambler, isolée en 1996 aux Etats-Unis et dont le support génétique (gène blaKPC) issu d'un clone unique peut se transmettre horizontalement entre bacilles à Gram négatif (même si elle est le plus souvent identifiée chez *K. pneumoniae* actuellement) (41–43). Les souches exprimant une KPC sont habituellement résistantes à de nombreuses classes d'antibiotique (via support plasmidique ou par imperméabilité de membrane) et le taux de décès chez les patients infectés est élevé (44–46). Actuellement les KPC sont endémiques en Grèce avec 60% de résistance aux carbapénèmes en réanimation liés à ce mécanisme de résistance, ayant supplanté les metallo-bêta-lactamases VIM (47). Israël est aussi confronté à une prévalence élevée de KPC et une absence de carbapénémase d'autres classes de la classification d'Ambler avec au maximum de l'épidémie en 2007 une incidence de 55,5 infections nosocomiales à KPC par mois et par 100 000 habitants(48,49). Aux Etats-Unis, le réseau de surveillance rapporte une incidence depuis le premier cas isolé de 0,3 à 2,93 cas pour 100 000 habitants/jour toutes liées à KPC avec une incidence plus importante sur la côte est et à Porto Rico (50,51).

Plus récemment les premières metallo-bêta-lactamases (groupe B de la classification d'Ambler) ont été isolées. A l'origine elles sont issues de bactéries opportunistes telles que *Bacillus cereus*, *Aeromonas spp* ou *Stenotrophomonas maltophilia* sur un support chromosomique. Alors qu'initialement elles appartenaient principalement aux type VIM (pour Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase) et IMP, en 2008 la NDM pour New-Dehli metallo-beta-lactamase a été identifiée chez un patient d'origine indienne, hospitalisé en Suède après avoir été hospitalisé en Inde. Depuis 2010 la souche a disséminé dans diverses régions du globe mais est principalement retrouvée au Royaume-Uni, en Inde et en Pakistan (46,52,53). Ces bêta-lactamases hydrolysent toutes les bêta-lactamines hormis l'aztréonam. Leur activité est inhibée in vitro par l'EDTA mais pas par l'acide clavulanique. Contrairement aux KPC les NDM ne sont pas issues du même clone bactérien (46).

La famille des bêta-lactamases de la classe D d'Amberlone comporte les oxacillinases (232 enzymes) ayant la particularité de ne pas hydrolyser les céphalosporines à large spectre et d'avoir une faible activité carbapénémase, rendant leur détection complexe. L'oxacillinase 48 (OXA-48) a été retrouvée uniquement chez des entérobactéries et identifiée pour la première fois en Turquie en 2003. Actuellement l'épidémiologie des infections à entérobactéries exprimant une OXA-48 se concentre en Turquie, en Europe du sud et en Afrique, avec des épidémies en France, Royaume-Uni, Pays Bas ou Italie lors du transfert de patient en provenance de ces pays (46). Il y a une dizaine d'années a été isolé en Inde une oxacillinase non 48 mais 181 (OXA-181) issue probablement de la même espèce bactérienne *Schwanella oneidensis*. Là encore la résistance est plasmidique et fait donc craindre une dissémination horizontale rapide à l'échelle des entérobactéries et géographiquement (46).

Outre l'expression de carbapénémase, la résistance aux carbapénèmes peut être provoquée par l'association d'une céphalosporinase associée à une imperméabilité de membrane (par mutation de porines), ces trois paramètres pouvant être associés suivant différentes combinaisons. La résistance conférée dépend alors du niveau d'expression de la céphalosporinase et du degré d'imperméabilité membranaire, expliquant un niveau de résistance aux carbapénèmes variable (l'ertapénème étant en général le premier atteint des carbapénèmes) (45,46,48,54,55).

L'étude européenne EuSCAP publiée en 2018 et colligeant les données de surveillance volontaire de 2001 à 2016 en Union Européenne et en Israël rapportait des incidences de carbapénémases (toutes classes confondues) allant de 0 pour la Finlande, l'Estonie, L'Islande et l'Albanie à 85 cas pour 100 000 patients/jours pour la Turquie et le Royaume Uni (56).

Aux Etats-Unis, une étude colligeant les données épidémiologiques produites entre 2001 et 2016 a été réalisée concernant les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes ERC (sens plus large qu'exprimant une carbapénémase), qualifiant comme tels si une carbapénémase était identifiée, ou si la CMI aux carbapénèmes autres que l'ertapénème était supérieure à 4mcg/ml ou si la CMI à l'ertapénème était supérieure à 2mcg/ml. L'incidence des infections à ERC toute origine confondue (principalement hospitalière) était estimée à 0,3 à 2,93 infections pour 100 000 patient/année (50).

En Chine une étude a été réalisée sur des souches collectées entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2015 à partir de souches isolées dans des hôpitaux tertiaires. L'incidence exprimée en infection pour 10 000 sorties de l'hôpital ce qui rend la comparaison difficile avec les études européennes ou américaines est de 4 pour 10 000 sorties. Contrairement à l'étude américaine citée toutes les souches ont été analysées en biologie moléculaire et il ne s'agit que de souches exprimant une carbapénémase, pas de souches résistantes aux carbapénèmes tous mécanismes confondus (57).

En France depuis 2004, 3 604 épisodes impliquant des EPC ont été signalés. Le nombre d'épisodes connaît une nette augmentation depuis 2009. Depuis 2013, le nombre d'épisodes d'EPC augmente de plus de 130 % chaque année. Les espèces les plus fréquemment retrouvées sont *K. pneumoniae* (54 % des épisodes) et *E. coli* (38 %). Le mécanisme OXA-48, est globalement retrouvé dans 78 % des épisodes, suivi du mécanisme NDM (14 %)(58). Concernant l'incidence des infections à entérobactéries productrices de carbapénémase le rapport 2016 du réseau Réa Raisin fait état de 1,8% de souches intermédiaires ou résistantes aux carbapénèmes.

La prévalence exacte de souches exprimant une carbapénémase est inconnue à l'échelle mondiale du fait de l'absence de recensement systématique par l'ensemble des pays (hormis Europe, Etats-Unis et Canada). De plus les souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénémases via une association d'imperméabilité de membrane et d'expression de céphalosporinases ne sont souvent pas déclarées, ne nécessitant pas la même prise en charge au niveau de l'isolement des patients et leur prévalence est donc

inconnue. La distinction entre association de mécanismes de résistances et expression d'une carbapénémase n'est pas toujours faite en routine ce qui nuit à la précision des études épidémiologiques. Bien qu'actuellement la plupart des épidémies touchent des patients hospitalisés, la capacité de transfert horizontal des gènes de carbapénémase et le transfert fréquent des patients entre différents niveaux de soin fait craindre une dissémination à l'environnement communautaire (46).

#### *PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTI-RESISTANT*

Contrairement aux entérobactéries exprimant une BLSE, le problème des infections à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant en réanimation n'est pas tant dans le nombre que dans l'expression de multiples résistances à diverses classes d'antibiotiques. Cela d'autant plus que ces infections surviennent chez des patients présentant généralement un terrain défavorable, que cela soit du fait d'une mauvaise clairance muco ciliaire, comme dans la mucoviscidose ou la ventilation mécanique, ou d'autres formes d'immunodépression. Par ailleurs dans les deux cas la pression de sélection par multiples lignes d'antibiothérapie est un facteur majeur de développement de résistance et d'émergence par rapport au microbiote pulmonaire (59).

Ici encore les données publiées concernant la colonisation des patients en réanimation sont très nombreuses mais celles concernant les infections le sont moins. Les deux sont bien sûr liées puisqu'en général l'infection se développe à partir d'un portage dont l'émergence est favorisée par de multiples antibiothérapies ne sélectionnant que les souches les plus résistantes (60).

*Pseudomonas aeruginosa* est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques tels que l'amoxicilline, les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, le cefotaxime via une céphalosporinase inducible AmpC, l'ertapénème, les macrolides, les quinolones de première génération et la kanamycine. Certaines souches présentent par ailleurs un système d'efflux constitutif type MexAB-OprM (pour mechanism efflux A et B outer porin membrane) actif sur de nombreux antibiotiques tels que le céfépime, les fluoroquinolones, les aminosides (61)... Plus rare mais problématique est l'expression de l'une des 6 carbapénémases décrites chez *P. aeruginosa* : IMP (active sur l'IMiPeneme), VIM (Verona Integron-encoded Metallo- $\beta$ -lactamase), SPM (Sao-Paulo Metallo- $\beta$ -lactamase), AIM (Australia IMipenemase), GIM (German IMipenemase) et, plus récemment NDM-1 (New Delhi Metallo  $\beta$ -lactamase). La mutation d'une porine OprD entraîne une résistance sélective aux carbapénèmes qui, lorsqu'elle est associée à une dé-répression de l'AmpC, confère une multi-résistance problématique. La résistance aux fluoroquinolones peut être soit modérée, dans le cadre de la mutation des protéines du système d'efflux Mex, soit à haut niveau lors de la mutation de la sous-unité GyrA de la topoisomérase bactérienne dans un premier temps, puis via mutation de la sous-unité ParC dans un second temps (61).

On comprend donc que du fait d'une absence de diagnostic moléculaire en routine, et de la variété de l'expression des résistances possible, la définition d'un *Pseudomonas aeruginosa* multi résistant ne soit pas consensuelle, même s'il existe, là-encore, des recommandations d'experts qui proposent de classer un *Pseudomonas aeruginosa* comme multi-résistant s'il est résistant à au moins un antibiotique parmi les classes suivantes : aminosides (amikacine, gentamicine, tobramycine), carbapénèmes anti-pseudomonas (imipénème, méropénème et doripénème), céphalosporines anti-pseudomonas (céfépime et ceftazidime), fluoroquinolones anti-pseudomonas (ciprofloxacine et levofloxacine), pénicillines +

inhibiteurs de bêta-lactamase anti-pseudomonas (ticarcilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam), l'aztréonam, la fosfomycine ou la colimycine (16).

Il existe peu de données sur l'épidémiologie mondiale des infections à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant en réanimation en dépit des problèmes posés. On estime que 2 à 13% des patients sont colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* (multi-résistant ou non) à leur admission en réanimation. La capacité de *Pseudomonas aeruginosa* à coloniser les patients sous ventilation mécanique, via la production d'un biofilm qui diminue par ailleurs la diffusion des antibiotiques, soumis à des antibiothérapies et ayant en place un cathéter vésical rend compte de l'épidémiologie des infections puisque, dans la majorité, des cas les patients déclarant une infection ont été préalablement colonisés (62).

L'étude du National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) réalisée en aux Etats-Unis chez les patients de réanimation de 1992 à 2004 (probablement la plus grande étude à ce jour sur la résistance de *P. aeruginosa* en réanimation avec le biais de mélanger colonisation et infection) retrouve pour l'année 2003 une résistance à l'imipénème, aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération de respectivement 15,9 et 20%. Les *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants définis comme possédant une résistance à au moins 3 antibiotiques parmi les suivants : ceftazidime, ciprofloxacine, tobramycine, ou l'imipénème représentaient 14% des souches isolées (63). Mais l'étude date déjà de plus de 14 ans et, au vu de la vitesse d'évolution des résistances, ces chiffres sont probablement déjà obsolètes.

Une autre étude américaine réalisée entre 1994 et 2000, dans des hôpitaux universitaires et en service de réanimation, concernant la sensibilité des bacilles Gram négatif rapportait une résistance aux fluoroquinolones chez *P. aeruginosa* associée dans 66, 39,8, 37,6 et 26% des cas à une résistance respectivement à la gentamicine, à la ceftazidime, à l'imipénème et à l'amikacine, montrant le caractère fréquemment multi-résistant de ces souches (64).

Alors que la population des *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants était jusqu'ici hétérogène, avec un faible croisement des souches hormis lors d'épidémies très localisées, la survenue de différents clones multi-résistants ayant une capacité importante à acquérir de nouvelles résistances fait craindre la propagation rapide et internationale de ces souches (65). La survenue de clones pan-résistants de façon épidémique, localisée à certaines réanimations, est connue mais semble répondre à des mesures d'hygiène appropriées (66,67).

La situation peut être catastrophique dans certains pays comme le montre une étude réalisée en 2007 dans un hôpital de Tbilissi, entre octobre 2005 et avril 2007, qui retrouvait 31,8% de souches de *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistantes parmi les infections causées par cette bactérie (68).

Une étude européenne concernant l'épidémiologie des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique en 2006 place *Pseudomonas aeruginosa* en tête des micro-organismes responsables en Italie et au Portugal, sans donner de résultats concernant les résistances aux antibiotiques de ces souches (69).

En France les données du réseau Réa Raisin montrent une résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à la ceftazidime de 19,4% (contre 26,2% en 2004) et 23,3% de souches intermédiaires ou résistantes aux carbapénèmes, sans précision sur les mécanismes de résistances ainsi que sur les autres classes d'antibiotiques susceptibles d'être utilisés, ce qui une fois encore illustre la difficulté d'obtenir des données comparables sur le plan épidémiologique (21). La situation est donc bien meilleure sur ce point que dans certains autres pays mais la prudence reste de mise.

*ACINETOBACTER BAUMANNII*

L'espèce bactérienne multi voire pan-résistante en réanimation la plus récemment apparue dans la littérature est *Acinetobacter baumannii* avec, notamment, *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème qui est passé du statut de contaminant dans les années 70 à problème majeur actuellement (70,71). Il fait partie comme *P. aeruginosa*, et diverses entérobactéries, du groupe de bactéries pour lequel le besoin en nouveaux antibiotiques efficaces est le plus critique selon l'Organisation Mondiale de la Santé (72). Du fait de ses résistances multiples déjà présentes chez les souches sauvages, l'acquisition de résistances à de nouveaux antibiotiques, en premier lieu des carbapénèmes, est rapidement source d'échec, voire d'impasse thérapeutique. Le problème est tellement sérieux que certains auteurs se posent la question de savoir s'il faut traiter une hémoculture positive à *A. baumannii* comme une contamination, probablement plus par aveux d'échec que par réelle analogie avec des prélèvements contaminés par *S. epidermidis* par exemple (73).

Les facteurs de risques de colonisation ou infection à *A. baumannii* incluent : une longue durée d'hospitalisation, un passage en réanimation, une ventilation mécanique, un traitement antibiotique, la réalisation de procédures invasives, une chirurgie récente, ainsi que la sévérité des comorbidités (74). En réanimation il est fréquent que les patients cumulent tous ces facteurs de risques. Comme *P. aeruginosa*, *A. baumannii* est un germe environnemental pouvant être retrouvé sur l'équipement de ventilation mécanique, les humidificateurs et tous les dispositifs nécessaires à la prise en charge des patients en réanimation (lames de laryngoscopes) mais aussi poignées de porte, lève-malades, serpillères, claviers...). L'épidémiologie des infections endémiques à *A. baumannii* multi-résistants est complexe et fait souvent intervenir la coexistence de plusieurs clones à côté de souches sauvages (75).

De même que pour *Pseudomonas aeruginosa*, il n'existe pas pour *A. baumannii* de définition consensuelle de la multi-résistance ou de l'extrême résistance (XDR en anglais pour extrem drug resistance) aux antibiotiques, ce qui limite la pertinence des études sur l'incidence des infections causées par ces bactéries en réanimation (15). Deux des définitions les plus communes concernant la multi-résistance sont : la résistance aux carbapénèmes (qui fait improprement appeler ces souches *A. baumannii* résistant à l'imipénème) ou la résistance à plus de 3 classes d'antibiotiques (classification très vague). Parfois les antibiotiques testés ne sont pas mentionnés dans les études ou, pour certains auteurs, la multi-résistance est la résistance à toutes les classes d'antibiotiques sauf une. Les études sont souvent uni-centriques avec une définition propre à chaque auteur (15). On voit donc qu'il est difficile de comparer l'incidence des infections à *A. baumannii* multi-résistants sans établir une définition consensuelle de la multi-résistance. Néanmoins si la définition est floue le problème posé est lui bien réel.

*A. baumannii* possède des mécanismes de résistances similaires à *P. aeruginosa* que l'on peut répartir en 3 catégories : inactivation des antibiotiques, réduction de la perméabilité membranaire par pompes à efflux ou mutation des porines, et mutation des cibles des antibiotiques. La variété importante des mécanismes de résistances exprimés par *Acinetobacter* et leur absence de caractérisation claire en routine est la cause de l'absence de définition consensuelle de la multi-résistance chez cette espèce. Par ailleurs la vitesse d'acquisition impressionnante des résistances aux antibiotiques (*Acinetobacter baumannii* était sensible à tous les antibiotiques hormis la pénicilline et les céphalosporines de première et deuxième génération, dans les années 70) fait qu'il est difficile de séparer les résistances naturelles des résistances acquises.

*Acinetobacter* possède maintenant naturellement des pénicillinases plasmidiques conférant une résistance à l'amoxicilline, à la ticarcilline et à la piperacilline, mais pouvant potentiellement être inactivée par un inhibiteur de bêta lactamase. La résistance au chloramphénicol et au triméthoprime est aussi la règle actuellement. L'apparition de la résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération est liée à l'expression d'une céphalosporinase touchant l'ensemble de cette classe d'antibiotique et la ceftazidime. Comme pour *Pseudomonas*, l'acquisition d'une bêta-lactamase à spectre étendu plasmidique est possible mais rare chez *Acinetobacter*. Si initialement la résistance aux carbapénème était le fait de la conjonction de deux mécanismes de résistance (hyperproduction de céphalosporinase et imperméabilité membranaire), comme chez les entérobactéries, on retrouve maintenant d'authentiques carbapénémases chez *Acinetobacter*. Il possède un nombre de porines inférieurs à *E. coli* par exemple lui permettant de présenter une imperméabilité à de nombreux antibiotiques, imperméabilité souvent renforcée par l'existence de pompes d'efflux. La résistance aux aminosides est là encore comme chez *Pseudomonas* principalement du fait d'enzymes dégradant cette classe d'antibiotiques pouvant être associée à des mécanismes d'efflux. Le mécanisme de résistance aux fluoroquinolones est lui aussi classique et fait intervenir une mutation de la cible, en l'occurrence l'ADN gyrase et la topoisomérase bactérienne (gènes *gyrA* et *parC*) (76).

