

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement supérieur

et de la recherche scientifique

Université Mouloud Mammeri

Faculté de médecine

TIZI-OUZOU



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مولود معمري

كلية الطب

تيزي وزو

†.⊙%∧∧.∪ξ† ∟%∥%∧ ∘† ∟∩%∟∟%∟Q

Département de Pharmacie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du Diplôme de **Docteur en Pharmacie**

**Thème :**

Etude du Profil de résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae* au CHU Tizi-Ouzou (unité Nedir)

Réalisé par :

M<sup>elle</sup> AMZAL Yamina

M<sup>elle</sup> BENALI Lamia

M<sup>elle</sup> BEY Lynda

M. CHIKH Amar

Encadré par :

Dr CHERIFI Lynda

Composition du jury :

Dr CHERIFI Lynda	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Promotrice
Dr DJERBOUA Taoufik	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Président
Dr BOUBRIT Fella	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice

## Remerciement

*Avant toute chose, nous remercions Dieu, le tout Puissant, pour nous avoir donnée la force et la patience.*

*Nous désirons à exprimer notre sincère reconnaissance et gratitude à notre encadreur, **Docteur CHERIFI Lynda**, pour nous avoir encadré et consacré autant de temps pour nous malgré ces multiples occupations, pour son suivi régulier, sa bienveillance, ses orientations. On aimerait aussi la remercier pour ses précieux conseils et ses critiques et remarques pertinentes et toute la patience qu'elle avait déployée pour que ce travail soit élaboré.*

*Monsieur **Docteur DJERBOUA** Pour l'honneur qu'il nous a fait en présidant le jury. Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à **Docteur BOUBRIT** et **Docteur DJERBOUA** pour avoir accepté d'examiner ce travail et de l'attribuer des remarques et des corrections très intéressantes, et c'est un honneur pour nous qu'ils jugent ce travail et participer à notre soutenance.*

*Nos remerciements s'adressent également au personnel du laboratoire de microbiologie de CHU Tizi Ouzou, spécialement à **Docteur DIDI** pour l'aide qui nous a apporté.*

*A ceux et celles qui nous ont aidé d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans notre travail, nous les remercions du fond du cœur*

## Dédicace

*Je dédie cet humble travail à*

♥ *Ma chère mère* ♥

♥ *Mon cher père* ♥

*Pour lesquels aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer réellement votre juste valeur, mon profond amour, mon respect, ma vie gratitude.*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien.*

♥ *Mes chers grands parents* ♥

*Puisse dieu tout puissant vous garder et vous procurez santé et bonheur*

*Merci d'être toujours là pour moi.*

♥ *Mes chères sœurs Kenza et Katia et mon cher petit frère Amine* ♥

*Pour leur appui et leur encouragement*

♥ *Mes chères amies Sara, Kamélia, Imane, Loulou, Tina, Yasmine, Fatima* ♥

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et de santé.*

♥ *Mes chers collègues Lamia, Lynda et Amimar* ♥

*En souvenirs des moments agréables que nous avons passés ensemble en réalisant ce modeste travail.*

*MINA* ♥

## Dédicace

*Je dédie cet humble travail,*

*A ma chère mère,*

*A mon cher père,*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Merci de m'avoir appris à persévérer et poursuivre mes rêves et combattre pour les réaliser, vous avez été ma source de motivation.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterais jamais assez.*

*Puisse Dieu tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur.*

*A ma chère sœur,*

*Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour toi.*

*Merci pour ton soutien incessant et tes encouragements infatigables.*

*Que Dieu te garde longtemps parmi nous.*

*A mes chers frères,*

*En témoignage de mon affection fraternelle et profonde estime. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussites.*

*Puisse Dieu vous garder très longtemps en bonne santé.*

*A la mémoire de mes grands-parents maternels et paternels,*

*A toute ma famille,*

*A mes meilleures amies d'enfance,*

*Pour leur soutien et leur amitié inconditionnel et leur encouragement. Malgré la distance, je vous porte toujours dans mon cœur.*

*A mes deux chères amies,*

*Merci pour tous les beaux moments qu'on a partagés ensemble. Merci pour votre soutien et vos encouragements et d'être toujours présentes pour moi.*

*Ames chers collègues Yamina, Amimar et Lynda.*

*LAMIA♥*

## Dédicace

*C'est avec un énorme plaisir que je dédie ce modeste travail à*

♥ *La plus cher de ma vie **ma Maman**, qui m'a toujours soutenu et encouragé durant ces année d'études, pour sa patience, sa tendresse et tous ses sacrifices.*

*Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et amour. ♥*

♥ *A mon **cher père**, mon support dans la vie, pour son aide, son affection et la confiance qu'il m'a accordé. ♥*

*Vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon respect, ma gratitude et mon profond amour. Merci d'être toujours là à mes côtés, vous avez toujours su me combler, que dieu le tout puissant vous protège et vous procure santé et bonheur.*

♥ *Mes sœur **Ouiza** et **Yasmina** et mon frère **Amine**, qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études et ont été une source d'inspiration et d'amour pour moi.*

*Puisse dieu, le tout puissant, les garde pour moi ♥*

♥ *A ceux qui me donne de l'amour innocent, mes chères nièces **Tasnyme** et **Ilyana**, mes neveux **Ilyas** et **Aylan**. ♥*

♥ *Mon cher **Hichem**, l'homme de ma vie. Merci d'être toujours là pour moi ♥*

♥ *Mes grand parents, mes tante **Nora** et **Karima**♥*

♥ *Mes chers collègues **Yamina**, **Lamia**, **Amimar**. ♥*

♥ *A mes amis **Imene**, **Malha**, **Inés**, **Amina**. Ma cousine **sarah**♥*

*Ainsi qu'à toute la famille et tous ceux et celles qui, de près ou de loin m'ont soutenu d'une manière ou d'une autre.*

**LYNDA** ♥

## Dédicace

*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à celles et ceux qui, quels que soient les termes utilisés, je n'arriverais jamais à leur exprimer tout l'amour que j'ai pour elles/eux*

*A l'homme, qui marque ma vie tous les jours, celui qui m'a toujours inspiré par son courage et ses sacrifices. Ma réussite est avant tout la tienne mon cher **PÈRE***

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureux, mon premier amour et sans doute l'éternel : mon adorable **MÈRE***

*A mes chères sœurs et frères **NORA, NADIA, MOHAMED, MADJID, DJAMEL, WISSEM**, et à **SAMIHA** qui n'ont jamais cessés de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur*

*A mes nièces **HADJER, MIRAL, MERJEM, LYNA, YASMINE**, et **ELINE** ; et mon neveu **YACINE** qui illuminent nos jours et nous procurent la joie et le bonheur tous les jours.*

*A mes amis **IDIR** et **AHMED***

*A mes chers collègues **LAMIA, MINA**, et **LYNDA***

*A la femme qui a rendu ma dernière année d'études spéciale par sa présence, son sourire et tous les rires que je n'oublierai jamais. Je t'aime.*

*Grâce à qui ? Grâce à **MON PÈRE**.*

**AMIMAR**

# TABLE DES MATIÈRES

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	iv
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	vii
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	ix
<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i></b>	
1 Position taxonomique .....	3
1.1 Dénomination.....	3
1.2 Classification.....	3
2 Caractères bactériologiques .....	3
2.1 Caractères morphologiques.....	3
2.2 Caractères cultureux .....	4
2.3 Caractères biochimiques .....	5
2.4 Caractères antigéniques .....	5
3 Epidémiologie .....	5
3.1 Habitat et réservoir .....	5
3.2 Transmission .....	6
3.3 Facteurs de risques .....	6
4 Pouvoir pathogène.....	6
4.1 Facteurs de pathogénicité .....	6
4.1.1 Capsule .....	6
4.1.2 Pili (fimbriare).....	7
4.1.3 Sidérophores .....	7
4.2 Les infections causées par <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	8
5 Diagnostique d'une infection à <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	9
6 Génétique.....	10
<b>CHAPITRE II : ANTIBIOTHÉRAPIE ET RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES</b>	
1 Généralités sur les antibiotiques.....	12
1.1 Définition .....	12
1.2 Critères de classification.....	12
1.3 Mode d'action des antibiotiques .....	14
1.3.1 Action sur la paroi bactérienne (peptidoglycane) .....	15

1.3.2	Action sur la synthèse protéique bactérienne .....	15
1.3.3	Action sur la structure de la membrane cytoplasmique bactérienne .....	15
1.3.4	Action sur la synthèse de l'ADN de la bactérie .....	15
1.3.5	Action sur la synthèse des folates .....	16
1.3.6	Sulfamides et associations .....	16
1	Résistance aux antibiotiques .....	17
1.1	Définition de la résistance.....	17
1.2	Types de résistances .....	17
1.2.1	Résistance naturelle (ou intrinsèque) .....	17
1.2.2	Résistance acquise (ou extrinsèque).....	17
1.3	Résistance croisé et Co-résistance.....	18
1.4	Origine génétique de la résistance :.....	18
1.5	Mécanismes de résistances aux antibiotiques : .....	18
1.5.1	Inactivation enzymatique de l'antibiotique : .....	19
1.5.2	Modification de la cible : .....	19
1.5.3	Diminution de la quantité de l'antibiotique .....	20
1.6	Résistance de <i>K. pneumoniae</i> aux antibiotiques .....	20
1.6.1	Résistance naturelle .....	20
1.6.2	Résistance acquise.....	21
	<b>PARTIE PRATIQUE</b> .....	28
	<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	29
1	Matériels : .....	28
2	Méthodes.....	30
2.1	Analyse microbiologique.....	30
2.1.1	Isolement et identification .....	30
2.1.2	Tests complémentaires .....	35
2.2	Etude statistique : .....	40
	<b>RESULTATS</b> .....	41
1	Etude rétrospective .....	41
1.1	Fréquence d'isolement des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> au niveau de laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi-Ouzou : .....	41
1.2	Répartition des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées des différents prélèvements au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi-Ouzou .....	42
1.3	Profil de résistance des souches de <i>Klebsiellapneumoniae</i> isolés des différents services au niveau du CHU de Tizi-Ouzou durant la période allant du 1 <sup>er</sup> Janvier 2020 au 31 Décembre 2021 .....	49

1.4	L'évolution de la fréquence d'isolement et de la résistance des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> au fil des années : .....	50
1.4.1	Evolution de profil de résistance de <i>Klebsiella pneumoniae</i> pendant les différentes périodes d'étude aux antibiotiques au CHU T-O : .....	52
2	Etude prospective .....	53
2.1	Distribution des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées durant notre étude.....	54
2.2	Résultats de l'antibiogramme .....	59
2.2.1	Profil de résistance des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées aux antibiotiques .....	59
2.2.2	Profil de résistance des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées aux antibiotiques selon l'origine du prélèvement .....	62
2.3	Résultats des tests complémentaires.....	63
2.3.1	Résultats de test de synergie .....	63
2.3.2	Résultats de test de double disque.....	64
2.3.3	Résultats de test de HODGE modifié (MHT).....	64
2.3.4	Résultats de l'E-test à l'EDTA .....	65
2.4	Phénotypes de résistance .....	65
	<b>DISCUSSION</b> .....	66
	<b>CONCLUSION</b> .....	72
	<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	74
	<b>ANNEXES</b> .....	76
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	90
	<b>RÉSUMÉ</b> .....	91
	<b>ABSTRACT</b> .....	91

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

- AARN : Algerian Antimicrobial Resistance Network
- ADH : Arginine dihydrolase
- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- AMC : Amoxicilline/Acide clavulanique
- AME : aminoglycosides
- AMK : Amikacine
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMP : Ampicilline
- AMX : Amoxicilline
- API : Appareils et Procédés d'Identification
- ARN : Acide Ribonucléique
- ARN<sub>r</sub> : ARN Ribosomique
- ATB : Antibiotique
- ATCC : American type culture collection
- ATM : Aztréonam
- BCP : BromoCrésol Pourpre
- BEL: Belgium Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase
- BGN : Bacille Gram Négatif
- BGT : Bouillon glucosé Tamponné
- BLSE :  $\beta$ -Lactamases à Spectre Elargi (ou Etendu)
- BMR : Bactéries Multi Résistantes
- C1G : Céphalosporine de 1<sup>ème</sup> Génération
- C2G : Céphalosporine de 2<sup>ème</sup> Génération
- C3G : Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> Génération
- C4G : Céphalosporine de 4<sup>ème</sup> Génération
- C° : Degré Celsius
- D-ala : D-alanine
- CAZ : Céftazidime
- CHL : Chloramphénicol
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CIP : Ciprofloxacine
- CIT : Citrate
- CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute
- CMI : Concentration minimale inhibitrice
- CTX : Céfotaxime
- CTX-M : Céfotaximase-Munich
- COL : Colistine
- CPO : Céfpodoxime
- CRO : Céfrtiaxone
- CZO : Céfazoline
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- DCL : Désoxycholate Citrate-Lactose

- DNase : Désoxyribonucléase
- *E. coli* : *Escherichia coli*
- EDTA : Acide Éthylène Diamine Tétracétique
- EMB : Eosin Methylene Blue
- ETP : Ertapenème
- FEP : Céfépime
- FOS : Fosfomycine
- FOX : Céfoxitime
- G : Grossissement
- GEL : Gélatine
- GEN : Gentamicine
- GES : GuyanaExtended-Spectrum-lactamase
- GLU : Glucose
- GMS : Grocott's methenamine silver Stan
- GN : Gélose Nutritive
- H : heure
- H<sub>2</sub>S : sulfure d'hydrogène
- HMRUO : l'Hôpital Régional Militaire Universitaire d'Oran
- I : Intermédiaire
- IND : Indole
- IMP : IMiPéménase
- IRT : Inhibitors Resistant TEM
- *K.p*: *Klebsiella pneumoniae*
- *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*
- KCN : Cynaure de potassium
- KPC : *Klebsiella pneumoniae* carbapénémases
- LCR : Liquide Céphalo Rachidien
- LDC : Lysine décarboxylase
- MBL : Metallo-bétalactamases
- MDR : Multidrug Resistance
- MF : Mc Farland
- MH : Mueller-Hinton
- MHT : Test de HODGE modifié
- MLS : Macrolides Lincosamines Streptogramines
- Mm : millimètre
- Mn : minutes
- NAL : Acide nalidixique
- NDM : New Delhi Metallo-β-lactamase
- NIT : Nitrofurantoïne
- ODC : Ornithine décarboxylase
- ONPG : Orthonitrophényl-β-D-galactopyranoside
- ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
- OXA : Oxacilline
- PAB : L'acide para-amino-benzoïque

- PER : Pseudomonas Extended Resistance
- PLP : Protéines Liant les Pénicillines
- QRDR : Les Régions de Détermination d la Résistance de la Quinolone
- R : Résistant
- RM : Rouge de Méthyle
- RND : Résistance Nodulation Division
- S : Sensible
- SHV : SulfHydrylVariable
- LEN : Gène codant pour une pénicillinase chromosomique de classe A
- Sub sp : sous espèce
- SXT : Trimethoprime/Sulfamethoxazole
- TDA : Tryptophane désaminase
- TEM : TEMoneira
- TIC : Ticarcilline
- T.O : Tizi-Ouzou.
- TRI : TEM résistantes aux inhibiteurs
- TSI : Triple Sugar Ion
- URE : Urée
- VEB: Vietnam Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase
- VIM : VeronaIMipémènase
- VP : Voges-Proskauer
- $\mu\text{g}$  : microgramme
- % : pourcentage

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> :Classification des antibiotiques.....	12
<b>Tableau II</b> : Les valeurs suivantes de diamètres d'inhibitions et / ou de CMI pour la recherche d'une BLSE.....	35
<b>Tableau III</b> : La fréquence d'isolement des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> par rapport aux autres bactéries. ....	41
<b>Tableau IV</b> : Répartition globale des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon le sexe. ....	43
<b>Tableau V</b> : Distribution des souches <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon l'origine du prélèvement .....	44
<b>Tableau VI</b> : Répartition globale des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon les services. ....	45
<b>Tableau VII</b> : Répartition des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon les spécialités.....	46
<b>Tableau VIII</b> : Distribution globale des souches de <i>K. pneumoniae</i> isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon le type de prélèvement. ....	48
<b>Tableau IX</b> : Profil de résistance des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> aux antibiotiques durant la période allant du 1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2021. ....	49
<b>Tableau X</b> : Evolution de la fréquence d'isolement des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> au fil des années au niveau de CHU T-O :.....	50
<b>Tableau XI</b> : Evolution de profil de résistance de <i>Klebsiella pneumoniae</i> pendant les différentes périodes d'étude aux antibiotiques au CHU T-O :.....	52
<b>Tableau XII</b> : Distribution des souches <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon le sexe.....	54
<b>Tableau XIII</b> : Répartition des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon l'origine du prélèvement.....	55
<b>Tableau XIV</b> : Distribution de <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon le type de prélèvement.....	56
<b>Tableau XV</b> : Répartition des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon les services.....	57
<b>Tableau XVI</b> : Distribution des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon les spécialités. ....	58
<b>Tableau XVII</b> : Profil de résistance des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	60
<b>Tableau XVIII</b> : Profil de résistance des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> Isolées aux antibiotiques selon l'origine du prélèvement .....	62
<b>Tableau XIX</b> : Résultats de test de synergie des souches testées .....	64
<b>Tableau XX</b> : Résultats de test de double disque des souches testées .....	64

<b>Tableau XXI</b> : Résultats de test de HODGE modifié des souches testées.....	65
<b>Tableau XXII</b> : Taux de résistance de <i>K.p</i> au céfotaxime. ....	68
<b>Tableau XXIII</b> : La liste des antibiotiques à tester pour Entérobactéries dont <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	82
<b>Tableau XXIV</b> : Profile de résistance de <i>Klebsiella pneumoniae</i> aux antibiotiques pendant la période allant du 1er Janvier 2018 au 31 Décembre 2019.....	86
<b>Tableau XXV</b> : Profil de résistance de <i>Klebsiella pneumoniae</i> aux antibiotiques allant du 1er janvier 2016 au 31 Décembre 2017.....	87
<b>Tableau XXVI</b> : Comparaison du profil de résistance de <i>Klebsiella pneumoniae</i> aux antibiotiques entre la période 2020-2021 au niveau de laboratoire de microbiologie de chu T.O et le AARN 20ème rapport d'évaluation de janvier à décembre 2019.....	88
<b>Tableau XXVII</b> : Profil de résistance des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées durant la période allant du 1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2021 selon l'origine de prélèvements. ...	89

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Aspect des colonies de <i>K. pneumoniae</i> sur milieu gélosé .....	4
<b>Figure 2 :</b> Aspect macroscopique des colonies type <i>Klebsiella</i> sur le milieu colorimétrique Uriselect .....	4
<b>Figure 3 :</b> Représentation schématique des facteurs de pathogénicité de <i>Klebsiella</i> .....	8
<b>Figure 4 :</b> (A) Pneumonie lobaire hémorragique due à une pneumonie à <i>Klebsiella</i> . L'organisme a une prédilection pour les lobes pulmonaires supérieurs ; (B) <i>Klebsiella</i> est une petite tige Gram-négative non mobile qui se colore également avec GMS ; (C) pneumonie nécrotique.....	11
<b>Figure 5 :</b> Mécanismes d'action des antibiotiques . .....	16
<b>Figure 6 :</b> Émergence d'une résistance acquise aux antimicrobiens .....	17
<b>Figure 7 :</b> Schéma récapitulatif de la démarche diagnostique bactériologique de <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	31
<b>Figure 8 :</b> Aspect de <i>K. pneumoniae</i> sur gélose Hektoen.....	32
<b>Figure 9 :</b> Aspect de <i>K. pneumoniae</i> sur gélose nutritive .....	32
<b>Figure 10 :</b> Colonie de <i>K. pneumoniae</i> avec aspect filant .....	32
<b>Figure 11 :</b> Examen microscopique à l'état frais de <i>Klebsiella pneumoniae</i> sous microscope optique au G :10*40 .....	33
<b>Figure 12 :</b> Examen microscopique de <i>Klebsiella pneumoniae</i> après coloration de gram observé au microscope optique au G/ 10*100 .....	33
<b>Figure 13 :</b> test à l'oxydase négatif.....	34
<b>Figure 14 :</b> test à la catalase positif.....	34
<b>Figure 15 :</b> Caractères biochimiques de <i>Klebsiella pneumoniae</i> sur galerie API 20 <sup>E</sup> .....	35
<b>Figure 16 :</b> Souche de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productrice de BLSE (Test de synergie).....	36
<b>Figure 17 :</b> Souche de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productrice de BLSE (Test de double disque positif).....	38
<b>Figure 18 :</b> Test de HODGE modifié positif, Souche 1: <i>Klebsiella pneumoniae</i> productrice de carbapénèmase. ....	39
<b>Figure 19 :</b> Test à l'EDTA positif, technique du disque combiné et du E-test .....	40
<b>Figure 20 :</b> Répartition des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> par rapport aux autres bactéries les plus fréquemment isolées .....	42

<b>Figure 21</b> : Répartition globale des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi-Ouzou selon le sexe. ....	43
<b>Figure 22</b> : Répartition des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon l'origine du prélèvement .....	44
<b>Figure 23</b> : Répartition globale des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon les services .....	46
<b>Figure 24</b> : Répartition des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon les spécialités .....	47
<b>Figure 25</b> : Répartition des souches de <i>K. pneumoniae</i> isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon les types du prélèvement.....	48
<b>Figure 26</b> : Profil de résistance des souches <i>Klebsiella pneumoniae</i> aux antibiotiques durant la période allant du 1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2021.....	50
<b>Figure 27</b> : Evolution de la fréquence d'isolement des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> au fil des années au niveau de CHU T-O : .....	51
<b>Figure 28</b> : Evolution de profil de résistance de <i>Klebsiella pneumoniae</i> pendant les différentes périodes d'étude aux antibiotiques au CHU T-O.....	53
<b>Figure 29</b> : Distribution de <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon le sexe. ....	54
<b>Figure 30</b> : Répartition des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon l'origine du prélèvement .....	55
<b>Figure 31</b> : Distribution de <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon le type de prélèvement.....	56
<b>Figure 32</b> : Répartition des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon les services. ....	57
<b>Figure 33</b> : Distribution des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon les spécialités. ....	58
<b>Figure 34</b> : Deux Antibiogrammes d'une souche de <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	59
<b>Figure 35</b> : Profil de résistance des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> aux antibiotiques. ....	61
<b>Figure 36</b> : Profil de résistance de <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon l'origine du prélèvement....	63

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries responsables de maladies infectieuses, telles que *Klebsiella pneumoniae*, est une menace croissante pour la santé publique dans le monde. Il augmente non seulement les taux de morbidité et de mortalité chez les patients, mais prolonge également les séjours à l'hôpital et augmente les coûts de traitement (1).

*K. pneumoniae* a été isolé pour la première fois à la fin du 19e siècle et était initialement connu sous le nom de bactérie de Friedlander (2). Il s'agit d'une bactérie Gram-négative, encapsulée et non mobile qui réside dans l'environnement, y compris dans le sol et les eaux de surface et sur les dispositifs médicaux (2). Les infections à *Klebsiella* sont généralement des infections nosocomiales qui surviennent surtout chez les débilisés (3)(4).

Parmi Les Bactéries Multi Résistantes (BMR), *Klebsiella pneumoniae* représente l'un des pathogènes les plus préoccupants impliqués dans la résistance aux antibiotiques (5), et elle appartient au groupe ESKAPEE. Elle a la particularité d'acquérir des marqueurs de résistance, elle se trouve souvent la première entérobactérie engagée dans un mécanisme de résistance à une nouvelle molécule (6).

Deux principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques ont été couramment observés chez *K. pneumoniae*. Un mécanisme implique l'expression de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE), qui rendent les bactéries résistantes aux céphalosporines et aux monobactames. L'autre mécanisme de résistance, encore plus troublant, est l'expression des carbapénémases (1). Les données extraites du Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens pour les années 2005 à 2015, montrent que cette bactérie est également résistante aux aminosides et aux les fluoroquinolones (5).

Les difficultés posées par l'émergence de souches de *Klebsiella* produisant des bétalactamases a spectre étendu (BLSE) dans les services hospitaliers résident bien entendu dans l'activité hydrolytique des BLSE à l'égard des pénicillines et des céphalosporines, y compris celles de 3eme génération rendant inefficaces les traitements entrepris avec ces molécules (7). Lorsqu'une infection ne peut plus être traitée par un antibiotique de première intention, on doit recourir à des médicaments plus coûteux. De plus la prolongation de la maladie et du traitement, accroît les dépenses de santé, ainsi que la charge financière pesant sur les familles et la société (8).

## INTRODUCTION

C'est dans ce contexte général que nous avons été amenés à entreprendre ce présent travail qui a pour objectifs :

- ✚ Déterminer la fréquence d'isolement et l'identification des souches de *Klebsiella pneumoniae* issus des différents services au niveau du CHU Tizi-Ouzou (unité Nedir Mohamed) ;
- ✚ L'étude du profil de résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae* aux différents antibiotiques ;
- ✚ Suivi de l'évolution de la résistance de *Klebsiella pneumoniae* aux antibiotiques ;
- ✚ Détermination des phénotypes de résistance aux antibiotiques par l'étude des mécanismes de résistance.

# **PARTIE THEORIQUE**

**CHAPITRE I :**  
**GÉNÉRALITÉS SUR**  
***KLEBSIELLA***  
***PNEUMONIAE***

## 1 Position taxonomique

### 1.1 Dénomination

Le genre *Klebsiella* a été nommé par Trevisan en 1887 pour honorer Klebs Edwin, un microbiologiste Allemand du 19ème siècle.

En 1882, le microbiologiste et pathologiste Allemand Carl Friedlander décrit pour la première fois *Klebsiella pneumoniae*. Il l'a décrit comme un bacille encapsulé après avoir isolé la bactérie des poumons de ceux qui étaient morts d'une pneumonie. Initialement nommé bacille de Friedlander, ce n'est qu'en 1886 que la bactérie a reçu le nom de *Klebsiella*(9)(10).

