

Antibiorésistance A L'amoxicilline-acide clavulanique De Klebsiella pneumoniae Impliqué Dans Les Infections Urinaires Chez La Femme A Lubumbashi.

Ndete Lusenge N.¹, Kimuni Kamona C.¹, Matala Muyansa E.¹, Mavila Mukandila N.¹, Numbi Mwema G.¹, Tshibanda Tshibangu V.¹, Ngoy Numbi M.², Ngoy Nsenga O.¹, Lunda Makonga P.¹, Mayena Kaditshi D.² Mwewa Kibi Y.¹

¹(Département De Laboratoire, Institut Supérieur Des Techniques Médicales De Lubumbashi, RD Congo)

²(Département Des sciences hospitalières, Institut Supérieur Des Techniques Médicales De Lubumbashi, RD Congo)

Résumé

Introduction : Ce phénomène, appelé antibiorésistance, est une préoccupation croissante pour la santé publique tant chez les humains que chez les animaux. Une utilisation responsable et prudente des antimicrobiens est indispensable pour préserver leur efficacité thérapeutique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. Notre étude se veut évaluer la situation actuelle de la résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique de *Klebsiella pneumoniae* impliqué dans les infections urinaires chez la femme à Lubumbashi.

Matériel et Méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive transversale qui s'étalait sur une période allant 15 janvier au 7 juin 2020. L'échantillonnage était de convenance, constitué de 79 souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées des échantillons d'urines des femmes reçues au laboratoire provincial de Lubumbashi après consentement éclairé.

Résultats : Sur les 79 échantillons analysés, nous avons obtenus 39 % (31/79) de résistance, 41 % (32/79) de sensible et 20 % (16/79) d'intermédiaire de *Klebsiella pneumoniae* à l'amoxicilline-acide clavulanique.

Conclusion : La fréquence assez élevée des cas de résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique observée dans cette étude est un problème de santé publique. Notre étude confirme que les bactéries du genre *Klebsiella* font parties des groupes des germes les plus impliqués dans le phénomène d'antibiorésistance.

Mots-clés: Antibiorésistance; Amoxicilline-acide clavulanique; Infections urinaires; Lubumbashi.

Summary

Introduction: This phenomenon, called antibiotic resistance, is a growing public health concern in both humans and animals. Responsible and prudent use of antimicrobials is essential to preserve their therapeutic efficacy. According to the World Health Organization, antibiotic resistance is one of the most serious threats to global health today. Our study aims to assess the current situation of resistance to amoxicillin-clavulanic acid of *Klebsiella pneumoniae* involved in urinary tract infections in women in Lubumbashi.

Material and methods: We carried out a cross-sectional descriptive study which spanned a period from January 15 to June 7, 2020. The sampling was of convenience, consisting of 79 strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from urine samples of women received at the Lubumbashi provincial laboratory after informed consent.

Results: Of the 79 samples analyzed, we obtained 39% (31/79) resistance, 41% (32/79) sensibility and 20% (16/79) intermediate *Klebsiella pneumoniae* to amoxicillin-clavulanic acid.

Conclusion: The relatively high frequency of cases of resistance to amoxicillin-clavulanic acid observed in this study is a public health concern. Our study confirms that bacteria of the *Klebsiella* genus are among the groups of germs most involved in the phenomenon of antibiotic resistance.

Keywords: Antibiotic resistance; Amoxicillin-clavulanic acid; Urinary tract infections; Lubumbashi.

