



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي

Université Muhammad El-Bashir El-Ibrahimi B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des sciences Biologiques



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologique

Spécialité : Microbiologie appliquée

Intitulé :

**Etude bibliographique sur *Klebsiella pneumoniae* :
Virulence et résistance aux antibiotiques**

Présenté par :

Allouche Samia & Mezhoud Soumia

Soutenu le 27 / 06 / 2022, Devant le Jury :

	Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président :	Mme. Iratni Nadjet	MCB	Université de B.B.A.
Encadrant :	Mme. Zerroug Amina	MAB	Université de B.B.A.
Examineur :	Mme. Bouguerra Asma	MCB	Université de B.B.A.

Année Universitaire 2021/2022



Remerciements

Merci à Dieu

« Nous tenons à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail ».

La deuxième personne que nous tenons à remercier est notre encadrant Mme ZERROUG Amina, pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené à terme.

Nos grands remerciements sont formulés à tous les enseignants de la spécialité Microbiologie appliquée.

« Merci ... »



Dédicaces

J'ai l'immense honneur de dédier ce travail à tous ceux qui me sont chers :

♥ A ma très chère mère ♥

Pour ta bonté, ta tendresse, tes prières et ta bénédiction qui m'ont été d'un grand secours.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Allah, Le Tout Puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

♥ A mon très cher père ♥

Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

♥ A la mémoire de ma tante, ♥

Puisse Dieu tout puissant t'accorder sa clémence, sa miséricorde et T'accueillir dans son vaste paradis.

♥ A ma chère grand-mère ♥

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

♥ A mon très cher frère Lounis ♥

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi. Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

♥ A ma très chère sœur Meriem ♥

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi. Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et longue vie.

À toute la famille ALLOUCHE et la famille LEZREG Sans oublier mes collègues et amis qui m'ont aidé durant toute ma vie scolaire, et à ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.



♥ Samia ♥



Dédicaces

Au nom d'Allah le plus grand merci

Revient de n'avoir guidé vers

Le chemin droit.

Je dédie cet humble travail à

♥ Mes chers parents ♥

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Pour leur soutien continu,

Leur amour leur paroles d'encouragement qui m'ont permis d'être ici aujourd'hui.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous garde et vous procure santé, longue vie et bonheur.

♥ Mes très chers frères ♥

♥ Ayoub ♥ Saïfi ♥

♥ Ma très chère sœur ♥

♥ Aycha ♥

Et a tout ma famille : oncles, tantes, cousins et cousines

Et ma deuxième famille Maafi

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

Je tiens aussi à dédier ce travail à mon binôme Samia et sa famille

Sans oublier mes chères amies : Manel ♥ Fatima



♥ Soumia ♥

Table des matières

المُلخَص

Résumé

Abstract

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I. *Klebsiella pneumoniae*

I.1 Classification..... 2

I.2 Bactériologie de l'espèce 2

I.2.1 Caractères généraux 2

I.2.1.1 Caractères morphologiques..... 2

I.2.1.2 Caractères culturels..... 3

I.2.2 Biologie..... 3

I.2.2.1 Caractères biochimiques 3

I.2.2.2 Caractères antigéniques 4

I.3 Habitat..... 5

I.4 Génétique 6

Chapitre II : Virulence

II.1. Pouvoir pathogène 7

II.2 Les facteurs de virulence 8

II.2.1 Antigènes de surface..... 8

II.2.1.1 Lipo-polysaccharides..... 8

II.2.1.2 La capsule 9

II.2.2 Sidérophores 10

II.2.3 Adhésines..... 10

Chapitre III : Résistance de *Klebsiella pneumoniae* aux antibiotiques

III.1 Résistance aux antibiotiques 12

III.2 Types de résistance aux antibiotiques 12

III.2.1 Résistance naturelle..... 12

III.2.2 Résistance acquise..... 13

III.3 La résistance chez *Klebsiella pneumoniae* 14

III.3.1 La résistance aux β -lactamines.....	14
III.3.1.1 Résistance enzymatique	14
III.3.1.2 Modification de la cible.....	14
III.3.1.3 Imperméabilité	15
III.3.1.4 Pompe à efflux	15
III.3.2 La résistance aux aminoglycosides	15
III.3.2.1 La synthèse d'enzymes.....	15
III.3.2.2 L'augmentation de l'efflux et la diminution de la perméabilité de la membrane	16
III.3.2.3 Les ARNr 16S méthyltransférases acquises (RMT)	16
III.3.3 La résistance aux quinolones.....	17
III.3.3.1 La résistance par mutation chromosomique.....	17
III.3.3.2 La résistance plasmidique	18
III.3.4 Les gènes de résistance aux polymyxines	18
III.3.4.1 Modification de la cible.....	18
III.3.4.2 Résistance par mutations	19
III.3.4.3 La résistance à la polymyxine à médiation plasmidique.....	19
III.3.5 La résistance à la tigécycline.....	19
III.4 Les plasmides de résistance chez <i>Klebsiella pneumoniae</i>	20
III.4.1 Les plasmides IncFIIk	20
III.4.2 Les plasmides associés aux gènes de carbapénèmase	21
III.4.2.1 Plasmides codant pour blaKPC	21
III.4.3 Les plasmides porteurs de BLSE	22
Conclusion.....	24

Liste des abréviations

AAC : Aminoside -Acétyltransférase

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ARNr : Acide ribonucléique ribosomique

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

AmpC : Adénosine monophosphate cyclique

BLSE : β -Lactamases à Spectre Étendu

CHDL : carbapénèmes hydrolysants de classe D

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CRE : Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

CTX-M : Céfotaximase-Munich

EBLSE : Entérobactéries productrices de Bêta-lactamases à spectre élargi

EMB : Eosine bleu de méthylène

HPI : High-pathogenicity Islands

IS : Sequences insertion

Inc : Incompatibilité

INT : Intégrase

K : *Klebsiella*

KPC : *Klebsiella pneumoniae* Carbapénémase

LPS: Lipopolysaccharide

MALDI: Matrix-assisted laser desorption/ionization

MDR: Multidrug-resistant

NDM: New Delhi Metallo- β -lactamase

OXA: Oxacillinase

PDR: PanDrug Resistant

PCR: Polymerase Chain Reaction

PER: *Pseudomonas* extended resistance

PLP : Protéines de liaison à la Pénicilline

PMQR: Plasmid-Mediated Quinolones Resistance

QNR: Quinolone resistance

QRDR: Quinolone Resistance-Determining Region

RM : Rouge de méthyle

RMT : Méthyltransférases

RNT : Résistance-nodulation-division

Sp. : Espèces

Subsp. : Sous-espèce

SHV : Reagent SulfHydryl Variable

ST: Sporadic sequence type

Tn: Transposons

VEB: Vietnam Extended-Spectrum β -lactamase

VIM: Verona Integron encoded Metallo- β lactamase

XDR: Extremely Drug resistance

Liste des figures

Figure 1: Aspect des colonies de <i>K. pneumoniae</i> sur milieu gélosé (Mac Conkey).....	3
Figure 2: Représentation schématique des facteurs de pathogénicité de <i>K. pneumoniae</i>	8
Figure 3: Mécanismes de résistance chez les bacilles à Gram négatif.....	13
Figure 4: Mécanisme d'action des quinolones.....	17

Liste des tableaux

Tableau 1: Principaux caractères biochimiques de <i>K. pneumoniae</i>	4
--	----------

ملخص

Klebsiella pneumoniae هي بكتيريا انتهازية ممرضة ، وهي رائدة الجراثيم المسؤولة عن التهابات الشديدة في المستشفيات التي يصعب علاجها. منذ أن اكتشف ألكسندر فليمنج لأول مرة مقاومة بيتا لاكتام في عام 1929 في الكائنات سالبة الجرام، حيث تمت دراستها جيدًا وتبين أنها تنتج إنزيم البيتا لاكتاماز الذي يسبب امأهة حلقة البيتا لاكتام لمضادات حيوية خاصة. لوحظ ان إنزيم بيتا لاكتاماز ممتد الطيف (BSLE) من *Klebsiella pneumoniae* في أوروبا في عام 1983 وفي الولايات المتحدة في عام 1989. يمكن أن تتحلل BLSEs بمادة السيفالوسبورينات مما يجعل هذا الأخير غير فعال ضد العلاج. بسبب هذه المقاومة أصبح الكاربابينيمات أحد خيارات العلاج بـBSLE ومع ذلك لا تزال *K. pneumoniae* تظهر مقاومة للكاربابينيمات التي تم ربطها بتنظيم مضخات التدفق، وضعف الغشاء الخارجي، وزيادة إنتاج إنزيمات BSLE في الجسم. إن ظاهرة تطور *Klebsiella pneumoniae* التي تتمتع بمقاومة متعددة للعديد من المضادات الحيوية المستخدمة في العلاج السريري، تتخذ أبعادًا تندر بالخطر. يجب إيلاء اهتمام خاص لهذه الحالة، مع الاقتراب الجاد من تقدير وتحديد عوامل الخطر التي يمكن أن تزيد من تفاقم وتعرض استراتيجيات العلاج بالمضادات الحيوية للخطر.

الكلمات المفتاحية: *Klebsiella pneumoniae*، مضادات حيوية، مقاومة، BLSE، كاربابينيمز

Résumé

Klebsiella pneumoniae : est une bactérie pathogène opportuniste, elle est le chef de file des germes responsables d'infections nosocomiales sévères et difficiles à traiter. Depuis qu'Alexander Fleming a découvert pour la première fois la résistance aux bêta-lactamines en 1929 chez des organismes à Gram négatif, *Klebsiella pneumoniae* a été bien étudié et s'avère productrice de bêta-lactamase qui provoque l'hydrolyse du cycle bêta-lactame de certains antibiotiques. La bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) de *Klebsiella pneumoniae* a été observée en Europe en 1983 et aux États-Unis en 1989. Les BLSE peuvent hydrolyser les céphalosporines rendant ces derniers inefficaces contre le traitement. Du fait de cette résistance, les carbapénèmes sont devenus une option de traitement des BLSE. Cependant, *Klebsiella pneumoniae* a encore montré une résistance aux carbapénèmes qui a été liée à une régulation positive des pompes à efflux, à une altération de la membrane externe et à une production accrue d'enzymes BLSE dans l'organisme. Le phénomène de développement de *Klebsiella pneumoniae* douées de multi-résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques, utilisés en thérapie clinique, prend des ampleurs alarmantes. Une attention particulière doit être vouée à cette situation, en abordant sérieusement l'estimation et la détermination des facteurs de risque pouvant davantage aggraver et mettre en péril les stratégies d'antibiothérapie.

