

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 الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Microbiologie

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie Générale et Biologie Moléculaire des Microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Les Infections Nosocomiales à *Klebsiella pneumoniae* Multirésistante et Persistante**

---

Présenter par : MAIZA Asma

MIZOU Safia

MOUSSA EMBAREK Ilhem

Le 22/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : Mme ALATOU Radia (Professeur – UFM Constantine).

Examineur 1 : Mme MIHOUBI Ilhem (Professeur – UFM Constantine).

Examineur 2 : Mme ARABET Dallel (Maître de conférence A – UFM Constantine).

Année Universitaire  
2021-2022

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 الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Microbiologie

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم الميكروبيولوجيا

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** Microbiologie Générale et Biologie Moléculaire des Microorganismes

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

**Les Infections Nosocomiales à *Klebsiella pneumoniae* Multirésistante et Persistante**

---

Présenter par : MAIZA Asma

Le 22/06/2022

MIZOU Safia

MOUSSA EMBAREK Ilhem

**Jury d'évaluation :**

**Encadreur :** Mme ALATOU Radia (Professeur – UFM Constantine).

**Examineur 1 :** Mme MIHOUBI Ilhem (Professeur – UFM Constantine).

**Examineur 2 :** Mme ARABET Dallel (Maître de conférence A – UFM Constantine).

**Année Universitaire  
2021-2022**



# *Remerciements*

En tout premier lieu, nous remercions **Allah**, le tout puissant qui nous a donné la patience, le courage, la volonté, la santé et la force pour accomplir ce travail.

Nos vifs remerciements sont adressées à Madame le professeur **ALATOU Radia** qui nous a guidé dans notre travail et nous a aidé à trouver des solutions pour avancer, nous avons eu l'honneur d'être parmi vos étudiantes et de bénéficier de votre riche enseignement. Vos qualités pédagogiques et humaines sont pour nous un modèle. Votre gentillesse et votre disponibilité permanente ont toujours suscité notre admiration. Veuillez bien madame recevoir nos remerciements pour le grand honneur que vous nous avez fait d'accepter l'encadrement de ce mémoire.

Nous voulons exprimer nos remerciement les plus sincères au Dr. **ARABET Dallel** et au Pr. **MIHOUBI Ilhem** d'avoir accepté d'examiner et évaluer notre travail.

Enfin, nous adressons nos remerciements à tous nos professeurs et enseignants de la faculté SNV qui ont contribué à nos études du premier cycle jusqu'à la fin de nos études universitaires.

Grand merci à toutes et à tous

## ***Dédicace***

*A l'aide d'Allah tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce modeste et sérieux travail que je dédie à mes plus chers êtres au monde :*

*A ma très chère maman, qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs. Quoi que je fasse ou je dise, je ne saurai point te remercier comme il se le doit, ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes coté a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Je te dis infiniment merci maman que dieu te garde et t'accorde une longue vie.*

*A ma très chère tante, source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoi que je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance...  
Puisse Allah tout puissant, te préserve et t'accorde santé, longue vie et Bonheur.*

*A mon très cher frère, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités : Attentif et Disponible à tout les moments. En témoignage de tes sacrifices et d'encouragements. Je te dis mon cher frère merci.*

*A mon très cher oncle Abd El-Hafid, toi qui a toujours était présent et répondu à mes besoins tout le long de mon cursus universitaire, je ne saurais te dire combien de fois merci cher oncle ainsi qu'à ta femme pour vos encouragements, vos conseils et votre soutien je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous. J'implore Allah qu'il vous apporte bonheur et santé à vous deux et réussite à vos enfants.*



*Asma*

## ***Dédicace***

*C'est un moment de plaisir de dédier ce travail*

*A toute ma famille particulièrement mes chers parents pour leurs soutient ; leurs efforts et encouragements tout au long de mon parcours.*

*A tous les professeurs qui m'ont soutenu et transmis l'amour de la science et de la recherche pendant mes années d'études.*

*A tous mes collègues et amis qui mon toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.*



*Ilhem*

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail*

*A ma mère, pour son éducation, ses encouragements et ses sacrifices.*

*A mon père, pour son amour, son affection et la confiance qu'il ma accordée.*

*A ma chère grande sœur, pour son aide et support au long de mes études, à ses petits enfants la source de joie et de bonheur.*

*A mes chères frères, pour leurs soutiens et leurs encouragements.*



*Safia*

# Résumé

*Klebsiella pneumoniae* est une bactérie multirésistante et persistante, responsable de multiples infections nosocomiales, une panoplie d'éléments génétiques transférables comme les éléments d'intégration et de conjugaison, les plasmides conjugatifs, les transposons, les intégrons, qui offrent à ce germe de nouveaux caractères de virulence et de résistance aux antibiotiques, tels que les enzymes 'BLSE' et 'Carbapénémases' codés par des gènes chromosomiques et plasmidiques acquis responsables de la dégradation des  $\beta$ -lactames et des carbapénèmes. La résistance aux antibiotiques est également assurée par des mutations ponctuelles ou par des gènes acquis codant pour le changement de l'affinité de l'antibiotique pour sa cible ou pour des pompes d'efflux qui le rejette, de nouveaux gènes de résistance ont été récemment acquis chez cette bactérie (*bla*<sub>OXA-48</sub>, *bla*<sub>NDM-1</sub>) et l'apparition d'une nouvelle souche Europe résistante aux carbapénèmes nommé 'ST23'. La persistance est assurée chez *Klebsiella pneumoniae* par un mécanisme dit 'la dormance métabolique' qui se résume en un ralentissement métabolique réversible qui lui-même se fait par différents mécanismes : Toxine-antitoxine type II, le ppGpp, le système SOS, assurant l'arrêt de multiplication et de toute activité cellulaire et d'inhiber l'effet des antibiotiques qui cibles différents processus cellulaires comme : la traduction, la réplication, la transcription. *Klebsiella pneumoniae* opte également pour une forme filamenteuse qui lui permet de croître horizontalement tout en empêchant la scissiparité afin de conserver l'énergie fournie lors de la division et pouvoir se perpétuer. Ces trois phénomènes adaptatifs : la résistance, la persistance et la plasticité morphologique ont rendu l'antibiothérapie inefficace contre ce germe, de ce fait de nouvelles techniques de traitement ont été récemment innovées afin de pouvoir guérir les infections à *Klebsiella pneumoniae*.

**Mots Clés :** *Klebsiella pneumoniae*, infection nosocomiale, résistance, persistance, adaptation, techniques de traitement, virulence.



## ملخص

*Klebsiella pneumoniae* هي بكتيريا متعددة المقاومة وثابتة، مسؤولة عن العديد من الالتهابات السريرية، مجموعة من العناصر الجينية القابلة للنقل مثل عناصر التكامل والتصريف، البلازميدات الاقترانية، الترانسبوزونات، التكاملات، التي تقدم هذه الجرثومة ضراوة جديدة وسمات مقاومة للمضادات الحيوية، مثل إنزيمات "BLSE" و "Carbapénémases" المشفرة بواسطة جينات الكروموسومات والبلازميد المكتسبة و المسؤولة عن تحلل  $\beta$ -lactams و carbapénèmes. يتم ضمان مقاومة المضادات الحيوية أيضاً عن طريق الطفرات النقطية أو عن طريق ترميز الجينات المكتسبة لتغيير تقارب المضاد الحيوي لهدفه أو لمضخات التدفق التي ترفضه، تم اكتساب جينات مقاومة جديدة مؤخراً في هذه البكتيريا (*bla<sub>NDM-1</sub>*، *bla<sub>OXA-48</sub>*) وظهر سلالة جديدة مقاومة للكاربابينيم في أوروبا تسمى "ST23". يتم ضمان الثبات في *Klebsiella pneumoniae* من خلال آلية تسمى "السكون الأيضي"، التي تتلخص في التباطؤ الأيضي القابل للعكس والذي يتم ضمانه بدوره من خلال آليات مختلفة: مضادات السموم من النوع الثاني، ppGpp، نظام SOS، مما يضمن توقف التكاثر وجميع الأنشطة الخلوية وتثبيط تأثير المضادات الحيوية التي تستهدف العمليات الخلوية المختلفة مثل: الترجمة، النسخ و التضاعف. تلجأ *Klebsiella pneumoniae* أيضاً لاكتساب شكل خيطي مما يسمح لها بالنمو أفقياً مع منع الانتشار من اجل توفير الطاقة اللازمة للانقسام و بالتالي القدرة على الاستمرار. ظواهر التكيف الثلاثة: المقاومة، الثبات و اللدونة المورفولوجية جعلت العلاج بالمضادات الحيوية غير فعال ضد هذه الجرثومة، و بالتالي تم ابتكار تقنيات علاج جديدة مؤخراً لتكون قادرة على علاج عدوى *Klebsiella pneumoniae*.

**الكلمات المفتاحية:** *Klebsiella pneumoniae*، العدوى السريرية، المقاومة، التحمل، التأقلم، آليات العلاج، الضراوة.

# *Abstract*

*Klebsiella pneumoniae* is a multiresistant and persistent bacterium, responsible for multiple nosocomial infections, a panoply of transferable genetic elements such as integration and conjugation elements, conjugative plasmids, transposons, integrals, which offer this germ new virulence and antibiotic resistance traits, such as “BLSE” and “Carbapenemas” enzymes encoded by acquired chromosomal and plasmid genes responsible for the degradation of  $\beta$ -lactams and carbapenems. Antibiotic resistance is also ensured by point mutations or by acquired genes coding for changing the affinity of the antibiotic for its target or for efflux pumps that reject it, new resistance genes have recently been acquired in this bacterium (*bla*<sub>OXA-48</sub>, *bla*<sub>NDM-1</sub>) and the emergence of a new carbapenem-resistant strain in Europe called ‘ST23’. The persistence is ensured in *Klebsiella pneumoniae* by a mechanism called “metabolic dormancy” which is summarized in a reversible metabolic slowdown which itself is done by various mechanisms : Toxin-antitoxin type II, ppGpp, the SOS system, Stopping multiplication and all cellular activity and inhibiting the effect of antibiotics that target different cellular processes such as translation, replication, transcription. *Klebsiella pneumoniae* also opts for a filamentous form which allows it to grow horizontally while preventing the scissiparity in order to conserve the energy provided during the division and be able to perpetuate. These three adaptive phenomena: resistance, persistence and morphological plasticity have made antibiotic therapy ineffective against this germ ; as a result new treatment techniques have recently been innovated in order to cure *Klebsiella pneumoniae* infections.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*, nosocomial infection, resistance, persistence, adaptation, treatment techniques, virulence.

## *Listes des figures*

<b>Figure 1 :</b> Récapitulatif de la transmission endogène _____	5
<b>Figure 2 :</b> Modalité de la transmission exogène. _____	7
<b>Figure 3 :</b> Schéma explicatif des principaux types d'infections nosocomiales avec les pourcentages du survient. _____	9
<b>Figure 4 :</b> Les principaux microorganismes isolés d'infections nosocomiales en France 2012. _____	11
<b>Figure 5 :</b> Micromorphologie de <i>Klebsiella pneumoniae</i> . _____	13
<b>Figure 6 :</b> Croissance de <i>Klebsiella pneumoniae</i> sur Gélose Chocolat. _____	14
<b>Figure 7 :</b> Structure du Coronavirus _____	22
<b>Figure 8 :</b> Types d'infections secondaires chez les patients de COVID-19 à l'hôpital de Wuhan, la Chine. _____	25
<b>Figure 9 :</b> Illustration de quelques structures de virulence chez <i>Klebsiella pneumoniae</i> . ____	26
<b>Figure 10 :</b> Des observations par un microscope électronique à balayage des <i>Klebsiella pneumoniae</i> adhérentes à des cellules épithéliales et formatrices de biofilms. _____	27
<b>Figure 11 :</b> Schéma représentatif des différents types de sidérophores chez <i>Klebsiella pneumoniae</i> . _____	29
<b>Figure 12 :</b> Les principaux locus sidérophores présent chez <i>Klebsiella pneumoniae</i> . _____	30
<b>Figure 13 :</b> A) L'aspect muqueux et brillant de <i>Klebsiella pneumoniae</i> dû à la capsule. B) Démonstration de l'aspect muqueux de <i>Klebsiella pneumoniae</i> par le string test _____	31
<b>Figure 14 :</b> Image démonstrative des différents rôles de la capsule dans la protection de <i>Klebsiella pneumoniae</i> par la destruction des différentes réponses immunitaires représentées en (flèches rouges). _____	31
<b>Figure 15 :</b> Rôle et structure des LPS dans la virulence de <i>K. pneumoniae</i> _____	33
<b>Figure 16 :</b> L'évolution de la résistance de <i>K. pneumoniae</i> à la céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération _____	39
<b>Figure 17 :</b> Les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques. _____	40

<b>Figure 18 :</b> Proportion des souches <i>Klebsiella pneumoniae</i> invasives résistantes aux carbapénèmes. _____	41
<b>Figure 19 :</b> La différence entre la résistance et la persistance en présence d'un antibiotique comme agent stressant (le repiquage des cellules persistantes donne des cellules persistantes et non persistantes, le repiquage des cellules résistantes donne que des cellules résistantes). _____	44
<b>Figure 20 :</b> Présentation schématique de l'apparition des cellules persistantes en fonction des étapes de croissance. _____	45
<b>Figure 21:</b> Représentation des cibles d'antibiotiques. _____	46
<b>Figure 22 :</b> Schéma explicatif du système toxine-antitoxine. _____	48
<b>Figure 23 :</b> Des cellules persistantes de <i>Klebsiella pneumoniae</i> après traitement par la ciprofloxacine sur milieu LB (Luria-Bertani) après une incubation de 24h. _____	48
<b>Figure 24 :</b> Schéma résumant l'action du ppGpp _____	50
<b>Figure 25 :</b> Schéma démonstratif des mécanismes de résistance et de persistance. _____	51
<b>Figure 26 :</b> Observation des cellules filamenteuse de <i>Klebsiella pneumoniae</i> sous microscope électronique à balayage (SEM). _____	53
<b>Figure 27 :</b> La réaction de dégradation du tryptophane en indole et ses dérivés. _____	55
<b>Figure 28 :</b> La dégradation du tryptophane en indole par des bactéries du microbiote intestinale. _____	55
<b>Figure 29 :</b> L'effet bactéricide de l'indole sur des cellules persistantes de <i>K. pneumoniae</i> sur le milieu Mueller-Hinton après une incubation de 18 à 24 h à 37°C. _____	56
<b>Figure 30 :</b> Représentation des séquences palindromiques et virales _____	57
<b>Figure 31 :</b> Représentations du fonctionnement de la CRISPR-Cas (En move : l'enzyme Cas9) _____	58
<b>Figure 32 :</b> Les différentes actions des nanoparticules sur les bactéries pathogènes. _____	60
<b>Figure 33 :</b> L'effet des nanoparticules sur des cellules persistantes de <i>K. pneumoniae</i> . _____	61

## *Liste des tableaux*

- Tableau 1 :** Maladies causé par des agents infectieux découvert par Koch et ses collaborateurs. \_\_\_\_\_ 4
- Tableau 2 :** Un récapitulatif des principaux caractères biochimiques de *K. pneumoniae*.  
\_\_\_\_\_ 15
- Tableau 3 :** Comparaison entre *Klebsiella pneumoniae* et la nouvelle espèce *Klebsiella aerogen*. \_\_\_\_\_ 16
- Tableau 4 :** Les mécanismes de résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries selon  
\_\_\_\_\_ 42

## *Liste des abréviations*

**AMP** : Adénosine Monophosphate

**BMR** : Bactéries Multirésistantes

**BLSE** :  $\beta$ -lactamase à spectre étendu

**CRISPR** : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

**CTX** : Céfotaxime

**DosP** : Direct Oxygen Sensing Phosphodiesterase

**ECP** : Eosinophil cationic protein

**FtsZ** : Filamenting temperature-sensitive mutant Z

**ICE** : Integrative and Conjugative Elements

**IMP** : active-on-imipenem

**IN** : Infection Nosocomiale

**IU** : Infections Urinaires

**IS** : Insertion Sequence

**KPC** : *Klebsiella pneumoniae* carbapénémases

**KES** : *Klebsiella*, *Entérobacter*, *Serratia*

**LDC** : Lysine décarboxylase

**LPS** : Lipopolysacharides

***mag A*** : Mucoviscosity-associated gene A

**MRR** : Multiresistance regions

**MDR** : Multi-Drug Resistance

**NHEJ** : Non Homologous End-Joining

**NPs** : Nanoparticles

**ODC** : Ornithine décarboxylase

**ONPG** : O-nitrophényl-bêta-D-galactopyranoside

**PLP** : Protéine de Liaison à la Pénéciline

**PN** : Pneumopathie Nosocomiale

**ppGpp** : Guanosine-pentaphosphate

**RM** : Rouge de Méthyle

**ROS** : Reactive Oxygen Species

**Subsp** : sous espèce

**SOS** : Save Our Selves

**SARS-COV2** : Syndrome Aigue Respiratoire Sévère

**TA** : Toxine- Antitoxine système

**TEM** : TEMoniera

**VP** : Voges-Proskauer

**VIM** : Verona integron-mediated metallo- $\beta$ -lactamase

**WHO** : World Health Organization

**XDR** : Extensively drug-resistant

*Remerciements*

*Résumé*

*Liste des figures*

*Liste des tableaux*

*Liste des abréviations*

*Introduction*.....01

*Synthèse bibliographique*

***Chapitre I : Généralité sur les infections nosocomiales***

I. Définition.....03

II. Historique.....03

III. Transmission des infections nosocomiales.....04

    III.1 L'origine des infections nosocomiales.....04

IV. Les facteurs de risques favorisant l'infection nosocomiale.....08

V. Les types d'infections nosocomiales.....09

VI. Les symptômes des infections nosocomiales.....10

VII. Les principales bactéries responsables d'infections nosocomiales.....10

***Chapitre II : Klebsiella pneumoniae ; caractéristiques et pathogénicité***

I. Définition.....12

II. Historique.....12

III. Classification.....12

IV. Habitat et pouvoir pathogène.....13

V. Les caractéristiques bactériologiques.....13

    V.1 Les caractères morphologiques.....13

    V.2 Les caractères culturels.....14

    V.3 Les caractères biochimiques.....15

    V.4 Les caractères antigéniques.....16



VI. Les principales maladies nosocomiales liées à <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	17
VII.1 Les infections urinaires.....	17
VII.2 Les infections respiratoires (Pneumopathie et la sinusite).....	18
VII.3 Les infections généralisées (Bactériémies et Septicémies).....	20
VII.4 La méningite bactérienne.....	21
VII.5 L'abcès hépatique à pyogène.....	21
VII. <i>Klebsiella pneumoniae</i> et la Covid-19.....	22

### ***Chapitre III : Virulence de *Klebsiella pneumoniae****

I. Structure et enzyme de virulence.....	26
I.1 Structures de virulence.....	26
I.1.1 Pili, fimbriae et biofilms.....	26
I.1.2 Les sidérophores.....	28
I.1.3 La capsule.....	31
I.1.4 Les lipopolysacharides (LPS).....	32
I.2 Enzymes de virulence.....	33
I.2.1 L'uréase.....	33
I.2.2 La $\beta$ -lactamase.....	34

### ***Chapitre IV : Adaptation génétique, persistance et plasticité morphologique***

I. Mécanismes d'adaptation de <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	35
I.1 L'adaptation génétique.....	35
I.1.1 Le transfert des éléments génétiques adaptatif.....	35
A) Les éléments d'intégration et de conjugaison (ICE).....	35
B) Les plasmides conjugatifs mobiles.....	36
C) Les intégrons.....	36
D) Les transposons (gène sauteurs).....	37
E) La séquence d'insertion (IS).....	37

I.1.2 L'acquisition de la résistance aux antibiotiques.....	37
I.1.2.1 Définition de la résistance aux antibiotiques.....	37
I.1.2.2 Les résistances de <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	38
A) La résistance aux $\beta$ -lactames par les BLSE.....	38
B) La résistance aux carbapénémases par les carbapénémases.....	40
C) La résistance aux aminosides et aux fluoroquinolones.....	42
I.2 La persistance.....	44
I.2.1 Le mécanismes de persistance 'Dormance métabolique'.....	46
I.3 Adaptation morphologique.....	52

### ***Chapitre V : Traitement et préventions***

I. Les nouvelles techniques de traitements.....	54
I.1 Traitement par L'indole.....	54
I.2 Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées.....	57
I.3 Les nanobiotiques.....	59
I.3.1 Exemples des nanobiotiques synthétisés par la chimie verte.....	60
I.4 La phagothérapie.....	62
II. Les préventions prises contre les infections nosocomiales.....	63
II.1 Politique de prévention des infections nosocomiales.....	63
II.2 Moyens matériels de la prévention.....	63
II.3 Autres mesures préventives à l'hôpital.....	64

<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	65
---	----

<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	67
--	----

<b>WEBOGRAPHIE</b> .....	89
--------------------------	----

<b>MEDIAGRAPHIE</b> .....	91
---------------------------	----

# *Introduction*

Les infections nosocomiales représentent un sérieux problème de santé publique, elles sont responsables de 700 000 mort chaque année, également celle émergentes des bactéries multirésistante (BMR) et opportunistes qui peuvent parfois être fatale (**ECDC et the Who Regional Office For Europe, 2022 ; Benfaraha-Temmeri, 2014**).

Ces infections impliquent des bactéries opportunistes telles que *Pseudomonas*, *Staphylocoque*, *Klebsiella* etc. (**Kakupa et al., 2016**), des fois très résistantes à la fois persistantes tel que *Klebsiella pneumoniae* responsable des pneumonies nosocomiales tueuse des milliers de personnes chaque année (**Denis et al., 2007**).

Notre étude bibliographique est basée sur *Klebsiella pneumoniae* qui cause les infections nosocomiales, étant donné qu'elle est multirésistante face aux différents antibiotiques et persistante face aux conditions environnementales (**Vock et Tschudin-Sutter, 2019**). Ces deux facteurs rendent le traitement et la désinfection difficile voir inutiles (**Fauvart et al., 2011**).

Le but de notre recherche est de mettre en évidence les différents mécanismes de résistance et de persistance afin de pouvoir comprendre et essayer de maîtriser l'infection et faciliter la guérison.

Notre manuscrit est scindé en cinq chapitres :

Le premier porte sur la connaissance des généralités des infections nosocomiales, leurs origines et modes de transmissions, les facteurs favorisant leur installation...

Le second chapitre traite la description de *Klebsiella pneumoniae*, de ces principales caractéristiques morphologiques et culturales, biochimiques et antigéniques et la mise en valeur de la dangerosité de la bactérie en citant quelques maladies dues aux infections par ce germe tout en expliquant l'impacte de l'infection secondaire à *K. pneumoniae* sur les patients de SARS-COV2.

Le troisième chapitre comprend les différentes structures et enzymes de virulence que la bactérie possède tout en indiquant leurs rôles dans l'infection.

Les différents mécanismes adaptatifs empruntés par le germe afin d'assurer sa résistance et sa persistance ont été exposés dans le quatrième chapitre.

En dernier, nous avons décrit les nouveaux traitements exploités pour vaincre la résistance de la bactérie aux antibiotiques, pour conclure nous avons mentionné quelques préventions recommandés pour éviter les infections nosocomiales et empêcher la propagation de la résistance.

# *Synthèse Bibliographique*

# *Chapitre I*

## *Généralité sur les infections nosocomiales*

## I. Définition

Les infections nosocomiales sont des infections contractées par un patient au cours d'un séjour dans un établissement de santé (hôpital, clinique...) autrement dit ce sont des infections associées aux soins que ce soit par contact direct aux surfaces, par l'air, l'eau ou une contamination par le personnel soignant, ces infections sont absentes chez le patient au moment de son accession à l'établissement, elles surviennent après 48h de son admission (le délai d'incubation afin de confirmer que l'infection est d'origine hospitalière) (**Samou Fotso, 2005 ; Kassis-Chikhani, 2018 ; Goro, 2002**).

Dans des cas exceptionnels comme les interventions chirurgicales, c'est après 30 jours de l'opération qu'on peut considérer qu'il s'agit d'une infection nosocomiale voir un an pour les prothèses intégrés (**Goro, 2002**).

Les infections nosocomiales peuvent être d'origine bactérienne, fongique ou viral (**Kakupa et al., 2016**).

## II. Historique

Tiré du grec 'Nosokomeane', qui veut dire hôpital (**Goro, 2002**). Au XIX<sup>ème</sup> siècle, un docteur nommé Ignaz Semmelweis a remarqué que les cas de fièvres puerpérales sont beaucoup moins détectés quand les sages femmes s'occupent des accouchements à la place des carabins qui toutefois pratiquaient des autopsies, de ce fait il conclut que l'infection est liée à l'absence d'hygiène des mains, ce qui a rendu l'asepsie de ces derniers une obligation primordiale (**Goro, 2002**).

Après la découverte de Louis Pasteur en 1864 à propos de l'absence de la génération spontanée vient une deuxième découverte de Robert Koch connu sous le postulat de Koch qui recommande que les maladies infectieuses sont causées par des germes infectieux dont il a cultivé avec ses collaborateurs puis noter les symptômes et par ces expériences il a prouvé que chaque maladie est causée par un agent microbien précis (Tableau 1), il a également expliqué le mode de transmissions des maladies infectieuses (**Perry et al., 2004**).



**Tableau 1 :** Maladies causé par des agents infectieux découvert par Koch et ses collaborateurs (Perry *et al.*, 2004).

<i>Date</i>	<i>Chercheurs</i>	<i>Maladies</i>
1882	Koch	Tuberculose
1884	Rosenbach	Infection aux staphylocoques et streptocoques
1884	Koch	Choléra asiatique
1884	Loeffler	Diphtérie
1886	Fraenkel	Pneumonie

### III. Transmission des infections nosocomiales

#### III.1 L'origine des infections nosocomiales

Les infections nosocomiales sont originaires de sources, soit endogène (par le patient), exogène (par des microorganismes provenant d'un environnement contaminé) ou bien même autogène :

##### III.1.1 Infections d'origine endogène

La flore résidente de l'organisme constitue une véritable barrière de défense immunitaire. Cette flore peut être d'origine digestive, respiratoire, dermique ou vaginale. Elle est responsable d'infections chez les patients immunodéprimés lors de certaines procédures invasives pouvant déplacer ces germes d'un endroit où ils sont inoffensifs vers un autre où ils se multiplient différemment et deviennent pathogènes (Figure 1). L'hospitalisation entraîne également des changements dans le microbiome habituel du patient après un séjour de 5 jours (Berche *et al.*, 1998).

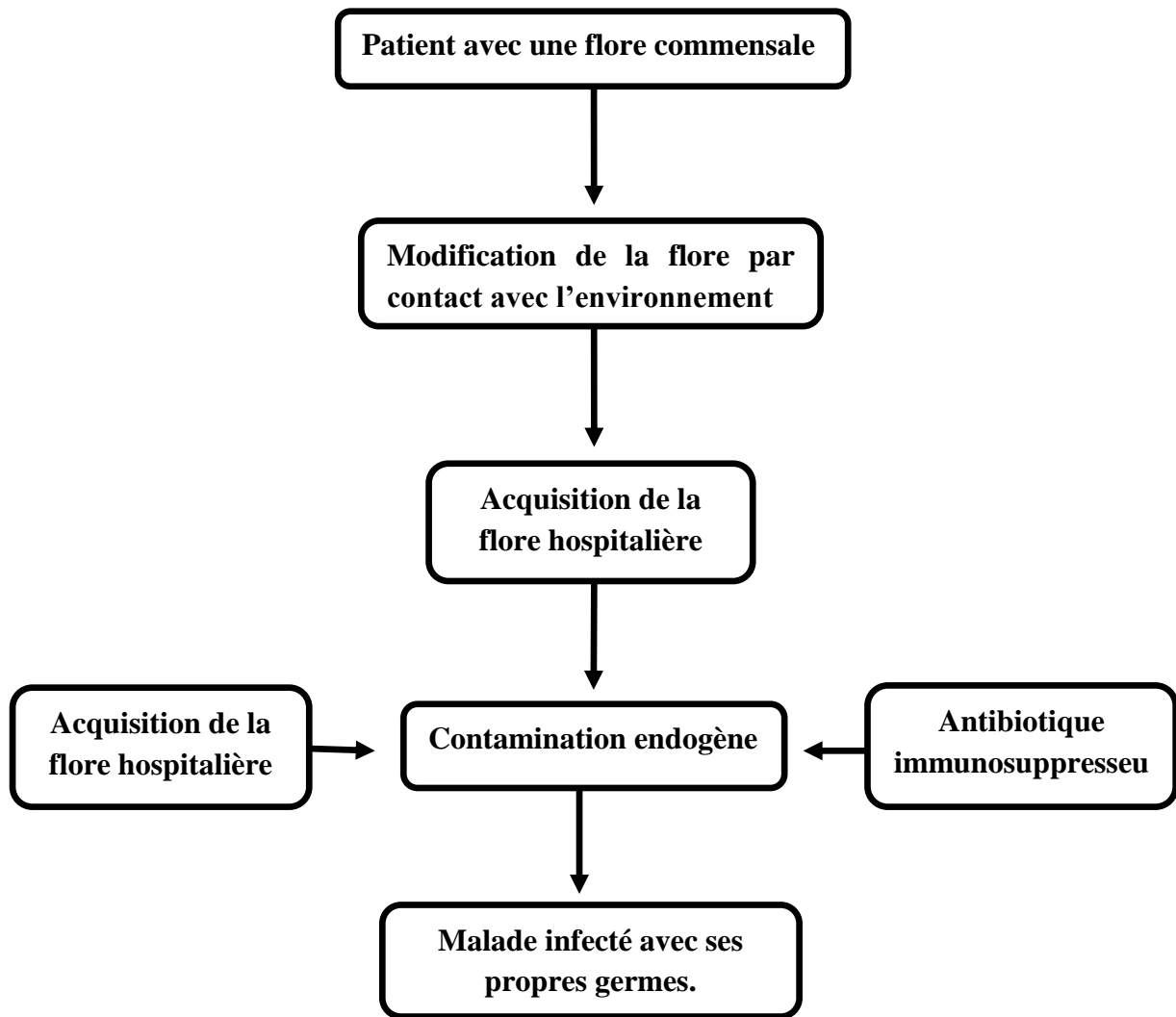


Figure 1 : Récapitulatif de la transmission endogène (Le Heurt *et al.*, 2002).

