



Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie  
Département des sciences de la nature et de la vie

# MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Microbiologie appliquée

Réf. : .....

---

Présenté et soutenu par :

**Nardjis AMRAOUI**

Le : samedi 3 juillet 2021

## Thème

# L'évolution de la résistance aux antibiotiques de *K.pneumoniae* en Algérie

---

### Jury :

Mme. Souad BABA ARBI	MCB	Université de Biskra	Président
Mme. Widad BOUGUENOUN	MCB	Université de Biskra	Rapportrice
M. Hebal Hakim	MCB	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2020 - 2021

*Remerciements*

*Merci a Dieu Le tout puissant*

*Qui m'a doté de volonté, du courage, de force et de  
patience pour pouvoir continuer dans les moments les  
plus difficiles*

*Je remercie madame Widad Bouguenoun d'avoir*

*Accepté de*

*Diriger ce travail, pour sa patience et surtout ses*

*Judicieux conseils*

*Que dieu vous bénisse et vous accorde santé et bien-etre*

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail*

*A mes chers parents, Pour leurs soutiens constants, leurs  
amours et leurs mots d'encouragement  
qui m'ont permis de me rendre ici aujourd'hui  
En ce jour votre fille espérée réaliser l'un de vos plus  
grands rêves et couronner vos années de sacrifice et  
d'espoir.*

*Que Dieu leur procure bonne santé et longue vie*

*A mes sœurs Djihane, Dalia, Narimene et Ikram*

*A mon frère Abd-el-Alim et sa femme et sa fille Inas*

*Qui m'a donné toute la force et l'espoir pour accomplir ce  
travail*

*A tous mes amis (es)*

*Et a tous ce qui ont contribué de près ou de loin pour que  
ce projet soit possible*

*Nardjis*

## Sommaire

Liste des Tableaux .....	I
Liste des Figures .....	II
Liste des abréviations .....	III
Introduction .....	1

### Première partie: Synthèse bibliographique

#### Chapitre 1. Généralité sur *K.pneumoniae*

1.1	Taxonomie .....	2
1.2	L'habitat .....	2
1.3	Caractère bactériologique .....	2
1.3.1	Caractères morphologiques et cultureux .....	2
1.3.2	Caractères biochimiques .....	3
1.3.3	Caractères antigéniques .....	3
1.4	Pouvoir pathogène: .....	3

#### Chapitre 2. La résistance de *K.pneumoniae* aux antibiotiques

2.1.	Antibiotique .....	4
2.2.	Classification des antibiotiques et leur mode d'action.....	4
2.2.1.	Les antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne .....	4
2.2.2.	Les antibiotiques qui ciblent la membrane plasmique .....	5
2.2.3.	Les antibiotiques qui ciblent les ribosomes .....	5
2.2.4.	Les antibiotiques qui ciblent l'ARN .....	5
2.2.5.	Les antibiotiques qui ciblent l'ADN .....	5
2.3.	La résistance aux antibiotiques .....	8
2.3.1.	Résistance naturelle.....	8
2.3.2.	Résistance acquise.....	8
2.4.	Mécanisme de résistance aux l'antibiotiques .....	8
2.4.1.	Mécanisme non enzymatique.....	8
2.4.1.1.	Imperméabilité .....	8
2.4.1.2.	Excrétion de l'antibiotique par un mécanisme d'efflux .....	9
2.4.1.3.	Modification de la cible .....	9
2.4.2.	Mécanisme enzymatique .....	9

## **Deuxième partie: Partie expérimentale**

### **Chapitre 3. Matériel et Méthodes**

3.1. Sélection des données.....	10
3.2. La zone d'échantillonnage.....	10
3.3. Collecte d'échantillons.....	10
3.4. Isolement des souches.....	11
3.5. Identification des souches.....	11
3.5.1. Tests d'orientation.....	11
3.5.2. Identification biochimique.....	12
3.5.3. Identification des souches par spectrométrie de masse MALDI-TOF.....	12
3.6. L'étude de la résistance aux l'antibiotique.....	12
3.6.1. Technique de diffusion sur milieu gélosé.....	12
3.6.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI).....	14
3.7. La recherche phénotypique des mécanismes de résistance aux antibiotiques.....	15

### **Chapitre 4. Résultats et Discussion**

4.1. Isolement des souches.....	16
4.2. Identification des souches.....	17
4.2.1. 1. Identification biochimique.....	17
4.2.2. L'identification par MALDI-TOF.....	18
4.3. La répartition des isolats.....	18
4.3.1. La répartition des isolats selon le type de prélèvement.....	18
4.3.2. La répartition des isolats selon le sexe.....	20
4.3.3. La répartition des isolats selon l'âge.....	20
4.4. Etude de la résistance aux antibiotiques.....	21
4.4.1. Antibiogramme par diffusion de disques sur un milieu gélosé.....	21
4.4.2. Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI).....	24
4.5. Les mécanismes phénotypiques de la résistance aux antibiotiques.....	26
<b>Conclusion.....</b>	<b>30</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>31</b>
<b>Annexes</b>	
<b>Résumés</b>	

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1.</b> Caractères d'identification des espèces du genre <i>Klebsiella</i> .....	3
<b>Tableau 2.</b> Classification des antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne .....	5
<b>Tableau 3.</b> Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes .....	6
<b>Tableau 4.</b> L'échantillonnage des isolats de <i>K.pneumoniae</i> .....	10
<b>Tableau 5.</b> Les antibiotiques utilisés pour déterminer le profil de sensibilité d' <i>K.pneumoniae</i> .....	13
<b>Tableau 6.</b> Les nombres des isolats selon le type de prélèvement .....	17
<b>Tableau 7.</b> Nombre des isolats producteurs de BLSE .....	27

## Liste des Figures

<b>Figure 1.</b> Cibles des principaux antibiotiques .....	4
<b>Figure 2.</b> La répartition des souches selon la nature des prélèvements .....	17

## Liste des abréviations

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**API 20E** : Analytical profile index 20E (E= Entérobactéries)

**ARN** : Acide Ribonucléique

**BLSE** : Béta-lactamase à spectre étendu

**C2G**: Céphalosporine de deuxième génération

**C3G**: Céphalosporine de troisième generation

**CA-SFM**: Comité de l'antibiogramme de la société française de Microbiologie

**CLSI**: Clinical and Laboratory Standard Institute

**CMI**: Concentration Minimal Inhibitrice

**EDTA**: Ethylenediaminetetraacetic Acid

**EMB**: Eosine bleu de méthylène

**EUCAST**: The European comity on antibiotic susceptibility testing

**IND**: Indole

**K**: antigène capsulaire

**K.E.S**: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*

**KPC**: *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase

**LDC**: Lysine Décarboxylase

**LPS**: Lipopolysaccharide

**MCNPT**: Modified Carba NP Test

**MHT**: Modified Hodge Test

**MALDI-TOF**: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-Of-Flight Mass Spectrometry

**MCNPT**: Modified Carba NP Test

**NCCLS**: National Committee for Clinical Laboratory Standards

**NDM**: New Delhi metallo-  $\beta$ -lactamase

**O**: Antigène somatique

**ODC:** Ornithine Decarboxylase

**OXA-48:** Oxacillinase (carbapénémase)

**PCDDT:** Phenotypic Cofirmatory Disc Diffusion Test

**PLP:** Protéines de Liaison aux Pénicillines

**SHV:** Sulfhydryl variable

**Subsp:** Sous-espèce

**TEM:** Temoniera: nom du malade chez qui la première souche a été isolée

**VIM:** Verona Imipéménase (carbapénémase)

**VP:** Voges-Proskauer

**Zn+2:** Zinc

---

# **Introduction**

---

## Introduction

*Klebsiella pneumoniae* est une entérobactérie qui appartient au genre *Klebsiella* qui fait partie du groupe K.E.S. (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*) doté d'une grande importance dans l'hospitalisme infectieux (Abid *et al.*, 2007).

Ce sont des bactéries qui colonisent le tube digestif, on les trouve chez l'homme et dans de nombreuses espèces animales. Dans les pays à faible niveau d'hygiène, les eaux consommées par la population peuvent être contaminées par des bactéries fécales. Elles se comportent généralement comme des bactéries opportunistes souvent impliquées dans les infections nosocomiales, en particulier urinaire et peut aussi provoquer des pneumopathies communautaires sur un terrain fragilisé. (Sidibé, 2020).

*K.pneumoniae* devient de plus en plus résistantes aux antibiotiques. (Mshana, 2013). Les infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques sont associées à une morbidité et à une mortalité importante dans le monde entier. (Sheu *et al.*, 2019).

Le problème majeur de la prise en charge des infections nosocomiales est l'émergence d'entérobactérie productrice de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). Ces enzymes, décrites pour la première fois en 1983 en Allemagne à partir de souches de *K.pneumoniae* et *Serratia marcescens*, ont été rapportées à travers le monde et s'étendent à différentes espèces d'entérobactéries. Les BLSE sont des enzymes transférables à médiation plasmidique qui inactivent les oxyimino- $\beta$ -lactamines (céfotaxime, ceftazidime, aztréonam). (Camara *et al.*, 2011).

Les infections à *K.pneumoniae* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) représentent une cause importante de morbidité et de mortalité en milieu hospitalier. (Arafa *et al.*, 2009)

La résistance aux antibiotiques, bien que n'étant pas un nouveau phénomène, est actuellement un problème majeur de santé publique dans le monde. (Rolain et Berrazeg, 2014). C'est ce qui nous a encouragé à faire cette étude, dont l'objectif est d'étudier l'évolution de la résistance aux antibiotiques des de *K.pneumoniae* d'origine clinique, isolées à partir des différents hôpitaux en Algérie.

---

# **Partie 1**

## **Synthèse bibliographique**

---

---

**Chapitre 1**  
**Généralité sur**  
***K.pneumoniae***

---

## 1.1 Taxonomie

Domaine: *Eubacteria*

Phylum: *Proteobacteria*

Classe: *Gamma Proteobacteria*

Ordre: *Enterobacteriales*,

Famille: *Enterbacteriaceae*,

Genre: *Klebsiella*

Espèce: *Klebsiella pneumoniae* (Camille, 2006)

*K.pneumoniae* comportant trois sous-espèces: *Klebsiella pneumoniae subsp.pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae subsp. rhinoscleromatis*, *Klebsiella pneumoniae subsp. Ozaenae*. (Freney *et al.*, 2007; Lagha, 2015)

## 1.2 L'habitat

*K.pneumoniae* est une espèce isolée dans l'environnement à partir d'échantillons de sol, d'eaux de surface, d'eaux usées, de végétaux, et de muqueuses des mammifères, en particulier de la flore fécale. Chez l'homme, cette espèce est isolée des selles chez 30% des individus et isolée dans certaines circonstances pathologiques communautaires et nosocomiales. (Freney *et al.*, 2007)

## 1.3 Caractère bactériologique

### 1.3.1 Caractères morphologiques et culturels

*K. pneumoniae* sont des bactéries en bâtonnets à Gram négatif, bacille immobiles, aéro-anaérobie. Disposées individuellement, par paire ou courtes chaînes, et il est légèrement plus court que les autres membres des *entérobacteriaceae*. (Jabar *et al.*, 2021; Lagha, 2015)

*K. pneumoniae* se développe sur les milieux de culture d'isolement pour entérobactéries à savoir Drigalski, Hektoen, Mac Conkey, Eosine bleu de méthylène (EMB), après une incubation de 18 à 24 h à 37 °C. Sur gélose, les colonies de type mucoïde ont un aspect caractéristique. Bactéries non sporolées, Elles sont volumineuses avec un diamètre de 3 à 4 mm, bombées, brillantes, opaques et parfois filantes à l'anse de platine. En milieu liquide (bouillon nutritif, eau peptonée), elles forment un dépôt muqueux et une colorette visqueuse en surface. (Lagha, 2015; Gadou, 2019)

### 1.3.2 Caractères biochimiques

*K. pneumoniae* c'est une bactérie aéro-anaérobies, ayant un métabolisme respiratoire et fermentative, fermentant le glucose avec production de gaz, oxydase négative et catalase positive. (Sidibé, 2020)

Les caractères biochimiques différentiels du genre *Klebsiella* présents dans le tableau 1.