Initialement sensible à la tigécycline, de nombreuses souches y sont maintenant résistantes, de même pour la rifampicine (via mutation du gène *arr2* codant pour une ADP-rybosyl-transférase ou par efflux). La colymicine, antibiotique tombé en désuétude au vue de ses effets secondaire à fait sa réapparition dans l'arsenal thérapeutique anti-*Acinetobacter* à la suite de la multiplication des souches résistantes aux carbapénèmes. Comme attendu, en seulement quelques années la résistance est apparue via modification de la cible (lipide A) encodée par le gène *mcr-I*, d'abord chez les animaux puis chez l'homme. Bien qu'initialement pensée d'origine chromosomique, il a été montré que le gène de résistance à la colymicine est porté sur de nombreux plasmides permettant un transfert horizontal de la résistance à de multiples bacilles Gram négatif (77). Il existe actuellement un nombre croissant de souches résistants à toutes les classes d'antibiotiques disponibles sur le marché (78).

Aucune région du monde ne semble échapper à l'émergence des souches d'*Acinetobacter* multi-résistantes et malgré les efforts déployés et une incidence plus faible dans les pays dit développés, la progression y est plus rapide que dans les autres (79).

Il est difficile de dresser un tableau précis de la multi-résistance à l'échelle mondiale du fait de l'absence de définition consensuelle et de systèmes de surveillance solides de la résistance aux antibiotiques dans certains pays. La plupart des données en réanimation proviennent donc d'épidémies localisées à un ou plusieurs services de réanimation d'un hôpital avec comme conséquence l'observation d'un taux élevé de résistances.

Une étude de 2015 réalisée au cours d'une épidémie dans un service de réanimation en Pennsylvanie trouvait la totalité des souches d'*A. baumannii* de patients infectés résistantes à la piperacilline-tazobactam, la gentamicine, l'imipénème, le méropénème, le doripénème, ainsi qu'à la ciprofloxacine. Les auteurs notaient par ailleurs une résistance au Bactrim dans 95% des cas, à la tobramycine dans 85% des cas, à l'amikacine dans 80% des cas, à la tigécycline dans 20% des cas et à la colymicine dans 100% des cas (78).

Une étude réalisée dans un hôpital tertiaire au Koweït en 2011 et 2012 trouve une multi résistance d'*Acinetobacter* (définie comme une résistance à plus de 3 classes d'antibiotiques) dans 33% des cas sur 100 souches. Il s'agit d'une prévalence moindre que dans l'étude précédente mais il est important de noter qu'ici il s'agit de patients de n'importe quel service au sein de l'hôpital, que les souches peuvent

provenir de frottis réalisés à titre systématique et que l'étude est plus ancienne que la précédente, dans un domaine où les évolutions sont rapides (80).

En Chine, où les réseaux de surveillance notamment de résistance aux antibiotiques se développent, une étude réalisée en 2015 dans 3 réanimations de la ville de Xiamen trouve une prévalence d'*A. baumannii* multi-résistants (définis comme résistants à au moins 3 antibiotiques ou groupes d'antibiotiques parmi les suivants : ampicilline/sulbactam, aztreonam, ceftazidime, ciprofloxacine, gentamicine, imipénème, piperacilline, triméthoprim/sulfaméthoxazole, carbapénèmes, ou amikacine) dans 39,88% des cas (195 cas) (81).

En Thaïlande, une étude réalisée entre 2008 et 2009 sur l'épidémiologie des pneumopathies nosocomiales chez des patients de réanimation trouvait 70% des pneumopathies acquises sous ventilation mécaniques imputables à *A. baumannii* avec des résistances à l'amikacine, le ceftazidime, la Tazocilline, la levofloxacine, l'imipénème, la tigécycline et la colymicine dans respectivement 40%, 28,9%, 28,3%, 5,1%, 85,2% et 99,4% des cas. Il est cependant à noter que l'étude a déjà plus de dix ans et que la prévalence des résistances à la tigécycline et à la colymicine a probablement déjà dû s'accroître de façon considérable (82).

En Italie une étude hospitalière prospective entre 2007 et 2010 a collecté les souches provenant d'infections nosocomiales. *A. baumannii* ne représentait que 0,52% des souches isolées mais l'absence de limitation à la réanimation explique cette faible incidence. Parmi ces souches, 54% étaient classées comme multi-résistantes (définition large puisqu'il suffisait que la souche soit résistante à au moins une classe d'antibiotique parmi les suivantes : bêta-lactamines, aminosides ou fluoroquinolones). La résistance touchait respectivement l'amikacine, le ceftazidime, la ciprofloxacine, l'imipénème et la piperacilline/tazobactam dans 18%, 84%, 84%, 76% et 81%. Toutes les souches étaient sensibles à la colimycine (83).

En Grèce, une épidémie d'*A. baumannii* en 2002 dans un service de réanimation était imputable à un clone exprimant une métallo-bêta-lactamase type OXA-58 avec 15 souches différentes toutes résistantes à toutes les bêta-lactamines, aux aminosides et aux fluoroquinolones ainsi qu'à l'imipénème. Ces souches étaient par contre toutes sensibles à la colimycine mais, vu la date de l'étude, il est très probable que ce ne soit plus le cas actuellement. C'est ce genre de souche pan-résistante apparaissant en petites épidémies localisées à un service de réanimation dont l'incidence semble croissante (84).

L'étude Tigecyclin Evaluation and Surveillance Trial (TEST) réalisée de 2004 à 2010 dans 61 pays, par le laboratoire commercialisant la tigécycline à des fins promotionnelles, a étudié 4 241 isolats d'*A. baumannii* provenant de différentes réanimations. 58,7 % des souches isolées étaient classées comme MDR (définition non précisée) avec notamment des résistances à l'amikacine, le ceftazidime, l'imipénème, la tazocilline et la levofloxacine de respectivement 69,13%, 91,13%, 53,56%, 92,13% et 82,5%. Aucune résistance à la tigécycline n'était retrouvée mais à l'époque elle venait tout juste d'être mise sur le marché (85).

Les données du réseau Réa Raisin rapportent pour l'année 2016 une résistance d'*A. baumannii* à la ceftazidime était de 44,3% et aux carbapénèmes de 29,3% (21).

### 3. CONCLUSION

On a ici vu la difficulté de trouver des données de qualité satisfaisante et dont la comparaison est facile concernant l'épidémiologie de la résistance bactérienne en réanimation. Les principaux écueils étant l'absence de définition consensuelle de la multi-résistance, le faible nombre de données issues strictement des services de réanimation, le mélange entre colonisation et infection dans beaucoup d'articles, l'absence de caractérisation génétique des résistances, l'évolution très rapide des résistances pour certaines bactéries. Cette dernière rend difficile la comparaison à seulement quelques années d'intervalle et pour finir l'existence de certaines épidémies localisées, avec des souches particulières, ne rend pas compte de l'écologie bactérienne au sein d'un hôpital...

On peut néanmoins s'appuyer sur les constatations suivantes : 1) la résistance des cocci Gram + (SARM et ERV) semble sous contrôle du fait de l'accroissement des mesures d'hygiène ; 2) l'épidémiologie des infections par entérobactéries exprimant une BLSE a vu *E. coli* supplanter *K. pneumoniae* et devenir la bactérie la plus souvent isolée lors des infections chez les patients de réanimation ; 3) l'émergence foudroyante de souches d'*A. baumannii* multi voire pan-résistantes ces dix dernières années en réanimation conduit à des échecs thérapeutiques chez des patients déjà parmi les plus fragiles et l'on ne voit pas pour l'instant se dessiner une solution à ce problème.

### III ANTIBIOTHERAPIE EN REANIMATION

Bien que l'âge d'or des antibiotiques soit depuis longtemps révolu, l'antibiothérapie adaptée demeure toujours la pierre angulaire du traitement des infections bactériennes en réanimation et ce d'autant plus que le sepsis reste la première cause de mortalité en réanimation (86). L'antibiothérapie en réanimation répond aux mêmes impératifs que dans les autres services : méthode diagnostique appropriée, choix de la molécule de manière empirique en fonction du site de l'infection, de la ou des bactéries potentiellement en cause, des lignes d'antibiothérapies préalables, de l'écologie du service, des allergies et comorbidités présentées par le patient, initiation le plus tôt possible à la posologie adaptée, puis dans un second temps adaptation à l'antibiogramme/désescalade et arrêt du traitement le plus précocement possible (86) .

Bien que la production de nouveaux antibiotiques soit encouragée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS ou WHO en anglais) la vitesse à laquelle apparaissent les résistances à une nouvelle molécule en raison de son utilisation irraisonnée et la mondialisation des échanges, rend illusoire les espoirs fondés sur la mise sur le marché d'une nouvelle classe ou d'un nouvel antibiotique. Avec la complexification de la situation, liée à l'apparition de nouvelles résistances alors inconnues et en l'absence de nouvelles molécules, les prescripteurs ont dû apprendre à mieux prescrire les antibiotiques déjà sur le marché. Est apparue l'utilisation en pratique clinique des concepts de volume de distribution, de pharmacocinétique/pharmacodynamique, de concentration de prévention des mutants, de modification des voies de distribution ou encore de désescalade, basée ou non sur des biomarqueurs. En attendant une hypothétique révolution et l'apparition de nouveaux moyens de traitement non antibiotique, la poursuite de l'utilisation d'antibiotiques en réanimation passe par l'utilisation de moyens alternatifs permettant, lorsqu'ils sont tous mis en œuvre, de garder une efficacité raisonnable dans ces contextes difficiles (87,88).

## DELAI D'INSTAURATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE :

Depuis le travail de Kumar publié en 2006 la nécessité d'une mise en place d'une antibiothérapie (adaptée) dès le diagnostic posé chez le patient en sepsis et en choc septique (les définitions ont changé depuis puisque le sepsis grave n'existe plus) n'est plus contestée par personne. L'importance d'une antibiothérapie précoce adaptée dans ce contexte a fait l'objet d'une méta-analyse publiée en 2014 (89–92). Néanmoins dans un souci d'objectivité, et même si ce dogme n'est pas remis en cause, il est à souligner le délai entre le début du processus infectieux peut ne pas être superposable à celui du diagnostic, ce qui peut amener à des résultats indécis y compris pour les patients les mieux surveillés chez lesquels le diagnostic est fait rapidement (93,94). Dans le doute il est bien sûr préférable d'agir de manière efficace le plus tôt possible d'autant plus que l'état est grave et le patient fragile et ce dès la première heure (92,94).

## VOLUME DE DISTRIBUTION EN REANIMATION :

Une des différences majeures présentée par les patients de réanimation est la modification du volume de distribution des antibiotiques. Le premier obstacle rencontré par la réalisation d'une antibiothérapie à posologie adaptée est constitué par les modifications liées à l'absorption des molécules. En effet, l'absorption digestive peut être diminuée par une motilité gastrique altérée, l'interaction avec des composants de l'alimentation entérale, ou encore par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à proton. C'est pour cette raison que la voie intraveineuse est la voie de choix en réanimation (hormis cas particulier comme la décontamination digestive, les colites à *C. difficile* ou les aérosols de colimycine), même pour les antibiotiques à forte biodisponibilité (95,96). Le volume dans lequel se distribue la molécule antibiotique est lui aussi profondément modifié chez le patient de réanimation : la production d'endotoxines bactériennes par une bactérie au cours du sepsis peut conduire à la libération de divers médiateurs de l'inflammation touchant l'endothélium vasculaire et altérant la circulation sanguine, augmentant la perméabilité capillaire. Ainsi survient une extravasation de fluide du secteur plasmatique vers le secteur interstitiel, augmentant le volume de distribution des molécules hydrophiles et abaissant les taux plasmatiques, raison pour laquelle une augmentation des doses est souvent nécessaire dans ce contexte. Les modifications du volume de distribution en réanimation peuvent aussi être influencés par la ventilation mécanique, l'hypo-albuminémie ou les circulations extracorporelles, tous fréquents en réanimation (95,96). Le volume de distribution peut se modifier au cours du temps puisqu'à la phase aiguë du sepsis, et en l'absence de dysfonction d'organe importante, la perfusion rénale et donc l'élimination des drogues hydrophiles est augmentée (97,98). Dans un second temps, la diminution des débits cardiaque, hépatique et rénal, la modification des cytochromes hépatiques P450 sous l'effet d'autres traitement augmentent la demi-vie des antibiotiques et la toxicité potentielle liée à l'accumulation de leurs métabolites. Cette diminution du volume de distribution peut une nouvelle fois être renversée et augmenter à la faveur de la mise en route d'une épuration extra-rénale de façon variable, en fonction du type d'épuration extra-rénale et du choix de la membrane de dialyse. La mise en route d'une épuration extra-rénale complexifie par ailleurs encore le choix de la posologie puisqu'à l'heure actuelle il n'existe pas de consensus pour les modifications posologiques à apporter dans ce contexte (97). Etant donné l'incertitude et la difficulté à mesurer le volume de distribution d'un patient donné de façon fiable et répétitive chez le patient de réanimation, les alternatives pour pallier cette difficulté sont le dosage de la concentration plasmatique des antibiotiques ou les doses de charges à l'initiation de

l'antibiothérapie afin d'obtenir une prescription adaptée au patient, à la bactérie et à la nature de l'infection (86,96).

## Pharmacocinétique/pharmacodynamique

La nécessité de mieux prescrire les antibiotiques en réanimation a vu naître l'utilisation en pratique clinique des concepts de pharmacocinétique et de pharmacodynamique.

La pharmacocinétique est l'étude des changements de concentration d'une molécule, en l'occurrence d'un antibiotique donné au cours du temps. Elle est influencée par la variation du volume de distribution, la clairance de la molécule antibiotique, le débit cardiaque, les systèmes d'épuration extra rénale. Pour les anglo-saxons elle peut se résumer aux processus impliqués dans l'acronyme ADME pour absorption, distribution, metabolism et elimination. Ce sont les données issues de l'étude de ces mécanismes qui déterminent aujourd'hui la façon selon laquelle un antibiotique est administré une fois choisi (99). Il existe plusieurs points d'intérêt reliés à la concentration antibiotique : la concentration maximale plasmatique ( $C_{max}$ ), le temps passé avec une concentration plasmatique supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI), la concentration résiduelle ou de plateau, le ratio  $C_{max}/CMI$  ou encore l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique/CMI. Il peut être utile ici de préciser que la concentration plasmatique est souvent égale à la concentration régnant à proximité immédiate de la bactérie mais que cette simplification peut être mise en défaut dans certaines situations particulières comme les méningites ou les encéphalites, les endocardites, les ostéites ou encore les abcès. Elle suppose par ailleurs l'existence d'une population bactérienne de sensibilité homogène ce qui n'est souvent pas le cas (100,101).

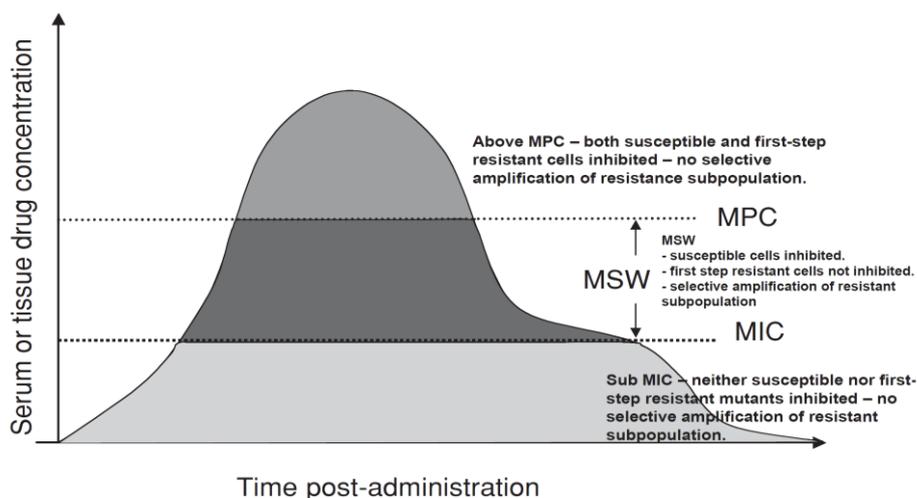
La pharmacodynamique est l'étude quantitative de la relation entre l'aire sous la courbe/cmi d'antibiotique ou la dose, et ses réponses pharmacologiques ou toxiques.

L'utilisation de ces données a permis une optimisation des doses permettant non seulement une meilleure efficacité mais aussi une moindre toxicité avec la séparation en 3 principales classes d'antibiotiques (les antibiotiques pouvant changer de classe avec l'accumulation des données comme le montre l'exemple de la vancomycine) : les antibiotiques concentrations-dépendant, les antibiotiques temps-dépendant et les antibiotiques pour lesquelles la concentration efficace dépend de l'aire sous la courbe sur la concentration minimale inhibitrice (96,102,103). Ces concepts sont maintenant bien intégrés dans la pratique courante, que l'on utilise les aminosides en une dose journalière avec un objectif de  $C_{max}$  supérieur à 8 fois la CMI du germe visé, ou que l'on essaye de maintenir la concentration résiduelle de vancomycine entre 15 et 20 mg/l pour améliorer l'efficacité et, uniquement pour des *S. aureus* avec une CMI inférieure à 1mg/l, diminuer l'émergence de résistance ou réduire la toxicité rénale et peuvent être extrapolées à la très grande majorité des antibiotiques pour lesquelles les données sont suffisantes (88,97,99,104,105). L'utilisation de ces concepts ne cesse d'être affinée et il existe une littérature déjà très abondante à ce sujet dépassant le cadre de ce travail.

Le développement du concept de pharmacocinétique/pharmacodynamique a vu l'augmentation de l'utilisation des nébulisations d'antibiotiques pour les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. Le rationnel étant que les doses délivrées sont 100 à 300 fois supérieures à la CMI des germes mêmes les plus résistants permettant leur éradication (106). La technique n'en est qu'à ses débuts mais on sait déjà qu'elle nécessite une nébulisation avec un diamètre de particule compris entre 1 et 3 $\mu$ m, une

augmentation du temps inspiratoire qui peut poser problème dans certains cas et un arrêt du réchauffeur/humidificateur pendant la nébulisation (107,108). La multiplicité des paramètres, la rigueur de la technique et la dose à administrer non consensuelle peuvent peut-être expliquer pourquoi les résultats des études cliniques concernant la mortalité sont jusqu'à présent mitigés (109). C'est aussi le cas de la colistine qui retrouve une nouvelle jeunesse, faute de mieux, dans les infections à bacilles Gram négatif résistants aux carbapénèmes mais dont l'intérêt clinique est à démontrer (110).