### 1.2 Classification

- **Règne** : Bacteria
- **Embranchement** : Proteobacteria.
- **Classe** : Gamma proteobacteria.
- **Ordre** : Enterobacterales.
- **Famille** : Enterobacteriaceae.
- **Genre** : *Klebsiella*.
- **Espèce** : *Klebsiella pneumoniae*.

Le genre *Klebsiella* (Klebsielles) comporte cinq espèces dont l'espèce type est *K. pneumoniae*.

L'espèce *K. pneumoniae* est subdivisée en 3 sous espèces : *K. pneumoniae subsp pneumoniae*, *K. pneumoniae subsp ozaenae* et *K. pneumoniae subsp rhinoscleromatis*.

## 2 Caractères bactériologiques

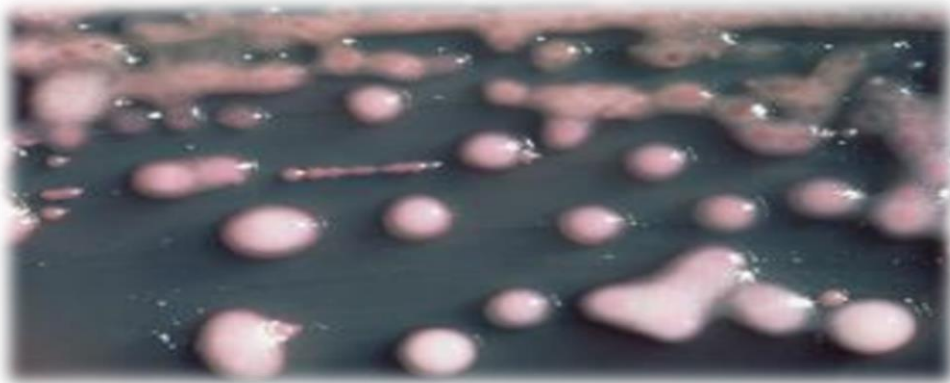
### 2.1 Caractères morphologiques

Les espèces du genre *Klebsiella* sont des bacilles à Gram négatif (11), immobiles et non flagellés (11). Généralement encapsulées (4), leur taille varie de 0,3 à 1,0 µm de largeur et de 0,6 à 6,0 µm de longueur (12).

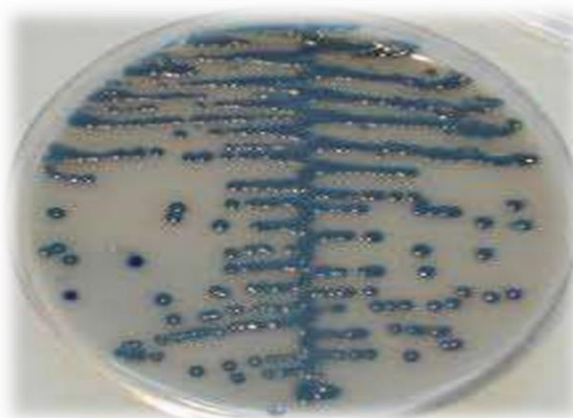
## 2.2 Caractères cultureux

Les *Klebsiella* sont des aéro-anaérobies facultatives (12), qui poussent sur les milieux classiques d'isolement pour entérobactéries (Drigalski, EMB, DCL, Hektoen, MacConkey), *K. pneumoniae* et *K. oxytoca* présentent des colonies lactose positives bombées, muqueuses, parfois filantes à l'anse de platine, elles sont rondes, d'un diamètre de 3 à 4 mm en 18-24 h à 37°C (13).

En milieux liquides (bouillons nutritifs, eaux peptonées), la culture est rapide (quelques heures) avec parfois dépôt muqueux et collerette visqueuse en surface (13).



**Figure 1:** Aspect des colonies de *K. pneumoniae* sur milieu gélosé (14).



**Figure 2 :** Aspect macroscopique des colonies type *Klebsiella* sur le milieu colorimétrique Uriselect (15).

### 2.3 Caractères biochimiques

*Klebsiella pneumoniae* présente les caractéristiques suivantes :

- VP (+)
- RM (-)
- Uréase (+) lentement
- ONPG (+)
- B-xylosidase (+)
- H<sub>2</sub>S (-)
- Indole (-)
- Désaminase oxydative (-)
- LDC (+)
- ODC (-)
- Lipase, DNase et gélatinase (-)
- KCN (+)
- Fermentant de nombreux substrats glucidiques avec production de gaz, utilisant le citrate de Simmons et le malonate (12).

### 2.4 Caractères antigéniques

Il existe chez les *Klebsiella* des antigènes O (somatiques) dont on trouve 13 antigènes différents, des antigènes K (capsulaires) thermostables dont il existe 77 types, soit de K1 à K72, K74, K79, à 82 et les antigènes M (muqueux). Certaines souches de *Klebsiella* hébergent un plasmide (nif) qui leur permet de fixer l'azote atmosphérique (12).

## 3 Epidémiologie

### 3.1 Habitat et réservoir

Les espèces du genre *Klebsiella* sont présentes dans le monde entier, en particulier dans les régions tropicales et subtropicales. Elles sont ubiquistes, c'est-à-dire qu'on les rencontre partout, notamment dans les milieux forestiers, la végétation, le sol, et l'eau (16).

*Klebsiella pneumoniae* est un agent pathogène opportuniste capable de coloniser l'épithélium muqueux de l'intestin et du nasopharynx et de se disséminer dans les tissus profonds et la circulation sanguine des patients sensibles, provoquant des infections graves (17).

*K. pneumoniae* est l'espèce du genre *Klebsiella* la plus pathogène pour l'humain. Les humains infectés (avec ou sans symptômes de la maladie) sont le principal réservoir des bactéries du genre *Klebsiella* (16)(4)(12). [exemple : Les autres sources sont notamment les nourrissons infectés (en général asymptomatiques) colonisés par des souches envahissantes de *Klebsiella* (16), les patients hospitalisés (à cause d'infections nosocomiales) et certaines plantes (18) ].

### 3.2 Transmission

La transmission des souches de *Klebsiella pneumoniae* se fait par voie manuportée(9) ,ce qui signifie que cette bactérie peut être transmise par contact cutané par des objets ou des surfaces contaminées, comme les éponges en luffa (16) , le matériel médical (4),les produits sanguins. A l'hôpital, la bactérie est transmise d'un patient à l'autre par l'intermédiaire des mains des soignants qui peuvent véhiculer la bactérie (16) ; toutefois, on ignore qu'elle est la période de transmissibilité.

La possibilité d'une transmission fécale a également été avancée pour certains cas de bactériémie causés par *Klebsiella* (16).

### 3.3 Facteurs de risques

Les patients âgés et les hommes étaient les plus exposés à la bactériémie à *K. pneumoniae* (19).Les affections sous-jacentes sont souvent l'alcoolisme, le diabète sucré, l'atteinte chronique du foie (cirrhose), l'insuffisance rénale chronique, le cancer, les greffes, les brûlures et l'utilisation de cathéters (16).

Ce sont également des pathogènes opportunistes importants, en particulier chez les personnes immunodéprimées (16).

## 4 Pouvoir pathogène

### 4.1 Facteurs de pathogénicité

#### 4.1.1 Capsule

Les *Klebsiella* développent généralement des capsules proéminentes composées de polysaccharides acides complexes qui sont essentielles à sa virulence protégeant ainsi la bactérie de la phagocytose par les granulocytes polymorphonucléaires (4).

Les sérotypes capsulaires (dont 77 sont répertoriés) K1, K2, K21, et K55 sont associés aux souches les plus virulentes. Le lipo-polysaccharide protège la bactérie du pouvoir bactéricide du sérum (20).

Outre leur fonction anti phagocytaire, il a été rapporté que les polysaccharides de la capsule de *Klebsiella* inhibent la différenciation et la capacité fonctionnelle des macrophages in vitro (4).

### 4.1.2 Pili (fimbriare)

Comme première étape critique du processus infectieux, les micro-organismes doivent se rapprocher le plus possible des surfaces muqueuses hôtes et maintenir cette proximité en se fixant à la cellule hôte (ce qu'on appelle adhérence). Les propriétés adhésives des *Enterobacteriaceae* sont généralement médiées par différents types de pili. Les pili (autrement connus sous le nom de fimbriae) sont des projections filamenteuses non flagellaires sur la surface bactérienne (4).

Ils sont produits par la majorité des souches dont 2 types ont été mis en évidence chez des souches pathogènes pour l'homme. Les pili de type 1 et de type 3 qui permettent l'adhérence de la bactérie à la face baso-latérale des cellules trachéales et bronchiques. Une adhésine non filamenteuse (adhésine CF 29 K) qui permet l'adhérence de la bactérie aux cellules intestinales et uro-épithéliales (20).

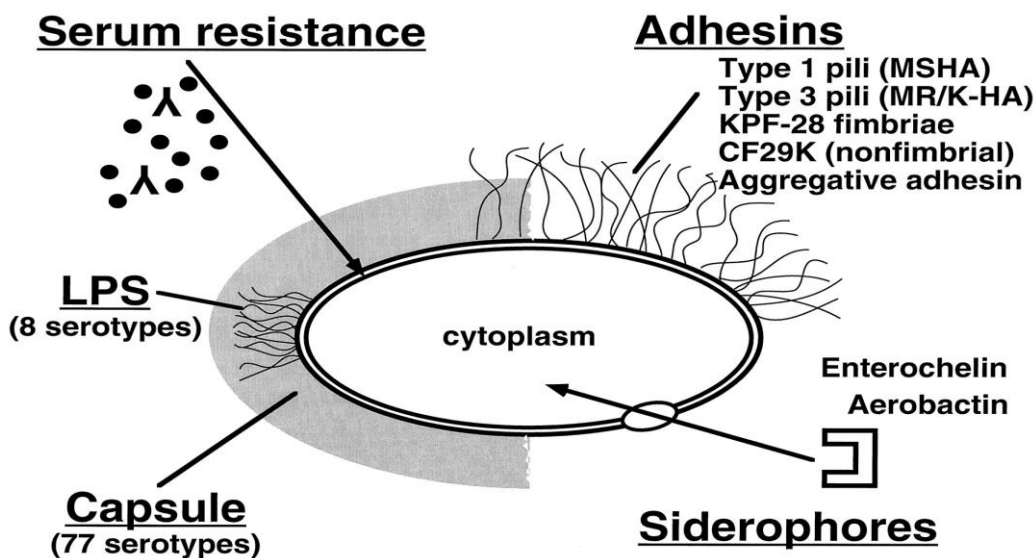
### 4.1.3 Sidérophores

Le fer est un facteur essentiel de la croissance bactérienne, fonctionnant principalement comme un catalyseur redox dans les protéines participant aux processus de transport de l'oxygène et des électrons. L'apport de fer libre disponible pour les bactéries dans le milieu hôte est extrêmement faible, car cet élément est lié de manière intracellulaire à des protéines telles que l'hémoglobine et la ferritine.

Les sidérophores sont des chélateurs de fer de haute affinité et de faible poids moléculaire, capable d'absorber d'une manière compétitive le fer lié aux protéines de l'hôte.

Les entérobactéries synthétisent une variété de sidérophores, qui appartiennent à deux groupes chimiques différents :

- Sidérophores de type phénolate dont le principal est l'entérobactine (également appelée entérochéline).
- Sidérophores de type hydroxamate : l'aérobactine (4).



**Figure 3 :** Représentation schématique des facteurs de pathogénicité de *Klebsiella* (21).

## 4.2 Les infections causées par *Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella pneumoniae* est une bactérie pathogène opportuniste, en particulier chez une personne immunodéprimée qui est souvent traitée par les antibiotiques, chez laquelle elle est parfois inoculée lors de manœuvres dans un but diagnostique ou thérapeutique (6).

*Klebsiella pneumoniae* est responsable d'infections communautaires dans 25% des cas (6). Elle a été initialement décrite dans des pneumonies nécrosantes telles que les abcès pulmonaires, les pleurésies purulentes et les pneumonies lobaires nécrosantes (20).

Elle est aujourd'hui surtout reconnue comme responsable d'infections nosocomiales sévères et difficiles à traiter telles que les infections respiratoires, urinaires sur sonde, intra-abdominales, biliaires, de site opératoire, suppuratives, septicémies, infections méningées post-traumatiques ou post-chirurgicale et mal perforant plantaire. Elle occupe une place importante dans la

pathologie infectieuse de nouveau-née. En effet, les infections nosocomiales à *Klebsiella pneumoniae* dans les services de néonatalogie sont fréquentes, notamment dans les unités de soins intensifs et chez les prématurés (22).

La pneumonie à *Klebsiella* appelée également pneumonie de Friedlander a une prédilection pour les lobes supérieurs, Les principaux symptômes sont la fièvre, les frissons, la leucocytose et les crachats de type « gelée de groseille ». Les complications rares sont notamment l'infection pulmonaire évoluant en nécrose et en désagrégation touchant l'ensemble du lobe (16).

L'arthrite à *Klebsiella pneumoniae* est rare mais elle peut détruire l'articulation provoquant un handicap définitif (6). Depuis les années 80, elle a émergé comme agent d'abcès hépatique primitifs survenant chez des patients sans antécédents de pathologies hépatobiliaires, associé à une bactériémie et éventuellement des complications métastatiques dont les souches responsables appartiennent aux sérotypes capsulaires K1 et plus rarement K2, K54, K57 (22). Elle a été isolée dans un grand nombre d'infections inhabituelles, notamment des cas d'endocardite, d'abcès médiastinal primaire gazeux, de péritonite, de cholécystite aiguë, de myonécrose crépitante, de pyomyosite, de fasciite nécrosante, d'abcès du psoas et d'infection de l'espace facial au niveau de la tête et du cou (16).

Classiquement, les Klebsielles ne sont pas considérées comme agents de toxi-infections alimentaires. Toutefois, lors d'une toxi-infection alimentaire, une souche de *Klebsiella pneumoniae* du type capsulaire 15 est capable de produire une exotoxine de type thermolabile (LT) a été isolée de la viande et des selles des malades(6).

## 5 Diagnostique d'une infection à *Klebsiella pneumoniae*

Le diagnostique de certitude d'une infection à *Klebsiella pneumoniae* est basé sur l'isolement et l'identification de la bactérie grâce à de prélèvements de sang, d'urines, d'expectorations, de sécrétions bronchiques ou de tissus infecté, qui sont guidés par la présentation clinique du patient. Apparaissent sous forme de bacilles gram-négatif à l'examen direct après coloration Gram. L'isolement est réalisé après 24 heures d'incubation sur milieux non sélectifs. L'identification phénotypique repose sur les caractères morphologiques et biochimiques spécifiques de l'espèce *Klebsiella pneumoniae* : indole (-) ; ODC (-) ; LDC (+) ; VP (+) ; croissance et fermentation du glucose à 41°C ; assimilation à 30°C de l'éthanolamine. L'identification doit être nécessairement accompagnée de la réalisation de l'antibiogramme.

Diagnostique différentiel :

*K. oxytopca* se différencie de *K. pneumoniae* par la production constante d'indole

*K.pzaenae* et rhinoscleromatis sont VP(-) **(23)**.

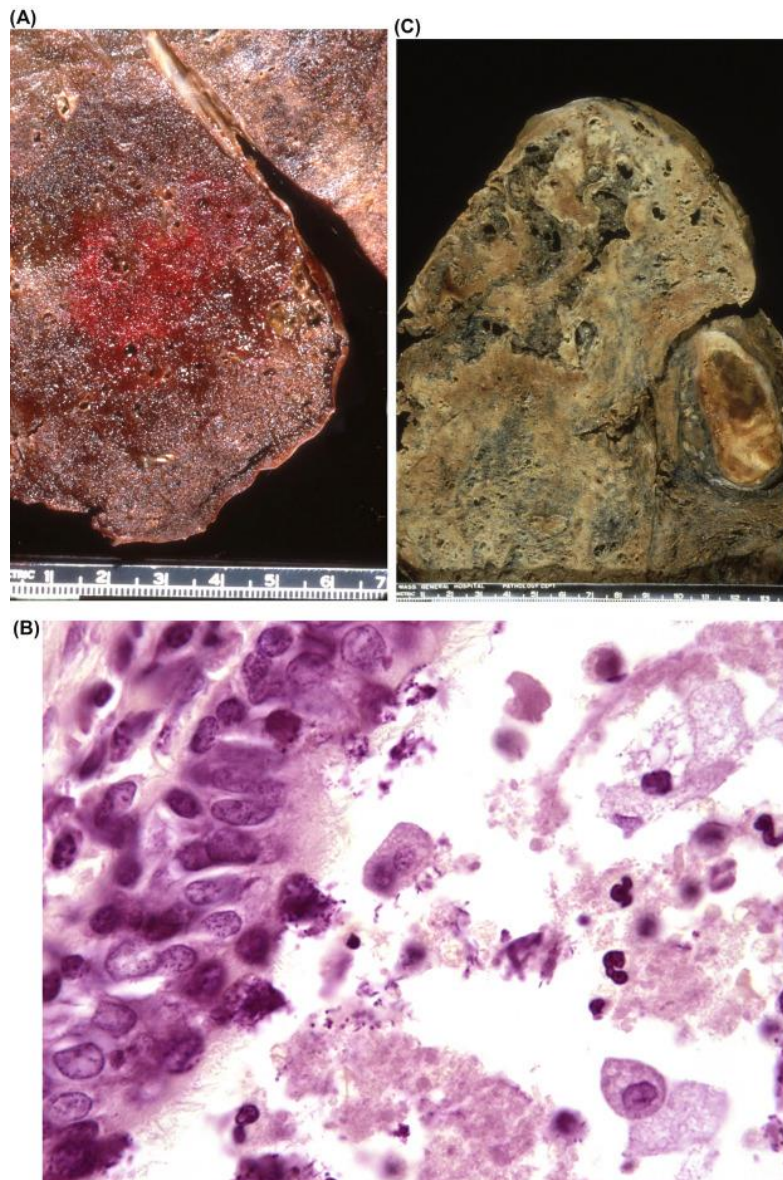
## 6 Génétique

*K. pneumoniae* se compose de sept réplicons circulaires, y compris un chromosome (ADN bicaténaire) et six plasmides.

Le chromosomiques (5332752 pb, 57,5% teneur en G + C) codes pour 5316 protéines putatives et réalise 87 ARNt , 1 ARNm, et 8 copies de 16S-23S-5S ARNr **(24)**.

Six plasmides se produisent naturellement dans la souche K.P: pKPHS1 (122 799 pb, 49,5% teneur en G + C), pKPHS2 (111 195 pb, 53,3% teneur en G + C), pKPHS3 (105 974 pb, 52,5% teneur en G + C), pKPHS4 (3751 pb, 52,2% G + C contenu), pKPHS5 (3353 pb, 42,8% G + C contenu), et pKPHS6 (1308 pb, 47,9% teneur en G + C). Codes pKPHS1 pour un spectre étendu de bêta-lactamase CTX-M-14. Pkphs2 porte le bla TEM-1 et le bla du gène carbapénème KPC-2 et a une épine dorsale similaire avec le récemment rapporté *K. pneumoniae* plasmide pKP048 **(25)**. PKPHS3 possède 13 déterminants de résistance importants, tels que tetG, chat, sull1, dfra12, aac (3) -Ia et aph, et est le plus semblable à un plasmide *Yersinia pestis*, pIP1202 **(26)**. Remarquablement, les gènes de transfert de conjugaison tels que tra dans pKPHS2 et pKPHS3 peuvent conduire à la propagation de la multirésistance entre les différents genres. Les trois petits plasmides codent pKPHS4, pKPHS5 et pKPHS6 pour les protéines inconnues. A notre connaissance, la 1-kb pKPHS6 est la plus petite *K. pneumoniae* plasmide jamais identifié.

Certaines souches de *Klebsiella pneumoniae* et *Klebsiella oxytoca* hébergent des plasmides qui possèdent des gènes (nif) qui leur permettent de fixer l'azote atmosphérique. Ces plasmides peuvent être transférés à *Escherichia coli* K12 **(27)**.



**Figure 4 :** (A) Pneumonie lobaire hémorragique due à une pneumonie à *Klebsiella*. L'organisme a une prédilection pour les lobes pulmonaires supérieurs ; (B) *Klebsiella* est une petite tige Gram-négative non mobile qui se colore également avec GMS ; (C) pneumonie nécrotique (28).

**CHAPITRE II :**  
**ANTIBIOTHÉRAPIE ET**  
**RÉSISTANCE**  
**BACTÉRIENNE AUX**  
**ANTIBIOTIQUES**

## 1 Généralités sur les antibiotiques

### 1.1 Définition

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c'est à dire produite par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries)(29), ou obtenus par synthèse et hémi synthèse (30).

Selon leurs origines, leurs formules et leur mode d'action au niveau moléculaire, les antibiotiques sont groupés en différentes familles (13).

### 1.2 Critères de classification

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- **Origine** : naturel, synthétique ou semi-synthétique
- **Structure chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure ou noyau de base (ex : cycle  $\beta$  lactame) sur laquelle il y a hémi synthèse.
- **Spectre d'activité** : Selon leur structure, leur cible d'action et leurs propriétés pharmacocinétiques, les antibiotiques sont actifs sur les bactéries à Gram positif ou à Gram négatif (spectre étroit) ou sur les deux à la fois (spectre large).
- **Mode d'action** : La plus courante (31).

**Tableau I** :Classification des antibiotiques (31)(32).

Familles	DCI
<b>BETA-LACTAMINES</b>	
Pénicillines	<b>G</b> : benzyl-pénicilline (et forme retard) <b>V</b> : phénoxy méthylpénicilline <b>M</b> : méthiciline, cloxacilline, oxacilline <b>A</b> : amoxicilline, ampicilline <b>Carboxypénicillines</b> : Carbénicilline, ticarcilline <b>Uréidopénicillines</b> : azlocilline, Mezlocilline, pipéracilline <b>Apparenté</b> : pivmecillinam Témocilline

## CHAPITRE II

Inhibiteurs de bêtalactamases	<p>Acide clavulanique, tazobactam</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- amoxicilline + acide clavulanique</li> <li>- ticarcilline + acide clavulanique</li> <li>- pipéracilline + tazobactam</li> <li>- ceftoloeane + tazobactam</li> </ul>
Céphalosporines	<p><b>1<sup>ère</sup> génération</b> : céfaclor, céfadroxil, céfatrizine, céfalexine, céfazoline</p> <p><b>2<sup>ème</sup> génération</b> : céfamandole, céfuroxime</p> <p><b>3<sup>ème</sup> génération (injectable)</b> : céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone</p> <p><b>3<sup>ème</sup> génération (orale)</b> : céfixime, cefpodoxime, céfotiam, ceftazidime-avibactam</p> <p><b>4<sup>ème</sup> génération</b> : céfépime</p> <p><b>Autres céphalosporines</b> : ceftobiprole, ceftaroline, ceftolozane + tazobactam</p>
Céphamycines	Céfoxitine
Carbapénèmes	Imipénème, ertapénème, méropénème, faropenem
Monobactames	Aztréonam
<b>GLYCOPEPTIDES</b>	
Vancomycine, teicoplanine, télavancine (AMM européenne)	
<b>POLYPEPTIDES</b>	
Polymyxines	Polymyxine B, colistine (polymyxine E)
Lipopeptides	Daptomycine
<b>QUINOLONES</b>	
Quinolones 1 <sup>ère</sup> génération :	Acide nalidixique, Acide pipémidique, Acide oxolinique, Fluméquine
Fluoroquinolones	Norfloxacin, ofloxacin, péfloxacin, ciprofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine, lomefloxacine
<b>RIFAMYCINES</b>	
Rifampicine, rifabutine	
<b>SULFAMIDES</b>	
Sulfaméthoxazole – triméthoprime	

<b>NITRO- IMIDAZOLES</b>	
Métronidazole, ornidazole	
<b>AMINOSIDES</b>	
Tobramycine, gentamicine, amikacine	
<b>TÉTRACYCLINES</b>	
Cyclines	Minocycline, doxycycline
Glycylcyclines	Tigécycline
<b>MLSK : MACROLIDES, LINCOSAMIDES, SYNERGISTINES, KÉTOLIDES</b>	
Macrolides	Érythromycine, azithromycine, clarithromycine, josamycine, roxithromycine, spiramycine
Lincosamides	Clindamycine, lincomycine
Synergistines – Streptogramines	Pristinamycine
Kétolides	Télithromycine
<b>OXAZOLIDINONES</b>	
Linézolide, tédizolide	
<b>PHÉNICOLÉ</b>	
Chloramphénicol, Thiamphénicol	
<b>DIVERS</b>	
Acide fusidique, fosfomycine, nitrofurantoïne	

### 1.3 Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie (**Figure 5**).

- Action sur la paroi bactérienne (peptidoglycane)
- Action sur la synthèse protéique bactérienne
- Action sur la structure de la membrane cytoplasmique bactérienne
- Action sur la synthèse de l'ADN de la bactérie
- Action sur la synthèse des folates (**29**).

### 1.3.1 Action sur la paroi bactérienne (peptidoglycane)

La paroi recouvre la membrane cytoplasmique, elle confère sa forme à la bactérie et lui permet de résister aux pressions osmotiques, son composant majeur est le peptidoglycane représente une cible pour certains antibiotiques qui bloquent sa voie de biosynthèse et donc la formation de la paroi bactérienne

**Exemples :** Les betalactamines Glycopeptide, fosfomycine (33).

### 1.3.2 Action sur la synthèse protéique bactérienne

La synthèse protéique décomposée en trois phase : initialisation, élongation et terminaison, qui s'effectue au niveau du ribosome bactérien qui est lui-même composé de deux sous-unités : la petite appelée 30S (ARNr 16S + 21 protéines) et la grosse sous-unité 50S (ARNr 23S et 5S + 34 protéines) ; le ribosome représente la cible de certains antibiotiques.

Exemples : les aminosides, macrolides, et les cyclines (33).

### 1.3.3 Action sur la structure de la membrane cytoplasmique bactérienne

Ces molécules ne présentent plus aujourd'hui un grand intérêt sur le plan clinique (34).

- **Polymyxines**

Il s'agit des polymyxines ou polypeptides (polymyxine B ou polymyxine E (colistine)). Ces antibiotiques de structure polypeptidique ne sont actifs que sur les bactéries Gram-négatives (33).Leurs cibles sont les membranes lipidiques. La fixation des polymyxines va désorganiser la structure de ces membranes et les rendre perméables (33).