Mots clés : *Klebsiella pneumoniae*, Antibiotiques, Résistance, BLSE, Carbapénème

Abstract

Klebsiella pneumoniae is an opportunistic pathogenic bacterium, it is the leader of the germs responsible for severe and difficult to treat nosocomial infections. Since Alexander Fleming first discovered beta-lactam resistance in 1929 in Gram-negative organisms, *Klebsiella pneumoniae* it has been well studied and shows that it produces an enzyme of beta-lactamase which causes hydrolysis of the beta-lactam cycle of specific antibiotics. Extended-spectrum beta-lactamase (BLSE) from *Klebsiella pneumoniae* was observed in Europe in 1983 and in the United States in 1989. BLSEs can hydrolyze cephalosporins rendering the latter ineffective against treatment. Because of this resistance, carbapenems have become an ESBL treatment option. However, *K. pneumoniae* still showed resistance to carbapenems which has been linked to upregulation of efflux pumps, outer membrane impairment, and increased production of BLSE enzymes in the body. The phenomenon of development of *Klebsiella pneumoniae* endowed with multi-resistance to many antibiotics, used in clinical therapy, is taking alarming proportions. Particular attention must be devoted to this situation, seriously approaching the estimation and determination of risk factors that can further aggravate and jeopardize antibiotic therapy strategies.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, Antibiotics, Resistance, BLSE, Carbapenems

Introduction

Introduction

L'introduction généralisée des antibiotiques après la seconde guerre mondiale a été l'un des progrès thérapeutiques les plus importants du XX^e siècle. Les traitements antibiotiques ont fait progresser l'espérance de vie de plus de dix ans soit plus qu'aucun autre traitement médical (**Bryskier, 1999**). L'augmentation de la résistance aux antibiotiques se traduit dans la pratique hospitalière par une augmentation de la morbidité et de la mortalité, des coûts d'hospitalisation et par l'apparition de micro-organismes résistants à l'ensemble des antibiotiques disponibles (**Nait Bourdou, 2009**).

Klebsiella pneumoniae est une entérobactérie qui fait partie des espèces commensales (**EL Fertas-Aissani et al., 2012**). Elle est responsable de plus de 10% des infections nosocomiales (**Hennequin et forestier, 2007**). Ces souches sont isolées principalement de la réanimation néonatale suivi par la réanimation pédiatrique, les infections urinaires et les infections suppurées (**Bouskraoui et al., 2017**). De nombreuses épidémies nosocomiales causées par cette bactérie ont été décrites, notamment chez les personnes ayant un système immunitaire affaibli. Elle résiste à la majorité des antibiotiques utilisés et rend ainsi difficile le traitement, ceci poserait un grand problème à la santé publique (**Maltezou et al., 2016**).

La multirésistance aux antibiotiques chez les entérobactéries en particulier chez les espèces de *Klebsiella* est en perpétuelle évolution. Depuis plus de 20 ans la résistance aux céphalosporines de troisième génération ne cesse de se renforcer notamment par l'acquisition de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE), et récemment s'ajoute la résistance aux fluoroquinolones (**Ben Haj Khalfa et KHedher, 2010**).

C'est pour mieux comprendre la multirésistance de *Klebsiella* que s'inscrit notre recherche bibliographique qui sera présentée en trois chapitres : le premier est dédié à *Klebsiella pneumoniae* et à sa description, le deuxième est consacré à la virulence de cette espèce alors que le troisième chapitre sera sur sa résistance aux antibiotiques.

**Chapitre I. *Klebsiella
pneumoniae***

I.1 Classification

Le nom *Klebsiella* provient du nom du bactériologiste Klebs (1877) et l'espèce type dénommée « pneumobacille » par Friedlander qui l'a décrite comme agent de pneumonies mortelles pendant la période 1882- 1884 (Belbel, 2014).

Le genre *Klebsiella* appartient à (Benmesmoudie, 2015) :

Règne : *Bactéria*

Embranchement : *Proteobacteria*

Classe : *Gamma Proteobacteria*

Ordre : *Enterobacteriales*

Famille : *Enterobacteriaceae*

Genre : *Klebsiella*

Espèce : *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*)

Du point de vue taxonomique, le genre *Klebsiella* (Klebsielles) comporte cinq espèces dont l'espèce type est *K. pneumoniae*. Cette dernière est subdivisée en 3 sous espèces : *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae* et *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* (Benmesmoudie, 2015).

I.2 Bactériologie de l'espèce

I.2.1 Caractères généraux

I.2.1.1 Caractères morphologiques

Les bactéries appartenant à l'espèce *K. pneumoniae* sont des bacilles à Gram négatif toujours immobiles, non sporulés (Benmesmoudie, 2015), en forme de tige (Squeglia *et al.*, 2020). Elle mesure de 2 µm de long et 0,5 µm de large. Généralement elles possèdent une capsule ce qui augmente sa virulence et lui apporte une barrière de protection physique contre la réponse immunitaire de l'hôte et la dessiccation (Victoire, 2019). *K. pneumoniae* est une bactérie d'importance clinique (D'Apolito *et al.*, 2020), et elles appartiennent à la famille des entérobactéries (El Khoury, 2019).

I.2.1.2 Caractères cultureux

K. pneumoniae se développe en aéro-anaérobiose. Sur les milieux classiques d'isolement pour les entérobactéries (Drigalski, Hektoen, Mac Conkey, EMB (Eosine bleu de méthylène)) après une incubation de 18 à 24 heures à **30** ou à **37 °C**, les colonies sont: d'un diamètre de 3 à 4 mm, lisses, lactose positive, bombées, brillantes, muqueuses, parfois filantes à l'anse de platine (**Le Minor et Véron, 1989 ; Freney *et al.*, 2000**). En milieu liquide : (bouillon nutritif, eau peptonée), la culture est rapide (quelques heures) à **30°** et **37 °C** avec parfois dépôt muqueux et collerette visqueuse en surface. À la différence des autres espèces de *Klebsiella*, plus de 90% des souches de *K. pneumoniae* croissent à **44 °C** en bouillon lactosé bilié vert brillant et plus de 80% en fermentant le lactose avec production de gaz (**Le Minor et Véron, 1989**).

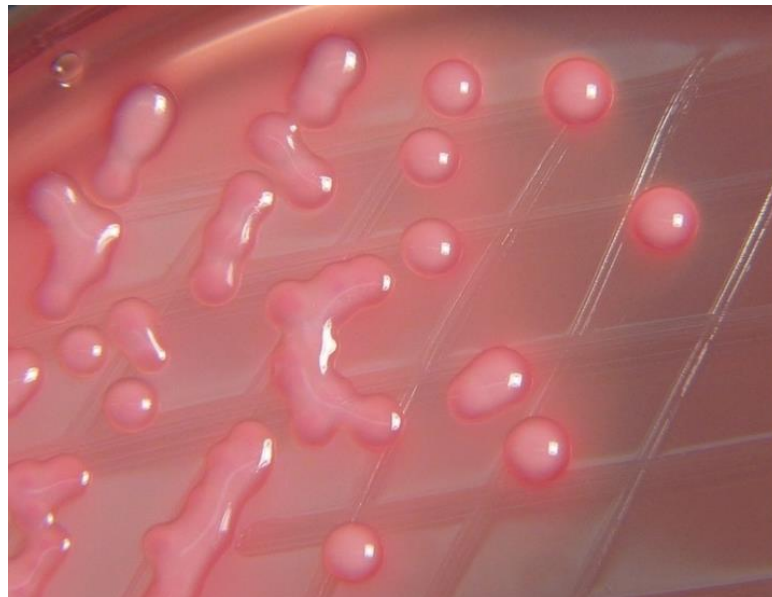


Figure 1: Aspect des colonies de *K. pneumoniae* sur milieu gélosé (Mac Conkey) (**Gueye, 2007**).

I.2.2 Biologie

I.2.2.1 Caractères biochimiques

Les principaux caractères biochimiques de *K. pneumoniae* sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1: Principaux caractères biochimiques de *K. pneumoniae* (Goro et Aboubacar, 2021).

Les résultats des tests biochimiques de <i>K. pneumoniae</i>	
Mobilité	-
Lactose	+
ONPG	+
H ₂ S	-
LDC	+
ODC	-
ADH	-
Uréase	+
TDA	-
PDA	-
Indole	-
Citrate de Simmons	+
Malonate	+
VP	+
Gélatinase	-
Gaz /glucose	+
Mannitol	+
Rhamnose	+
Saccharose	+
Arabinose	+
Inositol	+
Aldonitol	+
Galacturonate	+

(+) : Test positif, (-) : Test négatif, **GLU** : Glucose, **IND** : Indole, **ONPG** : OrthonitrophénylB-D-galactopyranoside, **VP** : Vogues-Proskauer, **TDA** : Tryptophane désaminase, **H₂S** : Hydrogène sulfuré, **ODC** : Ornithine décarboxylase, **ADH** : Arginine dihydrolase, **LDC** : Lysine décarboxylase.