Outre l'efficacité antibactérienne et la diminution de la toxicité liée aux antibiotiques, ces principes ont fait émerger un nouveau concept : la concentration de prévention des mutants. Il existe plusieurs définitions possibles mais la plus courante est la CMI la plus élevée d'un inoculum et la plus à même de présenter un premier niveau de résistance à un antibiotique. Lors de l'utilisation d'antibiotiques de la classe des quinolones : c'est la CMI de la bactérie avec un premier niveau de résistance (il existe un premier niveau de résistance vis-à-vis de l'acide nalidixique et si l'utilisation de quinolones se poursuit la sélection de mutants avec un deuxième niveau de résistance s'opère) (101,111,112). Le corollaire de cette définition est l'existence d'une fenêtre de sélection des mutants, valeur de concentration plasmatique d'un antibiotique supérieure à la CMI rendue par le laboratoire mais inférieure à la valeur de résistance des bactéries les plus résistantes ou ayant déjà un premier niveau de mutation, or cette valeur est le plus souvent impossible à déterminer (figure 1) (101).



**FIGURE 1 CONCENTRATION DE PREVENTION DES MUTANTS (MUTANT PREVENTION CONCENTRATION OU MPC) ET FENETRE DE SELECTION DES MUTANTS (MUTANT SELECTION WINDOW OU MSW) D'APRES (111)**

Deux implications à cette notion : la CMI reflète souvent la CMI globale de la population mais peut sous-évaluer la CMI des bactéries les plus résistantes au sein de cette population, nécessitant alors une Cmax ou une concentration résiduelle (suivant le mode d'action de l'antibiotique concerné) plus élevée pour, non seulement éliminer la majorité des bactéries causales de l'infection, mais aussi prévenir l'apparition de mutants à cet antibiotique. Ce problème est majeur en réanimation où les multiples lignes d'antibiothérapie sélectionnent les germes les plus résistants comme nous l'avons vu. En outre, si l'on considère deux antibiotiques à CMI égale pour une bactérie, la facilité avec laquelle s'opérera la sélection des mutants peut être différente entre les deux antibiotiques. Il faut donc voir au-delà de la simple catégorisation de la résistance à un antibiotique en Sensible/Intermédiaire/Résistant en s'attachant à la compréhension des mécanismes d'efficacité d'une antibiothérapie bien prescrite, ce qui ne peut que complexifier la situation. C'est notamment le cas avec les fluoroquinolones vis-à-vis de *P.*

*aeruginosa* pour lesquelles des auteurs ont mis en évidence une plus grande facilité de sélection des mutants par la lévofloxacine ou l'ofloxacine que par la ciprofloxacine (111,113). La concentration de prévention de mutants a principalement été étudiée chez des germes dont la principale résistance est chromosomique, il est donc nécessaire de prendre des précautions avant de l'extrapoler aux entérobactéries exprimant une BLSE (114). La concentration de prévention des mutants est un phénomène bien démontré *in vitro* mais plus difficile à appliquer en pratique clinique. Conceptuellement elle rend compte de l'hétérogénéité d'une population bactérienne et ce d'autant plus que l'inoculum est important et a un intérêt au moins intellectuel chez les patients immunodéprimés, en réanimation ou en hématologie, chez lesquels la charge imposée à l'antibiothérapie dans la résolution de l'infection est plus importante que pour un patient non immunodéprimé (104). Outre l'association d'antibiotique, une attention toute particulière à la valeur de la concentration maximale plasmatique ou de la concentration résiduelle est un moyen supplémentaire de lutter contre la sélection de mutants résistants en réanimation, particulièrement pour des germes comme *P. aeruginosa* chez lequel l'arsenal de résistance aux antibiotiques est particulièrement développé (114). Malheureusement pour un patient donné et une infection donnée la concentration de prévention des mutants ne peut qu'être estimée et il est actuellement impossible d'avoir un chiffre clair de Cmax ou de concentration résiduelle au-delà duquel la concentration plasmatique doit rester, c'est l'intérêt des simulations de Monte Carlo dont nous reparlerons plus tard.

On retiendra pour l'instant que pour appliquer ces principes il est capital de disposer de la CMI d'une bactérie vis-à-vis d'un antibiotique donné comme cela a été démontré pour la vancomycine et les SARM et de diminuer au maximum l'inoculum bactérien (évacuation d'abcès ou de collection, résection de valve cardiaque...). Néanmoins en routine et dans la plupart des cas (sauf pour les Staphylocoques pour lesquels le CA SFM préconise de fournir systématiquement une valeur de CMI) le résultat rendu est uniquement une appartenance à la catégorie sensible, intermédiaire ou résistante, raison supplémentaire pour laquelle la collaboration étroite entre réanimateurs et bactériologistes est capitale dans les infections graves en réanimation (25). Par ailleurs le niveau de complexité atteint dans ce domaine ne doit pas faire oublier que les preuves cliniques sont loin d'être irréfutables ; néanmoins, en l'absence actuellement d'alternative, les prescripteurs doivent se contenter de modestes améliorations dans leur façon d'administrer les antibiotiques (111).

## DESESCALADE DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Dès l'introduction d'une antibiothérapie, la désescalade doit être anticipée et réalisée le plus tôt possible, afin de limiter la pression de sélection sur le microbiote notamment intestinal (115). En France la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de réévaluer la pertinence de l'antibiothérapie entre la 24<sup>ème</sup> et la 78<sup>ème</sup> heure après initiation, précise que l'antibiothérapie curative ne dépasse généralement pas une semaine et réserve les bithérapies à des situations particulières une fois le ou les germes causals identifiés (116). Ces recommandations datent de 2008 et sont trop générales pour être appliquées dans toutes les situations (endocardites, tuberculose, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique à bacille non fermentaire...) mais révèlent la prise de conscience de la nécessité de réduire au maximum la pression de sélection (117,118). Ces recommandations sont évidentes et appliquées de manière quotidienne par nombre de prescripteurs mais si le raisonnement scientifique qui les sous-tend est séduisant, dans les faits les études cliniques sont beaucoup moins convaincantes.

La désescalade peut se définir de deux façons : réduction du spectre de l'antibiotique (voir passage à une monothérapie) et limitation de la durée (voir arrêt pur et simple en l'absence de prélèvements positifs). La plupart des études concernant la désescalade ont été réalisées dans le cadre des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique et la généralisation à d'autres types d'infections bactériennes est hasardeuse. De plus les études sont extrêmement hétérogènes avec des prises en charges, des ré-évaluations, des types et des durées de traitement très différents d'une étude à l'autre. Le réanimateur est confronté à une situation particulière : faire face d'un côté au risque d'échec thérapeutique et de rechute chez des patients aux nombreuses comorbidités et pour lesquelles une antibiothérapie adaptée améliore le pronostic et d'un autre côté au risque de sélection de mutants résistants pouvant être à l'origine de futures infections nosocomiales, à la fois pour le patient pris en charge et pour les autres patients présents au sein du service (92,119). Actuellement la plupart des experts s'accordent à dire que la désescalade en réanimation ne semble pas grever le pronostic individuel des patients tout en diminuant la sélection de mutants résistants mais, là encore, il faut souligner que l'effort dans l'apprentissage et la mise en place de nouveaux concepts qui semblent pertinents sur le papier n'apporte que des bénéfices si ce n'est modérés, du moins difficiles à évaluer (94,120,121).

La place de la bithérapie peut être remise en cause chez les patients les moins graves et pour des bactéries à faible risque de sélection des mutants, mais compte tenu des bactéries et des co-morbidités présentés par les patients de réanimation elle a, à l'heure actuelle, probablement encore toute sa place à la fois lors de la mise en route d'une antibiothérapie empirique et lorsque les résultats microbiologiques sont obtenus (122,123). Les définitions de la bithérapie et ses indications étant très hétérogènes d'une étude à l'autre il appartient à chaque prescripteur de choisir.

D'une manière générale les recommandations sont en faveur d'une réduction de la durée de traitement mais cette dernière atteint ses limites, notamment dans le cas des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique où l'antibiothérapie adaptée doit être poursuivie au moins deux semaines faute de quoi le risque de rechute est plus élevé (8,118,124,125). A l'heure de la médecine personnalisée, plus qu'à une durée arbitraire d'antibiothérapie basée sur un site d'infection et une bactérie, il faudrait pouvoir adapter le nombre de jours de prescription à chaque patient en fonction du contexte. C'est la raison de la popularité chez certains prescripteurs de l'utilisation de la mesure quantitative de procalcitonine afin de guider l'arrêt des traitements, bien que les données soient contradictoires (126–130).

## ANTIBIOTHERAPIE DES ENTEROBACTERIES EXPRIMANT UNE BLSE

Il n'y a actuellement pas de consensus concernant le choix de l'antibiotique ou de la combinaison à utiliser en cas d'infection à entérobactérie exprimant une BLSE en réanimation. Il convient de distinguer 2 situations : la prescription probabiliste en cas de choc septique et la prescription une fois l'antibiogramme connu. Concernant la prescription probabiliste la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) préconise d'utiliser un carbapénème associé à un aminoside (actif dans la majorité des cas sur les entérobactéries exprimant une BLSE) en première intention dans les pyélonéphrites aiguës graves en cas de présence d'un facteur de risque d'entérobactérie exprimant une BLSE (131). Pour cette société savante la prudence reste donc de mise. Pour la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération restent de mise dans les infections non grave hors situation épidémiologique particulière et la gravité du tableau clinique peut amener à faire prescrire une carboxypénicilline couplée à un inhibiteur de bêta-lactamase (132). La SFAR, la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), la Société Française de Microbiologie (SFM), la SPILF et la Société Française

d'Hygiène (SF2H) se sont prononcées contre l'utilisation de carbapénème en première intention des infections communautaires (Accord fort) sauf en cas d'association de choc septique (Accord Faible) et d'un antécédent connu de colonisation/infection à entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), ou à *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime (caz-R), sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site. En cas d'infection associée au soin/nosocomiale suspectée la liste des facteurs de risque s'allonge (133). Ces différents exemples montrent que rien qu'en France il y a une absence de consensus fort sur la prise en charge probabiliste des états septiques graves pouvant être liés à une entérobactérie exprimant une BLSE, en raison d'une part de la crainte de prescription d'une antibiothérapie inadaptée et d'autre part de la crainte de voir s'envoler les prescriptions de carbapénèmes. Ces recommandations ont néanmoins le mérite de poser la question, ce qui n'est que rarement fait à l'étranger (94,134).

Une fois l'antibiogramme acquis, différentes approches ont été proposées. La plus populaire (car la plus simple) est la prescription de carbapénème pour le cas, majoritaire, des souches restant sensibles à ces derniers. Cette attitude a été initialement renforcée en France par la préconisation d'une lecture interprétative pour les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (induisant de façon systématique une réponse caractérisée comme résistante ou intermédiaire par principe de précaution) et l'incitation à ne pas utiliser de pénicilline combinée à un inhibiteur de bêta-lactamase. Par ailleurs le typage moléculaire des bêta-lactamases n'étant pas réalisé en routine et les données cliniques manquant initialement (effet inoculum, présence de résistances additionnelles de mécanisme différent non détectées à l'antibiogramme, nécessité de doses plasmatiques élevées pour atteindre une concentration supérieure à la CMI acceptable..) cette attitude a été privilégiée (135–137).

Néanmoins, le nombre croissant d'infection à entérobactéries exprimant une BLSE ne pouvait que conduire mathématiquement à une explosion de la prescription des carbapénèmes, raison pour laquelle en France la lecture interprétative de l'antibiogramme dans ce contexte a été arrêtée sur décision du CA-SFM en 2011. L'utilisation des céphalosporines est actuellement possible sous réserve d'utiliser des doses plus importantes et de fournir la CMI des céphalosporines rendues sensibles (8,138). Les données les plus solides concernent les infections urinaires, où l'utilisation d'une pénicilline associée à un inhibiteur de bêta-lactamase, voire de cefoxitine semble sûre et efficace, compte-tenu de la concentration importante d'antibiotique non dégradé dans les voies urinaires. Ce type d'infection n'est toutefois pas le plus important en réanimation, ceci se reflétant dans les études de prévalences où les patients étudiés ne sont souvent pas hospitalisés en réanimation (137). Concernant les bactériémies, les études les plus anciennes (rétrospectives le plus souvent et de mauvaise qualité) semblaient montrer une plus grande efficacité des carbapénèmes versus pénicilline + inhibiteur de bêta lactamase, peut être en raison d'un dosage insuffisant de ces derniers et d'une mauvaise sélection des cas (CMI élevée), ce qui n'était pas le cas des études les plus récentes, jusqu'à la publication d'un vaste essai randomisé international retrouvant une supériorité des carbapénèmes dans ce contexte (11,139–145). La question est donc loin d'être tranchée mais il est certain qu'en cas d'utilisation d'une pénicilline + inhibiteur de bêta-lactamase les doses doivent être suffisamment importantes, un dosage plasmatique de la concentration résiduelle doit être réalisé et bien sûr l'efficacité de l'antibiothérapie doit être régulièrement évaluée. La prescription de carbapénème n'est jamais anodine et leur efficacité sur les bactéries exprimant une BLSE ne doit pas faire oublier leur mauvais profil pharmacocinétique/pharmacodynamique, leur facilité à sélectionner des mutants résistants, ainsi que leur toxicité neurologique (137). Par ailleurs les essais ont été réalisés en monothérapie dans les deux bras et il est possible que les échecs liés aux pénicillines + inhibiteurs de bêta lactamase soient dus à un effet inoculum ou à un mécanisme de résistance additionnel non détecté à l'antibiogramme standard (AmpC ou mutations des pompes d'efflux) et qui pourraient peut-être être contournés par l'utilisation d'une bithérapie avec par exemple un aminoside, en général

efficace vis-à-vis de BLSE (l'antibiothérapie en réanimation étant rarement une monothérapie du moins en probabiliste et en première intention) (146).

L'abaissement du seuil de sensibilité concernant les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération doit malgré tout inciter à la prudence, de même que l'utilisation du céfépime, la plupart des essais cliniques retrouvant constamment une moindre efficacité (en monothérapie et sans combinaison à un inhibiteur de bêta-lactamase) de ces dernières versus carbapénèmes ou bêta lactamine + inhibiteur de bêta lactamase (137,147,148). Il en est de même pour la cefoxitine ou la témocilline dont l'utilisation est validée uniquement concernant les infections à point de départ urinaire (149,150).

Le céfépime classé dans les céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération aurait pu être une alternative intéressante mais la largeur de son spectre ainsi que les quelques essais cliniques réalisés retrouvant une infériorité par rapport aux carbapénèmes ne plaident pas en sa faveur, encore que son utilisation pourrait être envisagée pour des seuils de CMI plus bas que ceux actuellement fournis comme catégorisant la bactérie en sensible par le CLSI (2mg/l), l'EUCAST ayant un seuil critique inférieur permettant d'atteindre les objectifs de concentration plasmatique plus facilement (1mg/l) (148,151–154).

Là encore il n'y a donc pas de réponse simple, et le réanimateur doit d'un côté traiter son patient de la manière la plus efficace et de l'autre limiter l'émergence de résistances qui, elles aussi, pourraient grever le pronostic non seulement du patient traité mais aussi des patients hospitalisés au sein de l'unité de réanimation. L'apparition de nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamase (avibactam) peut potentiellement une nouvelle fois changer la donne mais nécessite la réalisation d'essais cliniques de bonne qualité (144).

## EVALUATION DE LA SENSIBILITE BACTERIENNE

### BACTERIOSTASE/BACTERICIDIE

Afin de comprendre aisément l'expérimentation réalisée, et qui sera détaillée plus loin, il est important de revenir sur ces deux concepts de base dont la définition remonte aux années 50 (155).

La bactériostase est la capacité d'un antibiotique à inhiber la croissance bactérienne, et nécessiterait donc pour une activité optimale un système immunitaire et notamment des cellules phagocytaires opérationnelles ; la bactéricidie est la capacité d'un antibiotique à tuer les bactéries, raison pour laquelle de nombreux auteurs recommandent l'utilisation d'antibiotiques dits bactéricides dans les infections graves, par leur présentation ou leur site (156). En fait ces concepts sont des simplifications et comme toutes les simplifications ils sont erronés. Il n'y a pas deux catégories d'antibiotiques que l'on pourrait séparer selon ces termes, mais plutôt une catégorie qui ne parvient pas à détruire après 18 à 24h l'ensemble des bactéries (temps arbitraire) et une autre qui détruirait 99,9 % ou 99 % (selon les auteurs français ou anglo-saxons) après 18 à 24h. S'agissant de données évaluant des organismes vivants une simplification a été faite pour classer les antibiotiques en l'une ou l'autre de ces catégories. En effet, in vitro la capacité bactéricide/bactériostatique d'un antibiotique est influencée par le temps de croissance de la bactérie, les conditions de croissance, la densité bactérienne et, comme nous l'avons vu, la réduction en pourcentage du nombre de bactérie (99 % ou 99,9 %). La définition in vitro a été standardisée afin de pouvoir classer les antibiotiques dans l'une des deux catégories de façon reproductible, la définition in vivo quant à elle plus arbitraire (157).

Il existe différentes techniques afin d'évaluer la capacité bactéricide d'un antibiotique : la concentration minimale bactéricide ou CMB (technique que nous utiliserons dans ce travail du fait de sa plus grande standardisation par rapport aux autres), la courbe nombre de bactérie en fonction du temps ou le titre d'activité bactéricide du sérum (157). Il est à noter que bien qu'un effort de standardisation ait été fait pour augmenter la reproductibilité des résultats concernant ces manipulations, celles-ci ne sont valables que pour les couples bactérie/antibiotique pour lesquelles elles sont réalisées et dans l'environnement du laboratoire au sein duquel elles ont été réalisées.

La concentration minimale bactéricide CMB est habituellement réalisée par dilution (micro ou macro) en milieu liquide selon une dilution séquentielle par deux de l'antibiotique étudié avec une charge bactérienne constante à une température de 35-37°C pour 18 à 24h. La quantité d'antibiotique nécessaire à l'arrêt (constaté visuellement) de la croissance bactérienne *in vitro* est qualifiée de concentration minimale inhibitrice (CMI). A partir de ce premier test est extrait un aliquot bactérien des tubes « clairs » (sans croissance bactérienne) qui est ré-ensemencé en milieu solide sans antibiotique pour une durée là encore de 18-24h pour déterminer la concentration minimale bactéricide (CMB) traduisant une absence de croissance ou la destruction de 99,9% des bactéries (le protocole utilisé ici sera détaillé par la suite) (157). L'obtention d'une CMB nécessite donc en pratique 24h de plus que l'obtention d'une CMI, première raison pour laquelle elle n'est pas utilisée en routine du fait de la nécessité de fournir des résultats le plus rapidement possible au clinicien. Dans un souci de reproductibilité les manipulations ont été standardisées et l'on utilise généralement un inoculum de  $5 \times 10^5$  cfu/ml et une quantité de 0,1ml, mais il est impossible de savoir si cette standardisation reproduit fidèlement ce qui se produit *in-vivo*, raison pour laquelle tous les auteurs ne s'accordent pas sur le pourcentage de bactéries tuées afin de parler de bactéricidie (99% vs 99,9%).