### 1.3.4 Action sur la synthèse de l'ADN de la bactérie

La transmission de l'information génétique comporte 3 étapes successives : la réplication de l'ADN, la transcription et la traduction. La réplication de l'ADN est sous l'action de nombreux enzymes, les plus importants : ADN gyrase et ADN polymérase. Certains antibiotiques inhibent la réplication de l'ADN bactérien par une action directe (sur les chaînes d'ADN) ou indirect (sur les enzymes)

Exemples : les quinolones, rifamycine (33)(35).

### 1.3.5 Action sur la synthèse des folates

Les folates et en particulier l'acide tétrahydrofolique sont utilisés dans de nombreuses réactions Ils sont indispensables à la synthèse des acides nucléiques (33).

### 1.3.6 Sulfamides et associations

Les sulfamides, analogues structuraux de l'acide para-amino-benzoïque (PABA), perturbant la croissance bactérienne par inhibition de la synthèse d'acide folique. L'action des sulfamides est réversible (13).

Le Trimethoprime agit dans le blocage enzymatique de la synthèse des folates, juste après les sulfamides (29).

L'association "sulfamide trimethoprime" la plus utilisée est le cotrimozaxol Bactrim ®. Ces antibiotiques sont bactériostatiques (34) , l'intérêt de cette association est que les mutants résistants aux deux composants apparaissent moins rapidement et l'association a un effet bactéricide (29).

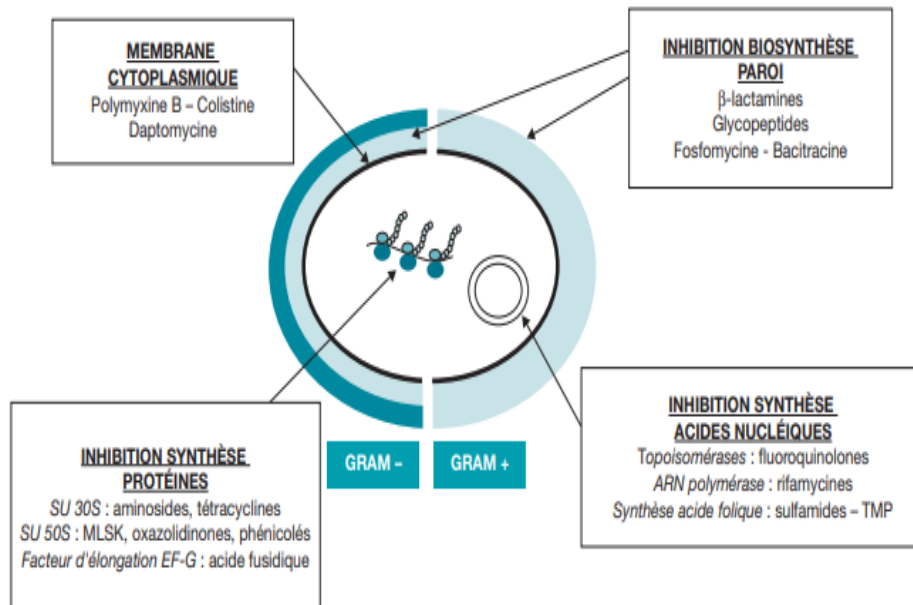


Figure 5 : Mécanismes d'action des antibiotiques (31).

## 1 Résistance aux antibiotiques

### 1.1 Définition de la résistance

Une bactérie est dite résistante lorsqu'elle supporte une concentration plus élevée d'antibiotiques que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce (36).

### 1.2 Types de résistances

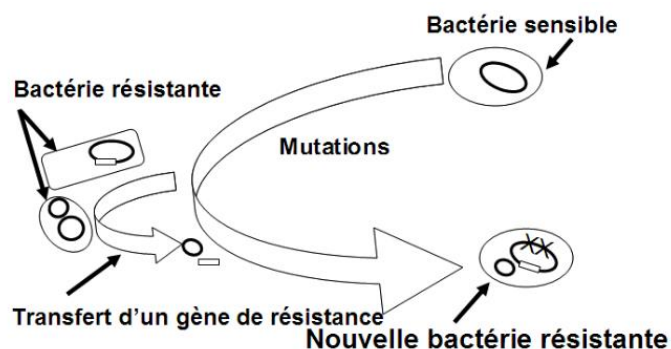
La résistance bactérienne à un antibiotique est d'origine génétique. Elle peut être soit naturelle, soit acquise (36).

#### 1.2.1 Résistance naturelle (ou intrinsèque)

La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce, et fait partie de son patrimoine génétique. Elle est permanente et d'origine chromosomique, stable, transmise à la descendance (transmission verticale) lors de la division cellulaire, mais elle n'est généralement pas transférable d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale) (36).

#### 1.2.2 Résistance acquise (ou extrinsèque)

Les bactéries peuvent développer de la résistance à un antibiotique préalablement sensible, ce qui implique des changements génétiques. Cette résistance est souvent instable. Ces changements peuvent être de deux types : soit une mutation spontanée, soit l'acquisition de gènes par un autre microorganisme (36).



**Figure 6** : Émergence d'une résistance acquise aux antimicrobiens (36).

### 1.3 Résistance croisé et Co-résistance

La résistance croisée résulte d'un seul mécanisme biochimique et concerne des antibiotiques appartenant à la même famille.

La Co-résistance est liée à plusieurs mécanismes (plusieurs gènes de résistance impliqués) et concerne des antibiotiques appartenant à différentes familles (6).

### 1.4 Origine génétique de la résistance :

- Mutation sur des gènes chromosomiques :
  - Gènes codants des cibles des antibiotiques
  - Gènes régulateurs
  
- Acquisition de gène de résistance en provenance d'autres espèces :
  - Gènes portés par des plasmides, des transposons, intégrants (conjugaison)
  - Gènes véhicules par des phages (transduction)
  - Gènes présents sur des fragments d'ADN libre (transformation)
  
- Gènes préexistants dans la nature
  - Organismes producteurs d'antibiotiques
  - Organismes de l'environnement en lutte contre les producteurs d'antibiotiques (37).

### 1.5 Mécanismes de résistances aux antibiotiques :

Les modes de résistance connus actuellement qui résultent de la pression de sélection exercée par les ATB sont au nombre de trois :

- L'inactivation enzymatique par la sécrétion d'une enzyme
- La modification de la cible
- Diminution de la quantité de l'antibiotique par :
  - L'efflux actif
  - La diminution de la perméabilité (porines) à l'antibiotique

Une même bactérie peut présenter plusieurs de ces mécanismes de résistance (38).

### 1.5.1 Inactivation enzymatique de l'antibiotique :

C'est un des mécanismes les plus répandus et les plus efficaces pour les bactéries qui consiste à sécréter une enzyme capable d'inactiver l'antibiotique avant même qu'il ait pénétré dans la bactérie. Les antibiotiques concernés sont les  $\beta$ -lactamines, les MLSK, les aminosides et les phénicolés (30). La production enzymatique peut être induite par un facteur externe (un autre antibiotique) ou constante (non affectée par stimuli externes) (36).

Exemples :

- Les B-lactamases hydrolysant l'anneau B-lactame des pénicillines et des céphalosporines, mécanisme le plus répandu de résistance à la pénicilline (39).
- D'autres enzymes inactivent des molécules d'antibiotiques en y ajoutant des groupements chimiques tels que : les aminosides qui peuvent être inactivés par phosphorylation, adénylylation ou acétylation (39).

### 1.5.2 Modification de la cible :

#### 1.5.2.1 Modification qualitatif :

Des bactéries peuvent produire des protéines structurales ou des enzymes se substituant aux protéines qui sont les cibles normales des antibiotiques (39), qui peut se faire par :

- Mutation de la cible de l'antibiotique ou par des protéines empêchant l'accès au site de fixation suffit souvent à empêcher la liaison. C'est l'un des mécanismes de résistance à la streptomycine (40).
- Sécrétion d'enzyme spécifique qui effectue une modification chimique covalente de la cible, par exemple par une méthylation qui inhibera la fixation de l'antibiotique chez les macrolides (40).

#### 1.5.2.2 Modification quantitatif :

Cette modification se traduit par la surexpression de la cible de l'antibiotique. En produisant d'avantage de la macromolécule ciblée, la bactérie arrive à maintenir suffisamment d'activité

biologique pour se développer, malgré la présence de l'antibiotique qui est alors dépassé et l'augmentation des concentrations ne peut contrer ce phénomène (40).

### 1.5.3 Diminution de la quantité de l'antibiotique

Dans ce cas l'antibiotique n'est pas modifié mais il ne peut plus atteindre sa cible en quantité suffisante soit par l'efflux des antibiotiques ou bien par la réduction de la perméabilité membranaire (40).

#### 1.5.3.1 L'efflux des antibiotiques :

Les bactéries produisent souvent des protéines membranaires agissant comme pompes moléculaires permettant d'expulser un antibiotique à l'extérieur de la cellule(39).Ce qui contribue pour une large part à la résistance intrinsèque des bactéries à de nombreux agents antibactériens (36).

#### 1.5.3.2 La réduction de la perméabilité membranaire :

La « porte d'entrée »des antibiotiques est représentée par des pores sont normalement constitués de protéines qui forment des canaux et que l'on appelle des porines (40). Ce mécanisme est provoquée par une modification de la perméabilité de la membrane interne ou externe de la bactérie (36), ainsi les bactéries résistantes diminuent leur nombre de porines et déstabilisent ainsi les canaux (40).

Cependant, ce mécanisme n'est pas très performant, car il suffit d'augmenter les doses d'antibiotiques pour faire face à cette baisse de la perméabilité membranaire (38).

## 1.6 Résistance de *K. pneumoniae* aux antibiotiques

### 1.6.1 Résistance naturelle

*Klebsiella pneumoniae* appartient au groupe O2 de la classification des entérobactéries en fonction de sa résistance naturelle aux bêta-lactamines (41).

Cette espèce possède naturellement un gène codant pour une pénicillinase chromosomique de classe A (22) : SHV-1 (groupe fonctionnel 2b) ou LEN-1 (groupe 2a) (41). Qui lui confère une

résistance patente aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines et souvent inapparente aux uréidopénicillines (41). Ce phénotype de résistance est appelé « pénicillinase de bas niveau » (41).

Cette pénicillinase est sensible à l'action des inhibiteurs (acide clavulanique, tazobactam). Et aux associations amoxicilline (ou ticacilline) + acide clavulanique et pipéracilline + tazobactam ainsi qu'à l'ensemble des céphalosporines (22). Elles sont également sensibles aux céphamycines, à l'aztréonam et aux carbapénèmes (22).

Concernant les autres antibiotiques, *Klebsiella pneumoniae* est sensible aux aminosides, aux fluoroquinolones, à la fosfomycine et au cotrimoxazole (22).

### 1.6.2 Résistance acquise

*K. pneumoniae* joue un rôle majeur dans l'apparition et/ou la dissémination des mécanismes de résistance vis-à-vis des bêtalactamines en particulier mais aussi aux autres antibiotiques (22). Ainsi, dans les années 1970, ces bactéries ont été l'acteur principal dans la résistance des aminosides (22).

*K. pneumoniae* a aussi contribué à la dissémination hospitalière des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ce qui lui confère une résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et ce depuis les années 80 (22).

#### 1.6.2.1 *K. pneumoniae* et Beta lactamines

La résistance acquise aux bêta-lactamines est due le plus souvent à la sécrétion de bêta-lactamases (mécanisme enzymatique) dont la présence s'ajoute aux bêta-lactamases naturelles, plus rarement à une imperméabilité ou à des modifications des PLP (mécanisme non enzymatique) (23).

#### Mécanisme de résistance enzymatique

- **Pénicillinase**
  - **Phénotype « pénicillinase de haut niveau »**

Environ 10% des souches de *K. pneumoniae* présentent un phénotype de résistance de type pénicillinase de haut niveau. Il s'agit de pénicillinases plasmidiques de classe A à large spectre (groupe fonctionnel 2b) : TEM-1 en premier lieu et plus rarement TEM-2, SHV-1 (41).

Ce type de résistance évolue entre deux extrêmes :

- Une activité pénicillinase faible responsable d'une résistance limitée aux amino-, carboxy-pénicillines. La sensibilité aux uréidopénicillines et céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération apparaît peu ou pas affectée (41).
- Une activité pénicillinase forte responsable d'une résistance aux aminopénicillines, à leur association aux inhibiteurs, aux carboxy-uréido-pénicillines et aux C1G et peut s'étendre aux C2G avec une sensibilité diminuée pour les associations ticarcilline-clavulanate et pipéracilline-tazobactam (41).

- **Phénotype « pénicillinase résistante aux inhibiteurs »**

Le phénotype « pénicillinase résistante aux inhibiteurs » est observé chez 1,5% des entérobactéries (41). Il comporte une résistance aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines et à moindre niveau aux uréidopénicillines (41). Les enzymes en cause sont le plus souvent des TRI (TEM résistantes aux inhibiteurs ou IRT Inhibitors Resistant TEM groupe fonctionnel 2br). Ces enzymes sont codées par des plasmides non conjuguatifs (41).

- **Céphalosporinase de haut niveau**

Ce sont des  $\beta$ -lactamases plasmidique de classe C d'Ambler (22). Ce n'est que vers 1988 que sont apparues aux états unis et en Europe les premières souches cliniques de *Klebsiella pneumoniae* présentant un phénotype de résistance de type céphalosporinase alors qu'elles n'en produisent pas naturellement (22). Ce phénotype correspond à une résistance plus ou moins marquée aux pénicillines, aux C1G, aux C2G à l'aztréonam et à au moins une C3G et une résistance aux céphamycines (41). Résultant de l'acquisition d'un gène Amp C plasmidique (41).

- **Carbapénèmase**

Les carbapénèmases ont émergé dans 3 des 4 classes moléculaires d'Ambler :

- la classe A comprend notamment les enzymes de type KPC
- la classe B, les metallo-bétalactamases(MBL) comme : VIM ou plus récemment NDM-1
- la classe D comprend des enzymes comme OXA-48 (22).

- **Classe A**

Il s'agit des enzymes de type KPC et GES (groupe fonctionnel 2f) qui ont été diffusés chez *Klebsiella pneumoniae* par des plasmides (41). Ce phénotype confère une résistance à l'ensemble des bêta-lactamines, y compris les céphamycines, les C3G, les C4G et les carbapénèmes et une sensibilité réduite vis-à-vis des inhibiteurs de bêta-lactamases (41).

- **Classe B**

Les metallo-B-lactamases (MBL) sont essentiellement les enzymes de type IMP (IMiPéménase) ou VIM (VeronaIMipéménase) (22). Ces MBL possèdent des ions Zinc dans leurs sites actifs et hydrolysent fortement toutes les bêta-lactamines à l'exception de l'aztréonam (22). Leur activité est inhibée par l'EDTA (22).

En 2008 une nouvelle zinc-metallo-B-lactamase a été identifiée dans une souche de *Klebsiella pneumoniae*, il s'agit de la NDM-1(New Delhi Metallo-b-lactamase 1) (22).

- **Classe D**

L'enzyme OXA-48 hydrolyse faiblement les pénicillines et les carbapénèmes mais pas les C3G. Cette particularité la rend difficile à détecter en absence d'un autre mécanisme de résistance aux bêta-lactamines associé (22). Elle peut être associée à une BLSE, en particulier CTX-M-15 et SHV-1, rendant les souches résistantes à toutes les bêta-lactamines (22).

- **Bétalactamase à spectre étendue**

Les bêta-lactamases à spectre étendu BLSE sont apparues chez les entérobactéries en 1983 essentiellement parmi l'espèce *Klebsiella pneumoniae*. Depuis, elles sont synthétisées par l'ensemble des bacilles à Gram négatif (42).

Il existe trois grandes classes de BLSE chez les entérobactéries :

- Les SHV (Sulphydryl variable) dérivent par mutations ponctuelles de l'enzyme originale SHV-1 qui correspond à un gène blaSHV de pénicillinase chromosomique de *K. pneumoniae* (43).
- Les TEM (Temoneira) dont la majorité dérivent par quatre à sept mutations ponctuelles de l'enzyme originale (TEM-1 ou TEM-2) (43). Ces mutations rendent l'enzyme capable d'hydrolyser les C3G mais les rend plus vulnérable à l'action des inhibiteurs comme l'acide clavulanique. Cependant, d'autres mutations peuvent conférer la résistance aux inhibiteurs. Ces variantes sont appelées TRI (TEM Résistantes aux Inhibiteurs). Les enzymes dérivées par mutations permettant d'hydrolyser à la fois les C3G et les inhibiteurs sont de plus en plus fréquentes (43).
- Les CTX-M représentent à l'heure actuelle les BLSE les plus fréquentes, qui ont évolué par mutation ponctuelle générant un haut niveau de résistance à la ceftazidime (43). Conférait à l'origine, chez les entérobactéries, un plus haut niveau de résistance à la céfotaxime, au ceftriaxone, au céfépime et à l'aztréonam (43).

Elles sont dites majeures et appartiennent aux sérines bêtalactamases de la classe A d'Ambler. Il existe d'autres BLSE dites mineures car elles sont plus rares (PER, VEB et BEL) (42).

Les BLSE entraînent une diminution de l'activité de céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) et des monobactames (aztreonam), mais n'ont aucune activité vis-vis des céphamycines (céfoxitine, moxalactam) et des carbapénèmes (42). Cette résistance est mise en évidence par l'existence d'une synergie entre l'un des produits (céfotaxime, ceftazidime ou aztréonam) et l'acide clavulanique, ce dernier inhibant l'enzyme (44).

### Mécanismes de résistance non enzymatique

#### ➤ Diminution de la perméabilité

La résistance aux carbapénèmes chez *Klebsiella pneumoniae* peut résulter de la perte ou de la modification de porines (OmpK35 et OmpK36) associées à la production de bêtalactamase à spectre étendu (BLSE) ou céphalosporinases de type AmpC ou à l'acquisition des gènes de résistances codants pour les carbapénémases (45)(46)(47)(48).

Une résistance à l'értapénème par perte de porine est notée chez des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de CTX-M exposées à des concentrations croissantes d'értapénèmes (49).

➤ **Modification de la cible**

Plusieurs facteurs peuvent concourir à la résistance par modification de la cible : perte d'affinité des PLP pour les  $\beta$ -lactamines par mutation, acquisition de gènes ou fragments de gènes codant pour des PLP d'affinité diminuée ou hyperproduction de PLP normales. Ce type de mécanisme de résistance reste très rare chez *K. pneumoniae* (50).

### 1.6.2.2 Aminosides et *K. pneumoniae*

#### **Altération de la cible**

Le mode d'action des aminosides laisse présager la mutation de l'ARNr 16S comme moyen de résistance (41). Trois activités de méthylation sur l'ARNr 16S modifient le site d'action (51). Toutefois ce mécanisme est restreint par l'existence de plusieurs copies de l'opéron ARN ribosomal par bactérie (41).

#### **Modification enzymatique de l'antibiotique**

De la même manière lorsqu'un aminoside est modifié par des enzymes bactériennes sa fixation sur l'ARNr 16S peut être affectée et se traduit par la perte de son activité (41). Ces enzymes inactivatrices sont : phosphorylase, acétylase et adénylase.

L'utilisation réduite d'aminosides a ralenti l'évolution des nouveaux gènes résistants jusqu'à l'apparition de la méthylase 16Sr RNA, qui appartenait à la famille des gènes *armA*, codant pour une enzyme qui bloque la liaison des antibiotiques aminosides au 16S RNA (52). Ces gènes sont codés par des plasmides et la 16Sr RNA méthylase confère une résistance à presque tous les aminosides (52).

### **Piégeage de l'antibiotique**

Une enzyme modificatrice peut parfois neutraliser l'action d'un aminoside par une liaison affine sans pour autant modifier sa structure. Le piégeage de l'antibiotique a été proposé comme mécanisme responsable du phénotype de résistance à la kanamycine et à la tobramycine alors que la gentamicine et la nétilmicine restent actives (41).

### **Imperméabilité ou exportation de l'antibiotique**

Chez les bactéries à gram négatifs quatre pompes d'efflux de types Résistance Nodulation Division (RND) ont été identifiées comme capable d'exporter les aminosides (41). Ces pompes d'efflux sont en général strictement régulées et confèrent naturellement un bas niveau de résistance (41). Des mutations peuvent entraînées leur surexpression et augmenter le niveau de résistance (41).

Le mécanisme de la tolérance chromosomique de *K. pneumoniae* aux aminoglycosides comprend la modification de la perméabilité cellulaire (en raison de changements dans les systèmes de pompe à efflux KpnEF et AcrAB -TolC, en supposant la perte de porines KpnO) et les gènes des enzymes modificatrices des aminoglycosides (AME). La suppression d'AcrAB-TolC a augmenté la sensibilité de la tobramycine et de la gentamicine, alors que le mutant kpnEF a montré une résistance significative à la tobramycine et à la spectinomycine, mais n'a que légèrement toléré la gentamicine et la streptomycine (52).

#### **1.6.2.3 Quinolones et *K. pneumoniae***

##### **Résistance par mutation chromosomique**

###### **➤ Modification du gène du site cible**

Le mécanisme le plus commun de la résistance de haut niveau est due à des mutations dans les régions de détermination d la résistance de la quinolone (QRDR) d'au moins un des gènes qui codent les cible de ces médicaments, les topoisomérases de type II (ADN gyrase) et topoisomérases de type IV ( gyr A, par C ), entraînent la substitution d'acides aminés qui modifient structurellement la cible protéique et par la suite l'affinité de liaison au médicament de l'enzyme (53)(54).

###### **➤ Résistance par défaut d'accumulation**

Les mutations entraînent une réduction de la concentration intra cellulaire de médicament, soit par une absorption réduite soit par une augmentation de l'efflux ou par une combinaison des deux, peut conférer une résistance à la quinolone (53)(55).

### Résistance par plasmide

Un plasmide d'une souche clinique de *K. pneumoniae* confère une résistance de bas niveau. L'acquisition de ce plasmide par des souches présentant une déficience en porines conduit à une résistance de haut niveau. Le gène *qnrA1* porté par le plasmide code pour la protéine QnrA1, elle agirait en protégeant l'ADN gyrase de la fixation des quinolones (41).

Deux autres mécanismes de résistance plasmidique aux quinolones ont été identifiés à ce jour : l'aminoside acétyltransférase AAC (6')-Ib-cr et la pompe d'efflux QepA (41).

#### 1.6.2.4 Colistine et *K. pneumoniae*

Le principal mécanisme de résistance à la colistine de *K. pneumoniae* est la modification de la cible par un mécanisme chromosomique, également connu sous le nom de « système de modification LPS ». Les souches avec ce système complexe peuvent modifier la structure du LPS et provoquer une réduction des ions négatifs en affectant la liaison à la colistine (52).

#### 1.6.2.5 Fosfomycine et *K. pneumoniae*

Fos A est une glutathion dimérique S-transférase dépendante de  $Mn^{2+}$  et  $K^{+}$ , qui catalyse l'addition de glutathion à la fosfomycine, rendant l'antibiotique inactif (56).

#### 1.6.2.6 Nitrofuranes et *K. pneumoniae*

Les mécanismes de résistance acquise sont mal connus. Les bactéries à Gram négatif sont résistantes par diminution de l'accumulation de l'antibiotique (57).

# **PARTIE PRATIQUE**

# **MATERIELS ET METHODES**

### Rappel des objectifs de l'étude :

#### ✚ Objectif principal :

- Déterminer la fréquence d'isolement et l'identification des souches de *Klebsiella pneumoniae* issus des différents services au niveau du CHU Tizi-Ouzou (unité Nedir Mohamed) ;
- L'étude du profil de résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae* aux différents antibiotiques ;
- Suivi de l'évolution de la résistance de *Klebsiella pneumoniae* aux antibiotiques ;

#### ✚ Objectif spécifique :

Définir grâce à des tests complémentaires phénotypiques les mécanismes de résistance de *Klebsiella pneumoniae* correspondant aux principaux profils dépister durant l'étude prospective.

### Matériels et méthodes

#### 1 Matériels :

##### ✚ Date et lieu d'étude :

Cette étude a été réalisée au Laboratoire de Microbiologie du Centre Hospitalo-universitaire Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des résultats bactériologiques enregistrés sur deux ans du 1<sup>er</sup> janvier 2020 au 31 décembre 2021 et une étude prospective longitudinale sur trois mois de la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2022 au 31 mars 2022.

##### ✚ Souches étudiées :

###### ➤ Critères d'inclusions :

Toutes les souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées à partir des différents prélèvements pathologiques issus des différents services du CHU de Tizi-Ouzou et ceux des externes au niveau de laboratoire de microbiologie.

###### ➤ Critères d'exclusions :

Les souches dont le réisolement a échoué pour cause d'une mauvaise conservation (contamination) et/ou vieillissement des souches. Les souches répétées (issues du même patient). Toute isolats autre que *Klebsiella pneumoniae*.

### Matériels utilisé :

- Microscope optique ;
- Bec bunsen ;
- Boite de pétri ;
- Etuve ;
- Pipettes pasteur ;
- Anse de platine ;
- Les pinces ;
- Lames et lamelles ;
- Ecouillons stériles ;
- Tubes d'eau physiologique 0.9% ;
- disques d'antibiotiques
- VITEK
- réactifs de gram
- la galerie API 20<sup>E</sup>
- Milieux de culture :
  - Milieux de culture solides :
    - Gélose nutritive ;
    - Milieu Hektoen ;
    - Mueller Hinton
  - Milieux de culture liquide :
    - BGT

-Souches des références

- ATCC 25922 : Souche témoin négatif *Escherichia coli*.