**Tableau 1.** Caractères d'identification des espèces du genre *Klebsiella* (Freney *et al.*, 2007)

Test	<i>K.pneumoniae</i>		
	<i>Subsp.pneumoniae</i>	<i>Subsp.ozaenae</i>	<i>Subsp.rhinoscleromatis</i>
IND	-	-	-
ODC	-	-	-
LDC	+	V	-
VP	+	-	-

V: variable

### 1.3.3 Caractères antigéniques

*K.pneumoniae* possède des antigènes communs avec ceux portés par les autres entérobactéries excepté l'antigène flagellaire du fait de son immobilité. Les antigènes présents sont: (Gadou, 2019)

- Les antigènes O ou somatiques : correspondent aux polysides fixés sur les lipopolysaccharides (LPS). (Gadou, 2019)
- Les antigènes capsulaires (K) : qui sont de nature polysaccharidiques. (Gadou, 2019)
- Les antigènes d'adhérence : appelés aussi fimbriae de nature protéique qui sont constitués de flagellines. (Gadou, 2019)

### 1.4 Pouvoir pathogène:

*K.pneumoniae* est responsable d'infections communautaires et des infections nosocomiales. Parmi les infections communautaires, *K.pneumoniae* est responsable d'infections broncho-pulmonaires incluant les pneumonies lobaires nécrosantes, les abcès pulmonaires, les pleurésies purulentes. Cette espèce est également responsable d'infection intra-abdominal, et est isolée de mal perforant plantaire. C'est surtout actuellement un agent d'infection nosocomiale responsable d'infection urinaire sur sonde, de bactériémies, de pneumonies, d'infections de sites opératoires et d'infections néonatales. (Freney *et al.*, 2007)

---

**Chapitre 2**  
**La résistance de**  
***K.pneumoniae* aux**  
**antibiotiques**

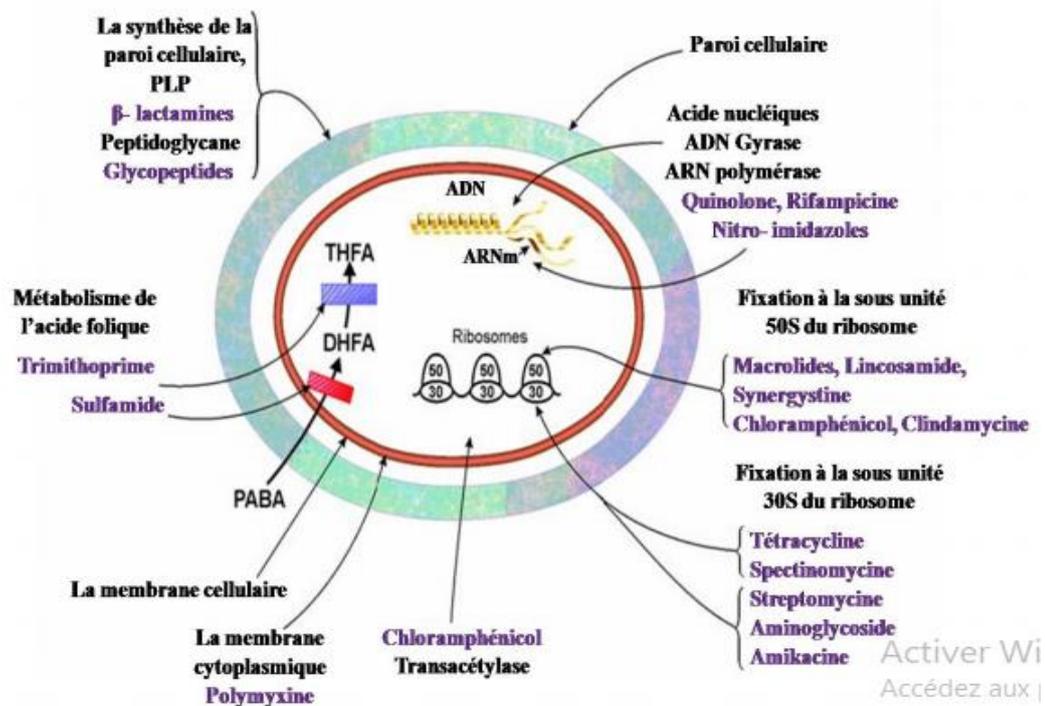
---

## 2.1. Antibiotique

A l'origine, le mot « antibiotique » désigne tout produit microbien qui, même à de très faibles concentrations, inhibe ou tue certains micro-organismes. On l'emploie maintenant dans un sens plus large qui inclut, en outre, toute substance synthétique ou semi-synthétique dotée de ces propriétés. (Singleton, 2005)

## 2.2. Classification des antibiotiques et leur mode d'action

Les différents antibiotiques exploités en médecine thérapeutique peuvent être classés par famille chimique et par leurs modes d'action. Les cibles décrites jusqu'à présent sont la paroi, la membrane, l'acide nucléique et les ribosomes des micro-organismes. (Moroh, 2013) Cependant, chaque famille possède son site d'action propre **Fig.1.** (Bouguenoun, 2016)

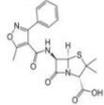
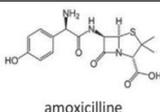
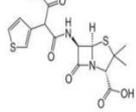
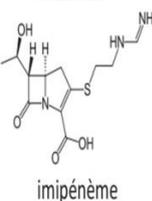
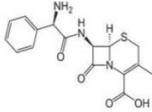
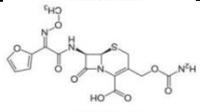
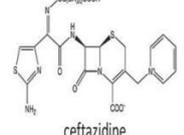
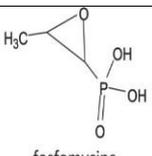


**Figure 1.** Cibles des principaux antibiotiques (Bouguenoun, 2016)

### 2.2.1. Les antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne

La paroi bactérienne est une structure rigide composée de peptidoglycane. Trois modes d'action sont utilisés par les antibiotiques présentés par le Tableau 2. (Moroh, 2013)

**Tableau 2.** Classification des antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne (Moroh, 2013)

Mode d'action	Famille	Sous famille	Exemple	Spectre d'action
Inhibiteurs de la transpeptidase	Pénicillines	Pénicilline G		Germe à Gram positif
		Pénicilline M	 oxacilline	Germes à Gram positif
		Pénicilline A	 amoxicilline	Germe à Gram positif et à Gram négatif
		Carboxypénicillines Uréidopénicilline amidopénicillines	 Ticarcilline	Germes à Gram positif et à Gram négatif y compris <i>Pseudomonas</i>
		Carbapénèmes	 imipénème	Germes à Gram positif et à Gram négatif y compris <i>Pseudomonas</i> , entérocoques et anaérobie
	Céphalosporines	Première génération	 cefalexine	Germes à Gram positif et à Gram négatif
		Deuxième génération	 cefuroxime	Germes à Gram positif et à Gram négatif
		Troisième génération	 ceftazidime	Germes à Gram positif et à Gram négatif y compris <i>Pseudomonas</i>
	Inhibiteurs de la polymérisation du peptidoglycane	Glycopeptides		Vancomycine
Inhibiteurs de la formation d'acide N-Acétyle Muramique	Fosfomycine		 fosfomycine	Germes à Gram positif et à Gram négatif

### 2.2.2. Les antibiotiques qui ciblent la membrane plasmique

#### ➤ Polymyxines

Elles se fixent sur les membranes bactériennes (en particulier la membrane externe des bactéries à gram négatif) et les désorganisent. L'antibiotique le plus utilisé est la colistine. n'est pas absorbée par voie digestive. En dehors des indications digestives, elle est administrée par voie parentérale. Sa toxicité est surtout rénale. (Nauciel et Vildé, 2005)

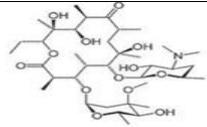
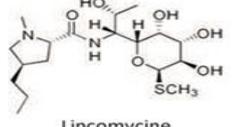
#### ➤ Nitrofuranes

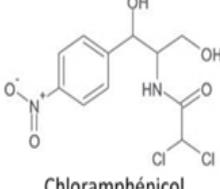
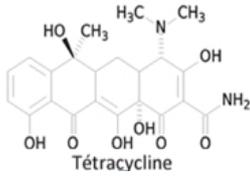
Ce sont des produits ayant un large spectre, administrés *per os*. Lanitrofurantoïne est utilisée exclusivement dans les infections urinaires. (Nauciel et Vildé, 2005)

### 2.2.3. Les antibiotiques qui ciblent les ribosomes

La plupart des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes interfèrent avec la synthèse protéique en induisant des erreurs de synthèse ou en inhibant cette synthèse. Les familles des antibiotiques concernées ainsi que leur mode d'actions sont présentées par le Tableau 3. (Moroh, 2013)

**Tableau 3.** Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes  
(Moroh, 2013)

Mode d'action	Famille	Sous famille	Exemple	Spectre d'activité
Inducteur d'erreurs de decodage		aminosides	 Netilmicine	Germe à Gram positif (sauf <i>streptocoques</i> ) et à Gram négatif
Inhibition de l'élongation par le site P	Macrolides, Lincosamides Synergistines (MLS)	Macrolides	 Erythromycine	Germe à Gram positif et négatif sauf <i>Enterobacter</i> et <i>Pseudomonas</i>
		Lincosamides	 Lincomycine	
		Synergistines	 Lincomycine	

Inhibition de l'activité de la peptidyl transferase	Phénicoles		 <p>Chloramphénicol</p>	Germe à Gram positif et négatif y compris <i>Neisseria</i> , <i>streptocoque</i> , <i>Haemophilus</i> et <i>Salmonelle</i>
Inhibition de la fixation de l'ARN de transfert	Cyclines		 <p>Tétracycline</p>	

#### 2.2.4. Les antibiotiques qui ciblent l'ARN

L'inhibition de la synthèse d'ARN est représentée par la rifamycine qui inhibe la transcription dépendante de l'ADN en se liant à la sous-unité  $\beta$  de l'ARN polymérase, dans le canal polymérase-ADN où émerge l'ARN nouvellement produit, bloquant ainsi la synthèse de l'ARNm en empêchant l'allongement de l'ARN. (Shallouf, 2018).

#### 2.2.5. Les antibiotiques qui ciblent l'ADN

##### ➤ Sulfamides et triméthoprime

Les sulfamides sont des analogues de l'acide para-aminobenzoïque. Ils inhibent la synthèse des folates en inhibant la dihydroptérate synthétase. Ils ont été les premiers agents antimicrobiens utilisés. (Nauciel et Vildé, 2005)

Le triméthoprime inhibe la synthèse des folates en inhibant la dihydrofolate réductase c'est un agent antibactérien à large spectre. (Nauciel et Vildé, 2005)

##### ➤ Quinolones

Elles inhibent des topoisomérases, enzymes intervenant dans la conformation de l'ADN, et plus particulièrement la topoisomérase II (ou ADN gyrase) et la topoisomérase IV elles se fixent sur le complexe formé par la topoisomérase et l'ADN. (Nauciel et Vildé, 2005)

##### ➤ Nitro-imidazoles

Le métronidazole est la molécule la plus employée. Cette molécule, utilisée initialement comme antiparasitaires, libère dans les bactéries anaérobies des dérivés très réactifs qui provoquent des coupures de l'ADN. (Nauciel et Vildé, 2005)

### **2.3. La résistance aux antibiotiques**

#### **2.3.1. Résistance naturelle**

*K.pneumoniae* produit naturellement des bêta-lactamases. Cette enzyme est alors présente dans l'espace périplasmique de la bactérie et conduit à la destruction d'antibiotiques comme les pénicillines A, avant que ceux-ci ne puissent atteindre leur cible bactérienne ; Les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes aux aminosides car le passage des aminosides à travers la membrane cytoplasmique nécessite un système de transport actif absent chez les anaérobies.(Sidibé, 2020)

#### **2.3.2. Résistance acquise**

*K. pneumoniae* a toujours joué un rôle majeur dans l'apparition et/ou la dissémination des mécanismes de résistance, en particulier vis-à-vis des  $\beta$ -lactamines. Ainsi, ces bactéries ont été pionnières pour les résistances aux aminosides. A partir des années 1980, *K.pneumoniae* a largement contribué à la dissémination hospitalière des  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) qui leur confèrent une résistance aux céphalosporines de 3eme génération (C3G). Plus récemment, cette espèce occupe une position importante dans l'émergence et la dissémination de certaines enzymes conférant la résistance aux carbapénèmes (KPC, OXA-48). Lorsque l'on fait un bilan des nouvelles  $\beta$ -lactamases décrites depuis 1983, *K.pneumoniae* est dans 80% des cas l'hôte chez qui ont été découvertes ces nouvelles enzymes (de type TEM, SHV ou de la classe C). Lorsqu'elle n'est pas le premier hôte, on retrouve très fréquemment cette espèce comme responsable de la diffusion épidémique de nouvelles enzymes comme les métallo-enzymes de type VIM et NDM-1. (Belbel, 2013)

### **2.4. Mécanisme de résistance aux l'antibiotiques**

#### **2.4.1. Mécanisme non enzymatique**

##### **2.4.1.1. Imperméabilité**

La membrane externe de *K. pneumoniae* est formée entre autre de lipopolysaccharide (LPS) dont la structure est hydrophile grâce à ses charges électriques de surface et très compacte en profondeur grâce à ses acides gras insaturés. Cette organisation explique une résistance naturelle aux antibiotiques hydrophobes et/ou de masse moléculaire élevée (pénicillines G, V et M, macrolides, rifampicine, acide fusidique et glycopeptides).