I.2.2.2 Caractères antigéniques

K. pneumoniae possède des antigènes communs avec ceux portés par les autres entérobactéries excepté l'antigène flagellaire du fait de son immobilité. Il existe 3 types d'antigènes qui sont exprimés à la surface de *K. pneumoniae* : les antigènes O ou somatiques,

les antigènes capsulaires (K) (*Klebsiella*) et les antigènes d'adhérence appelés aussi fimbriae (Victoire, 2019) :

- Antigènes « O » somatiques : La recherche des antigènes « O » présente peu d'intérêt pratique en raison de leur nombre réduit (13 antigènes O différents) et de la difficulté de leur détermination par suite du caractère thermostable des antigènes k capsulaires qui masquent l'agglutination (Singleton, 2005), très toxiques, ils correspondent aux polysides fixés sur les lipopolysaccharides (LPS). Ils sont thermostables et résistent à l'alcool (Le Minor et Véron, 1989 ; Freney *et al.*, 2000).
- Antigènes « K » capsulaires : Au moins 77 antigènes K ont été décrites chez *K. pneumoniae*, K1 à K72, K74, K79 à K82. Les souches les plus souvent pathogènes pour l'homme et les animaux appartiennent aux types capsulaires 1 et 2, et plus rarement 3 et 4 (Le Minor et Véron, 1989 ; Freney *et al.*, 2000).
- Antigène d'adhérence : Appelé fimbriae de nature protéique, il est porté par des pili communs (Le Minor et Véron, 1989 ; Freney *et al.*, 2000).

- **I.3 Habitat**

K. pneumoniae peut survivre dans une multitude de niches écologiques, à la fois libres et associées à l'hôte (Wyres *et al.*, 2020). Dans l'environnement elle est fréquemment trouvée: dans l'eau, les eaux usées, le sol et sur les surfaces végétales. Chez l'être humain *K. pneumoniae* colonise les surfaces muqueuses y compris le nasopharynx et le tractus gastro-intestinal (El Khoury, 2019). Elle est communément retrouvée aussi au niveau de la peau et de la bouche. Le taux de détection au niveau nasopharyngée varie entre 1% et 6% tandis que dans les selles ce taux oscille entre 5% et 38%. Plusieurs études montrent que le taux de portage de *Klebsiella* parmi les patients hospitalisés était beaucoup plus élevé (19% nasopharynx, 42% au niveau des mains). Les principaux réservoirs pathogènes de *Klebsiella* se trouvent au niveau du tractus gastro-intestinal et au niveau des mains du personnel hospitalier (Pavageau, 2017).

I.4 Génétique

K. pneumoniae se compose de sept réplicons circulaires, y compris un chromosome (ADN bicaténaire) et six plasmides. Le chromosome (5332752 pb, 57,5% teneur en G + C) codes pour 5316 protéines putatives et réalisé 87 ARNt, 1 ARNm, et 8 copies de ARNr 16S-23S-5S (Shao *et al.*, 2010). Six plasmides se produisent naturellement dans la souche *K. pneumoniae* (Jiang *et al.*, 2010) :

- 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% teneur en G + C).
- pKPHS5 (3353 pb, 42,8% teneur en G + C).
- pKPHS6 (1308 pb, 47,9% teneur en G + C) (Jiang *et al.*, 2010).

Chapitre II : Virulence

II.1. Pouvoir pathogène

K. pneumoniae est à l'origine d'infections communautaires ; elle a été initialement décrite dans des pneumonies sur nécrosantes (pneumo-bacille de Friedlander) survenant essentiellement sur terrain éthylique. Elle est aujourd'hui surtout reconnue comme responsable d'infections nosocomiales et communautaires (**Clave, 2013**) :

- Infections urinaires
- Broncho- pneumopathies
- Bactériémies
- Infections intra-abdominales
- Infections de sites opératoires
- Mal perforant plantaire
- *K. pneumoniae* occupe une place importante dans la pathologie infectieuse du nouveau-né. En effet, les infections nosocomiales à *K. pneumoniae* dans les services de néonatalogie sont fréquentes, notamment dans les unités de soins intensifs et chez les prématurés (**Clave, 2013**).

Le contrôle des infections nosocomiales à *K. pneumoniae* repose d'une part sur la maîtrise de leur transmission (respect de mesures d'hygiène classiques, lavage des mains, isolement géographique et technique des patients porteurs, respect des protocoles de soins des cathéters urinaires et veineux, des trachéotomies, des plaies et de l'équipement hospitalier) et d'autre part sur la maîtrise de la prescription des antibiotiques (**Kassis-Chikhani, 2012**).

Enfin depuis les années 80 *K. pneumoniae* a émergé comme agent d'abcès hépatiques primitifs survenant dans la communauté chez des patients sans antécédents de pathologie hépatobiliaire. Ce syndrome associé à une bactériémie a éventuellement des complications métastatiques (Endophthalmie, méningite ...), il a été essentiellement décrit en Asie (**Kassis-Chikhani, 2012**). Plus récemment, des cas ont été rapportés en Amérique du Nord et en Europe, souvent chez des patients d'origine asiatique, suggérant une susceptibilité génétique à cette infection. Dans la majorité des cas, les souches à l'origine de ce syndrome appartiennent au sérotype capsulaire K1 et au complexe clonal ST23. D'autres sérotypes (K2, K54, K57) sont plus rarement rencontrés dans ce syndrome. Des souches de sérotype K2, appartenant à des ST (sporadic sequence type) émergents (ST 86, ST380) ont également été rapportées dans des infections sévères (**Kassis-Chikhani, 2012**).

En Europe et en Amérique du nord, le sérotype K2 apparait assez fréquemment (5 à 20%) parmi les infections nosocomiales. En revanche le sérotype K1 n'est observé en dehors des abcès du foie (Kassis-Chikhani, 2012).

II.2 Les facteurs de virulence

Le terme de pathogénicité définit la capacité de la bactérie à causer une maladie. Cependant, la virulence est la mesure du degré de pathogénicité.

Il y'a cinq types de facteurs présents dans le schéma :

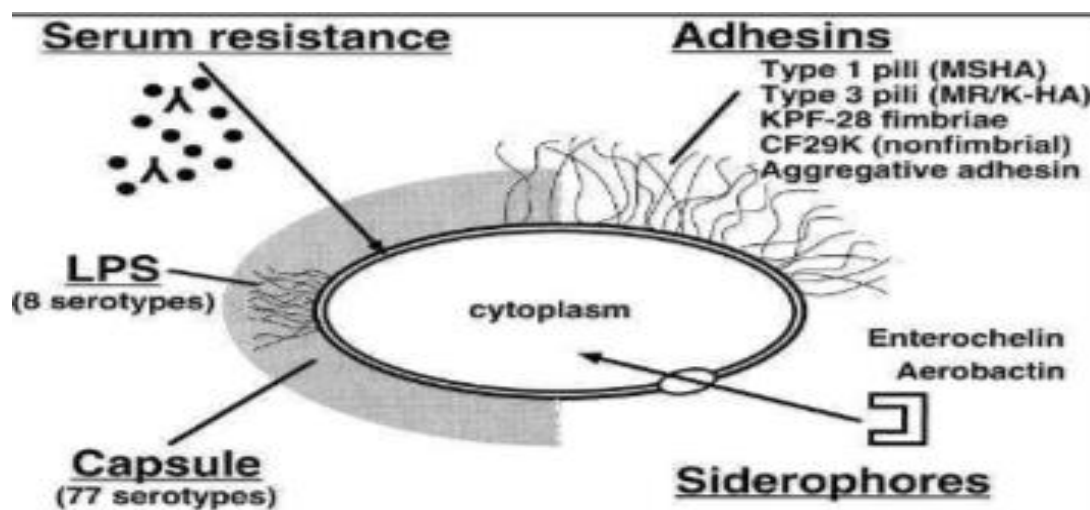


Figure 2: Représentation schématique des facteurs de pathogénicité de *K. pneumoniae* (Pavageau, 2017).

II.2.1 Antigènes de surface

II.2.1.1 Lipo-polysaccharides

Le lipopolysaccharide est la première ligne de défense de l'hôte contre les micro-organismes envahisseurs outre la phagocytose par les granulocytes polymorphonucléaires (Podschun et Ullmann, 1998). Le LPS (Lipopolysaccharide) comprend structurellement trois composants : un composant lipidique A qui ancre la structure entière dans la membrane bactérienne, un noyau oligosaccharidique et une chaîne latérale terminale appelée antigène O (Opoku-Temeng *et al.*, 2019). Chez *K. pneumoniae*, 9 antigènes O ont été identifiés dans le LPS et parmi eux, O1 est le plus fréquemment retrouvé.

Deux gènes sont particulièrement impliqués dans la virulence du LPS. Il s'agit du gène *uge*, qui régule la présence de l'antigène O et du gène *wabG* qui joue un rôle primordial dans la synthèse du LPS (**Pavageau, 2017**).

II.2.1.2 La capsule

La capsule est une matrice polysaccharidique qui recouvre la cellule, elle est nécessaire à la virulence de *K. pneumoniae* (**Doorduyn et al., 2016**). En grande partie, en raison de sa capacité à bloquer la phagocytose, et la gravité des infections à *Klebsiella* a souvent été attribuées aux souches avec des antigènes K spécifiques (**Lia et al., 2000**). Les souches acapsulaires sont considérablement moins virulentes que les souches encapsulées (**Doorduyn et al., 2016**).

77 antigènes capsulaires ont été reconnus, et les souches exprimant les antigènes capsulaires K1 et K2 seraient les plus virulentes. L'antigène K est situé à la surface de la capsule. Il protège la bactérie contre la phagocytose en l'absence d'anticorps spécifiques en bloquant l'activation des facteurs du complément comme C3b. La présence de cet antigène K dépend de l'expression du gène de virulence *uge* (**Kassis-Chikhani, 2012**).

Les souches de sérotype K1 sont associées au développement d'abcès hépatiques et aux autres complications métastatiques, notamment en Asie. 2 gènes de virulence ont été identifiés dans les infections invasives à caractère hyper muqueux chez *Klebsiella pneumoniae* : *rmpA A* et *magA*, spécifique du sérotype K1. Il a été montré qu'il existait une corrélation entre phénotype hyper muqueux et la coexistence des gènes *magA* et *rmpA A*. Un autre gène de virulence *wcaG* se trouve fréquemment associé avec le sérotype K1, il est responsable de la production de fucose capsulaire (**Kassis-Chikhani, 2012**).