-ATCC BAA-1705 : Souche témoin positif *Klebsiella pneumoniae*

## 2 Méthodes

### 2.1 Analyse microbiologique

#### 2.1.1 Isolement et identification

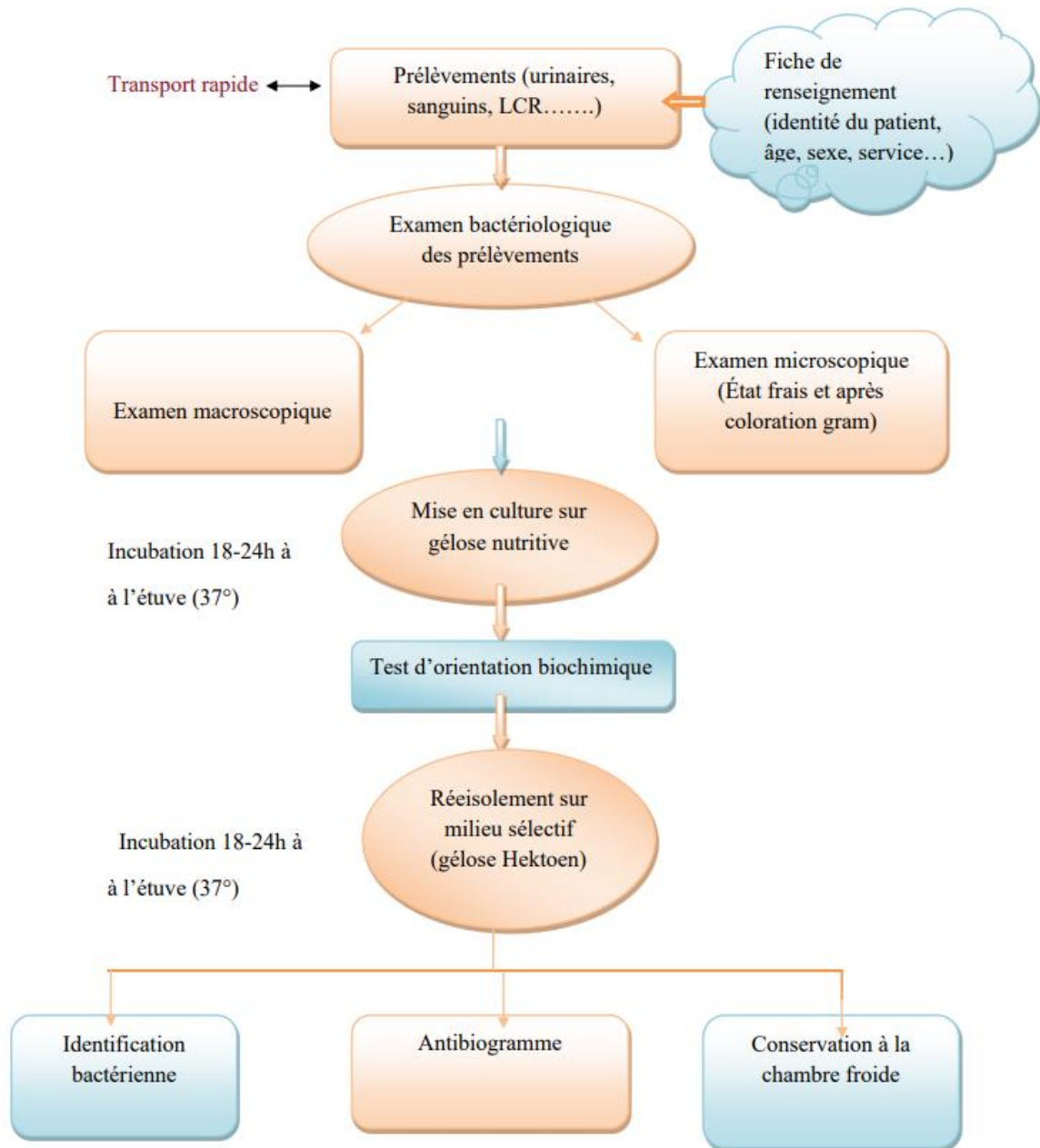
##### Prélèvement

Les prélèvements correspondaient aux différents sites (urines, LCR, pus, sang...), isolés essentiellement dans différents services du CHU

##### Isolement et identification :

L'isolement et l'identification ont été faits pour tous les types de prélèvements appartenant aux patients hospitalisés et externes au niveau de laboratoire

##### Mise en culture.



**Figure 7 :** Schéma récapitulatif de la démarche diagnostique bactériologique de *Klebsiella pneumoniae*

### ✚ Techniques utilisés pour l'identification de la bactérie

#### ✚ Examen macroscopique

L'examen macroscopique des cultures a montré des colonies souvent très muqueuses parfois filantes, larges, luisantes, avec une couleur blanchâtre (58). Les images ci-dessous montrent l'aspect des colonies sur deux milieux différents.

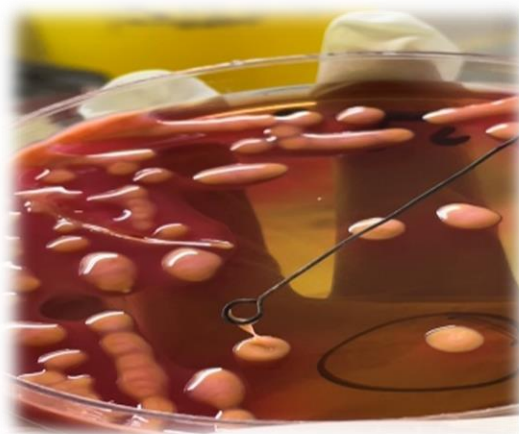


**Figure 8 :** Aspect de *K. pneumoniae* sur gélose Hektoen



**Figure 9 :** Aspect de *K. pneumoniae* sur gélose nutritive

Sur cette image (**Figure 10**) on voit clairement l'aspect filant des souches.



**Figure 10 :** Colonie de *K. pneumoniae* avec aspect filant

### + Examen microscopique

### + Etat frais

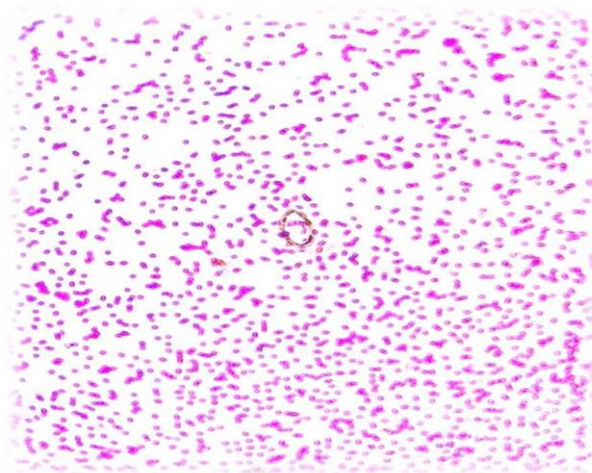
Cet examen nous a permis de voir la bactérie vivante et d'apprécier sa morphologie et son mode de groupement. *K. pneumoniae* est immobile.



**Figure 11 :** Examen microscopique à l'état frais de *Klebsiella pneumoniae* sous microscope optique au G :10\*40

### + Après coloration (Annexe I)

L'examen microscopique après coloration des colonies par la coloration de Gram a révélé la présence de bacilles ou diplobacilles qui sont colorés en rose. Donc ce sont des bacilles à Gram négatif (14).



**Figure 12 :** Examen microscopique de *Klebsiella pneumoniae* après coloration de Gram observé au microscope optique au G/ 10\*100

### ✚ Tests d'orientation biochimique :

- **Test à l'oxydase**

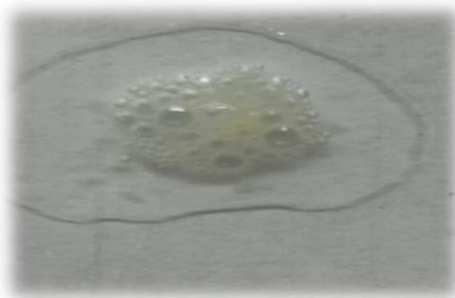
La technique utilisée était celle sur disque. *Klebsiella pneumoniae* étant une bactérie oxydase négative n'a pas viré vers le bleu violacé comme le montre la figure ci-dessous.



**Figure 13** : test à l'oxydase négatif.

- **Test à la catalase**

On remarque formation rapide de bulles juste après l'ajout du peroxyde d'hydrogène ce qui signifie que *Klebsiella pneumoniae* est catalase positive.



**Figure 14** : test à la catalase positif.

### ✚ Identification biochimique : Galerie API 20<sup>E</sup> (voir annexe IV)

L'identification par galerie API 20<sup>E</sup> permet de connaître tous les caractères biochimiques. Les résultats obtenus sont illustrés par **la figure 15**



**Figure 15 :** Caractères biochimiques de *Klebsiella pneumoniae* sur galerie API 20<sup>E</sup>

**+ Tests de sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme) (voir annexe V)**

L'étude de la sensibilité de *Klebsiella pneumoniae* aux différentes familles d'antibiotiques (**voir annexe VI**) a été réalisée par la méthode de l'antibiogramme par diffusion des disques d'antibiotiques sur la gélose Mueller-Hinton. Il peut être aussi déterminé à partir du VITEK (**voir annexe VIII**) grâce à des cartes prêtes à l'emploi (AST-N233) qui fournissent des résultats d'antibiogramme.

**2.1.2 Tests complémentaires**

**2.1.2.1 Recherche de la  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE)**

Après avoir effectué l'antibiogramme. On recherchera une BLSE devant les valeurs les suivantes de diamètres d'inhibitions et / ou de CMI (42).

**Tableau II :** Les valeurs suivantes de diamètres d'inhibitions et / ou de CMI pour la recherche d'une BLSE.

Antibiotique	Diamètre (mm)	CMI ( $\mu$ g/ml)
Céfotaxime 30 $\mu$ g	CTX $\leq$ 27	$\geq$ 1
Céftazidime 30 $\mu$ g	CAZ $\leq$ 22	$\geq$ 1
Céfrtriaxone 30 $\mu$ g	CRO $\leq$ 25	$\geq$ 1
Aztréonam 30 $\mu$ g	ATM $\leq$ 27	$\geq$ 1
Céfpodoxime 10 $\mu$ g	CPO $\leq$ 17	$\geq$ 4

Les BLSE ont été mises en évidence par la recherche d'une synergie entre l'acide-clavulanique et les céphalosporines de troisième génération selon les techniques suivantes :

### Test de synergie

Les BLSE dérivées des enzymes de classe A (Amber) sont inactivées par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases (acide clavulanique, sulbactam et tazobactam). Ces enzymes peuvent être mises en évidence par la méthode des disques, qui consiste à rechercher une image de synergie « bouchon de champagne » entre un disque d'antibiotique contenant un inhibiteur de  $\beta$ -lactamase et les disques de céphalosporines de troisième génération (CTX, CAZ et FEP) et ATM (42).

### Technique

La recherche de BLSE se fait dans les conditions standards de l'antibiogramme, en déposant un disque d'AMC (20/10  $\mu$ g) à 30 mm centre à centre d'un disque de CTX (30  $\mu$ g) ou CRO (30  $\mu$ g) ou CPO (10  $\mu$ g) ou CAZ (30  $\mu$ g) ou ATM (30 $\mu$ g).

Incuber 16-18 H à 35°C

### Lecture

La production des enzymes BLSE se traduit par l'apparition d'une image de synergie (ou bouchon de champagne) entre les disques d'AMC et les C3G, AMC et ATM. (42).



**Figure 16** : Souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE (Test de synergie)

### **Test du double disque (test espagnol)**

Ce test devra être fait systématiquement devant l'absence de synergie avec diminution des diamètres des C3G.

Ce test consiste à rechercher une augmentation de la zone d'inhibition d'un disque de C3G, précédé par l'application d'un disque contenant l'AMC, comparé à un autre disque portant la même céphalosporine et placé côte à côte sur la gélose de Mueller-Hinton **(42)**.

### **Technique**

Ce test se fait dans les conditions standards de l'antibiogramme.

- Déposer un disque d'AMC et un disque de C3G (CTX ou CRO) à une distance de 30 mm (centre à centre)
- Laisser diffuser les antibiotiques pendant une heure, à la température ambiante (sur la paillasse), la boîte sera déposée couvercle vers le haut.
- Après 1H d'incubation, on remplace le disque d'AMC par un disque de CTX ou CRO (C3G)
- incuber la boîte 16-18 H à 35°C

### **Lecteur**

Le test du double disque est considéré positif quand le diamètre d'inhibition autour du disque de C3G appliqué après diffusion du disque de l'AMC est  $\geq 5$  mm par rapport au diamètre d'inhibition autour du disque de C3G **(42)**.



**Figure 17** : Souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE (Test de double disque positif)

### 2.1.2.2 Recherche de carbapénèmase

La recherche d'enzymes ayant une activité carbapénèmase a été systématique chez les souches résistantes et/ou de sensibilité réduite à l'imipénème.

#### ✚ Test de HODGE modifié (MHT)

La détection de la présence de carbapénèmases (classes A, B et D) est basée sur l'inhibition de l'activité des carbapénèmases vis-à-vis d'une souche indicatrice sensible (*E. Coli* ATCC 25922) lorsqu'elle est au contact d'une souche productrice de carbapénèmase (souche à tester) (42).

#### Mode opératoire

- Un inoculum de densité égale à 0.5 Mc Farland dilué au 1/10 de la souche *E. Coli* ATCC 25922 est ensemencé par écouvillonnage à la surface d'une gélose MH parfaitement sèche
- Déposer un disque d'ertapénem au centre de la boîte ensemencée,
- Ensemencer les souches en stries radiales à partir de colonies :
  - ✓ Souche témoin positif *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705
  - ✓ Souche témoin négatif *Escherichia coli* ATCC 25922
  - ✓ Souche à tester
- Incuber à 35°C pendant 16 à 20 heures

### Lecture et interprétation

Le test est considéré positif lorsqu'on observe une repousse de la souche indicatrice le long de la strie de la souche à tester (42).



**Figure 18 :** Test de HODGE modifié positif, Souche 1: *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénèmase.

### ✚ Test à l'EDTA

Ce test consiste à rechercher la metallo-carbapémémases, inhibées par l'EDTA. Ces enzymes confèrent la résistance aux pénicillines, aux C3G (ceftazidime) (42).

### Mode opératoire

La recherche de la métal-carbapénèmase est faite dans les conditions standards de l'antibiogramme, puis on place sur la gélose la bandelette E-test (Annexe VII) imipénème/imipénème + EDTA. Incuber pendant 18-24 H

### Lecture et interprétation

Une réduction de la CMI de l'imipénème en présence d'EDTA d'au moins 3 gradients ou lorsque le ratio CMI imipénème seul/ CMI imipénème + EDTA est supérieur à 8 est observé (42).



**Figure 19** : Test à l'EDTA positif, technique du disque combiné et du E-test

## 2.2 Etude statistique :

Le recueil des données a été fait à partir du WHONET 8.6.0 et des registres de laboratoire, et leurs analyses a été effectuées par l'EXEL 2016.

### WHONET :

WHONET est un logiciel gratuit développé par l'OMS pour la surveillance des maladies infectieuses et de la résistance bactérienne aux antibiotiques au niveau du laboratoire. Pour chaque résultat enregistré, on mentionne des informations concernant le patient, le service de provenance, le type de prélèvement, le microorganisme en cause ainsi que les valeurs obtenues dans l'antibiogramme.

### Registres du laboratoire :

Ils permettent l'enregistrement quotidien des informations suivantes :

- Numéro d'identification ;
- Identité du patient ;
- Type de prélèvement ;
- Service ;
- Observation macroscopique et microscopique ;
- Antibiogramme ;
- Résultats.

# RESULTATS

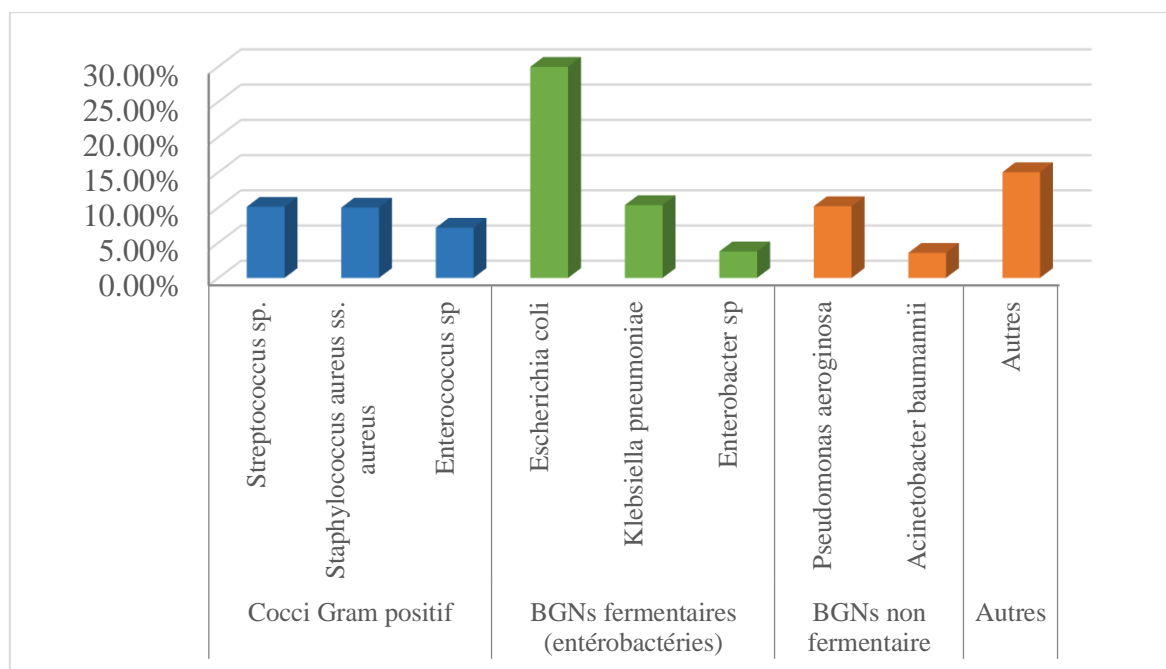
## 1 Etude rétrospective

Dans l'étude rétrospective d'une période allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2020 au 31 Décembre 2021 ; 412 souches de *K.p* ont été isolés des différents prélèvements au niveau de laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi-Ouzou.

### 1.1 Fréquence d'isolement des souches de *Klebsiella pneumoniae* au niveau de laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi-Ouzou :

**Tableau III** : La fréquence d'isolement des souches de *Klebsiella pneumoniae* par rapport aux autres bactéries.

Groupes de bactéries	Espèces bactériennes	Nombre	Pourcentage %
Cocci Gram positif	<i>Streptococcus sp.</i>	403	10,10%
	<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	398	9,98%
	<i>Enterococcus sp</i>	284	7,12%
BGNs fermentaires (entérobactéries)	<i>Escherichia coli</i>	1195	29,96%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	412	10,33%
	<i>Enterobacter sp</i>	150	3,76%
BGNs non fermentaire	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	406	10,18%
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	142	3,56%
Autres		599	15,01
<b>Totale</b>		<b>3989</b>	<b>100%</b>



**Figure 20 :** Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* par rapport aux autres bactéries les plus fréquemment isolées

**Interprétation :**

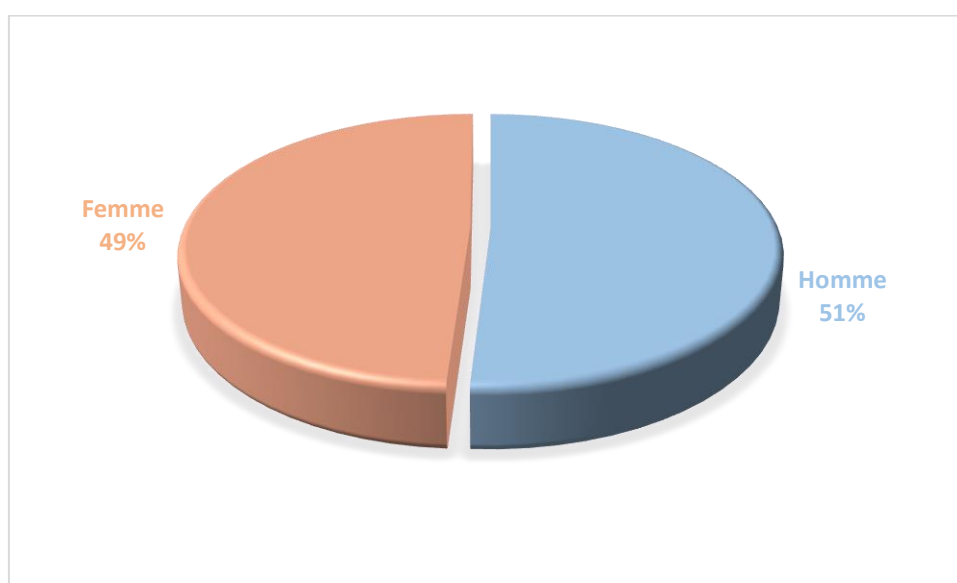
On constate que la fréquence d'isolement de *Klebsiella pneumoniae* est plus au moins importante dans l'ensemble des bactéries les plus fréquemment isolées avec un taux de 10,33% qui se rapprochent des taux des autres bactéries tels que : *Pseudomonas aeruginosa* (10,18%), *Staphylococcus aureus ss. aureus* (9,98%), de *Streptococcus sp* (10,10%), venants toutes après *Escherichia coli* qui occupe le haut de classement avec un taux considérablement élevé (29,96%) (Tableau III et figure 20).

**1.2 Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées des différents prélèvements au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi-Ouzou**

✚ Selon le sexe

**Tableau IV:** Répartition globale des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon le sexe.

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Homme	210	50,97%
Femme	202	49,03%
<b>Total</b>	412	100%



**Figure 21 :** Répartition globale des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi-Ouzou selon le sexe.

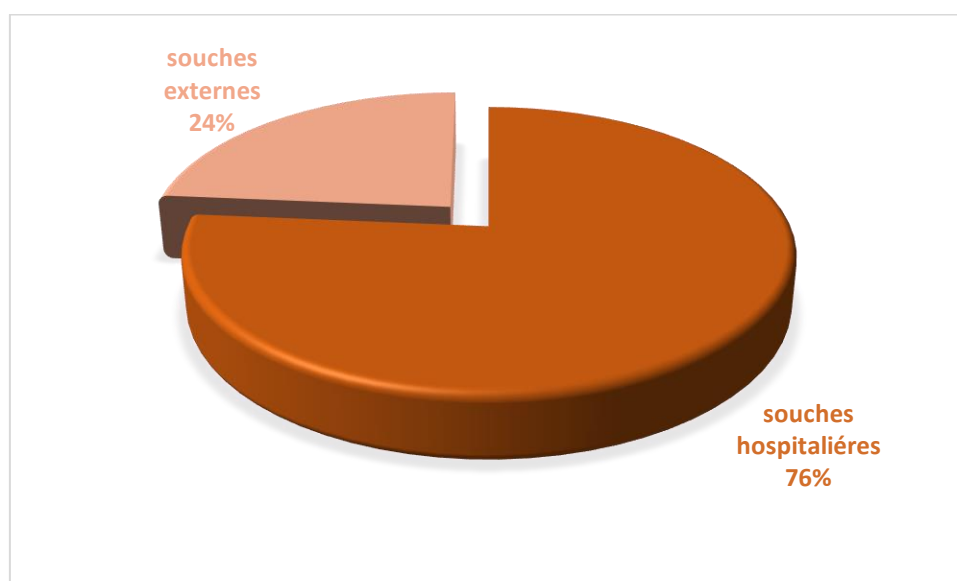
**Interprétation :**

Parmi les 412 souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées, 210 ont été isolées chez le sexe masculin présentant un pourcentage de 50,97% et 202 de sexe féminin présentant un pourcentage de 49,03%. Le sexe ratio est de 1,4 homme pour chaque femme. On peut remarquer une légère prédominance des souches isolées chez les hommes par rapport à celle des femmes (**Tableau IV et figure 21**).

**✚ Selon l'origine de prélèvement**

**Tableau V** : Distribution des souches *Klebsiella pneumoniae* isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon l'origine du prélèvement

Origine	Effectif	Pourcentage (%)
Souches hospitalières	291	70,6%
Souches externes	121	29,4%
<b>Total</b>	<b>412</b>	<b>100%</b>



**Figure 22** : Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon l'origine du prélèvement

### Interprétation

Les résultats illustrés ci-dessus montrent une prédominance des souches hospitalières par rapport aux souches externes avec des taux respectivement de 76% et 24% (**Tableau V et figure 22**).