Un antibiotique est défini arbitrairement *in vitro* lorsque la CMB est supérieure à 4 fois la CMI. Il est probable qu'à des concentrations très élevées la plupart des antibiotiques aient une activité bactéricide mais étant donné le plafonnement des doses *in vivo* pour des problèmes de toxicité le seuil a été fixé proche de la CMI. Là encore il existe des variations liées à la méthode et aux conditions de réalisation. Par exemple les CMI et CMB sont toujours définies en utilisant des bactéries en phase de croissance exponentielle, ce qui n'est pas toujours le cas *in vivo*, certaines bactéries passant un long moment en phase de latence (157).

Pour rendre les choses plus complexes, l'activité bactéricide d'un antibiotique en fonction de la concentration n'est pas linéaire et il a été démontré que passé un certain seuil de concentration apparaissait une réponse dite « paradoxale » pour laquelle l'activité bactéricide diminuait, l'antibiotique n'étant alors vraiment bactéricide que pour une fenêtre de concentration plasmatique optimale (157).

Deux récentes méta-analyses ont essayé de clarifier les choses et il s'avère que la conclusion des auteurs est que pour les infections étudiées (infection des parties molles, pneumopathie, fièvre typhoïde, infections abdominales) il n'y a pas de différence en termes de devenir des patients (155,156). Il faut cependant préciser que les patients n'étaient pas stratifiés en fonction de leur gravité, que la plupart des patients inclus n'étaient pas des patients de réanimation, que les méningites et les endocardites sont toujours exclues des études, qu'aucune étude n'a été réalisée chez des patients neutropéniques présentant une infection à bacilles Gram négatif et que les doses utilisées sont variables d'un essai à l'autre (ce qui expliquerait pourquoi la tigécycline réputée pour être bactériostatique et régulièrement décriée pour être la cause d'échec thérapeutique ne serait pas inférieure à un antibiotique bactéricide dans une méta analyse, alors qu'elle est inférieure dans l'autre, pourvu que les doses soient adaptées..) (155). Si plus que la classification en antibiotique bactéricide/bactériostatique c'est plutôt la façon optimale de les utiliser et le contexte qui influent sur le pronostic des patients en cas d'infection. Reste

que pour les patients neutropéniques en choc septique il n'y a actuellement aucune donnée disponible et que potentiellement c'est dans cette niche que l'utilisation de la concentration minimale bactéricide (CMB) pourrait trouver son intérêt, mais plus les paramètres s'ajoutent et plus il est difficile de construire des études randomisées enrôlant suffisamment de patients avec un seul paramètre différent pour pouvoir tirer des conclusions.

## L'EVALUATION DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

L'antibiogramme consiste à déterminer la sensibilité et la résistance aux antibiotiques d'une bactérie isolée d'un produit biologique et pouvant ou non être à l'origine d'un processus infectieux. Actuellement il existe deux méthodes de réalisation d'un antibiogramme : la diffusion en milieu gélosé (ou méthode des disques, pouvant être automatisée) et la dilution en milieu liquide (automatisée en pratique courante). La diffusion en milieu gélosé permet de mesurer des diamètres d'inhibition de la croissance d'une bactérie autour d'un disque imprégné d'antibiotique et de les comparer à des diamètres critiques. La diffusion en milieu liquide consiste à mesurer des concentrations minimales inhibitrices et à les comparer à des concentrations critiques. Actuellement l'antibiogramme (hors condition particulière comme vis-à-vis des BLSE et des C3G) s'interprète en fonction de paramètres harmonisés par le CLSI aux Etats-Unis et une partie du monde et l'EUCAST en Europe, résultats adaptés à la France par le CA-SFM (158). Comme nous l'avons vu précédemment, l'antibiogramme par diffusion en pratique courante nécessite au moins 24h pour être réalisé, sauf situation particulière, et doit être interprété et non rendu « brut ». L'antibiogramme par dilution en milieu liquide consiste à mesurer des concentrations minimales inhibitrices (CMI) et à les comparer à des concentrations critiques. Il est réalisé soit en macrométhode, soit en microméthode. Peu praticable pour des raisons de temps et d'encombrement (hormis systèmes experts automatisés), il reste une méthode de référence et sera utilisé dans l'expérimentation décrite plus loin. Son automatisation couplée à des logiciels dits experts a permis une utilisation en routine avec un rendu de résultats en S, I ou R. Les CMI sont également mesurables par les techniques de bandelettes à gradient de concentration dont les résultats sont bien corrélés aux méthodes de références et qui permettent d'établir des CMI ponctuelles, à la demande, lorsque le contexte clinico-microbiologique l'impose (104,138,159).

Que cela soit indirectement par extrapolation d'une droite de concordance en milieu solide ou directement via automate (ou manuellement pour ce qui nous concerne) les techniques actuelles de réalisation de l'antibiogramme ont comme critère de jugement la CMI. Or cette concentration minimale inhibitrice ponctuelle, pour être traduite en résultat S, I ou R, doit bien sûr être confrontée aux concentrations critiques; cette étape n'est toutefois pas suffisante car le caractère sensible d'une souche n'est pas garant d'une guérison clinique en cas par exemple d'inoculum élevé, de site infectieux particulier, de posologie et de mode d'administration des antibiotiques mal adaptés ou encore de système immunitaire défaillant... L'antibiogramme n'est donc qu'une grossière simplification de phénomènes complexes. Afin d'en améliorer la performance et la corrélation entre l'observation in vitro et la traduction en guérison clinique, il est nécessaire de confronter le résultat de l'antibiogramme à des seuils de concentration d'antibiotique (ou breakpoints en anglais). Ces seuils sont eux aussi en unité de concentration (en général des mg/ml) mais sont un critère composite comportant quatre volets : un volet sur les données épidémiologiques/bactériologiques, un volet sur les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, des données cliniques et celles sur le site infectieux établies par le CLSI et l'EUCAST (pour des raisons évidentes toute la méthodologie utilisée par la suite sera celle de

l'EUCAST, organisme européen créé en 1997 et chargé notamment de la détermination des seuils critiques de résistance et de l'harmonisation des techniques de réalisation des antibiogrammes) (159).

Les données épidémiologiques/bactériologiques. Elles interviennent à travers les concentrations critiques épidémiologiques des populations sauvages pour lesquelles la CMI vis-à-vis d'un antibiotique est déterminée à partir du plus grand nombre possible de souches dans le but de fournir des valeurs de CMI concernant ces dernières. S'agissant d'une statistique, plus le nombre de souches testé est grand et plus la valeur seuil de CMI concernant la population sauvage sera précise, on comprend donc l'intérêt de colliger ces données au niveau européen pour avoir la plus grande précision possible. Cette valeur seuil permet de déterminer la population sauvage (inférieure à ce seuil) ou résistante (supérieure à ce seuil). Une souche résistante peut avoir une CMI inférieure à la CMI critique épidémiologique des souches sauvages aboutissant à des échecs de traitement malgré un rendu S à l'antibiogramme (c'est par exemple le cas pour les souches de *S. aureus* VISA vues précédemment pour lesquelles la CMI peut être inférieure à la CMI des souches de *S. aureus* sauvages), ce qui nécessite une correction du seuil critique à la hausse par l'EUCAST.

Les données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD). Les études de corrélation dose/effet menées tant in vitro qu'à l'aide de modèles d'infection expérimentale et actuellement in silico, grâce aux simulations de Monte Carlo, permettent de définir des paramètres bactério-cliniques pour espérer une efficacité (160). Comme nous l'avons vu ces indices PK/PD dépendent de la pharmacocinétique de l'antibiotique considéré (temps-dépendant, concentration-dépendant ou ratio de l'aire sous la courbe) et incluent tous la CMI, que l'on s'intéresse au temps pendant lequel la concentration sérique d'un antibiotique est supérieure à la CMI ( $T > CMI$ ), le ratio de l'aire sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps par rapport à la CMI ( $ASC / CMI$ ) ou encore le ratio du taux sérique maximal ou minimal à la CMI ( $C_{max} / CMI$  ou  $C_{res}/CMI$ ). Une fois ces paramètres connus encore faut-il s'assurer que leurs prérequis soient bien atteignables pour la majorité des patients traités, car s'il est facile d'augmenter de façon considérable la concentration in vitro d'un antibiotique, in vivo on se heurte à une limite liée à la toxicité (que l'on parle de dose maximale ou résiduelle) ne permettant pas d'augmenter infiniment les doses (104,161). L'efficacité d'un antibiotique dépend donc, notamment, de la CMI de la bactérie causale (plus elle est faible et plus  $T > CMI$ ,  $ASC / CMI$  ou  $C_{max}/CMI$  sont facilement atteignables en utilisant des doses moindres d'antibiotiques et donc en diminuant la toxicité liée à ces molécules) et de la facilité à la dépasser dans le paramètre considéré en ayant comme limite des doses toxiques. La relation entre probabilité de guérison et indice PK/PD définit la cible pharmacodynamique soit l'indice PK/PD donnant la meilleure chance de guérison clinique. Un moyen d'obtenir cette cible pharmacodynamique à atteindre est la réalisation d'essais cliniques (d'abord animaux puis chez l'homme) avec étude des doses utilisées, calcul des indices et dosage des concentrations sériques puis séparation en 2 groupes (succès et échec) et réalisation de tests statistiques afin de rechercher les doses attribuées au succès ou à l'échec (162). Cette méthode souffre néanmoins du fait que dans la plupart des essais cliniques (du moins hors réanimation) les échecs de traitement sont trop peu nombreux pour réaliser ces analyses statistiques, particulièrement si l'on considère les nouvelles molécules, les CMI bactériennes étant en général basses et les doses élevées. Les cibles pharmacodynamiques dépendent donc des doses d'antibiotique usuellement administrées au cours d'une infection, or ces doses sont variables selon les résumés des caractéristiques produits (RCP) et les pays, cette raison explique en partie pourquoi les seuils de concentrations critique diffèrent selon les pays et souligne l'intérêt d'une harmonisation. La raison pour laquelle la cible pharmacodynamique est le plus souvent dérivée d'essais expérimentaux chez l'animal, impliquant le plus souvent des souris neutropéniques inoculées de façon standard au niveau de la cuisse ou du poumon et traitée par des doses croissantes d'antibiotiques (163). Ces études expérimentales permettent l'utilisation d'inoculum élevé

de quantité connue et donc l'étude de l'émergence des résistances en fonctions des posologies d'antibiotiques et sont intégrées au seuil critiques par l'EUCAST (164).

Comme nous l'avons vu, les patients en réanimation subissent des variations majeures et parfois brutales de leur volume de distribution ou de leur capacité d'élimination d'un antibiotique, les essais cliniques réalisés sur de faibles effectifs de patients ne peuvent donc pas rendre compte les multiples variations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques survenant au cours du choc septique. C'est la raison pour laquelle ont été développés des modèles de simulation *in silico* explorant un nombre important de variables, permettant de proposer une alternative à la réalisation de grands essais cliniques (165). Le modèle le plus utilisé est le modèle de Monte Carlo, introduit aux Etats-Unis durant la seconde guerre mondiale au cours du développement de la bombe atomique et fait référence à la ville de Monte Carlo célèbre pour ses casinos (166). S'agissant de modèles statistiques informatiques, il est d'autant plus puissant que les paramètres de bases sont nombreux et précis. De même que réaliser une méta analyse à partir d'essais cliniques mal conduits n'a pas d'intérêt, réaliser une simulation de Monte Carlo à partir d'un trop petit nombre de patients ne peut conduire à une simulation fiable, or c'est ce que la simulation essaye de compenser. Les modèles utilisés doivent comporter : un modèle pharmacocinétique connu pour l'antibiotique concerné, une information concernant la variation du modèle pharmacocinétique dans diverses situations (volume de distribution, clairance...), une cible pharmacodynamique connue et les CMI potentielles d'une bactérie vis-à-vis d'un antibiotique. C'est différents paramètres permettent de définir le PTA ou Probability of Target Attainment (167). La simulation de Monte Carlo permet alors de faire varier les paramètres pharmacocinétiques (variation du volume de distribution et de la clairance) *in silico* sur un grand nombre de patients virtuels pour choisir le schéma posologique le plus adapté. Elle permet de connaître le schéma posologique ayant le plus de chance de succès en fonction d'une CMI bactérienne dans une population, mais ne donne pas d'information à titre individuel sur le cas précis d'un patient, or plus les paramètres pharmacocinétiques varient selon un écart-type important (comme c'est le cas en réanimation), ou plus les paramètres intervenant dans l'équation sont nombreux, et plus la généralisation à une population est difficile. Il existe plusieurs écueils à cette méthode : la plupart des simulations incluent des patients le plus souvent hors réanimation pour augmenter leur puissance, elles utilisent des formules pour estimer la clairance non validées en réanimation en cas d'insuffisance rénale aiguë et, enfin, la fraction libre d'un antibiotique simulée est en général invariable dans ces modèles et ne rend donc pas compte des phénomènes physiopathologiques présents chez le patient de réanimation. C'est la raison pour laquelle la simulation de Monte Carlo est un outil précieux pour les infections dont on connaît finalement un nombre important de paramètres concernant la PK/PD, mais ne permet pas à elle seule l'établissement des seuils de concentration critique (162,167).

Les données cliniques. Une fois les cibles pharmacodynamiques déterminée épidémiologiquement, expérimentalement et *in silico*, la pertinence des cibles choisies est suivie au cours du temps pour détecter d'éventuels échecs thérapeutiques survenant malgré une administration pensée comme optimale. A l'heure de l'évidence based medicine leur place devrait être considérable dans l'établissement des seuils de concentrations critiques, mais si l'idée est séduisante sur le papier, dans les faits les études utilisées pour faire varier les seuils sont peu nombreuses et se font invariablement dans le sens de la baisse de ces derniers. On peut citer l'étude de Paterson et al concernant les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération qui a conduit à l'augmentation du seuil de concentration critique de ? à 2mg/ml à cause d'échecs cliniques pour les infections sévères à CMI plus élevées (168). Ou encore l'étude de Paterson concernant le seuil optimal vis-à-vis des entérobactéries traitées par carbapénème (méro-pénème et ertapénème) de 4 mg/l à 1 mg/l (169). Ces deux études montrent bien que si les simulations de Monte Carlo sont utiles pour la majorité des cas, les infections les plus graves chez les patients les plus fragiles (cas pour lesquels ces dernières sont censées être les plus utiles) sont souvent

mal couvertes, la faute probablement à un modèle n'intégrant pas assez de paramètres (mécanisme de résistance, lieu de l'inoculum...). La situation la plus connue est la diminution du seuil de concentration critique de la CMI à 2 mg/l (chaque diminution du seuil de concentration critique prive les patients de l'utilisation de cet antibiotique qui fonctionne probablement pour les cas « classiques » et fait donc prescrire des alternatives comme la daptomycine) à la vancomycine pour *S. aureus* du fait d'échecs thérapeutiques liés à des VISA initialement non détectés à l'antibiogramme (104,170,171).

Le site de l'infection. Pour certains antibiotiques, les concentrations critiques peuvent varier en fonction du site infectieux, selon qu'il s'agisse d'un site anatomique difficile à atteindre pour l'antibiotique (LCR par exemple), ou, à l'inverse, d'un émonctoire où les concentrations seront élevées (urines). Ainsi, l'association amoxicilline-acide clavulanique bénéficie-t-elle de 2 concentrations critiques uniques, l'une pour les infections générales, systémiques (8 mg/L), l'autre propre aux infections urinaires non compliquées (32 mg/L). En effet, les concentrations urinaires élevées d'amoxicilline et d'acide clavulanique justifient cette distinction. Il en est de même pour la temocilline dans certains pays. Pour le couple pénicilline G/pneumocoque, les concentrations varient en fonction de la pathologie et de la posologie. La concentration critique est beaucoup plus basse dans les méningites (0,06 mg/L), que dans les infections pulmonaires où elle varie de 0,5 mg/L à 2 mg/L selon la posologie (159).

La technique de l'antibiogramme s'est considérablement développée et permet une détection de plus en plus sensible et spécifique des mécanismes de résistance exprimés par la bactérie mais seulement à un temps donné et pour une population la plupart du temps homogène et rend toujours une réponse vis-à-vis d'un seuil de CMI et donc de bactéricidie. Si la frontière est floue entre bactériostase et bactéricidie pour certains patients, notamment les patients en choc septique causé par une entérobactérie exprimant une BLSE, à fortiori s'ils sont neutropéniques, nous manquons de données concrètes et la règle, même si elle ne repose que sur des avis d'experts, est d'utiliser un antibiotique bactéricide dans le but d'obtenir une clairance bactérienne rapide sans nécessité (ou avec le minimum) de participation du système immunitaire. Par ailleurs les techniques évaluant la bactéricidie d'un couple antibiotique/bactérie nécessitent 18 à 24h de plus pour être réalisées qu'un antibiogramme qu'il soit en phase solide ou liquide. En revanche les seuils critiques concernant la CMI sont étayés et confrontés à des études cliniques, et doivent être fournis dans certains cas particulier comme pour les céphalosporines dans les cas d'infection entérobactérie exprimant une BLSE ou dans les infections à *S. aureus* (le rendu en méthode de diffusion solide via disque n'étant pas suffisamment discriminant) ce qui n'est le cas d'aucune donnée sur la bactéricidie. La CMI bien que plus pertinente dans certains cas que la seule méthode de diffusion en milieu gélosé par disques peut bien sûr elle aussi être prise en défaut lorsque la CMI de la bactérie considérée est proche du breakpoint déterminé par l'EUCAST, cette dernière pouvant exprimer un mécanisme de résistance mais étant malgré tout rendue comme sensible, ce qui ne devrait théoriquement pas être le cas (159).