Les porines permettent des échanges par diffusion passive de nutriments et d'autres substances entre le périplasme et le milieu extérieur. Les  $\beta$ - lactamines hydrophiles peuvent

également traverser la membrane externe en empruntant les porines OmpK36, OmpD et Omp36 chez *K. pneumoniae*. (Belbel, 2013)

#### **2.4.1.2. Excrétion de l'antibiotique par un mécanisme d'efflux**

Ce sont des pompes métaboliques assurant l'expulsion active des produits toxiques comme les antibiotiques, en utilisant une force proton-motrice. En cas d'hyper expression, ces systèmes entraînent une résistance généralement à bas niveau et croisée, à différentes familles d'antibiotiques. L'implication des systèmes d'efflux dans la résistance aux  $\beta$ -lactamines a été clairement identifiée dans plusieurs études en particulier chez *K. pneumoniae*. Cependant ce type de mécanisme touchant préférentiellement la céfoxitine et les C2G semble difficile à distinguer du point de vue phénotypique des résistances par modification des porines (Lagha, 2015; Bouguenoun, 2016)

#### **2.4.1.3. 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* (Belbel, 2013)

#### **2.4.2. Mécanisme enzymatique**

La production d'enzymes inactivatrices est le principal mécanisme de résistance de *K. pneumoniae* aux  $\beta$ -lactamines. Le processus enzymatique repose sur un résidu sérine actif chez les enzymes les plus fréquentes ou sur un ion métallique  $Zn^{2+}$ . Dans les deux cas, l'inactivation des  $\beta$ -lactamines est due à l'ouverture du cycle  $\beta$ -lactame au niveau de la liaison amide, selon une réaction d'hydrolyse suite à l'activation d'une molécule d'eau. (Belbel, 2013)

---

# **Partie 2**

# **Partie expérimentale**

---

---

# **Chapitre 3**

## **Matériel et Méthodes**

---

### 3.1. Sélection des données

Des articles scientifiques pertinents sur la résistance de *K.pneumoniae* ont été téléchargés de divers sites Web comme Google Scolaire, Système National de Documentation en Ligne (SNDL). Environ 16 des articles scientifiques ont été sélectionnés pour faire la partie : revue de synthèse.

### 3.2. La zone d'échantillonnage

*K.pneumoniae* ont été collectées aux différents hôpitaux d'Algérie, à Alger (Messai *et al.* (2008); El Fertas-Aissani *et al.* (2013); Aggoune *et al.* (2014), à Constantine Arafa *et al.*, (2009); Zenati *et al.* (2017), à Ain M'lila Bouzenoune *et al.* (2009), à Annaba Meradi *et al.* (2011); Belbel *et al.* (2014) ; Belbel *et al.* (2018), à Tlemcen Bellifa *et al.* (2013), à Khemis Miliana Mostefa Sari et Djebli (2014), à Bejaia Gharout-Sait *et al.* (2015); Zenati *et al.*, 2017), à Guelma Bouguenoun *et al.* (2016), à Ouargla Yagoubat *et al.* (2017), à Sétif Zenati *et al.* (2017), à Tizi-Ouzou Bariz *et al.* (2019), à Oran Benbrahim *et al.* (2021).

### 3.3. Collecte d'échantillons

Le tableau suivant représente les années et la région d'isolement des isolats dans chaque étude.

**Tableau 4.** L'échantillonnage des isolats de *K.pneumoniae*

Référence	Année d'isolement	Région d'isolement
(Messai <i>et al.</i> , 2008)	NE	Algérie
(Arafa <i>et al.</i> , 2009)	2002-2004	Constantine
(Bouzenoune <i>et al.</i> , 2009)	2006-2007	Ain M'lila
(Meradi <i>et al.</i> , 2011)	2006-2007	Annaba
(Bellifa <i>et al.</i> , 2013)	NE	Tlemcen
(El Fertas-Aissani <i>et al.</i> , 2013)	NE	Algérie
(Aggoune <i>et al.</i> , 2014)	2011	Algérie
(Belbel <i>et al.</i> , 2014)	2010-2011	Annaba
(Mostefa Sari et Djebli, 2014)	2012	Khemis Miliana
(Gharout-Sait <i>et al.</i> , 2015)	2005-2010	Bejaia

(Bouguenoun <i>et al.</i> , 2016)	2014	Guelma
(Yagoubat <i>et al.</i> , 2017)	2014-2015	Ouargla
(Zenati <i>et al.</i> , 2017)	2012-2014	Sétif, Bejaia, Constantine
(Belbel <i>et al.</i> , 2018)	2017	Annaba
(Bariz <i>et al.</i> , 2019)	2013-2014	Tizi-Ouzou
(Benbrahim <i>et al.</i> , 2021)	2017-2018	Oran

NE : non-enregistré

### 3.4. Isolement des souches

D'après Mostefa Sari et Djebli (2014). les souches de *K.pneumoniae*, ont été isolées sur la gélose nutritive, milieu Hektoen, gélose au sang fris, et gélose au sang cuit

Chez Bariz *et al.* (2019). Les souches ont été isolées seulement sur gélose Hektoen

D'autre part, Belbel *et al.* (2014) ; Bouguenoun *et al.* (2016) ; Yagoubat *et al.* (2017) ; Zenati *et al.* (2017) ; Benbrahim *et al.* (2021), ont utilisé un autre milieu pour isolement c'est le milieu de MacConkey.

Ensuite, les boites de Pétri de différent milieu de culture ont été incubée à 37°C pendant 24h.

Les autres chercheur comme (Messai *et al.*, 2008 ; Arafa *et al.*, 2009 ; Bouzenoune *et al.*, 2009 ; Meradi *et al.*, 2011 ; Bellifa *et al.*, 2013 ; El Fertas-Aissani *et al.*, 2013 ; Aggoune *et al.*, 2014 ; Gharout-Sait *et al.*, 2015 ; Belbel *et al.*, 2018), n'ont pas mentionné le milieu de culture qu'ils ont utilisé.

### 3.5. Identification des souches

#### 3.5.1. Tests d'orientation

Après l'isolement des souches, ces derniers ont été examinés macroscopiquement (forme des colonies) et microscopiquement par la coloration de Gram Bouguenoun *et al.* (2016); Bellifa *et al.* (2013); Benbrahim *et al.* (2021).

Les autres études n'ont pas mentionné cette partie.

### 3.5.2. Identification biochimique

Selon les études de (Messai *et al.*, 2008 ; Arafa *et al.*, 2009 ; Belbel *et al.*, 2011 ; Bellifa *et al.*, 2013 ; Gharout-Sait *et al.*, 2015 ; Bouguenoun *et al.*, 2016 ; Zenati *et al.*, 2017 ; Belbel *et al.*, 2018 ; Bariz *et al.*, 2019), les isolats ont été identifiés à l'aide d'un système API 20 E. Pour effectuer des tests biochimiques permettant l'identification de *K.pneumoniae* en étudiant leur métabolisme enzymatique.

### 3.5.3. Identification des souches par spectrométrie de masse MALDI-TOF

D'après Belbel *et al.* (2014); Bouguenoun *et al.* (2016); Yagoubat *et al.* (2017) ; Zenati *et al.* (2017); Belbel *et al.* (2018) ; Bariz *et al.* (2019), l'identification des isolats a été confirmé par le temps de désorption /ionisation laser assisté par matrice spectrométrique de masse en vol (MALDI-TOF/MS). (MALDI = Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation) et un analyseur à temps de vol (TOF = Time-Of-Flight mass spectrometry).

## 3.6. L'étude de la résistance aux l'antibiotique

### 3.6.1. Technique de diffusion sur milieu gélosé

Le test de sensibilité aux antibiotiques ont été réalisés selon le disque standard de sensibilité aux antibiotiques méthode de diffusion sur gélose Mueller-Hinton (bioMérieux) avec 0.5 MacFarland diluée à  $10^7$  bactéries/ml (La sensibilité des isolats ont été déterminée à l'aide de disques antibiotiques (bio-Rad, Paris, France) tel que décrit par le comité Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM, 2014).( Messai *et al.*, 2008 ; Meradi *et al.*, 2011; El Fertas-Aissani *et al.*, 2013; Belbel *et al.*, 2014; Bouguenoun *et al.*, 2016; Yagoubat *et al.*, 2017),

D'autre part, interprété selon les recommandations du NCCLS Arafa *et al.* (2009); Bouzenoune *et al.* (2009).

Pour Bellifa *et al.* (2013); Aggoune *et al.* (2014) et Bariz *et al.* (2019); Benbrahim *et al.* (2021). Le test d'antibiotiques décrit par l'institut des normes cliniques et de laboratoire (CLSI, 2014).

En revanche, Le test décrite par le comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST, 2013) (Gharout-Sait *et al.*, 2015 ; Yagoubat *et al.*, 2017 ; Zenati *et al.*, 2017; Belbel *et al.*, 2018 ; Bariz *et al.*, 2019).

Le tableau suivant montre les antibiotiques utilisée pour les chercheurs utilisée la méthode de diffusion sur milieu Muller Hinton (Messai *et al.*, 2008 ; Arafa *et al.*, 2009 ; Bouzenoune *et al.*, 2009 ; Meradi *et al.*, 2011 ; Bellifa *et al.*, 2013 ; El Fertas-Aissani *et al.*, 2013 ; Aggoune *et al.*, 2014; Belbel *et al.*, 2014 ; Mostefa Sari et Djebli, 2014 ; Gharout-

Sait *et al.*, 2015 ; Bouguenoun *et al.*, 2016 ; Yagoubat *et al.*, 2017 ; Zenati *et al.*, 2017 ; Belbel *et al.*, 2018 ; Bariz *et al.*, 2019 ; Benbrahim *et al.*, 2021).