Date of Submission: 24-01-2022

Date of Acceptance: 07-02-2022

I. Introduction

Au cours de ces dix dernières années, on a constaté la recrudescence inquiétante, dans le monde entier, de la propagation des microbes pharmaco résistants. Le traitement des principales maladies infectieuses, tuberculose, pneumonie et paludisme, devient de plus en plus difficile et onéreux, les microbes développant une résistance à un grand nombre de médicaments disponibles¹. Les antibiotiques, qui ont sauvé tant de vies humaines, risquent de devenir inefficaces en raison d'une inquiétante augmentation de la résistance des bactéries à leur rencontre et de la raréfaction des nouveaux produits commercialisés². Les résistances de plus en plus fréquentes rencontrées chez les bactéries posent des difficultés et parfois des impasses en thérapeutique humaine³. L'efficacité de l'antibiotique dépend d'au moins trois facteurs : la quantité d'antibiotique au contact de la cible, l'affinité de l'antibiotique pour la cible et la production d'enzymes inactivant l'antibiotique. Ces facteurs sont responsables soit d'une résistance naturelle, et donc présents chez toutes les souches de l'espèce, soit d'une résistance acquise par certaines souches, suite à l'apparition de mutations chromosomiques ou à l'acquisition de matériel génétique tels que des plasmides, des transposons ou des intégrons. Les deux mécanismes de « fabrication » de bactéries résistantes pathogènes sont, soit un mécanisme direct avec sélection de bactéries résistantes au sein du foyer infectieux, soit un mécanisme indirect par sélection de bactéries résistantes au sein des flores commensales⁴. De nombreuses infections, comme la pneumonie, la tuberculose et les infections urinaires sont devenues plus difficiles à traiter face à la perte d'efficacité des antibiotiques utilisés pour les combattre. Parallèlement à l'utilisation massive d'antimicrobiens en santé humaine et animale ces dernières décennies, le monde fait face à une accélération de l'émergence de la résistance à ces antimicrobiennes. Les bactéries résistantes les plus souvent signalées sont *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*, suivies de *Salmonella spp*⁵. Les infections urinaires représentent une part importante de cause d'infections bactériennes en ville. La résistance aux antibiotiques est de plus en plus fréquente. Il est important de connaître les facteurs de risques d'infection à bactéries résistantes aux antibiotiques, afin de guider le choix du traitement. L'amoxicilline est un antibiotique β -lactamine bactéricide de la famille des aminopénicillines indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles, produit par culture des champignons de l'espèce *Penicillium chrysogenum*, couplée à une hémi synthèse. Les β -lactamines sont les antibiotiques de première ligne dans le traitement des infections causées par les entérobactéries. Cependant, dès le début de leur utilisation de masse dans les années 1940, leur efficacité a été confrontée à la production d'enzymes les inactivant : les β -lactamases⁶. L'acide clavulanique est un inhibiteur de β -lactamase, administré conjointement avec certaines pénicillines (telles que l'amoxicilline) afin d'en élargir le spectre. Il s'agit d'une β -lactamine dont l'activité antibiotique est très faible, mais sa liaison avec les β -lactamases est irréversible. C'est une substance naturellement produite par les bactéries de l'espèce *Streptomyces clavuligerus*. L'acide clavulanique est utilisé sous forme de clavulanate de potassium. Il est un puissant inhibiteur des β -lactamases à sérine active (pénicillinases plasmidiques (type TEM) ; des pénicillinases chromosomiques ; des céphalosporinases chromosomiques). L'association amoxicilline-acide clavulanique est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS ; elle est commercialisée sous les noms d'Augmentin, de Ciblor, mais également sous de nombreuses formes génériques¹. Le genre *Klebsiella* a été nommé par Trevisan en 1887 pour honorer Klebs Edwin, un microbiologiste Allemand du 19^{ème} siècle. Ce sont des entérobactéries qui ont un métabolisme fermentaire particulier, c'est-à-dire qui produisent de l'acétoïne (elles sont dites VP+, c'est-à-dire réaction de Voges-Proskauer positive)⁷. Espèce commensale des voies aériennes supérieures et du tube digestif, *Klebsiella* provoque des infections urinaires (5 % des infections en ville) et des surinfections des bronches chez les bronchitiques chroniques, voire des abcès du poumon. L'espèce type est *Klebsiella pneumoniae*, connue autre fois sous le nom de pneumobacille de Friedlander. Le *Klebsiella pneumoniae* possède naturellement un gène codant pour une pénicillinase chromosomique qui lui confère une résistance à bas niveau aux pénicillines (amino-, carboxy- et uréido- pénicillines). Cette pénicillinase est sensible à l'action des inhibiteurs (acide clavulanique, tazobactam). Ainsi, le phénotype sauvage de *Klebsiella pneumoniae* est sensible aux associations amoxicilline + acide clavulanique ainsi qu'à l'ensemble des céphalosporines. Le *Klebsiella pneumoniae* a toujours joué un rôle majeur dans l'apparition et/ou la dissémination des mécanismes de résistance, en particulier vis-à-vis des β -lactamines. Ainsi, dans les années 1970, ces bactéries ont été pionnières pour les résistances aux aminosides. A partir des années 1980, il a largement contribué à la dissémination hospitalière des β -lactamases à spectre étendu (BLSE) qui leur confèrent une résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G). Plus récemment, cette espèce occupe une position importante dans l'émergence et la dissémination de certaines enzymes conférant la résistance aux carbapénèmes (KPC, OXA- 48). Lorsque l'on fait un bilan des nouvelles β -lactamases décrites depuis 1983, *Klebsiella pneumoniae* est dans 80% des cas l'hôte chez qui ont été découvertes ces nouvelles enzymes (de type TEM, SHV, CTX-M ou de la classe C)^{8, 9, 10}. En 2019 à Marrakech au Maroc, ILYASS ES-SAOUDY dans son étude sur le Profil bactériologique des infections urinaires à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, a observé une fréquence de 55,2% (179/324) de cas de résistance du *Klebsiella pneumoniae* à l'association amoxicilline-acide clavulanique¹¹. HASSAINE SAMIYA en 2012-2013, dans son étude sur la résistance de