### III.1.2 Infections d'origine exogènes

Les infections d'origine exogènes se transmettent par le biais (d'un contact, d'une gouttelette, par voie aérienne et par dispositifs médicaux, biologiques, aliments). On note quatre variantes de l'infection exogène (Figure 2) :

#### ➤ Hétéro-infection ou infection croisée

L'hétéro-infection est la forme de contamination la plus courante lors des épidémies. Les bactéries qui causent une infection chez un patient, telles que *Mycobacterium tuberculosis* et *Salmonella typhi*, peuvent être transférées à un autre patient et provoquer une infection croisée.

C'est un mécanisme très courant à l'origine des infections nosocomiales (**Bezzaoucha, 2004**). L'agent pathogène se propage rarement par contact direct entre les patients et le personnel hospitalier ou d'autres patients. Dans la plupart des cas, la transmission est indirecte par les mains des soignants (contamination lors des soins ou contact avec le malade), soit par l'intermédiaire du matériel ayant servi au malade, ou bien par le système de ventilation de l'établissement (transmission aérienne) (**Tortora et al., 2003**).

#### ➤ Xéno-infection

Les agents pathogènes à l'origine d'infections nosocomiales peuvent apparemment survenir en dehors de l'hôpital et être importés par les patients lors d'un transfert d'une structure hospitalière à une autre, les visiteurs, les sous-traitants ou les circuits communautaires (adduction d'eau potable, ...) et présentant eux même une pathologie infectieuse, déclarée ou en cours d'incubation. Cependant, ce mode de transmission ne doit pas être ignoré, car il peut être dévastateur pour les patients particulièrement vulnérables (**Bezzaoucha, 2004**).

#### ➤ L'auto-infection

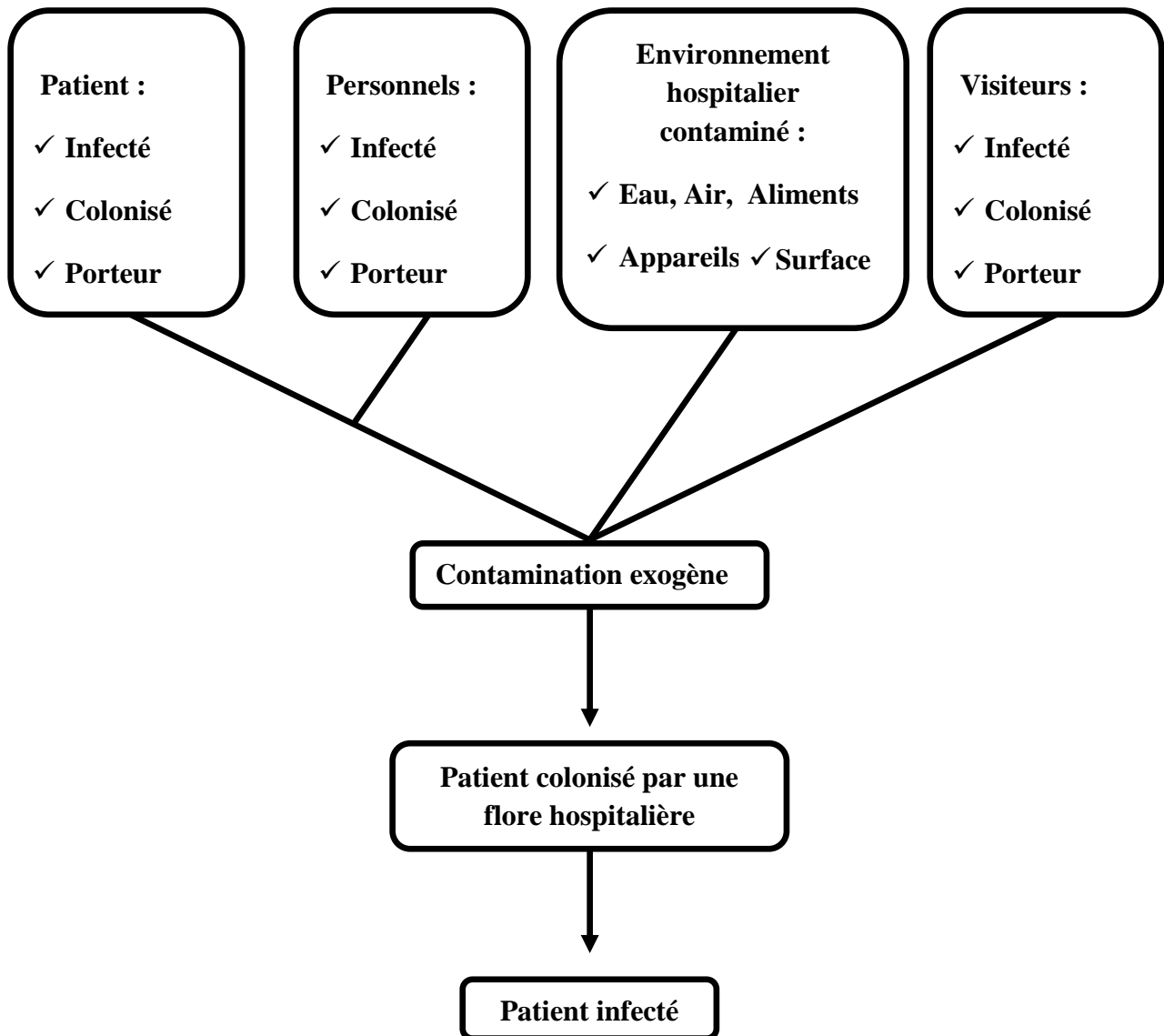
L'auto-infection est un mécanisme de contamination courant causé par des bactéries qui proviennent de l'organisme et deviennent pathogènes lorsque les défenses de ce dernier sont affaiblies. Le patient peut contaminer son environnement (lit, vêtements, surfaces cutanées, etc.) et être contaminé par ses propres bactéries à proximité de cet environnement par des personnes (personnels) ou des équipements (médicaux ou locaux) (**Champault et Sordelet, 1995**).

#### ➤ L'exo-infection

Ce mode de propagation est dû soit à des :

- ✓ Défaillances techniques des équipements utilisés pour protéger les patients (filtres à air, autoclaves, etc.), ne fonctionnant plus, les exposant à des germes qui ne devraient, en principe, pas faire l'objet d'une infection, voir les mesures prises pour les prévenir.

- ✓ Erreurs dans l'exécution des procédures de manipulation du matériel médical et chirurgical, telles qu'une stérilisation inefficace ou une ventilation non stérile (**Hygis, 1998**).



**Figure 2** : Modalité de la transmission exogène (**Samou Fotso, 2005**).

### III.1.3 Infections d'origine autogène

Une infection autogène est due à un micro-organisme du patient, sans distinguer si celui-ci fait partie de la flore du patient avant ou après son admission à l'hôpital. En général, on ne peut pas déterminer si elle est endogène ou exogène (**Berche et al., 1998**).

## IV. Facteurs de risques favorisant l'infection

L'installation de l'infection est favorisée par différents facteurs :

### ✓ L'immunodépression

Les personnes immunodéprimées (les personnes âgées, les enfants, les personnes atteintes de maladies chroniques, les patients suivis de chimiothérapies...) peuvent avoir une auto-infection par leurs propres germes intestinaux qui deviennent opportuniste et pathogènes quand les conditions sont favorables et l'immunité est épuisée (**Samou Fotso, 2005 ; Kassis-Chikhani, 2018**).

### ✓ La durée de séjour à l'hôpital

Une longue durée d'admission à l'hôpital permet la propagation des germes dus à des contaminations répétées (**Samou Fotso, 2005 ; Delaere, 2006**).

### ✓ L'antibiothérapie pour une longue période

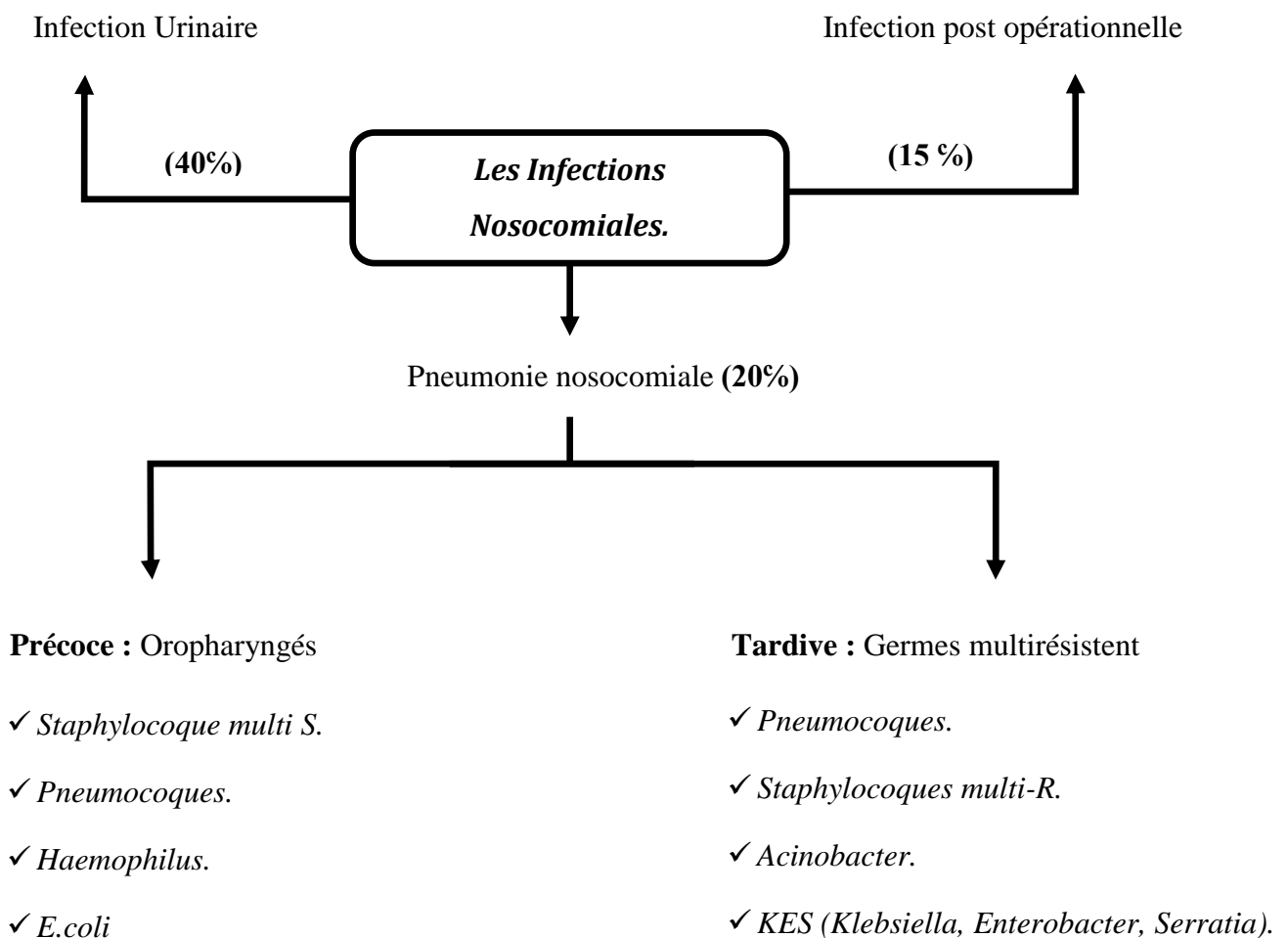
L'antibiothérapie pour une longue période provoque l'immunosuppression et l'apparition des germes opportunistes infectieux (**Delaere, 2006 ; Samou Fotso, 2005**).

### ✓ L'exposition à des gestes invasifs

L'exposition à des gestes invasifs telle que : les sondes, cathéters, appareils de respiration et autres dispositifs contaminés (**Goro, 2002**).

## V. Types d'infections nosocomiales

Les infections nosocomiales sont de différents types qui surviennent avec différentes fréquences ; allant des infections urinaires avec (35%) jusqu'aux infections post opératoires avec (11%) de fréquence, ajoutant les bactériémies (6%) et les infections par cathéter (4%) (**Samou Fotso, 2005**), les pneumonies nosocomiales viennent en deuxième position représentant (20%) des infections nosocomiales et elles sont divisées en infections précoces causant des oropharyngés et tardives causées par des germes multirésistants responsables de pneumonies chroniques (Figure 3) (**Kassis-Chikhani, 2018**).



**Figure 3** : Schéma explicatif des principaux types d'infections nosocomiales avec les pourcentages du survient (**Kassis-Chikhani, 2018**).

## VI. Symptômes des infections nosocomiales

Certaines infections sont très graves et présentent de multiples symptômes, comme c'est le cas par exemple des infections pulmonaires et de la septicémie. Ces symptômes varient selon la localisation de l'infection dans le corps. Les symptômes les plus courants sont **(1)** :

- ✓ Fièvre et/ou frissons.
- ✓ Toux et/ou essoufflement.
- ✓ Vomissements.
- ✓ Céphalées (maux de tête).
- ✓ Douleur thoracique.

## VII. Principales bactéries responsables d'infections nosocomiales

Quatre bactéries majoritairement opportunistes sont à l'origine de la moitié des infections nosocomiales (Figure 4) (**Kakupa et al., 2016**) :

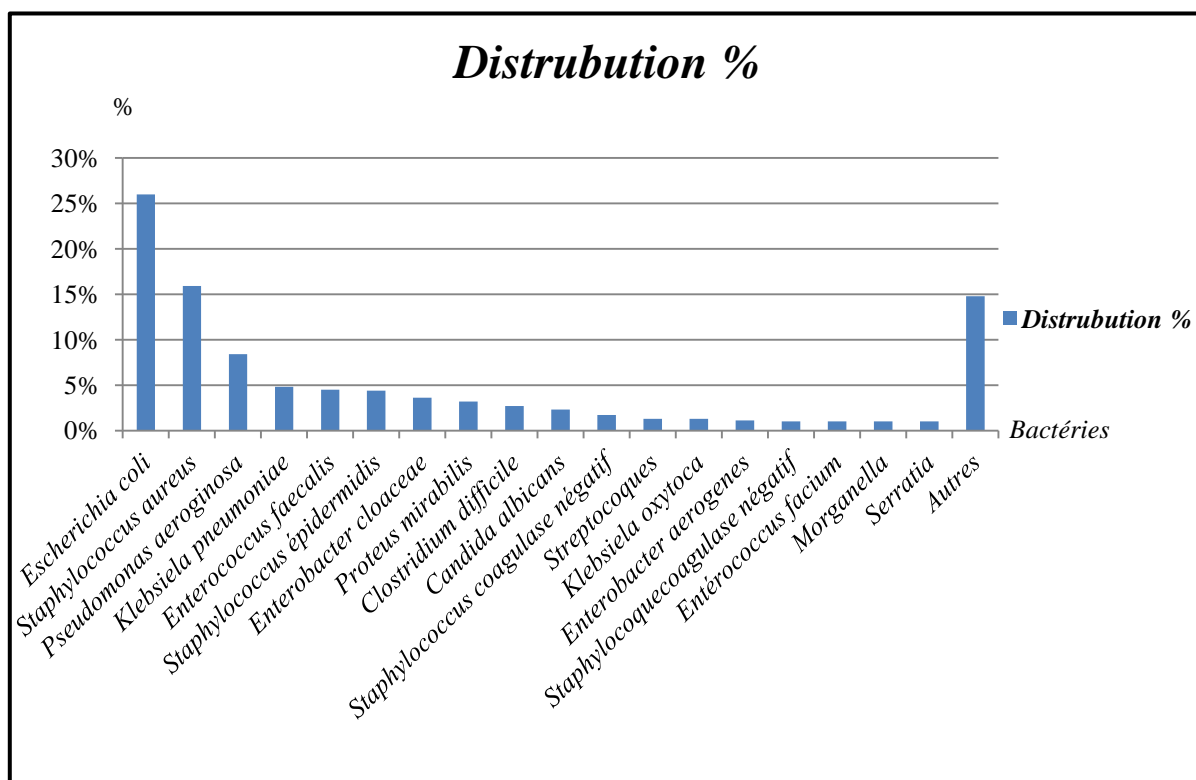
*Escherichia Coli* : dans 26% des cas, vit d'ordinaire dans l'intestin de chaque être humain (**Delaere, 2006**).

Les staphylocoques : dans 16% des cas, sont habituellement présent au niveau de la muqueuse nasale de la gorge et de périnée de 15 à 30% des individus (**Goro, 2002**).

*Pseudomonas* : dans 8.4% des cas, affecte particulièrement les milieux humides (la tuyauterie, les robinets...) (**Kakupa et al., 2016**).

*Klebsiella pneumoniae* : vient en quatrième position responsable de 5% des infections nosocomiales (**Kassis-Chikhani, 2018**).

Il existe d'autres bactéries liées aux infections nosocomiales telles que *Clostridium difficile* et *Acinetobacter baumannii*. La plus part de c'est bactéries sont résistantes aux antibiotiques (**Kakupa et al., 2016 ; Delaere, 2006**).



**Figure 4** : Les principaux microorganismes isolés d'infections nosocomiales en France 2012 (Kassis-Chikhani, 2018).



## *Chapitre II*

*Klebsiella pneumoniae ;  
caractéristiques et  
pathogénicité*

## I. Définition

Les *Klebsiella* sont des Enterobacteriaceae, des bacilles à Gram-négatifs, souvent encapsulés, ONPG et VP-positifs (Orthonitrophényl- $\beta$ -galactoside et Voges-Proskauer) pour les traits clés ; car ils font partie du groupe KES (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*). Il existe cinq espèces de *Klebsiella*, parmi lesquelles l'espèce type qui est *Klebsiella pneumoniae* (Avril *et al.*, 2000 ; Illiaquer, 2010).

Cette dernière possède toutes les caractéristiques des Enterobacteriaceae. Mesurant 2 à 6  $\mu\text{m}$  de long et 1  $\mu\text{m}$  de large, c'est une bactérie commensale de l'homme et de l'animal, responsable d'infections communautaires (voies urinaires et respiratoires) et d'infections opportunistes chez les patients hospitalisés (Avril *et al.*, 2000 ; Illiaquer, 2010).

## II. Historique

La première découverte du genre *Klebsiella* s'est faite par Edwin Klebs en 1834, tandis que l'espèce capsulée *Klebsiella pneumoniae* connu autrefois sous le nom de Pneumobacille de Friedlander du nom de pathologiste qui l'avait révélé des poumons d'un patient décédé par une pneumonie en 1883 (Pokra *et al.*, 2016).

## III. Classification

**Règne** : Bacteria.

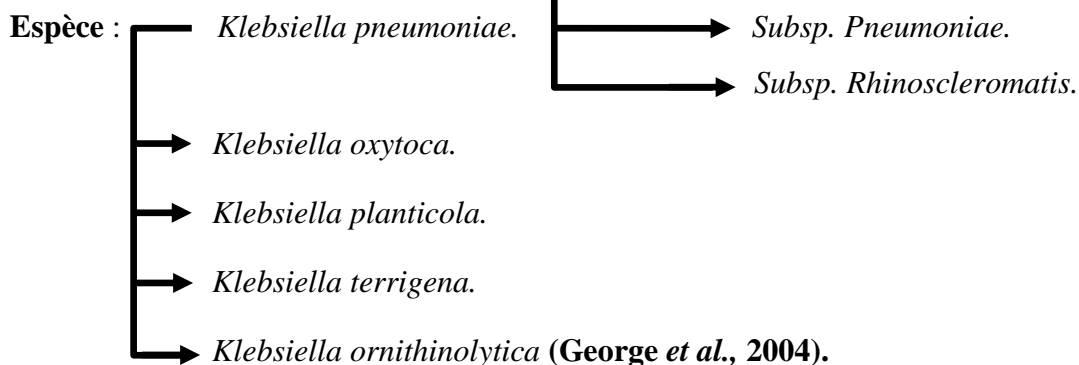
**Embranchement** : Proteobacteria.

**Classe** : Gamma-Proteobacteria

**Ordre** : Enterobacteriales

**Famille** : Enterobacteriaceae

**Genre** : *Klebsiella*.



## IV. Habitat et pouvoir pathogène

*Klebsiella* est parmi les cinq bactéries pathogènes à Gram négatif, opportuniste habituellement liées aux infections nosocomiales chez des malades affaiblis : Cirrhotiques, diabétiques, brûlés, cancéreux, vieillards, malades de réanimations et les nourrissons (Avril, 1988) dont 75% sont causées par l'espèce *Klebsiella pneumoniae* (Pokra et al., 2016).

L'espèce *Klebsiella pneumoniae* est une bactérie saprophyte très répandue dans la nature. Elle est ubiquiste notamment dans le sol, les eaux de surface, eaux usées, effluent industriels (Papeteries, minoteries, usines textiles...), les aliments et les muqueuses des espèces hôtes (Janda et Abbott, 2005). Elle est fréquente dans les selles et peut être un indicateur d'une contamination fécale. On peut la rencontrer aussi à l'état commensale sur la peau, dans l'appareil digestif, les muqueuses et les voies respiratoires supérieures (2).

*K. pneumoniae* peut être transmise par contact cutané avec des objets/ des surfaces contaminées par l'environnement, le matériel médical et les produits sanguins où la contamination est aisée par le personnel de soin et les malades (Podschun et Ullmann, 1998).

## V. Caractères bactériologiques

### V.1 Caractères morphologiques

Les bactéries du genre *Klebsiella* sont des bacilles à Gram négatif, immobiles, de dimensions comparables à celles d'*Escherichia coli*, généralement encapsulé. Cette capsule de nature polysaccharidique contient à la fois des acides hexuroniques (acides glycuronique, galacturonique) et 2 à 4 sucres (galactose, glucose, mannose, fucose, rhamnose). La taille des capsules diffère de *Klebsiella oxytoca* à *Klebsiella pneumoniae* et surtout à *Klebsiella ozaenae* et *Klebsiella rhinoscleromatis* qui possèdent de volumineuses capsules (Shaik et al, 2014).

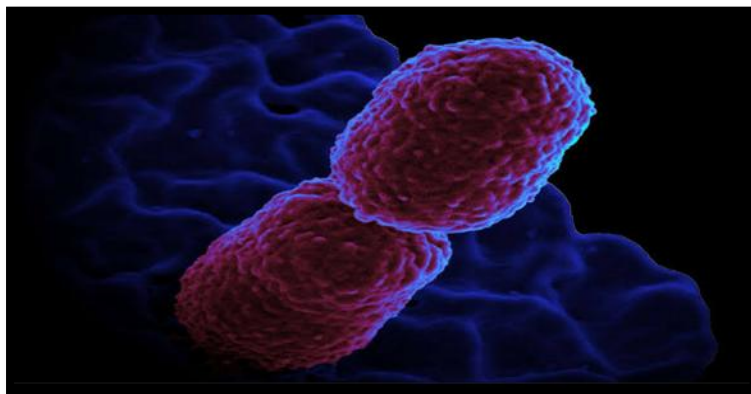


Figure 5 : Micromorphologie de *Klebsiella pneumoniae* (Shaik et al., 2014).

## V.2 Caractères cultureux

*K. pneumoniae* se développe sur les milieux classiques d'isolement pour les entérobactéries à savoir Drigalski, Hecktoen, Mac Conkey, Gélose 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. Elles sont lactose positive volumineuses avec un diamètre de 3 à 4 mm, bombées, brillantes, opaques et parfois filante à l'anse de platine (Figure 6). En milieu liquide (Bouillon nutritif, eau peptonée), elles forment un dépôt muqueux et une collerette visqueuse en surface (Freney, 2000).



**Figure 6 :** Croissance de *Klebsiella pneumoniae* sur Gélose Chocolat (3).

La culture sur un milieu contenant du sucre (comme le milieu à haute teneur en saccharose de Worfel-Ferguson) favorise la formation de capsules ; à l'inverse, l'évolution vers une forme non encapsulée peut être obtenue par croissance dans un bouillon lactose bilié vert brillant (Freney, 2000).

### V.3 Caractères biochimiques

*Klebsiella pneumoniae* peut être définie comme une Entérobactérie immobile, aéro-anaérobie facultative, possédant généralement une capsule et fermentant de nombreux glucides, dont les principaux caractères biochimiques sont cités si dessous (Tableau 2) (Kone, 2010).

**Tableau 2** : Un récapitulatif des principaux caractères biochimiques de *K. pneumoniae*  
(+) : positive, (-) : négative (Guessoum et Yakhlef, 2017)

<i>Tests</i>	<i>Caractères</i>
Mobilité	-
VP	+
RM	-
Uréase	+
ONPG, KCN	+
H <sub>2</sub> S, Désaminase	-
Indole	-
ADH	-
LDC	+
ODC	-
Lipase, DNase, Gélatinase	-
Production de gaz	+
Citrate de Simmons	+
Rhamnose	+
Arabinose	+
Raffinose	+
Nitrate/Nitrite	NO <sub>3</sub> <sup>+</sup>

Une ancienne *Entérobacter* a été récemment ajouté au genre *Klebsiella* due à sa grande similitude nommée *Klebsiella aerogen*, elle diffère de *Klebsiella pneumoniae* par quelques caractéristiques représentées dans (Tableau 3) (Tindal *et al.*, 2017).

**Tableau 3** : Comparaison entres *Klebsiella pneumoniae* et la nouvelle espèce *Klebsiella aerogen* (+) : positif, (-) : négatif (Tindal *et al.*, 2017).

Comparaison	<i>K. aerogen</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Mobilité	+	-
Uréase	-	+
Ornithine	+	-

#### V.4 Caractères antigéniques (Freney *et al.*, 2000 ; Le Minor *et al.*, 1989)

*Klebsiella pneumoniae* partage des antigènes avec d'autres entérobactéries, à l'exception de l'antigène flagellaire en raison de son immobilité :

- ➔ **Les antigènes O somatique** : leurs recherches présentes peu d'intérêt pratique, en raison de la difficulté de leur détermination par suite du caractère thermostable des antigènes capsulaires.
- ➔ **Les antigènes K capsulaire** : au moins 77 antigènes K ont été décrits chez *Klebsiella 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, 2, 3, 4 et 5.
- ➔ **Les antigènes d'adhérence** : appelé fimbriae, de nature protéique, porté par des pili communs.

## VI. Principales infections nosocomiales liées à *Klebsiella pneumoniae*

### VI.1 Infections urinaires

Les infections urinaires (IU) sont parmi les infections bactériennes les plus fréquentes, tant en médecine de ville qu'en milieu hospitalier, où les infections urinaires nosocomiales se classent en premier ou en deuxième rang parmi les principaux sites d'infections (**Bergogne-Bérézin, 2006**).

Les IU correspondent à l'agression d'un tissu de l'arbre urinaire par un ou plusieurs micro-organisme, en terme global elles sont définies par la présence anormal de bactéries dans l'urine au moins à  $10^5$  germes par ml d'urine, accompagnée d'une leucocyturie pathologique supérieure ou égale à  $10^4$  par ml d'urine (**Ardtan, 1992**). Peut se développer sur un appareil urinaire sain ou pathologique, peut être également aiguës ou chroniques, simples ou compliquées (**Vildé et Mangin, 2002**). Elles atteignent les deux sexes et frappent à tout âge (**Meyrier, 1985**).

Ce genre d'infections regroupe à la fois la colonisation microbienne ou bactériurie asymptomatique qui se définit par la présence de germes dans les urines vésicales et sous-vésicales. Et l'infection du tractus urinaire symptomatique, englobant simultanément : l'infection de l'appareil urinaire, des muqueuses, parenchyme du rein et des voies excrétrices sous-jacentes (uretère exclu) qui génère une réponse inflammatoire et des signes de nature et d'intensité variables selon le terrain (**Alfandari, 2003**).

L'infection urinaire nosocomiale est plus souvent liée aux pratiques de soin, dont 75 % des cas sont déclenchés par un Cathétérisme des voies urinaires notamment au sondage vésical mais certains facteurs sont liés au patient. La présence d'un cathéter urétral à demeure constitue la porte d'entrée habituelle de l'infection. Ces infections urinaires après cathétérisme ou sondage sont beaucoup plus fréquentes chez les femmes, les immunodéprimés et les personnes âgés (**Berche et al., 1988**).

Les infections urinaires se localisent au niveau des voies urinaires et peuvent toucher les reins (pyélonéphrite), l'urètre (urétrite), la vessie (cystite) ou la prostate (prostatite) (**Bouglé et al., 2014**), il existe deux principaux types d'infections urinaires (**Mahi, 2016**) :

- ✓ **Les infections urinaires basses** : cystites, urétrite et prostatite.
- ✓ **Les infections urinaires hautes** : pyélonéphrite.

Toutes les infections citées ci-dessus sont dues à la propagation par voie ascendante des bactéries d'origine intestinale d'où la prédominance des entérobactéries au sein desquelles : *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* et ou acquise à l'hôpital (*Klebsiella* multirésistante : *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*) qui comptent pour environ 4% chacune et *Entérobacter*, *Escherichia coli* est le plus souvent mis en cause (80%) (**Aba, 2016**).

Elle associe au moins un des signes ou symptômes suivants: Une Fièvre ( $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), impériosité mictionnelle, pollakiurie, brûlures mictionnelles ou douleur sous-pubienne, douleur lombaire (**Vorkafer, 2011**).

## **VI.2 Infections respiratoires**

Les infections des voies respiratoires inférieures représentent la cause essentielle de mortalité au cours des infections nosocomiales, en réanimation par exemple, l'incidence des infections respiratoires nosocomiales, se situe entre 7 et 50 %, leur fréquence serait environ 4 fois plus élevée chez les malades intubés que chez les malades non intubés. Il existe également deux types d'infections respiratoires selon les organes touchés (**Bezzaoucha, 2004**) :

### **VI.2.1 Pneumopathie**

La pneumopathie nosocomiale (PN) succède le plus souvent à l'aspiration ou l'inhalation de sécrétions oropharyngées. Elle atteint le poumon profond et s'y multiplie après avoir franchi les multiples systèmes de défenses physiques et immunologiques (**Veyssier et al., 1996**).



Le développement de l'infection est favorisé par un ensemble de facteur de fragilisation (4) :

- ✓ Propres au malade : L'âge, terrain, maladie ayant conduit a l'hospitalisation.
- ✓ Ou liée au traitement : Anesthésie, chirurgie, ventilation artificielle par sonde d'incubation ou trachéotomie, cathéter, sonde vésicale, sonde gastrique, médicaments...
- ✓ Et/ou facteurs favorisés par l'environnement (portage microbien par un malade voisin et par le personnel soignant, climatisation défectueuse...).

Les microorganismes peuvent être de nature exogène ou endogène appartenant au groupe de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* (plus de 20% des cas), puis viennent *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (10%), ainsi que *Escherichia coli* et autres entérobactéries, en outre *Legionella pneumophila*, un faible pourcentage, d'origine mycosique (*Aspergillus*, ... ) ou parasitaire et même virale (*Myxovirus influenzae*, ...) (**Prescott et al., 1996**).