**Tableau 5. Les antibiotiques utilisés pour déterminer le profil de sensibilité d'*K.pneumoniae***

Chercheurs	Antibiotiques
(Messai <i>et al.</i> , 2008)	AMX (25µg), AMC (20+10µg), TIC (75µg), TIM (75+10µg), MEZ (75µg), MEC (10µg), CEF (10µg), FOX (30µg), CXM (30µg), CTX (30µg), CRO (30µg), CAZ (30µg), IPM (10µg), AZT (30µg), KAN (30UI), TOB (10µg), AMK (30µg), GEN (15µg), CAF (30µg), TET (30µg), COL (50µg), SU (200µg), NTF (300µg) ; NAL (30µg) ; CIP (5µg), PEF (5µg).
(Arafa <i>et al.</i> , 2009)	AMX, AMC, PIP, TZP, TIC, TCC, C1G, CF, FOX, CTT, C2G, CAZ, CTX, C3G, AZT, GEN, TOB, AMK, ISP, NAL, CIP, SXT.
(Bouzenoune <i>et al.</i> , 2009)	AMP, AMC, KZ ; CTX, NAL, OFX, SXT, GEN.
(Meradi <i>et al.</i> , 2011)	AMX (25µg), AMC (20+10µg), IPM (10µg), FOX (30µg), FEP (30µg), CAZ (30µg), CTX (30µg), AZT (30µg), GEN (10µg), AMK (30µg), TOB (10µg), KAN (30µg), NAL (30µg), CIP (5µg), TET (30µg), SXT (1,25/23,75µg).
(Bellifa <i>et al.</i> , 2013)	AMP, CAZ, CTX, OFX, CF, GEN, TOB, CIP, CAF, NAL
(El Fertas-Aissani <i>et al.</i> , 2013)	AMX (25µg), AMC (20+10µg), TIC (75µg), TCC (75+10µg), MEZ (75µg), MEC (10µg), CF (30µg), FOX (30µg), CXM (30µg), CTX (30µg), CRO (30µg), CAZ (30µg), AZT (30µg), IPM (10µg), GEN (15µg), AMK (30µg), TOB (10µg), KAN (30UI), SSS (200µg), NAL (30µg), CIP (5µg), PEF (5µg), TET (30UI), CAF (30µg).
(Aggoune <i>et al.</i> , 2014)	AMC, AMX, TIC, TIM, PIP, TZP, CEF, FOX, CTX, CAZ, AZT, FEP, IPM, ETP.
(Belbel <i>et al.</i> , 2014)	AMC, FOX, CTX, CAZ, GEN, AMK, CIP, SXT.
(Mostefa Sari <i>et al.</i> , 2014)	COL, CTX, DOX, AMP, AMC, AMX, VA, PEN, KAN
(Gharout-Sait <i>et al.</i> , 2015)	AMX, AMC, TZP, CTX, CAZ, AZT, FEP, IMP, FOX, TIC, PIP, CXM, AMK, TOB, GEN, SSS, SXT, NAL, CIP, TET, NOR, CAF
(Bouguenoun <i>et al.</i> , 2016)	AMX, AMC, TIM, FOX, AZT, CTX, CRO, CAZ, IPM, ERT, SXT, AMK, GEN, CIP, FOS, RIF, COL

(Yagoubat <i>et al.</i> , 2017)	AMX (25µg), AMC (20+10µg), TIC (75µg), TIM (75+10µg), TZP (75+10µg), CAZ (30µg), CTX (30µg), CRO (30µg), FEP (30µg), IPM (10µg), ERT (10µg), AZT (30µg), GEN (15µg), AMK (30µg), TOB (10µg), CIP (5µg), SXT (1,25/23,75µg), FOS (50µg), RIF (30µg), COL (50µg)
(Zenati <i>et al.</i> , 2017)	AMX, AMC, TIM, CTX, CRO, FOX, ERT, IPM, AZT, AMK, TOB, GEN, CIP, OFX, COT, COL.
(Belbel <i>et al.</i> , 2018)	AMC, CTX, CRO, AZT, ERT, GEN, AMK, NAL, CIP, SXT, COL.
(Bariz <i>et al.</i> , 2019)	AMP (10µg), AMC (40µg), FEP (30µg), TZP (110µg), FOX (30µg), CXM (30µg), CTX (30µg), CRO (30µg), CAZ (30µg), IPM (10µg), ERT (10µg), MEM (10µg), AZT (30µg), GEN (10µg), AMK (30µg), CIP (5µg), SXT (25µg), MEN (30µg), TIG (15µg), CAF (30µg), FOS (200µg).
(Benbrahim <i>et al.</i> , 2021)	AMP, AMC, TIC, TZP, CEF, FOX, CTX, CAZ, ERT, IPM, AMK, GEN, TOB, NAL, CIP, OFX, NIT, SXT.

AMC : Amoxicilline+Acide Clavulanique , AMP : Ampicilline , AMK : Amikacine , AMX : Amoxicilline , AZT : Aztreoname , CAF : Chloramphénicol , CAZ : Ceftazidime , CEF : Céphalothine , CF : Céfaloine , CIP : Ciprofloxacine , COL : Colistine , COT : Cotrimoxazole , CRO : Ceftriaxone , CTT : Cefotetane , CTX : Cefotaxime , CXM : Cefuroxime , C1G : Céphalosporines de première génération , C2G : Céphalosporines de deuxième génération , C3G : Céphalosporines de troisième génération , DOX : Doxycycline , ERT : Ertapeneme , FEP : Céfépime , FOS : Fosfomycine , FOX : Cefoxitine , IPM : Imipenem , ISP : Isépamycine ; GEN : Gentamicine , KAN : kanamycine , KZ : Céfazoline , MEC : Mecilliname , MEM : Meropeneme , MEN : Menocycline MEZ :Mezlocilline , NAL : acide Nalidixique , NTF : Nitrofuratoine , OFX : Ofloxacine , G , PEF : Péfloxacine , PEN : Penicilline , PIP : Piperacilline , RIF : Rifampicine , SSS : Sulfonamide , SXT : Trimethoprim-sulfamethaxazole , TCC : Ticarcilline + Ac-clavulanique , TET : Tétracycline , TIC : Ticarcilline , TIG : Tigecycline , TIM : Ticarcilline-acide clavulanique , TOB : Tobramicine , TSU : Sulfonamides , TZP : Piperacilline + tazobactam , VA : Vancomycine.

### 3.6.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

Certaines études ont utilisé la méthode de dilution en milieu gélosé afin de mesurer la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Pour Messai *et al.* (2008) ont testé la CMI de la céfotaxime, de la ceftazidime et la ceftriaxone et ils ont interprété selon les recommandations CA-SFM.

Cependant Arafa *et al.* (2009) et Benbrahim *et al.* (2021) les CMI sont déterminées à l'aide d'un automate VITEK 2 en utilisant les cartes VITEK AST N 017 pour antibiogramme de bacillus à Gram négatif (bioMérieux), à partir d'une suspension à 0,5 Mac Farland.

Belbel *et al.* (2014), Bouguenoun *et al.* (2016), Yagoubat *et al.* (2017) et Belbel *et al.* (2018) ont utilisé E-Test (AB bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) pour déterminer la CMI de imipenem et colistine, de  $\beta$ -lactamines Aggoune *et al.* (2014), et de amoxicilline+acide clavulanique, piperacilline + tazobactam, cefotaxime, ceftazidime, cefoxitine, imipenem, aztreonam, et cefepime Gharout-Sait *et al.* (2015), les résultats ont été interprétés selon (CLSI) et (CA-SFM) (2014).

### 3.7. La recherche phénotypique des mécanismes de résistance aux antibiotiques

Certaines études ont utilisé des tests supplémentaires pour détecter la présence des enzymes spécifiques responsables de la résistance à certains antibiotiques :

Pour le dépistage de l'activité de la carbapénémase des isolats de *K.pneumoniae* ont utilisé trois tests :

Le test de Hodge modifié (MHT), utilisé par Aggoune *et al.* (2014) et Bouguenoun *et al.* (2016)

Le test de Carba NP modifié (MCNP) utilisé par Bouguenoun *et al.* (2016), Yagoubat *et al.* (2017) et Belbel *et al.* (2018).

Aggoune *et al.* (2014) et Bouguenoun *et al.* (2016) ont utilisé le test Imipenem-EDTA.

De plus, Messai *et al.* (2008), Arafa *et al.* (2009), Bellifa *et al.* (2013), Belbel *et al.* (2014), Gharout-Sait *et al.* (2015), Zenati *et al.* (2017), Bariz *et al.* (2019) et Benbrahim *et al.* (2021) ont utilisé le test de synergie à double disque (DDST) pour la détection des BLSE.

D'autre part, Bariz *et al.* (2019) ont utilisé le test phénotypique diffusion discale confirmatoire (PCDDT) pour la détection des BLSE, une augmentation de 5mm de la zone autour du disque combine de la zone d'inhibition par rapport au disque unique indique la production d'une BLSE L'interprétation est effectuée selon le manuel de normalisation CLSI 2013 et 2014.

---

# **Chapitre 4**

## **Résultats et Discussion**

---

#### 4.1. Isolement des souches

Pendant la période d'étude de 2008 à 2021 au niveaux de différent région d'Algérie (Tizi-Ouzou, Tlemcen, Constantine, Algérie, Oran, Annaba, Sétif, Bejaia, Ouargla, Guelma, Khemis Miliana, Ain M'lila) et grâce à (Messai *et al.*, 2008 ; Arafa *et al.*, 2009 ; Bouzenoune *et al.*, 2009 ; Meradi *et al.*, 2011; Bellifa *et al.*, 2013; El Fertas-Aissani *et al.*, 2013 ; Aggoune *et al.*, 2014 ; Belbel *et al.*, 2014 ; Mostefa Sari et Djebli, 2014; Gharout-Sait *et al.*, 2015 ; Bouguenoun *et al.*, 2016 ; Yagoubat *et al.*, 2017 ; Zenati *et al.*, 2017 ; Belbel *et al.*, 2018 ; Bariz *et al.*, 2019 ; Benbrahim *et al.*, 2021). les résultats ont montré une diversité dans les nombres des isolats de *K.pneumoniae* producteurs de BLSE par rapport au types de prélèvement (Tableau 6).

**Tableau 6.** Les nombres des isolats selon le type de prélèvement

Référence	Région d'isolement	Nombre total des isolats	Type de prélèvement
(Messai <i>et al.</i> , 2008)	Algérie	n=196	Urine (n=7), Hémoculture (n=4), Pus (n=4), Crachat (n=3).
(Arafa <i>et al.</i> , 2009)	Constantine	n= 52	Urine (n=13), Pus (n=24), Hémoculture (n=15).
(Bouzenoune <i>et al.</i> , 2009)	Ain M'lila	n= 19	Urine (n= 19)
(Meradi <i>et al.</i> , 2011)	Annaba	n= 2	Urine (n=1), Crachat (n=1)
(Bellifa <i>et al.</i> , 2013)	Tlemcen	n= 24	Urine (n=19), Crachat (n=5)
(El Fertas-Aissani <i>et al.</i> , 2013)	Algérie	n= 54	Urine (n=26), Hémoculture (n=12), Pus (n=12), Crachat (n=4).
(Aggoune <i>et al.</i> , 2014)	Algérie	n= 2	Hémoculture (n=2)
(Belbel <i>et al.</i> , 2014)	Annaba	n= 100	Urine (n=24), Hémoculture (n=18), Pus (n=30), Crachat (n=8)
(Mostefa Sari et Djebli, 2014)	Khemis Miliana	n= NE	Urine, Hémoculture, Pus et Ponction lombaire

(Gharout-Sait <i>et al.</i> , 2015)	Bejaia	n= 5	Urine (n=2), Coproculture (n=3).
(Bouguenoun <i>et al.</i> , 2016)	Guelma	n= 3	Urine (n=1), Crachat (n=2).
(Yagoubat <i>et al.</i> , 2017)	Ouargla	n= 60	Coproculture (n=60)
(Zenati <i>et al.</i> , 2017)	Sétif, Bejaia, Constantine	n= 200 ( Sétif =100, Bejaia = 62 Constantine=38)	NE
(Belbel <i>et al.</i> , 2018)	Annaba	n= 8	Urine (n=6) et Pus (n=2)
(Bariz <i>et al.</i> , 2019)	Tizi-Ouzou	n= 58	Urine (n=29), Hémoculture (n=7), Pus (n=16), Crachat (n=6)
(Benbrahim <i>et al.</i> , 2021)	Oran	n= 630	Urine (n=22), Pus (n=16) Hémoculture (n=2).

NE: non-enregistré

## 4.2. Identification des souches

### 4.2.1. Identification biochimique

Seule Arafa *et al.* (2009) ainsi que Bellifa *et al.*, 2013 ont mentionné le profile de l'identification biochimique par Api 20 E.

D'après Arafa *et al.* (2009), l'identification de 52 souches d'origine clinique ont été déterminée par la galerie API 20E.

L'analyse a permis de caractériser 5 profils numériques différents, le 5215773, le 5205773 (urée -), le 5214773 (VP-), le 52155573 (inositol-), le 5205573 (urée-, inositol-). Parmi ces profils, le 5215773 est le prédominant ; il est retrouvé dans 47 cas sur les 52 ; soit une fréquence de 90,38%, suivi du profil numérique 5205773 avec 7,69% et du 5214773 avec 5,76% ; les profils 5215573 et 5205573 sont retrouvés avec une fréquence de 3,84%.

D'autre part, Bellifa *et al.* (2013), a trouvé que les 24 isolats cliniques de *K.pneumoniae* ont été regroupés en trois biotypes API profils : 5215773, 5205773, 52155573.