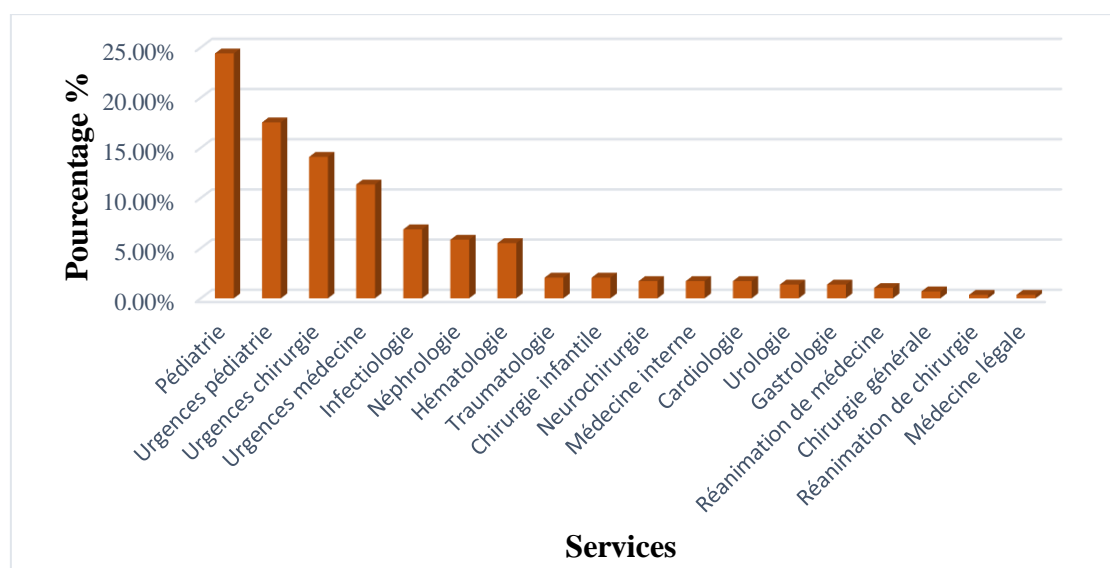
## RESULTATS

### ✚ Selon les services

**Tableau VI :** Répartition globale des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon les services.

Services	Nombre de souches	Pourcentage %
Pédiatrie	71	24,40%
Urgences pédiatrie	51	17,53%
Urgences chirurgie	41	14,09%
Urgences médecine	33	11,34%
Infectiologie	20	6,87%
Néphrologie	17	5,84%
Hématologie	16	5,50%
Traumatologie	6	2,06%
Chirurgie infantile	6	2,06%
Neurochirurgie	5	1,72%
Médecine interne	5	1,72%
Cardiologie	5	1,72%
Urologie	4	1,37%
Gastrologie	4	1,37%
Réanimation de médecine	3	1,03%
Chirurgie générale	2	0,69%
Réanimation de chirurgie	1	0,34%
Médecine légale	1	0,34%
<b>TOTAL</b>	<b>291</b>	<b>100%</b>

## RESULTATS



**Figure 23 :** Répartition globale des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon les services

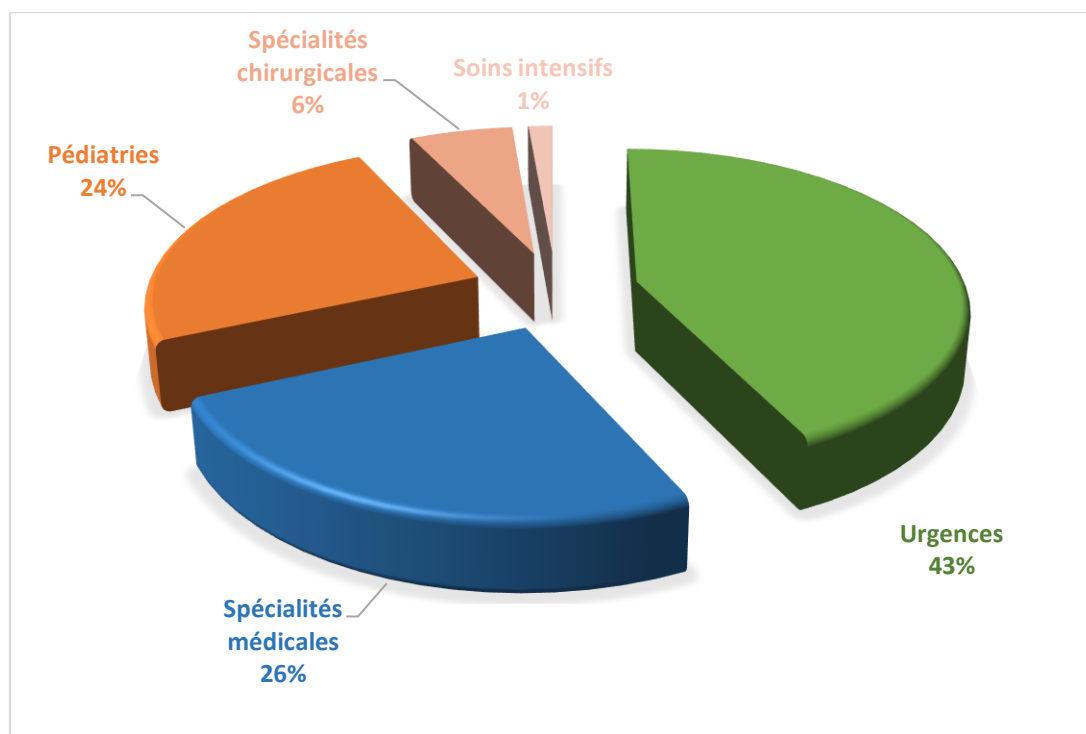
### Interprétation :

On note que les souches de *Klebsiella pneumoniae* sont principalement isolées au niveau des services de pédiatrie, urgences pédiatrie, urgences chirurgie, urgences médecine avec des taux respectivement de : 24,40% ; 17,53% ; 14,09% ; 11,34% (**Tableau VI et figure 23**).

### ✚ Selon les spécialités :

**Tableau VII :** Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* selon les spécialités.

Spécialité	Nombre de souches	Pourcentage %
Urgences	125	42,96%
Spécialités chirurgicales	17	05,84%
Spécialités médicales	74	25,43%
Pédiatries	71	24,40%
Soins intensifs	04	1,37%
<b>Total</b>	<b>291</b>	<b>100%</b>



**Figure 24 :** Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* selon les spécialités

**Interprétation :**

Les services d’urgences constituent la principale source des souches de *Klebsiella pneumoniae* avec un taux de 42,96% (Les urgences de pédiatrie dominent cette spécialité avec 17,53%).

Les spécialités médicales viennent en deuxième position (25,43%) suivies des services pédiatriques (24,40%).

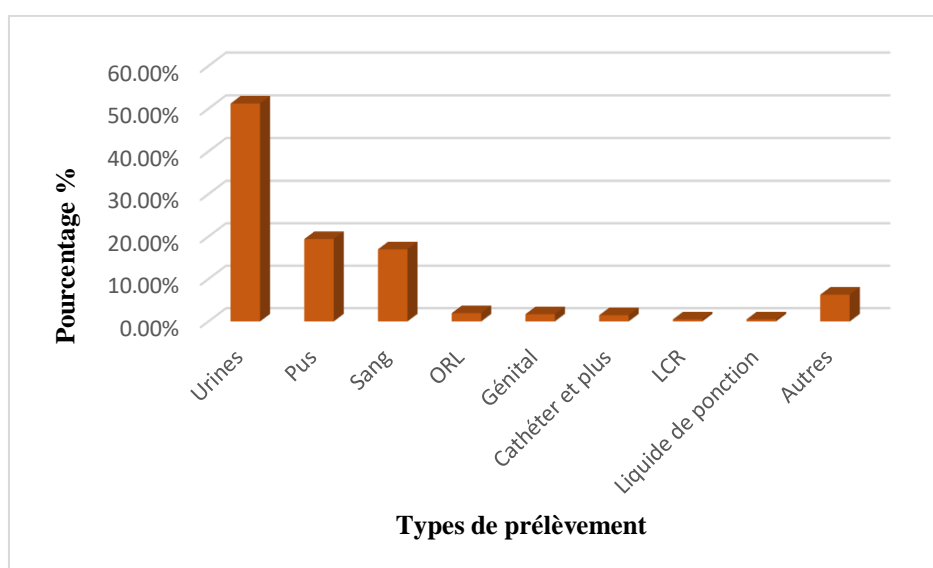
Les spécialités chirurgicales et les soins intensifs sont classés en dernière position avec respectivement des taux de 05,84% et 1,37% (Tableau VII et figure 24).

**✚ Selon les types de prélèvement**

## RESULTATS

**Tableau VIII :** Distribution globale des souches de *K. pneumoniae* isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon le type de prélèvement.

Types de prélèvement	Nombre de souches	Pourcentages %
Urines	211	51.21%
Pus	80	19.42%
Sang	70	16.99%
ORL	8	1.94%
Génital	7	1,70%
Cathéter et plus	6	1,46%
LCR	2	0,48%
Liquide de ponction	2	0,48%
Autres	26	6.31%
<b>Total</b>	<b>412</b>	<b>100%</b>



**Figure 25 :** Répartition des souches de *K. pneumoniae* isolées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi- Ouzou selon les types du prélèvement.

### Interprétation

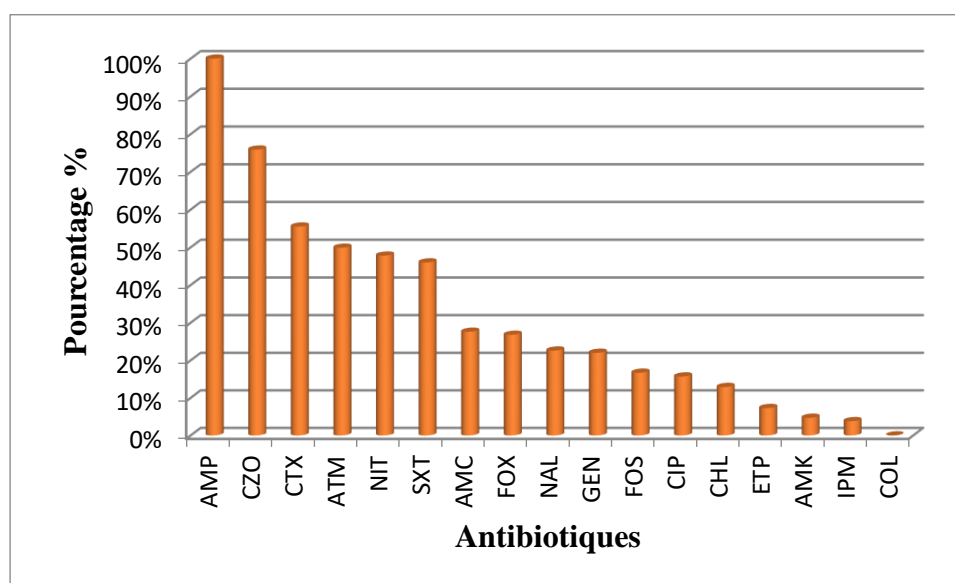
Au cours de notre étude, 412 souches de *K. pneumoniae* ont été isolées à partir d'une grande variété de prélèvements cliniques. Nous avons constaté leur présence dans la majorité des

prélèvements, principalement urinaires avec un taux de 51,21%, suivi de pus avec un taux de 19,42%, et du sang avec un taux de 16,99%, les prélèvements génitaux avec un taux de 1,70%, cathéter et plus avec un taux de 1,46% puis les prélèvements de LCR et liquide de ponction avec des taux égaux de 0,48% (**Tableau VIII et figure 25**).

### 1.3 Profil de résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolés des différents services au niveau du CHU de Tizi-Ouzou durant la période allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2020 au 31 Décembre 2021

**Tableau IX** : Profil de résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae* aux antibiotiques durant la période allant du 1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2021.

Code	Antibiotiques	Nombre de souches testées	Nombres de souches résistantes	Nombre (R+I)%
AMP	Ampicilline	152	152	100%
AMC	Amoxicilline/Acide clavulanique	217	59	27,6%
ATM	Aztréonam	123	61	49,9%
CZO	Céfazoline	291	220	75,9%
FOX	Céfoxitine	306	82	26,8%
CTX	Céfotaxime	236	130	55,5%
IPM	Imipenème	238	9	3,8%
ETP	Ertapenème	41	2	7,3%
AMK	Amikacine	319	14	4,7%
GEN	Gentamicine	358	78	22%
NAL	Acide nalidixique	195	35	22,6%
CIP	Ciprofloxacine	331	51	15,7%
CHL	Chloramphénicol	155	19	12,9%
COL	Colistine	282	0	0%
NIT	Nitrofurantoïne	213	101	47,8%
FOS	Fosfomycine	150	25	16,7%
SXT	Trimethoprime/Sulfamethoxazole	315	144	46%



**Figure 26 :** Profil de résistance des souches *Klebsiella pneumoniae* aux antibiotiques durant la période allant du 1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2021.

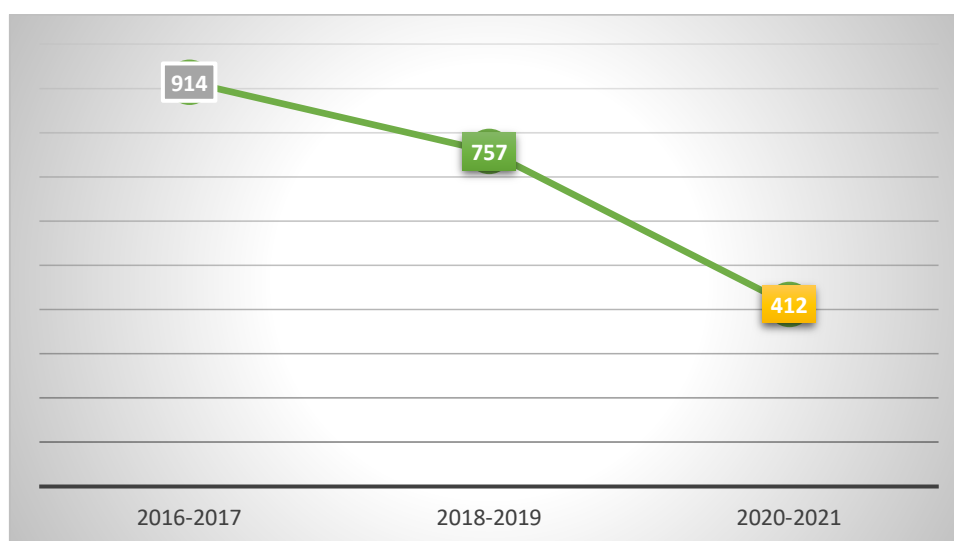
**Interprétation :**

Les taux de résistances les plus élevés ont été observés à l’ampicilline (100%), il s’agit bien de résistance naturelle. Suivis par la Céfazoline, la Céfoxitine, l’Aztréonam avec des taux respectivement de : 75,9% ; 55,5% ; 49,9%. Tandis que la souche est à 100% sensible à la colistine (nombre de résistance = 0) (**Tableau IX et figure 26**).

**1.4 L’évolution de la fréquence d’isolement et de la résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae* au fil des années :**

**Tableau X :** Evolution de la fréquence d’isolement des souches de *Klebsiella pneumoniae* au fil des années au niveau de CHU T-O :

Périodes	Le nombre de souches
2016-2017	914
2018-2019	757
2020-2021	412



**Figure 27 :** Evolution de la fréquence d'isolement des souches de *Klebsiella pneumoniae* au fil des années au niveau de CHU T-O :

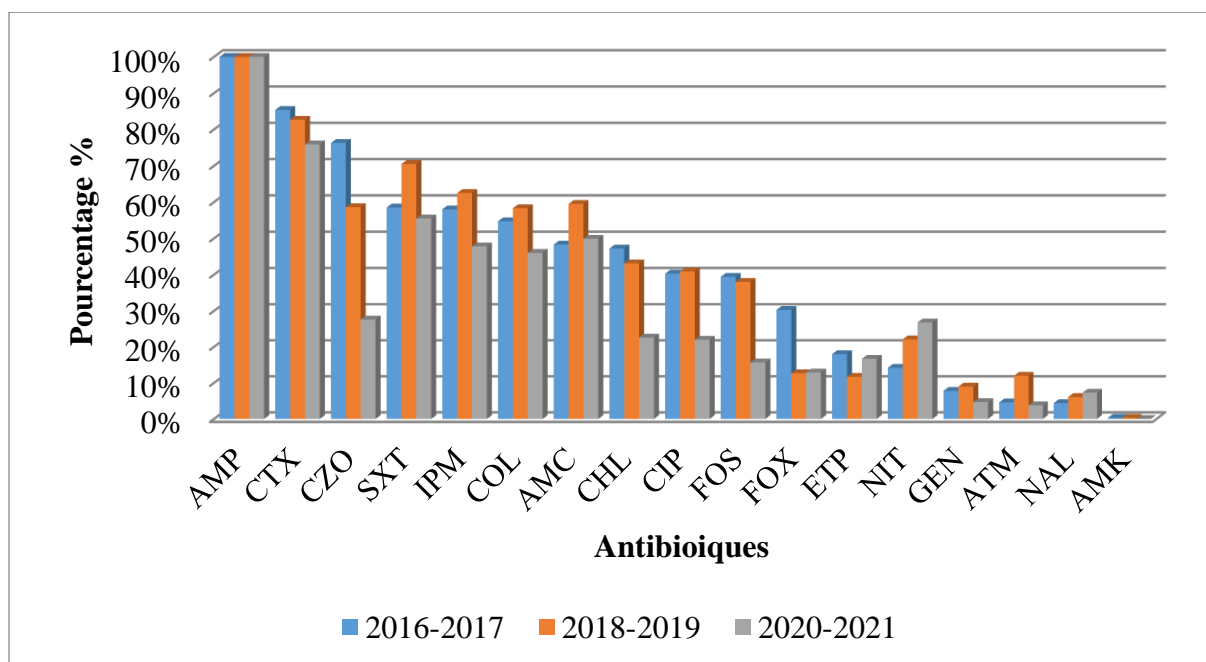
### Interprétation

On remarque que la fréquence d'isolement des souches de *Klebsiella pneumoniae* est en diminution au cours des dernières années (**Tableau X et figure 27**).

**1.4.1 Evolution de profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae* pendant les différentes périodes d'étude aux antibiotiques au CHU T-O :**

**Tableau XI :** Evolution de profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae* pendant les différentes périodes d'étude aux antibiotiques au CHU T-O :

<b>Code</b>	<b>Antibiotiques</b>	<b>(R+I) % 2016-2017</b>	<b>(R+I) % 2018-2019</b>	<b>(R+I) % 2020-2021</b>
AMP	Ampicilline	100%	100%	100%
AMC	Amoxicilline/Acide clavulanique	76,3%	58,6%	27,6%
ATM	Aztréonam	48,3%	59,5%	49,9%
CZO	Céfazoline	85,4%	82,7%	75,9%
FOX	Céfoxitine	14,2%	22,1%	26,8%
CTX	Céfotaxime	58,5%	70,5%	55,5%
IPM	Imipenème	4,6%	12%	3,8%
ETP	Ertapenème	4,4%	6,1%	7,3%
AMK	Amikacine	7,8%	9%	4,7%
GEN	Gentamicine	40,3%	40,9%	22%
NAL	Acide nalidixique	47,2%	43,1%	22,6%
CIP	Ciprofloxacine	39,4%	38%	15,7%
CHL	Chloramphénicol	30,3%	12,7%	12,9%
COL	Colistine	0,3%	0,3%	0%
NIT	Nitrofurantoïne	58%	62,5%	47,8%
FOS	Fosfomycine	18%	11,7%	16,7%
SXT	Triméthoprime/Sulfaméthoxazole	54,7%	58,3%	46%



**Figure 28 :** Evolution de profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae* pendant les différentes périodes d'étude aux antibiotiques au CHU T-O

### Interprétation

Les résultats illustrés montrent globalement une diminution dans les taux de résistance pour la plupart des antibiotiques au fil des années.

Les taux les plus élevés pour amoxicilline/acide clavulanique, céfazoline, acide nalidixique, ciprofloxacine et chloramphénicol ont été observés durant la période 2016/2017 et qui ont diminué durant les années qui suivent. Contrairement à la cefoxitine et à l'ertapénème, le taux de résistance a augmenté au cours des années.

Concernant les autres antibiotiques, l'évolution était variable comme pour la céfotaxime et les nitrofurantoines (**Tableau XI et figure 28**).

## 2 Etude prospective

Durant notre étude au Laboratoire de microbiologie du centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou, du 1<sup>er</sup> janvier 2022 jusqu'au 31 mars 2022, 38 souches de *Klebsiella pneumoniae* ont été isolées.

2.1 Distribution des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées durant notre étude

+ Selon le sexe

Tableau XII : Distribution des souches *Klebsiella pneumoniae* selon le sexe

Souches isolées	L'effectif	Pourcentage (%)
Hommes	26	68,42%
Femmes	12	31,58%
<b>Totale</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>

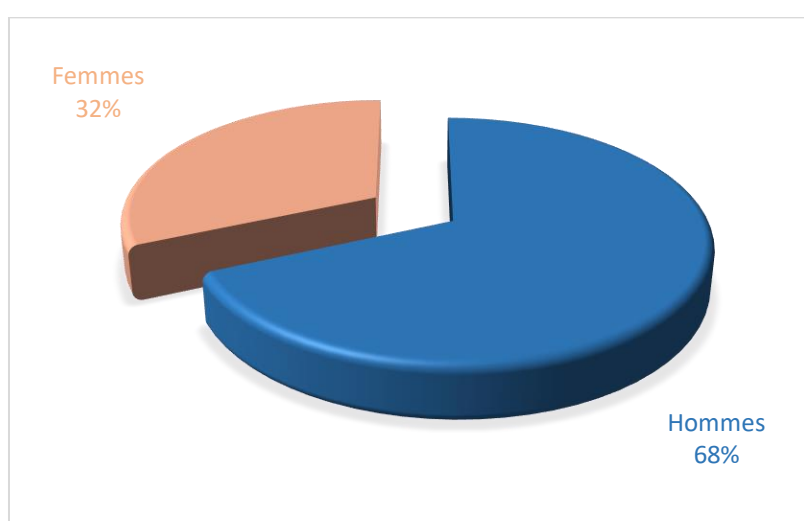


Figure 29 : Distribution de *Klebsiella pneumoniae* selon le sexe.

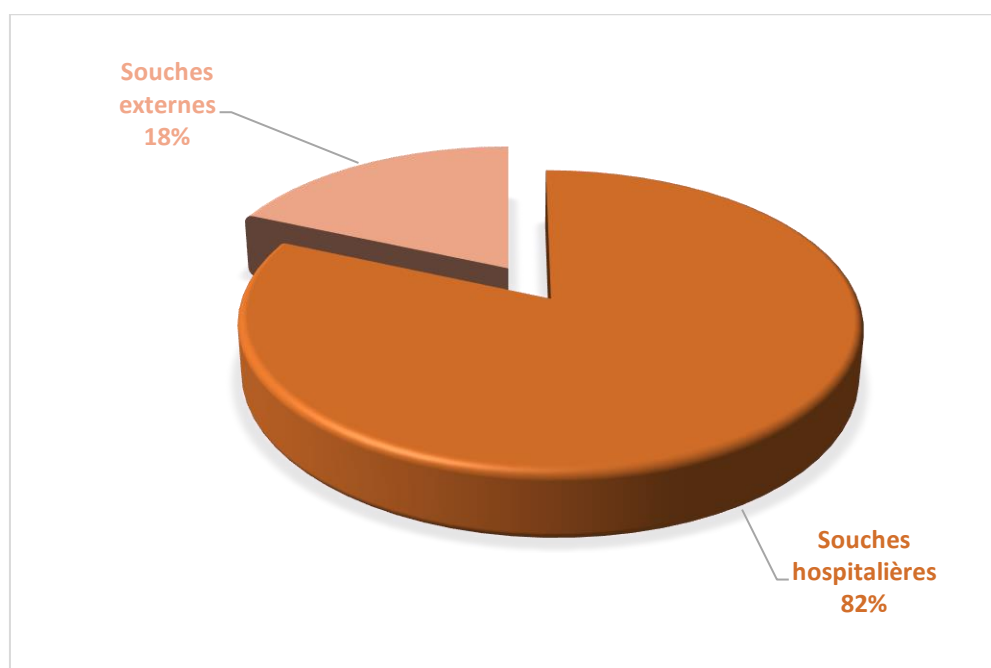
**Interprétation :**

Les résultats illustrés ci-dessus montrent une prédominance du sexe masculin par rapport au sexe féminin avec des taux respectivement de : 68,42% et 31,58%. Le sexe ratio est de 2,1 hommes pour chaque femme (Tableau XII et figure 29).

+ Selon l'origine du prélèvement :

**Tableau XIII** : Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* selon l'origine du prélèvement

L'origine du prélèvement	Le nombre de souches	Pourcentage (%)
Souches hospitalières	31	81,58%
Souches externes	07	18,42%
<b>Totale</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>



**Figure 30** : Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* selon l'origine du prélèvement

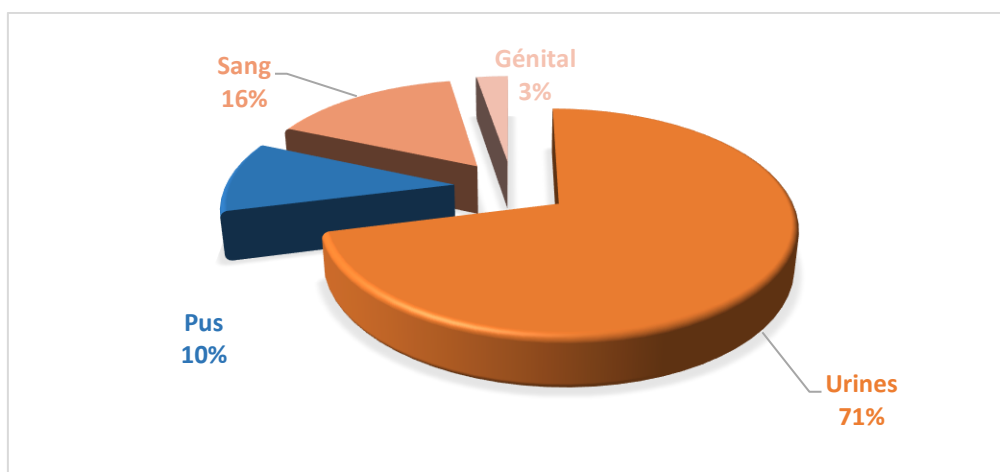
**Interprétation :**

Parmi les 34 souches isolées, 27 souches ont été d'origine hospitalières et 07 souches d'origine communautaires (externes) avec des taux respectivement de : 81,58% et 18,42% (**Tableau XIII et figure 30**).