Les souches de sérotype K2 ont en commun le gène de virulence spécifique K2A. Ce gène jouerait un rôle important dans la survenue d'abcès extra hépatique à *Klebsiella pneumoniae* (**Kassis-Chikhani, 2012**).

II.2.2 Sidérophores

Un autre facteur de virulence important est les sidérophores, ce sont des molécules de faible poids moléculaire (500 à 1500 Daltons) qui permettent à la bactérie *K. pneumoniae* de capter le fer environnant qui est associé à des glycoprotéines telles que la transferrine et la lactoferrine. En effet, le fer est essentiel à la croissance et à la réplication *in vivo* des bactéries et joue un rôle dans l'installation et la progression de l'infection (**Victoire, 2019**). Il n'est pas facilement disponible chez l'hôte pendant l'infection principalement parce que dans le cadre de la réponse immunitaire non spécifique, l'hôte le séquestre pour limiter la croissance d'un certain nombre d'agent pathogènes (**Paczosa et Meccas, 2016**). Les sidérophores entrent également en compétition avec les glycoprotéines pour capter le fer. Certains gènes de virulence codant pour les systèmes de captation du fer ont été identifiés (*fyu A*, *ybt S*, *iro N*, *iro D* et *kfu*). Les entérobactines, aérobactines et les yersiniabactines sont les trois types de sidérophores qui ont été caractérisés (**Pavageau, 2017**) :

- Les entérobactines sont des sidérophores de type catécholate et sont les plus répandus (**Pavageau, 2017**).
- L'aérobactine a une faible affinité pour le fer que les entérobactines et est moins répandue et serait l'un des facteurs clés du développement d'une forme hypervirulente (hypermuqueuse) de *K. pneumoniae* (**Pavageau, 2017**).
- Les yersiniabactines sont des sidérophores encodés par les îlots d'hyper pathogénicité de type *Yersinia*. Ils captent les atomes de fer III et forment un complexe yersiniabactines – Fe³⁺ qui reconnaît le récepteur membranaire Ton B de la membrane externe de la bactérie et qui ensuite transféré dans le cytosol par les protéines membranaires (**Pavageau, 2017**).

II.2.3 Adhésines

Ce terme est utilisé pour la dénomination de molécules variées impliquées dans l'adhésion des bactéries aux cellules de l'hôte. Ces molécules jouent un rôle essentiel dans la première étape du processus infectieux (**Paczosa et Meccas, 2016**). Les propriétés d'adhésion des *Enterobacteriaceae* sont généralement médiées par différents types de pili ou fimbriae. Ce sont des structures protéiques non flagellaires et filamenteuses formant des appendices à la surface des bactéries qui ont la capacité d'agglutiner les érythrocytes. Ils sont formés de différentes sous-unités. Les deux types de fimbriae les plus rencontrés chez *K. pneumoniae* sont le type 1 et 3 (**Paczosa et Meccas, 2016**) :

- Les fimbriae de type 1 sont les mieux connus et sont présents chez la majorité des entérobactéries. Ils sont impliqués dans la colonisation des tractus respiratoire et urinaire. Leur rôle a été également décrit dans un modèle murin. Ces fimbriae sont caractérisés par leur aptitude à lier les résidus mannoses. La sous - unités responsable de la spécificité de liaison aux sucres est *FimH* (**Kassis-Chikhani, 2012**). L'inactivation du gène correspondant abolit la capacité d'adhésion de la bactérie. En effet, ces adhésines peuvent dans certaines situations avoir un effet délétère pour la bactérie puisqu'elles favorisent la phagocytose (**Kassis-Chikhani, 2012**).
- Les propriétés des fimbriae de type 3 sont moins bien connues. Ils sont impliqués dans l'adhésion de *K. pneumoniae* à différents types cellulaires, par exemple aux épithélia urinaire et respiratoire. Leur activité nécessite un polypeptide *MrkD*, qui facilite la liaison à la membrane basale des tissus humains mais leur récepteur cellulaire n'a pas été identifié. Leur rôle comme facteur de virulence reste hypothétique dans plusieurs modèles d'infections (urinaire, pulmonaire). Néanmoins, du fait que ces structures semblent faciliter l'adhésion à des supports inertes et avoir un rôle dans la formation de biofilm, elles pourraient participer à la physiopathologie des infections urinaires sur sonde (**Kassis-Chikhani, 2012**).

**Chapitre III : Résistance
de *Klebsiella pneumoniae* aux
antibiotiques**

III.1 Résistance aux antibiotiques

La multirésistance de *K. pneumoniae* limite les options du traitement actuelles pour éradiquer les infections causées par cette bactérie. Il existe un besoin urgent de nouvelles stratégies thérapeutiques pour prévenir l'augmentation des infections nosocomiales et communautaires à *K. pneumoniae* potentiellement mortelles (**Doorduyn et al., 2016**).

Un micro-organisme est considéré résistant lorsque sa concentration minimale inhibitrice est plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches bactériennes de la même espèce (**Carl, 2009**).

L'efficacité de l'antibiotique dépend d'au moins trois facteurs : la quantité d'antibiotique au contact de la cible, l'affinité de l'antibiotique pour la cible et la production d'enzymes inactivant l'antibiotique (**Belbel, 2014**). Ces facteurs sont responsables soit d'une résistance naturelle, et donc présents chez toutes les souches de l'espèce, soit d'une résistance acquise par certaines souches, suite à l'apparition de mutations chromosomiques ou à l'acquisition de matériel génétique tels que des plasmides, des transposons ou des intégrons (**Belbel, 2014**).

D'après le Comité de l'antibiogramme de la société Française de Microbiologie : « les souches catégorisées résistantes sont celles pour lesquelles il existe une probabilité d'échec thérapeutique, quels que soient les traitements et la dose d'antibiotique » (**Belbel, 2014**).

III.2 Types de résistance aux antibiotiques

III.2.1 Résistance naturelle

La résistance naturelle ou intrinsèque est un caractère d'espèce qui touche toutes les souches. Elle est stable, transmise à la descendance mais pas ou peu transmissible sur un mode horizontal. Elle est programmée sur le génome bactérienne. Les bactéries naturellement sensibles définissent le « spectre d'activité » de l'antibiotique (**Messai et Benmakhlouf, 2006**).

K. pneumoniae appartient au groupe 2 de la classification des entérobactéries en fonction de leur résistance naturelle aux β -lactamines. Cette espèce possède naturellement un gène codant pour une pénicillinase chromosomique (avec plusieurs variantes SHV (reagent SulfHydryl Variable), LEN, OKP) qui lui confère une résistance à bas niveau aux pénicillines (amino-, carboxy- et uréidopénicillines) (**Kassis-Chikhani, 2012**). En conséquence, le

phénotype sauvage de *K. pneumoniae* est sensible aux associations amoxicilline (ou ticarcilline) + acide clavulanique et pipéracilline + tazobactam ainsi qu'à l'ensemble des céphalosporines (**Kassis-Chikhani, 2012**).

Concernant les autres antibiotiques elle est également sensible aux aminosides, aux fluoroquinolones, à la fosfomycine et au cotrimoxazol (**Courvalin et al., 2006**).

III.2.2 Résistance acquise

La résistance acquise est une propriété nouvelle qui apparait au sein d'une population bactérienne théoriquement sensible en raison d'une modification génétique, cette résistance correspondant à une adaptation des bactéries aux antibiotique (**Rouveix, 1990**) et cette résistance dues à des modifications génétiques, chromosomiques ou plasmidiques. Elles ne concernent que quelques souches d'une même espèce, normalement sensibles à un antibiotique donné (**Traore, 2009**).

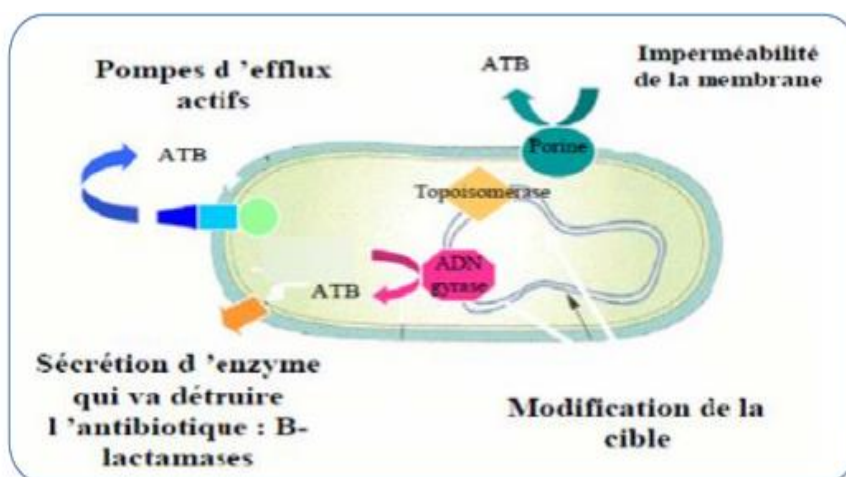


Figure 3: Mécanismes de résistance chez les bacilles à Gram négatif (**Elmahi, 2003**).

III.3 Le resistance chez *Klebsiella pneumoniae*

III.3.1 La résistance aux β -lactamines

La résistance aux β -lactamines est une cause majeure de complications des infections nosocomiales. *K. pneumoniae* est l'une des bactéries résistantes aux β -lactamines (**Ahmed Khan et al., 2015**).

Les bêta-lactamines (β -lactamines) ou β -lactames sont une large classe d'antibiotiques qui comprend les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les monobactames, les carbapénèmes et les inhibiteurs de la β -lactamases. En bref, les bêta-lactamines (béta-lactame) sont une large classe de antibiotiques qui contient un noyau β -lactame. Des variations au niveau de la chaîne latérale naturelle ou greffée permettant de modifier les propriétés de la molécule d'antibiotique : le spectre d'action, la sensibilité aux mécanismes de résistance, la pharmacocinétique ou la tolérance (**Khayar, 2011**).