#### 4.2.2. L'identification par MALDI-TOF

Chez Belbel *et al.* (2014), après leur identification biochimique, l'identification d'un total de 100 isolats de *K.pneumoniae* a été confirmés par MALDI-TOF-MS, avec des valeurs de score allant de 1,9 à 2,3.

### 4.3. La répartition des isolats

#### 4.3.1. La répartition des isolats selon le type de prélèvement

La figure 2 montre la répartition des souches en fonction des prélèvements (Urine, Hémoculture, Pus, Crachat), le taux des prélèvements n'est pas égal entre eux et pour chaque étude.

Chez Bouzenoune *et al.* (2009), tout les isolats ont été d'origine urinaire (100%). Cependant, chez Bellifa *et al.* (2013), La répartition des souches en fonction des prélèvements a montré une prédominance des souches dans les prélèvements des urines avec un pourcentage de 79%). Et avec 50% pour Meradi *et al.*, 2011 et Bariz *et al.*, 2019 et 55% dans l'étude de Benbrahim *et al.* (2021)

en revanche, dans autre étude le taux des urines était entre 25 à 40% (Messai *et al.*, 2008, Arafa *et al.*, 2009; Belbel *et al.*, 2014; Bouguenoun *et al.*, 2016, Belbel *et al.*, 2018).

Par contre Aggoune *et al.* (2014) n'a pas isolé ses souches à partir des urines mais des hémocultures (100%).

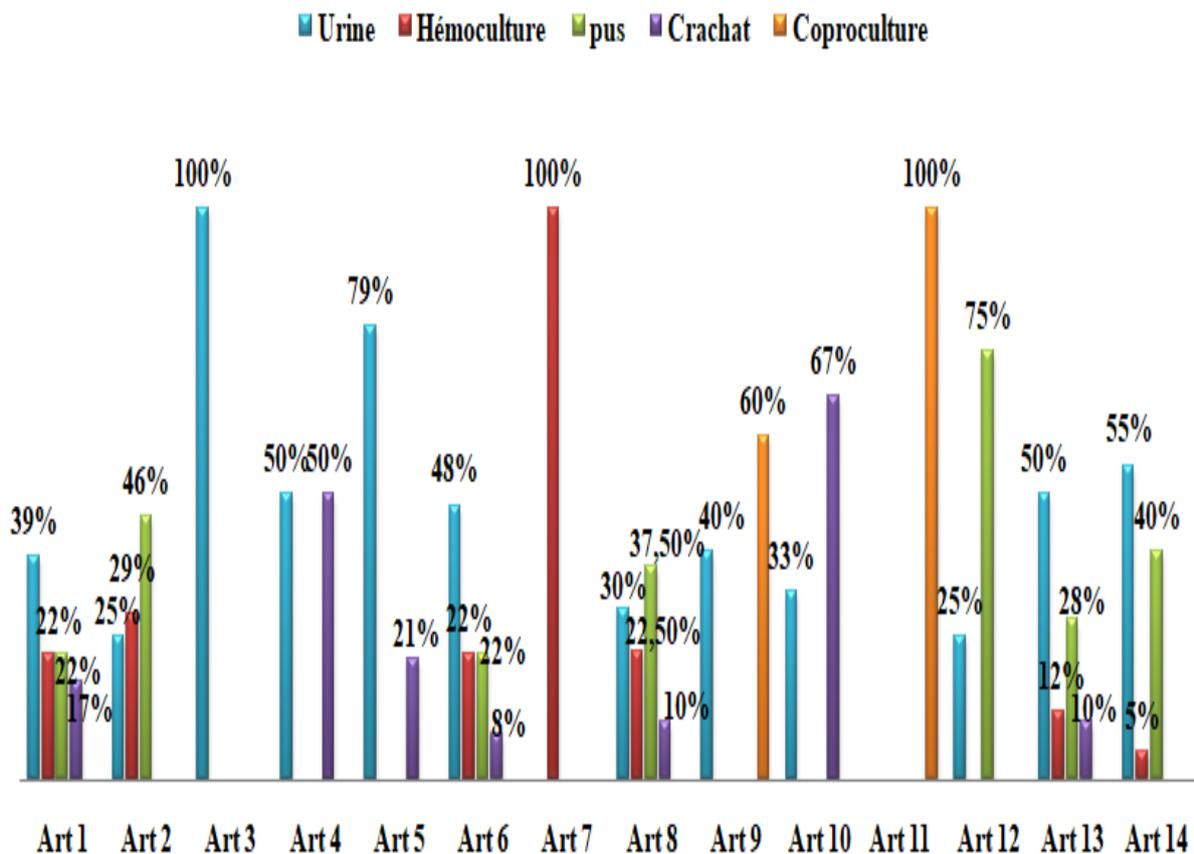
Les hémocultures ont présenté des pourcentages qui varient entre 22%; 29%, 22%, 22.5%, 12%, et 5% chez Messai *et al.* (2008); Arafa *et al.* (2009); El Fertas-Aissani *et al.* (2013); Belbel *et al.* (2014); Bariz *et al.* (2019) et Benbrahim *et al.* (2021) respectivement.

Les prélèvements de pus occupent la place de vedette dans l'étude de Belbel *et al.* (2018). avec une fréquence de 75%, suivis de Arafa *et al.* (2009); Benbrahim *et al.* (2021) et Belbel *et al.* (2014) avec 46% 40% et 37,5% respectivement, aisin que de taux de 28% pour Bariz *et al.*, 2019 et en fin le pourcentage minimale était retrouvé chez Messai *et al.* (2008) et El Fertas-Aissani *et al.* (2013) avec 22%.

D'autre part, Yagoubat *et al.* (2017) l'ont réalisé que des prélèvements de coproculture (100%), suivis avec un taux de 60% chez Gharout-Sait *et al.* (2015).

Les prélèvements de crachat ont présenté des pourcentage élevé avec 67% et 50% chez Bouguenoun *et al.* (2016) et Meradi *et al.* (2011) respectivement, aisin que des taux de 21% 17% et 10% pour Bellifa *et al.* (2013), Messai *et al.* ( 2008); Belbel *et al.* (2014) et Bariz *et al.*, (2019) successivement, le pourcentage minimale était retrouvé chez El Fertas-Aissani *et al.* (2013) avec 8%.

Les deux articles de Mostefa Sari et Djebli (2014) et Zenati *et al.* (2017) n'ont pas révélé les types de prélèvement réalisé dans leurs études.



**Figure 2.** La répartition des souches selon la nature des prélèvements

**Art: Article.**

**Art 1:** Messai *et al.*, 2008, **Art 2:** Arafa *et al.*, 2009, **Art 3:** Bouzenoune *et al.*, 2009, **Art 4:** Meradi *et al.*, 2011, **Art 5:** Bellifa *et al.*, 2013, **Art 6:** El Fertas-Aissani *et al.*, 2013, **Art 7 :** Aggoune *et al.*, 2014, **Art 8:** Belbel *et al.*, 2014, **Art 9:** Gharout-Sait *et al.*, 2015, **Art 10:** Bouguenoun *et al.*, 2016, **Art 11 :** Yagoubat *et al.*, 2017, **Art 12:** Belbel *et al.*, 2018, **Art 13:** Bariz *et al.*, 2019, **Art 14:** Benbrahim *et al.*, 2021.

Durant la période 2008 à 2021, Les résultats de leur étude montrent que la répartition des isolats selon les prélèvements souligne une prédominance des souches dans les prélèvements des urines par rapport aux autres prélèvements Bouzenoune *et al.* (2009) ; Meradi *et al.* (2011).

#### 4.3.2. La répartition des isolats selon le sexe

La répartition des infections à *K.pneumoniae* ont montré une minime prédominance chez les femmes Bariz *et al.* (2019) et Arafa *et al.* (2009) avec un taux de 56,25% 53,84% respectivement ainsi que chez l'homme 43,75% 46,15% successivement, par contre dans l'étude de Benbrahim *et al.* (2021) représentent un taux élevé chez les hommes à 65,70%. et un taux minimale chez les femmes 32,50%.

Selon leurs resultants a montré que les femmes sont plus touchées par *K.pneumoniae* mais le sexe n'a pas d'influence dans l'infection nosocomiale et cette diversité reste statistiquement non significative.

L'autre etude n'ont pas mentionnée la repartition des idolats selon le sexe.

#### 4.3.3. La répartition des isolats selon l'âge

Toutes les tranches d'âge sont touché par *K.pneumoniae*, avec des extrêmes d'âge variant entre 0 âge et >60ans, En effet, l'âge le plus touché par *K.pneumoniae* est celui de 0-3 ans avec 53.75%, puis les plus âgée >50 avec 21,25% , et 18,75% pour les âges entre 15 et 50 ans, par contre les âge 3 à 15 ans moins touché par *K.pneumoniae* avec 6,25%. Belbel *et al.* (2014).

Dans une autre étude, ils ont exprimé l'âge le plus toucher entre 21-30ans par un taux de 20% Benbrahim *et al.* (2021).

D'après leurs resultants donc l'âge a un rapport avec le système immunitaire des patients, cette caractéristique des patients en effet est un des facteurs de risque pour l'infection par *K. pneumoniae* et autre infections

Les autres etudes n'ont pas mentionnée la reparation des isolats selon l'âge. (Messai *et al.*, 2008 ; Arafa *et al.*, 2009 ; Bouzenoune *et al.*, 2009 ; Meradi *et al.*, 2011 ; Bellifa *et al.*, 2013 ; El Fertas-Aissani *et al.*, 2013 ; Aggoune *et al.*, 2014 ; Mostefa Sari et Djebli, 2014 ; Gharout-Sait *et al.*, 2015 ; Bouguenoun *et al.*, 2016 ; Yagoubat *et al.*, 2017 ; Zenati *et al.*, 2017 ; Belbel *et al.*, 2018 ; Bariz *et al.*, 2019).

#### 4.4. Etude de la résistance aux antibiotiques

##### 4.4.1. Antibiogramme par diffusion de disques sur un milieu gélosé

Tout les résultats ont montré que *K.pneumoniae* est multi-résistante aux antibiotique et avec un taux de résistance très élevée selon les chercheurs (Messai *et al.*, 2008 ; Arafa *et al.*, 2009 ; Bouzenoune *et al.*, 2009 ; Meradi *et al.*, 2011; Bellifa *et al.*, 2013; El Fertas-Aissani *et al.*, 2013 ; Aggoune *et al.*, 2014 ; Belbel *et al.*, 2014 ; Mostefa Sari et Djebli, 2014 ; Gharout-Sait *et al.*, 2015 ; Bouguenoun *et al.*, 2016 ; Yagoubat *et al.*, 2017 ; Zenati *et al.*, 2017 ; Belbel *et al.*, 2018 ; Bariz *et al.*, 2019 ; Benbrahim *et al.*, 2021).

Dans de nombreux cas, il a été signalé que les isolats de *K.pneumoniae* sont hautement résistants aux antibiotiques, il est donc important de souligner ces études.

Messai *et al.* (2008) ont montré que trente-neuf (19,9 %) isolats ont été définis comme producteurs de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) selon les résultats de la méthode de diffusion sur disque montrant une résistance aux antibiotiques marqueurs BLSE (ceftriaxone : 87,2 % ; céfotaxime : 59 % ; aztréoname : 33,3% et ceftazidime : 12,8%), une sensibilité à l'imipénem et à la céfoxitine. Concernant les autres  $\beta$ -lactamines comme l'amoxicilline, ticarcilline et céfalotine (100 %), à la céfuroxime (97,4 %), amezlocilline (94,8%) et au mécilliname (33,3%). Les taux de la résistance est tombée à 2,6 % pour l'amoxicilline-clavulanate et à 7,7 % pour ticarcilline-clavulanate. Les phénotypes de BLSE étaient associés à une résistance aux aminosides (gentamycine : 97,4 % ; kanamycine : 94,8 % ; tobramycine : 87,2 % ; amikacine : 87,2 %) et sulfamides (100%).