Le diagnostique clinique repose sur l'association des syndromes tells que (5) :

- |  |   |
|--|---|
| ✓ La fièvre.   | ✓ Les frissons.   |
| ✓ Les sentions de faiblesses générales<br>(Malaise). | ✓ Toux produisant des expectorations<br>(Mucus épais ou décoloré) |
| ✓ L'essoufflement.                                   | ✓ Les douleurs thoraciques.                                       |

### VI.2.2 Sinusite

La sinusite nosocomiale est l'infection du sinus. Les microorganismes isolés sont typiquement nosocomiaux. Ce type d'infection est présent chez les personnes ventilées en réanimation suite d'utilisation des sondes gastriques par voie nasale et d'intubation nasotrachéales. Cette infection peut se développée dans la plupart des cas en pneumopathie avec des germes identiques (**Bezzaoucha, 2004**).

### VI.3 Infections généralisées

#### VI.3.1 Infections liées aux bactériémies

La bactériémie nosocomiale est une infection significativement associée à la morbidité et à la mortalité, elle est définie par la présence de bactéries viables dans le sang (6).

Les bactériémies communautaires doivent être différenciées des bactériémies associées aux soins car : les portes d'entrées, les germes impliqués, la proportion de bactéries multirésistantes (BMR) sont différentes. Les bactériémies associées aux soins peuvent être contractées à l'hôpital ou en dehors de celui-là par des patients présentant les facteurs de risque suivants : Hospitalisation dans les 90 jours précédents, hémodialyse chronique, perfusion à domicile, vie en institution (Albrecht, 2015).

Une bactériémie peut être asymptomatique ou symptomatique. La symptomatologie comprend les signes non spécifiques de sepsis, de sepsis sévère ou de choc septique, les signes cliniques liés aux portes d'entrées qui sont nombreuses : veineuses (cathéter infecté), chirurgicales (intervention sur les voies digestives ...), médicales (investigation à l'aide de sondes), cutanées (surinfections de plaies, ...) et aux éventuelles localisations secondaires (Tortora *et al.*, 2003).

#### VI.3.2 Infections liées aux septicémies

La septicémie est une réponse de l'organisme à une infection bactérienne ou une perturbation d'un système essentiel du corps (7).

Si elle n'est pas rapidement reconnue elle provoque un choc septique et donc la mort du patient. C'est l'une des causes essentielles de la mortalité maternelle et néonatales dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, peut également provenir d'infections contractées dans les milieux hospitaliers provoquée par des bactéries résistantes aux antibiotiques dont l'espèce type *Klebsiella pneumoniae* (Assemblée mondiale de la Santé, 2017).

Parmi ces symptômes, une fièvre ou une hypothermie accompagnée par une accélération du rythme cardiaque et de la fréquence respiratoire (7).

#### VI.4 Méningite bactérienne

La méningite est une infection des méninges, du liquide céphalo-rachidien (LCR) et l'espace sous-arachnoïdien sachant qu'elle est une maladie grave et rare (**Zender et al., 2009**) touchant environ 1.2 million de personnes par ans beaucoup plus présente dans les pays émergents (**Munger, 2013**).

D'après une recherche taïwanaise, les chercheurs ont trouvé que *Klebsiella pneumoniae* est responsable de la méningite pouvant être contracté de différentes manières (7) :

- ✓ Par une blessure qui perfore la boîte crânienne ou les méninges.
- ✓ Au cours d'une intervention chirurgicale au niveau du cerveau ou de la moelle épinière.

Les chercheurs ont constaté que cette bactérie est présente beaucoup plus chez les hommes que les femmes, chez les nourrissons sa propagation est beaucoup plus présente en Inde, au Nigeria, en Espagne, au États-Unis et en Thaïlande tandis que chez les adultes elle est plus fréquente aux États-Unis et à Singapour (**Tang et al., 1997**).

Cette maladie causée par *K. pneumoniae* se manifeste par (**Helouard, 2020**) :

- ✓ La fièvre.
- ✓ Des vomissements en jet.
- ✓ De Violents maux de tête.
- ✓ Une raideur de la nuque.

#### VI.5 L'abcès hépatique à pyogène

L'abcès hépatique à pyogène est une maladie à faible incidence mortelle, son apparition est en conjonction avec la progression des néoplasies hépatobiliaires, l'avènement des techniques chirurgicales, les endoscopiques et radio-interventionnelles complexes. Cette infection est plus fréquente dans les pays occidentaux avec 1,1/100 000 cas par ans due à l'abondance de l'espèce *Klebsiella pneumoniae* dont la virulence varie entre (20 à 40 %), sa propagation ce fait par voie biliaire (40 à 60 %), portale (20 à 25 %), hémotogène (10 %), contiguïté (1 à 5 %) ou par inoculation (1 à 3 %), elle laisse apparaitre des symptômes comme (la fièvre, douleur et ébranlement du foie et pesanteur à l'hypochondre droit) (**Tsogli, 2018**).

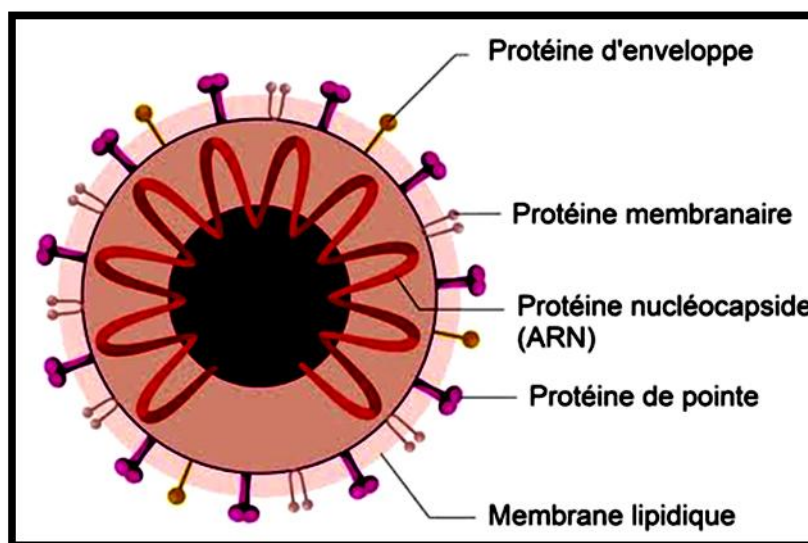
## VII. *Klebsiella pneumoniae* et la Covid-19

### VII.1 Définition de la Covid-19

La Covid-19 est un virus infectieux de la famille des *Coronaviridae* (des virus à ARN possédant une excroissance en forme d'une couronne et provocateurs de nombreuses infections respiratoires et digestives humaines et animales) (Figure 7), il est responsable des infections respiratoires chez l'homme, sa période d'incubation est au moyenne de 6 jours (**Le point, 2020**) (8). Le nom Covid-19 est tiré du (**Le point, 2020**) :

- ✓ **Co** : coronavirus
- ✓ **d** : disease (en anglais)
- ✓ **Vi** : virus
- ✓ **19** : L'année d'apparition

Il est aussi nommé SARS-COV2 pour «Syndrome Aigue Respiratoire Sévère», il provoque des déficiences respiratoires et des pneumonies sévères, les symptômes causés par ce virus se manifestent par : Une forte fatigue, une fièvre, des toux et une difficulté de respiration, les personnes à risque sont : les personnes âgées, les immunodéprimés et les personnes atteints de maladies chroniques comme le diabète, il a été déclaré la première fois en Chine «Wuhan», puis il s'est rapidement diffusé provoquant une pandémie mondiale entre l'année 2019 et 2022 (**Le point, 2020**) (8).



**Figure 7** : Structure du Coronavirus (9).

**❖ Comment les poumons réagissent au corona virus ?**

Le corps se défend contre le virus du corona un agent infectieux comme contre toute agression extérieure par son système inné (**Dumas et al., 2018**), le virus rentre par les voies aériennes puis envahit les cellules des poumons ce qui va déclencher une inflammation importante provoquant l'apparition d'eau dans l'organe, cette eau occupera les endroits de circulation d'air et le poumon ne fonctionnera plus correctement, par conséquent une insuffisance respiratoire peut apparaître appelé «détresse respiratoire», dans ce cas le patient aura besoin d'une oxygénation, il peut y'avoir aussi une pneumonie ou un simple rhume accompagné d'une toux. Les personnes ayons des maladies chroniques, un système immunitaire affaiblit... peuvent réagir différemment, en plus leur corps va se défendre beaucoup plus difficilement face aux virus (**10**).

**❖ Descriptions des cas réels (Arcari et al., 2020)**

Durant l'année 2020 en Italie, dans deux unités hospitalières spécialisées pour les patients de Covid-19, 65 personnes sur 80 de ces malades ont été infecté par des entérobactéries qui sécrétaient des carbapénémases, des cultures bactériennes sur des milieux appropriés ont prouvés qu'ils s'agissaient de *Klebsiella pneumoniae* chez 14 sur 41 patients de la même unité. Au même temps :

- ✓ 28% des malades non atteints par la Covid dans d'autres unités du même hôpital ont eu une invasion par des entérobactéries.
- ✓ Dans le même hôpital une co-infection à *Klebsiella* chez cinq patients atteints de Covid a été identifiée en effectuant des analyses sanguines et broncho-pulmonaires.
- ✓ 07 infections sanguines ont été révélées chez des patients dans des unités non spécialisées aux malades du Covid.

Le séquençage des souches dépistées a confirmé qu'il s'agissait de *Klebsiella pneumoniae* chez 71 % des patients atteints de Covid-19 et chez tous les patients sans Covid-19, la conclusion c'est que la souche responsable d'infection été présente a l'hôpital, car elle a infecté les personnes admises aux services non spécialisés pour les cas de corona et également les patients des services spécialisés aux cas de corona, en plus le taux d'infection par *Klebsiella pneumoniae* été important chez ces derniers (**Arcari et al., 2020**).

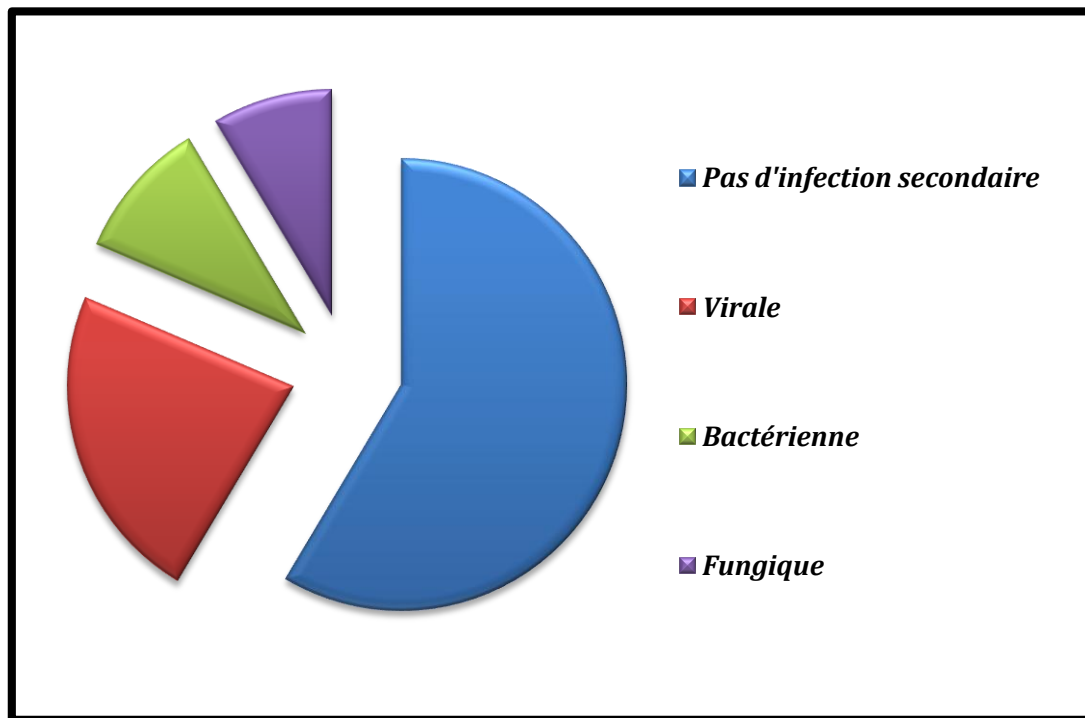
**❖ Quel est la relation entre *Klebsiella pneumoniae* et la Covid-19 ?**

Après une infection virale il peut y'avoir une infection secondaire ou une co-infection par des bactéries opportunistes multirésistantes telles que *Klebsiella pneumoniae* car la personne devient immunodéprimée et les poumons deviennent endommagé (**Estrada et Pharm, 2020 ; Dumas et al., 2018 ; Pokra et al., 2016 ; Arcari et al., 2020**), elles peuvent être causées par la ventilation, les dispositifs de respiration contaminés comme ceux d'oxygénation (sondes gastriques, le respirateur, le laryngoscope) utilisés pour aider les patients atteints de Covid à respirer (**Estrada et Pharm, 2020**).

*Klebsiella pneumoniae* et la Covid-19 cible un même organe (le poumon) provoquant des pneumonies et représentant les mêmes symptômes (la toux, la fièvre, la fatigue, des courbatures...) (**10 ; 11**), ce qui rend la révélation de la bactérie tard chez les patients de Covid infectés par *Klebsiella pneumoniae*, raison de plus l'identification de l'agent pathogène responsable de l'infection secondaire demande parfois beaucoup de testes et du temps, par conséquent le patient ne sera pas suivi tôt par le traitement et la bactérie continue à se propager dans son organisme tout en aggravant son cas et peut lui être fatale (**Estrada et Pharm, 2020**). *Klebsiella pneumoniae* est une bactérie multirésistante, elle résiste a une large gamme d'antibiotiques de forte puissance, donc elle est difficile à traiter surtout chez un malade immunodéprimé (**Pokra et al., 2016**).

En supplément, les tests de diagnostic conventionnels ont souvent une faible sensibilité pour identifier cette bactérie (l'agent responsable de l'infection secondaire est identifiés chez seulement 44% des cas) (**Estrada et Pharm, 2020**).

Et encore, les testes appliqués sur des prélèvements pris des patients suivis par des traitements antibiotiques a large spectre peuvent donner de faux négatif (indiquer l'absence de germe alors qu'il est présent), ajoutant aussi le problème de l'acquisition de la résistance où les antibiotiques préventifs deviennent inefficace (Figure 8) (**Estrada et Pharm, 2020**).



**Figure 8 :** Types d'infections secondaires chez les patients de COVID-19 à l'hôpital de Wuhan, la Chine (Estrada et Pharm, 2020).

Les infections secondaires à *Klebsiella pneumoniae* représentent un sérieux danger sur les patients atteints de Covid, ce qui explique l'obligation de maintenir de très bonnes conditions de stérilisation et d'hygiène dans les espaces accueillant ces derniers (Arcari *et al.*, 2020).

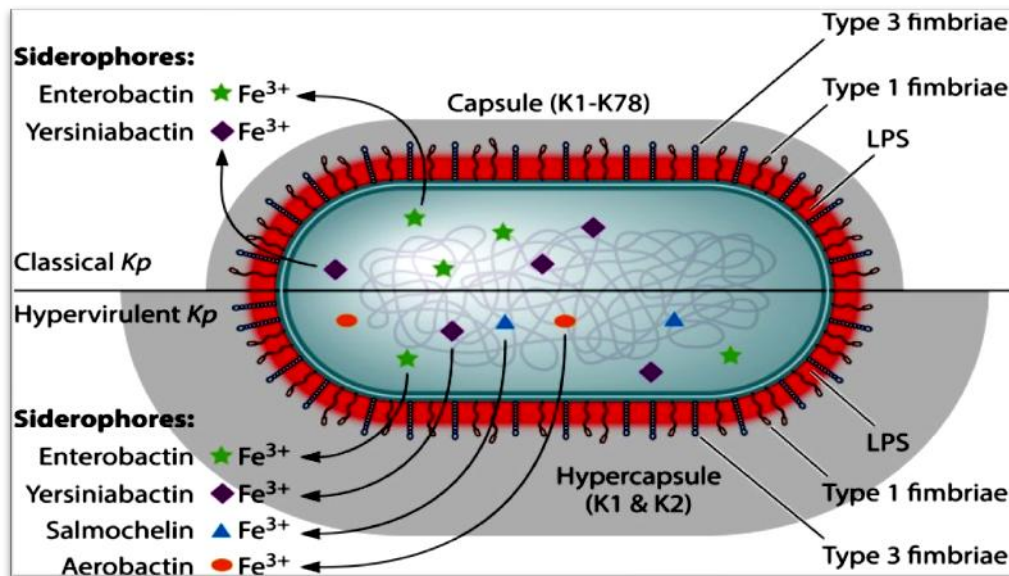
## *Chapitre III*

# *Virulence de Klebsiella pneumoniae*



## I. Structures et enzymes de virulence

*Klebsiella pneumoniae* possède plusieurs structures et enzymes qui lui confèrent son caractère virulent et soutient son pouvoir pathogène tel que : Les sidérophores, le pili, la capsule...représentés dans la (Figure 9) (Paczosa et Meccas, 2016).



**Figure 9 :** Illustration de quelques structures de virulence chez *Klebsiella pneumoniae* (Paczosa et Meccas, 2016).

### I.1 Structures de virulence

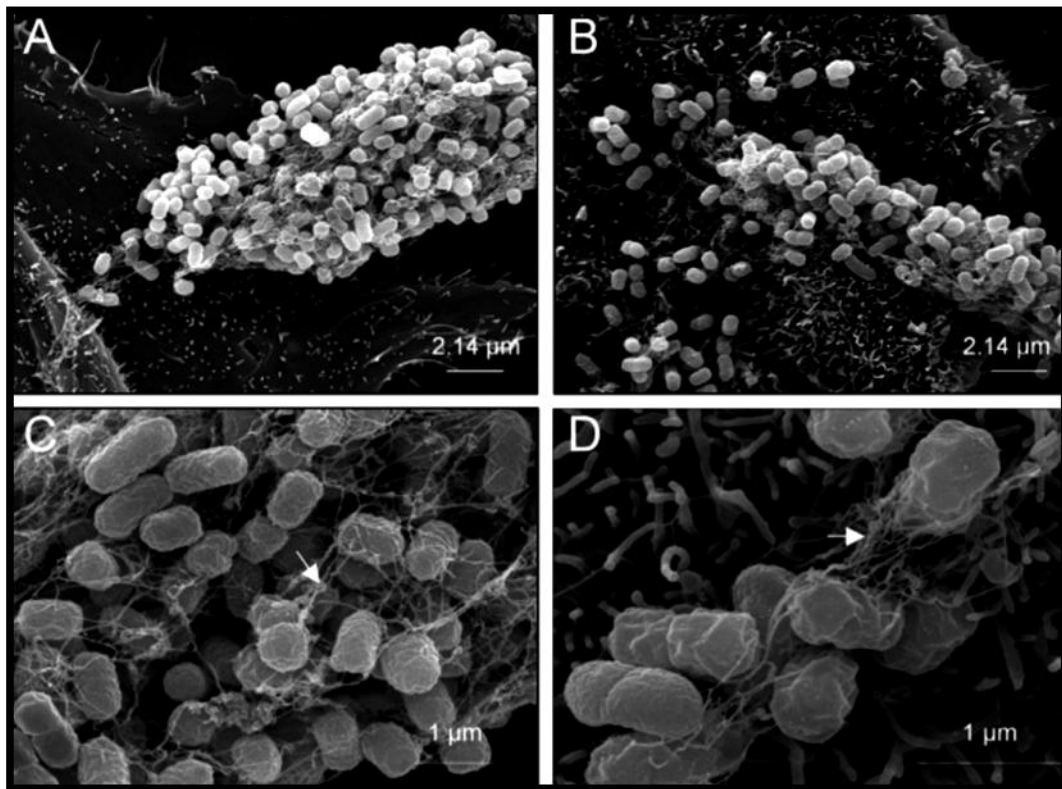
#### I.1.1 Pili, fimbriae et biofilms

90 % des souches de *Klebsiella* isolées des patients atteints d'infections nosocomiales possèdent un pili tandis que, 80 % de *Klebsiella* forment des biofilms sur les surfaces (matériaux et dispositifs médicaux, les ventilateurs...) (Alcántar-Curiel *et al.*, 2013 ; Effah *et al.*, 2020).

Des expériences faites sur des cultures de *Klebsiella pneumoniae* dans des milieux contenant des cellules du tissu épithéliales puis des enquêtes menées par PCR ont donné les résultats suivants (Alcántar-Curiel *et al.*, 2013) :

96 % des souches de *Klebsiella pneumoniae* possèdent le gène *ecpA* (un gène codant pour la protéine ECP), dont 94 % produisent l'ECP (un pili commun révélé par des anti-ECP de lapin) lors de l'adhésion aux cellules épithéliales alors que, 80 % des souches formatrices de biofilms produisent l'ECP.

Ces résultats ont prouvé que l'ECP est un pili d'adhérence codé par l'*ecpA*, il est lié à la formation de biofilms. Ces études ont montré aussi que l'opéron *fim* (codant pour différents types de pili) est présent chez 100 % des souches et le pili de type TP1 est détecté chez 96 % de ces dernières. Il existe aussi des souches contenant le gène *mrk* où 57 % d'elles produisent des fimbriae de types MR/K (Alcántar-Curiel *et al.*, 2013).



**Figure 10 :** Des observations par un microscope électronique à balayage des *Klebsiella pneumoniae* adhérentes à des cellules épithéliales et formatrices de biofilms. **A et B :** La formation des biofilms. **C et D :** Images à fort grossissement montrant de nombreux filaments reliant les bactéries les unes aux autres en agrégats (flèches) (Alcántar-Curiel *et al.*, 2013).

Donc les auteurs ont suggéré que *Klebsiella pneumoniae* possède deux fameux types de pili, le type1 (T1P) codé par le gène *fimA* et le type3 (MR/K) codé par *mrkA* (Alcántar-Curiel *et al.*, 2013).

Ces constats ont mis en évidence que l'adhérence et la formation des biofilms sont assurées par les deux types de pili le T1P et le MRK ainsi que l'ECP (un pili commun codé par un analogue d'un gène *ecp ABCDE* présent chez *E.coli*), ce qui représente un pouvoir pathogène crucial étant donné que l'adhérence est l'étape initiatrice de l'infection comme l'adhérence aux tissus pulmonaires, aux cellules tubulaires rénale..., puis l'invasion de l'organe (Alcántar-Curiel *et al.*, 2013 ; Paolozzi et Liébart, 2015).

L'ECP est un dispositif de fixation mais possède également un rôle synergétique chez les bactéries formant des biofilms, signifie qu'il favorise les échanges entre les bactéries tout en augmentant la résistance, ajoutant aussi que les biofilms protègent l'agent pathogène des conditions environnementales défavorables (les antiseptiques, les antibiotiques) favorisant les infections nosocomiales (Alcántar-Curiel *et al.*, 2013 ; Paczosa et Meccas, 2016 ; Effah *et al.*, 2020).

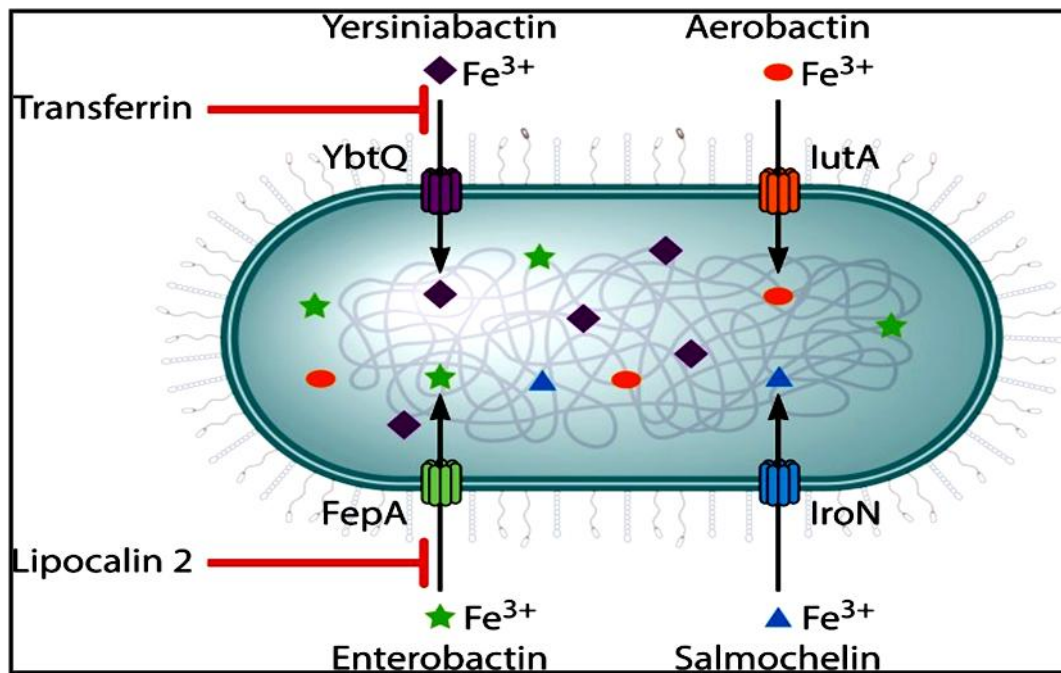
Les pili et fimbriae peuvent avoir un rendement négatif sur la bactérie vu qu'ils favorisent la phagocytose en s'attachant aux macrophages la preuve ; la présence de l'agent infectieux dans les voies urinaires, est souvent beaucoup plus importante par rapport aux organes immunitaires (Kassis-Chikhani, 2012).

Il existe un autre type de pili MrKD seulement il est très rare chez *Klebsiella pneumoniae* (Paczosa et Meccas, 2016 ; Alcántar-Curiel *et al.*, 2013).

### I.1.2 Sidérophores

*Klebsiella pneumoniae* synthétise des structures appelées sidérophores qui sont des chélateurs du  $Fe^{3+}$  ; un ion très important pour la multiplication et la virulence bactérienne (Figure 11). Ces structures défient les transferrines et les lactoferrines de l'hôte qui sont des récepteurs de fer, eux même se multiplient pour conserver le fer quand les bactéries chélatent ce derniers sont présentes (Paczosa et Meccas, 2016).

Une substance protéique produite par des cellules immunitaires nommée la lipocaline-2 (Lcn-2) s'accroche aux ions ferriques unis à des sidérophores de genre entérobactine et empêche les cellules bactérienne de l'intégrer, malgré cela les bactéries sont capable de remplacer ce genre par la synthèse d'analogues de sidérophores tels que : les Salmochelin qui est une entérobactine C-glycosylées produite par les espèces de *Salmonella*, les souches d'*Escherichia coli* pathogènes uropathogènes et aviaires et certaines souche de *Klebsiella*, ceci est assuré par des gènes appelés *iroA* (Paczosa et Meccas, 2016 ; Lawlor *et al.*, 2007 ; Bachman *et al.*, 2011).



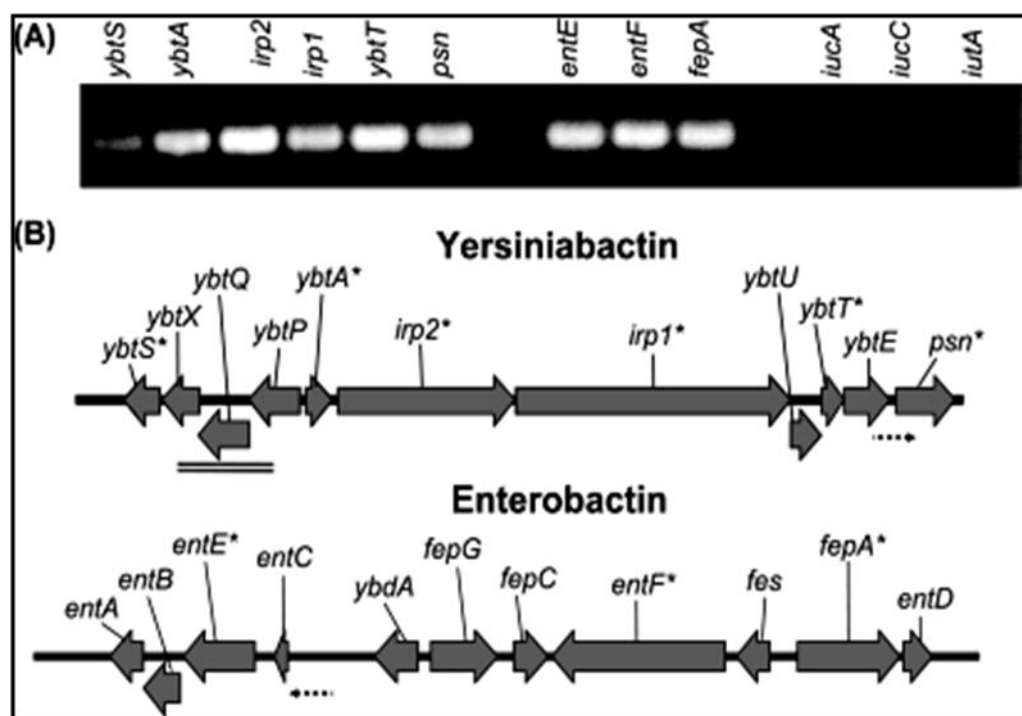
**Figure 11** : Schéma représentatif des différents types de sidérophores chez *Klebsiella pneumoniae* (Paczosa et Mecsas, 2016).

Les sidérophores sont beaucoup plus performant à chélater le fer (une grande affinité au fer) par rapport aux récepteurs de l'hôte et ils sont de trois genres chez *Klebsiella pneumoniae* (Lawlor *et al.*, 2007 ; Bachman *et al.*, 2011) :

- ➔ **L'entérobactine** : un chélateur très répandu, codé principalement par le gène *entB* (Figure 12)
- ➔ **L'aérobactine** : très peu disponible, codé par un plasmide F (facteur de fertilité).
- ➔ **La yersiniabactine** : disponible chez 18 % des *Klebsiella pneumoniae*, les Lcn-2 sont incapable de les désactiver et par conséquent la bactérie continue à se propager, les souches pourvus de ce genre de sidérophores sont accusées responsables des abcès hépatiques et de pneumonie à *Klebsiella* dont les personnes saines (ayons une bonne immunité) résistent à cette dernière (la pneumonie) puisque une fois que les bactéries sortent des poumons elles seront tuées dû à la présence de grandes quantités de transferrines dans la circulation sanguine qui leurs prive de fer (Paczosa et Mecsas, 2016 ; Lawlor *et al.*, 2007 ; Carniel, 2001).