La résistance aux β -lactamines chez *K. pneumoniae* peut se faire de différentes manières, elle peut être :

III.3.1.1 Résistance enzymatique

Chez *K. pneumoniae*, la résistance à certaines β -lactamines est intrinsèque puisque l'enzyme est codée dans le noyau du génome de l'espèce. Par exemple le SHV est systématiquement présent dans le chromosome, et la résistance correspondante à l'ampicilline est une caractéristique de l'espèce (**Rebekah, 2018**).

K. pneumoniae peut également utiliser d'autre mécanisme de résistance non enzymatique, on citera :

III.3.1.2 Modification de la cible

Les cibles des β -lactamines sont des protéines enzymatiques insérées dans la surface externe de la membrane cytoplasmique dénommées protéine liant la pénicilline (PLP (Protéines de Liaison à la Pénicilline)) (**Bouguenoun, 2017**). Les PLPs interviennent dans la synthèse et le remodelage du peptidoglycane le constituant principal de la paroi bactérienne. Les PLP sont des cibles physiologiques des antibiotiques de la famille des β -lactamines. Des modifications des PLP par mutation ont été impliquées dans la résistance aux β -lactamines (**Bouguenoun, 2017**).

III.3.1.3 Imperméabilité

Les β -lactamines ont deux possibilités pour traverser la membrane bactérienne : passer à travers des canaux membranaires spécifiques (porines) ou diffuser à travers la bicouche phospho-lipidique (**Hadaq, 2016**). La diminution quantitative ou qualitative au niveau de ces porines peut freiner la pénétration intracellulaire des agents antimicrobiens, et conférer de ce fait un bas niveau de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques (**Hadaq, 2016**).

III.3.1.4 Pompe à efflux

Les bactéries possèdent une machinerie, constituée de pompes à efflux, capable d'expulser les déchets du métabolisme hors de la cellule. Ces mêmes pompes peuvent être impliquées dans les phénomènes de résistance aux antibiotiques en limitant l'accumulation de la molécule au contact de sa cible (**Boutal, 2017**).

III.3.2 La résistance aux aminoglycosides

Les antibiotiques aminosidiques ou aminoglycosides sont des molécules de petite taille, présentes un large spectre et sont bactéricide. La cible principale des aminosides est le ribosome, ils agissent en inhibant la synthèse protéique des bactéries par fixation sur la petite sous unité 30S du ribosome. Ils sont constitués de plusieurs cycles substitués par des fonctions notamment amines dont certains sont des cycles sucrés. Les aminosides sont inactifs sur les bactéries anaérobies strictes (**Ababsa et Belloula, 2020**) ; Les aminoglycosides sont des antibiotiques à large spectre qui ont été utilisé pour le traitement d'infections potentiellement mortelles (**Galani et al., 2021**).

III.3.2.1 La synthèse d'enzymes

Le mécanisme de résistance le plus répandu à ces antibiotiques est la production d'enzymes modifiant les aminoglycosides, y compris les N-acétyltransférases (AAC), les O-nucléotidyltransférases (ANT) et les O-phosphotransférases (APH), qui inactivent les aminoglycosides en modifiant de manière covalente des acides aminés ou des fractions hydroxyl spécifiques sur les médicaments. Globalement, les *aac (3) -II et aac(6') Ib* (6'N aminoglycoside acétyl- transférase) sont parmi les modifications les plus fréquemment signalées (**Galani et al., 2021**).

III.3.2.2 L'augmentation de l'efflux et la diminution de la perméabilité de la membrane

L'augmentation de l'efflux et la diminution de la perméabilité de la membrane c'est un autre mécanisme moins commun développé par les bactéries pour affecter le transport des aminoglycosides hydrophiles à travers les cellules membranes (**Galani et al., 2021**).

Compte tenu de leur caractère hydrophile les aminosides pénètrent la membrane externe des bactéries à Gram négatif par les porines (**Hancock et al., 1991**). Le passage par la voie lipophile est associé à leur caractéristique polycationique par substitution avec le calcium ou le magnésium de la membrane externe (**Davis, 1987**). La deuxième étape consiste en la traversée de la membrane cytoplasmique hydrophobe et requiert l'énergie de la force proton motrice produite par la chaîne respiratoire (**Davis, 1987**).

III.3.2.3 Les ARNr 16S méthyltransférases acquises (RMT)

De haut niveau à tous aminoglycosides largement utilisés, a été de plus en plus rapportés ces dernières années. L'émergence des ARNr 16S méthyltransférases acquises (**RMT**) qui modifient l'ARNr 16S bactérien, la cible moléculaire des aminoglycosides et confèrent une résistance (**Galani et al., 2021**).

Les **RMT** ont été décrits pour la première fois au début des années 2000, et il semble maintenant converger avec l'épidémie de carbapénémases, facilitant ainsi l'émergence de médicaments ultrarésistants (**XDR**) (extremely Drug resistance), et dans certains cas, des organismes résistants aux médicaments (**PDR** (Pan Drug Resistant)) (**Galani et al., 2021**). Les RMT confèrent une résistance de haut niveau (CMI ≥ 256 mg/L) (Concentration Minimale Inhibitrice) à tous aminoglycosides administrés qui sont actuellement utiliser en clinique. Dix gènes RMT 16S (*armA*, *rmtA-rmtH* et *npmA*) ont été identifiés dans des souches cliniques et vétérinaires de diverses zones géographiques, situées sur des transposons au sein de plasmides transférables, leur offrant le potentiel de transfert horizontal et expliquant leur répartition mondiale (**Galani et al., 2021**). Parmi les Enterobacterales *rmtB* et *armA* figurent les gènes RMT les plus courants identifiés, tandis que leur Co-localisation avec des gènes codant pour les carbapénémases dans les mêmes plasmides conduit à XDR et dans certains cas, à des phénotypes **PDR** (**Galani et al., 2021**)

III.3.3 La résistance aux quinolones

Les quinolones ciblent les topoisomérases bactériennes bloquant la réplication de l'ADN (Fig. 4). Ces médicaments sont utilisés en pratique clinique depuis les années 1960, mais leur utilisation a fortement augmenté après l'introduction des premières fluoroquinolones dans les années 1980, qui a conduit au développement de la résistance bactérienne aux quinolones (Venezia *et al.*, 2017).

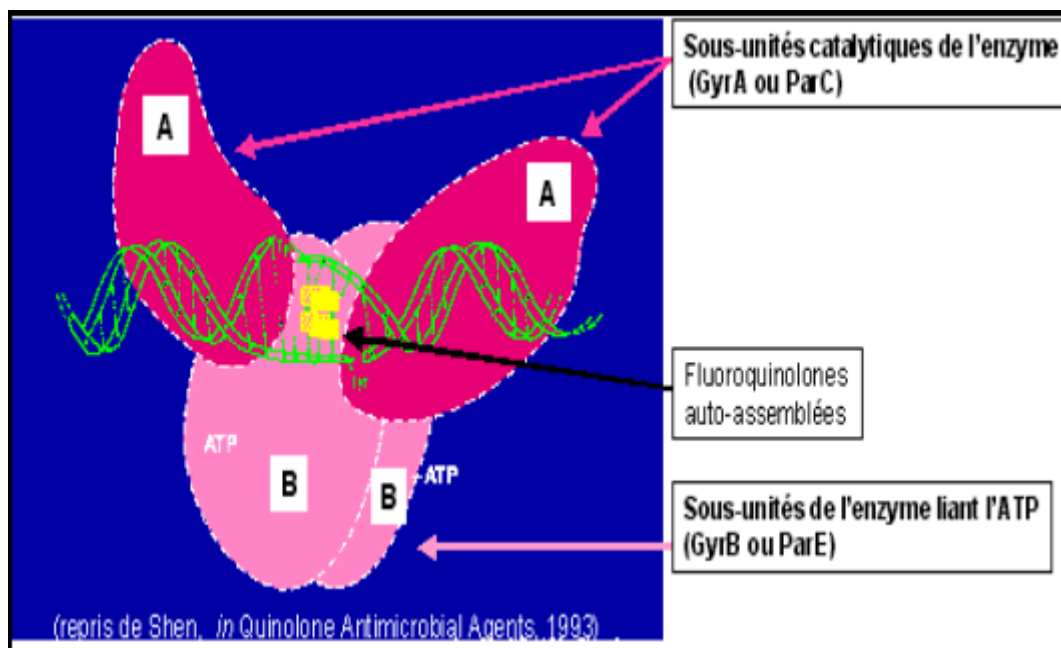


Figure 4 : Mécanisme d'action des Quinolones (Claire, 2013).

Deux principaux mécanismes de résistance aux quinolones chez *K. pneumoniae* s'exercent séparément ou en combinaison et confèrent des niveaux de résistance variables.

III.3.3.1. La résistance par mutation chromosomique

Cette résistance est due soit à la diminution d'affinité des cibles intracellulaires qui sont les complexes ADN-ADN gyrase et ADN-ADN topoisomérase IV ; soit à la diminution d'accumulation intracellulaire de l'antibiotique (Jehl *et al.*, 2003), par défaut de pénétration passive et/ou excréation active (Lewin *et al.*, 1991). La perte d'affinité pour la cible provient de modification structurale dans une région appelée la QRDR (Quinolone Resistance Determining Region), où sont trouvées la majorité des mutations responsables de la résistance aux fluoroquinolones (Jacoby *et al.*, 2003).

III.3.3.2 La résistance plasmidique

Elle comprend les gènes *PMQR* (Plasmid-Mediated Quinolones Resistance) déterminants, qui sont présents dans *K. pneumoniae* comme dans d'autres *Enterobacteriaceae*. Ces gènes englobent les membres des gènes *qnr*, qui codent pour une famille de protéines qui protègent physiquement l'ADN gyrase et la topoisomérase IV de l'activité inhibitrice des quinolones (**Venezia et al., 2017**).