## IV L'INDEX DE BACTERICIDIE

### INTRODUCTION

Après avoir succinctement présenté la problématique des bactéries multi résistantes en réanimation, la façon dont le traitement est envisagé et définis les paramètres de bactériostase, bactéricidie, Concentration Minimale Inhibitrice ou encore les seuils de concentration critique définis par l'EUCAST,

nous présenterons le résultat de l'expérimentation menée au laboratoire de bactériologie et visant à étudier la possibilité de prédire *in vitro* à partir de la CMI et de la concentration critique clinique, la bactéricidie d'un couple bactérie / antibiotique sans avoir à attendre les 18 à 24h supplémentaires normalement requises.

## MATERIEL ET METHODE

### *LES SOUCHES BACTERIENNES*

Les entérobactéries utilisées au cours de la manipulation comportent :

19 souches exprimant une BLSE ou une CHN

2 souches ATCC (American TYPE Culture Collection) dont la CMI est connue et permettant de valider les séries réalisées. ATCC 25922 *E. coli* et ATCC 35218 *E. coli*.

9 souches exprimant une carbapénémase

5 souches issues de prélèvements cliniques réalisés au sein des Hopitaux Universitaires de Strasbourg (HUS).

### *LES ANTIBIOTIQUES*

Les antibiotiques choisis pour la réalisation du test appartiennent tous à la famille des bêta-lactamines :

ertapénème, imipénème et méropénème pour les Carbapénèmes,

aztréonam pour les Monobactames

Céfépime, Céfotaxime, Ceftazidime pour les Céphalosporines

Pipéracilline/Tazobactam pour les Pénicillines + inhibiteur de bêta lactamase

Tous les antibiotiques ont été livré sous forme de poudre et reconstitué pour chaque manipulation de façon itérative.

### *LE PROTOCOLE*

L'objectif de l'étude est de montrer l'existence d'une corrélation entre la valeur de l'IB (Breakpoint/CMI) et la bactéricidie (mesurée par la concentration minimale bactéricide) pour un antibiotique donné et sur des souches bactériennes sélectionnées en fonction de l'espèce et du mécanisme de résistance dont elles sont porteuses.

L'hypothèse à vérifier est que l'IB est inversement proportionnel au rapport CMB/CMI qui mesure l'activité bactéricide d'un antibiotique (plus ce rapport est faible, plus l'antibiotique est bactéricide)

Chaque cycle de manipulation s'étend sur 4 jours et suit les recommandations en vigueur concernant l'établissement de la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique (25,172–174).

Jour 0 :

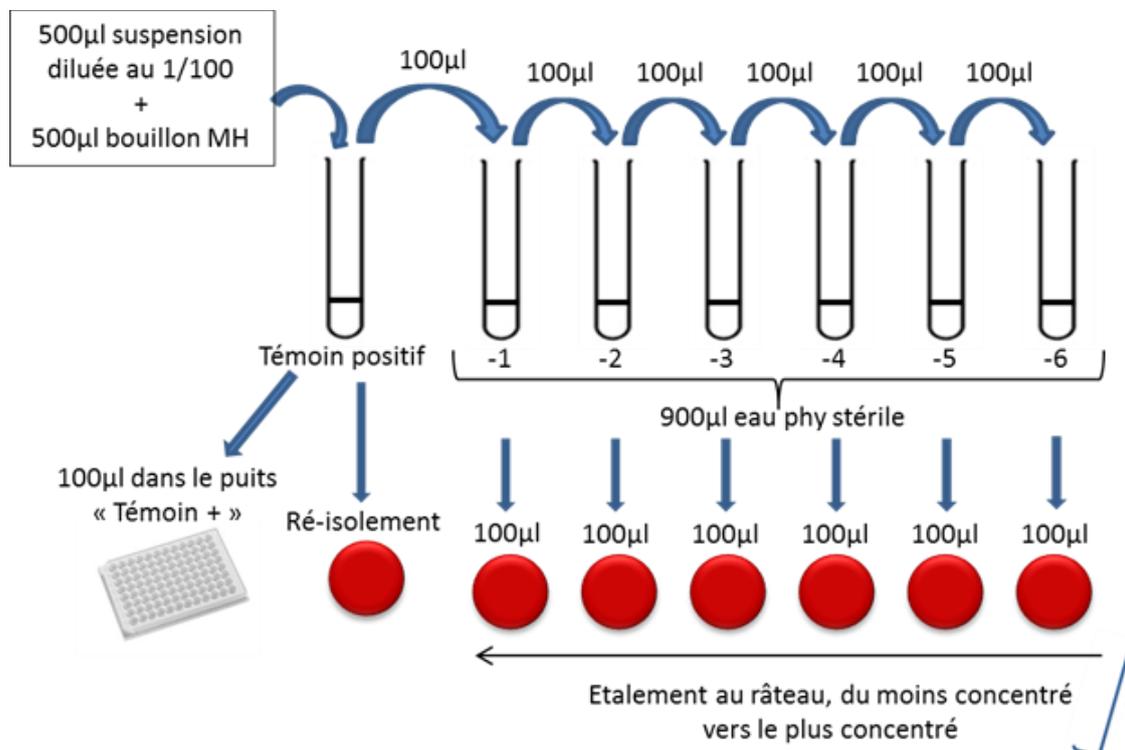
Repiquage des souches congelées sur gélose au sang et incubation 18 à 24h à 35°C

Jour1 :

Préparation d'une culture bactérienne en phase exponentielle de croissance de la bactérie à étudier. Repiquage de 0.1 ml de la culture établie à J0 à 0,5 Mac Farland dans 10 ml de Mueller Hinton (MH). Le bouillon est laissé à incuber au bain marie à 37°C pendant 4h jusqu'à apparition d'une opalescence (correspondant à  $5 \cdot 10^7$  bactéries/ml). L'inoculum est ensuite dilué au 1/10ème dans du MH pré-chauffé à 37°C. La pureté de l'inoculum est vérifiée par isolement sur une boîte de milieu nutritif à la fin de la manipulation.

Distribution de l'inoculum dans la microplaque à raison de 5 µl par tube. Ajout 0.5 ml dans le tube témoin de croissance, 100µl de MH dans le tube témoin négatif et 50 µl de chaque concentration d'antibiotiques (à 10x la concentration finale voulue), en allant de la plus faible vers la plus forte dans les autres tubes.

- Dénombrement des bactéries du tube témoin en effectuant 4 dilutions sériées de 10 en 10. Ensemencer le tube témoin et chaque dilution sur une gélose en stries de 5cm à l'aide d'une anse de platine calibrée.
- Incubation du tout 18h à 35-37 C pour obtenir une CMI.

Jour2 :

Double lecture des CMI : concentrations d'antibiotique pour lesquelles il n'y a pas de culture visible a

l'œil nu et dans les conditions normales d'éclairage dans un souci de standardisation. Mise de la boîte témoin à 4°C.

Ensemencement des tubes correspondant à des concentrations supérieures à la CMI sur la surface d'une gélose adaptée à la croissance de ces bactéries en stries de 5 cm de long à l'aide d'une anse de platine calibrée à 10µl. Incubation 18h à 35-37°C.

Jour3 :

Lecture de la concentration minimale bactéricide (CMB) en comparant la culture à celle du dénombrement initial. La CMB est considérée comme étant la plus faible concentration pour laquelle il subsiste 0.01% bactéries survivantes par rapport au témoin.

Toutes les manipulations ont été réalisées en triplicata et à plusieurs reprises pour chaque couple antibiotique/bactérie afin de diminuer les risques d'erreur de manipulation. Chaque manipulation est réalisée avec au moins une souche contrôle dont la CMI est connue.

*SEUILS CRITIQUES*

Les seuils critiques utilisés sont ceux donnés par le CA-SFM années 2016 (175).

Antibiotique	Seuil de sensibilité (mg/ml)
Ertapénème	0,5
Imipénème	2
Méropénème	2
Aztréonam	1
Céfépime	1
Céfotaxime	1
Ceftazidime	1
Pipéracilline-tazobactam	8

*TESTS STATISTIQUES*

Un coefficient et une droite de corrélation ont été calculés à l'aide du logiciel Excel© pour les paramètres étudiés.

## RESULTATS

## 1. CONCENTRATIONS MINIMALES INHIBITRICES PAR MICRODILUTION

	souches	Microdilution															
		CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
		erta	erta	imi	imi	méro	méro	céfo	céfo	CAZ	CAZ	Céfepime	Céfépime	Aztréonam	Aztréonam	Piper + Tazo	Piper + Tazo
Souches BLSE/CHN	1	24	26,667	0,5	0,5	2	2	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
	2	32	32	3	3,5	12	12	32	32	22	24	32	32	32	32	32	32
	3	16	20	4	4	1,667	2,167	32	32	16	24	3,750	5,500	12	26,667	32	32
	4	16	16	3	3	1,833	2	32	32	26,667	29,333	1,333	1,333	24	24	26,667	29,333
	5	0,188	0,188	0,094	0,136	0,023	0,023	32	32	24	24	32	32	32	32	24	24
	6	32	32	3	3	5,333	5,333	32	32	32	32	6,667	6,667	24	32	32	32
	7	1,25	1,25	0,188	0,188	0,175	0,175	26,667	26,667	32	32	0,833	0,833	24	26,667	32	32
	8	0,188	0,188	0,219	0,250	0,031	0,031	32	32	24	24	32	32	32	32	32	32
	9	0,375	0,438	0,625	0,750	0,125	0,125	?	?	32	32	1,667	1,833	32	32	?	?
	10	1,333	1,833	0,583	0,583	0,375	0,438	32	32	32	32	3	3	28	32	12	12
	11	0,031	0,031	0,104	0,104	0,012	0,012	3,333	3,333	9,333	9,333	0,125	0,125	6,667	6,667	24	24
	12	7,333	9,333	1,75	1,75	4	6	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
	13	0,031	0,094	0,5	0,667	0,031	0,036	?	?	32	32	1,5	3,333	32	32	?	?
	14	0,058	0,063	0,688	0,75	0,023	0,023	2?	?	32	32	0,047	0,047	8?	?	32	32
	15	0,417	0,5	0,75	0,75	0,063	0,063	21,333	29,333	32	32	0,375	0,375	16	28	32	32
	16	10,667	12	0,531	0,531	1,5	1,5	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
	17	0,047	0,047	0,209	0,209	0,023	0,033	32	32	0,375	0,375	4	4	1,75	1,75	3	3
	18	32	32	16	16	8	9,333	32	32	24	24	10,667	10,667	24	24	32	32
	19	21,333	24	0,625	0,75	1,5	1,5	32	32	24	24	32	32	32	32	32	32
ATCC 25922	20	0,007	0,009	0,094	0,115	0,012	0,013	0,063	0,073	0,25	0,25	0,047	0,047	0,146	0,167	1,5	1,667
ATCC 35218	21	0,008	0,008	0,094	0,110	0,008	0,009	0,028	0,031	0,073	0,094	0,023	0,023	0,047	0,047	0,5	0,5
Souches CHU Strasbourg	A	0,015	0,015	0,094	0,219	0,012	0,016	Non fait (peu d'intérêt car résistant +++)		1,5	1,5	32	32	?	?	Non fait	
	B	0,016	0,016	0,094	0,136	0,012	0,018			1,5	1,5	6,667	6,667	4	4		
	C	0,004	0,005	0,084	0,084	0,007	0,008			0,146	0,146	0,036	0,036	0,063	0,063		
	D	0,023	0,026	0,125	0,167	0,022	0,023			1,25	1,25	8	8	3,333	3,333		
	E	0,013	0,013	0,25	0,25	0,023	0,023			0,833	1,167	8,667	9,333	2,5	2,5		

FIGURE 2 RESULTATS DES CMI EFFECTUEES EN MICRODILUTION POUR LES SOUCHES NON CARBAPENEMASE.

		Microdilution					
		CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
	souches	erta	erta	imi	imi	méro	méro
Souches carbapéném ases	Carba 1	1	1	1,5	1,5	0,417	0,417
	Carba 2	2	2	1,167	1,5	1	1
	Carba 3	0,292	0,292	1	1	0,297	0,297
	Carba 4	8	8	5	5	6	6,667
	Carba 5	2	2	2	2	0,75	0,75
	Carba 6	24	24	12	12	9,333	9,333
	Carba 7	6	6	4	4	4	4
	Carba 8	6	6	4	4	3	3
	Carba 9	1,5	1,5	1,333	1,333	0,417	0,417

**FIGURE 3 RESULTATS CMI POUR SOUCHES EXPRIMANT UNE CARBAPENEMASE.**

2. CALCUL DE L'INDEX DE BACTERICIDIE ET DE LA DROITE DE REGRESSION CONCERNANT LES ENTEROBACTERIES EXPRIMANT UNE BLSE/CHN VIS-A-VIS DE L'AZTREONAM

		Avec CMI microdilution		CMB (moyenne)	Seuil critique
		CMI microdil (moyenne)	IB (Bp/CMI microdil)		
Souches BLSE/CHN	1	32	0,031	32	1
	2	32	0,031	32	1
	3	12	0,083	26,667	1
	4	24	0,042	24	1
	5	32	0,031	32	1
	6	24	0,042	32	1
	7	24	0,042	26,667	1
	8	32	0,031	32	1
	9	32	0,031	32	1
	10	28	0,036	32	1
	11	6,667	0,150	6,667	1
	12	32	0,031	32	1
	13	32	0,031	32	1
	14				1
	15	16	0,063	28	1
	16	32	0,031	32	1
	17	1,75	0,571	1,75	1
	18	24	0,042	24	1
	19	32	0,031	32	1
ATCC 25922	20	0,146	6,849	0,167	1
ATCC 35218	21	0,047	21,277	0,047	1
Souches CHU Strabsourg	A				1
	B	4	0,250	4	1
	C	0,063	15,873	0,063	1
	D	3,333	0,300	3,333	1
	E	2,5	0,400	2,5	1

FIGURE 4 RESULTAT INDEX DE BACTERICIDE CONCERNANT LES SOUCHES EXPRIMANT UNE BLSE OU UNE CHN ET

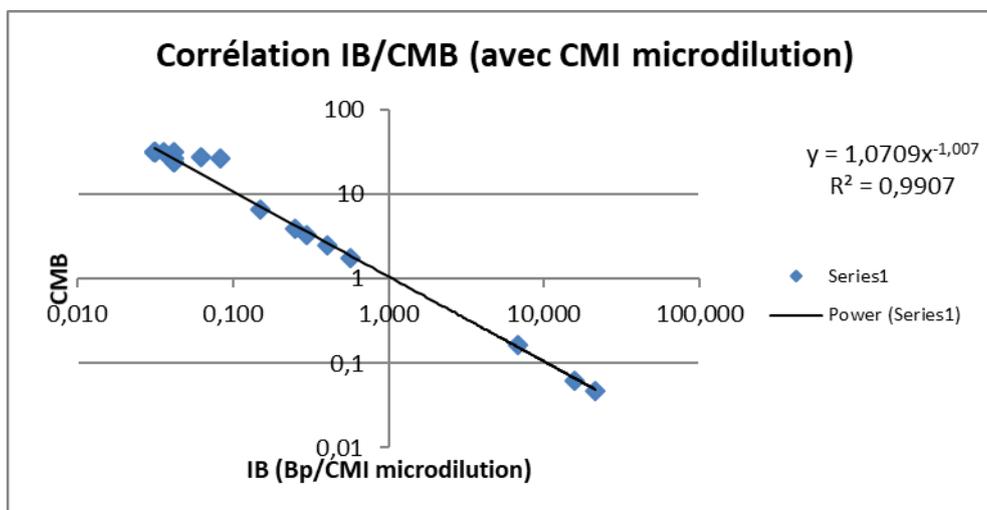


FIGURE 5 CALCUL DE LA DROITE DE REGRESSION DE L'INDEX DE BACTERICIDE POUR SOUCHES BLSE/CHN ET AZTREONAM.

3. Calcul de l'Index de Bactéricidie et de la droite de régression concernant les entérobactéries exprimant une BLSE/CHN vis-à-vis du céfépime

		CMI microdilution		CMB (moyenne)	Bp
		CMI microdil (moyenne)	IB (Bp/CMI microdil)		
Souches BLSE/CHN	1	32	0,031	32	1
	2	32	0,031	32	1
	3	3,75	0,267	5,5	1
	4	1,333	0,750	1,333	1
	5	32	0,031	32	1
	6	6,667	0,150	6,667	1
	7	0,833	1,200	0,833	1
	8	32	0,031	32	1
	9	1,667	0,600	1,833	1
	10	3	0,333	3	1
	11	0,125	8,000	0,125	1
	12	32	0,031	32	1
	13	1,500	0,667	3,333	1
	14	0,047	21,277	0,047	1
	15	0,375	2,667	0,375	1
	16	32	0,031	32	1
	17	4	0,250	4	1
	18	10,667	0,094	10,667	1
	19	32	0,031	32	1
ATCC 25922	20	0,047	21,277	0,047	1
ATCC 35218	21	0,023	43,478	0,023	1
Souches CHU Strasbourg	A	32	0,031	32	1
	B	6,667	0,150	6,667	1
	C	0,036	27,778	0,036	1
	D	8	0,125	8	1
	E	8,667	0,115	9,333	1

FIGURE 6 RESULTAT INDEX DE BACTERICIDE CONCERNANT LES SOUCHES EXPRIMANT UNE BLSE OU UNE CHN ET CEFEPIME.

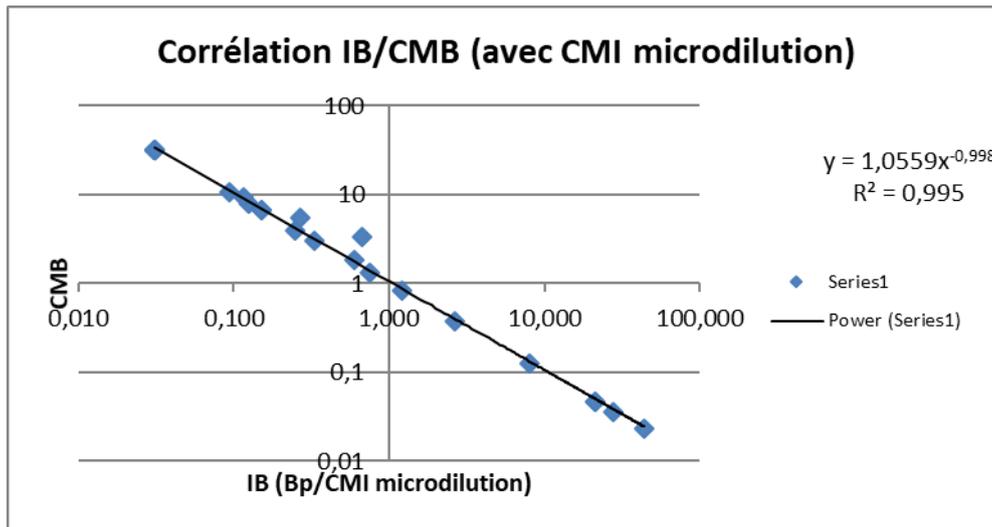


FIGURE 7 CALCUL DE LA DROITE DE REGRESSION DE L'INDEX DE BACTERICIDE POUR SOUCHES BLSE/CHN ET CEFEPIME.