Les principaux gènes codant pour l'yersiniabactines sont les suivant (Figure 12) (Lawlor *et al.*, 2007 ; Carniel, 2001 ; Bach *et al.*, 2000) :

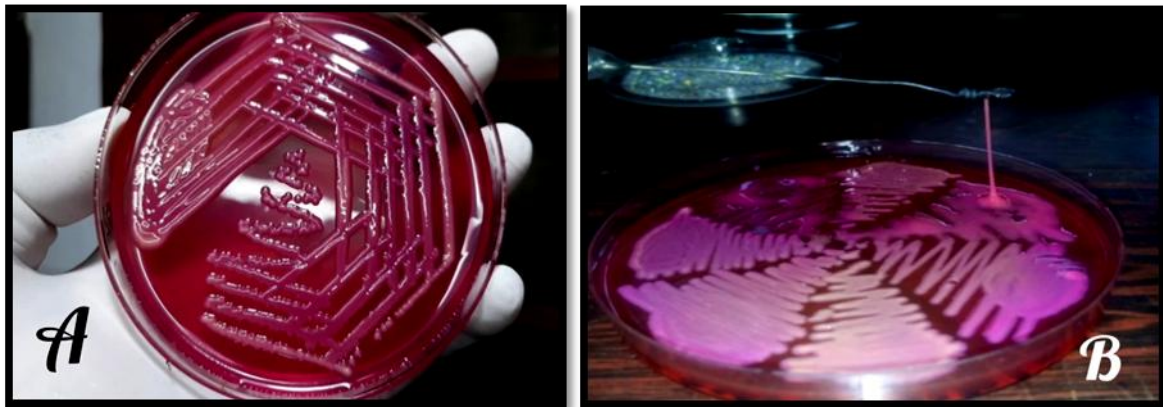
- ✓ *Irp1* et *irp2* : codent pour l'expression de l'yersiniabactines.
- ✓ *psn / fyuA* et *ybtP / ybtQ* : codent pour différents types de receveurs et de transitaires de Fe<sup>+</sup> et de sidérophores.
- ✓ *ybtA* : la régulation de l'expression du sidérophore.



**Figure 12** : Les principaux locus sidérophores présent chez *Klebsiella pneumoniae*.  
 (A) : Le résultat de migration des gènes des sidérophores sur électrophorèse.  
 (B) : Schématisation des localisations des gènes codant pour les sidérophores (Yersiniabactin, Enterobactin) (Lawlor *et al.*, 2007).

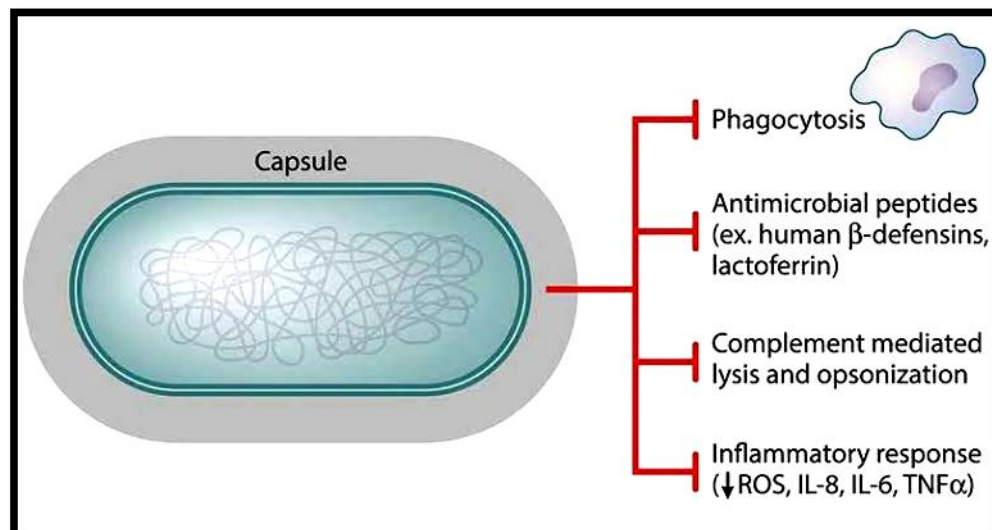
### I.1.3 La capsule

La capsule est la structure virulente la plus étudiée chez *Klebsiella pneumoniae* (Alcántar-Curiel *et al.*, 2013). Elle est de nature polysaccharidique responsable de l'aspect muqueux et brillant de la bactérie (Figure 13) ; protégeant celle-là de l'action immunitaires en bloquant l'activité et la maturation des LT et des phagocytes, également la diminution de la réaction inflammatoire ce qui affaibli l'efficacité de la réponse immunitaire de l'hôte (Figure 14) (Paczosa et Meccas, 2016 ; Singleton, 2005).



**Figure 13 : A)** L'aspect muqueux et brillant de *Klebsiella pneumoniae* dû à la capsule (Microhub Plus, 2021).

**B)** Démonstration de l'aspect muqueux de *Klebsiella pneumoniae* par le string test (Abigtogun, 2021).



**Figure 14 :** Image démonstrative des différents rôles de la capsule dans la protection de *Klebsiella pneumoniae* par la destruction des différentes réponses immunitaires représentées en (flèches rouges) (Paczosa et Meccas, 2016).

Des essais effectués sur des cobayes, en les infectant par différentes souches de *Klebsiella pneumoniae* ont prouvé que les bactéries possédant les syrotypes capsulaires K1 et K2 exprimaient plus de pathogénicité que celles possédant les K21, K7..., ajoutant aussi que les syrotypes prélevés des patients infectés par ce germe sont généralement de type K1 et K2, cette capacité pathogène est liée à l'absence du mannose qui est présent chez les autres syrotypes capsulaires comme le K7 sous forme de L-rhamnose- $\alpha$ -L-rhamnose capté par les récepteurs des cellules phagocytaires (les lectines), par conséquent ils seront éliminés par la lectinophagocytose (**Paczosa et Meccas, 2016**).

Un gène *magA* est soupçonné responsable de l'expression du syrotype K1 (**Yeh et al., 2007**), un gène plasmidique *rmpA* inducteur de la synthèse de polysaccharides sur-capsulaires produit des souches hyper-capsulées très résistantes et virulentes (l'accroissement de l'épaisseur de la capsule augmente son pouvoir virulent en protégeant mieux la bactérie) (**Effah et al., 2020 ; Yeh et al., 2007 ; Paczosa et Meccas, 2016**).

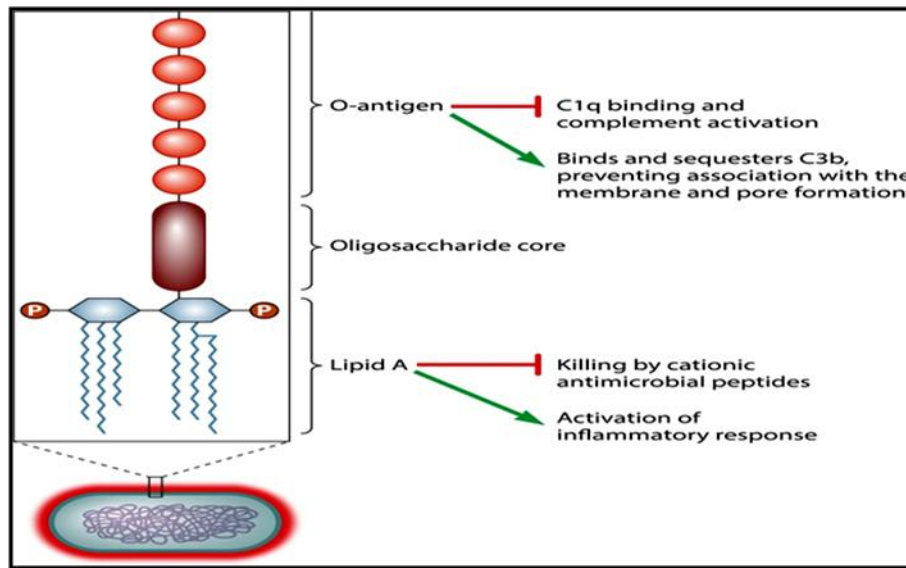
#### I.1.4 Lipopolysacharides (LPS)

Tout les Gram négatif expriment une membrane externe constituée de phospholipides et de lipopolysacharides, ce dernier est formé de trois constituants : l'antigène O (codé par le gène *wb*), l'oligosaccharide central (codé par le gène *waa*) et le lipide A (codé par le *lpx*), formant ensemble l'antigène LPS, neuf ont été révélées chez *Klebsiella pneumoniae* dont principalement l'antigène O1 (Figure 15) (**Paczosa et Meccas, 2016**).

Les LPS ont un rôle crucial dans la défense bactérienne contre les attaques immunitaires humorales, en parallèle le lipide A dispose d'une forme complémentaire aux LT4, une fois le complexe lipide A-LT4 se forme, les lymphocytes interviennent en synthétisant plusieurs composants chimiques tel que : Les cytokines, provoquant le déclenchement d'une réponse immunitaire et par conséquent l'élimination de l'agent pathogène (**Paczosa et Meccas, 2016**).

La bactérie surjoue ce mécanisme en utilisant la capsule pour cacher son LPS des LT4, *Klebsiella* est soupçonnée modificatrice de la structure de son LPS pour s'échapper aux LT4 (**Paczosa et Meccas, 2016**).

Les LPS sont également appelés endotoxines responsables de choc endotoxique dans les cas des bactériemies (**Kassis-Chikhani, 2012**).

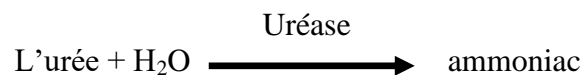
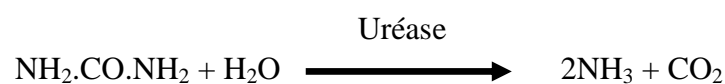


**Figure 15** : Rôle et structure des LPS dans la virulence de *K. pneumoniae* (**Paczosa et Meccas, 2016**).

## I.2 Enzymes de virulence

### I.2.1 Uréase

*Klebsiella pneumoniae* peut dégrader l'urée présente dans les urines en ammoniac étant donné qu'elle possède une uréase par la relation suivante (**Elmicrobiologist, 2022**) :



De ce fait le milieu devient alcalin dû à l'augmentation du taux des  $\text{OH}^-$ , par conséquent l'ammoniac va interagir avec les phosphates et le magnésium libres pour former de l'ammonium magnésium phosphate ( $\text{NH}_4\text{MgPO}_4$ ) (**Elmicrobiologist, 2022**).



### I.2.2 La $\beta$ -lactamase

*K. pneumoniae* secrète naturellement des  $\beta$ -lactamases ; des enzymes qui détruisent le noyau  $\beta$ -lactame des  $\beta$ -lactamines codé par un gène intrachromosomique, ce qui leur offre une faible résistance aux antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactame tel que : la pénicilline, la céphalosporine, l'amoxicilline, la ticarcilline, l'ampicilline..., qui déstabilisent la formation des parois bactériennes. Cette résistance est héréditaire chez les bactéries dite 'stable' (**Sekhri, 2011 ; Madi et Djama, 2019 ; Pokra *et al.*, 2016 ; Singleton, 2005**).

## *Chapitre IV*

*Adaptation génétique,  
persistance et plasticité  
morphologique*

## I. Mécanismes d'adaptation de *Klebsiella pneumoniae*

Les bactéries comme tout autre être vivant, cherchent à garder leurs survies en s'adaptant à leur environnement parfois hostiles en adoptant différents mécanismes génétiques (Ochman *et al.*, 2000), morphologiques (Paolozzi et Liébart, 2015) et des techniques de persistance, permettant d'acquérir de nouveaux caractères de résistance, de tolérer le stress toute en ce perpétuant (Vock et Tschudin-Sutter, 2019 ; Ochman *et al.*, 2000 ; Balaban *et al.*, 2004).

### I.1 L'adaptation génétique

#### I.1.1 Transfert des éléments génétiques adaptatifs

L'adaptation génétiques des bactéries est assurée par l'acquisition de nouveaux gènes offrant de nouvelles caractéristiques de virulence et de résistance aux différents stress (antibiotiques et autres stress environnementaux) (Ochman *et al.*, 2000 ; Singleton, 2005), ces gènes sont acquis par le transfert d'une panoplie d'élément génétiques cité si dessous (Aleksun et Levy, 2007) :

#### A) Eléments d'intégration et de conjugaison (ICE)

Les transferts horizontaux ont un rôle crucial dans l'adaptation des bactéries aux stress environnementaux, ils sont de trois genres : transformation, transduction et conjugaison (De la Cruz et Davies, 2000 ; Ochman *et al.*, 2000 ; Jain *et al.*, 2002), cette dernière assure le transfert des éléments d'intégration et de conjugaison (ICE) d'une bactérie à une autre. Les ICE sont des éléments génétiques qui s'excisent et s'intègrent spécifiquement comme des prophages mais qui se transfèrent comme des plasmides d'où leurs différentes appellations : les transposons conjugatifs, plasmides intégratifs, ilots génomiques..., offrant à la bactérie des caractères pathogènes et virulent tel que la résistance aux antibiotiques et aux conditions de stress (Burrus *et al.*, 2002 ; De la Cruz et Davies, 2000 ; Singleton, 2005).

*Klebsiella pneumoniae* possède un ICE nommé ICEKp1 codant pour la yersiniabactine (un sidérophore décrit dans le chapitre 03) (Lin *et al.*, 2008).

## B) Plasmides conjugatifs mobiles

Les plasmides conjugatifs mobiles sont des entités génétiques mobiles autorépliquable, le plasmide conjugatif peut établir une liaison entre une cellule donatrice et une autre réceptrice au même temps qu'il se réplique, il assure la transposition (un déplacement des gènes entre les cellules) et la conjugaison par une panoplie de protéines et d'enzymes (**Paolozzi et Liébart, 2015 ; Singleton, 2005**) :

- ➔ **Le relaxasome** : coupe l'ADN au niveau de l'origine de transfert (*oriT*).
- ➔ **Le transfersome** : synthétise le pili conjugatif.
- ➔ **Des protéines de couplages** : relie les deux fragments d'ADN ensemble ; dans le cas de transposition.

Le plasmide offre des caractéristiques bénéfiques à la bactérie accueillante telle que : la résistance aux antibiotiques (par le plasmide R) et aux métaux toxiques, l'adhérence et la production des cytotoxines, etc. (**Paolozzi et Liébart, 2015**).

La région nommée «large multiresistance regions» (MRR) : c'est la localité des gènes de résistance aux antibiotiques sur un plasmide chez les entérobactéries (**Kassis Chikhani, 2012**).

## C) Intégrons

Sous l'effet d'une intégrase ; des cassettes de gènes étrangères (d'origine bactérienne) sont recombinaisonnés aux plasmides et aux chromosomes des bactéries au niveau des régions appelés : Intégrons qui eux-mêmes sont constituées de trois composants essentielles (**Paolozzi et Liébart, 2015**) :

- ➔ **Le gène *intl*** : est un gène codant pour l'intégrase dont le rôle est de couper et coller.
- ➔ **Le site *attI*** : est un site d'intégration spécifique pour coller les cassettes.
- ➔ **Le promoteur (P)** : est responsable de l'expression des intégrons.

Les intégrons sont les éléments génétiques les plus complexes vu qu'ils sont capable de réorganiser les cassettes acquises permettant une variabilité génétique importante et offrant des mécanismes d'adaptation et de virulences multiples chez les bactéries à Gram négatifs

telle que la résistance aux (Aminoglycosides, Chloramphénicol, Quinolones...) et la tolérance aux désinfectants (Cambray, 2010 ; Paolozzi et Liébart, 2015).

#### D) Transposons (gènes sauteurs)

Les transposons sont des éléments génétiques mobiles ; capables de s'introduire dans différents génomes bactériens (chromosomes ou plasmides), ils possèdent des formes et des mécanismes très hétérogènes, ils ne sont pas autorépliquable. Les transposons peuvent être recombinaisonnés à des plasmides conjugatifs augmentant ainsi : le taux de variation génétiques, la possibilité d'acquisition de nouveaux caractères de résistance (le transposon Tn résistant aux antibiotiques porté sur un plasmide conjugatif) et de virulence (Singleton, 2005 ; Kassama et Hamadi, 2013).

#### E) Séquence d'insertion

La séquence d'insertion (IS) est l'élément génétique mobile le moins complexe, constitué d'un seul gène appelé *mpA*, flanqué par une paire de séquence nucléotidiques répétée et inversé servant à la coupure. Les IS sont très impliqués dans l'acquisition de la résistance aux antibiotiques, exemple : les IS1, les IS10 et les IS26 codent respectivement pour la résistance aux : Chloramphénicol, la tétracycline et les  $\beta$ -lactamines (SHV) (Singleton, 2005).

### I.1.2 L'acquisition de la résistance aux antibiotiques

#### I.1.2.1 Définition de la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotique est la capacité d'une bactérie à pousser dans des milieux contenant des doses d'antibiotiques supérieures à celles supposées être létale pour les souches de la même espèce (Fauvart *et al.*, 2011).

*Klebsiella pneumoniae* est un organisme d'importance clinique significatif, montrant une acquisition de plus en plus fréquente de résistance aux antibiotiques chaque année, c'est un pathogène multirésistant (MDR) voir extrêmement résistant aux médicaments (XDR), cette résistance est liée à l'acquisition de certains gènes conférant des propriétés de résistance à la bactérie. Notant que la dissémination des gènes résistant se produit sous la pression de la

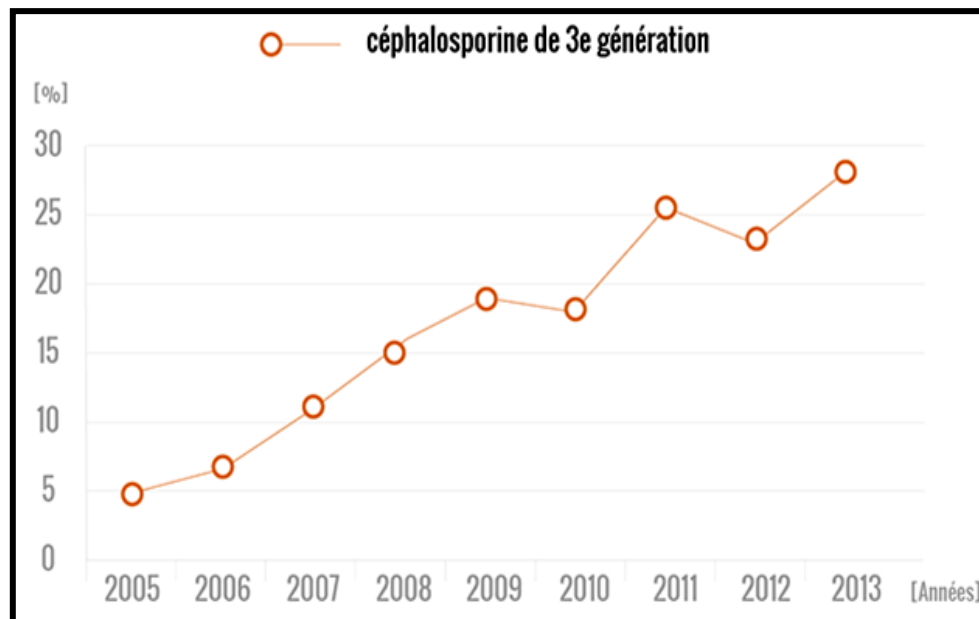
sélection des antibiotiques (le transfert se fait comme une réponse à la présence de l'antibiotique) (Effah *et al.*, 2020).

### I.1.2.2 Résistances de *Klebsiella pneumoniae*

#### A) Résistance aux $\beta$ -lactames par les BLSE

*Klebsiella pneumoniae* est la première bactérie à BLSE ( $\beta$ -lactamase à spectre étendu) découverte et ce depuis les années 80, les hôpitaux ont énormément vécu une propagation de cette dernière productrice de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE), la bactérie est devenue résistante aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (un  $\beta$ -lactame) grâce à cette enzyme.

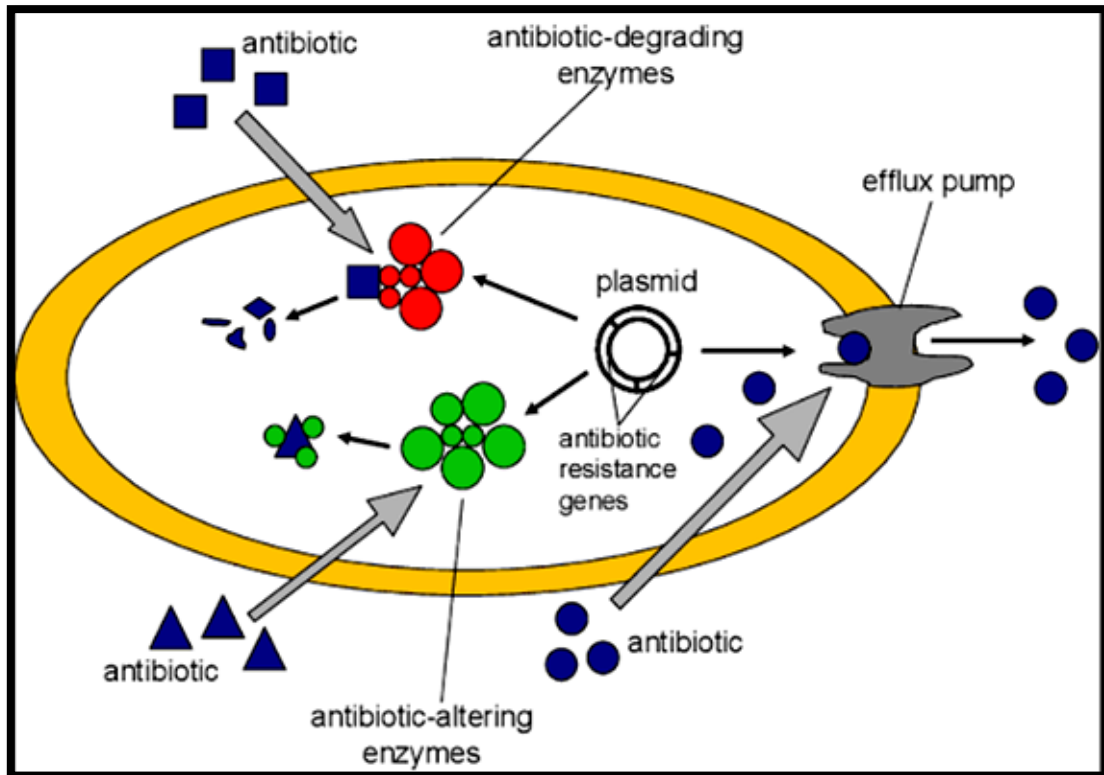
Un gène *SHV-1* codant pour une pénicillinase porté sur un plasmide mobile et stable a été rapidement diffusé dans le monde tout en causant des chiffres importants d'infections nosocomiales difficiles à traiter, par la suite d'autres types de BLSE sont apparus comme le GES (Guyana-Extended-Spectrum), le KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémases), le TEM (TEMoniera pour le nom du malade chez lequel la bactérie productrice de l'enzyme a été révélé) (plasmidique et mutant) et le CTX (Céfotaxime) qui hydrolyse le céfotaxime et la ceftriaxone chez *Klebsiella pneumoniae* (Figure 16), ils se sont largement propagés dans le monde (l'Amérique du nord, l'Europe, la Chine, l'Afrique...). Tout comme les pénicillinases, les BLSE sont inhibées par l'acide clavulanique *in vitro*. Cet effet inhibiteur de l'acide clavulanique est mis en évidence sur le spectre antibactérien par une image de la synergie entre l'antibiotique et l'acide clavulanique, dites en «Bouchon de champagne», malheureusement l'acide clavulanique est inefficace contre les BLSE résistants aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (Paterson et Bonomo, 2005 ; Sirot, 1985 ; Jarlier *et al.*, 1988 ; Effah *et al.*, 2020 ; Pokra *et al.*, 2016).



**Figure 16 :** L'évolution de la résistance de *K. pneumoniae* à la céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (11).

La résistance aux  $\beta$ -lactamines est assurée par des techniques autres qu'enzymatiques citant (Figure 17) (Oancea et Stoia, 2010 ; Alekshun et Levy, 2007) :

- ✓ La diminution de la perméabilité de la membrane bactérienne pour les antibiotiques (Alekshun et Levy, 2007).
- ✓ La modification des cibles biomoléculaires des agents antibactériens par mutation spontanée du gène codant pour la cible ou par remplacement de la fonction cible par des gènes étrangers (Alekshun et Levy, 2007).
- ✓ La production d'une pompe d'efflux pour rejeter l'antibiotique (le gène *ACR<sup>p</sup>*) (Poole, 2004).
- ✓ La modification d'affinité de l'antibiotique pour leur cible (PLP) (Alekshun et Levy, 2007).



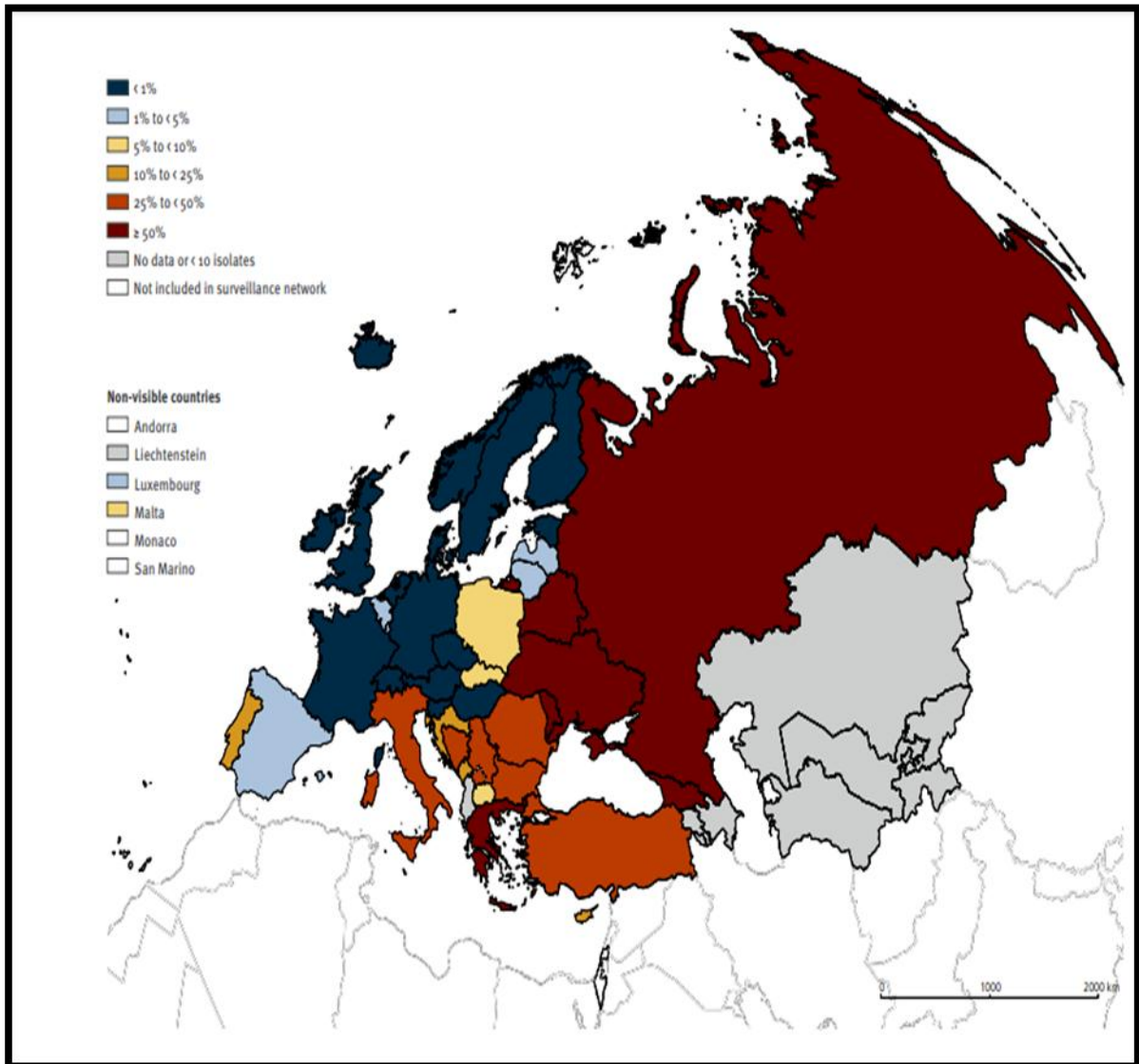
**Figure 17** : Les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques selon (Todar, 2009) et cité par (Oancea et Stoia, 2010).

## B) Résistance aux carbapénèmes par les carbapénémases

Avec l'émergence des BLSE, les carbapénèmes sont devenus les alternatives efficaces des  $\beta$ -lactamines pour traiter les infections nosocomiales à *Klebsiella pneumoniae*, cependant leur mauvaise et intensive utilisation a créé une résistance chez ces bactéries. Cette dernière est dû à la synthèse des carbapénémases codés par des gènes acquis KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémases), VIM (Verona integron-mediated metallo- $\beta$ -lactamase), IMP (active-on-imipenem) et récemment par un plasmide conjugatif multirésistant facilement transférable (*bla*<sub>OXA-48</sub>, *bla*<sub>NDM-1</sub>) qui a vécu une diffusion rapide et large entre les années 2016-2020 (de l'Europe à l'Asie puis vers les autres continents), ce plasmide porte des gènes de résistance à la colistine (un carbapénème) qui autrefois représentait une des options de traitement restreintes utilisée pour soigner les infections aux germes multirésistants tel que *Klebsiella pneumoniae* et *E.coli*. La résistance aux carbapénèmes est aussi assurée par l'imperméabilité de la membrane causée par l'action des BLSE (Grandman *et al.*, 2010 ; Yang *et al.*, 2020 ; Effah *et al.*, 2020 ; ECDC et the Who Regional Office For Europe, 2022).



En 2020, l'OMS a déclaré l'apparition d'une nouvelle souche de *Klebsiella pneumoniae* résistante aux carbapénèmes en Europe nommée 'ST23', des précautions sévères ont été prises afin d'empêcher sa propagation (ECDC et the Who Regional Office For Europe, 2022).



**Figure 18 :** Proportion des souches *Klebsiella pneumoniae* invasives résistantes aux carbapénèmes (ECDC et the Who Regional Office For Europe, 2022).

### C) Résistance aux aminosides et aux fluoroquinolones

Cette résistance est due à des mutations ponctuelles sur les gènes chromosomiques *gyrA* et *parC* dans une région nommée : Quinolone resistance-determining region provoquant une diminution de l'affinité du quinolone afin de cibler (la gyrase et la topoisomérase bactérienne), en plus de ces mutation une protéine est impliquée (QNR) codée par un gène plasmidique *qnr* qui s'intercale entre l'antibiotique et sa cible (Chen *et al.*, 2006 ; Jacoby, 2005).