Le gène *qnr* a été découvert sur un plasmide de *K. pneumoniae* isolé en 1994 aux États-Unis (**Venezia et al., 2017**). Quatre autres déterminants plasmidiques également impliqués dans la résistance aux quinolones ont été rapportés (*qnr B* (quinolone resistance), *qnr S*, *qnr C* et *qnr D*), ainsi que différents variants des protéines *Qnr A* et *Qnr B*. Dernièrement, un autre mécanisme de résistance plasmidique s'effectue par un autre gène *PMQR*, le *aac (6) -Ib-cr* est le seul gène responsable de la modification des quinolones chez *K. pneumoniae*. Il désactive les quinolones à spectre étroit telles que la ciprofloxacine et la norfloxacine, qui portent le groupe pipérazinyle non substitué, un substrat de cette enzyme (**Venezia et al., 2017**).

Il n'existe pas de critères phénotypiques sur un antibiogramme permettant de distinguer les mécanismes de résistance chromosomiques et plasmidiques aux quinolones. La détection de ces mécanismes repose sur des techniques de Biologie Moléculaire (**Jehl et al., 2003**).

III.3.4 Les gènes de résistance aux polymyxines

La polymyxine perturbe l'intégrité de la membrane en déplaçant les ions extracellulaires ($\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$) en se liant au lipopolysaccharide chargé négativement et provoquant la lyse cellulaire (**Wang et al., 2020**).

III.3.4.1 Modification de la cible

Chez *K. pneumoniae*, la résistance aux polymyxines se produit principalement via l'ajout de 4-amino-4-désoxy-L-arabinose (L-Ara4N) et/ou de phosphoéthanolamine (pEtN) au lipide A du LPS (**Galani et al., 2021**). La modification L-Ara4N du lipide A est médiée par la PmrK codé par *arnT*, situé sur le chromosome, tandis que la modification de pEtN peut être médiée par une phosphoéthanolamine transférase soit chromosomiquement codé par le *pmrC* ou plasmidique codé par le gène *mcr* (**Galani et al., 2021**).

L'expression de *pmrC* et *arnT* (opéron *arnBCADTEF*) est contrôlé par les systèmes à deux composants PmrAB et PhoPQ. Des mutations dans les gènes *pmrA*, *pmrB* ou *phoQ* qui régulent à la hausse PhoPQ et PmrAB ont été identifiées comme des mécanismes conférant une résistance aux polymyxine chez plusieurs bactéries à Gram négatif pathogènes, y compris *K. pneumoniae* (Galani *et al.*, 2021).

III.3.4.2 Résistance par mutations

Chez *K. pneumoniae* la résistance aux polymyxines est souvent causée par des mutations dans le noyau du génome. La colistine est une polymyxine, utilisés pour traiter les infections due à des bactéries à Gram négatif dans les années 1960 et 1970. Son utilisation était interrompue en raison de toxicité rénale et neurotoxique (Rebekah, 2018). Cependant, l'émergence récente de la CRE (Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*) a rendu nécessaire le retour à la colistine comme médicament de dernier recours. La résistance à la colistine dans *K. pneumoniae* survient généralement par le biais de mutations dans des gènes tels que *mgrB* qui régulent la modification des lipides A bactériens, la cible des antibiotiques à base de polymyxine, diminuant la capacité de ces derniers à interagir (Rebekah, 2018).

III.3.4.3 La résistance aux polymyxines à médiation plasmidique

Il n'a été signalé que récemment et le gène *mcr-1* a été identifié en Chine. Ce gène code pour une famille de phosphoéthanolamine qui partagent la même activité que PmrC et peuvent se lier à la phosphoéthanolamine. Des études antérieures ont montré que la résistance à la polymyxine se produit chez les patients, plutôt que d'être causée par une infection, donc limiter l'utilisation de la polymyxine peut réduire la transmission de l'infection *via* la résistance à la polymyxine *mcr-1* (Wenjian *et al.*, 2020).

III.3.5 La résistance à la tigécycline

La tigécycline, est le premier membre de la classe des glycylicyclines, et est l'une des dernières options de traitement restantes pour la CRKP (carbapenem-resistant *K. pneumoniae*). Cependant, des *K. pneumoniae* résistantes à la tigécycline sont apparus depuis son approbation (Wenjian *et al.*, 2020).

Bien que la tigécycline puisse surmonter les mécanismes de résistance à la tétracycline, l'expression accrue des pompes d'efflux de type résistance-nodulation-division cellulaire (RND) a été associée à une diminution de la sensibilité à la tigécycline. Surexpression des pompes d'efflux RND, AcrAB et OqxAB, est l'un des mécanismes les plus fréquemment rapportés dans l'espèce *Enterobacterales*. Pompe d'efflux AcrAB-TolC a joué le rôle le plus

important dans la résistance à la tigécycline. Des régulateurs de pompe (RamA, RamR, RarA et AcrR) participent à la résistance à la tigécycline via activation de la pompe à efflux (**Galani et al., 2021**).

D'autres gènes tels que *rpsJ* étaient également associés à la résistance à la tigécycline chez *K. pneumoniae*. Une diminution des niveaux de transcription de la porine ompK35K peut également conduire à une résistance accrue des souches de *K. pneumoniae*. La première mutation de la protéine ribosomale qui provoque une diminution de la sensibilité se produit sur la protéine S10 (séquence) codée par *rpsJ* (**Wang et al., 2020**). Les pompes d'efflux résistantes à la tétracycline codées par le gène *tetA* ont été trouvées dans des isolats de *K. pneumoniae* non sensibles, mais leur mécanisme de résistance à la tigécycline reste incertain (**Wang et al., 2020**).

III.4 Les plasmides de résistance chez *Klebsiella pneumoniae*

III.4.1 Les plasmides IncFIIk

Des plasmides IncF (group d'incompatibilité) ont été décrits chez toutes les espèces d'entérobactéries, souvent associés à des gènes de virulence. Les plasmides liés à IncF ont une taille comprise entre 60 et 200 kb, un faible nombre de copies et portent des réplicons liés à FII. Le réplicon FII typique est constitué par le gène *repA* dont la transcription est contrôlée par des ARN antisens, agissant en trans par complémentarité de séquence sur les ARNm sensibles (**Venezia et al., 2017**). Les séquences d'ADN des réplicons FII de plasmides de différentes espèces divergent, mais peuvent provenir d'un réplicon ancestral commun, montrant une identité globale > 75 % des nucléotides. Les réplicons FII caractérisent la grande famille de plasmides hétérogènes IncFII et peuvent être sous-catégorisés, sur la base de la PCR et du séquençage, dans les groupes spécifiques FII (*Escherichia coli*), FIIs (*Salmonella*), FIIy (*Yersinia*) et FIIk (*Klebsiella*) (**Venezia et al., 2017**).

La majorité des séquences d'ADN de *K. pneumoniae* disponibles dans la base des données de nucléotides du NCBI ont été générées par séquençage à haut débit de génomes entiers. Parmi eux, 27 sont de petits plasmides (<15kb) et 279 de grands plasmides. Le réplicon le plus fréquemment identifié était le réplicon FIIk (149/279 grands plasmides, 53 %). Le FIIk s'est souvent retrouvé associé à des réplicons de type FIB (112/149 FIIk positifs) (**Venezia et al., 2017**).

Deux types de réplicons FIB ont été trouvés plus fréquemment dans les plasmides de *K. pneumoniae*, nommés FIBpKPQIL (48/149 positifs FIIK) et FIBpKPN (63/149 positifs FIIK). Ces deux réplicons FIB distinguaient respectivement les plasmides pKPQIL et pKPN3. Ces deux plasmides pKpQIL et pKPN3 co-résident très souvent dans la même cellule, présentent des loci de transfert et des réplicons FIIK très similaires (Venezia *et al.*, 2017).

Dans plusieurs variantes de pKPN3, les gènes *catA1*, *mphA*, *dfrA* et *aadA*, conférant respectivement une résistance au chloramphénicol, aux macrolides, au triméthoprime et à la streptomycine (Venezia *et al.*, 2017).

Cependant, les plasmides les plus fréquents chez *K. pneumoniae* sont les plasmides IncFIIk à gamme d'hôtes étroite, associés à la carbapénèmase KPC. Ces plasmides et blaKPC sont hautement spécifiques des génomes de *Klebsiella* et sont caractéristiques de l'espèce *K. pneumoniae* (Venezia *et al.*, 2017).

III.4.2 Les plasmides associés aux gènes de carbapénèmase

III.4.2.1 Plasmides codant pour blaKPC

Il existe des plasmides mosaïques codant pour blaKPC qui semblent dériver de la recombinaison entre pKPN et pKpQIL, tels que ceux générant des dérivés de pKPN3 portant le blaKPC-2 identifié chez *K. pneumoniae* des États-Unis (Venezia *et al.*, 2017). Il est raisonnable de supposer que la coexistence de plus d'un plasmide IncFIIk au sein d'une même cellule de *K. pneumoniae* peut provoquer des réarrangements fréquents entre ces plasmides, par recombinaison entre régions homologues, représentées par les réplicons FIIk, les loci de transfert et les nombreux éléments IS26(séquences d'insertion) dispersés le long des régions variables de multirésistance aux médicaments. Outre IncFIIk, blaKPC-2 et blaKPC-3 ont également été identifiés sur une grande variété de plasmides, notamment les types IncN, IncX3, IncR, IncHI1 et IncI2 (Venezia *et al.*, 2017).

Deux copies en tandem de l'élément de type Tn3 (transposons) Tn4401 a-blaKPC-3 ont été identifiées sur un variant IncX3 dans *K. pneumoniae* ST512, avec une duplication due à la transposition intramoléculaire du transposon Tn4401a dans l'échafaudage IncX3. Le plasmide a conféré une augmentation significative des CMI pour les carbapénèmes, les céphalosporines et les combinaisons d'inhibiteurs de β -lactame/ β lactamase, par rapport aux receveurs isogéniques portant une copie du Tn4401a-blaKPC-3 sur pKpQIL (Venezia *et al.*, 2017).