4. CALCUL DE L'INDEX DE BACTERICIDIE ET DE LA DROITE DE REGRESSION CONCERNANT LES ENTEROBACTERIES EXPRIMANT UNE BLSE/CHN VIS-A-VIS DU CEFOTAXIME.

		Avec CMI microdilution			
		CMI microdil (moyenne)	IB (Bp/CMI microdil)	CMB (moyenne)	Bp
Souches BLSE/CHN	1	32	0,031	32	1
	2	32	0,031	32	1
	3	32	0,031	32	1
	4	32	0,031	32	1
	5	32	0,031	32	1
	6	32	0,031	32	1
	7	26,667	0,038	26,667	1
	8	32	0,031	32	1
	9				1
	10	32	0,031	32	1
	11	3,333	0,300	3,333	1
	12	32	0,031	32	1
	13				1
	14				1
	15	21,333	0,047	29,333	1
	16	32	0,031	32	1
	17	32	0,031	32	1
	18	32	0,031	32	1
	19	32	0,031	32	1
ATCC 25922	20	0,063	15,873	0,073	1
ATCC 35218	21	0,028	35,294	0,031	1

FIGURE 8 RESULTAT INDEX DE BACTERICIDE CONCERNANT LES SOUCHES EXPRIMANT UNE BLSE OU UNE CHN ET CEFOTAXIME.

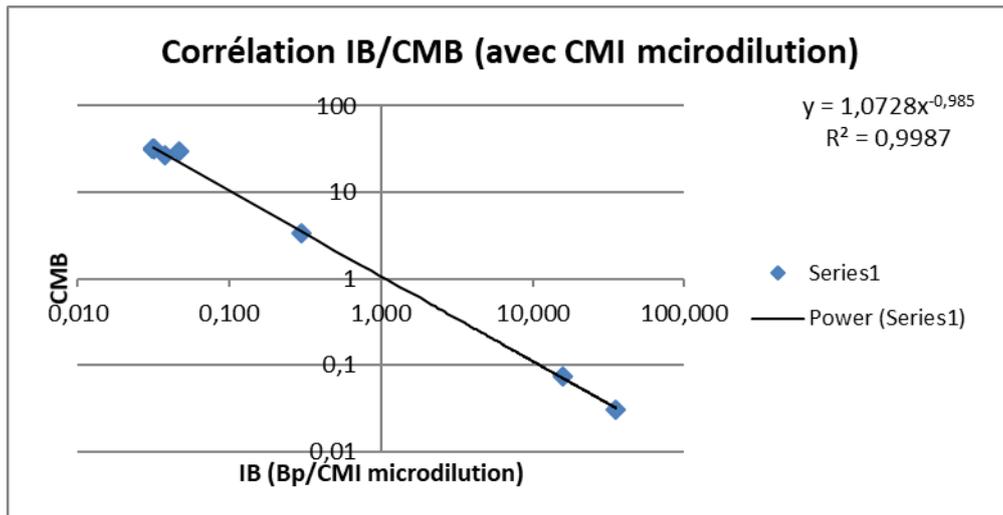


FIGURE 9 CALCUL DE LA DROITE DE REGRESSION DE L'INDEX DE BACTERICIDE POUR SOUCHES BLSE/CHN ET CEFOTAXIME.

5. CALCUL DE L'INDEX DE BACTERICIDIE ET DE LA DROITE DE REGRESSION CONCERNANT LES ENTEROBACTERIES EXPRIMANT UNE BLSE/CHN VIS-A-VIS DU CEFTAZIDIME

		Avec CMI microdilution		CMB (moyenne)	Bp
		CMI microdil (moyenne)	IB (Bp/CMI microdil)		
Souches BLSE/CHN	1	32	0,031	32	1
	2	22	0,045	24	1
	3	16	0,063	24	1
	4	26,667	0,038	29,333	1
	5	24	0,042	24	1
	6	32	0,031	32	1
	7	32	0,031	32	1
	8	24	0,042	24	1
	9	32	0,031	32	1
	10	32	0,031	32	1
	11	9,333	0,107	9,333	1
	12	32	0,031	32	1
	13	32	0,031	32	1
	14	32	0,031	32	1
	15	32	0,031	32	1
	16	32	0,031	32	1
	17	0,375	2,667	0,375	1
	18	24	0,042	24	1
	19	24	0,042	24	1
ATCC 25922	20	0,25	4,000	0,25	1
ATCC 35218	21	0,073	13,699	0,094	1
Souches CHU Strasbourg	A	1,5	0,667	1,5	1
	B	1,5	0,667	1,5	1
	C	0,146	6,849	0,146	1
	D	1,25	0,800	1,25	1
	E	0,833	1,200	1,167	1

FIGURE 10 RESULTAT INDEX DE BACTERICIDE CONCERNANT LES SOUCHES EXPRIMANT UNE BLSE OU UNE CHN ET CEFTAZIDIME.

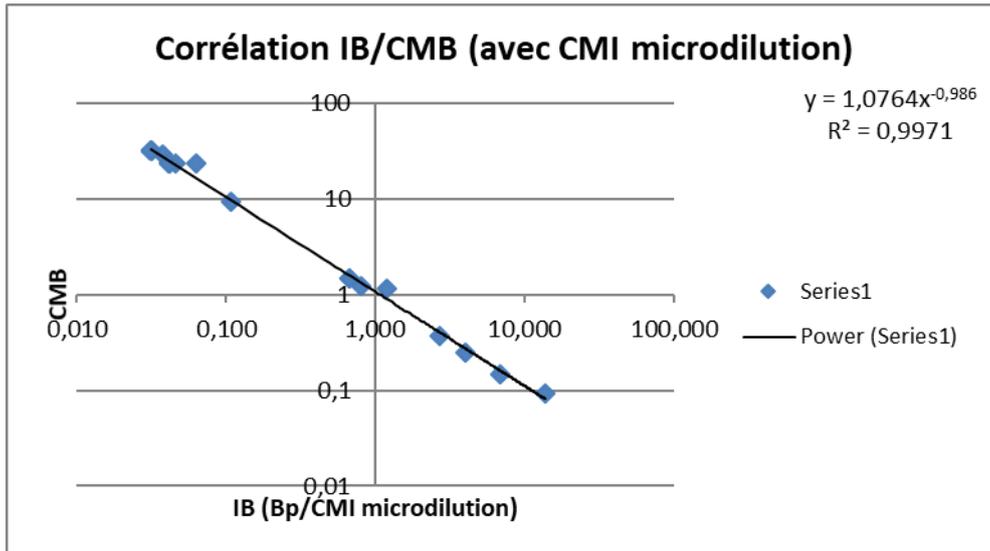
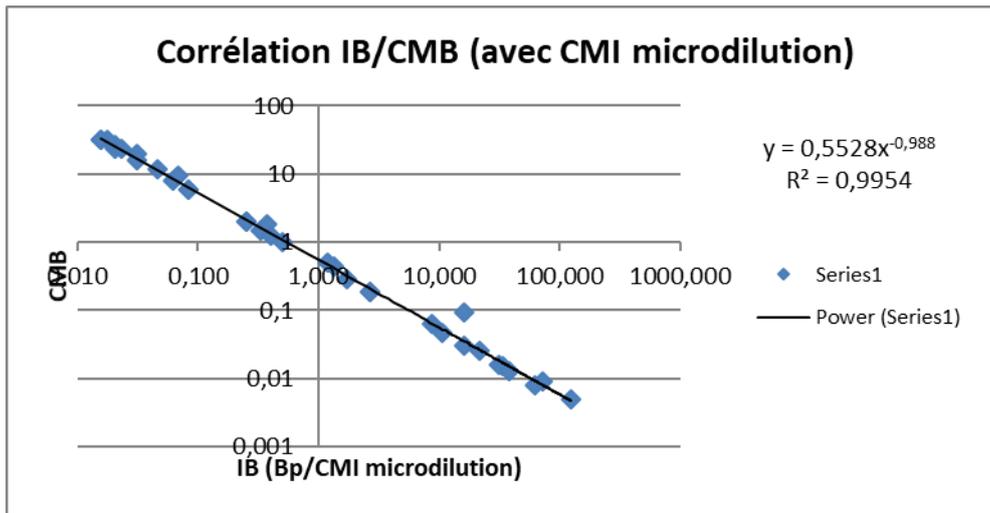


FIGURE 11 CALCUL DE LA DROITE DE REGRESSION DE L'INDEX DE BACTERICIDE POUR SOUCHES BLSE/CHN ET CEFTAZIDIME.

6. CALCUL DE L'INDEX DE BACTERICIDIE ET DE LA DROITE DE REGRESSION CONCERNANT LES ENTEROBACTERIES EXPRIMANT UNE BLSE/CHN/CARBAPENEMASE VIS-A-VIS DE L'ERTAPENEME.

		Avec CMI microdilution		CMB (moyenne)	Bp
		CMI microdil (moyenne)	IB (Bp/CMI microdil)		
Souches carbapénéma- ses	Carba 1	1	0,500	1	0,5
	Carba 2	2	0,250	2	0,5
	Carba 3	0,292	1,712	0,292	0,5
	Carba 4	8	0,063	8	0,5
	Carba 5	2	0,250	2	0,5
	Carba 6	24	0,021	24	0,5
	Carba 7	6	0,083	6	0,5
	Carba 8	6	0,083	6	0,5
	Carba 9	1,5	0,333	1,5	0,5
Souches BLSE/CHN	1	24	0,021	26,667	0,5
	2	32	0,016	32	0,5
	3	16	0,031	20	0,5
	4	16	0,031	16	0,5
	5	0,188	2,660	0,188	0,5
	6	28	0,018	32	0,5
	7	1,25	0,400	1,25	0,5
	8	0,188	2,660	0,188	0,5
	9	0,375	1,333	0,438	0,5
	10	1,333	0,375	1,833	0,5
	11	0,031	16,129	0,031	0,5
	12	7,333	0,068	9,333	0,5
	13	0,031	16,129	0,094	0,5
	14	0,058	8,671	0,063	0,5
	15	0,417	1,200	0,5	0,5
	16	10,667	0,047	12	0,5
	17	0,047	10,638	0,047	0,5
	18	32	0,016	32	0,5
	19	21,333	0,023	24	0,5
ATCC 25922	20	0,007	71,429	0,009	0,5
ATCC 35218	21	0,008	62,500	0,008	0,5
Souches CHU Strasbourg	A	0,015	33,333	0,015	0,5
	B	0,016	31,250	0,016	0,5
	C	0,004	125,000	0,005	0,5
	D	0,023	21,739	0,026	0,5
	E	0,013	38,462	0,013	0,5

FIGURE 12 RESULTAT INDEX DE BACTERICIDE CONCERNANT LES SOUCHES EXPRIMANT UNE BLSE UNE CHN OU UNE CARBAPENEMASE ET ERTAPENEME.

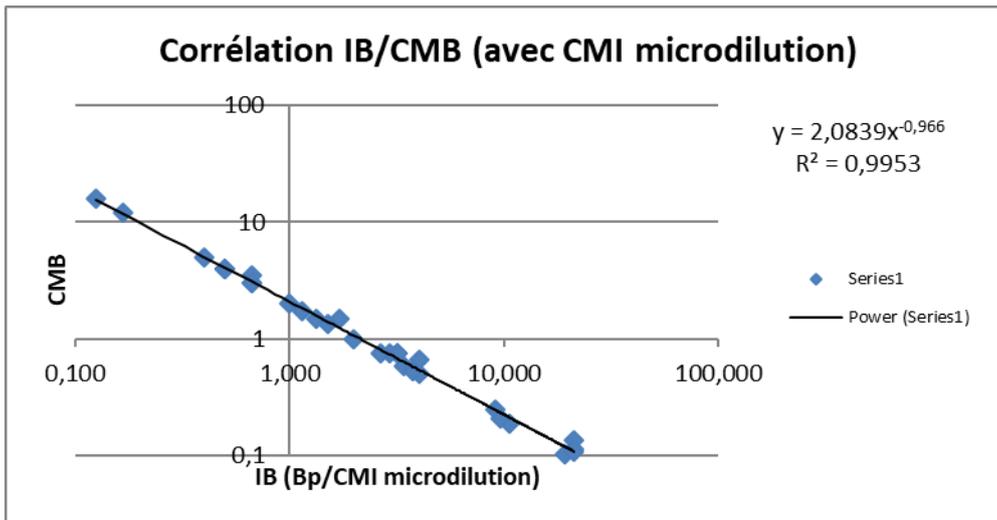


**FIGURE 13 CALCUL DE LA DROITE DE REGRESSION DE L'INDEX DE BACTERICIDE POUR SOUCHES BLSE/CHN/CARBAPENEMASE ET ERTAPENEME.**

7. CALCUL DE L'INDEX DE BACTERICIDIE ET DE LA DROITE DE REGRESSION CONCERNANT LES ENTEROBACTERIES EXPRIMANT UNE BLSE/CHN/CARBAPENEMASE VIS-A-VIS DE L'IMPENEME.

		Avec CMI microdilution		CMB (moyenne)	Bp
		CMI microdil (moyenne)	IB (Bp/CMI microdil)		
Souches carbapéném ases	Carba 1	1,5	1,333	1,5	2
	Carba 2	1,167	1,714	1,5	2
	Carba 3	1	2,000	1	2
	Carba 4	5	0,400	5	2
	Carba 5	2	1,000	2	2
	Carba 6	12	0,167	12	2
	Carba 7	4	0,500	4	2
	Carba 8	4	0,500	4	2
	Carba 9	1,333	1,500	1,333	2
Souches BLSE/CHN	1	0,5	4,000	0,5	2
	2	3	0,667	3,500	2
	3	4	0,500	4	2
	4	3	0,667	3	2
	5	0,094	21,277	0,136	2
	6	3	0,667	3	2
	7	0,188	10,638	0,188	2
	8	0,219	9,13242009	0,25	2
	9	0,625	3,200	0,750	2
	10	0,583	3,431	0,583	2
	11	0,104	19,2307692	0,104	2
	12	1,75	1,14285714	1,75	2
	13	0,5	4,000	0,667	2
	14	0,688	2,907	0,75	2
	15	0,75	2,667	0,75	2
	16	0,531	3,766	0,531	2
	17	0,209	9,569	0,209	2
	18	16	0,125	16	2
	19	0,625	3,200	0,75	2
ATCC 25922	20	0,094	21,277	0,115	2
ATCC 35218	21	0,094	21,277	0,110	2

FIGURE 14 RESULTAT INDEX DE BACTERICIDE CONCERNANT LES SOUCHES EXPRIMANT UNE BLSE UNE CHN OU UNE CARBAPENEMASE ET IMPENEME.

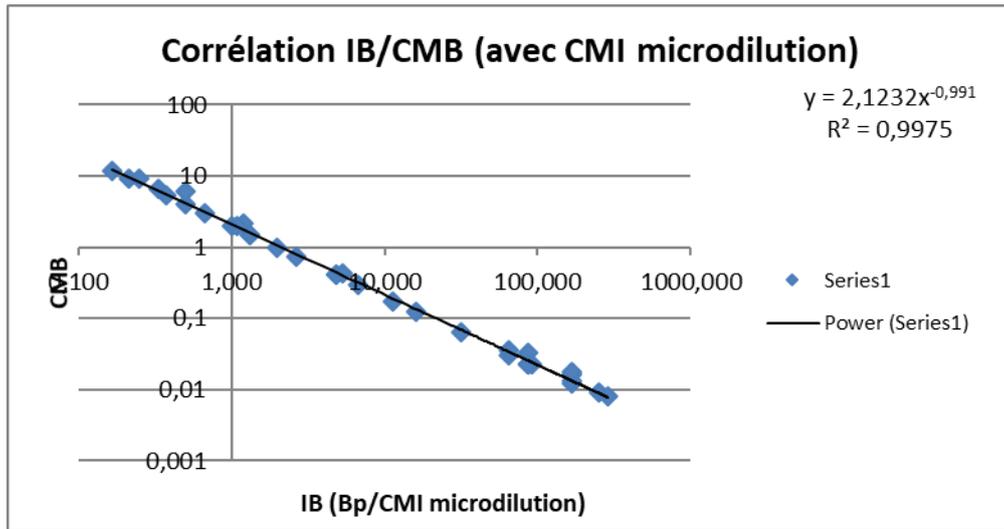


**FIGURE 15 CALCUL DE LA DROITE DE REGRESSION DE L'INDEX DE BACTERICIDE POUR SOUCHES BLSE/CHN/CARBAPENEMASE ET IMIPENEME.**

8. CALCUL DE L'INDEX DE BACTERICIDIE ET DE LA DROITE DE REGRESSION CONCERNANT LES ENTEROBACTERIES EXPRIMANT UNE BLSE/CHN/CARBAPENEMASE VIS-A-VIS DU MEROPENEME

		Avec CMI microdilution			
		CMI microdil (moyenne)	IB (Bp/CMI microdil)	CMB (moyenne)	Bp
Souches carbapénéma ses	Carba 1	0,417	4,796	0,417	2
	Carba 2	1	2,000	1	2
	Carba 3	0,297	6,734	0,297	2
	Carba 4	6	0,333	6,667	2
	Carba 5	0,75	2,667	0,75	2
	Carba 6	9,333	0,214	9,333	2
	Carba 7	4	0,500	4	2
	Carba 8	3	0,667	3	2
	Carba 9	0,417	4,796	0,417	2
Souches BLSE/CHN	1	2	1,000	2	2
	2	12	0,167	12	2
	3	1,667	1,200	2,167	2
	4	1,833	1,091	2	2
	5	0,023	86,957	0,023	2
	6	5,333	0,375	5,333	2
	7	0,175	11,429	0,175	2
	8	0,031	64,516	0,031	2
	9	0,125	16,000	0,125	2
	10	0,375	5,333	0,4375	2
	11	0,012	166,667	0,012	2
	12	4	0,500	6	2
	13	0,031	64,516	0,036	2
	14	0,023	86,957	0,023	2
	15	0,063	31,746	0,063	2
	16	1,5	1,333	1,5	2
	17	0,023	86,957	0,033	2
	18	8	0,250	9,333	2
	19	1,5	1,333	1,5	2
ATCC 25922	20	0,012	166,667	0,013	2
ATCC 35218	21	0,008	250,000	0,009	2
Souches CHU Strasbourg	A	0,012	166,667	0,016	2
	B	0,012	166,667	0,018	2
	C	0,007	285,714	0,008	2
	D	0,022	90,909	0,023	2
	E	0,023	86,957	0,023	2

FIGURE 16 RESULTAT INDEX DE BACTERICIDE CONCERNANT LES SOUCHES EXPRIMANT UNE BLSE UNE CHN OU UNE CARBAPENEMASE ET MEROPENEME.