✚ Selonle type de prélèvement

**Tableau XIV** : Distribution de *Klebsiella pneumoniae* selon le type de prélèvement

Prélèvement	Nombre de souches	Pourcentage (%)
Urines	27	71.05 %
Pus	4	10.53 %
Sang	6	15.79 %
Génital	1	2.63 %
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100 %</b>



**Figure 31** : Distribution de *Klebsiella pneumoniae* selon le type de prélèvement

### Interprétation

Au cours de notre étude, 38 souches de *K. pneumoniae* ont été isolées à partir d'une grande variété de prélèvements cliniques. Nous avons constaté leur présence dans la majorité des prélèvements, principalement urinaires avec un taux de 71.05 % suivi de sang avec un taux de 15.79 %, et du pus avec un taux de 10.53%, les prélèvements génitaux avec un taux de 2.63 % (Tableau XIV et figure 31)

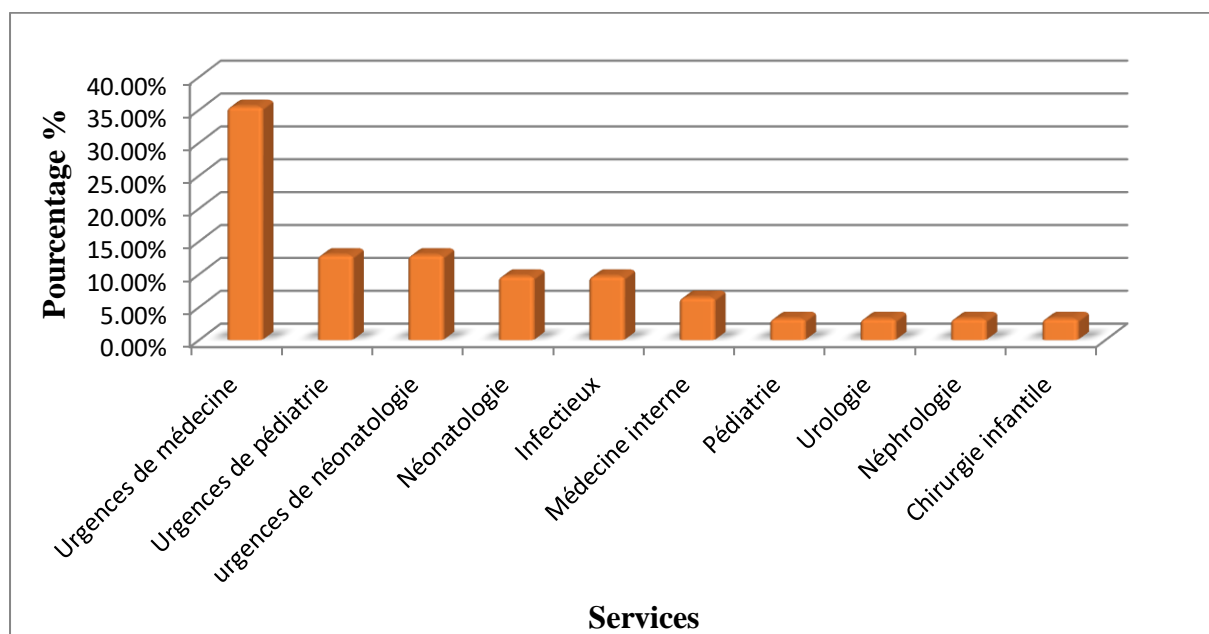
✚ Selon les services

## RESULTATS

Parmi les 38 souches isolées durant notre étude, 31 sont d'origine hospitalière et 07 des externes.

**Tableau XV :** Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* selon les services.

Services	Nombre de souches	Pourcentage (%)
Urgences de médecine	11	35,49%
Urgences de pédiatrie	04	12,90%
urgences de néonatalogie	04	12,90%
Néonatalogie	03	9,67%
Infectieux	03	9,67%
Médecine interne	02	6,45%
Pédiatrie	01	3,23%
Urologie	01	3,23%
Néphrologie	01	3,23%
Chirurgie infantile	01	3,23%
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100%</b>



**Figure 32 :** Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* selon les services.

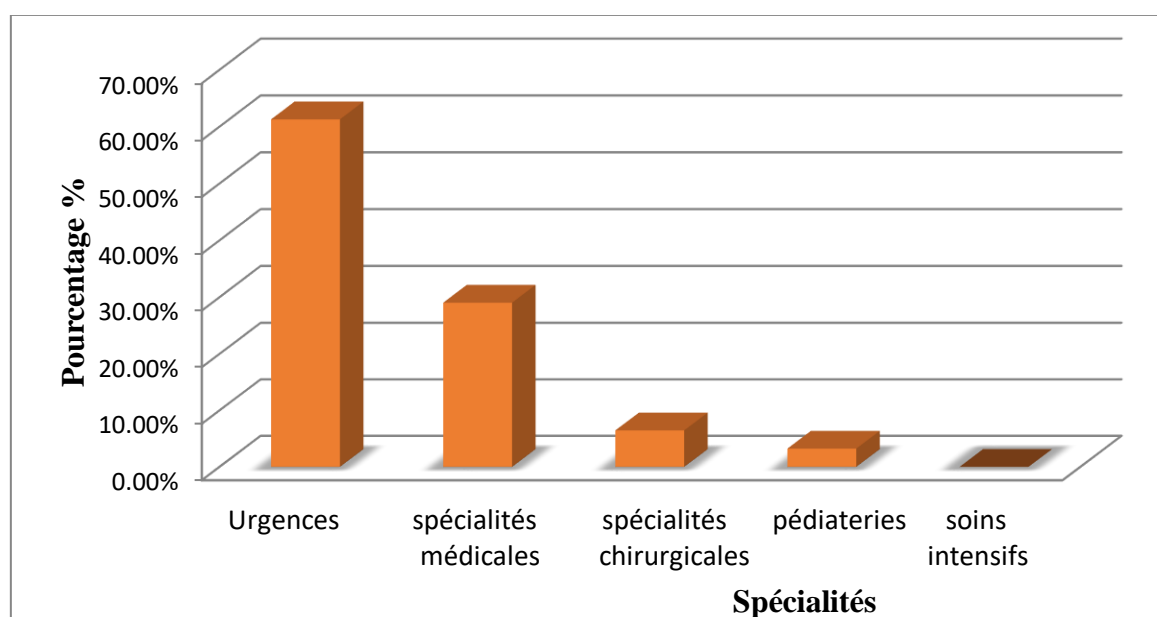
**Interprétation :**

Le service des urgences de médecine représente la principale source des souches de *Klebsiella pneumoniae* avec un taux de : 35,49%. Suivi par les urgences de pédiatrie et les urgences de néonatalogie avec un taux de 12,90%. En dernière position on trouve les services de pédiatrie, urologie, néphrologie, chirurgie infantile (**Tableau XV et figure 32**).

**✚ Selon les spécialités**

**Tableau XVI :** Distribution des souches de *Klebsiella pneumoniae* selon les spécialités.

Spécialité	Nombre	Pourcentage (%)
Urgences	19	61,29%
Spécialités chirurgicales	02	06,45%
Spécialités médicales	09	29,03%
Pédiatries	01	3,23%
Soins intensifs	00	0,00%
<b>Total général</b>	<b>31</b>	<b>100%</b>



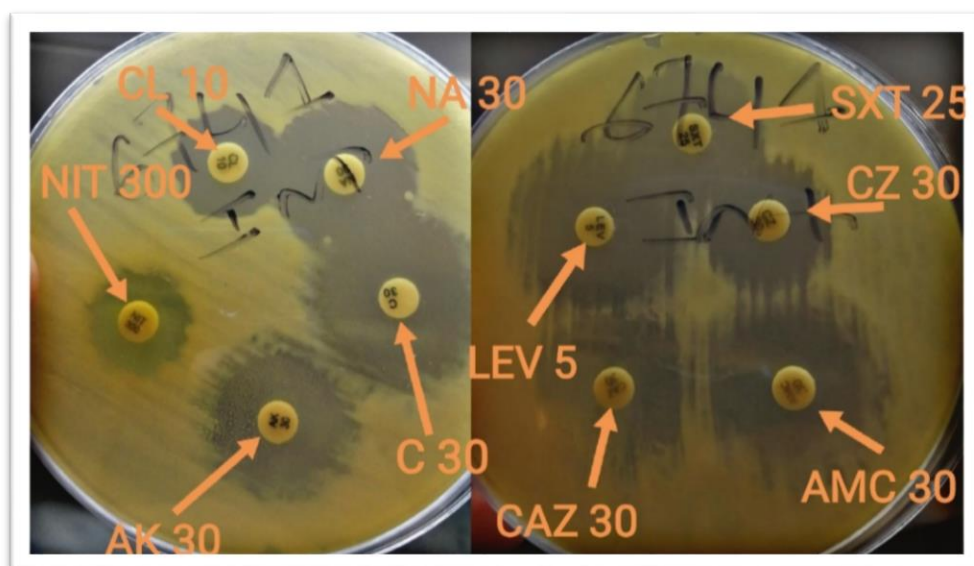
**Figure 33 :** Distribution des souches de *Klebsiella pneumoniae* selon les spécialités.

## Interprétation

Les images illustrées ci-dessus montrent que la majorité des souches de *Klebsiella pneumoniae* proviennent des urgences avec un taux de 61,29%. Suivis par les spécialités médicales avec un taux égal à 29,03%. Ensuite les spécialités chirurgicales et en dernière position la pédiatrie et les soins intensifs (**Tableau XVI et figure 33**).

## 2.2 Résultats de l'antibiogramme

### 2.2.1 Profil de résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées aux antibiotiques



**Figure 34** : Deux Antibiogrammes d'une souche de *Klebsiella pneumoniae*

## RESULTATS

**Tableau XVII :** Profil de résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae*

Code	Antibiotiques	Nombre de souches testées	Nombre de souches (R+I)	Nombre (R+I%)
AMP	Ampicilline	29	29	100%
AMC	Amoxicilline/Acide clavulanique	38	08	21,05%
ATM	Aztréonam	22	12	54,54%
CZO	Céfazoline	33	26	78,78%
FOX	Céfoxitine	34	18	52,94%
CTX	Céfotaxime	11	10	90,90%
IPM	Imipenème	20	04	20%
ETP	Ertapenème	04	01	25%
AMK	Amikacine	35	00	00
GEN	Gentamicine	21	07	33,33%
NAL	Acide nalidixique	24	07	29,16%
CIP	Ciprofloxacine	23	09	39,13%
CHL	Chloramphénicol	30	16	53,33%
COL	Colistine	27	00	0,00%
NIT	Nitrofurantoïne	29	12	41,38%
FOS	Fosfomycine	09	04	44,45%
SXT	Trimethoprime/Sulfamethoxazole	30	21	70%

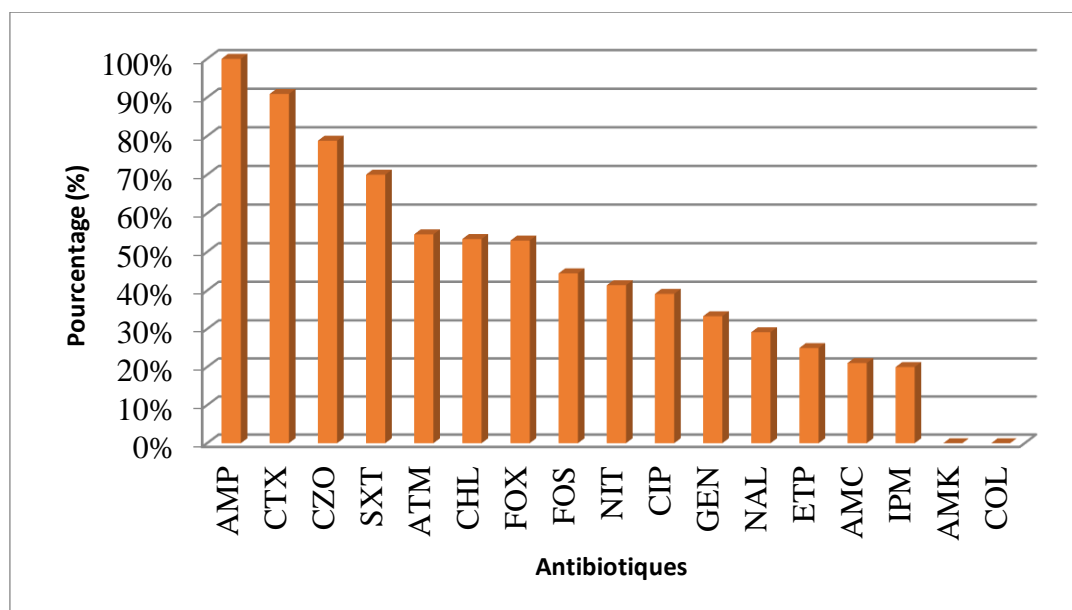


Figure 35 : Profil de résistance des souches de Klebsiella pneumoniae aux antibiotiques.

### Interprétation

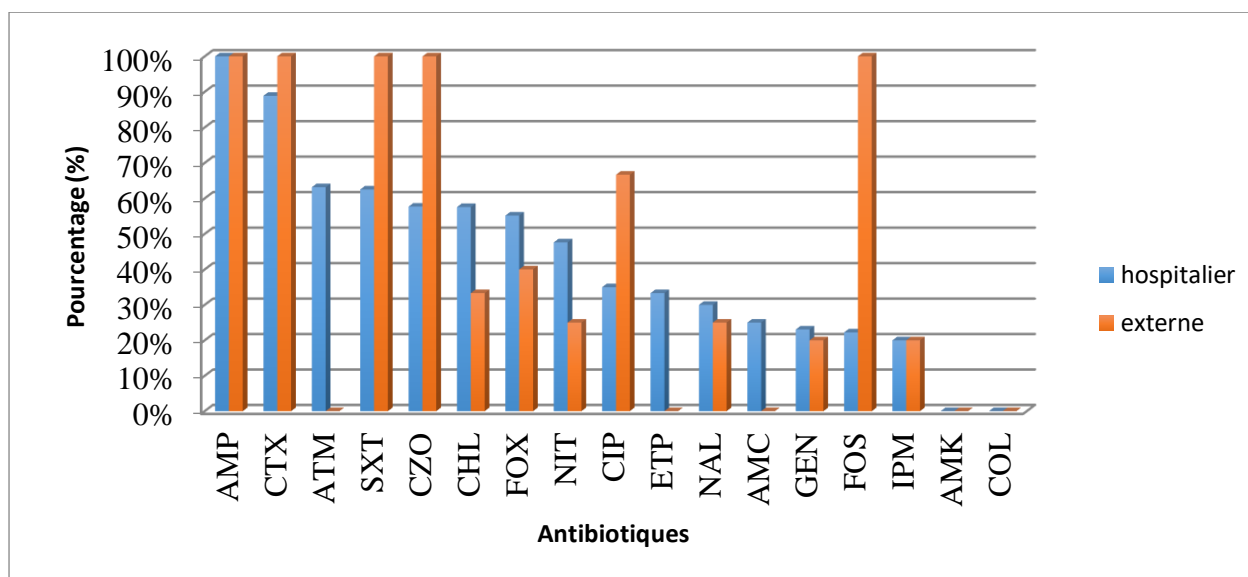
L'ampicilline occupe la première place dans le palais des résistances Naturelle. Suivis par la résistance à la céfotaxime, céfazoline et à l'association trimethoprime/sulfamethoxazole avec des taux respectivement de : 90,90% ; 78,78% ; 70%.

La fosfomycine, nitrofurantoina, ciprofloxacine ont présenté des taux respectivement de 44,45% ; 41,38% ; 39,13%. Tandis que les souches sont sensibles à l'amikacine et à la colistine à 100% (Tableau XVII et figure 35).

**2.2.2 Profil de résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées aux antibiotiques selon l'origine du prélèvement**

**Tableau XVIII :** Profil de résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae* Isolées aux antibiotiques selon l'origine du prélèvement

Code	Antibiotiques	Hospitalières			Externes		
		Nombre de souches	Nombre (R+I)	(R+I) %	Nombre de souches	Nombre (R+I)	(R+I) %
AMP	Ampicilline	25	25	100%	04	04	100%
AMC	Amoxicilline/ Acide clavulanique	32	08	25%	06	00	0,00%
ATM	Aztréonam	19	12	63,15%	03	00	0,00%
CZO	Céfazoline	26	15	57,69%	07	07	100%
FOX	Céfoxitine	29	16	55,17%	05	02	40%
CTX	Céfotaxime	09	08	88,89%	02	02	100%
IPM	Imipenème	15	03	20%	05	01	20%
ETP	Ertapenème	03	01	33,33%	01	00	0,00%
AMK	Amikacine	29	00	0,00%	06	00	0,00%
GEN	Gentamicine	26	06	23,06%	05	01	20%
NAL	Acide nalidixique	20	06	30%	04	01	25%
CIP	Ciprofloxacine	20	07	35%	03	02	66,67%
CHL	Chloramphénicol	27	15	57,56%	03	01	33,33%
COL	Colistine	22	00	0%	05	00	0%
NIT	Nitrofurantoïne	21	10	47,62%	08	02	25%
FOS	Fosfomycine	09	02	22,23%	02	02	100%
SXT	Triméthoprime/ Sulfaméthoxazole	24	15	62,5%	06	06	100%



**Figure 36 :** Profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae* selon l’origine du prélèvement

**Interprétation :**

Les souches hospitalières présentent un taux de résistance plus élevé que les souches des externes pour les antibiotiques suivants l’aztréonam, l’ertapénème, l’association amoxicilline + acide clavulanique, avec des taux respectivement de : 63,15% ; 33,33% ; 25% et un taux égal à 0% chez les externes. Tandis que les souches d’origine externes ont présentés les taux de résistance les plus élevés vis-à-vis de le céfotaxime (100%), céfazoline (100%), cotrimoxazole (100%), ciprofloxacine (66,67%) et à la fosfomycine (100%) (**Tableau XVIII et figure 36**).

**2.3 Résultats des tests complémentaires**

**2.3.1 Résultats de test de synergie**

Dans le but de rechercher les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE), les 38 souches de *Klebsiella pneumoniae* ont fait l’objet d’un test de synergie. 10 souches seulement ont présentait une image de synergie entre les disques de C3G (CTR) et le disque d’AMC

**Tableau XIX : Résultats de test de synergie des souches testées**

<b>Souches</b>	<b>Nombre</b>	<b>Interprétation</b>
Test de synergie positif	10	26,32%
Test de synergie négatif	28	73,68 %
<b>Totales des souches testés</b>	<b>38</b>	<b>100 %</b>

### 2.3.2 Résultats de test de double disque

Les souches révélées négatif au test de synergie (absence de l'image de synergie entre les disques de C3G et l'AMC) ont fait l'objet d'un test de double disque.

Sur un total de 28 souches testées 09 souches étaient positives.

**Tableau XX : Résultats de test de double disque des souches testées**

<b>Souches</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage %</b>
Test double disque positif	09	32,14 %
Test double disque négatif	19	67,86 %
<b>Totales des souches testés</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>

### 2.3.3 Résultats de test de HODGE modifié (MHT)

Les souches qui présentaient une résistance et/ou de sensibilité réduite à l'imipénème selon les résultats de l'antibiogramme, nécessitent la recherche de carbapénèmases. Une seule souche révélée positive au test de HODGE modifié sur un total de 14 souches testées.

**Tableau XXI** : Résultats de test de HODGE modifié des souches testées

Souches	Nombre	Pourcentage %
Test de HODGE modifié positif	01	7,14 %
Test de HODGE modifié négatif	13	92,86 %
<b>Totales des souches testés</b>	<b>14</b>	<b>100 %</b>

#### 2.3.4 Résultats de l'E-test à l'EDTA

Ce test permet la recherche de carbapénèmases métallo-enzymes. Sur un total de 14 souches testées, aucune souche productrice de carbapénèmase métallo-enzyme.

#### 2.4 Phénotypes de résistance

Les tests complémentaires ont révélé deux types phénotypiques de résistance chez les souches de *Klebsiella pneumoniae* testées : la bêta-lactamase à spectre étendu et la carbapénèmase non métallo-enzyme.

La production de BLSE a été observée chez 19 souches et 01 souche productrice de carbapénèmase non métallo-enzyme sur un total de 38 souches testées. Aucune de ces souches ne présente les deux phénotypes simultanément.

# DISCUSSION

Dans le but d'étudier le profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae* qui est la bactérie multirésistante en excellence responsable d'infections nosocomiales mais aussi communautaires, notre travail a porté sur une étude rétrospective du 1<sup>er</sup> janvier 2020 au 31 décembre 2021 sur 412 souches et une étude prospective longitudinale de la période allant du 1<sup>er</sup> Janvier au 31 Mars 2022 durant laquelle on a isolé 38 souches au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU Nedir Mohamed Tizi-Ouzou.

- **L'épidémiologie de *Klebsiella pneumoniae***

La fréquence d'isolement des souches de *Klebsiella pneumoniae* pour les années 2020-2021 était de 10,33%. Des taux relativement similaires ont été trouvés dans une étude menée au CHU Benbadis de Constantine en Algérie (2011) **(6)** (12,74%) et à l'hôpital de soins tertiaire de Katmandou en Népal (2018)(59) (9,10%). Les souches de *Klebsiella pneumoniae* ont été isolées de différents types de prélèvements analysés, en particulier ceux provenant des patients hospitalisés avec une fréquence de 70,6% (étude rétrospective) et 81,58% (étude prospective). Les 29,4%(étude rétrospective) et 18,42% (étude prospective) restant proviennent des malades externes. Ce qui a été trouvé également dans une étude menée à Dakar au Sénégal (2011) **(60)** (75% nosocomiales et 25% communautaires) et dans une étude réalisée au Khartoum au Soudan (2020) **(61)** (85% hospitalisés et 15 externes%). Ce qui confirme le caractère nosocomial de la bactérie.

Pour nos deux études, la fréquence de *Klebsiella pneumoniae* est supérieur chez le sexe masculin (50,97% pour l'étude rétrospective et 68,42% pour l'étude prospective) par rapport au sexe féminin (49,03% pour l'étude rétrospective et 31,58% pour l'étude prospective), ces résultats concordent avec une étude réalisée au Bamako en Mali (2020) **(62)**, à Tabriz en Iran (2018)(63) et au Khartoum au Soudan (2020) **(61)**. Contrairement à ce qui a été trouvée au Maroc (2018) **(8)** où on constate une prédominance féminine. Il semble que ce critère physiologique n'a pas vraiment d'influence sur l'incidence de l'infection à *K.p*. En sachant que la majorité des souches qu'on a isolées proviennent de prélèvements urinaires et que les femmes sont plus vulnérables aux infections urinaires (facteur d'ordre anatomique principalement), la prédominance masculine peut être liée à une panoplie de facteurs (tabac et pneumopathies, sondage, uropathies : hypertrophie et les cancers de la prostate, diabète...).

Les prélèvements urinaires ont montré la présence de *K.p* avec une fréquence élevée de 54,66% (étude rétrospective) et 71,05% (étude prospective). Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude réalisée au Bamako en Mali (2018) (64) (55,88%). Cependant, une autre étude réalisée à Constantine (65) à montrer un taux inférieur à nos résultats (25,2%). Le pus est la seconde source de *K.p* avec un taux de 20,73% (étude rétrospective) et 10,53% (étude prospective). Des taux approximativement similaires ont été observés dans une étude réalisée à Bamako en Mali (2020) (64) (25%). Des taux supérieurs à nos résultats ont été trouvés dans une autre étude réalisée au CHU-Snylvanus Olympio au Togo (2017) (66) (30,41%). Les prélèvements sanguins viennent en troisième position avec un taux de 18,13% (étude rétrospective) et 15,79% (étude prospective). Des études ont montrées des taux inférieurs à nos résultats : 9,1% au Dakar Sénégal (2011)(60) et 8,82% dans une étude réalisée au Bamako en Mali (2018) (64). Cependant des taux relativement supérieur à nos résultats ont été montrés par une étude réalisée à Constantine (2009)(65) (28,3%).

Nos résultats montrent que la majorité des souches isolées durant la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2020 au 31 décembre 2021 proviennent de la pédiatrie ; suivis des urgences de pédiatrie avec des taux respectivement de 24,40% ; 17,53%. Tandis que le service des urgences de médecine semble être l'origine principale des souches isolées durant notre étude prospective avec un taux de 37,49%. Contrairement, à l'étude réalisée à Constantine (2009) (65) où les souches proviennent du service de réanimation médicale en première position avec un taux de 34,7%. Cette différence de résultats obtenus est due probablement à la période de la pandémie Covid-19 sur laquelle notre étude s'étalait. Plusieurs études ont montré la diminution de l'incidence de différentes infections liées aux soins pendant la pandémie Covid-19 (67).

- **Comportement de *Klebsiella pneumoniae* vis-à-vis des antibiotiques**

Le profil de résistance aux antibiotiques des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées a été déterminé par la technique de l'antibiogramme vis-à-vis de 17 antibiotiques et également par le Vitek.

Il est bien connu que les B-lactamines sont les antibiotiques de premier choix pour le traitement des infections à *K.p* aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (6).

Les résultats que nous avons obtenus montrent que toutes les souches étudiées sont résistantes à l'ampicilline, avec un taux de résistance de 100%, cette résistance est liée à la production de

la pénicillinase de bas niveau. Le taux de résistance de *K.p* à l'association amoxicilline-acide clavulanique est de l'ordre de 27,6% (étude rétrospective) et de 21,05% (étude prospective). Ces valeurs sont inférieurs à celles retrouvés à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, Maroc (2011) (60,56%) (68) ; au Bamako, Mali (2017) (67,65%) (60) ; à Constantine (2009) (81%) (65) et au Togo (2017) (100%) (66), AARN 2019 (59,97%) (69). On a constaté durant notre étude qu'au fil des années y avait une diminution de la résistance de la bactérie vis-à-vis de l'AMC. D'ailleurs, la résistance de *K.p* durant la période de 2016-2017 était de 76,3% qui a diminué durant la période de 2018-2019 jusqu'à 58,10% pour atteindre 27,6% pour les années 2020-2021.

Concernant les céphalosporines, la céfazoline a présenté un taux de résistance de 75,9% (étude rétrospective) et 78,78% (étude prospective), ces taux se rapprochent de ceux obtenus par N.Arafa (Constantine 2011) (6) qui est de : 73%, tandis que un taux de 59,85% a été enregistré par le AARN 2019(69). Le taux de résistance de la céfoxitine qui est de l'ordre de 26,8% (étude rétrospective), est supérieur aux résultats obtenus au Togo (2017) (19%) (66), AARN 2019 (12,56%)(69), en Mali (2017) (11,76%) (64). Cependant nos résultats de l'étude prospective sont encore plus élevés (52,94%). Pour la céfotaxime, le tableau ci-dessus nous permet de comparer nos résultats avec les données du réseau algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques AARN (2019) (69).

**Tableau XXII :** Taux de résistance de *K.p* au céfotaxime.

	AARN 2019	Etude rétrospective	Etude prospective
Céfotaxime	51,60%	55,5%	90,9%

Le tableau nous montre que nos résultats obtenus durant la période 2020-2021 (étude rétrospective) sont en corroboration avec les données nationales selon l'AARN (2019). Mais, ils sont revenus relativement inférieurs à ceux de l'étude prospective.

De nombreuses études ont montré que l'exposition aux céphalosporines à large spectre est un facteur de risque pour l'émergence de la résistance à ces produits, ce qui est problématique puisque le développement de la résistance aux C3G est associé avec l'augmentation de mortalité, de la durée d'hospitalisation et l'augmentation des charges hospitalières (6).