D'autres plasmides codant pour les carbapénémases VIM, IMP, NDM métallo- β -lactamases, les carbapénèmes hydrolysants de classe D (CHDL) ont été décrits comme étant codés sur divers types de plasmides, dont certains types ont émergé et se sont propagés dans des souches de *K. pneumoniae* non apparentées et géographiquement éloignées (**Venezia et al., 2017**).

Le gène *bla*NDM-1 chez *K. pneumoniae* a été principalement acquis par les plasmides IncA/C2, IncHI1, IncX3 et IncN2 à large gamme d'hôtes. Le groupe IncA/C2 est particulièrement important car il porte de multiples déterminants, conférant une résistance aux aminoglycosides (codés par les méthylases ARN 16S *armA* ou *rmtB*), au chloramphénicol, au triméthoprim et aux sulfamides, ainsi qu'à la β -lactamase AmpC CMY-2. Ils présentent une gamme d'hôtes très large, pouvant se répliquer chez les *Enterobacteriaceae* (**Venezia et al., 2017**).

Le *bla*NDM-5 associé au gène de résistance à la colistine à médiation plasmidique *mcr-1*, et les variants du gène de la carbapénémase *bla*NDM-7 et *bla*OXA-181 ont été identifiés sur les plasmides IncX3, suggérant que ce type de plasmide est très fréquent chez *K. pneumoniae*. Le CHDL OXA-48 a été identifié dans différentes ST de *K. pneumoniae*, mais est toujours associé au plasmide IncL, qui est un plasmide hautement conservé avec une occurrence épidémique sur tous les continents (**Venezia et al., 2017**).

III.4.3 Les plasmides porteurs de BLSE

ST11 et ST147 sont des clones de *K. pneumoniae* multirésistants HIR (High risk), produisant CTX-M-15 ou CTX-M-14, qui se sont propagés à l'échelle mondiale. Le typage plasmidique effectué sur diverses collections d'isolats de *Klebsiella* a démontré que les gènes *bla*CTX-M étaient principalement situés sur des plasmides IncFII qui diffèrent de ceux portant *bla*KPC, et sont plutôt très similaires à l'IncFII d'*E. coli* (**Venezia et al., 2017**). Cependant, malgré l'origine commune probable, ces plasmides chez *Klebsiella* ont divergé. Par exemple pKF3-70 portant le gène *bla*CTX-M-14 de Chine avait un squelette FII conservé mais a acquis un système de transport du fer et plusieurs cadres de lecture ouverts de fonction inconnue (**Venezia et al., 2017**).

Le plasmide pKP12226 codant pour *bla*CTX-M-15 chez *K. pneumoniae* ST11 identifié en Corée du Sud était une fusion d'un plasmide IncFII portant également le réplicon FIA et le phage P1, qui est capable de répllication extrachromosomique par le réplicon IncY (**Venezia et al., 2017**).

Fait intéressant, des plasmides codant pour blaCTX-M-15 spécifiques à *Klebsiella* ont également été reconnus dans les isolats cliniques de *K. pneumoniae* ST416 de la République tchèque et de Taïwan ; pKDO1 (Gen Bank Acc. No. JX424423), pKF3-94 (FJ876826) et pK245 (NC_010886) ont montré une couverture de 52 % à 61 %, une identité de nucléotide de 84 % à 100 % avec le plasmide pKpQIL (Venezia *et al.*, 2017).

Le plasmide pKDO1 portait l'allèle réplicon FIIK7, associé à un réplicon nouveau et rare codant pour une réplicase Rep3. Le plasmide pKDO1 contenait une région de résistance de 39760 pb, portant qnrB1 et le gène *blaCTX-M-15* (Venezia *et al.*, 2017).

Conclusion

Conclusion

Les Klebsielles sont des bactéries pathogènes opportunistes qui constituent d'importantes causes d'infections nosocomiales en général et d'infections nosocomiales pulmonaires en particulier. Le traitement de ces infections repose principalement sur l'antibiothérapie, il est possible de réduire les risques liés aux *Klebsiella* en utilisant les carbapénèmes en particulier l'imipramine qui est plus efficace que les céphalosporines.

La résistance bactérienne est générée par l'homme, par un mauvais usage des antibiotiques prescrits soit inutilement, soit incorrectement. Les bactéries multi résistantes se transmettent ensuite en faveur d'un manque d'hygiène. Le problème de résistance de *K. pneumoniae* persiste et fait l'objet de question non résolues, en effet les infections nosocomiales à *Klebsiella* continue à être un problème de santé publique réel qui génère un cout économique et humain considérable. Cependant, l'emploi judicieux des antibiotiques et une attention particulière aux principes de prévention des infections sont nos meilleures armes dans le combat contre ces infections.

Suggestions

- Rompre la chaîne de transmission des bactéries multirésistances grâce à des mesures d'hygiène adaptées
- Promouvoir la qualité et l'amélioration continue au sein des établissements de soins
- Veiller à notre santé par l'adoption d'une bonne hygiène de vie

Perspectives

Nous pensons qu'une étude plus approfondie de la biologie, la physiologie et de l'interaction avec l'hôte de *K. pneumoniae* fournira d'importants indices pour combattre les infections de *K. pneumoniae*.

Références bibliographiques

A

A Goro M., Aboubacar A. (2021). Etude de la résistance aux antibiotique des entérobactéries isolées à Bamako de janvier 2020à juin 2020. Thèse de doctorat universite des sciences , Des technique et des technologies de Bamako (U.S.T.T.B) , Bamaco,90p.

Ababsa A., Belloula B. (2020). Evaluation de la l'antibiorésistance des entérobactéries en milieu hospitalier. Thèse de majister université Larbi Ben M'Hidi. Oum El Bouaghi ,42p.

Ahmed Khan H., Ahmad A. and Mehboob R. (2015) . Nosocomial infections and their control strategies. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicin* 5(7), 509–514.

B

Belbel Z.(2014) . Evaluation de la résistance aux antibiotique des souches de *klebsiella pnemoniae* isolées dans les hopitaux de la ville d'Annaba. Thèse de doctorat de Université Badji Mokhtar ,Annaba, 146p.

Ben Haj Khalfa A & KHedher M. (2010). Epidémiologie des souches de *Klebsiella spp.* Uropathogènes productrices de B-lactamases à spectre élargi dans un hospital universitaire Tunisien. *Pathologie Biologie* 60, 1-5.

Benmesmoudie L.G.,(2015). Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat. Tlemcen .Thèse de Doctorat Université Abou Bekr Belkaïd ,Tlemcen ,84p.

Bouskraoui M., Zouhair S., Soraa N., Benaouda A., Zerouali K., Mahmoud M. (2017). Guide pratique des bactéries pathogènes.

Bouguenoun W. (2017). Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries incriminées dans les infections nosocomiales et leur désamination dans l'environnements hospitalier de la région de Guelma. Thèse de doctorat d'état, université Badji mokhtar, Annba, 170p.

Bryskier A. (1999). Antibiotiques, Agent antibactériens et antifongiques. *Ellipses*, Paris 54,436-445.

Boutal H. (2017). Développement et validation de tests de détection rapide de la résistance aux antibiotiques. Thèse de doctorat d'état, université Paris-Saclay, Paris, 243p.

C

Carl S. (2009). La Résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important. *Le parrainage des antimicrobiennes*, 47.

Claire W. (2013). Fluoroquinolones. Interne-Service Maladies Infectieuses, Pr Stahl, Grenoble. www.infectiologie.com/...grenoble/2013-DUATB-Grenoble-Fluoroquino.

Courvalin P., Leclercq R., & Bingen E. (2006). Antibiogramme 2, 142-162,227-246,263-277.

D

D'Apolito D., Arena F., Cont V., De Angelis L. H., Di Mento Di Mento G., Carreca A.P., Cuscino N., Russelli G., Iannolo G., Barbera F., Pasqua S., Monaco F., Cardinale F., Rossolini G M., Conaldi P. G., Douradinha B. (2020). Phenotypical and molecular assessment of the virulence potential of KPC-3- producing *klebsiella pneumoniae* ST392 clinical isolates. *Microbiological Research* 240, 26551.

Davis B. D. (1987). Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. *Microbiol.Rev* 51, 341-350.

Doorduyn D.J., Rooijackers S.H.M., Van Schaik W., & Bardoel B.W. (2016). Complement resistance mechanisms of *Klebsiella pneumoniae*. *Immunobiology* 221, 1102–1109.

E

EL Fertas-Aissani R., Messai Y., Alouache S., Bakour R .(2012). Virulence profiles and antibiotic susceptibility of *klebsiella pneumoniae* strain isolated from different clinical specimens. *PATBIO* 3048, 8.

El Khoury J. (2019). Etude de la résistance aux Béta-lactamines chez *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* par des approches omique . Thèse de doctorat en Microbiologie-Immunologie, Canada, 224p.

Elmahi F. (2013). Profil épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénèmes diagnostiquées au laboratoire de microbiologie du chu de rabat. Thèse de doctorat d'état, université Mohammed V-Souissi, Rabat, 113p.

F

Freney J. R. F., Hansen W, & Bollet T.C. (2000). Précis de bactériologie clinique. France : Éditions ESKA. 1692p.

G

Gueye O. (2007). Utilisation des méthodes biométriques dans l'identification de quelques bacilles à Gram négatif. Thèse de doctorat en pharmacie, Sénégal : Université cheikh Anta Diop de Dakar, 120p.

Galani I., Karaiskos I.,& Giamarellou H. (2021). Multidrug-resistance *Klebsiella pneumoniae*: mechanism of resistance including updated data for novel Beta-lactam-Beta-lactamase inhibitor combinations. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 10. 2-12. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1924674>.