D'autre part, Arafa *et al.* (2009) leurs résultats de l'étude de la sensibilité des 52 isolats de *Klebsiella pneumoniae* aux 22 différents antibiotiques utilisés a montré que toutes les souches sont 100% résistantes à l'amoxicilline, ticarcilline avec 96% et 81% à piperacilline et amoxicilline ac-clavulanique, et de 77% aux céphalosporines de première génération. Pour cefotetan, cefotaxime, aztreonam résiste à 69% et 67% respectivement, ceftazidime et cefepime 62% pour chacun. par contre le tazobactam associé à la pipéracilline (tazopipéracilline) réduit la résistance de *Klebsiella pneumoniae* à la 33%. Les souches sensibles à cefoxitine, cefotetan et imipénème 100% sensible. La résistance de *K.pneumoniae* aux céphalosporines de troisième génération (C3G) d'utilisation courante comme le céfotaxime est de 67%. L'imipénème reste la molécule la plus efficace, aussi bien sur les *K.pneumoniae* que sur les *K.pneumoniae* BLSE+. Concernant les aminosides, on observe une

résistance assez marquée pour la gentamicine et tobramycine avec des résistances de 67% et 65% respectivement. Pour l'amikacine et l'isépamicine on note des taux de résistance respectivement de 52% et 46%. Les fluoroquinolones montrent une excellente activité puisque les 52 souches de *K.pneumoniae* sont toutes sensibles à l'ofloxacine et à la ciprofloxacine 100%. Le pourcentage de résistante chez triméthoprim-sulfaméthoxazole est 67% et 35% pour acide nalidixique 35%.

Cependant, pour Bouzenoune *et al.* (2009), Le profil de sensibilité aux antibiotiques des isolats de *K.pneumoniae* étudiés a montré des taux de résistance de 100%, 50%, 26,30%, 26,30%, 15,8%, 15,8%, 63,2%, 8,3% vis-à-vis Ampicilline, Amoxi-acide clavulanique, Céfazoline, Céfotaxime, Acide nalidixique, Ofloxacine, Cotrimoxazole, Gentamicine respectivement.

Ces études Meradi *et al.* (2011) ; Bellifa *et al.* (2013) ; El Fertas-Aissani *et al.* (2013) ; Aggoune *et al.* (2014) et Belbel *et al.* (2018) n'ont pas mentionnée les taux de résistance.

L'analyse du profil de résistance aux antibiotiques des souches étudiées a été élucidé par une autre étude de Meradi *et al.* (2011) montre que 24 souches présentent une résistance à au moins quatre antibiotiques et que la totalité des souches étudiées étaient sensible à l'imipinème. Les taux de résistance les plus élevées sont obtenus pour l'amoxicilline, suivie de triméthoprim sulfaméthoxazole, puis tétracycline, gentamicine et ciprofloxacine. Six souches montrent une résistance aux céphalosporines de troisième génération.

D'après, Bellifa *et al.* (2013). Indique que les isolats étaient résistants à la plupart des antibiotiques testés, notamment : ampicilline, ceftazidime, cefotaxime, ofloxacine, cefalotine, tobramycine, gentamycine, ciprofloxacine, chloramphénicole et acide nalidixique.

En revanche, El Fertas-Aissani *et al.* (2013). Ont trouvé que le profil de résistance aux antibiotiques d'isolat clinique de *K.pneumoniae* étaient résistantes à amoxicilline, ticarcilline, mezlocilline, mecilliname, cefalotine, cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, aztreoname, gentamicine, kanamycine, tobramycine, ampicacine, sulfanamides, tétracycline et chloramphenicole.

En ce qui concerne Aggoune *et al.* (2014) *K. pneumoniae* a montré une résistance élevée à imipénème, ertapénème et méropénème mais reste sensible à la ceftazidime et à l'aztréonam. Pour le céfotaxime, la souche était résistante mais un diamètre de zone de 21 mm a été remarqué. d'autre part, elle était résistante à l'acide nalidixique, aux fluoroquinolones,

tétracycline, rifampicine et nitofurantoïne, mais sensible au co trimoxazole, à tous les aminosides, au chloramphénicol, à la colistine et tigécycline.

D'après Belbel *et al.* (2018) huit isolats de *K. pneumoniae* ont été recueillis auprès des patients hospitalisés dans trois services de l'hôpital Ibn Rochd Annaba était résistant à Amoxicilline+Acide Clavulanique, Cefotaxime, Ceftriaxone, Aztreoname, Ertapeneme, Gentamicine, Amikacine, acide Nalidixique, Ciprofloxacine et Trimethoprim-sulfamethaxazole.

Pour Belbel *et al.* (2014) Les tests de sensibilité par diffusion de disque des *K.pneumoniae* BLSE+ ont indiqué une prévalence élevée de résistance à divers agents antimicrobiens en particulier les  $\beta$ -lactamines amoxicilline acide clavulanique 81,25%, et céfoxitine 5 %, et tous étaient très résistants au céfotaxime.

Les résultats de Mostefa Sari et Djebli (2014). Les souches isolées plus résistantes à vancomycine 94,67%, pénicilline 88,57%, Amikacine 74,97%, kanamycine 71,69%, Doxycycline 66,84%, Cefotaxime 57,36%, Amoxicilline+Acide Clavulanique 42,85% et Colistine avec 11,64%.

Concernant Gharout-Sait *et al.* (2015). Tous les isolats présentaient une résistance à la ticarcilline, à la pipéracilline, ticarcilline-acide clavulanique, amoxicilline-acide clavulanique, céfuroxime, céfotaxime, ceftazidime, aztréonam et céfoxitine. Les isolats présentaient une résistance intermédiaire à pipéracilline-tazobactam (60%) et céfépime (40%). La résistance des isolats aux antibiotiques non lactamines était élevée pour sulfamide (80 %), tobramycine (71,4 %), gentamicine (71,4 %), Tétracycline (71,4 %), chloramphénicol (64,3 %) et triméthoprim (57,1 %), et faible pour l'acide nalidixique (28,6 %) et l'amikacine (6,6%). Les isolats restent sensibles à l'imipénem et fluoroquinolones.

Les Résultats de Bouguenoun *et al.* (2016) ont montré que *K.pneumoniae* étaient plus résistantes aux antibiotiques notamment : Amoxicilline+Acide Clavulanique, Amoxicilline, Ticarcilline-acide clavulanique, Ceftriaxone, Ertapeneme et Rifampicine avec 100% et 67% pour Cefoxitine, Aztreoname et Cefotaxime. D'autre part, Trimethoprim-sulfamethaxazole et Fosfomycine avec 50%. Le taux de résistance est faible chez Gentamicine et Ciprofloxacine est 33% les isolats sensibles à Imipeneme, Amoxicilline, Colistine.

Chez Yagoubat *et al.* (2017) le seul isolat de *K.pneumoniae* trouvée a montré une résistance à Amoxicilline+Acide Clavulanique et Ceftriaxone.

Pour Zenati *et al.* (2017) les résultats montrent que tous les isolats de *K. pneumoniae* producteurs de BLSE étaient résistants 100% à amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone, ticarcilline-acide clavulanique et ont montré un taux plus élevé de résistance à d'autres antibiotiques, y compris tobramycine (90,9%), gentamicine (87,1%), ofloxacine (72,7%) et ciprofloxacine (70,5 %). Tous les isolats étaient sensibles aux carbapénèmes et la colistine.

Bariz *et al.* (2019). Toutes les souches étaient résistantes au ampicilline, céfotaxime et à la ceftriaxone à 100%. un taux de résistance de 67,24 % ; 63,79 % ; 70,69 % ; 67,24 % a été observé à amoxicilline-acide clavulanique; ceftazidime; céfépime et aztréonam respectivement. Ainsi que les résultats des antibiogrammes montrent également un pourcentage relativement élevé de résistance aux antibiotiques de d'autres familles comme les aminosides (Gentamicine 86,20 %), fluoroquinolones (Ciprofloxacine 63,79 %) et l'association triméthoprime + sulfaméthoxazole (SXT 89,65 %). Dans le même temps, les niveaux de résistance au chloramphénicol (13,79 %) et à la fosfomycine, imipénème et ertapénème avec 1,72 % restent faibles.

Chez Benbrahim *et al.* (2021), au tous les isolats étaient résistants (100 %) à l'ampicilline et à la ticarcilline, 10 % à l'amoxicilline/acide clavulanique et 2,5 % à la pipéracilline/tazobactam. D'autre part, 100 % des isolats étaient sensibles à la céfoxitine, l'imipénème et l'ertapénème, tandis que la sensibilité à les autres antibiotiques étaient l'amikacine (97,5 %), ofl ofloxacine (87,5 %), ciprofloxacine (82,5 %), acide nali dixique (67,5 %), gentamicine (67,5 %), tob ramycine (65 %), céfotaxime (62,5 %), ceftazi dime (61,5 %), céphalothine (60 %), nitrofu rantoin (55 %) et triméthoprime/sulfaméthoxazole 50%.

#### 4.4.2. Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI)

Chez Messai *et al.* (2008) les CMI de dilution de la ceftazidime, de la ceftriaxone et du céfotaxime étaient, respectivement, de 0,5 à 128 mg/ml, 2 à 128 mg/ml et moins de 0,5 à plus de 128 mg/ml.

Pour Arafa *et al.* (2009), les valeurs de CMI moyenne du céfotaxime 41 µg/l par rapport à la ceftazidime (14 µg/l), amoxicilline+acide clavulanique 18 µg/l, céfoxitine 4µg/l, Piperacilline + tazobactam 12µg/ml, Céfalothine 64 µg/l, imipénème < 1 µg/ml, Ticarcilline + Ac-clavulanique 73µg/l, Ticarcilline > 128µg/l,

Chez Meradi *et al.* (2011). *K.pneumoniae* présentent un très haut niveau de résistance à l'acide nalidixique (CMI > 256 µg/ml) à la ciprofloxacine (CMI > 32 µg/ml) et à toutes les

céphalosporines testées avec des CMI supérieures à 256 µg/ml. En revanche, résistantes à la gentamycine et à la tobramycine, la CMI vis-à-vis de ces aminosides oscille entre 8 et 128 µg/ml.

Les résultats de Aggoune *et al.* (2014) indiquent que toutes les isolats étaient plus résistantes à la amoxicilline+acide clavulanique, ticarcilline, ticarcilline-acide clavulanique, piperacilline, piperacilline + tazobactam, céfalotine et ceftaxime (CMI > 256 µg/ml), par contre les souches sensibles à ceftazidime 4µg/ml, de ceftazidime avec 1 µg/ml, Aztreoname 0,032 µg/ml, Céfépime 3 µg/ml, d'autre part CMI moyenne des isolats chez l'imipénème et ertapenème (CMI > 32 µg/ml).

D'après Belbel *et al.* (2014). les résultats indiquent que *K.pneumoniae* étaient très résistantes au céfotaxime avec des CMI allant de 64 à plus de 512 mg/ml, et celles de la ceftazidime allant de 64 à 64 mg/ml.

Pour Gharout-Sait *et al.* (2015). La CMI moyenne des isolats pour Amoxicilline+Acide Clavulanique 48 mg/L, Aztreoname et Cefotaxime est 32 mg/L, Cefoxitine 64mg/L, qui indique les souches est résistances à eux. Par contre Imipenem 0,38 mg/L, et Céfépime <04 mg/L ce qui indique que les souches sont sensibles.

Dans l'étude de Bouguenoun *et al.* (2016) les souches étaient résistantes à ertapénème mais restaient sensible à l'imipénème 0,32 µg/ml.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de l'imipénème ont été déterminées par la méthode E-test qui signifie les isolats sensibles à imipénème chez Yagoubat *et al.* (2017),

Par contre, parmi les isolats testés, 07 présentait résistance aux carbapénèmes et CMI de l'imipénème de 3 à 4 mg/mL. Belbel *et al.* (2018).

Cependant Benbrahim *et al.* (2021) ont montré que la CMI du céfotaxime (CTX) était  $\geq 64\mu\text{g/ml}$ , CMI de ceftazidime (CAZ) s'échelonnant de  $1-\geq 64\mu\text{g/ml}$ , la CMI de la céfoxitine (FOX) était dans la gamme de  $\leq 4-8 \mu\text{g/ml}$  et MIC d'amoxicilline/acide clavulanique (AMC) était compris entre 16 et  $\geq 32\mu\text{g/ml}$ .