**FIGURE 17 CALCUL DE LA DROITE DE REGRESSION DE L'INDEX DE BACTERICIDE POUR SOUCHES BLSE/CHN/CARBAPENEMASE ET MEROPENEME.**

9. CALCUL DE L'INDEX DE BACTERICIDIE ET DE LA DROITE DE REGRESSION CONCERNANT LES ENTEROBACTERIES EXPRIMANT UNE BLSE/CHN VIS-A-VIS DE LA TAZOCILLINE.

		Avec CMI microdilution			Bp
		CMI microdil (moyenne)	IB (Bp/CMI microdil)	CMB (moyenne)	
Souches BLSE/CHN	1	32	0,250	32	8
	2	32	0,250	32	8
	3	32	0,250	32	8
	4	26,667	0,300	29,333	8
	5	24	0,333	24	8
	6	32	0,250	32	8
	7	32	0,250	32	8
	8	32	0,250	32	8
	9				8
	10	12	0,667	12	8
	11	24	0,333	24	8
	12	32	0,250	32	8
	13				8
	14	32	0,250	32	8
	15	32	0,250	32	8
	16	32	0,250	32	8
	17	3	2,667	3	8
	18	32	0,250	32	8
	19	32	0,250	32	8
ATCC 25922	20	1,5	5,333	1,667	8
ATCC 35218	21	0,5	16,000	0,5	8

FIGURE 18 RESULTAT INDEX DE BACTERICIDE CONCERNANT LES SOUCHES EXPRIMANT UNE BLSE OU UNE CHN VIS-A-VIS DE LA TAZOCILLINE.

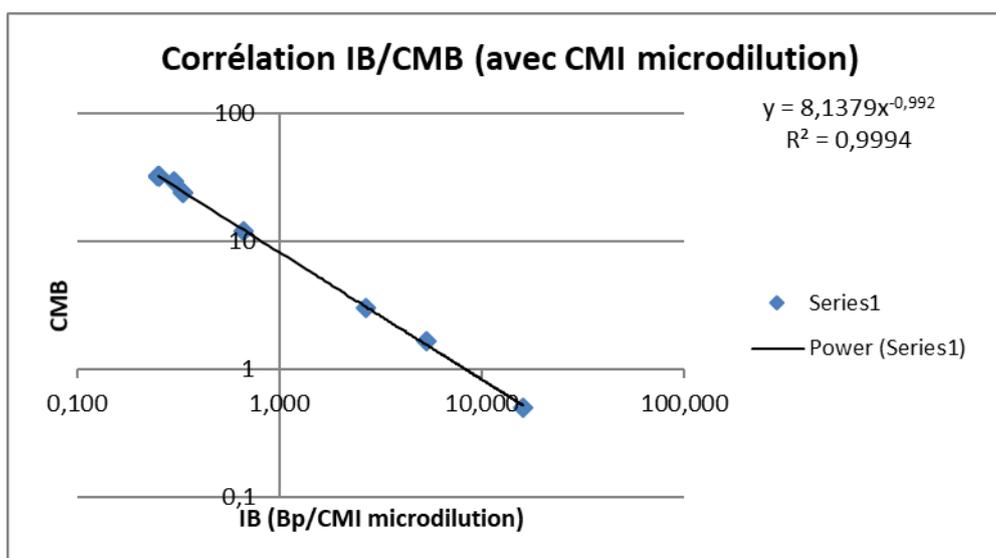


FIGURE 19 CALCUL DE LA DROITE DE REGRESSION DE L'INDEX DE BACTERICIDE POUR SOUCHES BLSE/CHN ET TAZOCILLINE.

10. CALCUL DE LA DROITE DE REGRESSION CONCERNANT LES ENTEROBACTERIES EXPRIMANT UNE BLSE/CHN/CARBAPENEMASE TOUS ANTIBIOTIQUES CONFONDUS.

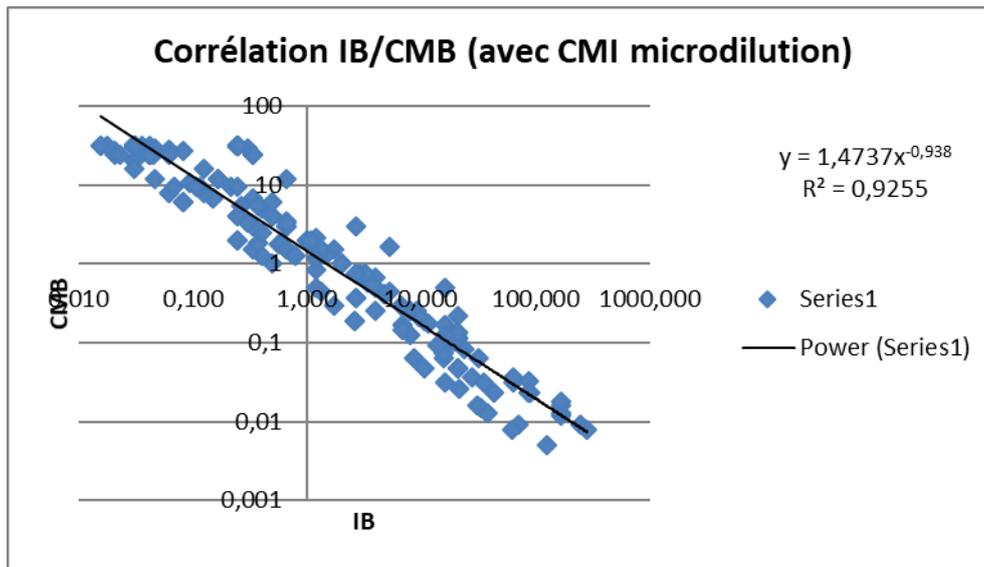


FIGURE 20 CALCUL DE LA DROITE DE REGRESSION DE L'INDEX DE BACTERICIDE POUR TOUTES LES SOUCHES ET TOUS LES ANTIBIOTIQUES.

### CONCLUSION

Les concentrations minimales inhibitrices obtenues sont conformes à celles trouvées en pratique clinique courante.

Il existe une corrélation linéaire entre l'Index de Bactéricidie (break point défini par l'EUCAST/Concentration minimale inhibitrice) et la Concentration Minimale Bactéricide. Cette relation est linéaire concernant les souches bactériennes pour lesquelles la CMI a pu être obtenue et ce quel que soit l'antibiotique utilisé in-vitro et le mécanisme de résistance (bêta-lactamase à spectre étendue, céphalosporinase hyperexprimée ou carbapénémase).

La corrélation reste linéaire quelle que soit la concentration minimale inhibitrice de la bactérie concernée.(faible ou élevée).

*DISCUSSION*

La réalisation de ce travail a permis de montrer qu'il était possible d'extrapoler la concentration minimale bactéricide d'une entérobactérie donnée, exprimant un mécanisme de résistance (bêta-lactamase à spectre étendu, céphalosporinase hyperexprimée ou carbapénémase), en fonction de la concentration minimale inhibitrice et des seuils critiques définis par l'EUCAST.

Les bêta-lactamines étant une classe d'antibiotiques dit bactéricides, il n'est pas surprenant de constater que les concentrations minimales bactéricides sont égales ou à peines supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (par définition un antibiotique est bactéricide si la CMB est inférieure à 4 fois la CMI).

Cette capacité pourrait permettre de choisir parmi 2 antibiotiques, le plus bactéricide in-vitro dans le cas des infections graves, chez des patients par exemples immunodéprimés, et où éviter la sélection de mutant résistant est primordiale.

Étant donné l'absence de consensus dans le traitement des infections graves à entérobactéries exprimant une BLSE et la nécessité d'être rapidement bactéricide, cette information supplémentaire pourrait affiner le choix de l'antibiothérapie dans ce contexte.

Concernant les entérobactéries exprimant une carbapénémase, ces dernières ont presque toutes une CMI supérieure au seuil critique de l'EUCAST et l'information de la bactéricidie d'un antibiotique vis-à-vis d'une souche pourrait donc sembler inutile, mais l'une des possibilités thérapeutiques des infections à entérobactéries exprimant une carbapénémase peut actuellement être une combinaison de carbapénèmes (176). Dès lors choisir les carbapénèmes les plus bactéricides pourrait être utile.

Les données issues de ce travail ne concernent que le domaine de l'in-vitro. Comme nous l'avons vu les seuils critiques fournis par l'EUCAST sont déjà des critères composites de CMI des souches naturelles, de résultats cliniques et expérimentaux chez l'animal et in silico. Dès lors l'apport clinique de la connaissance de la bactéricidie in-vitro d'un antibiotique vis-à-vis d'une entérobactérie résistante ne peut s'y substituer. La place de cet Index reste à préciser dans le cadre de la prise en charge des infections graves à entérobactéries résistantes chez le patient de réanimation.

**Conclusion :**

La résistance bactérienne aux antibiotiques en réanimation a actuellement atteint un niveau préoccupant, notamment concernant les bacilles Gram négatifs, que ce soit en raison de leur incidence dans les infections ou en raison des échecs thérapeutiques entraînés par les bactéries les plus résistantes.

L'antibiothérapie demeure la pierre angulaire du traitement de ces infections, mais faute de mise sur le marché de nouvelles classes d'antibiotiques ou du mésusage des nouveaux antibiotiques reproduisant les mêmes conséquences, elle a dû être améliorée via des concepts tels que la variation du volume de distribution, le dosage de la concentration de pic ou résiduelle, la pharmacocinétique/pharmacodynamique ou encore la concentration de prévention des mutants.

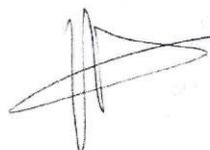
Le travail réalisé ici s'inscrit dans cette démarche. En permettant d'extrapoler la bactéricidie d'un antibiotique vis-à-vis d'une bactérie exprimant une bêta-lactamase à spectre étendu ou une carbapénémase, via un rapport du seuil de sensibilité défini par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing sur la concentration minimale inhibitrice, cet Index pourrait permettre de choisir une fois les principes précédents appliqués, l'antibiotique le plus bactéricide in vitro parmi les antibiotiques rendus sensibles sur l'antibiogramme. Bien que séduisante cette approche n'a pour le moment été étudiée qu'in vitro et d'autres études sont nécessaires avant de pouvoir l'intégrer à un raisonnement clinique.

VU

Strasbourg, le 30/07/2017

Le président du Jury de Thèse

Professeur Paul-Michel MERTES



VU et approuvé  
Strasbourg, le 1.1.001.2018  
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg  
Professeur Jean SIBILIA



Université  
de Strasbourg



### DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :  
- à votre mémoire de D.E.S.  
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : Mouvier Prénom : V68

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale :

A Strasbourg, le 16.10.2018

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

## Bibliographie

1. Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Mechanisms, Epidemiology, and Management of Specific Resistant Pathogens. *Crit Care Clin.* 1 janv 2011;27(1):163-205.
2. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 23 nov 2011;1:47.
3. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 21 nov 2014;18(6):596.
4. Busani S, Serafini G, Mantovani E, Venturelli C, Giannella M, Viale P, et al. Mortality in Patients With Septic Shock by Multidrug Resistant Bacteria. *J Intensive Care Med.* 1 janv 2017;885066616688165.
5. Dimopoulos G, Kollef MH, Cohen J. In 2035, will all bacteria be multiresistant? Yes. *Intensive Care Med.* 1 déc 2016;42(12):2014-6.
6. Vila J. Multidrug-Resistant Bacteria without Borders: Role of International Trips in the Spread of Multidrug-Resistant Bacteria. *J Travel Med.* 1 sept 2015;22(5):289-91.
7. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am.* déc 2009;23(4):791-vii.
8. 2\_SPILF\_Strategies-de-reduction-de-lutilisation-des-antibiotiques-a-visee-curative-en-reanimation.pdf [Internet]. [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: [http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/2\\_SPILF\\_Strategies-de-reduction-de-lutilisation-des-antibiotiques-a-visee-curative-en-reanimation.pdf](http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/2_SPILF_Strategies-de-reduction-de-lutilisation-des-antibiotiques-a-visee-curative-en-reanimation.pdf)
9. Maragakis LL. Recognition and prevention of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med.* août 2010;38(8 Suppl):S345-351.
10. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 1 janv 2014;20:1-55.
11. The MERINO Trial: piperacillin-tazobactam versus meropenem for the definitive treatment of bloodstream infections caused by third-generation cephalosporin non-susceptible *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp.: an international multi-centre open-label non-inferiority randomised controlled trial. :2.
12. Methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. Terminology. *Clin Microbiol Infect.* 4(5):291-6.
13. Ghebremedhin B, Halstenbach A, Smiljanic M, Kaase M, Ahmad-Nejad P. MALDI-TOF MS based carbapenemase detection from culture isolates and from positive blood culture vials. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2 févr 2016 [cité 8 juill 2018];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736273/>
14. Zahar J-R, Lucet J-C, Timsit J-F. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Lancet Infect Dis.* 1 janv 2014;14(1):3-5.
15. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol.* 2006;55(12):1619-29.

16. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mars 2012;18(3):268-81.
17. Alekshun MN, Levy SB. Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. *Cell*. 23 mars 2007;128(6):1037-50.
18. Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T, Gaynes R, et al. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 févr 2006;42(3):389-91.
19. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2 déc 2009;302(21):2323-9.
20. Zhanel GG, DeCorby M, Laing N, Weshnoweski B, Vashisht R, Tailor F, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens in Intensive Care Units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) Study, 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2008;52(4):1430-7.
21. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte / 2018 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 11 juill 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte>
22. Perencevich EN, Diekema DJ. Decline in Invasive MRSA Infection: Where to Go From Here? *JAMA*. 11 août 2010;304(6):687-9.
23. Jolyguillou M. Le point sur les staphylocoques dorés de moindre sensibilité aux glycopeptides en réanimation. *Réanimation*. mai 2004;13(3):185-9.
24. García MS, Torre MÁD la, Morales G, Peláez B, Tolón MJ, Domingo S, et al. Clinical Outbreak of Linezolid-Resistant *Staphylococcus aureus* in an Intensive Care Unit. *JAMA*. 9 juin 2010;303(22):2260-4.
25. CASFM V1\_0 FEVRIER 2018.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2018]. Disponible sur: [http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM%20V1\\_0%20FEVRIER%202018.pdf](http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM%20V1_0%20FEVRIER%202018.pdf)
26. Percentage (%) of invasive isolates resistant to vancomycin, by country, EU/EEA, 2014 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2015 [cité 11 juill 2018]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/percentage-invasive-isolates-resistant-vancomycin-country-eueea-2014>
27. Lynch JP, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. avr 2009;30(2):189-209.
28. Claire et VARON - Rapport d'activité 2016.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2018]. Disponible sur: <http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2016.pdf>
29. Borg MA, Tiemersma E, Scicluna E, van de Sande-Bruinsma N, de Kraker M, Monen J, et al. Prevalence of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates reported by laboratories in the southern and eastern Mediterranean region. *Clin Microbiol Infect*. 1 mars 2009;15(3):232-7.
30. MacVane SH. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. *J Intensive Care Med*. janv 2017;32(1):25-37.

31. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* avr 2014;78(4):443-8.
32. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The New  $\beta$ -Lactamases. *N Engl J Med.* 27 janv 2005;352(4):380-91.
33. Ruppé E. Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. *Antibiotiques.* 1 mars 2010;12(1):3-16.
34. Dhillon RH-P, Clark J. ESBLs: A Clear and Present Danger? [Internet]. *Critical Care Research and Practice.* 2012 [cité 14 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/ccrp/2012/625170/>
35. Netgen. Que signifie « bêtalactamases à spectre élargi » en pratique ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 14 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-220/Que-signifie-betalactamases-a-spectre-elargi-en-pratique>
36. Denis B, Lafaurie M, Donay J-L, Fontaine J-P, Oksenhendler E, Raffoux E, et al. Prevalence, risk factors, and impact on clinical outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteraemia: a five-year study. *Int J Infect Dis.* 1 oct 2015;39:1-6.
37. Repessé X, Artiguenave M, Paktorik-Papine S, Espinasse F, Dinh A, Charron C, et al. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in an intensive care unit with no single rooms. *Ann Intensive Care* [Internet]. 3 juill 2017 [cité 16 juill 2018];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5495817/>
38. Ray S, Anand D, Purwar S, Samanta A, Upadhye KV, Gupta P, et al. Association of high mortality with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) positive cultures in community acquired infections. *J Crit Care.* 1 avr 2018;44:255-60.
39. Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Singh A. An observational study on bloodstream extended-spectrum beta-lactamase infection in critical care unit: incidence, risk factors and its impact on outcome. *Eur J Intern Med.* mars 2012;23(2):192-5.
40. Quan J, Zhao D, Liu L, Chen Y, Zhou J, Jiang Y, et al. High prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in community-onset bloodstream infections in China. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(1):273-80.
41. Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Johnson JK, Morgan DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing Bacteria. *South Med J.* janv 2011;104(1):40-5.
42. Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, Hota B, Weinstein RA, Hayden MK. Emergence and Rapid Regional Spread of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 15 sept 2011;53(6):532-40.
43. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* oct 2011;17(10):1791-8.
44. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* déc 2008;29(12):1099-106.
45. Nordmann P. Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif. *médecine/sciences.* 1 nov 2010;26(11):950-9.

46. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med.* mai 2012;18(5):263-72.
47. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2010;50(3):364-73.
48. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis.* 15 févr 2017;215(suppl\_1):S28-36.
49. Baraniak A, Izdebski R, Fielt J, Herda M, Derde LPG, Bonten MJM, et al. KPC-Like Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Colonizing Patients in Europe and Israel. *Antimicrob Agents Chemother.* 28 déc 2015;60(3):1912-7.
50. Livorsi DJ, Chorazy ML, Schweizer ML, Balkenende EC, Blevins AE, Nair R, et al. A systematic review of the epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 24 avr 2018 [cité 2 sept 2018];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5926528/>
51. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* sept 2013;13(9):785-96.
52. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2009;53(12):5046-54.
53. Netgen. Bêta-lactamases à spectre étendu et carbapénémases chez les Enterobacteriaceae [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-450/Betalactamases-a-spectre-etendu-et-carbapenemases-chez-les-Enterobacteriaceae>
54. Ye Y, Xu L, Han Y, Chen Z, Liu C, Ming L. Mechanism for carbapenem resistance of clinical Enterobacteriaceae isolates. *Exp Ther Med.* janv 2018;15(1):1143-9.
55. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis.* févr 2016;3(1):15-21.
56. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasević AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):153-63.
57. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2018;62(2).
58. Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) / Surveillance des infections associées aux soins (IAS) / Infections associées aux soins / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC>

59. Cobos-Trigueros N, Solé M, Castro P, Torres JL, Hernández C, Rinaudo M, et al. Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* and its resistance phenotypes in critically ill medical patients: role of colonization pressure and antibiotic exposure. *Crit Care*. 4 mai 2015;19:218.
60. Hoang S, Georget A, Asselineau J, Venier A-G, Leroyer C, Rogues AM, et al. Risk factors for colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units in France. *PLOS ONE*. 9 mars 2018;13(3):e0193300.
61. Mérens A, Delacour H, Plésiat P, Cavallo J-D, Jeannot K. *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. *Rev Francoph Lab*. 1 sept 2011;2011(435):49-62.
62. Harris AD, Jackson SS, Robinson G, Pineles L, Leekha S, Thom KA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the ICU: Prevalence, risk factors and clinical outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. mai 2016;37(5):544-8.
63. Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R. National Surveillance of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Obtained from Intensive Care Unit Patients from 1993 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 2004;48(12):4606-10.
64. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic Resistance Among Gram-Negative Bacilli in US Intensive Care Units: Implications for Fluoroquinolone Use. *JAMA*. 19 févr 2003;289(7):885-8.
65. Oliver A, Mulet X, López-Causapé C, Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother*. août 2015;21-22:41-59.
66. Hota S, Hirji Z, Stockton K, Lemieux C, Dedier H, Wolfaardt G, et al. Outbreak of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Colonization and Infection Secondary to Imperfect Intensive Care Unit Room Design. *Infect Control Hosp Epidemiol*. janv 2009;30(1):25-33.
67. Paterson DL. The Epidemiological Profile of Infections with Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species. *Clin Infect Dis*. 1 sept 2006;43(Supplement\_2):S43-8.
68. Burjanadze I, Kurtsikashvili G, Tsereteli D, Tsertsvadze E, Kekelidze M, Imnadze P, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in an intensive care unit. *Int J Infect Control* [Internet]. 2007 [cité 18 juill 2018];3(2). Disponible sur: <http://www.ijic.info/article/view/2388>
69. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 nov 2017;36(11):1999-2006.
70. Weinstein RA, Gaynes R, Edwards JR. Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis*. 15 sept 2005;41(6):848-54.
71. Augenbraun MH, Calfee DP, Currie BP, Furuya EY, Holzman R, Montecalvo MC, et al. Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in New York City—10 Years Into the Epidemic. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. févr 2009;30(2):196-7.
72. WHO-PPL-Short\_Summary\_25Feb-ET\_NM\_WHO.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf)
73. Cheng A, Chuang Y-C, Sun H-Y, Yang C-J, Chang H-T, Yang J-L, et al. Should we treat patients with only one set of positive blood cultures for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* the same as multiple sets? *PloS One*. 2017;12(7):e0180967.

74. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mars 2006;42(5):692-9.
75. Eliopoulos GM, Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clin Infect Dis*. 15 avr 2008;46(8):1254-63.
76. Decré D. *Acinetobacter baumannii* et résistance aux antibiotiques: Un modèle d'adaptation. *Rev Francoph Lab*. 1 avr 2012;2012(441):43-52.
77. MacNair CR, Stokes JM, Carfrae LA, Fiebig-Comyn AA, Coombes BK, Mulvey MR, et al. Overcoming *mcr-1* mediated colistin resistance with colistin in combination with other antibiotics. *Nat Commun*. 31 janv 2018;9(1):458.
78. Qureshi ZA, Hittle LE, O'Hara JA, Rivera JI, Syed A, Shields RK, et al. Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Beyond Carbapenem Resistance. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mai 2015;60(9):1295-303.
79. Xie R, Zhang XD, Zhao Q, Peng B, Zheng J. Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries. *Emerg Microbes Infect*. 14 mars 2018;7(1):31.
80. Vali L, Dashti K, Opazo-Capurro AF, Dashti AA, Al Obaid K, Evans BA. Diversity of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* population in a major hospital in Kuwait. *Front Microbiol [Internet]*. 23 juill 2015 [cité 22 juill 2018];6. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmicb.2015.00743/abstract>
81. Huang H, Chen B, Liu G, Ran J, Lian X, Huang X, et al. A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Infect Dis [Internet]*. 5 janv 2018 [cité 22 juill 2018];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5756379/>
82. Reechaipichitkul W, Phondongnok S, Bourpoern J, Chaimanee P. CAUSATIVE AGENTS AND RESISTANCE AMONG HOSPITAL-ACQUIRED AND VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA PATIENTS AT SRINAGARIND HOSPITAL, NORTHEASTERN THAILAND. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2013;44(3):13.
83. De Francesco MA, Ravizzola G, Peroni L, Bonfanti C, Manca N. Prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in an Italian hospital. *J Infect Public Health*. 1 juin 2013;6(3):179-85.
84. Pournaras S, Markogiannakis A, Ikonomidis A, Kondyli L, Bethimouti K, Maniatis AN, et al. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. mars 2006;57(3):557-61.
85. Bouchillon SK, Hackel M, Hoban D, Johnson B, Badal R, Johnson J, et al. Evaluating Multi-Drug Resistant *Acinetobacter Baumannii* In Critical Care Units. In *American Thoracic Society; 2011* [cité 22 juill 2018]. p. A5830-A5830. Disponible sur: [http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1\\_MeetingAbstracts.A5830](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A5830)
86. Aminov RI. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Front Microbiol [Internet]*. 8 déc 2010 [cité 22 juill 2018];1. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109405/>
87. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 6 août 2017;8(3):162-73.

88. Breilh D. Optimisation de l'antibiothérapie. *Pharm Hosp Clin.* mars 2013;48(1):53-63.
89. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* juin 2006;34(6):1589-96.
90. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 1 juin 2018;44(6):925-8.
91. Nessler N, Matthay MA, Seguin P, Nessler N. Choc septique : définitions, épidémiologie, monitoring et principes thérapeutiques. :20.
92. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program\*. *Crit Care Med.* août 2014;42(8):1749.
93. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* sept 2015;43(9):1907-15.
94. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care.* 2 févr 2018;6(1):7.
95. Zamoner W, Freitas FM de, Garms DSS, Oliveira MG de, Balbi AL, Ponce D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients. *Pharmacol Res Perspect.* 4(6):e00280.
96. Vincent J-L, Bassetti M, François B, Karam G, Chastre J, Torres A, et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care.* 17 mai 2016;20:133.
97. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19237886>
98. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 20 nov 2014;77:3-11.
99. Quintiliani R, Quintiliani R. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics for critical care clinicians. *Crit Care Clin.* avr 2008;24(2):335-48, xi.
100. Gefen O, Balaban NQ. The importance of being persistent: heterogeneity of bacterial populations under antibiotic stress. *FEMS Microbiol Rev.* 1 juill 2009;33(4):704-17.
101. Blondeau JM. New concepts in antimicrobial susceptibility testing: the mutant prevention concentration and mutant selection window approach. *Vet Dermatol.* 20(5-6):383-96.
102. Kuti JL. OPTIMIZING ANTIMICROBIAL PHARMACODYNAMICS: A GUIDE FOR YOUR STEWARDSHIP PROGRAM. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 1 sept 2016;27(5):615-24.
103. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams. *Crit Care.* 2011;15(5):R206.
104. Álvarez R, Cortés LEL, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 5 janv 2016;60(5):2601-9.

105. MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. Prolonging  $\beta$ -lactam infusion: a review of the rationale and evidence, and guidance for implementation. *Int J Antimicrob Agents*. févr 2014;43(2):105-13.
106. Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2014;189(10):1225-33.
107. Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. mars 2008;21(1):45-60.
108. Rouby J-J, Bouhemad B, Monsel A, Brisson H, Arbelot C, Lu Q, et al. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology*. déc 2012;117(6):1364-80.
109. Zampieri FG, Nassar AP, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 7 avr 2015;19:150.
110. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. mars 2015;43(3):527-33.
111. Blondeau JM, Hansen G, Metzler K, Hedlin P. The Role of PK/PD Parameters to Avoid Selection and Increase of Resistance: Mutant Prevention Concentration. *J Chemother*. 1 juin 2004;16(sup3):1-19.
112. Drlica K, Zhao X. Mutant Selection Window Hypothesis Updated. *Clin Infect Dis*. 1 mars 2007;44(5):681-8.
113. Hansen GT, Zhao X, Drlica K, Blondeau JM. Mutant prevention concentration for ciprofloxacin and levofloxacin with *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 1 févr 2006;27(2):120-4.
114. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it? *Crit Care Med*. août 2008;36(8):2433-40.
115. Casals-Pascual C, Vergara A, Vila J. Intestinal microbiota and antibiotic resistance: Perspectives and solutions. *Hum Microbiome J* [Internet]. 31 mai 2018 [cité 6 août 2018]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452231718300113>
116. [bon\\_usage\\_des\\_antibiotiques\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf) [Internet]. [cité 6 août 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon\\_usage\\_des\\_antibiotiques\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf)
117. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
118. Esposito S, Esposito I, Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community- and hospital-acquired bacterial infections. *J Antimicrob Chemother*. 1 nov 2012;67(11):2570-5.
119. Vincent J-L, Pereira AJ, Gleeson J, Backer DD. Early management of sepsis. *Clin Exp Emerg Med*. 30 sept 2014;1(1):3-7.
120. Champion M, Scully G. Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation , Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med*. 13 mars 2018;0885066618762747.
121. Masterton RG. Antibiotic De-Escalation. *Crit Care Clin*. 1 janv 2011;27(1):149-62.

122. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med.* août 2010;38(8):1651-64.
123. Adrie C, Schwebel C, Garrouste-Orgeas M, Vignoud L, Planquette B, Azoulay E, et al. Initial use of one or two antibiotics for critically ill patients with community-acquired pneumonia: impact on survival and bacterial resistance. *Crit Care.* 7 nov 2013;17(6):R265.
124. Bouras M, Floch RL, Asehnoune K, Roquilly A. Administration des antibiotiques en réanimation. :21.
125. Wolff M, Chastre J. Durée de l'antibiothérapie des infections sévères en réanimation. *Réanimation.* juin 2006;15(3):168-75.
126. Huang H-B, Peng J-M, Weng L, Wang C-Y, Jiang W, Du B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 22 nov 2017;7(1):114.
127. Kloosterboer SM, van Zanten ARH. No Significant Reduction in Antibiotic Treatment Using a Procalcitonin Algorithm with Low Cutoff Value in the Intensive Care Unit? *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2015;191(7):858-9.
128. Bréchet N, Hékimian G, Chastre J, Luyt C-E. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *Int J Antimicrob Agents.* 1 déc 2015;46:S19-24.
129. Lisboa T, Salluh J, Pova P. Do we need new trials of procalcitonin-guided antibiotic therapy? *Crit Care.* 27 janv 2018;22(1):17.
130. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, Rachakonda KS, Stephens D, Harrigan P, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2014;190(10):1102-10.
131. infections-urinaires-spilf.pdf [Internet]. [cité 7 août 2018]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
132. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin J-M, Mertes P-M, Laterre P-F, et al. Prise en charge des infections intra-abdominales. *Anesth Réanimation.* févr 2015;1(1):75-99.
133. 2\_SPILF\_Strategies-de-reduction-de-lutilisation-des-antibiotiques-a-visee-curative-en-reanimation.pdf [Internet]. [cité 6 août 2018]. Disponible sur: [http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/2\\_SPILF\\_Strategies-de-reduction-de-lutilisation-des-antibiotiques-a-visee-curative-en-reanimation.pdf](http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/2_SPILF_Strategies-de-reduction-de-lutilisation-des-antibiotiques-a-visee-curative-en-reanimation.pdf)
134. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. *Crit Care Med.* mars 2017;45(3):486.
135. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* oct 2005;18(4):657-86.
136. Paterson DL, Ko W-C, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juill 2004;39(1):31-7.

137. Harris PNA, Tambyah PA, Paterson DL.  $\beta$ -lactam and  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis*. avr 2015;15(4):475-85.
138. CASFM2012\_Annexe.pdf [Internet]. [cité 6 août 2018]. Disponible sur: [http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM2012\\_Annexe.pdf](http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM2012_Annexe.pdf)
139. Harris PNA, Yin M, Jureen R, Chew J, Ali J, Paynter S, et al. Comparable outcomes for  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations and carbapenems in definitive treatment of bloodstream infections caused by cefotaxime-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015;4:14.
140. Retamar P, López-Cerero L, Muniain MA, Pascual Á, Rodríguez-Baño J. Impact of the MIC of Piperacillin-Tazobactam on the Outcome of Patients with Bacteremia Due to Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2013;57(7):3402-4.
141. Ofer-Friedman H, Shefler C, Sharma S, Tirosh A, Tal-Jasper R, Kandipalli D, et al. Carbapenems Versus Piperacillin-Tazobactam for Bloodstream Infections of Nonurinary Source Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol*. août 2015;36(8):981-5.
142. Ng TM, Khong WX, Harris PNA, De PP, Chow A, Tambyah PA, et al. Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *PloS One*. 2016;11(4):e0153696.
143. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mai 2015;60(9):1319-25.
144. Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The Use of Noncarbapenem  $\beta$ -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 avr 2017;64(7):972-80.
145. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 2004;48(12):4574-81.
146. Al-Muharrmi Z, Rafay A, Balkhair A, Jabri AA. Antibiotic Combination as Empirical Therapy for Extended Spectrum Beta-Lactamase. *Oman Med J*. avr 2008;23(2):78-81.
147. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Ríos MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta -lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 déc 2006;43(11):1407-14.
148. Altshuler J, Aitken SL, Guervil D, Esaian D, Papadopoulos J, Arias CA. Treatment of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Enterobacteriaceae With Cefepime: The Dose Matters, Too. *Clin Infect Dis*. 15 sept 2013;57(6):915-6.
149. Guet-Revillet H, Emirian A, Groh M, Nebbad-Lechani B, Weiss E, Join-Lambert O, et al. Pharmacological study of cefoxitin as an alternative antibiotic therapy to carbapenems in treatment of urinary tract infections due to extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2014;58(8):4899-901.

150. Masson E. Témocilline, une alternative aux carbapénèmes pour traiter les infections à entérobactéries résistantes aux C3G ? [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 août 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/817479/temocilline-une-alternative-aux-carbapenemes-pour->
151. Lee N-Y, Lee C-C, Huang W-H, Tsui K-C, Hsueh P-R, Ko W-C. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC matters. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* févr 2013;56(4):488-95.
152. Wang R, Cosgrove SE, Tschudin-Sutter S, Han JH, Turnbull AE, Hsu AJ, et al. Cefepime Therapy for Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Bacteremia. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 20 juin 2016 [cité 10 août 2018];3(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4942761/>
153. Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek R, et al. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2012;56(7):3936-42.
154. Nguyen HM, Shier KL, Graber CJ. Determining a clinical framework for use of cefepime and  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors in the treatment of infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* avr 2014;69(4):871-80.
155. Wald-Dickler N, Holtom P, Spellberg B. Busting the Myth of “Static vs Cidal”: A Systemic Literature Review. *Clin Infect Dis.* 17 avr 2018;66(9):1470-4.
156. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* févr 2015;70(2):382-95.
157. Pankey GA, Sabath LD. Clinical Relevance of Bacteriostatic versus Bactericidal Mechanisms of Action in the Treatment of Gram-Positive Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 15 mars 2004;38(6):864-70.
158. EUCAST: Clinical breakpoints [Internet]. [cité 10 août 2018]. Disponible sur: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
159. Jehl F, Chabaud A, Grillon A. L’antibiogramme : diamètres ou CMI ? /data/revues/22106545/v17i4/S2210654515000642/ [Internet]. 3 déc 2015 [cité 10 août 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/1019967>
160. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Therapy: It’s Not Just for Mice Anymore. :8.
161. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. :16.
162. Mouton JW, Brown DFJ, Apfalter P, Cantón R, Giske CG, Ivanova M, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect.* mars 2012;18(3):E37-45.
163. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 1998;26(1):1-10; quiz 11-2.
164. Tam VH, Ledesma KR, Chang K-T, Wang T-Y, Quinn JP. Killing of *Escherichia coli* by beta-lactams at different inocula. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juin 2009;64(2):166-71.

165. Drusano GL, Preston SL, Hardalo C, Hare R, Banfield C, Andes D, et al. Use of preclinical data for selection of a phase II/III dose for evernimicin and identification of a preclinical MIC breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2001;45(1):13-22.
166. Bonate PL. A brief introduction to Monte Carlo simulation. *Clin Pharmacokinet.* janv 2001;40(1):15-22.
167. Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* févr 2011;66(2):227-31.
168. Outcome of Cephalosporin Treatment for Serious Infections Due to Apparently Susceptible Organisms Producing Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases: Implications for the Clinical Microbiology Laboratory [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88112/>
169. Patel TS, Nagel JL. Clinical Outcomes of Enterobacteriaceae Infections Stratified by Carbapenem MICs. Doern GV, éditeur. *J Clin Microbiol.* janv 2015;53(1):201-5.
170. v\_8.1\_Breakpoint\_Tables.pdf [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_8.1\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_Breakpoint_Tables.pdf)
171. Kalil AC, Van Schooneveld TC, Fey PD, Rupp ME. Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 15 oct 2014;312(15):1552-64.
172. ISO 20776-2:2007 - Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems -- Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices -- Part 2: Evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: <https://www.iso.org/standard/41631.html>
173. ISO 20776-1:2006 - Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems -- Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices -- Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: <https://www.iso.org/standard/41630.html>
174. Reller LB, Weinstein M, Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. *Clin Infect Dis.* 1 déc 2009;49(11):1749-55.
175. CASFM 2016.pdf.
176. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 5 mai 2015 [cité 5 sept 2018];2(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462593/>