H

Hennequin C., forestier C. (2007). Influence of capsule and extended – spectrum beta-lactamases encoding plasmids upon *Klebsiella pneumoniae* adhesion. *Research in Microbiology* 158(2007), 339-347.

Hadaq S. (2016). Profil de résistance des bactéries aux antibiotique en milieu extra hospitalier dans la ville de Sale. Thèse de doctorat d'états. Université Mohammed V, Rabat, 97p.

Hancock R. E., Farmer S. W., Li Z. S. & K. Poole. (1991). Interaction of aminoglycosides with the outer membranes and purified lipopolysaccharide and OmpF porin of *Escherichia coli*. *Antimicrob.Agents Chemother* 35, 1309-1314.

J

Jacoby G. A., Chow N., & Waites K. B. (2003). Prevalence of Plasmid-Mediated quinolone resistance. *Antimicrob.Agents Chemother* 47,559-562.

Jehl F., Chomarar M., Weber M., Gerard A. (2003). De l'antibiogramme à la prescription. Ed, *Biomérieux*, 31-64.

Jiang Y., Yu D., Wei Z., Shen P., Zhou Z., Yu Y. (2010). Séquence de nucléotides complète de *Klebsiella pneumoniae* multirésistance pKP048 plasmide, portant blaKPC-2, blaDHA-1, qnrB4, et armA. *Antimicrob. Agents Chemother* 54, 3967-3969.

K

Kassis-Chikhani N. (2012). *Klebsielle Pneumoniae* pathogène nosocomial, résistance et virulence. Thèse de doctorat d'état, université Pierre et Marie Curie-Paris VI, Paris, 190p.

Khayar Y. (2011). Comportement des enterobacteries isolees des urines vis-a-vis de l'amoxicilline-Acide clavulanique l'imipeneme et l'artapeneme. Rabat. Thèse du Doctorat en Pharmacie université Mohammed V, Rabat, 81p.

L

Le Minor L & Véron M. (1989). Bactériologie médicale, 2ème édition, *Flammarion Médecine-Sciences*, Paris 2,428-432.

Lewin C. S., Howard B. M., & Smith J. T. (1991). Protein-and RNA-synthesis independent bactericidal activity of ciprofloxacin that involves the A subunit of DNA gyrase. *J. Med. Microbiology* 34,19- 22.

M

Maltezou H.C., Papacharalambous E., Tryfinopoulou Ftika K., Maragos A., Kyriakeli G., Katerelos P., Trakateli C., Polemis M., Roilides N., Vatopoulos A & Nikolaidis N. (2013). Outbreak of pan-susceptible *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *Scand. J Infect* 45, 872-877.

Messai A & Benmakhlof A (2006). Analyse critique des pratiques de l'antibiothérapie en élevages avicoles, 21p.

N

Nait Bourdou B. (2009). Antibiorésistance des entérobactérie aux B-lactamines au laboratoire de microbiologie de l'hôpital ibn sina de rabay. Thèse de doctorat ,Rabat ,166p.

P

Pavageau J. B. (2017). Study of the antibiotic resistance Gram negative bacteria *Pseudomonas aeruginosa* and *klebsiella pneumoniae*: which actual and future ther apeutic

solutions against the resistance bacterial infection ?. Thèse de doctorat en Pharmacie de universite Grenoble ALPES, france ,150p.

R

Rouveix B., (1990). Médicaments en pathologie infectieuse MASSON, Paris, 42-43.

Rebekah M. B., Martin & Michael A. (2018). Colonization ,Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae* . *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 8 , 1-15.

S

Squeglia F., Maciejewska B., Łatka A., Ruggiero A., Briers Y., Kawa Z.D., Berisio R.(2020). Structural and Functional Studies of a klebsiella Phage Capsule Depolymerase Tailspike: Mechanistic Insights into Capsular Degradation. *Structure* 28, 613–624.

Shao Y., He X., Harrison E.M., Tai C., Yu Ou H. y., Rajakumar K., Deng Z. (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, 194 - 200.

Singleton P. (2005). Bactériologie pour la médecine, la biologie et les biotechnologies. Ed Dunno, 6ème édition. *Sciences SUP* 15 ,464-467.

T

Traore M. A. K. (2009). Evaluation de l'efficacité d'amoxicilline + acide clavulanique dans les infections de l'arbre urinaire dans le service d'urologie du C.H.U Gabriel Toure. Thèse de doctorat de l'université de Bamako, Bamako, 89p.

V

Victoire G . (2019). Epidémiologie moléculaire des enterobacteries productrice de Béta-lactamases a spectre elargi résistantes aux aminosides et aux fluoroquinolones dans le district d'abidjan, cote d'ivoire : Thèse de doctorat de L'Université Félix Houphouet Boigny, Cote d'ivoire,152 p.

Venezia S. N., Kondratyeva K., & Carattoli A. (2017). *Klebsiella pneumoniae* : a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance . *FEMS Microbiology Reviews* 41, 252–275.

W

Wang G., Zhao G., Chao X., Xie L., & Wang H. (2020). The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 6278, 17.

Wenjian L., Yang L. & Wei Z. (2020). Virulence evolution, molecular mechanisms of resistance and prevalence of ST11 carbapenem -resistance *Klebsiella pneumoniae* in China. A review over the last 10 years. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 23, 174–180.

Wyres K. L., Lam M. M. C & Holt K. E. (2020). Population genomics of *klebsiella pneumoniae*. *Microbiology*, Australia, <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0315-1>.

Klebsiella pneumoniae هي بكتيريا انتهازية ممرضة ، وهي رائدة الجراثيم المسؤولة عن التهابات المستشفيات الشديدة التي يصعب علاجها. منذ أن اكتشف ألكسندر فليمنج لأول مرة مقاومة بيتا لاكتام في عام 1929 في الكائنات سالبة الجرام، حيث تمت دراستها جيدًا وتبين أنها تنتج بيتا لاكتاماز الذي يسبب امهة لحلقة بيتا لاكتام للمضادات الحيوية. لوحظ إنزيم بيتا لاكتاماز ممتد الطيف (ESBL) من *Klebsiella pneumoniae* في أوروبا في عام 1983 وفي الولايات المتحدة في عام 1989. يمكن أن تتحلل ESBLs بمادة السيفالوسبورينات مما يجعل هذا الأخير غير فعال ضد العلاج. بسبب هذه المقاومة، أصبح الكاربابينيمات أحد خيارات العلاج بـESBL ومع ذلك، لا يزال *K. pneumoniae* يظهر مقاومة للكاربابينيمات التي تم ربطها بتنظيم مضخات التدفق، وضعف الغشاء الخارجي، وزيادة إنتاج إنزيمات ESBL في الجسم. إن ظاهرة تطور *Klebsiella pneumoniae* التي تتمتع بمقاومة متعددة للعديد من المضادات الحيوية، المستخدمة في العلاج السريري، تتخذ أبعادًا تتذر بالخطر. يجب إيلاء اهتمام خاص لهذه الحالة، مع الاقتراب الجاد من تقدير وتحديد عوامل الخطر التي يمكن أن تزيد من تفاقم وتعرض استراتيجيات العلاج بالمضادات الحيوية للخطر.

الكلمات المفتاحية: *Klebsiella pneumoniae*، مضادات حيوية، مقاومة، ESBL، كاربابينيمز

Résumé

Klebsiella pneumoniae est une bactérie pathogène opportuniste, elle est le chef de file des germes responsables d'infections nosocomiales sévères et difficiles à traiter. Depuis que Alexander Fleming a découvert pour la première fois la résistance aux bêta-lactamines en 1929 chez des organismes Gram négatif, *Klebsiella pneumoniae* a été bien étudié et il a été bien étudié et adouci qu'il produit une enzyme de bêta-lactamase qui provoque l'hydrolyse du cycle bêta-lactame des antibiotiques. La bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) de *Klebsiella pneumoniae* a été observée en Europe en 1983 et aux États-Unis en 1989. Les BLSE peuvent hydrolyser les céphalosporines rendant ces derniers inefficaces contre le traitement. Du fait de cette résistance, les carbapénèmes sont devenus une option de traitement des BLSE. Cependant, *Klebsiella pneumoniae* a encore montré une résistance aux carbapénèmes qui a été liée à une régulation positive des pompes à efflux, à une altération de la membrane externe et à une production accrue d'enzymes BLSE dans l'organisme. Le phénomène de développement de *Klebsiella pneumoniae* douées de multirésistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques, utilisés en thérapie clinique, prend des ampleurs alarmantes. Une attention particulière doit être vouée à cette situation, en abordant sérieusement l'estimation et la détermination des facteurs de risque pouvant davantage aggraver et mettre en péril les stratégies d'antibiothérapie.

Mots clés : *Klebsiella pneumoniae*, Antibiotiques, Résistance, BLSE, Carbapénème

Abstract

Klebsiella pneumoniae is an opportunistic pathogenic bacterium, it is the leader of the germs responsible for severe and difficult to treat nosocomial infections. Since Alexander Fleming first discovered beta-lactam resistance in 1929 in Gram-negative organisms, *Klebsiella pneumoniae* it has been well -studied and shows that it produces an enzyme of beta-lactamase which causes hydrolysis of the beta-lactam cycle of antibiotics. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) from *Klebsiella pneumoniae* was observed in Europe in 1983 and in the United States in 1989. ESBLs can hydrolyze cephalosporins rendering the latter ineffective against treatment. Because of this resistance, carbapenems have become an ESBL treatment option. However, *K. pneumoniae* still showed resistance to carbapenems which has been linked to upregulation of efflux pumps, outer membrane impairment, and increased production of ESBL enzymes in the body. The phenomenon of development of *Klebsiella pneumoniae* endowed with multi-resistance to many antibiotics, used in clinical therapy, is taking alarming proportions. Particular attention must be devoted to this situation, seriously approaching the estimation and determination of risk factors that can further aggravate and jeopardize antibiotic therapy strategies.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, Antibiotics, Resistance, ESBL, Carbapenems