Des plasmides codants pour les méthylases d'ARN 16S ainsi que la modification de la cible d'antibiotique confèrent une résistance aux aminoglycosides (Galimand *et al.*, 2003 ; Effah *et al.*, 2020).

**Tableau 4** : Les mécanismes de résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries selon (Hedi, 2007 et cité par Kassama et Hamadi, 2013).

Famille Mécanisme	$\beta$ -lactamines	Aminosides	Sulfamides et quinolones
<b>Inactivation enzymatique</b>	Pénicillinase Céphalosporinase Estérases Amidases BLSE Carbapénémases	A. phosphotransférases (APH) A. nucléotidyltransférases (ANT) A. acétyltransférases (ACC)	-
<b>Modification de la cible</b>	PLP	Altération de la cible	Substitution de la cible
<b>Imperméabilité bactérienne</b>	Modification des porines et protéines de la membrane externe.	Imperméabilité membranaire.	Diminution ou perte de la perméabilité.
<b>Efflux</b>	+	Modification du transport de l'antibiotique	+

### ❖ Constat de la résistance de *Klebsiella pneumoniae* marqué en Europe de 2016 à 2022 selon l'OMS

Selon le rapport de l'OMS 2022, la résistance de *Klebsiella pneumoniae* aux carbapénèmes a augmenté de 10 % entre l'année 2019 et 2020 seulement, les services de surveillance ont annoncé que la résistance aux carbapénèmes est souvent associée à la résistance à d'autres antibiotiques d'après les résultats des rapports anciens. Ils ont constaté que :

- ✓ 90 % des souches *Klebsiella pneumoniae* prélevés présentent une résistance à la céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération et aux fluoroquinolones.
- ✓ 97 % des souches prélevés présentent une résistance aux aminoglycosides et aux carbapénèmes.

Ces taux de résistance ont rendu les options de traitements hyper restreints ce qui explique le grand chiffre de mortalité des patients atteints d'infections nosocomiales à *Klebsiella pneumoniae* durant cette période (2016-2022) de ce fait l'OMS a déclaré la nécessité urgente d'une nouvelle antibiothérapie (**ECDC et the Who Regional Office For Europe, 2022**).

### ❖ D'où viennent les gènes de résistance aux antibiotiques ?

Les gènes de résistance aux antibiotiques peuvent provenir de deux sources :

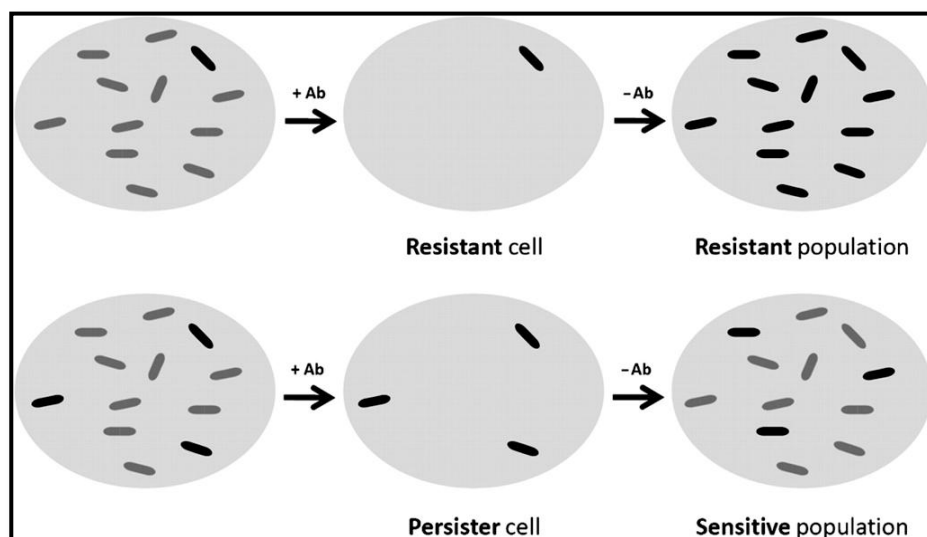
Selon une hypothèse classique, il semble que les origines doivent être recherchées dans des micro-organismes qui synthétisent naturellement des antibiotiques (dont de nombreux antibiotiques sont utilisés en thérapeutique) et doivent se protéger des effets de ces substances. La synthèse microbienne d'antibiotiques aura pour fonction de détruire d'autres micro-organismes qui existent dans la même niche écologique et peuvent entrer en compétition pour les nutriments. Le sol est sans aucun doute le principal écosystème dans lequel se déroule cette lutte de la vie (**Paolozzi et Liébart, 2015**).

## I.2 Persistance

La persistance est un phénomène intrigant et peu connu séduit la curiosité de plusieurs scientifiques ces derniers temps, toute en portant l'intérêt sur son étude et ses différents mécanismes (Metaane, 2018 ; Naji Aziz Al-Timimi, 2021). Elle est également la capacité d'une sous-population de bactéries à tolérer et survivre dans des conditions de stress supposés être létales en effectuant des variations phénotypiques indépendantes des chromosomes et des plasmides (sans transfert ou mutation), autrement dit la persistance n'est pas codée génétiquement vu qu'elle n'est pas héréditaire (la descendance des bactéries persistantes n'est pas obligatoirement persistante) ; elle se résume plutôt à un changement au niveau de la régulation provoquant des phénotypes différents (Fauvart *et al.*, 2011 ; Kaldalu *et al.*, 2020 ; Yu *et al.*, 2019 ; Fasani et Savageau, 2013).

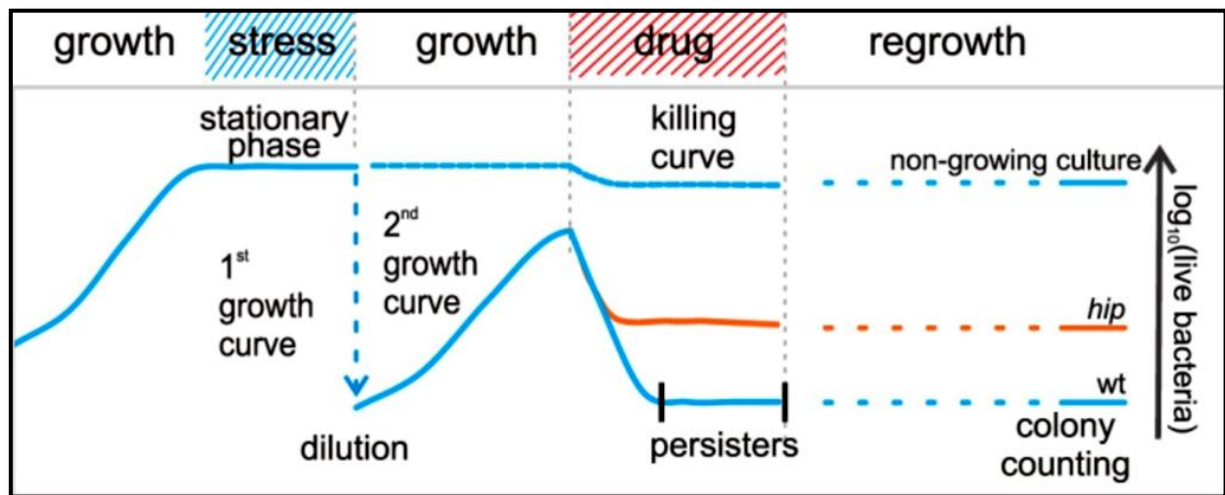
Contrairement à la résistance où les bactéries continuent à se multiplier lors d'un stress, les agents microbiens persistants ne se divisent pas, ils arrêtent tous le procès cellulaire et rentrent dans un état de dormance par une régulation négatif (une répression) des différentes activités cellulaires (Figure 19) (Fauvart *et al.*, 2011 ; Kaldalu *et al.*, 2020 ; Yu *et al.*, 2019 ; Balaban *et al.*, 2019).

Donc les bactéries persistantes ont le même matériel génétique mais elles expriment des niveaux de régulations différentes (Cabral *et al.*, 2018 ; Lewis, 2010).



**Figure 19 :** La différence entre la résistance et la persistance en présence d'un antibiotique comme agent stressant (le repiquage des cellules persistantes donne des cellules persistantes et non persistantes, le repiquage des cellules résistantes donne que des cellules résistantes (Fauvart *et al.*, 2011).

Dans un milieu de culture ; l'apparition des cellules bactérienne persistantes dépendent de la phase de croissance, elles apparaissent dans la phase exponentielle et augmentent en phase de déclin, en effet à cette étape les nutriments s'épuisent. La persistance est également due à la présence : des antibiotiques, du pH bas, des toxines..., elle est alors une réponse adaptative aux conditions défavorables (Figure 20) (Kaldalu *et al.*, 2020 ; Kim *et al.*, 2016 ; Harms *et al.*, 2016).



**Figure 20** : Présentation schématique de l'apparition des cellules persistantes en fonction des étapes de croissance (Kaldalu *et al.*, 2020).

L'émergence des cellules de *Klebsiella pneumoniae* persistantes aux antibiotiques dans les établissements de soins représente une sérieuse menace pour la santé publiques, provoquant des infections nosocomiales inguérissable par la faible gamme d'antibiotiques efficace habituelles dû à la multirésistance (Cabral *et al.*, 2018 ; Vock *et al.*, 2019 ; Harms *et al.*, 2016 ; Kim *et al.*, 2018), notamment pour les patients immunodéprimés qui n'arrivent pas à se défendre contre l'agent infectieux dû à leurs système inné épuisé, en supplément la présence des bactéries persistantes dans des biofilms rendent le traitement encore plus complexe (Cabral *et al.*, 2018 ; Van den Bergh, 2017 ; Moldoveanu *et al.*, 2021).

### I.2.1 Mécanisme de persistance ‘Dormance métabolique’

Le mécanisme de persistance ‘dormance métabolique’ est le mécanisme le plus connu et étudié, il se résume en un arrêt de divisions bactérienne et un ralentissement de métabolisme d’une façon spontanée (sans intervention de mutation ou de programmation génétique) (Kaldalu *et al.*, 2020 ; Fauvart *et al.*, 2011 ; Balaban *et al.*, 2019).

L’état de dormance a été mis en évidence en utilisant l’ampicilline comme agent stressant, les antibiotiques agissent sur les bactéries au cours de croissance vu qu’ils ciblent des processus cellulaires essentiels tels que : la réplication, la transcription (Figure 21), étant donné que ces derniers sont désactivés par l’état de dormance ; les antibiotiques perdent leurs cibles et deviennent inefficaces (Kaldalu *et al.*, 2020 ; Balaban *et al.*, 2004 ; Balaban *et al.*, 2019).

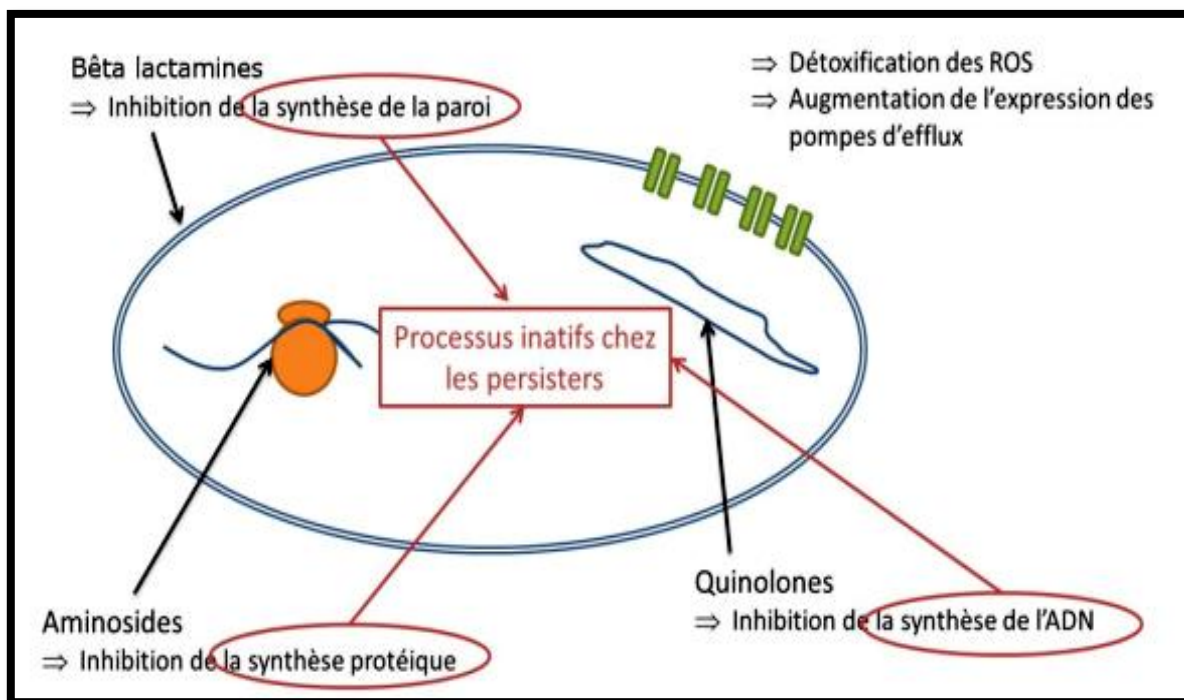


Figure 21: Représentation des cibles d’antibiotiques (Metaane, 2018).

En plus des antibiotiques ; les changements de température, l'acidité, les chocs osmotiques sont aussi corrélés avec l'état de dormance et par conséquent avec la persistance, notant que cet état est réversible, une fois la disparation du stress la bactérie reprend sa croissance normale (**Harms et al., 2016 ; Kim et al., 2018 ; Balaban et al., 2004**).

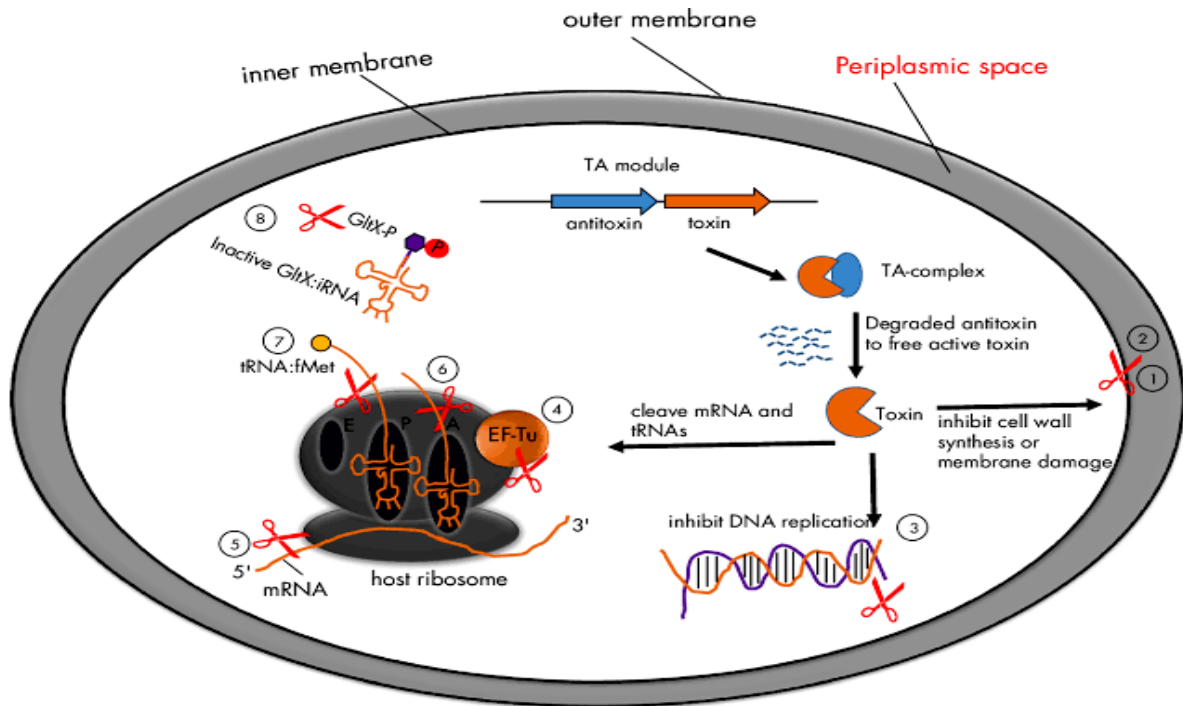
Rappelant que Les bactéries rentrent en dormance réversible par différents mécanismes qui restent très peu connus (**Harms et al., 2016 ; Fauvart et al., 2011 ; Lewis, 2010**) :

#### **A) Mécanisme de Toxine-antitoxine (TA)**

Le mécanisme de Toxine-antitoxine est le système de dormance bactérienne le plus connu impliqué dans la formation des biofilms, donnant une multirésistance persistante aux agents pathogènes (**Jolivet et al., 2019 ; Yang et Walsh, 2017 ; Kędzierska et Hayes, 2016 ; Van den Bergh, 2017 ; Nierman et al., 2015**).

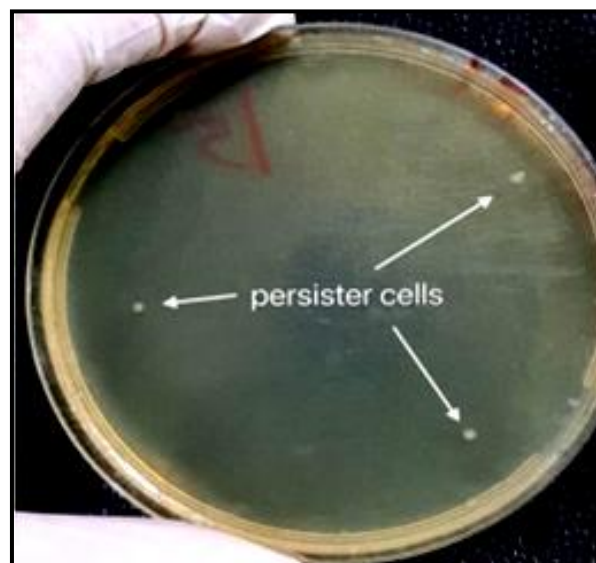
Les (TA) sont des cassettes de gènes chromosomiques ou plasmidiques bactériennes à rôle d'un modulateur, responsables de la régulation négatif du métabolisme cellulaire et de l'induction de la persistance, ces modulateurs codent pour une toxine et une antitoxine (**Yang et Walsh, 2017 ; Kędzierska et Hayes, 2016**).

La toxine est une substance protéique qui bloque la croissance bactérienne en inhibant les activités cellulaires essentiels (la transcription, la traduction...), dans des conditions normales l'antibiotoxine altère la toxine permettant à la machinerie cellulaire de fonctionner correctement. La toxine est une protéine stable contrairement à l'antibiotoxine qui est dégradable en présence d'un choc environnemental par l'intervention de la Guanosine tetrphosphate (ppGpp) ; permettant à la toxine d'inhiber les activités cellulaires, par conséquent la bactérie rentre en état de dormance (Figure 22) (**Yang et Walsh, 2017**).



**Figure 22** : Schéma explicatif du système toxine-antitoxine (Yang et Walsh, 2017).

Les toxines responsables de l'état de dormance sont les suivantes : MazF, HipBA, YafQ ces dernières engendrent une multirésistance aux antibiotiques (Rotem *et al.*, 2010 ; Yang et Walsh, 2017). Des cellules persistantes ont été détectées chez des souches de *Klebsiella pneumoniae* formatrices de biofilms isolées cliniquement lors de l'application d'un antibiogramme (Figure 23) (Naji Aziz Al-Timimi, 2021).



**Figure 23** : Des cellules persistantes de *Klebsiella pneumoniae* après traitement par la ciprofloxacine sur milieu LB (Luria-Bertani) après une incubation de 24h (Naji Aziz Al-Timimi, 2021).



Selon les travaux récents de *Naji Aziz Al-Timimi (2021)* ont prouvé que l'exposition des souches de *Klebsiella pneumoniae* aux différentes conditions de stress (Haute température, stress osmotique, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, l'acidité...) provoque la formation de cellules persistantes. En utilisant les techniques de PCR et de séquençage sur les génomes de ces bactéries elle est arrivée à détecter la présence des cassettes TA codé par le HipA.

Différents types de systèmes TA (Toxine-Antitoxine) ont été détectés chez les cellules persistantes de *Klebsiella pneumoniae* isolées des établissements médicaux ; notamment le TA de type II (*Horesh et al., 2020 ; Wei et al., 2016*).

### b) Le ppGpp

Le ppGpp est considéré comme un intermédiaire de persistance régulé par les conditions environnementales où le stress est l'inducteur, son action se fait par accumulation puis inhibition de la machinerie cellulaires bactérienne (la transcription, réplication, la traduction) provoquant l'état de dormance (*Zhang et al., 2019 ; Song et Wood, 2020*).

Quand les changements environnementaux deviennent menaçants pour la vie des bactéries, la guanosine pentaphosphate (le ppGpp) intervient comme un signal de danger. Elle s'accumule et empêche la formation d'ARN chez les bactéries souffrant d'une carence en acides aminés dû à l'absence des nutriments (*Korch et al., 2003*), ajoutant que lorsque un ARNt inactif (qui ne porte pas un acide aminé) est mis au site A (aminoacyl) du ribosome ; une protéine RelA de la grande sous unité de celui-ci stimule la synthèse du ppGpp, l'agglomération de ce dernier implique la manifestation des gènes de stress comme ceux responsables de la production de la toxine HIPA provocatrice de la persistance bactérienne. En absence de stress le ppGpp est altéré par une protéine nommée : SpoT (Figure 24) (*Khakimova et al., 2013 ; Korch et al., 2003*).

L'action du ppGpp est déclenchée par différents facteurs environnementaux stressants tel que : la carence en éléments nutritifs, le choc osmotique et les hautes températures (*Korch et al., 2013*).

Le ppGpp stimule la production de la toxine HIPA du système TA type II présent chez *Klebsiella pneumoniae* (*Horesh et al., 2020 ; Korch et al., 2003*).

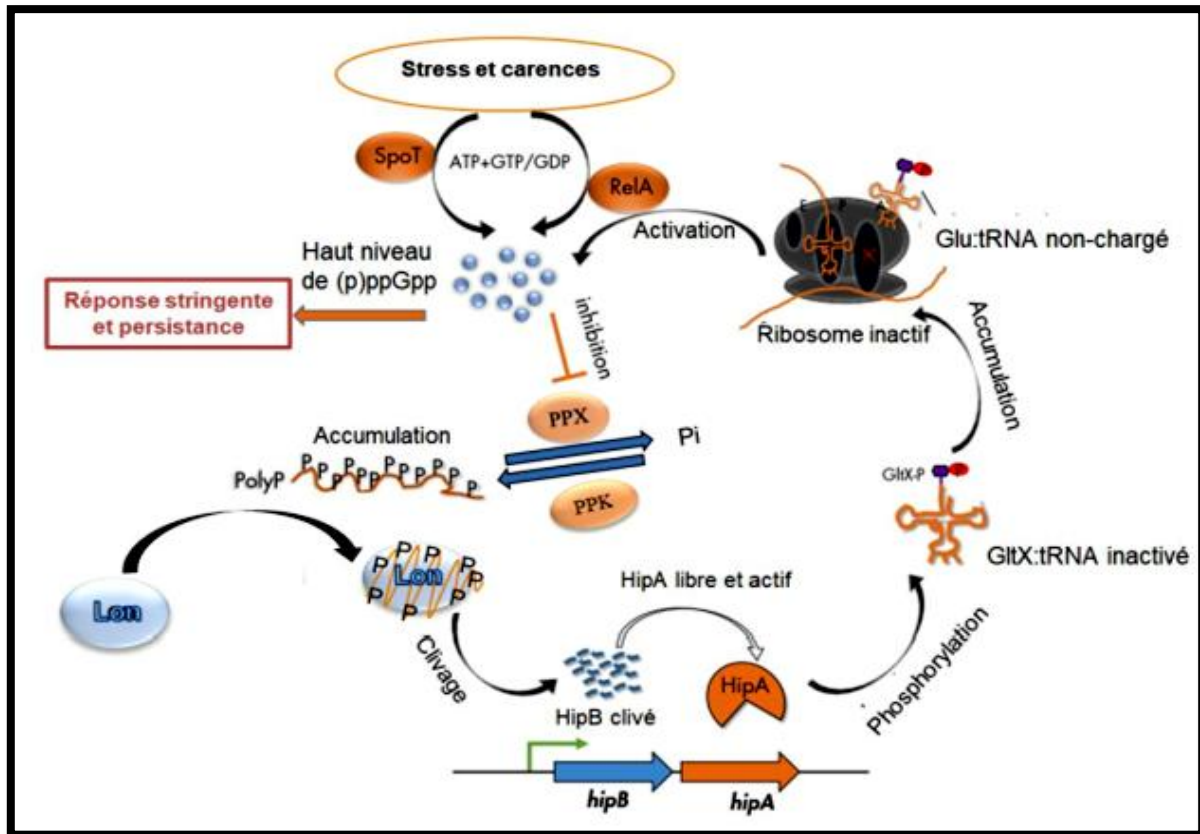


Figure 24 : Schéma résumant l'action du ppGpp (Metaane, 2018).

### C) Système SOS (Save Our Selves)

Le système SOS (Save Our Selves) est un système de réparation mutagène des lésions d'ADN double brins, il est déclenché lorsque l'ampleur d'endommagement d'acides nucléiques augmente, il implique plusieurs protéines codées par un même opéron. Une protéine nommée LexA joue le rôle d'un répresseur des gènes SOS dans les conditions normales, en cas de lésions graves dues aux différents stress (UV, antibiotiques...), une protéine appelée RecA s'active et dégrade le LexA permettant l'expression des gènes SOS qui activent une armure de protéines réparatrices de cassures (Erill *et al.*, 2007).

Il existe des antibiotiques tels que : les quinolones (la ciprofloxacine) qui cible les acides nucléiques par leur action bactéricide engendrant des lésions sur les brins d'ADN bactérien, des bactéries persistantes surjouent ce mécanisme en induisant le système SOS pour réparer rapidement les lésions causées par ces antibiotiques (Dörr *et al.*, 2010 ; Da Re et Ploy, 2012).

Il a été démontré que le système SOS provoque l'état de dormance, par l'induction d'un court peptide hydrophobe *tisB* qui se lie à la membrane bactérienne et inhibe la force motrice, entraînant une baisse d'ATP et par conséquent la persistance bactérienne (Figure 25) (Dörr *et al.*, 2010 ; Kim, 2010).

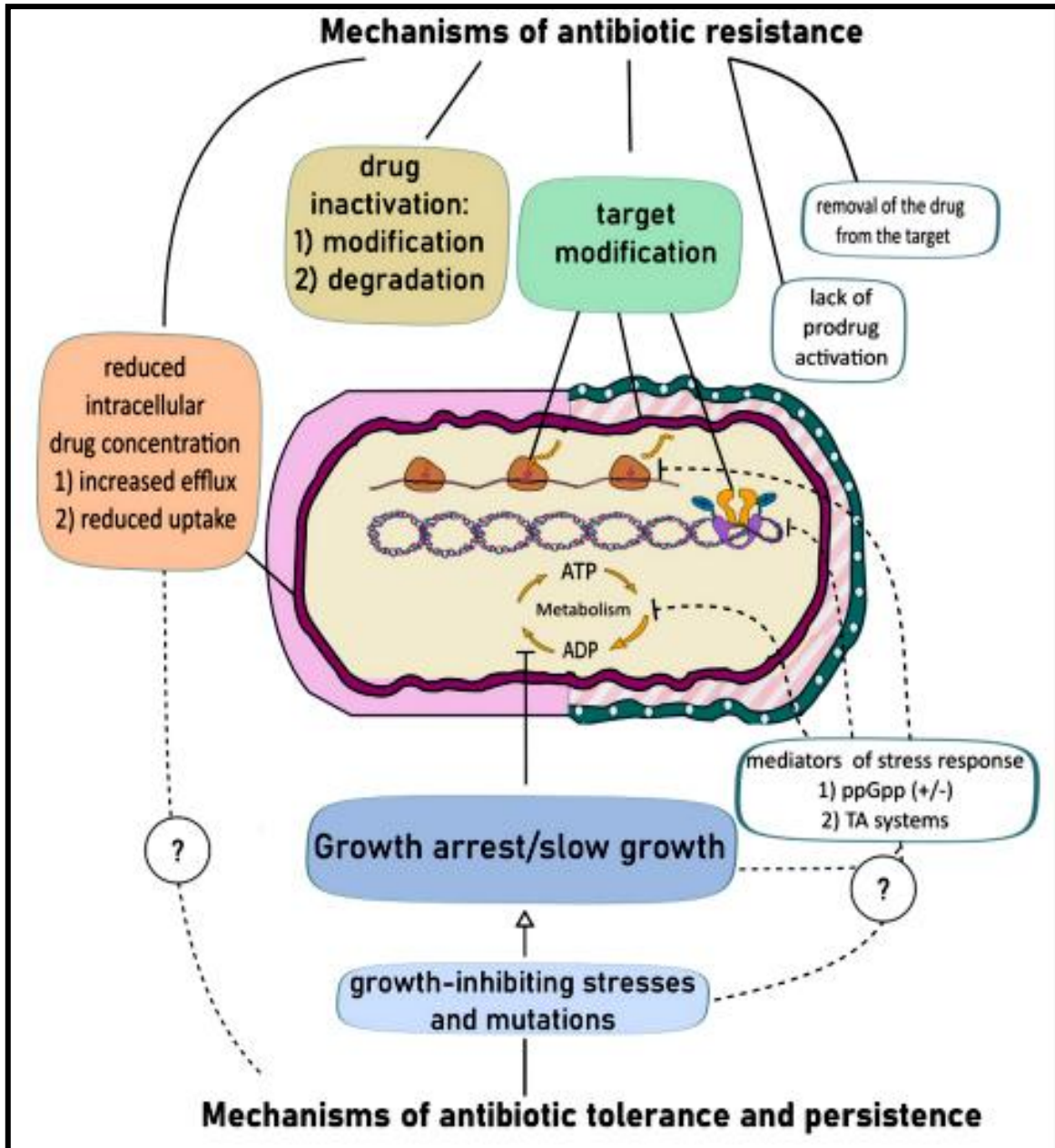


Figure 25 : Schéma démonstratif des mécanismes de résistance et de persistance (Kaldalu *et al.*, 2020).