Klebsiella pneumoniae aux antibiotiques au niveau du CHU de Tlemcen en Algérie, a observé 23,8% cas de résistance à l'amoxicilline/acide clavulanique¹². Les études menées par Moustapha TOUTOU SISSOKO en 2006 au Mali, sur les infections urinaires à Bamako : Aspects épidémiologiques, bactériologiques et cliniques, a révélé 30,3% de cas de résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique, soit 27 sur 89 souches de *Klebsiella* analysés¹³. Compte tenu des arguments évoqués ci-haut, il nous a semblé utile de mener une étude sur l'antibiorésistance de *Klebsiella pneumoniae* face à l'association amoxicilline-acide clavulanique, qui fait partie des antibiotiques largement utilisés à Lubumbashi pour le traitement d'infections urinaires chez la femme.

II. Matériel et méthodes

C'est une étude descriptive transversale réalisée au laboratoire provincial de Lubumbashi dans la province du Haut-Katanga en République Démocratique du Congo qui s'étalait sur une période allant du 15 janvier au 7 juin 2020.

L'échantillonnage était de convenance, constitué de 79 souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées des échantillons d'urines des femmes reçues dans ledit laboratoire après consentement éclairé.

La culture des urines était réalisée sur la gélose CLED (Cystine Lactose Electrolyte Déficiant) et l'identification de *Klebsiella pneumoniae* était faite à l'aide de la galerie de LEMINOR. L'antibiogramme quant à lui, était fait sur la gélose Muller Hinton par la méthode de diffusion, en utilisant les disques d'amoxicilline-acide clavulanique chargés de 20-10µg. L'encodage et l'analyse statistique des données étaient faites avec Excel 2016 et SPSS 23.

III. Résultats

Tableau n°1 montre que sur les 79 femmes dont l'urinoculture avait révélé la présence de *Klebsiella pneumoniae*, la majorité provenait de la commune de Lubumbashi (44,3%) et se retrouvait dans la tranche d'âges 25-45 ans (54,4%), avec une moyenne d'âges de $34,2 \pm 11,1$ ans et comme âges extrêmes de 16 à 76 ans.