#### 4.5. Les mécanismes phénotypiques de la résistance aux antibiotiques

Les résultats des tests de dépistage de l'activité de la carbapénémase des isolats de *K.pneumoniae* selon les études ont montré:

Le test de Hodge modifié (MHT) à été positif pour deux isolats de Aggoune *et al.* (2014), par contre les résultats étaient positifs pour trois souches de *K.pneumoniae* pour Bouguenoun *et al.* (2016)

D'autre part, le test imipénème-EDTA à été négatifs pour Aggoune *et al.* (2014) et Bouguenoun *et al.* (2016).

Cependant, pour Bouguenoun *et al.* (2016), Yagoubat *et al.* (2017) et Belbel *et al.* (2018) le test de Carba NP modifié (MCNP) à été positifs pour tous isolats de *K.pneumoniae*

Résultat de test de synergie à double disque (DDST) était positif dans étude de Bellifa *et al.* (2013); Belbel *et al.* (2014); Gharout-Sait *et al.* (2015); Zenati *et al.* (2017) et Benbrahim *et al.* (2021).

Selon Messai *et al.* (2008) les résultats montrent un effet synergique marqué entre l'acide clavulanique et les antibiotiques marqueurs.

D'autre part, Arafa *et al.* (2009) et Bariz *et al.* (2019) les souches représentent une synergie entre amoxicilline+acide clavulanique, ceftriaxone, cefotétane, ceftazidime et céfépime.

Les résultats de test phénotypique diffusion discale confirmatoire (PCDDT) était positif pour 57 souches leurs résultats montrent la présence de BLSE par observation de l'augmentation de plus de 5 mm dans la zone d'inhibition chez Bariz *et al.* (2019)

Le tableau suivant représente le nombre des isolats producteurs de BLSE dans chaque étude selon le type de prélèvement.

**Tableau 7.** Nombre des isolats producteurs de BLSE

Référence	Nombre total des isolats	Nombre des isolats producteurs de BLSE	Type de prélèvement
(Messai <i>et al.</i> , 2008)	n=196	n=18	Urine (n=7), Hémoculture (n=4), Pus (n=4), Crachat (n=3).
(Arafa <i>et al.</i> , 2009)	n= 52	n=52	Urine (n=13), Pus (n=24), Hémoculture (n=15).
(Bouzenoune <i>et al.</i> , 2009)	n= 19	n=19	Urine (n= 19)
(Meradi <i>et al.</i> , 2011)	n= 2	n= 2	Urine (n=1), Crachat (n=1)
(Bellifa <i>et al.</i> , 2013)	n= 24	n= 24	Urine (n=19), Crachat (n=5)
(El Fertas-Aissani <i>et al.</i> , 2013)	n= 54	n= 54	Urine (n=26), Hémoculture (n=12), Pus (n=12), Crachat (n=4).
(Aggoune <i>et al.</i> , 2014)	n= 2	n= 2	Hémoculture (n=2)
(Belbel <i>et al.</i> , 2014)	n= 100	n= 80	Urine (n=24), Hémoculture (n=18), Pus (n=30), Crachat (n=8)
(Mostefa Sari et Djebli, 2014)	n= non-enregistré	n= non-enregistré	Urine, Hémoculture, Pus et Ponction lombaire
(Gharout-Sait <i>et al.</i> , 2015)	n= 5	n= 5	Urine (n=2), Coproculture (n=3).
(Bouguenoun <i>et al.</i> , 2016)	n= 3	n= 3	Urine (n=1), Crachat (n=2).
(Yagoubat <i>et al.</i> , 2017)	n= 60	n= 60	Coproculture (n=60)
(Zenati <i>et al.</i> , 2017)	n= 200	n= 200	NE (non-enregistré)
(Belbel <i>et al.</i> , 2018)	n= 8	n= 8	Urine (n=6) et Pus (n=2)
(Bariz <i>et al.</i> , 2019)	n= 58	n= 58	Urine (n=29), Hémoculture (n=7), Pus (n=16), Crachat (n=6)
(Benbrahim <i>et al.</i> , 2021)	n= 630	n= 40	Urine (n=22), Pus (n=16) Hémoculture (n=2).

Les objectifs de cette étude consistaient à évaluer le niveau de résistance aux antibiotiques des souches de *K. pneumoniae* isolées au niveau des hôpitaux de différentes régions d'Algérie (Tizi-Ouzou, Tlemcen, Constantine, Algérie, Oran, Annaba, Sétif, Bejaia, Ouargla, Guelma, Khemis Miliana, Ain M'lila) par les chercheurs (Messai *et al.*, 2008 ; Arafa *et al.*, 2009 ; Bouzenoune *et al.*, 2009 ; Meradi *et al.*, 2011; Bellifa *et al.*, 2013; El Fertas-Aissani *et al.*, 2013 ; Aggoune *et al.*, 2014 ; Belbel *et al.*, 2014 ; Mostefa Sari et Djebli, 2014; Gharout-Sait *et al.*, 2015 ; Bouguenoun *et al.*, 2016 ; Yagoubat *et al.*, 2017 ; Zenati *et al.*, 2017 ; Belbel *et al.*, 2018 ; Bariz *et al.*, 2019 ; Benbrahim *et al.*, 2021), de mettre en évidence la prévalence des souches productrices de BLSE..

Concernant la résistance aux antibiotiques, Il est bien connu que les  $\beta$ -lactamines sont les antibiotiques de premier choix pour le traitement des infections à *K. pneumoniae* aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. (Arafa *et al.*, 2009)

Dans leur étude, de Messai *et al.* (2008), *K. pneumoniae* isolées ont présenté un taux faible de résistance aux l'amoxicilline-clavulanate de 2,6% observées en Algérie. en revanche Bouzenoune *et al.* (2009) les isolats résiste aux l'amoxicilline-clavulanate qui a été trouvé en Ain M'lila avec 50%. Par rapport à celui de la Constantine et Annaba de 81% Arafa *et al.* (2009) et Belbel *et al.* (2014), Par contre dans l'étude de Mostefa Sari et Djebli (2014) le taux est élevé à 42,85% en Khemis Milana, et d'après Bouguenoun *et al.* (2016) et Zenati *et al.* (2017) la résistance à l'amoxicilline-clavulanate est arrivé à 100% à Guelma et Bejaia mais il reste supérieur à ce qui ont été trouvé en 2019 (67,24%) à Tizi-Ouzou Bariz *et al.* (2019) Par contre, ce taux est inférieur à ce qui ont été trouvé à Oran 10% en 2021 Benbrahim *et al.* (2021).

Messai *et al.* (2008). Les bêtalactamines, comme le céfotaxime, sont largement utilisés en pratique hospitalière à Alger. Les producteurs de BLSE ont présenté un large spectre de résistance, notamment résistance aux aminosides et aux sulfamides ; une étroite association de la production de BLSE avec des aminosides et la résistance aux sulfamides a déjà été rapportée, la résistance aux antibiotiques marqueurs BLSE ceftriaxone : 87,2 % ; céfotaxime : 59 % ; aztréoname : 33,3% et ceftazidime : 12,8% en Algérie. En comparant ces résultats

avec l'autre étude de Arafa *et al.* (2009). Le taux de résistance d'aztréoname et céfotaxime est élevé à 67% et ceftazidime avec 62% à Constantine, D'autre part ce taux de céfotaxime est diminué à ce qui a été trouvé à Ain M'lila 26,30% (Bouzenoune *et al.*, 2009)

En revanche, chez Bouguenoun *et al.* (2016). La résistance reste supérieure pour céfotaxime et aztréoname à Guelma avec 67%. Selon Zenati *et al.* (2017) l'aztréoname arrive à 100% à Sétif et 83,3% à Bejaia, 95,5% à Constantine, la même chose pour cefotaxime et ceftriaxone les isolats sont plus résistants avec un taux de 100% à Bejaia, Sétif, Constantine.

Dans l'étude de Bariz *et al.* (2019). Montre *K.pneumoniae* totalement résistante à cefotaxime et ceftazidime avec 100% à Tizi-Ouzou et ceftazidime reste supérieur à 63,79%. Par contre, ce taux est inférieur à ce qui ont été trouvé à Oran 15% pour ceftazidime et cefotaxime en 2021 Par contre, ce taux est inférieur à ce qui ont été trouvé à Oran. par Benbrahim *et al.*, (2021).

Pour les antibiotiques non B.lactamine, y compris sulfamide, gentamicine, Tétracycline, chloramphénicol et triméthoprime, tobramycine, l'acide nalidixique et l'amikacine, l'imipénème et fluoroquinolones, l'étude de Messai *et al.* (2008), montre un taux de résistance élevé pour la gentamicine : 97,4 % ; kanamycine : 94,8 % ; tobramycine : 87,2 % ; amikacine : 87,2 % et sulfamides 100%. Mais ce taux diminue par rapport à ce qui a été trouvé à Constantine pour gentamicine 67%, tobramycine 65%, amikacine 52% et acide nalidixique 35% est non résistante à imipénème 0%. Arafa *et al.* (2009), à Ain M'lila la fréquence de résistance à la gentamicine et acide nalidixique est plus faible 8,3%, 15,8% respectivement. Bouzenoune *et al.* (2009).

En revanche le taux de résistance à l'amikacine reste supérieur avec 74,97% à Khemis Miliana Mostefa Sari et Djebli (2014). D'autre part le taux de résistance des souches est élevé pour les sulfamide (80 %), tobramycine (71,4 %), gentamicine (71,4 %), Tétracycline (71,4 %), chloramphénicol (64,3 %) et trimétho prim (57,1 %), et faible pour l'acide nalidixique (28,6 %) et l'amikacine (6,6%) et restent sensibles à l'imipénème et fluoroquinolones dans Bejaia Gharout-Sait *et al.* (2015). Par contre, le taux de de résistance à la gentamicine est inférieur à ce qui ont été trouvé à Guelma avec 33%. Bouguenoun *et al.* (2016), Dans l'année 2017 la résistance de *K.pneumoniae* vis-à-vis la tobramycine, gentamicine est 100% à Bejaia et Sétif par contre à Constantine est 68,2% pour gentamicine et 81,8% pour tobramycine et reste sensible à imipénème Zenati *et al.* (2017). Le taux de résistance reste supérieur à Tizi-Ouzou vis-à-vis la Gentamicine et triméthoprime à 86,2% et 89,65% respectivement, et amikacine reste faible avec 8,62%. Bariz *et al.* (2019). à Oran le taux de résistance des souches comme suivant : triméthoprime 50%, Gentamicine 32,5%, tobramycine 35% l'amikacine 2,5% dans 2021. Benbrahim *et al.* (2021)

---

# **Conclusion et perspectives**

---

## Conclusion

Au terme de cette étude, on conclut l'importance de l'évaluation de la résistance des bactéries aux antibiotiques pour soigner les infections bactériennes notamment à *K.pneumoniae*.

Cette étude nous a indiqué que *K.pneumoniae* est plus isolée dans les infections urinaires et toutes les tranches d'âge sont touchées par cette bactérie avec prédominance de la catégorie des enfants moins de 10 ans et les personnes plus âgées.

Les résultats de la littérature indiquent le rôle important des souches de *K.pneumoniae* dans l'épidémiologie des infections nosocomiales sévères et difficiles à traiter.

Les dernières études de Benbrahim *et al.* (2021) ont montré que *K.pneumoniae* est devenue de plus en plus résistante aux antibiotiques surtout aux bêta-lactamines comme ticarcilline et céfotaxime, céfotaxime ainsi que la tobramycine, gentamicine, triméthoprime, et sensible 100 % aux antibiotiques suivants: la céfoxitine, l'imipénème et l'ertapénème.

D'autre part, les processus de résistance sont coopératifs et interdépendants, avec le mécanisme de résistance qui est essentiellement dû à la production de bêta-lactamases, ce problème peut-être pallié avec une utilisation prudente et avertie des antibiotiques ainsi que des mesures d'hygiène très strictes.

L'émergence de tels clones multirésistants susceptibles d'être responsables d'épidémies nosocomiales est préoccupante car les options de traitement de ces types d'infections bactériennes sont déjà limitées. De ce fait, le risque d'émergence et de propagation des carbapénémases en Algérie mérite la mise en place d'une surveillance. (Belbel *et al.*, 2014)

Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour analyser afin de suivre l'évolution de la résistance aux antibiotiques en Algérie et par rapport aux autres pays de Maghreb.