### I.3 Adaptation morphologique

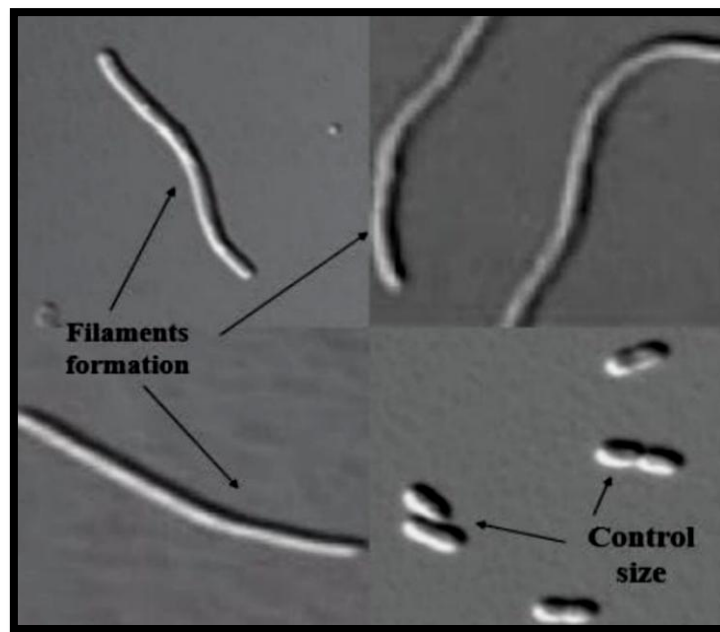
Afin de pouvoir perpétuer et garder sa survie ; les bactéries optent pour des changements morphologiques adaptatives (plasticité morphologique) pour avoir la forme adéquate et conforme à leur environnement, tel que la forme filamenteuse où la bactérie continue à croître horizontalement sans aucune division permettant d'augmenter la surface de contact (capter plus de nutriments) et de diminuer les dépenses énergétiques fournies lors de la division, ceci demande parfois une détérioration des démarches de régulation empêchant l'expression des structures naturelles (**Paolozzi et Liébart, 2015 ; Shen et Shou, 2016**).

Lors de la scissiparité des bactéries, il y a formation d'un anneau de nature protéique appelé : Filamenting temperature-sensitive mutant Z (FtsZ) codé par *fisZ*, il s'assemble avec d'autres protéines au niveau du site de division cellulaire, puis par contraction il engendre la séparation de la cellule bactérienne en deux cellules descendantes. En cas de stress ; la bactérie inhibe l'assemblage de cette structure FtsZ en effectuant une régulation négative de l'expression de ses gènes tout en empêchant la division, par conséquent la bactérie continue à croître horizontalement prenant une forme d'un filament plurinucléé allongé (**Paolozzi et Liébart, 2015 ; Araújo-Bazán et al., 2016**).

Une autre cause provocatrice de la forme filamenteuse est l'effet de céfotaxime, lorsqu'il est appliqué à de faibles doses il bloque l'expression des PBP-3 chargés de la formation des parois latéraux, par conséquent la bactérie continue à croître en forme de filaments (la paroi ne se forme pas sur les côtés de la bactérie) (**McLaughlin et al., 2020 ; Singleton, 2005**).

Les bénéfices de la plasticité morphologique sont encore obscurs, juste quelques uns sont suggérés, par exemple pour les bactéries pathogènes les changements morphologiques sont corrélés aux étapes de l'infection et à la disponibilité des nutriments, pendant l'invasion la bactérie diminue de taille pour s'échapper à l'action de l'immunité (diminution de nombre des récepteurs), par contre elle augmente de taille soit quand les nutriments sont disponibles ou bien quand les conditions sont défavorables (l'arrêt de divisions pour préserver l'énergie) (**Paolozzi et Liébart, 2015**).

Des études récentes ont montré que *Klebsiella pneumoniae* est parmi les bactéries optant une forme filamenteuse pour son adaptation (un caractère évolutif nouveau chez la bactérie) (Figure 26), puisque en appliquant une antibiothérapie sur des souches de cette espèce ; des formes allongé ont été révélé plusieurs foie, l'auteur a suggéré que la bactérie inhibe tout division afin de conserver son énergie et par conséquent elle continue à croitre en prenant une forme allongé dite filamenteuse malgré cela le mécanisme reste encore méconnu (Naji Aziz Al-Timimi, 2021).



**Figure 26 :** Observation des cellules filamenteuse de *Klebsiella pneumoniae* sous microscope électronique à balayage (SEM) (Naji Aziz Al-Timimi, 2021).

Une nouvelle approche moléculaire «*La technologie de la microfluidique et de la nanofabrication*», s'intéresse à l'explication des mécanismes de plasticités morphologiques adoptés par les bactéries face aux conditions environnementales stressantes en utilisant une combinaison de différentes techniques moléculaires, elle se base sur l'assemblage des annotations moléculaires concernant les différentes voies biologiques et processus cellulaires survenus lors des changements morphologiques des cellules bactériennes exposées aux différents stresses ; puis à l'étude de la relation entre le mécanisme et la forme adoptée (Shen et Shou, 2016).

## *Chapitre V*

# *Traitements et préventions*

Selon **Dr Alain Dublanquet (2017)** : «Tandis que les menaces continuent à évoluer de plus en plus rapidement, la plupart des nouveaux antibiotiques sont justes des dérivés de médicaments déjà existants. Ces dérivés sont fabriqués pour diverses raisons : meilleur diffusion dans le corps humain, mieux cibler certaines infections ou lutter contre certaines résistances de bactéries. Mais si ces retombées sont utiles, elles apparaissent insuffisantes...» (**Dublanquet, 2017**).

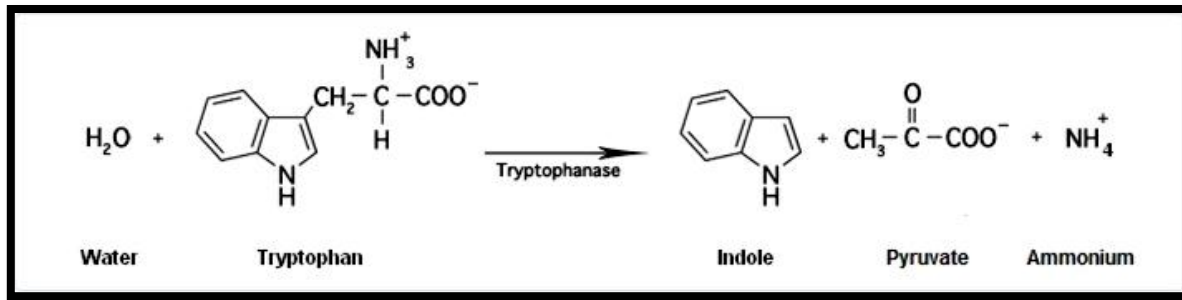
Dû à la multirésistance et la persistance de *Klebsiella pneumoniae*, les choix des traitements antibiotiques sont devenus très restreints voir inexistant, le développement rapides des souches résistantes de cette espèce à engendré une gamme de traitement très étroite et de faible efficacité (les polymyxines, les tigécycline et occasionnellement les aminoglycosides) (**Pokra et al., 2020 ; Kaldalu et al., 2020**), ce qui a pousser les chercheurs à créer et exploiter d'autres techniques de traitements hors l'antibiothérapie (**Wang et al., 2017 ; Dublanquet, 2017 ; Institut Pasteur, 2019**).

## I. Nouvelles techniques de traitements

### I.1 Traitement par l'indole

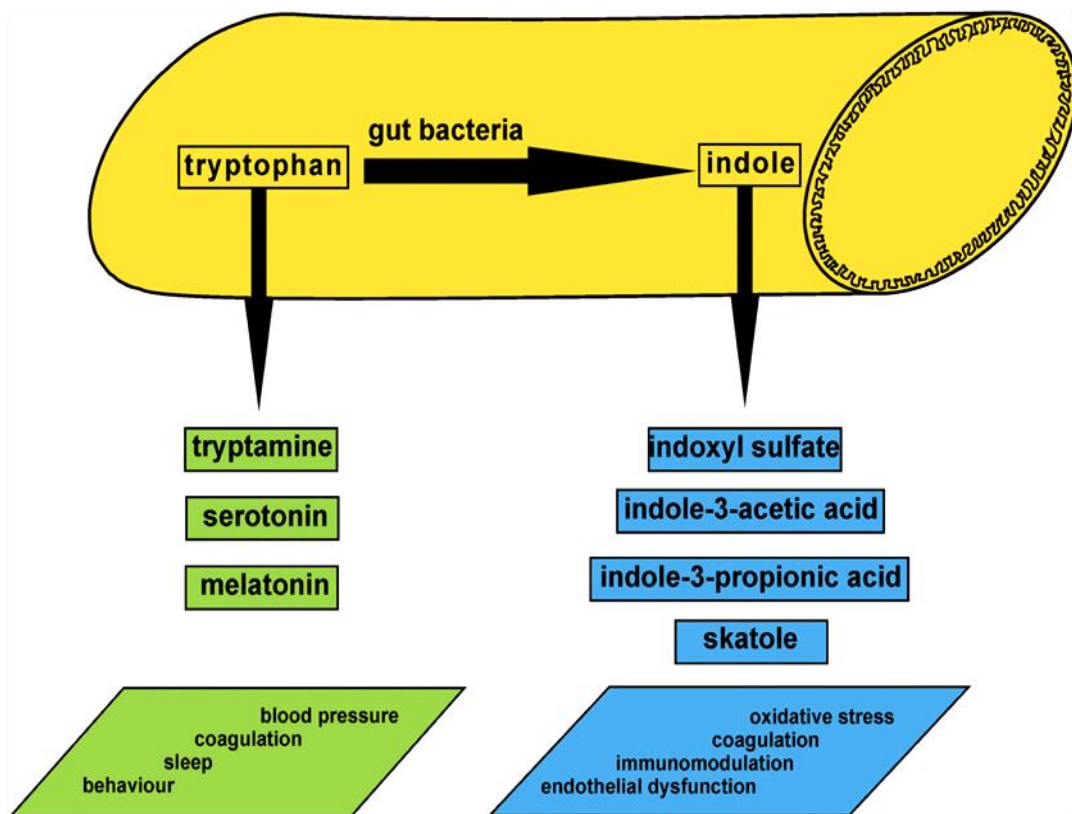
L'indole est une substance importante pour la pathogénicité et la virulence bactérienne, il est responsable de la régulation des différentes activités cellulaires : la formation des biofilms, la virulence, la résistance aux antibiotiques, le quorum sensing, etc. (**Qu et al., 2019 ; Lee et al., 2016**).

Il existe des bactéries comme *E.coli* et quelques bactéries du microbiote intestinale comme les bacteroides qui produisent l'indole et des dérivés d'indole en dégradant le tryptophane par la tryptophanase codée par le gène *TnaA*, les bactéries dépourvus de ce gène telle que : *Klebsiella pneumoniae* considèrent l'indole comme un composé toxique, pour s'en débarrasser quelques bactéries ont la capacité de le modifier en dérivé d'hydroxy indole par les enzymes 'Oxygénases' (Figure 27) (**Lee et al., 2016 ; Konopelski et Ufnal, 2018**) (12).



**Figure 27 :** La réaction de dégradation du tryptophane en indole et ses dérivés (12).

Le tryptophane est un composé hormone (sérotonine, tryptamine, mélatonine) régulateurs de plusieurs fonctions (le comportement, le sommeil...), il se dégrade en indole et dérivés d'indole rentrant dans l'immunomodulation, la coagulation..., (Figure 28) (Konopelski et Ufnal, 2018).

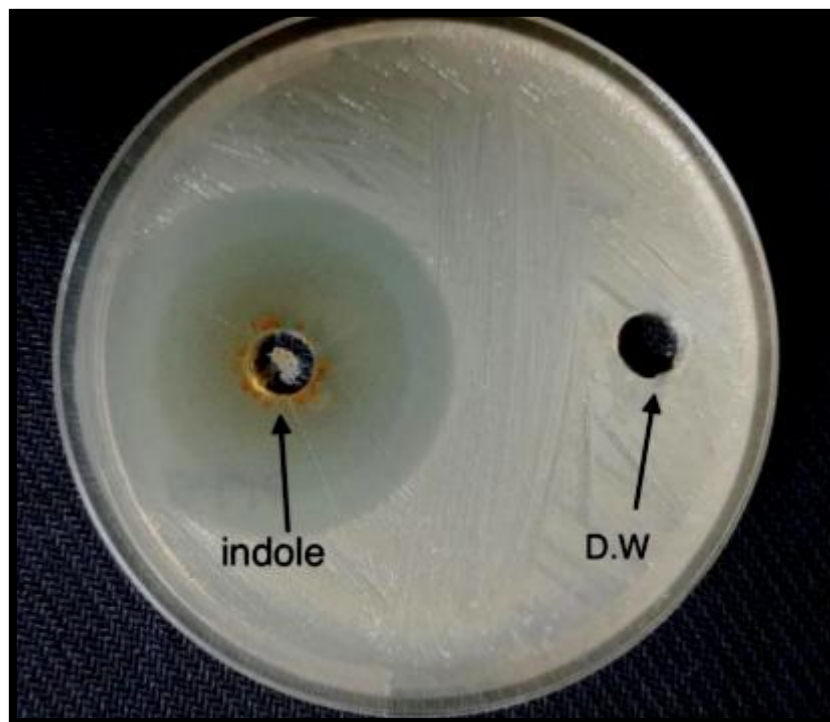


**Figure 28 :** La dégradation du tryptophane en indole par des bactéries du microbiote intestinale (Konopelski et Ufnal, 2018).



Des scientifiques ont constaté que l'addition des doses considérables d'indole sur des milieux de cultures contenant des bactéries persistantes a un effet létal (Figure 29). Ils ont également remarqué que l'addition d'indole étranger (produit par d'autres bactéries) sur des cellules persistantes d'*E.coli* diminue le taux de ces cellules (Lee *et al.*, 2016).

Des chercheurs ont remarqué une corrélation entre la DosP (phosphodiesterase à détection directe d'oxygène) et l'émergence des bactéries persistantes, donc ils ont conclu que la DosP empêche la synthèse de l'adénosine monophosphate (AMP) répresseur de TnaA responsable de la synthèse d'indole, ce résultat montre que l'indole est un inducteur de la persistance, mais ils ont aussi constaté que l'addition d'indole étranger inhibe la formation des cellules persistantes. Ces résultats ouvrent des perspectives pour l'utilisation d'indole comme traitement des bactéries non productrices d'indole et surtout celles multirésistantes et persistantes telle que *Klebsiella pneumoniae* (Lee *et al.*, 2016 ; Kwan *et al.*, 2015).



**Figure 29** : L'effet bactéricide de l'indole sur des cellules persistantes de *K. pneumoniae* sur le milieu Mueller-Hinton après une incubation de 18 à 24 h à 37°C.  
**D.W** : un témoin (Naji Aziz Al-Timimi, 2021).

## I.2 Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées

Les courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées (La CRISPR-Cas9) est une abréviation de “Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats”, tandis que la «Cas9» est une enzyme bactérienne. La CRISPR-Cas9 est une technique moléculaire révolutionnaire, elle a été mise en évidence récemment par deux chercheuses ; une française *Emmanuelle Charpentier* et une britannique *Jennifer Doudna* couronnées du prix Nobel, cette technique permet d’effectuer des modifications génétiques avec une grande précision (Louapre, 2015).

### ❖ Découverte et mode de fonctionnement de la technique (Bikard, 2018 ; Le communiqué de presse, 2019 ; Louapre, 2015) :

En 1987, des chercheurs japonais ont remarqué la présence de séquences palindromiques répétées dite «CRISPR» dans le génome des bactéries et entre ces séquences il existe d’autres séquences nucléotidiques mystères de la même taille, après une vingtaine d’année ils ont découvert qu’il s’agit de séquences identiques aux différents ADN viraux ; ce sont en fait des fragments d’ADN viral intégrés par la bactérie entre deux palindromes après avoir été infecté par un bactériophage (Figure 30), elle les conserve comme «une mémoire» pour se défendre rapidement contre une seconde attaque par le même phage, c’est une sorte d’immunité bactérienne héréditaire (Louapre, 2015 ; Bikard, 2018).

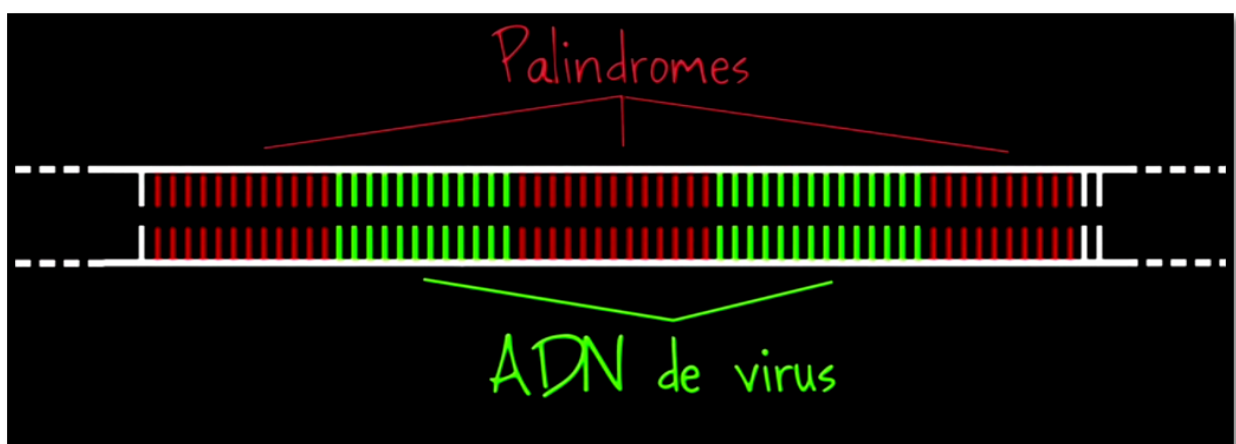
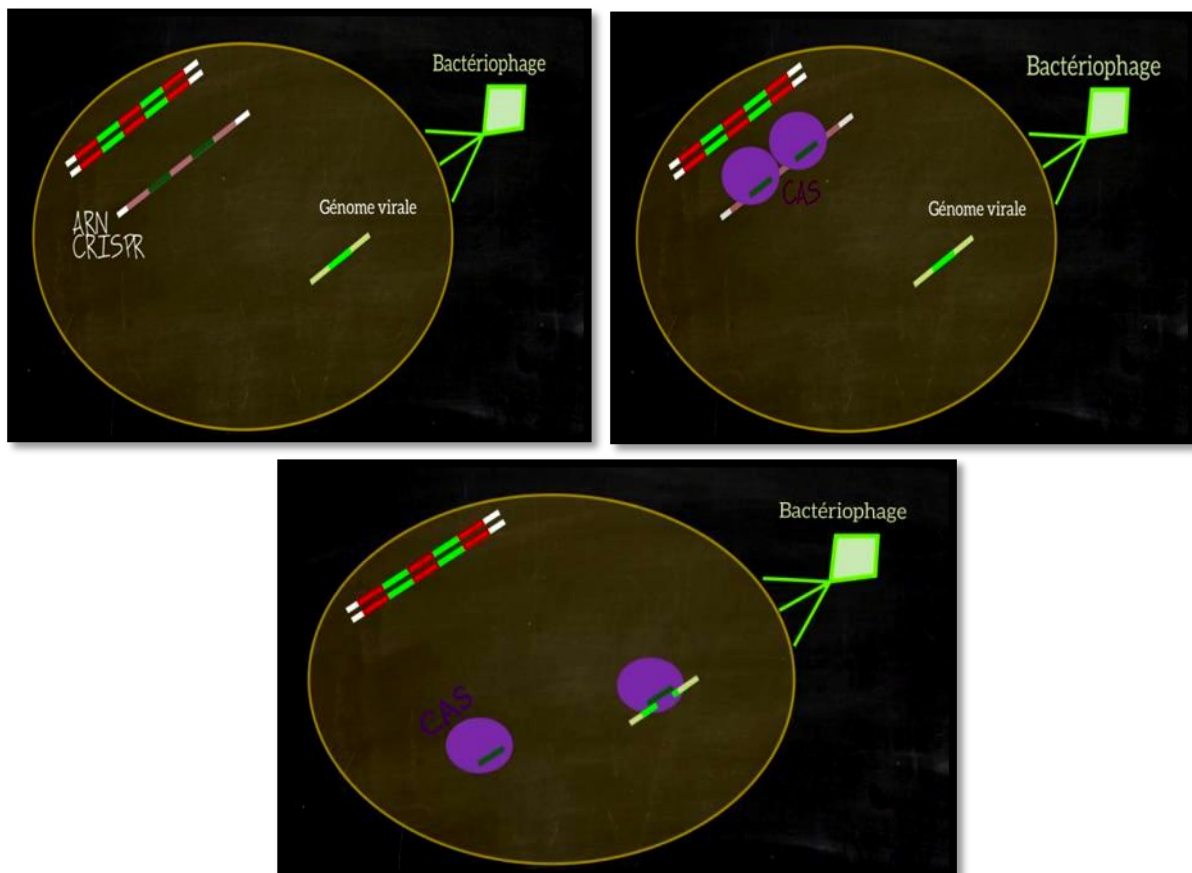


Figure 30 : Représentation des séquences palindromiques et virales (Louapre, 2015).

Quand la bactérie se réinfecte par un même virus pour une deuxième fois son génome (contenant les séquences virales) commence à se transcrire en ARN ; les séquences virales transcrites vont former des complexes avec des enzymes bactériens appelés «Cas9» afin de les guider vers le génome virale introduit par le deuxième bactériophage, une complémentarité entre l'ARN et l'ADN viral injecté se forme permettant aux «Cas» de dégrader le génome viral pénétré (Louapre, 2015 ; Bikard, 2018).

Les scientifiques utilisent une enzyme Cas9 programmé spécifiquement pour viser un gène non désiré ; cette dernière sera refilee d'un ARN complémentaire à la séquence à découper puis sera injectée dans une cellule contenant le gène non désiré pour le découper et le remplacer par le gène voulu, le remplacement se fait par une injection synchronisée de la séquence génétique désirée qui va être insérée dans le génome par un système de réparation dit «la recombinaison homologue» (Figure 31). De la même façon les gènes codants pour la persistance (la réparation SOS, le NHEJ "Non-Homologous End-Joining", le système toxine-antitoxine) et la résistance aux antibiotiques pourront être éliminés ou remplacés chez les bactéries multirésistantes et persistantes (Bikard, 2018 ; Communiqué de presse, 2019).



**Figure 31** : Représentations du fonctionnement de la CRISPR-Cas (En move : l'enzyme Cas9) (Louapre, 2015).

### I.3 Nanobiotiques

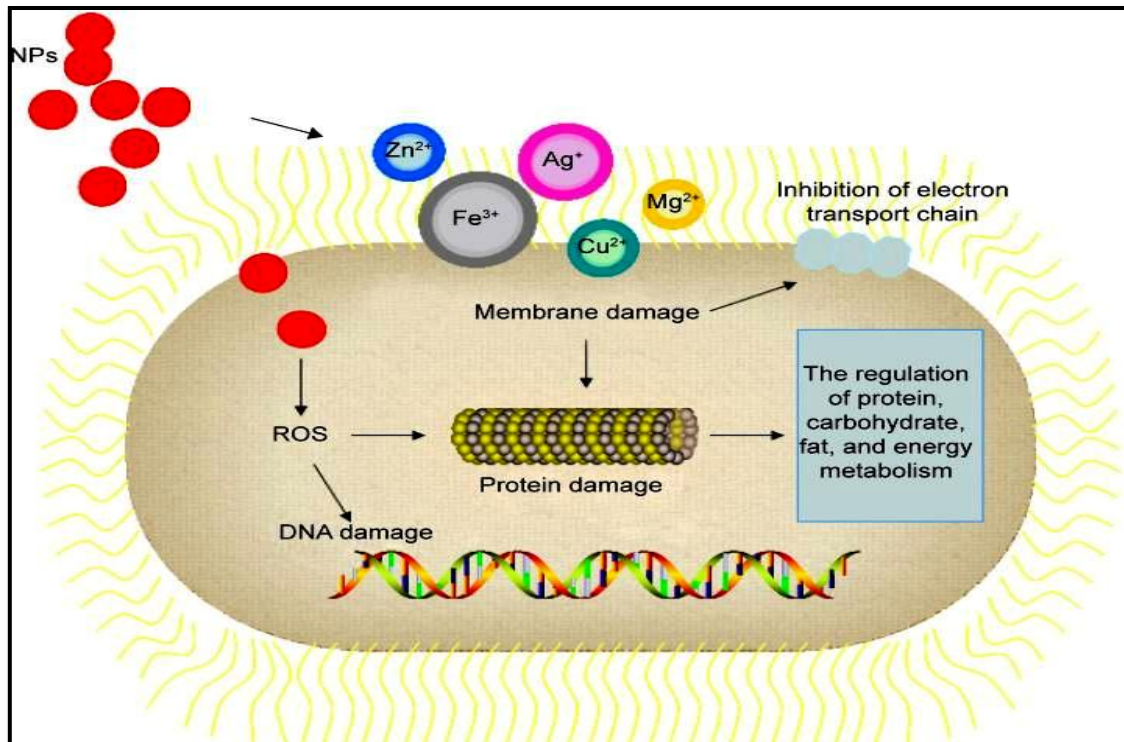
Les nanobiotiques sont des nanoparticules alternatives des antibiotiques plus efficaces et avec moins d'effets secondaires, actives sur les agents microbiens résistants aux antibiotiques, ils sont utilisés pour traiter les altérations infectieuses et également pour vaincre la résistance puisqu'ils sont capable de concentrer les antibiotiques sur leurs cibles d'une façon très spécifique permettant l'élimination de la bactérie (Figure 32) (renforcer l'effet des antibiotiques) (Wang *et al.*, 2017 ; Communiqué de presse, 2019).

Leurs effets sur les microbes sont différents (Wang *et al.*, 2017) :

- ✓ Destruction de la paroi bactérienne pour provoquer la lyse cellulaire.
- ✓ Empêcher la synthèse d'ADN.
- ✓ Arrêt de l'activité enzymatique bactérienne.
- ✓ L'inhibition des échanges d'énergie et de l'acquisition de la résistance en empêchant la transduction.
- ✓ Synthèse des composés toxiques bactéricides dites "Reactive Oxygen Species" (ROS) tels que :  $H_2O_2$ ,  $O_2$ ,  $OH$ .
- ✓ La régulation du métabolisme bactérien (vaincre la persistance).

Les nanoparticules s'interfèrent avec les pili responsable de la formation des biofilms chez *Klebsiella pneumoniae*, déstabilisant la formation des biofilms résistants aux conditions environnementales (antibiotiques, désinfectants), par conséquent les bactéries demeurent sensibles moins protégés et facile à éliminer (Wang *et al.*, 2017).

Selon **Dr Alain Dublanche** : «un biofilm est un milieu nutritif pour les bactéries et une barrière pour les anticorps et les antibiotiques.» (Dublanche, 2017).



**Figure 32 :** Les différentes actions des nanoparticules sur les bactéries pathogènes (Wang *et al.*, 2017).

Ces derniers temps, les scientifiques se sont penchés vers «la chimie verte» un terme utilisé pour la synthèse naturelle des produits habituellement synthétisés chimiquement aux laboratoires tels que : la production de ces nanobiotiques, ce qui est très bénéfique pour l’environnement et sans influence sur le rendement (Lu *et al.*, 2021).

### I.3.1 Exemples des nanobiotiques synthétisés par la chimie verte :

#### A) Les nanobiotiques d’argent (AgNPs)

Les nanobiotiques d’argent (AgNPs) sont des bactéricides d’une grande puissance utilisés dans : l’épuration d’eau, traitement des infections nosocomiales... (Yougharé *et al.*, 2021 ; Rheima *et al.*, 2019), leur effet bactéricide se fait par la synthèse des ROS “Reactive Oxygen Species” et par le renforcement de la perméabilité bactérienne aux antibiotiques (Metaane, 2018), malheureusement ces nanobiotiques peuvent sédimenter ce qui diminue la surface de contact avec les bactéries (Gómez de Saravia *et al.*, 2020).

## B) Le Graphène

De nombreuses recherches sont en cours pour la mise à profit du Graphène, qui est un transitaire de charge très actif et solide, possédant une surface de contact importante et une persistance thermique et chimique contre la corrosion, son effet bactéricide s'abrège dans l'oxydation et l'altération structurale de la bactérie, il n'est pas couteux par rapport à la synthèse, facile à utiliser mais faiblement toxique pour les cellules des mammifères (Liu *et al.*, 2008 ; Gómez de Saravia *et al.*, 2020).

Beaucoup de recherches ont prouvé l'efficacité des nanobiotiques (AgNPs et le Graphène) sur les bactéries infectieuses multirésistantes telles que *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (Figure 33) (Cobos *et al.*, 2020 ; Khan *et al.*, 2020).



**Figure 33 :** L'effet des nanoparticules sur des cellules persistantes de *K. pneumoniae*.

**D.W :** Témoin.

**GNPs :** Nanoparticules du graphène.

**AgNPs :** Nanoparticules d'argent.

**G-AgNPs :** Nanoparticules d'argent plus du graphène (une synergie) (Naji Aziz Al-Timimi, 2021).

## I.4 Phagothérapie

La phagothérapie s'agit d'un traitement utilisant des bactériophages précis éliminant des bactéries pathogènes multirésistantes, ça commence par la purification puis la sélection des phages lytiques destinés spécifiquement à l'infection et à la multiplication dans des bactéries précises, la sélection se fait sur des antiphagogramme qui est une technique permettant d'étudier la sensibilité d'une bactérie aux bactériophages comme ceux d'antibiotiques en étudiant les diamètres des plages de lyses après l'ajout d'un bactériophage sur des milieux de cultures contenant des bactéries isolées d'un malade atteint d'infection bactérienne, l'étape qui suit se résume dans l'infection d'une des bactéries pathogène par son bactériophage lytique (sélectionné précédemment) puis injecter le lysat dans l'organisme hôte où les phages vont infectés les bactéries pathogènes présentes chez le malade toute en effectuant des cycles lytiques engendrant leurs destructions. Les conditions de sélections : la température, le pH et le taux d'oxygénation doivent être spécifiques car ce sont des facteurs régulateurs de l'expression des gènes pathogènes (**Dublanchet, 2017**).

Les antagonistes de la phagothérapie témoignent que ces conditions (cité si dessus) ne peuvent pas être parfaitement maîtrisés ce qui est trop risqué pour le malade, ajoutant que les bactéries infectieuses de l'hôte peuvent subir des mutations provoquant un changement dans les sites d'adhésion du phage et par conséquent les bactéries qui en résulte de la multiplication deviennent résistantes à ce dernier, en plus de la possibilité du transfert de cette résistance aux autres bactéries de l'hôte engendrant la propagation de la résistance, les bactéries possèdent une immunité héréditaire «une mémoire» contre les phages (décrites plus haut dans la CRISPR) permettant ainsi leur destructions rapide en cas d'une réinfection (**Dublanchet, 2017 ; Ravat et al., 2015**).