Les carbapénèmes représentent la dernière ligne de défense dans l'armement antibactérien contre les infections sérieuses ou invasives(6). Nos résultats ont montré un taux de résistance faible (3,8%) pour l'imipénème pendant la période 2020-2021, ce qui rejoint l'étude faite au Togo (2017) qui est de 3,7% (66), AARN (3,53%)(69). En ce qui concerne, la période allant du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars, *K.p* a présenté un taux de résistance plus élevé de 20% ce qui concorde avec l'étude réalisée à Marrakech en 2016 (20%) (70).

Dans notre étude *K.p* a une résistance diminuée vis-à-vis des aminosides 4,7% (étude rétrospective) et 0% (étude prospective) pour l'amikacine, des taux similaires ont été trouvés par l'étude menée au Togo qui est de 4,23% (66), AARN 2019 (5,62%) (69). Pour la gentamicine on a obtenu un taux de résistance de 22% (étude rétrospective) et 33% (étude prospective), ce qui est en parait accord avec les résultats du réseau national de la surveillance de la résistance AARN (2019) 37,98% (69).

Notre étude montre que la résistance des souches de *K.p* aux quinolones atteint un taux de 22,6%(étude rétrospective) et 29,16% (étude prospective) à l'acide nalidixique, nos résultats se rapprochent à ceux du réseau national AARN mais sont également inférieurs à ceux de l'étude à rabat 2016 (71) et au Togo 2017 (66).

La ciprofloxacine présente un taux de 15,7% pour l'étude rétrospective. Un taux supérieur est enregistré dans notre étude prospective 39,13% ce qui concorde avec les résultats publier par AARN et les études effectuées à Bua Cameroun en 2001 (72), Marrakech 2017 (8) et à Rabat 2016 (71).

Selon nos résultats dans l'étude rétrospective et prospective, la colistine est apparue la molécule la plus active vis-à-vis de *K.p* avec un taux de résistance nul, un taux nul a été aussi enregistré par le réseau national de la surveillance de la résistance aux antibiotiques (AARN 2019). Des taux qui se rapprochent de nos résultats sont enregistrés dans l'étude menée au Togo 2017 (1,27%) (66) et à Marrakech 2017 9(3,37%) (8). Des taux plus élevés ont été enregistrés à l'hôpital de soins tertiaire de Tocantins au Brésil entre 2014-2015 (36%) (73).

L'association Triméthoprime-sulfaméthoxazole a présenté un taux de résistance de 46% dans l'étude rétrospective ce qui concorde avec l'étude réalisée au Bamako, Mali (2018) (64)qui est de 50%. Durant l'étude prospective, on a obtenu un taux de résistance au cotrimoxazole de 70%. Un taux un peu plus élevé a été enregistré dans une étude à Marrakech 2016 (80%) (70).

Nos résultats ont montré un taux de résistance de 16,7% (étude prospective) et 44,45% (étude rétrospective) vis-à-vis de la fosfomycine, cependant un taux encore supérieur a été observé dans une étude réalisée à Marrakech (2016) qui est de 60% **(70)**.

On a remarqué également que les taux de résistances au niveau hospitalier sont légèrement supérieurs par rapport aux externes à l'exception de la fosfomycine.

- **Les phénotypes de résistance**

Le taux de production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) par les souches de *Klebsiella pneumoniae* atteint les 50% dans notre étude (19 souches sur un total de 38 souches testées), ce résultat est très proche de celui trouvés au niveau de l'hôpital de l'Amitié Singo-Guineenne de Kipe/Conakry, la Guinée (2021) **(74)** et au Bamako, Mali (2018) qui sont de l'ordre de 54% et 55,88% respectivement. Ces résultats semblent être supérieurs à ceux trouvés à Abidjan, Cote d'Ivoire (2017) (26%) **(75)**. Pour les 50% des souches restantes n'ayant pas présentées une image de synergie ou une différence de diamètre significative, on suppose qu'elles présentent les 2 mécanismes associés (BLSE et CHN) où la surexpression de la CHN a masqué l'activité de la BLSE. D'où la nécessité de faire le test à la cloxacilline, et l'intérêt du recours à la biologie moléculaire (PCR) afin de confirmer et d'étayer les mécanismes de résistances (typer les BLSE et les carbapénèmases) en détectant les gènes de résistance pouvant être responsables de clones hospitaliers circulant afin d'en limiter leurs propagations.

Le test de HODGE modifié nous a permis de constaté que seulement 2,63% de nos souches étudiées sont productrices de Carbapénémase. Selon les données de la littérature, un taux nul a été enregistré au Bamako, Mali (2018) **(64)** ; Aucune souche productrice de carbapénémase metallo-enzymes selon le test à l'EDTA.

- **L'évolution de la fréquence d'isolement et de la résistance de *K.p* au cours des périodes 2016-2017 ; 2018-2019 ; 2020-2021 ; 1<sup>er</sup> trimestre de 2022**

On a constaté au cours de notre étude que la fréquence d'isolement de *Klebsiella pneumoniae* était en diminution au fil des années. Cette décroissance a été observée surtout durant la période

2020-2021, ce qui correspond à la période de la pandémie Covid-19. Il est possible que cette baisse soit liée au renforcement des mesures d'hygiène appliquées pendant cette pandémie. Le port généralisé du masque chirurgical par le personnel et par les patients hospitalisés a été introduit. D'autres mesures de protections et d'hygiènes ont été mises en place telles que le port de blouse de protection, charlottes.... Ainsi, l'hygiène des mains a été intensifiée par la mise à disposition de gel hydroalcoolique et le changement de gants entre les soins de patients pendant la période de pandémie de COVID-19. Ce qui a peut-être limité la transmission des infections nosocomiales par voie manuportée.

L'étude de profil de résistance de K.p durant ces différentes périodes nous a permis de constater globalement que la résistance est en diminution pour les antibiotiques suivants : céfotaxime, céfazoline, céfoxitine, imipénème, gentamycine, amikacine, chloramphénicol, ciprofloxacine et fosfomycine. Ceci peut être expliqué par la diminution de l'activité bactériologique pendant la pandémie Covid-19 et la suspension de quelques types de prélèvements (respiratoires, LBA, PG, coprologie...), en raison de sécurité vu leurs contagiosité et le recours intensif et parfois anarchique aussi bien ambulatoire que hospitalier de l'antibiothérapie empirique (Azithromycine, AMC+++ ) et la diminution de la demande des examens microbiologiques avant et/ou après la mise en route de l'antibiothérapie, du fait du caractère urgent de la surinfection bactérienne liée au Covid-19 dont les conséquences peuvent se voir à court terme et à long terme.

Mais ces taux ont augmenté durant le 1<sup>er</sup> trimestre de 2022 pour ces antibiotiques à l'exception de l'amikacine.

Pour la nitrofurantoïne et l'acide nalidixique, on a remarqué une augmentation de la résistance au fil des années.

On a remarqué également un caractère oscillant pour le reste des antibiotiques.

# CONCLUSION

## CONCLUSION

*Klebsiella pneumoniae* est un pathogène opportuniste. Aujourd'hui, elle est le chef de file des germes responsable d'infections nosocomiales sévères et difficiles à traiter, des épidémies sont causées par des souches résistantes à une large variété d'antibiotiques.

Le présent travail qui a porté sur 412 souches dans l'étude rétrospective et 38 souches dans l'étude prospective, nous a permis de conclure que *K.p* est isolée avec une fréquence plus au moins importante (10,33%), dont on constate une diminution remarquable de ce taux au cours de notre étude rétrospective. La majorité des souches proviennent des prélèvements urinaires des patients externes et hospitalisés. Les services d'urgences constituent la première source des souches de *Klebsiella pneumoniae* durant notre étude, auparavant le service de réanimation représentait le carrefour idéal pour la persistance et l'amplification de cette bactérie.

L'évaluation de l'antibiorésistance des souches isolées aux antibiotiques recommandés pour le traitement des infections à *K.p* a révélé une diminution de l'efficacité vis-à-vis à une ou plusieurs familles d'antibiotiques. Nous notons une résistance importante aux trois bêtalactamines : aztréonam (49,9% étude rétrospective et 54,54% étude prospective), céfazoline (75,9% et 78,78%), céfotaxime (55,5% étude rétrospective et 90,90%). Cela est dû à la production d'enzymes tels que les BLSE. A la nitrofurantoïne (47,8% étude rétrospective et 41,38% étude prospective) et à l'association cotrimoxazole (46% étude rétrospective et 70%). Par ailleurs, l'értapénème, l'imipénème, colistine et l'amikacine restent les molécules les plus actives. On a également trouvé des taux de résistance de 16,4% dans l'étude rétrospective et de 41,38% dans l'étude prospective vis-à-vis de la fosfomycine. La ciprofloxacine a présenté un taux de 15,7% dans l'étude rétrospective et 39,13% dans l'étude prospective. Cependant la résistance est en diminution pour les antibiotiques suivants : céfotaxime, céfazoline, céfoxitine, imipénème, gentamycine, amikacine, chloramphénicol, ciprofloxacine, fosfomycine durant notre étude rétrospective qui a augmenté durant notre étude prospective à l'exception de l'amikacine. Pour la nitrofurantoïne et l'acide nalidixique, on note une augmentation de la résistance.

On a enregistré 50% de souches productrices de BLSE et 2% de souches productrices de carbapénémase non métallo-enzymes.

Enfin, cette étude attire l'attention sur le risque de l'augmentation de la dissémination de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux antibiotiques. Une politique de surveillance régulière de la résistance aux antibiotiques doit être mise en place dans les centres de santé afin de limiter

## CONCLUSION

l'émergence des BMR en Algérie. Nous soulignons également l'importance d'automatiser nos laboratoires par les nouvelles techniques de la biologie moléculaire car les mécanismes de résistances semblent échapper à la détection par les techniques de routine "manuelles". Ces nouvelles techniques sont le meilleur garant d'un diagnostic fiable et rapide.

La discordance entre le développement de nouvelles molécules d'antibiotiques et l'augmentation rapide et incontrôlée de la résistance bactérienne nous obligent à repenser au bon usage des antibiotiques au niveau hospitalier et communautaire, de ce fait une éducation et une sensibilisation de la population sur les dangers de la résistance bactérienne et sur l'impact de la consommation abusive des antibiotiques résultant de l'automédication doivent être mises en place.

# RECOMMENDATIONS

L'émergence et la propagation de la résistance bactérienne représentent une menace grave en milieu hospitalier et pour faire face à cette situation inquiétante plusieurs politiques de lutte nationales et internationales ont été mises en place et cela à plusieurs niveaux :

- **Au niveau individuel**

Pour prévenir et combattre la propagation de la résistance aux antibiotiques, vous pouvez :

- N'utiliser ces médicaments que s'ils sont prescrits par un professionnel de santé qualifié ;
- Toujours respecter les conseils du soignant lorsque vous utilisez des antibiotiques ;
- Veillez respectez la posologie et la durée du traitement antibiotique ;
- Ne jamais partager vos antibiotiques avec d'autres personnes ou utiliser les médicaments qui vous restent ;
- Prévenir les infections en vous lavant régulièrement les mains, en suivant les règles d'hygiène pour la préparation de la nourriture, en évitant les contacts proches avec des malades et en tenant vos vaccinations à jour.
- Eviter l'auto infection et la propagation des souches multirésistantes en respectant les règles d'hygiène.

- **Les professionnels de santé**

Pour prévenir et combattre la propagation de la résistance aux antibiotiques, ils peuvent :

- Faire de la prévention en veillant à la propreté des mains, des instruments et de leur environnement ;
- Ne prescrire et délivrer des antibiotiques que quand ils sont nécessaires, en application des directives en vigueur ;
- Signaler les infections résistantes aux antibiotiques aux équipes de surveillance ;
- Isolement des patients infectés par les souches multirésistantes afin d'éviter la contamination croisée ;
- Veiller au respect de la posologie et de la durée du traitement pour une meilleure observance du traitement, Parler à leurs patients des résistances et des dangers d'un usage abusif ;
- L'automédication et la délivrance sur conseil des antibiotiques est à bannir ;

- Parler à leurs patients de la prévention des infections (par exemple, par la vaccination, le lavage des mains ou en se couvrant la bouche et le nez pour éternuer) ;
- L'établissement des consensus nationaux (schémas et guides d'antibiothérapies) pour orienter les praticiens, une mise à jour quotidienne par le comité d'antibiotique.

- **Le secteur des soins de santé**

Pour prévenir et combattre la propagation de la résistance aux antibiotiques, il peut : investir dans la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques, vaccins, produits de diagnostic et autres outils

- La mise en place d'une politique réelle d'hygiène en actualisant les procédures d'hygiène et de stérilisation adéquate pour limiter la propagation intra hospitalière des souches multirésistantes responsables d'infections nosocomiales dont le CLIN doit s'impliquer
- Une surveillance régulière de l'évolution de la résistance aux antibiotiques en réalisant des études épidémiologique **(76)**

# ANNEXES

**Annexe I**

- **Coloration de Gram**
  - **Technique**

C'est la coloration de référence en bactériologie. Elle est réalisée comme suit :

**A. Préparation d'un frottis**

- Déposer sur une lame propre une goutte d'eau physiologique puis prélever à l'aide d'une pipette Pasteur une fraction d'une colonie isolée.
- Réaliser le frottis de façon à obtenir un étalement mince et homogène.
- Sécher à l'air libre puis fixer le frottis par 3 passages rapides et brefs de la lame au-dessus d'une flamme d'un Bec Bunsen (frottis situé le dessus).

**B. Etapes de la coloration différentielle de Gram**

- Recouvrir la lame de violet de gentiane pendant 1 minute.
- Rejeter le violet de gentiane puis recouvrir de lugol pendant 1 minute.
- Rejeter le lugol puis décolorer à l'alcool 95°, la lame étant tenue inclinée. La durée de décoloration à l'alcool est variable selon l'épaisseur du frottis.
- Stopper la décoloration par un nouveau lavage à l'eau.
- Recouvrir la lame de fuchsine diluée, 30 secondes à 1 minute puis laver à l'eau.
- Sécher entre deux feuilles de papier filtre, puis à la chaleur puis examiner à l'immersion (77).

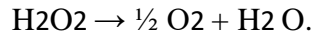
- **Lecture**

La lecture se fait au grossissement x 100 avec une goutte à l'huile d'immersion

**Annexe II**

- **Test de catalase**
  - **Principe**

Il permet de mettre en évidence une enzyme capable de catalyser la dégradation du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), sous forme d'oxygène gazeuse selon la réaction suivante :



➤ **Technique**

A partir d'un milieu solide et aérobie, prélever une quantité suffisante de culture à l'aide d'une pipette Pasteur et la mettre en suspension dans une goutte d'eau oxygénée déposée sur une lame propre.

➤ **Lecture**

La présence de la catalase est marquée par la formation immédiate des bulles d'O<sub>2</sub>, ce qui le cas des entérobactéries (78).

### Annexe III

- **Test de l'oxydase**

➤ **Principe**

Il permet de mettre en évidence la production d'une enzyme « la phénylène diamine oxydase » par la bactérie ; cette enzyme est capable d'oxyder un réactif : le N diméthyle paraphénylène diamine. Dans le cas des entérobactéries, bactéries non productrices d'oxydase, le test doit être négatif.

➤ **Technique**

A l'aide de pinces, placer un disque d'oxydase sur une lame porte objet

Choisir une colonie bien isolée et représentative de la culture fraîche à tester.

Prélever la colonie choisie à l'aide d'une pipette Pasteur

Frotter doucement la colonie sur le disque et observer l'apparition d'une coloration violette dans un délai de 30 secondes.

➤ **Lecture**

La lecture réaction positive à l'oxydase se traduit par l'apparition d'une coloration violette à l'endroit où la colonie a été déposée (78)

### Annexe IV

## Identification biochimique par l'API 20<sup>E</sup>

### ➤ Principe

La galerie API 20<sup>E</sup> Bio Mérieux (Appareillage et Procédé d'Identification) est un système standardisé pour l'identification des Enterobacteriaceae et autres bacilles à Gram négatif non fastidieux, comprenant 20 tests biochimiques miniaturisés, ainsi qu'une base de données. Elle comporte 20 microtubes contenant des substrats déshydratés. Les microtubes sont inoculés avec une suspension bactérienne qui reconstitue les tests. Les réactions produites pendant la période d'incubation se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs.

### ➤ Technique

#### ❖ Préparation de la galerie

-Réunir fond et couvercle d'une boîte d'incubation et répartir environ 5 ml d'eau distillée ou déminéralisée dans les alvéoles pour créer une atmosphère humide.

-Inscrire la référence de la souche sur la languette latérale de la boîte.

-Sortir la galerie de son emballage.

-Placer la boîte dans la boîte d'incubation.

#### ❖ Préparation de l'inoculum

-A partir d'une culture pure de 18 à 24 h sur milieu d'isolement approprié, racler à l'aide d'une anse de platine quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques. Dans le cas de Streptococcus spp et d'Haemophilus spp utiliser un écouvillon pour prélever plus facilement les colonies bactériennes.

-Bien décharger l'anse ou l'écouvillon dans 5 à 10 ml d'eau physiologique stérile à 0,9%. Dans le cas de Neisseria gonorrhoeae, décharger l'anse dans 1 à 2 ml de tampon phosphate stérile à pH 7,2.

-Bien homogénéiser la suspension bactérienne, son opacité doit être équivalente à 0,5 MF ou à une D.O. de 0,08 à 0,10 lue à 625 nm. L'utilisation d'un densitomètre est fortement souhaitable.

#### ❖ Inoculation de la galerie

-Introduire la suspension bactérienne dans les tubes de la galerie à l'aide de la même pipette (pour éviter la formation de bulles au fond des tubes, poser la pointe de la pipette sur le côté de la cupule en inclinant légèrement la boîte d'incubation vers l'avant).

-Pour les tests CIT, VP, GEL, remplir tubes et cupules.

-Pour les autres tests, remplir uniquement les tubes (et non les cupules).

-Pour créer une anaérobiose on remplit d'huile de paraffine les cupules des trois tests soulignés (GLU, ADH, URE).

-Refermer la boîte d'incubation.

-Incubation à 37°C pendant 18-24 heures.

### ❖ Lecture de la galerie

-Après l'incubation, la lecture de la galerie doit se faire en se référant au tableau de lecture (mettre dans l'annexe) et l'identification est obtenue à l'aide d'un logiciel.

-Révéler les tests nécessitant l'addition de réactifs :

- Test TDA : ajouter 1 goutte de réactif TDA une couleur marron-rougeâtre indique une réaction positive à noter sur la fiche de résultats.
- Test IND : ajouter 1 goutte de réactif JAMES une couleur rose différent dans la cupule indique une réaction positive.
- Test VP : ajouter 1 goutte de réactifs VP1 et VP2, attendre au minimum 10 minutes, une couleur rose ou rouge indique une réaction positive (78).

## Annexe V

### Test de sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) (42)

#### ➤ Milieu pour antibiogramme

- L'antibiogramme se fait sur milieu MH ou MH additionné au sang.

- Il doit être coulé en boîtes de Pétri sur une épaisseur de 4 mm.

- Les géloses doivent être séchées avant l'emploi.

**➤ Préparation de l'inoculum**

A partir d'une culture pure de 18 à 24 h sur milieu d'isolement approprié, racler à l'aide d'une anse de platine quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques. Dans le cas de *Streptococcus* spp et d'*Haemophilus* spp utiliser un écouvillon pour prélever plus facilement les colonies bactériennes.

Bien décharger l'anse ou l'écouvillon dans 5 à 10 ml d'eau physiologique stérile à 0,9%. Dans le cas de *Neisseria gonorrhoeae*, décharger l'anse dans 1 à 2 ml de tampon phosphate stérile à pH 7,2.

Bien homogénéiser la suspension bactérienne, son opacité doit être équivalente à 0,5 MF ou à une D.O. de 0,08 à 0,10 lue à 625 nm. L'utilisation d'un densitomètre est fortement souhaitable.

**➤ Ensemencement**

- Tremper un écouvillon stérile dans l'inoculum ;
- L'essorer en le pressant fermement (et en le tournant) contre la paroi interne du tube, afin de décharger au maximum ;
- Frotter l'écouvillon sur la totalité de la surface gélosée, sèche, de haut en bas, en stries serrées ;
- Répéter l'opération 2 fois, en tournant la boîte de 60° à chaque fois, sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même. Finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose;
- Dans le cas où l'on ensemence plusieurs boîtes de Petri, il faut recharger l'écouvillon à chaque fois.

**➤ Application des disques d'antibiotiques**

Il est préférable de ne pas mettre plus de 6 disques d'antibiotique sur une boîte de 90 mm.

Pour les bactéries exigeantes (*Streptococcus* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus* spp...), ne pas mettre plus de 4 disques par boîte de 90 mm.

Presser chaque disque d'antibiotique à l'aide de pinces bactériologiques stériles et ne pas déplacer les disques après application

### ➤ Conditions d'incubation

Respecter la température, l'atmosphère et la durée d'incubation recommandées pour chaque bactérie (L'incubation des boîtes pour *Klebsiella pneumoniae* est réalisée dans l'étuve à 37° pendant 18 à 24 heures.)

### ➤ Lecture

- Mesurer avec précision les diamètres des zones d'inhibition à l'aide d'un pied à coulisse.
- Pour les bactéries testées sur MH simple, les mesures seront prises en procédant par transparence à travers le fond de la boîte de Petri fermée.
- Pour les bactéries testées sur MH au sang, les mesures de diamètres de zones d'inhibition seront prises, boîte de Petri ouverte et bien éclairée.
- Comparer les résultats obtenus, aux valeurs critiques figurant dans les tables de lecture correspondantes.
- Classer la bactérie dans l'une des catégories S(sensible), R(résistant) ou I(intermédiaire)

## Annexe VI

**Tableau XXIII :** La liste des antibiotiques à tester pour Entérobactéries dont *Klebsiella pneumoniae* (42)

Antibiotiques testés	Charges des disques	Diamètres critiques (mm)			CMI critiques (µg/ml)		
		R	I	S	R	I	S
Ampicilline	10µg	≤ 13	14 – 16	≥ 17	≥ 32	16	≤ 8
Amoxicilline + Ac.clavulanique	20/10µg	≤ 13	14 – 17	≥ 18	≥ 32/16	16/8	≤ 8/4
Céfazoline	30µg	≤ 19	20 – 22	≥ 23	≥ 8	4	≤ 2
Cefoxitine	30µg	≤ 14	15 – 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8
Céfotaxime	30µg	≤ 22	23 – 25	≥ 26	≥ 4	2	≤ 1
Céfazoline	30µg	≤ 14	-----	≥ 15	≥ 32	-----	≤ 16
Aztréonam	30µg	≤ 17	18 – 20	≥ 21	≥ 16	8	≤ 4
Imipénème	10µg	≤ 19	20 – 22	≥ 23	≥ 4	2	≤ 1
Méropénème	10µg	≤ 19	20 – 22	≥ 23	≥ 4	2	≤ 1
Ertapénème	10µg	≤ 18	19 – 21	≥ 22	≥ 2	1	≤ 0.5
Amikacine	30µg	≤ 14	15 – 16	≥ 17	≥ 64	32	≤ 16
Gentamicine	10µg	≤ 12	13 – 14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4
Acide nalidixique	30µg	≤ 13	14 – 18	≥ 19	≥ 32	-----	≤ 16
Ciprofloxacine	5µg	≤ 21	22 – 25	≥ 26	≥ 1	0.5	≤ 0.25
Chloramphénicol	30µg	≤ 12	13 – 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8
Colistine	CMI	-----	-----	-----	≥ 2	-----	≤ 2
Furanes	300µg	≤ 14	15 – 16	≥ 17	≥ 128	64	≤ 32
Fosfomycine	200µg	≤ 12	13 – 15	≥ 16	≥ 256	128	≤ 64
Triméthoprim + Sulfaméthoxazole	1.25/23.75µg	≤ 10	11 – 15	≥ 16	≥ 4/76	-----	≤ 2/38

## Annexe VII

## Technique E-test (42)

ETEST® permet de déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) d'un antibiotique, d'un antifongique ou d'un antituberculeux.

- Confirmer/détecter un phénotype de résistance spécifique
- Détecter des faibles niveaux de résistance
- Tester un antibiotique non utilisé en routine
- Confirmer un résultat d'antibiogramme (79)

#### ➤ Préparation de l'inoculum

A partir d'une culture pure de 18 à 24 h sur milieu d'isolement approprié, racler à l'aide d'une anse de platine quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques. Dans le cas de *Streptococcus spp* et d'*Haemophilus spp* utiliser un écouvillon pour prélever plus facilement les colonies bactériennes.

Bien décharger l'anse ou l'écouvillon dans 5 à 10 ml d'eau physiologique stérile à 0,9%. Dans le cas de *Neisseria gonorrhoeae*, décharger l'anse dans 1 à 2 ml de tampon phosphate stérile à pH 7,2.

Bien homogénéiser la suspension bactérienne, son opacité doit être équivalente à 0,5 MF ou à une D.O. de 0,08 à 0,10 lue à 625 nm. L'utilisation d'un densitomètre est fortement souhaitable.

#### ➤ Ensemencement

- Tremper un écouvillon stérile dans l'inoculum ;
- L'essorer en le pressant fermement (et en le tournant) contre la paroi interne du tube, afin de décharger au maximum ;
- Frotter l'écouvillon sur la totalité de la surface gélosée, sèche, de haut en bas, en stries serrées ;
- Répéter l'opération 2 fois, en tournant la boîte de 60° à chaque fois, sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même. Finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose ;
- Dans le cas où l'on ensemence plusieurs boîtes de Petri, il faut recharger l'écouvillon à chaque fois.

#### ➤ Le dépôt de la bandelette E-test :

- Prélever la bandelette à l'aide de pinces bactériologiques préalablement flambées au bec bunsen ; le contact avec les pinces doit se faire au niveau de l'extrémité marquée E ou non graduée ; à noter que l'utilisation d'un applicateur est recommandée.
- Déposer la bandelette délicatement sur la surface gélosée, en commençant par l'extrémité correspondante aux concentration les plus faibles de l'antibiotique teste puis en progressant jusqu'aux concentration les plus élevées. Éviter la formation de bulles d'air entre la gélose et la bandelette, une fois appliquée la bandelette ne peut être déplacée.
- Laisse la boîte couvercle en haut pendant 15 mn au plus
- Incuber 16-18 H à 35°C

➤ **Lecture et interprétation :**

- La CMI de l'antibiotiques testé est lue à l'œil nu, boîte ouverte et bien éclairée.
- Elle correspond à la graduation, située à la jonction entre l'ellipse (dessinée par l'inhibition de la culture bactérienne) et la bandelette E test.
- Contrôler la qualité du test par la CMI de la souche de référence
- Lire ensuite la CMI de la souche bactérienne teste
- Comparer les résultats obtenus aux valeurs critiques figurant dans les tables de lecture correspondantes
- Classer la bactérie dans l'une des catégories S, R ou I.