---

# **Bibliographie**

---

---

**Bibliographie****A**

- Abide F., Nafissa B., Mazouz D., Noureddine B. 2007. *Klebsiella pneumoniae* productrices de beta-lactamases a spectre elargi (BLSE) isolées dans les hopitaux de la ville d'Annaba, Algerie. Sci Study Res 8(2) : 199-214.
- Arafa N., Smati F., Scheftel J. M., Meunier O. 2009. Caracterisation phenotypique et genotypique de souches de *Klebsiella pneumoniae subsp pneumoniae* isolées a l'hopital universitaire de constantine, Algerie. Sciences & Technologie. C, Biotechnologies : 43-49.

**B**

- Belbel Z. 2013. Evaluation de la résistance aux antibiotiques des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées dans les hopitaux de la ville d'Annaba: Microbiologie Appliquée. Thèse de doctorat d'état, université Annaba, Algérie, 139p.
- Bouguenoun W. 2017. Étude de la résistance aux antibiotiques des bactéries incriminées dans les infections nosocomiales et leur dissémination dans l'environnement hospitalier de la région de Guelma. Thèse de doctorat d'état, université Badji Mokhtar, Annaba, 170p.

**C**

- Camara M., Ndiaye H.D, Diallo A.B., Karam F., Mbow M., Fye A., ...& Dialoo A.G. 2014. Epidémiologie des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi dans un hôpital universitaire au Sénégal, 2011. Reveu Africaine et Malgache de Recherche scientifique/ Science de la santé 1(2).
- Camille D. 2006. Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire. TEC, Paris, p.247

**F**

- Freney J., Renaud F., Leclercq R., Riegel P. 2007. Précis de Bactériologie Clinique. 2<sup>ème</sup> édition, ESKA, Paris, p.1001-1014.

**G**

- Gadou V. 2019. Epidémiologie moléculaire des entérobactéries productrices de  $\beta$ -Lactamase à spectre élargi résistantes aux aminosides et aux fluoroquinolones dans le district d'Abidjan, Côte d'Ivoire: Biologie fonctionnelle et moléculaire. Thèse de doctorat d'état, Université Félix Houphouët-Boigny, 123p.

**J**

- Jabar, A.A.A.S. and Abid I.N. 2021. Detection of CTX-M and carbapenem hydrolyzing  $\beta$ -Lactamase KPC in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 876-887.

**L**

- Lagha N.E.B. 2015. Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat. Thèse de doctorat d'état, Université Tlemcen, Algérie, p 5.

**M**

- Moroh JL. 2013. Résistance bactérienne et phyto-molécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides*. Sciences agricoles. Thèse de doctorat d'état, Université de Bretagne Occidentale, pp. 20-26.
- Mshana S.E., Hain T., Domann E., Lyamuya E., Chakraborty T., Imirzalioglu C. 2013. Predominance of *Klebsiella pneumoniae* ST14 carrying CTX-M-15 causing neonatal sepsis in Tanzania. BMS Infectious Diseases 13 (1): 1-8.

---

## N

- Nauciel C. and Vildé J.L. 2005. Bactériologie médicale: 2<sup>ème</sup> édition, Masson, Paris, pp : 56-58.

## R

- Rolain J. and Berrazeg M. Nouvelles strategies de detection et de surveillance des bactéries multi-résistantes. Feuilletts de biologie, 317.

## S

- Shallouf M.A. 2018. Identification and characterisation of cephalosporins and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from misrata, Libya. Thèse de doctorat d'état, university of the western.p 13.
- Sheu C.C., Chang Y.T., Lin S.Y., Chen Y.H., Hsueh P.R. 2019. Infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: an update on therapeutic options. *Frontiers in microbiology*: 10-80.
- Sidibé M.2020. Caractérisation phénotypique de la résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp* isolées chez les humains, les animaux et dans l'environnement au laboratoire rodolphe de Bamako. Thèse de doctorat d'état, université des sciences des techniques et des technologies de Bmako, 91p.
- Singleton P. 2005. Bactériologie Pour la médecine, la biologie et les biotechnologies. 6<sup>ème</sup> édition, Dunod, Paris, p. 454.

---

# **Annexes**

---

**Annexes : Les articles**

1. Aggone N., Tali-Maamar H., Assaous F., Benamrouche N., Naim M., Rahal K. 2014. Emergence of plasmid mediated carbapenemase OXA-48 in a *Klebsiella pneumoniae* strain in Algeria. *Journal of global antimicrobial resistance* 2(4) : 327-329.
2. Arafa N., Smati F., Scheftel J. M., Meunier O. 2009. Caracterisation phenotypique et genotypique de souches de *Klebsiella pneumoniae subsp pneumoniae* isolées a l'hôpital universitaire de constantine, Algerie. *Sciences & Technologie. C, Biotechnologies* : 43-49.
3. Bariz K. De Mendonça R., Denis O., Nonhoff C., Azzam A., Houali K. 2019. Multidrug resistance of the extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in Tizi-Ouzou, Algérie. *Cellular and Molecular Biology* 65(8) : 11-17.
4. Belbel Z., Chettibi H., Dekhil M., Ladjama A., Nedjai S., Rolain J.M. 2014. Outbreak of an armA methyltransferase-producing ST39 *Klebsiella pneumoniae* clone in a pediatric Algerian Hospital. *Microbial Drug Resistance* 20 (4) : 310-315.
5. Belbel Z., Lalaoui R., Bakour S., Nedjai S., Djahmi N., Rolain J.M. 2018. First report of colistin resistance in an OXA-48-and a CTX-M-15 producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate in Algeria due to PmrB protein modification and mgrB inactivation. *Journal of global antimicrobial resistance* 14 : 158-160.
6. Bellifa S., Hassaine H., Balestrino D., Charbonnel N., Mrsquo I., Terki I.K., ...and Forestier C. 2013. Evaluation of biofilm formation of *Klebsiella pneumoniae* isolated from medical devices at the university Hospital of Tlemcen, Algeria. *African Journal of Microbiology Research* 7(49) : 5558-5564.
7. Benbrahim C., Barka M.S., Benmahdi L., Zatout A., Khadir A. 2021. *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum  $\beta$ -lactamase in regional military university Hospital of Oran, Algeria : antibiotic resistance, biofilm formation, and detection of blaCTX-M and bla TEM genes. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology* 22(1) : 28-37.
8. Bouguenoun W., Bakour S., Bentorki A.A., Al Bayssari C., Merad T., Rolain J.M. 2016. Molecular epidemiology of environmental and clinical carbapenemase-producing Gram-negative bacilli from hospitals in Gulma, Algeria : multiple genetic lineages and first

- report of OXA-48 in *Enterobacter cloacae*. Journal of global antimicrobial resistance 7 : 135-140.
9. Bouzenoune F., Boudersa F., Bensaad A., Harkat F., Siad N. 2009. Les infections urinaires à Ain M'lila, Algérie. Résistance aux antibiotiques des 239 souches isolées entre 2006-2007. Médecine et maladies infectieuses 39(2) : 142-143.
  10. El Fertas-Aissani R., Messai Y., Alouache S., Bakour R. 2013. Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical specimens. Pathologie Biologie 61(5) : 209-216.
  11. Ghrouf-Sait A., Touati A., Guillard T., Brasme L., Champs C.D. 2015. Molecular characterization and epidemiology of cefoxitin resistance among Enterobacteriaceae lacking inducible chromosomal ampC genes from hospitalized and non-hospitalized patients in Algeria : description of new sequence type in *Klebsiella pneumoniae* isolates. Brazilian Journal of Infectious Diseases 19(2) : 187-195.
  12. Mostefa Sari F and Djebli N. 2014. Composition et activité antimicrobienne des huiles essentielles de *Thymus fontanesii* Boiss et Reut. et de *Rosmarinus officinalis* L. sur des bactéries nosocomiales multirésistantes. PhytoChem & BioSub Journal 8(2).
  13. Meradi L., Djahoudi A., Abdi A., Bouchakour M., Claude J.D.P.G., Timinouni M. 2011. Résistance aux quinolones de types qnr, aac (6')-Ib-cr chez les entérobactéries isolées à Annaba en Algérie. Pathologie biologie 59(4) :73-78.
  14. Messai Y., Labadene H., Benhassine T., Alouache S., Tazir M., Gautier V., ...and Bakour R.2008. Prevalence and characterization of extended-spectrum b-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* in Algiers hospitals (Algeria). Pathologie Biologie 56(5) :319-325.
  15. Yagoubat M., El-Hadji-Khelil A.O., Malki A., Bakour S., Touati A., Rolain J.M. 2017. Genetic characterisation of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria isolated from the university hospital Mohamed Boudiaf in Ouargla, southern Algeria. Journal of global antimicrobial resistance 8 : 55-59.
  16. Zenatia k., Sahlic F., Garciab V., Bakourb S., Belhadia D., Rolainb J.M., Touatia A. 2017.Occurrence and clonal diversity of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* recovered from inanimate surfaces in Algerian hospital environment: First report of armA,qnrB and aac(6')-Ib-cr genes. Journal of global antimicrobial resistance 10 : 148-153.

### الملخص

الكلابسيلا الرئوية هي بكتيريا معوية مسؤولة عن التهابات المستشفيات الشديدة التي يصعب علاجها. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم تطور مقاومة المضادات الحيوية لعزلات الكلابسيلا الرئوية ذات الأصل السريري من البول والدم والقيح والبلغم المعزولة من مناطق مختلفة من الجزائر (عنابة، قسنطينة، تلمسان، بجاية، عين مليلة، قلمة، سطيف، ورقلة، تيزي وزو، خميس مليانة، الجزائر، وهران) خلال فترات تتراوح من 2002 إلى 2018، تم تأكيد التحديد من خلال الاختبارات البيوكيميائية واختبارات الحساسية حيث تم إجراء المضادات الحيوية باستخدام طريقة نشر قرص أجار و الحد الأدنى للتركيز المثبط. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة أن الكلابسيلا الرئوية أصبحت مقاومة بشكل متزايد للمضادات الحيوية، وخاصة ب-لاكتام مثل تيكارسيلين وسيفالوتين، سيفوتاكسيم وكذلك توبراميسين، جنتاميسين، تريميثوبريم،

**الكلمات المفتاحية:** الكلابسيلا الرئوية، عدوى المستشفيات، مقاومة، مضادات حيوية، الجزائر

### Résumé

*Klebsiella pneumoniae* est une entérobactérie responsable des infections nosocomiales sévère et difficile à traiter. Cette étude a pour objectifs d'évaluer l'évolution de la résistance aux antibiotiques des isolats de *Klebsiella pneumoniae* d'origine clinique issus des urines, sang, pus et crachats isolées de différentes régions d'Algérie (Annaba, Constantine, Tlemcen, Bejaia, Ain M'lila, Guelma, Sétif, Ouargla, Tizi-Ouzou, Khemis Miliana, Algérie, Oran) Durant des périodes allant de 2002 jusqu'à 2018, l'identification a été confirmée par des tests biochimiques et les tests de sensibilité aux antibiotiques étaient réalisés en utilisant la méthode de diffusion des disques sur milieu gélose et CMI. Les résultats obtenus dans cette étude montrent que *Klebsiella pneumoniae* est devenue de plus en plus résistante aux antibiotiques surtout aux b-lactamines comme ticarcilline et céfалотine, céfотaxime ainsi que la tobramycine, gentamicine, triméthoprim,

**Mots clés:** *Klebsiella pneumoniae*, infection nosocomiale, résistance, antibiotiques, Algérie.

### Abstract

*Klebsiella pneumoniae* is an enterobacterium responsible for severe and difficult to treat nosocomial infections. The objectives of this study are to assess the evolution of antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolates of clinical origin from urine, blood, pus and sputum isolated from different regions of Algeria (Annaba, Constantine, Tlemcen, Bejaia, Ain M'lila, Guelma, Sétif, Ouargla, Tizi-Ouzou, Khemis Miliana, Algeria, Oran) During periods ranging from 2002 to 2018, the identification was confirmed by biochemical tests and sensitivity tests to antibiotics. The antibiotics were carried out using the agar disc diffusion method and MIC. The results obtained in this study show that *Klebsiella pneumoniae* has become increasingly resistant to antibiotics, especially to b-lactams such as ticarcillin and cefalotin, cefotaxime as well as tobramycin, gentamicin, trimethoprim,

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*, nosocomial infection, resistance, antibiotics, Algeria.