Tableau n°1 : Répartition des effectifs selon l'âge et la provenance

Variables	Effectifs (n=79)	%
Ages (ans) :		
Inferieur 25	20	25,3
25 - 45	43	54,4
Supérieur 45	16	20,3
Provenance (commune) :		
ANNEXE	4	5,1
KAMALONDO	11	13,9
KAMPEMBA	14	17,7
KATUBA	7	8,8
KENYA	5	6,3
LUBUMBASHI	35	44,3
RUASHI	3	3,8

Tableau n°2 montre que sur les 79 échantillons analysés pour antibiogramme, nous avons observé 39 % (31/79) de résistance, 41 % de sensibilité et 20 % d'intermédiaire. (Tableau 2)

Tableau n°2 : Répartition des résultats de l'antibiogramme de *Klebsiella pneumoniae* à l'Amoxicilline-acide clavulanique

Antibiogramme	Effectifs	%
Sensible (S)	32	41
Intermédiaire (I)	16	20
Résistant (R)	31	39
Total	79	100,0

Tableaux n°3 et n°4 révèlent que la fréquence des cas de résistance la plus élevée fut observée dans la tranche d'âges inférieurs à 25 ans, soit 45,0% (9/20), et dans la commune de la KENYA, soit 60,0% (3/5).

Tableau n°3 : Répartition des résultats de l'antibiogramme selon l'âge

Tranche d'âge (ans)	S	R	I	Total
Inferieur 25	7	9 (45,0%)	4	20
25 à 45	18	16 (37,2%)	9	43
Supérieur 45	7	6 (37,5%)	3	16

Tableau n°4 : Répartition des résultats de l'antibiogramme selon la provenance

Provenance (commune)	S	R	I	Total
ANNEXE	2	1 (25,0%)	1	4
KAMALONDO	6	3 (27,3%)	2	11
KAMPEMBA	5	7 (50,0%)	2	14
KATUBA	3	3 (42,8%)	1	7
KENYA	1	3 (60,0%)	1	5
LUBUMBASHI	14	13 (37,1%)	8	35
RUASHI	1	1 (33,3%)	1	3

IV. Discussion

Parmi les sujets présentant une infection bactérienne présumée, la part de ceux ayant des bactéries résistantes à au moins un des antibiotiques les plus courants varie fortement d'un pays à l'autre, allant de 0% à 82%. Les taux de résistance à la pénicilline, médicament utilisé depuis des décennies pour traiter la pneumonie partout dans le monde, vont de 0% à 51% dans les pays ayant notifié des données. Les bactéries résistantes les plus souvent signalées sont *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*, suivies de *Salmonella spp*⁵. Le phénotype sauvage de *Klebsiella pneumoniae* est sensible aux associations amoxicilline + acide clavulanique ainsi qu'à l'ensemble des céphalosporines. Il a toujours joué un rôle majeur dans l'apparition et/ou la dissémination des mécanismes de résistance, en particulier vis-à-vis des β -lactamines. A partir des années 1980, il a largement contribué à la dissémination hospitalière des β -lactamases à spectre étendu (BLSE) qui leur confèrent une résistance aux céphalosporines de 3ème génération (C3G). La résistance bactérienne aux β -lactamines est due principalement à la production d'enzymes (β -lactamases)¹⁴. Les β -lactamases constituent le mécanisme de résistance principal des bacilles à gram négatif¹⁵.

Les résultats de notre étude montrent que la fréquence de la résistance de *Klebsiella pneumoniae* à l'association amoxicilline-acide clavulanique était de l'ordre de 39 %. Un taux beaucoup plus important a été retrouvé dans une étude marocaine d'ILYASS ES-SAOUDY qui a observé 55,2% (179/324) de cas de résistance du *Klebsiella pneumoniae* à l'association amoxicilline-acide clavulanique¹¹. Par contre des études réalisées en 2006 et 2013 ont présenté des résultats inférieurs à nos observations, notamment 30,3% cas de résistance de *Klebsiella pneumoniae* à l'amoxicilline/acide clavulanique par Moustapha TOUTOU SISSOKO en 2006 au Mali¹³ et de 23,8% par HASSAINE SAMIYA en 2013 en Algérie¹².