### Annexe VIII

#### **VITEK<sup>®</sup>2 Instrument automatisé pour l'identification et l'antibiogramme(80)**

Entièrement automatisé, l'instrument permet de réaliser des tests d'identification et d'antibiogramme rapides et précis.

VITEK<sup>®</sup> 2 utilise des cartes unitaires d'identification d'antibiogramme, de même taille et de même format que les cartes à jouer. Prêtes à l'emploi, les cartes d'identification VITEK<sup>®</sup> 2 offrent une gamme élargie de tests disponibles. VITEK<sup>®</sup> 2 peut fournir des résultats d'identification et d'antibiogramme en moins de 5 heures

- Réduction du temps de manipulation

- Résultats le jour même
- Sécurité optimisée de l'utilisateur grâce aux systèmes jetables scellés et à la réduction des manipulations
- Traçabilité assurée grâce aux codes-barres pré-appliqués
- Résultat en un coup d'œil :
  - Interface intuitive
  - Accès aux résultats facilité grâce aux multiples filtres
  - Connexion bidirectionnelle avec le SIL
  - Validation et transfert automatiques des résultats préliminaires

## Annexe IX

**Tableau XXIV :** Profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae* aux antibiotiques pendant la période allant du 1er Janvier 2018 au 31 Décembre 2019.

Code	Antibiotiques	Nombre de souches testées	Nombres de souches résistantes	Nombre (R+I)%
AMP	Ampicilline	436	436	100%
AMC	Amoxicilline/Acide clavulanique	380	222	58,6%
ATM	Aztréonam	158	94	59,5%
CZO	Céfazoline	610	504	82,7%
FOX	Céfoxitine	354	78	22,1%
CTX	Céfotaxime	353	248	70,5%
IPM	Imipènème	275	33	12%
ETP	Ertapènème	196	11	6,1%
AMK	Amikacine	431	38	9%
GEN	Gentamicine	315	128	40,9%
NAL	Acide nalidixique	262	112	43,1%
CIP	Ciprofloxacine	444	168	38%
CHL	Chloramphénicol	394	50	12,7%
COL	Colistine	395	1	0,3%
NIT	Nitrofurantoïne	341	213	62,5%
FOS	Fosfomycine	179	20	11,7%
SXT	Triméthoprime/Sulfaméthoxazole	431	251	58,3%

## Annexe X

**Tableau XXV** : Profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae* aux antibiotiques allant du 1er janvier 2016 au 31 Décembre 2017

Code	Antibiotiques	Nombre de souches testées	Nombres de souches résistantes	Nombre (R+I)%
AMP	Ampicilline	508	508	100%
AMC	Amoxicilline/Acide clavulanique	520	396	76,3%
ATM	Aztréonam	354	170	48,3%
CZO	Céfazoline	601	513	85,4%
FOX	Céfoxitine	288	40	14,2%
CTX	Céfotaxime	562	328	58,5%
IPM	Imipenème	479	22	4,6%
ETP	Ertapenème	389	17	4,4%
AMK	Amikacine	308	24	7,8%
GEN	Gentamicine	379	152	40,3%
NAL	Acide nalidixique	157	74	47,2%
CIP	Ciprofloxacine	526	207	39,4%
CHL	Chloramphénicol	33	9	30,3%
COL	Colistine	629	1	0,3%
NIT	Nitrofurantoïne	174	100	58%
FOS	Fosfomycine	329	59	18%
SXT	Triméthoprime/Sulfaméthoxazole	491	268	54,7%

## Annexe XI

**Tableau XXVI :** Comparaison du profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae* aux antibiotiques entre la période 2020-2021 au niveau de laboratoire de microbiologie de chu T.O et le AARN 20<sup>ème</sup> rapport d'évaluation de janvier à décembre 2019.

Code	Antibiotiques	2020-2021			AARN (2019)		
		Nombre	R+I	(R+I)%	Nombre	R+I	(R+I)%
AMC	Amoxicilline/ Acide clavulanique	217	59	27,6%	1911	1146	59,97%
ATM	Aztréonam	123	61	49,9%	263	117	44,49%
CZO	Céfazoline	291	220	75,9%	2152	1288	59,85%
FOX	Céfoxitine	306	82	26,8%	1768	222	12,56%
CTX	Céfotaxime	236	130	55,5%	2713	1400	51,60%
IPM	Imipenème	238	9	3,8%	1673	59	3,53%
ETP	Ertapenème	41	2	7,3%	743	33	4,44%
AMK	Amikacine	319	14	4,7%	1939	109	5,62%
GEN	Gentamicine	358	78	22%	1964	746	37,98%
NAL	Acide nalidixique	195	35	22,6%	1702	642	37,72%
CIP	Ciprofloxacine	331	51	15,7%	1903	628	33%
CHL	Chloramphénicol	155	19	12,9%	271	39	14,39%
NIT	Nitrofurantoïne	213	101	47,8%	850	504	59,29%
FOS	Fosfomycine	150	25	16,7%	900	125	13,89%
SXT	Triméthoprime/ Sulfaméthoxazole	315	144	46%	1736	1019	58,70%

## Annexe XII

**Tableau XXVII :** Profil de résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées durant la période allant du 1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2021 selon l'origine de prélèvements.

Code	Antibiotiques	Hospitalière			Externes		
		Nombre de souches	Nombre (R+I)	(R+I) %	Nombre de souches	Nombre (R+I)	(R+I) %
AMP	Ampicilline	111	111	100%	41	38	100%
AMC	Amoxicilline/ Acide clavulanique	145	41	28,3%	72	18	25%
ATM	Aztréonam	88	46	52,5%	35	15	42,86%
CZO	Céfazoline	199	159	79,9%	92	61	66,30%
FOX	Céfoxitine	219	58	26,5%	87	24	27,59%
CTX	Céfotaxime	165	107	64,9%	71	23	32,39%
IPM	Imipènème	159	6	3,8%	79	3	3,80%
ETP	Ertapènème	27	2	7,4%	14	0	0%
AMK	Amikacine	225	13	5,7%	94	1	1,06%
GEN	Gentamicine	249	63	25,3%	109	15	13,76%
NAL	Acide nalidixique	126	28	22,2%	69	7	10,14%
CIP	Ciprofloxacine	235	37	16,2%	96	14	14,58%
CHL	Chloramphénicol	112	15	13,4%	43	4	9,30%
COL	Colistine	193	0	0%	89	0	0%
NIT	Nitrofurantoïne	153	75	49%	60	26	43,33%
FOS	Fosfomycine	103	16	15,5%	47	9	19,15%
SXT	Triméthoprime/ Sulfaméthoxazole	210	102	48,6%	105	42	40%

# **BIBLIOGRAPHIE**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2009;48(1):1-12.
2. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* 15 juin 2016;80(3):629-61.
3. RICHARD Cl. et GRIMONT F. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, In : LE MINOR (L). *Bactériologie médicale*, Paris : Flammarion, 1992, 427-31p.
4. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev.* oct 1998;11(4):589-603.
5. Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 1 mai 2017;41(3):252-75.
6. SEKHRI-ARAFI N. Fréquence et marqueurs épidémiologiques de *Klebsiella pneumoniae* dans les services à haut risque infectieux au niveau du CHU Benbadis de Constantine, Thèse pour l'obtention du grade de DOCTEUR EN SCIENCE, Université Mentouri de Constantine, Faculté des sciences de la nature et de la vie, Département de biochimie et de microbiologie; 2011.
7. V. JARLIER et E. RONCO. Infections urinaire à *Klebsiella pneumoniae* productrices de bêta-lactamase à spectre étendu chez les malades sondés : traitement par Augmentin, per-os. *Med Mal Infect.* 1993 ; 23, Special : 95 a 98.
8. Kabil S. Profil de sensibilité des bactéries aux antibiotiques au milieu extrahospitalier à la ville de Marrakech [Internet] [Thesis]. 2018 [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/16442>
9. Jondle CN, Gupta K, Mishra BB, Sharma J. *Klebsiella pneumoniae* infection of murine neutrophils impairs their efferocytic clearance by modulating cell death machinery. *PLOS Pathog.* 1 oct 2018;14(10):e1007338.
10. Aghamohammad S, Badmasti F, Solgi H, Aminzadeh Z, Khodabandelo Z, Shahcheraghi F. First Report of Extended-Spectrum Betalactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Among Fecal Carriage in Iran: High Diversity of Clonal Relatedness and Virulence Factor Profiles. *Microb Drug Resist Larchmt N.* mars 2020;26(3):261-9.
11. El Fertas-Aissani R, Messai Y, Alouache S, Bakour R. Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical specimens. *Pathol Biol (Paris).* oct 2013;61(5):209-16.
12. Abbott, SL. « *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Plesiomonas* et autres *Enterobacteriaceae* », dans PR Murray, EJ Baron, JH Jorgensen, ML Landry et MA Pfaller (Eds.), *Manuel de microbiologie clinique*, 9e éd. 698-711. 2007 Washington, États-Unis : ASM Press.
13. Le Minor Léon. *Bactériologie médicale* / [publié par] Léon Le Minor, Michel Véron. 2e édition. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 1989. xviii+1107.
14. Gueye O. Utilisation des méthodes biométrique dans l'identification de quelques bacilles à Gram négatif .P 22,24-28. 2007;
15. Olivia B. Épidémiologie et caractérisation moléculaire des souches de *Klebsiella oxytoca* isolées en 2006-2007 au CHU de Nantes. [S.l.]: [s.n.]; 2009.
16. Janda, JM et Abbott, SL., « Les genres *Klebsiella* et *Raoultella* », *The Enterobacteria*, 2e éd. 115-129. 2006 Washington, États-Unis : ASM Press. *Gut.* sept 2007;56(9):1331.

## BIBLIOGRAPHIE

17. Joseph L, Merciecca T, Forestier C, Balestrino D, Miquel S. From *Klebsiella pneumoniae* Colonization to Dissemination: An Overview of Studies Implementing Murine Models. *Microorganisms*. juin 2021;9(6):1282.
18. Rosenblueth M, Martínez L, Silva J, Martínez-Romero E. *Klebsiella variicola*, a novel species with clinical and plant-associated isolates. *Syst Appl Microbiol*. févr 2004;27(1):27-35.
19. Meatherall BL, Gregson D, Ross T, Pitout JDD, Laupland KB. Incidence, risk factors, and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Am J Med*. sept 2009;122(9):866-73.
20. Bernard joly, Alain reynaud. *Entérobactéries systématiques et méthodes de diagnostic*.
21. Carpenter JL. *Klebsiella pulmonary infections: occurrence at one medical center and review*. *Rev Infect Dis*. août 1990;12(4):672-82.
22. Najiby Kassis-Chikhani. *Klebsielle Pneumoniae pathogène nosocomial, résistance et virulence*. Thèse Pour l'obtention du grade de DOCTEUR. UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE; 2012.
23. Jean FRENEY , François RENAUD. *Précis de Bactériologie Clinique 2ème édition*.
24. Y Shao, et al ... 2010. Genome Subtractor: un outil basé sur le Web pour parallèle in silico soustractive analyse d'hybridation de plusieurs génomes bactériens *Nucleic Acids Res*. 38: W194 - W200.
25. Jiang Y, et al. 2010. Séquence de nucleotides complète de *Klebsiella pneumoniae* multirésistance pKP048 plasmide, portant blaKPC-2, blaDHA-1, qnrB4, et armA. *Antimicrob. Agents Chemother* 54: 3967-3969.
26. Galimand M, et al., 1997. Résistance Multidrug dans *Yersinia pestis* médiée par un plasmide transférable. *N. Engl. J. Med* 337:. 677-681.
27. Kone Koumba Diallo. 2010. *Frequence D'isolement Des Klebsiella Au Laboratoire De Bacteriologie Cvd Du Chu Gabriel Toure De 2002 A 2007*. Thèse Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie(Diplome D'etat).
28. Kradin RL, Mark EJ. *Pathology of Pulmonary Infection*. *Diagn Pathol Infect Dis*. 2018;143-206.
29. D.YALA, A.S. MERAD, D. MOHAMEDI, M.N. OUAR KORICH. *Classification et mode d'action des antibiotiques Médecine du Maghreb*. 2001;(91).
30. Mangin L. *Antibiotiques et résistances: enquête sur les connaissances et les comportements du grand public* . Thèse pour obtenir le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie. UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE PHARMACIE; 2016.
31. Demoré B, Grare M, Duva R. Chapitre 42 : Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. In: *Pharmacie Clinique et thérapeutique*. 5e édition. Elsevier Masson; 2018.
32. D.MOHAMMEDI. *Classification et mode d'action des antibiotiques*.
33. DR Jacques TANKOVIC. *Maladies infectieuses Antibiotiques antibactériens*. In: *LA REVUE DU PRATICIEN*. Service de bactériologie-virologie-hygiène, hôpital Henri-Mondor et université Paris-XII, 94010 Créteil Cede: Edition tsunami;
34. GAUDY-C+BUXERAUD-J. *Antibiotiques : Pharmacologie Et Thérapeutique*. Paris: Elsevier Masson; 2005. 270 p.

## BIBLIOGRAPHIE

35. Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 1999;43(4):727-37.
36. Carle S. La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ! *Pharmactuel* [Internet]. 2009 [cité 9 juin 2022];42. Disponible sur: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/977>
37. Pr. K. Rahal. Les antibiotiques. Office des publications universitaires.
38. BEVILACQUA S. Évaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des antibiotiques au CHU de Nancy. (Essai d'intervention contrôlé). thèse pour l'obtention du titre de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ. [École Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement).]; 2011.
39. Paul H. Roy. Dissémination de la résistance aux antibiotiques : le génie génétique à l'œuvre chez les bactéries *médecine/sciences* 1997; 13 : 927-33.
40. Veysiere A. La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019. 19 déc 2019;106.
41. Courvalin P, Leclercq R, Rice LB. *Antibiogram*. Portland, Or: ASM Press; 2009. 900 p.
42. Standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques a l'échelle nationale Algérie: Réseau Algérien de la Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques,. 8ème édition. 2020.
43. GADOU VICTOIRE. EPIDEMIOLOGIE MOLECULAIRE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE  $\beta$ LACTAMASES A SPECTRE ELARGI RESISTANTES AUX AMINOSIDES ET AUX FLUOROQUINOLONES DANS LE DISTRICT D'ABIDJAN, CÔTE D'IVOIRE. Thèse pour l'obtention du Titre de Docteur .Spécialité : Biologie Fonctionnelle et Moléculaire. Université Félix HOUPHOUET BOIGNY; 2019.
44. Soussy CJ. Résistance bactérienne aux antibiotiques. In: Lobel B, Soussy CJ, éditeurs. *Les infections urinaires* [Internet]. Paris: Springer; 2007 [cité 9 juin 2022]. p. 21-46. (Monographies en urologie). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-2-287-48617-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-2-287-48617-3_2)
45. Kaczmarek FM, Dib-Hajj F, Shang W, Gootz TD. High-Level Carbapenem Resistance in a *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolate Is Due to the Combination of blaACT-1  $\beta$ -Lactamase Production, Porin OmpK35/36 Insertional Inactivation, and Down-Regulation of the Phosphate Transport Porin PhoE. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2006;50(10):3396-406.
46. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2004;48(1):15-22.
47. Rasheed JK, Biddle JW, Anderson KF, Washer L, Chenoweth C, Perrin J, et al. Detection of the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase type 2 Carbapenem-hydrolyzing enzyme in clinical isolates of *Citrobacter freundii* and *K. oxytoca* carrying a common plasmid. *J Clin Microbiol.* 1 juin 2008;46(6):2066-9.
48. Weldhagen GF, Prinsloo A. Molecular detection of GES-2 extended spectrum Beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in Pretoria, South Africa. *Int J Antimicrob Agents.* juill 2004;24(1):35-8.
49. Grall N, Andremont A, Armand-Lefèvre L. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? *J Anti-Infect.* 1 juin 2011;13(2):87-102.
50. Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science.* 15 avr 1994;264(5157):382-8.

## BIBLIOGRAPHIE

51. Beauclerk AA, Cundliffe E. Sites of action of two ribosomal RNA methylases responsible for resistance to aminoglycosides. *J Mol Biol.* 20 févr 1987;193(4):661-71.
52. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health.* 28 août 2020;17(17):E6278.
53. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry.* 18 mars 2014;53(10):1565-74.
54. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJV. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol.* août 2014;22(8):438-45.
55. Ogawa W, Koterawasa M, Kuroda T, Tsuchiya T. KmrA multidrug efflux pump from *Klebsiella pneumoniae*. *Biol Pharm Bull.* mars 2006;29(3):550-3.
56. Castañeda-García A, Blázquez J, Rodríguez-Rojas A. Molecular Mechanisms and Clinical Impact of Acquired and Intrinsic Fosfomycin Resistance. *Antibiot Basel Switz.* 16 avr 2013;2(2):217-36.
57. Cambau E. and Guillard T. (2012). Antibactériens agissant sur la synthèse et la confirmation des acides nucléiques. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.,* 2012, 31 (1), 65-76.
58. Avril JL, Fauchère JL. *Bactériologie générale et médicale.* Paris: ELLIPSES; 2002. 368 p.
59. Nepal K, Pant ND, Neupane B, Belbase A, Baidhya R, Shrestha RK, et al. Extended spectrum beta-lactamase and metallo beta-lactamase production among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from different clinical samples in a tertiary care hospital in Kathmandu, Nepal. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 19 sept 2017;16(1):62.
60. Camara M, Ndiaye HD, Diallo AB, Karam F, Mbow M, Faye A, et al. Epidémiologie des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi dans un hôpital universitaire au Sénégal, 2011. *Rev Afr Malgache Rech Sci Santé [Internet].* 1 avr 2014 [cité 29 juin 2022];1(2). Disponible sur: <http://publication.lecames.org/index.php/sante/article/view/108>
61. Dirar MH, Bilal NE, Ibrahim ME, Hamid ME. Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and molecular detection of blaTEM, blaSHV and blaCTX-M genotypes among Enterobacteriaceae isolates from patients in Khartoum, Sudan. *Pan Afr Med J.* 3 nov 2020;37:213.
62. SIDIBE M. CARACTERISATION PHENOTYPIQUE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES SOUCHES D'*Escherichia coli* ET DE *Klebsiella spp* ISOLEES CHEZ LES HUMAINS, LES ANIMAUX ET DANS L'ENVIRONNEMENT AU LABORATOIRE RODOLPHE MERIEUX DE BAMAKO , Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie. UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES FACULTE DE PHARMACIE ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO; 2020.
63. Shahi A, Hasani A, Rezaee MA, Jafarabadi MA, Hasani A, Kafil HS, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase production among *K. pneumoniae* isolates and its concern on antibiotic susceptibility. *Microbiol Res [Internet].* 29 janv 2019 [cité 29 juin 2022];10(1). Disponible sur: <https://www.pagepress.org/journals/index.php/mr/article/view/7587>
64. DAFPE FM. SURVEILLANCE DE LA RESISTANCE AUX ANTIMICROBIENS DES SOUCHES DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ISOLEES AU LABORATOIRE RODOLPHE MERIEUX DE 2016 A 2017, THESE pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie. UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO; 2018.

## BIBLIOGRAPHIE

65. ARAFA N, SMATI F, SCHEFTEL JM, MEUNIER O. Caractérisation phénotypique et génotypiques de souches de *Klebsiella pneumoniae* subsp *pneumoniae* isolées à l'hôpital universitaire de Constantine, Algérie. *Sci Technol C*-N°30. déc 2009;pp.43-49.
66. Toudji AG, Djeri B, Karou SD, Tigossou S, Ameyapoh Y, Souza C de. Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi isolées au Togo et de leur sensibilité aux antibiotiques. *Int J Biol Chem Sci.* 2017;11(3):1165-77.
67. Van Laer F, Jansens H, Cauwenberg E. Quel impact de la pandémie de COVID-19 sur l'incidence des infections nosocomiales à l'UZA ? BULLETIN POUR LA PRÉVENTION ET LA MAÎTRISE DES INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS. *Nodo Info Vol XXVI N°1* - 2022.
68. Khayar Y. Comportement des enterobacteries isolees des urines vis-a-vis de l'amoxicilline – acide clavulanique l'imipeneme et l'ertapeneme [Internet] [Thesis]. 2011 [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/1841>
69. Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (AARN). Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques. 20ème Rapport d'évaluation (de janvier à décembre 2019). Edition 2021.
70. LABANI Y. Profil bactériologique et fréquence de résistance aux antibiotiques de l'infection du pied diabétique. Faculté de médecine et de pharmacie, Marrakech, Maroc.; 2016.
71. Ben Moussa A. Profil de sensibilité des entérobactéries aux fluoroquinolones au CHU de Rabat [Internet] [Thesis]. 2016 [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14955>
72. Ndip RN, Ntiege EA, Ndip LM, Nkwelang G, Akoachere JFTK, Nkuo AT. Antimicrobial Resistance of Bacterial Agents of the Upper Respiratory Tract of School Children in Buea, Cameroon. *J Health Popul Nutr.* déc 2008;26(4):397-404.
73. Ferreira RL, da Silva BCM, Rezende GS, Nakamura-Silva R, Pitondo-Silva A, Campanini EB, et al. High Prevalence of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Harboring Several Virulence and  $\beta$ -Lactamase Encoding Genes in a Brazilian Intensive Care Unit. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 [cité 29 juin 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.03198>
74. Makanera A, Sidibe S, Magassouba F, Camara A, Traore S, Bah M, et al. PROFIL DE SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE A L'HOPITAL DE L'AMITIE SINO-GUINEENNE DE KIPE/CONAKRY ANTIBIOTICSENSITIVITY PATTERNS OF KLEBSIELLAPNEUMONIAEAT THE CHINA-GUINEA- FRIENDSHIPHOSPITAL OF KIPÉ/CONAKRY. 18 mars 2021;
75. Tahou JE, Guessennd NK, Sokouri PD, Gbonon V, Konan F, Kouadio J, et al. Antimicrobial Resistance of *Klebsiella pneumoniae* -ESBL Producing Strains Isolated from Clinical Specimens in Abidjan (Cote de Ivoire). *Microbiol Res J Int.* 8 juin 2017;1-7.
76. organisation mondiale de la santé, « Résistance aux antibiotiques », [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
77. Cattoir V, Denis F, Martin C, Ploy MC, Poyart C. Bactériologie médicale: Techniques usuelles. Elsevier Health Sciences; 2016. pp 30-32 317-318.
78. Prince CP. Practical Manual of Medical Microbiology. 1er édition. Jaypee Brothers Medical Publisher (P) Ltd.: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2009. 300 p.

## BIBLIOGRAPHIE

79. ETEST® [Internet]. bioMérieux France. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/etestr>
80. VITEK® 2 [Internet]. bioMérieux France. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/vitekr-2>

## RÉSUMÉ

*Klebsiella pneumoniae* est une entérobactérie Gram négatif commensale de l'organisme et considérée comme un agent pathogène responsable d'infections variées telles que les infections respiratoires communautaires, d'infections opportunistes chez des malades hospitalisés et surtout d'infections nosocomiales. C'est une bactérie multirésistante par excellence par l'acquisition de nouveaux mécanismes de résistance.

Cette étude a pour objectifs l'isolement des souches de *Klebsiella pneumoniae*, l'évaluation et l'étude de son profil de résistance aux antibiotiques et la détermination des phénotypes de résistance aux antibiotiques via l'étude des mécanismes de résistance.

Notre étude porte sur les résultats bactériologiques enregistrés sur les deux ans 2020-2021 et sur les 38 souches isolées pendant la période janvier – mars 2022. La fréquence d'isolement est considérable pour cette espèce, avec un taux élevé dans les prélèvements urinaires et les services les plus concernés étaient les services d'urgences. On note une résistance importante à la majorité des antibiotiques utilisés. 19 souches de *klebsiella pneumoniae* sont productrices de beta-lactamase à spectre étendu (BLSE) soit 50% sont identifiées et 1 seule souche productrice de carbapénèmase qui correspond à 2,63%.

Il convient donc de souligner que l'émergence de ces bactéries multirésistantes reste un problème majeur de santé pouvant limiter les options du traitement de ce type d'infections.

Enfin, des stratégies préventives doivent être mise en place telles qu'une surveillance régulière des mécanismes de résistance et l'usage plus rationnel des antibiotiques et une hygiène hospitalière adéquate, surtout le lavage des mains pour limiter la transmission principalement manuportée de *K.p.*

## ABSTRACT

*Klebsiella pneumoniae* is a Gram-negative enterobacteria commensal to the body and considered as a pathogen responsible of various infections such as community-acquired respiratory infections, opportunistic infections for hospitalized patients and especially nosocomial infections. It is a multi-resistant bacterium, particularly by the acquisition of new resistance mechanisms.

The objectives of this study are: the isolation of *Klebsiella pneumoniae* strains, the evaluation, the study of antibiotic resistance profile and the determination of antibiotic resistance phenotypes via the study of resistance mechanisms.

Our study focuses on bacteriological results recorded over the last two years (2020-2021) and on the 38 strains isolated during the period between January - March 2022. The frequency of isolation is considerable for this species, with a high rate in urine samples and the services most concerned were the emergency services. Significant resistance to the majority of antibiotics used was noted. 19 strains of *klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL), i.e. 50%, were identified and only 1 strain producing carbapenemase, which corresponds to 2.63%.

It should be emphasized that the emergence of these multi-resistant bacteria remains a major health problem that may limit the treatment options for this type of infection.

Finally, preventive strategies must be put in place such as regular monitoring of resistance mechanisms and more rational use of antibiotics and adequate hospital hygiene, especially hand washing, to limit the transmission of *K.p*