Les adversaires critiquent fortement cette technique de thérapie en disant : «...*que rien n'est plus catastrophique que d'attaquer une bactérie qu'on a isolée par hasard*» et en décrivant ce traitement comme «*un traitement probabiliste à l'aveugle !*», la phagothérapie a été comparée à l'antibiothérapie par rapport à la résistance, en témoignant que dans quelques années la résistance aux phages va se propager de la même façon que la résistance aux antibiotiques et par conséquent le problème de celle-ci ne sera pas éradiqué (**Dublanchet, 2017 ; Ravat et al., 2015**).

## II. Préventions prises contre les infections nosocomiales

La prévention des infections nosocomiales nécessite un programme complet et contrôlé dont les éléments clés sont les suivants (Aba *et al.*, 2016) :

### II.1 Politique de prévention des infections nosocomiales

La politique de prévention repose sur (Lavigne, 2016) :

- ✓ La mise en place de structures de lutte contre les infections hospitalières dans les hôpitaux, les comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et les services de santé regroupant de nombreux acteurs de celle-là.
- ✓ La surveillance active de certaines infections nosocomiales par la mise en place d'indicateurs permettant d'évaluer l'évolution de l'incidence et de la prévalence.
- ✓ La formation du personnel infirmier.
- ✓ L'amélioration des conditions physiques : structures de soins, locaux, environnement.
- ✓ Le bon usage des antibiotiques prescrits par le comité local.
- ✓ Définition et évaluation du plan annuel de prévention des infections nosocomiales.

### II.2 Moyens matériels de la prévention

Les moyens sont multiformes, différentes actions spécifiques doivent être mentionner vu qu'elles sont indispensables à la maîtrise du risque infectieux dans les établissements de santé (Abgrall *et al.*, 2014 ; Bouhabel, 2018) :

- ✓ La désinfection et la stérilisation des dispositifs médicaux réutilisables.
- ✓ Recycler, traiter et éliminer les déchets.
- ✓ Se laver les mains et utiliser des antiseptiques ; selon le geste il existe plusieurs styles de lavage des mains : lavage des mains simple, lavage des mains antiseptique, lavage des mains chirurgical et plus récemment, l'utilisation de solutions hydro alcooliques (SHA) afin d'améliorer le respect des règles d'hygiène des mains.
- ✓ Isolement des patients : Il existe plusieurs techniques d'isolement de patients selon les risques à éviter : isolement standard pour tous les patients, isolement par contact pour les patients porteurs de bactéries multirésistantes, isolement par gouttelettes, isolement



respiratoire pour certaines maladies transmissibles par voie respiratoire (la tuberculose ou la grippe).

- ✓ Pour certaines infections rares et très contagieuses (fièvre hémorragique virale), un isolement strict est nécessaire.
- ✓ L'isolement préventif ou isolement protecteur vise à protéger les patients très sensibles aux infections du fait d'un traitement (chimiothérapie, immunosuppresseurs) ou d'une maladie sous-jacente (hypoplasie).
- ✓ Protéger le personnel soignant sous traitement en le vaccinant contre l'hépatite B, tout en respectant les précautions universelles ainsi que l'isolement respiratoire des patients suspects ou porteurs de *M. tuberculosis*.
- ✓ Appliquer les recommandations locales en cas d'exposition accidentelle au sang ("Accidents avec exposition au virus (AEV)").

### II.3 Autres mesures préventives à l'hôpital

L'avenir de la surveillance des IN liés aux soins en milieu hospitalier nécessite de nouveaux outils analytiques délicat, des procédures bien organisées et des méthodes de surveillance améliorées pour lutter contre ces IN hospitalières. Il est expérimentalement connu que l'huile essentielle de *Cinnamomum camphora cinéole (ravintsara)* possède d'importantes propriétés antivirale, fluidifiante et immunostimulantes, elles mêmes ont été utilisées dans des essais préliminaires pour voir s'il est possible de réduire l'incidence des infections nosocomiales dans les services hospitaliers, mêmes lorsqu'elles sont associées à une bonne connaissance antibiotique. L'étude qui s'étend sur plus de deux ans, semble avoir donné des résultats promoteurs, mais cela doit être confirmé par d'autres recherches (Blanchard, 2007).

Des approches alternatives, utilisant des méthodes plus simples, des définitions plus objectives et à l'aide de l'échantillonnage, peuvent atteindre les objectifs et réduire l'incidence des IN dans les hôpitaux (Lavigne, 2016).

## *Conclusion et perspectives*

*Klebsiella pneumoniae* est une bactérie d'une grande importance clinique, vu qu'elle provoque des infections nosocomiales difficiles à traiter due à sa persistance et sa multirésistance aux antibiotiques, cette étude a souligné les méthodes d'acquisition et de diffusion rapides de la résistance chez ce germe infectieux en s'appuyant surtout sur les nouvelles résistances acquises ( $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{NDM-1}$ ) ainsi que les techniques de dormance (le système toxine-antitoxine type II, le ppGpp et le système SOS) adoptés par la bactérie favorisant sa persistance face à l'antibiothérapie, aux conditions d'élimination et de désinfection (l'acidité, la température,  $H_2O_2$ ), ajoutant une description de la nouvelle plasticité morphologique (la forme filamenteuse) conférant une meilleure persistance à *K. pneumoniae* en diminuant ses dépenses énergétiques lors des conditions défavorables telles que : l'exposition à un antibiotique (ECDC et the Who Regional Office For Europe, 2022 ; Horesh *et al.*, 2020 ; Naji Aziz Al-Timimi, 2021 ; Araújo-Bazán *et al.*, 2016 ; Balaban *et al.*, 2019).

D'après les hypothèses émises par les chercheurs, *Klebsiella pneumoniae* a acquis sa résistance et sa persistance par différents moyens d'adaptation morphologiques et génétiques qui eux-mêmes ont évolué en répondant aux conditions environnementales stressantes (Horesh *et al.*, 2020 ; Araújo-Bazán *et al.*, 2016 ; Effah *et al.*, 2020 ; Naji Aziz Al-Timimi, 2021).

Cette étude explique également la dangerosité des infections secondaires par des germes multirésistants, persistants et incurables tel que : *Klebsiella pneumoniae* sur les patients de Covid-19 qui eux-mêmes sont immunodéprimés, par conséquent les symptômes et les diagnostics de ces infections sont vraiment difficiles à mettre en évidence chez les malades de SARS Cov-2 ce qui peut leur être fatal (Estrada et Pharm, 2020 ; Arcari *et al.*, 2020 ).

De nouvelles techniques de traitement ont été suggérées pour guérir les infections nosocomiales dues à cette bactérie vu que l'antibiothérapie est devenue inefficace avec l'émergence rapide et vaste de la résistance de ce microbe, ces nouvelles méthodes de traitements se résument dans (Wang *et al.*, 2017 ; Dublanche, 2017 ; Institut Pasteur, 2019) :

- ✓ La technique moléculaire révolutionnaire : CRISPR-Cas9 qui supprime ou remplace spécifiquement les gènes de résistances (**Louapre, 2015 ; Bikard, 2018**).
- ✓ Les nanobiotiques : sont des nanoparticules de grande efficacité dépourvus d'effets secondaires sur le patient et l'environnement (**Cobos et al., 2020 ; Khan et al., 2020**).
- ✓ Le traitement par l'indole : vu que ce composé est toxique pour les bactéries qui ne le produisent pas habituellement parmi lesquelles l'espèce type : *Klebsiella pneumoniae* (**Lee et al., 2016 ; Kwan et al., 2015**).
- ✓ La phagothérapie : utilisant des phages lytiques spécifiques aux germes infectieux (**Dublanchet, 2017 ; Ravat et al., 2015**).

Pour conclure, nous avons proposé quelques mesures préventives afin d'éviter les infections nosocomiales et la propagation des résistances aux antibiotiques en appliquant le dicton populaire «*vaut mieux prévenir que guérir*».

- ✓ Améliorer les conditions des laboratoires de recherches tout en encourageant la recherche scientifique.
- ✓ Etudier profondément les techniques d'adaptation chez *Klebsiella pneumoniae* en effectuant des expériences concrètes.
- ✓ Fournir des services de surveillances afin de contrôler l'émergence de la résistance et la diffusion des nouvelles souches résistantes apparentes.
- ✓ La recherche de nouvelles molécules antibiotiques pourvus d'effets secondaires (destruction de la flore symbiotique : le microbiote) n'est pas la solution efficace de la guérison ; il faut plutôt exploiter et étudier mieux les nouvelles techniques de traitement dans le but d'éradiquer définitivement le problème de la résistance.

# *Références Bibliographiques*

## A

**Aba, YT., Adehoss, E., Astier, E. et al. (2016).** Pilly étudiant : Maladies infectieuses tropicales. Paris : Alinéa Plus. 976 p.

**Abgrall, S., Abiteboul, D., Ansart, S. et al. (2014).** Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus. 700 p.

**Arcari, G., Raponi, G., Sacco, F., Bibbolino, G., Di Lella, FM., Alessandri, F., Coletti, M., Trancassini, M., Deales, A., Pugliese, F., Antonelli, G., Carattoli, A. (2020).** *Klebsiella pneumoniae* infections in COVID-19 patients: a 2-month retrospective analysis in an Italian hospital. Int J Antimicrob Agents [En ligne], 57 (1) (Page consultée le 20/03/2022) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7691820/pdf/main.pdf>

**Albrecht, A. (2015).** Les infections nosocomiales d'origine bactérienne, ce que doit savoir le pharmacien d'officine [En Ligne]. Thèse de doctorat : Pharmacie. France : Université de Lorraine, 1, 127 p. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/323795364\\_Les\\_infections\\_nosocomiales\\_d%27origine\\_bacterienne\\_ce\\_que\\_doit\\_savoir\\_le\\_pharmacien\\_d%27officine](https://www.researchgate.net/publication/323795364_Les_infections_nosocomiales_d%27origine_bacterienne_ce_que_doit_savoir_le_pharmacien_d%27officine) (Page Consultée le 28/03/2022)

**Alcántar-Curiel, MD., Blackburn, D., Saldaña, Z., Gayosso-Vázquez, C., Lovine, N., De la Cruz, MA., Giron, JA. (2013).** Multi-functional analysis of *Klebsiella pneumoniae* fimbrial types in adherence and biofilm formation. Virulence [En ligne], 4(2) (Page Consultée le 25/03/2022) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654611/pdf/viru-4-129.pdf>

**Alekshun, MN., Levy, SB. (2007).** Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. Leading Edge Review [En ligne], 128 (6) (Page Consultée le 23/04/2022) <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2807%2900311-X>

**Alfandari, S. (2003).** Prévention des infections urinaires nosocomiales: effets de l'infection urinaire nosocomiale sur la durée de séjour, le coût et la mortalité. *Médecine et maladies infectieuses* [En Ligne], 33 (4) (Page Consultée le 31/03/2022)

[https://sci-hub.st/https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(03\)00155-0](https://sci-hub.st/https://doi.org/10.1016/S0399-077X(03)00155-0)

**Araújo-Bazán, L., Ruiz-Avila, LB., Andreu, D., Huecas, S., José, M. Andreu ,JM. (2016).** Cytological Profile of Antibacterial FtsZ Inhibitors and Synthetic Peptide MciZ. *Frontiers in Microbiology* [En ligne], 7 (1558) (Page Consultée le 29/03/2022)

[https://www.upf.edu/documents/3825543/7726604/araujo-baza%CC%81n\\_2016\\_frontiers.pdf/9950aab1-57b1-326b-0bfe-4de32dab3fbc](https://www.upf.edu/documents/3825543/7726604/araujo-baza%CC%81n_2016_frontiers.pdf/9950aab1-57b1-326b-0bfe-4de32dab3fbc)

**Assemblée mondiale de la Santé. (2017).** Amélioration de la prévention, du diagnostic et de la prise en charge clinique de l'état septique : Organisation mondiale de la Santé. Disponible sur : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274744/A70\\_13](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274744/A70_13)

[fr.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274744/A70_13_fr.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Consultée le 15/04/2022)

**Avril, JL., Dabernat, H., Denis, F., Mentel, H. (2000).** *Bactériologie Clinique*. Paris : Ellipses .522 p.

## **B**

**Bachman, MA., Oyler, JE., Burns, SH., Caza, M., Lépine, F., Dozois, CM., Weiser JN. (2011).** *Klebsiella pneumoniae* Yersiniabactin Promotes Respiratory Tract Infection through Evasion of Lipocalin 2. *Infection and Immunity* [En ligne], 79 (8) (Page Consultée le 26/03/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3147564/pdf/zii3309.pdf>

**Bach, S., De Almeida, A., Carniel, E. (2000).** The *Yersinia* high-pathogenicity island is present in different members of the family *Enterobacteriaceae*. *FEMS Microbiology Letters* [en ligne], 183 (2) (Page Consultée le 26/03/2022)

<https://academic.oup.com/femsle/article/183/2/289/510927?login=false>

**Balaban, NQ., Merrin, J., Chait, R., Kowalik, L., Leibler, S. (2004).** Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science* [En ligne], 305 (5690) (Page Consultée le 29/03/2022)

<https://www.science.org/doi/10.1126/science.1099390>

**Balaban, NQ., Helaine, S., Lewis, K., Ackermann, M., Aldridge, B., Andersson, DI., Brynildsen, MP, Bumann, D., Camilli, A., Collins, JJ., Dehio, C., Fortune, S., Ghigo, JM., Hardt, WD, Harms, A., Heinemann, M., Hung, DT, Jenal, U., Levin, BR., Michiels, J., Storz, G., Tan, MW, Tenson, T., Melderer, LV., Zinkernagel, A. (2019).**

Definitions and guidelines for research on antibiotic persistence. *Nature Reviews Microbiology* [En ligne], 17 (7), (Page Consulté le: 25/04/2022)

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136161/pdf/41579\\_2019\\_Article\\_196.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136161/pdf/41579_2019_Article_196.pdf)

**Benfaraha-Temmouri, H. (2014).** Etude épidémiologique des bactéries responsables des infections Nosocomiales et mise en place d'un plan de prévention et de lutte (Hôpital de Mascara) [En ligne]. Thèse de doctorat : Microbiologie. Mascara: Université Mustapha Stambouli-Mascara, 134 p. Disponible sur :

[https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&sxsrf=APq-WBsrDo-](https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&sxsrf=APq-WBsrDo-ewWNrV6AVT3XydPBHq5YLfg:1647634988749&q=Hamida+BENFRAHA-TEMMOURI.+(2014).Etude+%C3%A9pid%C3%A9miologique+des+bact%C3%A9ries+responsables+des+infections+Nosocomiales+et+mise+en+place+d%E2%80%99unplan+de+pr%C3%A9vention+et+de+lutte(+Hopital+de+Mascara).&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwj74OTRvtD2AhXkhP0HHd6mD5YQBSgAegQIARA3)

[ewWNrV6AVT3XydPBHq5YLfg:1647634988749&q=Hamida+BENFRAHA-](https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&sxsrf=APq-WBsrDo-ewWNrV6AVT3XydPBHq5YLfg:1647634988749&q=Hamida+BENFRAHA-TEMMOURI.+(2014).Etude+%C3%A9pid%C3%A9miologique+des+bact%C3%A9ries+responsables+des+infections+Nosocomiales+et+mise+en+place+d%E2%80%99unplan+de+pr%C3%A9vention+et+de+lutte(+Hopital+de+Mascara).&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwj74OTRvtD2AhXkhP0HHd6mD5YQBSgAegQIARA3)

[TEMMOURI.+\(2014\).Etude+%C3%A9pid%C3%A9miologique+des+bact%C3%A9ries+responsables+des+infections+Nosocomiales+et+mise+en+place+d%E2%80%99unplan+de+pr%C3%A9vention+et+de+lutte\(+Hopital+de+Mascara\).&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwj74OTRvtD2AhXkhP0HHd6mD5YQBSgAegQIARA3](https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&sxsrf=APq-WBsrDo-ewWNrV6AVT3XydPBHq5YLfg:1647634988749&q=Hamida+BENFRAHA-TEMMOURI.+(2014).Etude+%C3%A9pid%C3%A9miologique+des+bact%C3%A9ries+responsables+des+infections+Nosocomiales+et+mise+en+place+d%E2%80%99unplan+de+pr%C3%A9vention+et+de+lutte(+Hopital+de+Mascara).&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwj74OTRvtD2AhXkhP0HHd6mD5YQBSgAegQIARA3) (Page Consultée le 18/03/2022).

**Berche, P., Gaillard, JL., Simonet, M. (1988).** Bactériologie : Les bactéries des infections humaine. Paris: Flammarion Médecine-Science. 660 p

**Bergogne-Bérézin E. (2006).** Antibiothérapie des infections urinaires basses, bases cliniques, microbiologiques et pharmacologiques. *Actualités thérapeutiques, Antibiotiques* 2006, 8 (1) : 51- 62.

**Bezzaoucha, AJ. (2004).** Maladies à déclaration obligatoire : Profil épidémiologique. Alger: Office des Publications Universitaires Alger. 332 p



**Bikard, D. (2018).** Étudier et combattre les bactéries pathogènes : Les outils CRISPR [En ligne], 169 (12) (Page Consulté le 24/04/2022)

[https://www.mediachimie.org/sites/default/files/biologie\\_p143.pdf](https://www.mediachimie.org/sites/default/files/biologie_p143.pdf)

**Blanchard, JM. (2007).** Cinnamomum camphora à cinéole (ravintsara), une plante au service de la prévention des infections nosocomiales en milieu hospitalier ?. Phytothérapie [en ligne], 5 (Page Consultée le 23/05/2022)

<https://sci-hub.st/https://doi.org/10.1007/s10298-007-0202-1>

**Bouglé, A., Mira, JP., Duranteau, J. (2014).** Le livre de l'interne : Réanimation. Paris : Médecine Sciences Publications – Lavoisier. 802 p. – Le livre de l'interne

**Bouhabel, M. (2018).** Les Pneumopathies Nosocomiales Acquisées sous Ventilation Mécanique : Incidence et Etude Clinico-Epidémiologique. Thèse de doctorat : Sciences Médicale. Constantine : Faculté de médecine Belkacem Bensmail, 80 p.

**Burrus, V., Pavlovic, G., Decaris, B., Guédon, G. (2002).** Conjugative transposons : the tip of the iceberg. Molecular Microbiology [En ligne], 46 (3) (Page Consultée le 28/03/2022)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2958.2002.03191.x>

## C

**Cabral, DJ., Wurster, JL., Belenky, P. (2018).** Antibiotic Persistence As a Metabolic Adaptation: Stress, Metabolism, The Host, and New Directions. Pharmaceuticals [En ligne], 11 (1) (Page Consultée le:19/04/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874710/pdf/pharmaceuticals-11-00014.pdf>

**Cambray, G., Guerout, AM., Mazel, D. (2010).** Integrons Annual Review of Genetics [En ligne], 44 (Page Consultée le 26/04/2022)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20707672/>

**Carniel, E . (2001).** The Yersinia high-pathogenicity island: an iron-uptake island. *Microbes and Infection* [En ligne], 3(7) (Page Consultée le 28/03/2022)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286457901014125?via%3Dihub>

**Champault, G., Sordelet, S. (1995).** Soins infirmiers: hygiène hospitalière, pratique transfusionnelle, risques professionnels. Paris : Elsevier Masson. 160 p.

**Chen, YT., Shu, HY., Hui Li, L., Liao, TL., Wu, KM., Shiau, YR., Yan, JJ., Su, IJ., Tsai, SF., Lauderdale, TL. (2006).** Complete Nucleotide Sequence of pK245, a 98-Kilobase Plasmid Conferring Quinolone Resistance and Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase Activity in a Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolate. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* [en ligne], 50 (11) (Page Consultée le 01/04/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1635178/pdf/0456-06.pdf>

**Cobos, M., De-La-Pinta, I., Quindós, G., Fernández, MJ., Fernández, MD. (2020).** Synthesis, Physical, Mechanical and Antibacterial Properties of Nanocomposites Based on Poly (vinyl alcohol)/Graphene Oxide–Silver Nanoparticles. *Polymers* [en ligne], 12 (3) (Page Consultée le 06/04/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183062/pdf/polymers-12-00723.pdf>

**Communiqué de presse. (2019, 15 avril).** *Communiqué du 15 avril 2019 Face à l'antibiorésistance, une nouvelle arme tueuse de bactéries.* Institut Pasteur/CNRS.

[https://www.cnrs.fr/sites/default/files/press\\_info/2019-04/CP\\_Arme\\_contre\\_Antibioresistance.pdf](https://www.cnrs.fr/sites/default/files/press_info/2019-04/CP_Arme_contre_Antibioresistance.pdf)

## **D**

**Da Re, S., Ploy, MC. (2012).** Resistance acquisition *via* the bacterial SOS response: the inducive role of antibiotics. *Médecine/Science* [En ligne], 28 (2) (Page Consultée le 26/03/2022)

<https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2012/02/medsci2012282p179.pdf>

**De la Cruz, F., Davies, J. (2000).** Horizontal gene transfer and the origin of species : lessons from bacteria . Trends in Microbiology [En ligne], 8 (3) (Page Consultée le 22/03/2022)  
[https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(00\)01703-0?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X00017030%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(00)01703-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X00017030%3Fshowall%3Dtrue)

**Denis, F., Bengin, E., Ploy, MC., Quentin, R., Martin, C., (2007).** Bactériologie médical: technique usuelles. Elsevier Masson. 640 p.– (Hors Collection)

**Dörr, T., Vulić, M., Lewis, K. (2010).** Ciprofloxacin Causes Persister Formation by Inducing the TisB toxin in *Escherichia coli*. PLoS Biology [En ligne], 8 (2) (Page Consultée le 25/04/2022)  
<https://journals.plos.org/plosbiology/article/file?id=10.1371/journal.pbio.1000317&type=printable>

**Dublanchet, A. (2017).** La phagothérapie : des virus pour combattre les infections : renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques. Lausanne : Favre Pierre-Marcel. 247 p. – (Dossiers Témoignages)

**Dumas, G., Bigé, N., Lemiale, N., Azoulay, E. (2018).** Patients immunodéprimés, quel pathogène pour quel déficit immunitaire ? (en dehors de l'infection à VIH) Immunocompromised patients with lung infection: assessing host specificities. Méd. Intensive Réa, 27 (4) (Page consultée le 20/03/2022)  
[https://rea.revuesonline.com/articles/lvrea/pdf/2018/04/lvrea\\_2018\\_sprrea001293.pdf](https://rea.revuesonline.com/articles/lvrea/pdf/2018/04/lvrea_2018_sprrea001293.pdf)

## *E*

**ECDC et the Who Regional Office For Europe. (2022).** Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022. Disponible sur :  
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>  
(Consultée le 21/04/2022)

**Effah, CY., Sun, T., Liu, S., Wu, Y. (2020).** *Klebsiella pneumoniae: an increasing threat to public health.* Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials [En ligne], 19 (1) (Page Consultée le 16/04/2022)

<https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12941-019-0343-8.pdf>

**Erill, I., Campoy, S., Barbé, J. (2007).** Aeons of distress: an evolutionary perspective on the bacterial SOS response. FEMS Microbiology Reviews [En ligne], 31 (6) (Page Consultée le 02/04/2022) <https://academic.oup.com/femsre/article/31/6/637/2367368>

**Estrada, SJ., Pharm, D. (2020).** COVID-19 and the Impact of Secondary and Co-Infections Covid-19 and the impact of secondary and co-infections. [Dispositive] [En ligne] (Page consulté le 16/03/2022). Disponible sur :

[https://www.t2biosystems.com/wp-content/uploads/2020/05/COVID-19-and-the-Impact-of-Secondary-and-Co-infections-Webinar\\_FINAL-5.20.2020.pdf](https://www.t2biosystems.com/wp-content/uploads/2020/05/COVID-19-and-the-Impact-of-Secondary-and-Co-infections-Webinar_FINAL-5.20.2020.pdf)

## ***F***

**Fauvart, M., De Groote, VN., Michiels, J. (2011).** Role of persisted cells in chronic infections: clinical relevance and perspectives on anti-persisted therapies. Journal of Medical Microbiology [En ligne], 60 (6) (Page consultée le 28/03/2022)

[https://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jmm/60/6/699\\_jmm030932.pdf?expires=1649531271&id=id&accname=guest&checksum=B8285017024B6AD0CFD20DD5D5B150AA](https://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jmm/60/6/699_jmm030932.pdf?expires=1649531271&id=id&accname=guest&checksum=B8285017024B6AD0CFD20DD5D5B150AA)

**Fasani, RA., Savageau, MA. (2013).** Molecular mechanisms of multiple toxin–antitoxin systems are coordinated to govern the persister phenotype. Proceedings of the National Academy of Sciences [En ligne], 110 (27) (Page Consultée le 16/04/2022)

<https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.1301023110>

**Freney, J., Renaud, F., Hansen, W., Bollet, C. (2000).** Précis de bactériologie clinique. France : ESKA-Alexander Lacassagne. 1692 p

G

**Galimand, M., Courvalin, P, Lambert, T .(2003).** Plasmid-Mediated High-Level Resistance to Aminoglycosides in *Enterobacteriaceae* Due to 16S rRNA Methylation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [En ligne], 47 (8) (Page Consultée le 04/04/2022)  
<https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/AAC.47.8.2565-2571.2003>

**Gómez de Saravia, SG., Rastelli, SE., Angulo-Pineda, C., Palza, H., Viera, MR. (2020).** Anti-adhesion and antibacterial activity of silver nanoparticles and graphene oxide-silver nanoparticle composites. *Revista Matéria (Rio de Janeiro)* [En ligne], 25 (2) (Page Consultée le 10/05/2022)

<https://www.scielo.br/j/rmat/a/HwVNTzzpm9QswHtzvqLqPFS/?format=pdf&lang=en>

**Goro, D. (2002).** Etude de la prévalence des infections nosocomiales d'origine bactérienne dans le service de néphrologie et dans l'unité d'hémodialyse à l'Hôpital du Point G. [En ligne]. Thèse de doctorat : Pharmacie. Mali: Université de Bamako, 64 p. Disponible sur :

<http://www.keneya.net/fmpos/theses/2002/pharma/pdf/02P50.pdf>

(Page Consultée le 20/03/2022)

**Grundmann, H., Livermore, DM., Giske, CG., Cantón, R., Rossolini, GM., Campos, J., Vatopoulos, A., Gniadkowski, M., Toth, A., Pfeifer, Y., Jarlier, V., Carmeli, Y., The CNSE Working Group. (2010).** Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: conclusions from a meeting of national expert. *Eurosurveillance* [en ligne],15 (46) (Page Consultée le 01/04/2022)

<https://www.eurosurveillance.org/docserver/fulltext/eurosurveillance/15/46/art19711-en.pdf?expires=1652198681&id=id&accname=guest&checksum=6A895F2129AE40326042497F12A04181>

**Guessoum, R. Yakhlef, I. (2017).** Isolement et étude de *Klebsiella sp. et Proteus sp.*, bactéries uréolytiques impliquées dans les infections urinaires. Mémoire Master Recherche : Microbiologies générale et Biologie moléculaire des microorganismes. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine, 52 p.

## H

**Harms, A., Maisonneuve, E., Gerdes, K. (2016).** Mechanisms of bacterial persistence during stress and antibiotic exposure. *Science* [En ligne], 354 (6318) (Page Consultée le 20/04/2022) <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaf4268>

**Helouard, S. (2020).** *Klebsiella pneumoniae* : symptômes, causes, transmission, traitement. *Le Journal Des Femmes Santé* [en ligne], (Page Consultée le 11/04/2022)

<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2651137-klebsiella-pneumoniae-symptomes-causes-transmission-traitement/>

**Horesh, G., Fino, C., Harms, A., Dorman, MJ., Parts, L., Gerdes, K., Heinz, E., Thomson, NR. (2020).** Type II and type IV toxin–antitoxin systems show different evolutionary patterns in the global *Klebsiella pneumoniae* population. *Nucleic acids research* [En ligne], 48 (8) (Page Consultée le 19/04/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192599/pdf/gkaa198.pdf>

**Hygis, N. (1998).** *Hygiène Hospitalière*. Presse Universitaires de Lyon : PUL . 666 p.– (AZAY)

## I

**Illiaquer, M. (2010).** *Epidémiologie et caractérisation moléculaire de souches cliniques de Klebsiella pneumoniae résistantes aux céphalosporines de 3ème génération hors BLSE, isolées entre 2007 et 2009, au C.H.U de Nantes.* [En ligne]. Thèse de doctorat : Biologie Médicale. Paris : Université de Nantes. 1, 125 p. Disponible sur :

<http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/ddfbd5ed-fce1-4a8f-ac0c-10222c0130c2>

(Page Consultée le 06/04/2022)

## J

**Jacoby, GA. (2005).** Mechanisms of Resistance to Quinolones . *Clinical Infectious Diseases* [En ligne], 41 (2) (Page Consultée le 24/04/2022)

[https://academic.oup.com/cid/article/41/Supplement\\_2/S120/307501?login=true](https://academic.oup.com/cid/article/41/Supplement_2/S120/307501?login=true)

**Jain, R., Rivera, MC., Moore, JE., Lake, JA. (2002).** Horizontal Gene Transfer in Microbial Genome Evolution. *Theoretical Population Biology* [en ligne], 61 (4) ,489-495 (Page Consultée le 01/04/2022)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040580902915960?via%3Dihub>

**Janda, JM., Abbott, SL. (2005).** The Enterobacteria. The Genera Klebsiella and Raoultella Washington USA : ASM Press. 411 p

**Jarlier, V., Nicolas, MH, Fournier, G., Philippon, A. (1988).** Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in Enterobacteriaceae : hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* [En ligne], 10 (4) (Page Consultée le 18/03/2022)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3263690/>

**Jolivet-Gougeon, A., Bonnaure-Mallet, M. (2019).** Antibiotic Drug Resistance . USA : John Wiley & Sons, 2019. 720 p.

## ***K***

**Kakupa, DK., Muenze, PK., Byl, B., Wilmet, MD. (2016).** Etude de la prévalence des infections nosocomiales et des facteurs associés dans les deux **hôpitaux** universitaires de Lubumbashi, République Démocratique du Congo: cas des Cliniques Universitaires de Lubumbashi et l'Hôpital Janson Sendwe. *Pan African Medical Journal* [En ligne], 24 (274) (Page Consultée le 09/04/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5267913/pdf/PAMJ-24-275.pdf>

**Kaldalu, N., Hauryliuk, V., Turnbull, K J., La Mensa, A., Putrinš, M., Tenson, T. (2020).** In vitro studies of persister cells. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [En ligne], 84 (4) (Page Consultée le 19/04/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7667008/pdf/MMBR.00070-20.pdf>

**Kassama, M., Hamadi, S. (2013).** Evaluation de la résistance aux antibiotiques des souches d'Entérobactéries isolées à l'établissement hospitalier spécialisé de Constantine. Mémoire Master Recherche : Microbiologies générale et Biologie moléculaire des microorganismes. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine, 67 P.

**Kassis-Chikhani, N. (2012).** *Klebsiella pneumoniae* pathogène nosocomial, résistance et virulence [en ligne]. Thèse de doctorat : Microbiologie. Paris : Université Pierre et Marie Curie 1, 190 p. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00831671/document>  
(Page Consultée le 19/03/2022)

**Khakimova, M., Ahlgren, H G., Harrison, JJ., English, AM., Nguyen, D. (2013).** The stringent response controls catalases in *Pseudomonas aeruginosa* and is required for hydrogen peroxide and antibiotic tolerance. *Journal of bacteriology* [En ligne], 195 (9) (Page Consultée le 07/04/2022)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624573/pdf/zjb2011.pdf>

**Khan, A., Ameen, F., Khan, K., Al-Arfaj, A., Ahmed, B. (2020).** Fabrication and antibacterial activity of nanoenhanced conjugate of silver (I) oxide with graphene oxide. *Materials Today Communications* [En ligne], 25 (Page Consultée le 22/04/2022)  
<https://sci-hub.st/https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2020.101667>

**Kim, JS., Yamasaki, R., Song, S., Zhang, W., Wood, TK. (2018).** Single cell observations show persister cells wake based on ribosome content. *Environmental microbiology* [En ligne], 20 (6) (Page Consultée le 06/04/2022)  
<https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1462-2920.14093>

**Kim, L. (2010).** Persister Cells. *Annual Review of Microbiology* [En ligne], 64 (Page Consultée le 06/04/2022)  
<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.micro.112408.134306>

**Kone, KD. (2010).** Fréquence d'isolement des *Klebsiella* au laboratoire des bactériologies CVD du CHU Gabriel Toure de 2002 a 2007 [En Ligne]. Thèse de doctorat : Pharmacie. Mali : Université de Bamako 1, 96 p. Disponible sur :  
<http://www.kenya.net/fmpos/theses/2010/pharma/pdf/10P50.pdf>  
(Page Consultée le 09/04/2022)



**Konopelski, P., Ufnal, M. (2018).** Indoles-Gut Bacteria Metabolites of Tryptophan with Pharmacotherapeutic Potential. *Current Drug Metabolism* [En ligne], 19 (10) (Page Consultée le 06/05/2022)

<http://www.eurekaselect.com/article/90050>

**Korch, SB, Henderson, TA., Hill, TM. (2003).** Characterization of the *hipA7* allele of *Escherichia coli* and evidence that high persistence is governed by (p)ppGpp synthesis. *Molecular Microbiology* [En ligne], 50 (4) (Page Consultée le 15/04/2022)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2958.2003.03779.x>

**Kwan, BW., Osbourne, DO., Hu, Y., Benedik, MJ., Wood, TK. (2015).** Phosphodiesterase DosP increases persistence by reducing cAMP which reduces the signal indole. *Biotechnology and Bioengineering* [En ligne], 112 (3) (Page Consultée le 06/04/2022)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bit.25456>

## **L**

**Lavigne, T. (2016).** Surveillance des infections nosocomiales en réanimation : intérêt d'une approche multimodale clinico-biologique et étude d'impact [En ligne]. Thèse de doctorat : Aspects Moléculaires et Cellulaires de la Biologie. France : Université de Strasbourg, 1, 154 p. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01702284/document>

**Lawlor, MS., O'Connor, C., Miller, VL. (2007).** Yersiniabactin Is a Virulence Factor for *Klebsiella pneumoniae* during Pulmonary Infection. *Infection and Immunity* [en ligne], 75 (3) (Page Consultée le 11/04/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1828572/pdf/0372-06.pdf>

**Lee, JH., Kim, YG., Gwon, G., Wood, TK., Lee, J. (2016).** Halogenated indoles eradicate bacterial persister cells and biofilms. *AMB Express* [En ligne], 6 (1) (Page Consultée le 27/04/2022)

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5138170/pdf/13568\\_2016\\_Article\\_297.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5138170/pdf/13568_2016_Article_297.pdf)

**Lee, JH., Wood, KT., Lee, J. (2015).** Roles of indole as an interspecies and interkingdom signaling molecule. Trends in Microbiology [En ligne], 23 (11) (Page Consultée le 27/04/2022)

[https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(15\)00177-8?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X15001778%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(15)00177-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X15001778%3Fshowall%3Dtrue)

**Le Heurt, M., Gomila, H., Girot, S., Rafaoui, MJ. (2002).** Nouveau cahiers de l'infirmière : Hygiène. Paris : Masson. 224 p

**Le Minor, L., Véron, M. (1989).** Bactériologie médicale. Paris : Médecine-Sciences Flammarion. 1107 p

**Lewis, K. (2010).** Persister cells. Annual review of microbiology [En ligne], 64 (Page Consultée le 17/04/2022)

[https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.micro.112408.134306?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.micro.112408.134306?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)

**Lin, TL., Lee, CZ, Hsieh, PF, Tsai, SF, Wang, JT. (2008).** Characterization of integrative and conjugative element ICE*KpI*-associated genomic heterogeneity in a *Klebsiella pneumoniae* strain isolated from a primary liver abscess. Journal of Bacteriology [En ligne], 190 (2) (Page Consultée le 23/04/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2223707/pdf/1219-07.pdf>

**Liu, Z., Robinson, JT., Sun, X., Dai, H. (2008).** PEGylated Nano-Graphene Oxide for Delivery of Water Insoluble Cancer Drugs. J Am Chem Soc [En ligne], 130 (33) (Page Consultée le 06/04/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597374/pdf/nihms60152.pdf>

**Lu, Y., Wan, W., Li, L., Sun, P., Liu, G. (2021).** Synthesis of a reusable composite of graphene and silver nanoparticles for catalytic reduction of 4-nitrophenol and performance as anti-colorectal carcinoma. *Journal of Materials Research and Technology* [En ligne], 12 (Page Consultée le 10/05/2022)

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2238785421003203?token=70767625006F77479CFDB4CB0B153F82B4B0676F360DF5BBAC88B70C04C9F9CD8186A5AB600CEEB7072E087922424A6C&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220524200120>

## **M**

**Madi, S., Djema, K. (2019).** Isolement et caractérisation des bactéries multirésistantes impliquées dans les infections nosocomiales et l'environnement hospitalier au niveau de l'hôpital de LAKHDARIA. Mémoire Master Recherche : Microbiologie Appliquée. Bouira : Université Akli Mohand Oulhadj, 56p.

**Mahi, A. (2006).** L'effet de deux plantes médicinales (*Nigella sativa L.* et *Salvia Officinale L.*) sur les bactéries responsables des infections urinaires [En ligne]. Mémoire Master Recherche : Valorisation Des Substances Naturelles Végétales. Mostaganem : Université Abdelhamid Ibn Badis 1, 82 p. Disponible sur :

<http://e-biblio.univ-mosta.dz/bitstream/handle/123456789/7262/MAHI%20EL%20ALIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Page Consultée le 31/03/2022)

**McLaughlin, HP., Bugrysheva, J., Sue, D. (2020).** Optical microscopy reveals the dynamic nature of *B. pseudomallei* morphology during  $\beta$ -lactam antimicrobial susceptibility testing. *BMC Microbiology* [En ligne], 20 (209) (Page Consultée le 29/03/2022)

<https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12866-020-01865-w.pdf>

**Metaane, S. (2018).** Bactéries persistantes: vers un nouvel angle d'attaque dans la thérapie antimicrobienne ? [En ligne]. Thèse de doctorat : Pharmacie. France : Université de Rennes 1, 120 p. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02149939/document>

**Meyrier, A. (1985).** Les infections de l'appareil urinaire. Paris : Médicales Merck Sharp & Dohme-Chibret. 226 p

**Moldoveanu, AL., Rycroft, JA., Helaine, S. (2021).** Impact of bacterial persisters on their host. *Current Opinion in Microbiology* [En ligne], 59 (Page Consultée le 16/03/2022)  
<https://sci-hub.st/https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.07.006>

**Munger, AK. (2013).** Amélioration du dépistage des méningites bactériennes chez les personnes âgées en médecine générale. Thèse de doctorat [En Ligne] : Médecine générale. Paris: Université Paris Diderot, 1, 61 p. Disponible sur :  
[http://www.bichat-larib.com/publications.documents/4119\\_THESE.pdf](http://www.bichat-larib.com/publications.documents/4119_THESE.pdf)  
(Page Consultée le 03/04/2022)

## N

**Naji Aziz Al-Timimi, S. (2021).** Persistence and Filaments Formation in *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates. Thèse de doctorat : Science in Biology / Microbiology. Iraq : Université al-Mustansiriyah, 113 p.

**Nauciel, C., Vildé, JL. (2005).** Bactériologie médicale. Paris : Elsevier/Masson. 258 p. – (Abrégé connaissances et pratique)

**Nierman, WC., Yu, Y., Losada, L. (2015).** The In Vitro Antibiotic Tolerant Persister Population In *Burkholderia pseudomallei* is Altered by Environmental Factors. *Frontiers in microbiology* [En ligne], 6 (1338) (Page Consultée le 04/03/2022)  
<https://www.readcube.com/articles/10.3389/fmicb.2015.01338>

## O

**Oancea, S., Stoia, M. (2010).** Antibiotic resistance of bacterial pathogens : the magnitude of the problem from two perspectives - Romanian and worldwide. *Romanian Biotechnological Letters* [en ligne], 15 (5),(Page Consultée le 31/03/2022)  
<http://www.rombio.eu/rbl5vol15/1%20review%20Simona%20Oancea.pdf>

**Ochman, H., Lawrence, JG., Groisman, EA. (2000).** Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation. *Nature* [en ligne], 405 (Page Consultée le 15/03/2022)

<https://www.nature.com/articles/35012500>

## **P**

**Paczosa, MK., Mecsas, J. (2016).** *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [En ligne], 80 (3)

(Page Consultée le 26/03/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981674/pdf/zmr629.pdf>

**Paolozzi, L., Liébart, JC. (2015).** *Microbiologie*. Paris : Dunod. 456 p. – (Sciences sup)

**Perry, JJ., Staley, JJ., Lory, S. (2004).** *Microbiologie: Cours et questions de révisions*. Paris : Dunod. 880 p.–(Sciences sup)

**Paterson, DL., Bonomo, RA. (2005).** Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases : a Clinical Update. *Clinical Microbiology Reviews* [en ligne], 18 (4) (Page Consultée le 29/03/2022)

<https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005>

**Podschun, R., Ullmann, U. (1998).** *Klebsiella* spp. As Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clinical Microbiology Reviews* [En Ligne], 11 (4) (Page Consultée le 28/03/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88898/pdf/cm000589.pdf>

**Pokra, M., Sharma, DK., Mehta, P., Verma, HR., Pundir, S., Rana, J., Kulmi, D. (2016).** Its Alarming, *Klebsiella* spp. Towards Multidrug Resistance. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* [En Ligne], 5 (6) (Page Consultée le 20/03/2022)

<https://www.ijcmas.com/5-6-2016/Manish%20Pokra,%20et%20al.pdf>

**Prescott, LM., Harley, JP., Klein, DA. (1996).** *Microbiologie*. Bruxelles : de Boeck Wermoel S.A. 1014 p.

## Q

**Qu , Y., Dai, C., Zhang, X., Ma, Q. (2019).** [A new interspecies and interkingdom signaling molecule-Indole]. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao [En ligne], 35 (11) (Page Consultée le 03/05/2022)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814363/>

## R

**Ravat, F., Jault, P., Gabard, J. (2015).** Bactériophages et Phagothérapie : Utilisation de Virus Naturels pour Traiter Les Infections Bactériennes. Annals of Burns and Fire Disasters [En ligne], 28 (1) (Page Consultée le 14/06/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665175/pdf/Ann-Burns-and-Fire-Disasters-28-13.pdf>

**Rheima, AM., Mohammed, MA., Jaber SH, Hameed, SA. (2019).** Synthesis of Silver Nanoparticules Using The UV-Irradiation Technique in an Antibacterial Application. Journal of Southwest Jiaotong University [En ligne], 54 (5) (Page Consultée le 09/05/2022)

<http://jsju.org/index.php/journal/article/download/392/388>

**Rotem, E., Loinger, A., Ronin, I., Levin-Reisman, I., Gabay, C., Shores, N., Biham, O., Balaban, NQ. (2010).** Regulation of phenotypic variability by a threshold-based mechanism underlies bacterial persistence. Proceedings of the National Academy of Sciences [En ligne], 107 (28) (Page Consultée le 11/04/2022)

<https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.1004333107>

## S

**Samou Fotso, HS. (2005).** Les Infections Nosocomiales Dans Le Service De Chirurgie «B» De L'Hôpital Du Point G. [En ligne]. Thèse de doctorat : Médecine. Mali : Université du Mali, 106 p. Disponible sur :

<http://www.keneya.net/fmpos/theses/2005/med/pdf/05M49.pdf>

(Page Consultée le 20/03/2022).

**Sekhri, AN. (2011).** Fréquence et marqueurs épidémiologiques de *Klebsiella pneumoniae* dans les services à haut risque infectieux au niveau du CHU Benbadis de Constantine. Thèse de doctorat : Microbiologie. Constantine: Université Mentouri de Constantine, 187 p.

**Shaik, G., Sujatha, N., Mehar, SK. (2014).** Medicinal plants as source of antibacterial agents to counter *Klebsiella pneumoniae*. Journal of Applied Pharmaceutical Science [En Ligne], 4 (01) (Page Consultée le 09/04/2022)

[https://www.japsonline.com/admin/php/uploads/1172\\_pdf.pdf](https://www.japsonline.com/admin/php/uploads/1172_pdf.pdf)

**Shen, JP., Chou, CF. (2016).** Morphological plasticity of bacteria-Open questions.

BIOMICROFLUIDICS [En ligne], 10 (3) (Page Consultée le 28/03/2022)

<https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC4902820&blobtype=pdf>

**Shin, J., Magar, KBS., Lee, J., Kim, KS., Lee, YR. (2019).** Design, synthesis, and discovery of novel oxindoles bearing 3-heterocycles as species-specific and combinatorial agents in eradicating *Staphylococcus* species. Scientific Reports [En ligne], 9 (8012) (Page Consultée le 09/05/2022)

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6746789/pdf/41598\\_2019\\_Article\\_44304.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6746789/pdf/41598_2019_Article_44304.pdf)

**Singleton, P. (2005).** Bactériologie: Pour la médecine, la biologie et les biotechnologies. Paris : Dunod. 542 p. – (Sciences sup)

**Sirot, D. (1995).** Extended-spectrum plasmid-mediated  $\beta$ -lactamases. Journal of Antimicrobial Chemotherapy [en ligne], 36 (Page Consultée le 30/03/2022)

[https://academic.oup.com/jac/article-abstract/36/suppl\\_A/19/707962](https://academic.oup.com/jac/article-abstract/36/suppl_A/19/707962)

**Song, S., Wood, TK. (2020).** ppGpp ribosome dimerization model for bacterial persister formation and resuscitation. Biochemical and biophysical research communications [En ligne], 523(2) (Page Consultée le 19/03/2022)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X20301777?via%3Dihub>

## T

**Tang, LM., Chen S., Hsu, WC., Chen CM. (1997).** *Klebsiella meningitis* in Taiwan: an overview. *Epidemiology and infection* [en ligne] 119 (2), (Page Consultée le 07/04/2022).

<https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/A4399ABE401129920CD4C930B0C1ED5E/S0950268897007930a.pdf/div-class-title-klebsiella-meningitis-in-taiwan-an-overview-div.pdf>

**Tindall, BJ., Sutton, G., Garrity, GM. (2017).** *Enterobacter aerogenes* Hormaeche and Edwards 1960 (Approved Lists 1980) and *Klebsiella mobilis* Bascomb et al. 1971 (Approved Lists 1980) share the same nomenclatural type (ATCC 13048) on the Approved Lists and are homotypic synonyms, with consequences for the name *Klebsiella mobilis* Bascomb et al. 1971 (Approved Lists 1980). *INTERNATIONAL JOURNAL OF SYSTEMATIC AND EVOLUTIONARY MICROBIOLOGY* [En Ligne], 67 (2) (Page Consultée le 20/03/2022)

[https://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/ijsem/67/2/502\\_ijsem001572.pdf?expires=1650206887&id=id&acname=guest&checksum=4FAE4BDA8322D9CBDC3CECF0D01A3252](https://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/ijsem/67/2/502_ijsem001572.pdf?expires=1650206887&id=id&acname=guest&checksum=4FAE4BDA8322D9CBDC3CECF0D01A3252)

**Tortora, GJ., Funke, BR., Case, CL. (2003).** *Introduction à la microbiologie*. Saint-Laurent {Québec} : Editions du Renouveau Pédagogique. 945 p.

**Tsogli, ES. (2018).** *Abcès hépatique à pyogène*. Cas clinique didactique [en ligne], 24 (1) (Page consultée le 11/04/2022)

[https://www.jle.com/download/met-311466-37627-abces\\_hepatique\\_a\\_pyogene-a.pdf](https://www.jle.com/download/met-311466-37627-abces_hepatique_a_pyogene-a.pdf)

## V

**Van den Bergh, B., Fauvart, M., Michiels, J. (2017).** Formation, physiology, ecology, evolution and clinical importance of bacterial persisters. *FEMS Microbiology Reviews* [En ligne], 41 (3) (Page Consultée le 19/03/2022)

<https://academic.oup.com/femsre/article/41/3/219/2996587>



**Veyssier, P., Domart, Y. Liebbe, AM. (1996).** infections nosocomiales. Paris, Milan, Barcelone : Masson, DL. 158 p. – Abrégés (Paris. 1971) ; 1996

**Vildé, JL., Mangin, P. (2002).** Infections urinaires nosocomiales de l'adulte [En Ligne]. Conférence de consensus Co organisé par la Société de Pathologie Infectieuse de La Langue Française (SPILF) et l'Association Française d'Urologie (AFU), 27/11/2002, Institut Pasteur (Paris), 13 p. Disponible sur :

<https://www.yumpu.com/fr/document/read/26275861/infections-urinaires-nosocomiales-de-ladulte-infectiologie/10> (Page Consultée le 31/03/2022).

**Vock, I., Tschudin-Sutter, S. (2019).** Persisting intrahospital transmission of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and challenges for infection control. *Infection Control & Hospital Epidemiology* [En ligne], 40 (8) (Page Consultée le 06/04/2022).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31184564/>

**Vorkaufers, S. (2011).** Les Infections urinaire communautaires bactérienne de l'adulte : Prise en charge diagnostique et thérapeutique [En Ligne]. Thèse de doctorat : Médecine Générale. France : Université Henri Poincaré, Nancy 1, 102 p. Disponible sur :

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733536/document> (Page Consultée le 31/03/2022).

## W

**Wang, L., Hu, C., Shao, L. (2017).** The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *International Journal of Nanomedicine* [En ligne], 12 (Page Consultée le 09/05/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5317269/pdf/ijn-12-1227.pdf>

**Wei, YQ., Bi, DX., Wei, DQ, Ou ,HY .(2016).** Prediction of Type II Toxin-Antitoxin Loci in *Klebsiella pneumoniae* Genome Sequences . Original Research Article [En ligne], 8 (2) (Page Consultée le 19/03/2022)

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12539-015-0135-6>

## Y

**Yang, QE., Walsh, TR. (2017).** Toxin-antitoxin systems and their role in disseminating and maintaining antimicrobial resistance. *FEMS Microbiology Reviews* [En ligne], 41 (3) (Page Consultée le 17/04/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5812544/pdf/fux006.pdf>

**Yang, Q., Jia, X., Zhou, M., Zhang, H., Yang, W., Kudinha, T., Xu, Y. (2020).** Emergence of ST11-K47 and ST11-K64 hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in bacterial liver abscesses from China : a molecular, biological, and epidemiological study. *Emerging Microbes and Infections* [En ligne], 9 (1) (Page Consultée le 28/03/2022)

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7034084/pdf/TEMI\\_9\\_1721334.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7034084/pdf/TEMI_9_1721334.pdf)

**Yeh, KM., Kurup, A., Siu , LK., Koh, YL., Fung, CP., Lin, JC., Chen, TL., Chang FY., Koh, TH. (2007).** Capsular Serotype K1 or K2, Rather than magA and rmpA, Is a Major Virulence Determinant for *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess in Singapore and Taiwan. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY* [En ligne], 45 (2) (Page Consultée le 17/04/2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1829066/pdf/1150-06.pdf>

**Yu, J., Liu, Y., Yin, H., Chang, Z. (2019).** Regrowth-delay body as a bacterial subcellular structure marking multidrug-tolerant persisters. *Cell discovery* [En ligne], 5 (1) (Page Consultée le 10/03/2022)

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6341109/pdf/41421\\_2019\\_Article\\_80.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6341109/pdf/41421_2019_Article_80.pdf)

**Yougbaré, S., Mutalik, C., Okoro, G., Lin, IH ., Krisnawati, DI., Jazidie, A., Nuh, M., Chang, CC., Kuo, TR. (2021).** Emerging Trends in Nanomaterials for Antibacterial Applications. *International Journal of Nanomedicine* [En ligne], 16 (Page Consultée le 09/05/2022)

[https://pdfs.semanticscholar.org/b0fb/0884c4886bac2fa601a3f304b88ea12c60a7.pdf?\\_ga=2.169592293.558506049.1648980471-821793020.1648980471](https://pdfs.semanticscholar.org/b0fb/0884c4886bac2fa601a3f304b88ea12c60a7.pdf?_ga=2.169592293.558506049.1648980471-821793020.1648980471)

## **Z**

**Zender, H., Olivier, P., Genné, D. (2009).** Méningites bactériennes communautaires aiguës chez l'adulte. *Revue Médicale Suisse* [en ligne], 5 (220) (Page Consultée le 03/04/2020)

[https://www.revmed.ch/view/568067/4520603/RMS\\_idPAS\\_D\\_ISBN\\_pu2009-36s\\_sa02\\_art02.pdf](https://www.revmed.ch/view/568067/4520603/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2009-36s_sa02_art02.pdf)

**Zhang, YE., Bærentsen, RL., Fuhrer, T., Sauer, U., Gerdes, K., Brodersen, DE. (2019).**

(p) ppGpp regulates a bacterial nucleosidase by an allosteric twodomain switch. *Molecular cell* [En ligne], 74(6) (Page Consultée le 26/03/2022)

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1097-2765%2819%2930260-6>

## Webographie

(1) **Stéphanie Paicheler.** Passeport Santé : (Infection nosocomiale: cause, mode de transmission, symptômes) [En ligne] (Page Consultée le 12/04/2022)

[Infection nosocomiale : cause, mode de transmission, symptômes \(passeportsante.net\)](https://passeportsante.net)

(2) **Canada.ca.** Fiche Technique Santé-Sécurité : Agent Pathogène- *Klebsiella spp* [En Ligne] (Page Consultée le 04/04/2022).

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/klebsiella.html>

(3) **Daniela Varela.** Colonies de *Klebsiella pneumoniae* (sans date) [photo] In : Pintrest. Disponible sur : <<https://pin.it/Ur8n2yO>> (Consulté le 09/04/2022)

(4) **Bruno Housset.** Les pneumonies nosocomiales. Fondation du Souffle [En Ligne] (Page Consultée le 02/04/2022).

<https://www.lesouffle.org/poumons-sante/maladies-du-poumon/pneumonie/les-pneumonies-nosocomiales/>

(5) **Sanjay Sethi.** Pneumonie nosocomiales. Le manuel MSD version pour le grand public [En Ligne] (Page Consultée le 04/04/2022).

<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/pneumonie/pneumonie-nosocomiale>

(6) **HPCI :** Hygiène, prévention et contrôle de l'infection. Surveillance des bactériémies [En Ligne] (Page Consultée le 04/04/2022).

<https://www.hpci.ch/surveillance/surveillance-des-bactériémies>

(7) **Paul M. Maggio.** Septicémie et choc infectieux. Le manuel MSD version pour le grand public [En Ligne] (Page Consultée le 04/04/2022).

<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/bact%C3%A9ri%C3%A9mie-septic%C3%A9mie-et-choc-septique/septic%C3%A9mie-et-choc-infectieux>

**(8) Futura Santé.** Coronavirus : qu'est-ce que c'est ? [En Ligne] (Page Consultée le 06/05/2022).

<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-coronavirus-13502/>

**(9) Kovalenko, Alexandre.** Structure du Coronavirus. (08 septembre 2020) [Schéma] **In :** Le Journal Des Femmes. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2607859-definition-signification-famille-coronavirus-origine-nom-virus-symptome-incubation-traitement-transmission/> (Consultée le 06/05/2022)

**(10) Alain Labelle.** Comment la COVID-19 s'attaque aux poumons. Radio-Canada [En Ligne] (Page Consultée le 12/03/2022).

<https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1694193/covid-19-poumons-humains-systeme-respiratoire>

**(11) Sanofi-aventis France.** *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* (BACILLE DE FRIEDLÄNDER) [En Ligne] (Page Consultée le 12/03/2022).

<https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/klebsiella/>

**(12) Microbiologie clinique.** Test indole | Principe | Protocole | Résultats [En ligne] (Page Consultée le 10/05/2022)

<https://microbiologie-clinique.com/test-indole.html>

## Médiagraphie

**Abigtogun, F. (2021, 26 août).** Drug target exploration in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains) [Vidéo]. YouTube. [https://youtu.be/oSH8tb\\_9JmI](https://youtu.be/oSH8tb_9JmI)

**Delaere, B. (2006, 18 novembre).** Les traitements antibiotiques empiriques. [Diapositives] [En ligne](Page consulté le 18/03/2022). Disponible sur :

[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjVjty9u9D2AhXJg\\_0HHfV3DwgQFnoEACAcQAQ&url=https%3A%2F%2Fslideplayer.fr%2Fslide%2F449653%2F&usg=AOvVaw2y-lFnvedHDIEfU117IwJv](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjVjty9u9D2AhXJg_0HHfV3DwgQFnoEACAcQAQ&url=https%3A%2F%2Fslideplayer.fr%2Fslide%2F449653%2F&usg=AOvVaw2y-lFnvedHDIEfU117IwJv)

**Elmicrobiologist. (2022, 25 février).** *Klebsiella pneumoniae* شرح بالعربي (Difference between *E. coli* and *Klebsiella*) [Vidéo]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=XmLRNB-F238>

**Institut Pasteur. (2019, 10 avril).** Les antibiotiques programmables : nouvelle arme contre l'antibiorésistance [vidéo] YouTube.

<https://www.youtube.com/watch?v=dLYL1rNXBX0>

**Kassis-Chikhani, N. (2018, 19 février).** Infections nosocomiales. [Diapositives] [En ligne] (Page consulté le 18/03/2022). Disponible sur :

<https://mediasd.parisdescartes.fr/#/watch?id=oA26XFjrEcuPl>

**Le point (2020, 26 février).** Qu'est ce que le coronavirus Covid-19 [vidéo] .YouTube

<https://www.youtube.com/watch?v=G9XRpS9Nuro>

**Louapre, D. (2015, 30 octobre).** Modifier le génome avec CRISPER [vidéo] YouTube.

<https://www.youtube.com/watch?v=bYVE05egjPg>

**Microhub Plus. (2021, 18 septembre).** *Klebsiella pneumoniae* Mucoïd lactose fermenter colonies on Macconkey agar and Biochemical Tests) [Vidéo]. YouTube.

<https://youtu.be/uYgNnvgmLuY>

Année universitaire : 2021-2022

Présentées par : MAIZA Asma

MIZOU Safia

MOUSSA EMBAREK Ilhem

## Les Infections Nosocomiales à *Klebsiella pneumoniae* Multirésistante et Persistante

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en : Microbiologie Générale et Biologie Moléculaire des Microorganismes.

### Résumé :

*Klebsiella pneumoniae* est une bactérie multirésistante et persistante, responsable de multiples infections nosocomiales, une panoplie d'éléments génétiques transférables comme les éléments d'intégration et de conjugaison, les plasmides conjugatifs, les transposons, les intégrons, qui offrent à ce germe de nouveaux caractères de virulence et de résistance aux antibiotiques, tels que les enzymes 'BLSE' et 'Carbapénémases' codés par des gènes chromosomiques et plasmidiques acquis responsables de la dégradation des  $\beta$ -lactames et des carbapénèmes. La résistance aux antibiotiques est également assurée par des mutations ponctuelles ou par des gènes acquis codant pour le changement de l'affinité de l'antibiotique pour sa cible ou pour des pompes d'efflux qui le rejette, de nouveaux gènes de résistance ont été récemment acquis chez cette bactérie (*bla*<sub>OXA-48</sub>, *bla*<sub>NDM-1</sub>) et l'apparition d'une nouvelle souche en Europe résistante aux carbapénèmes nommé 'ST23'. La persistance est assurée chez *Klebsiella pneumoniae* par un mécanisme dit 'la dormance métabolique' qui se résume en un ralentissement métabolique réversible qui lui-même se fait par différents mécanismes : Toxine-antitoxine type II, le ppGpp, le système SOS, assurant l'arrêt de multiplication et de toute activité cellulaire et d'inhiber l'effet des antibiotiques qui cibles différents processus cellulaires comme : la traduction, la réplication, la transcription. *Klebsiella pneumoniae* opte également pour une forme filamenteuse qui lui permet de croître horizontalement toute en empêchant la scissiparité afin de conserver l'énergie fournit lors de la division et pouvoir se perpétuer. Ces trois phénomènes adaptatifs : la résistance, la persistance et la plasticité morphologique ont rendu l'antibiothérapie inefficace contre ce germe, de ce fait de nouvelles techniques de traitement ont été récemment innovées afin de pouvoir guérir les infections à *Klebsiella pneumoniae*.

**Mots-clés :** *Klebsiella pneumoniae*, infection nosocomiale, résistance, persistance, adaptation, techniques de traitement, virulence.

**Encadreur :** M<sup>me</sup> ALATOU Radia (Professeur – UFM Constantine).

**Examineur 1 :** M<sup>me</sup> MIHOUBI Ilhem (Professeur – UFM Constantine).

**Examineur 2 :** M<sup>me</sup> ARABET Dallel (Maître de conférence A – UFM Constantine).