Notre étude confirme que les bactéries du genre *Klebsiella* font partie des groupes des germes les plus impliqués dans le phénomène d'antibiorésistance tel qu'évoquer par l'OMS.

V. Conclusion

En effet, l'antibiorésistance est devenue l'une des principales causes de mortalité dans le monde, en remettant en question la capacité à soigner les infections, même les plus courantes, que ce soit en médecine de ville, hospitalière ou vétérinaire. Le *Klebsiella pneumoniae* a toujours joué un rôle majeur dans l'apparition et/ou la dissémination des mécanismes de résistance, en particulier vis-à-vis des β -lactamines. Les infections à *Klebsiella pneumoniae* et surtout des souches productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) représentent une cause importante de morbidité et de mortalité en milieu hospitalier. La fréquence obtenue doit être un signal fort pour les autorités en charge de la santé dans notre milieu, ainsi que pour toute la population.

Bibliographie

- [1]. OMS (2000), Médicaments Essentiels : le Point, Le Point No 28 & 29, 2000.
- [2]. CARLET J., RAMBAUD C., PULCINI C. Alliance contre les bactéries multirésistantes : sauvons les antibiotiques ! Alliance against MDRO: Safeguarding antibiotics. Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation 31(2012) 704-708.
- [3]. CAVALLO J-D., R. FABRE R., JEHL F., RAPP C., GARRAB E. Bétalactamines. EMC-Maladies Infectieuses 1 (2004) 129-202.
- [4]. ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques », Diffusé en Novembre 2013- www.ansm.sante.fr
- [5]. OMS. Niveaux élevés de résistance aux antibiotiques dans le monde, GLASS : Communiqué de presse du 29 janvier 2018, BANGKOK. www.who.int
- [6]. RUPPE E. Épidémiologie des β -lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. Doi : 10.1016/j.antib.2010.01.003. Vol 12 - N° 1. P. 3-16.

- [7]. MIRABAND MI. Résistance des Entérobactéries à la bêta-lactamases à spectre élargi en pédiatrie en 1996 Thèse de doctorat en médecine .université de Genève. Faculté de médecine. Section de médecine département de Pédiatrie, 2003. p10- 20.
- [8]. A. FRANÇOIS, H. BRANDSTÄTTER, A.-C. BRECHET, A. HUTTNER. Infections urinaires – HUG – DMCPRU – Service de médecine de premier recours – 2013.
- [9]. DIALEK-DAVENET, S. MARCONE, E. LEFLAN-GUBOUT, V. LAVIGE, JP, BERF, MOREAU, R, AND NICOLAS-CHANDIE, MH. In vitro selection of rand sox R mutants Overexpressing efflux systemeses by fluoroquinolones as well as cefoxitin in Klebsiella pneumonia. Agents chemother, 2011.
- [10]. HAYATE MRICH. Profil de l'antibiorésistance de l'infection urinaire nosocomiale en urologie expérience du service d'urologie CHU Mohammed VI, Thèse N°103, Université CADI AYYAD, 2018, Maroc.
- [11]. ILYASS ES-SAOUDY. Profil bactériologique des infections urinaires à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech Thèse N°237, Université CADI AYYAD, 2019, Maroc.
- [12]. HASSAINE SAMIYA. Etude de la résistance de Klebsiella pneumoniae aux antibiotiques au niveau du CHU de Tlemcen, Mémoire de Master en Biologie, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, 2013, Algérie.
- [13]. Moustapha TOUTOU SISSOKO. Infections urinaires à Bamako : Aspects épidémiologiques, bactériologiques et cliniques, Thèse, Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie, université de Bamako, 2006, Mali.
- [14]. ARLET G., PHILIPPON A. Les nouvelles β -lactamases à l'aube du troisième millénaire. Revue Française des laboratoires, avril 2003, N°352.
- [15]. PHILIPPON A. & ARLET G. β -Lactamases de bacilles à Gram négatif : le mouvement perpétuel ! Ann Biol Clin 2006 ; 64 (1) : 37-51.

Ndete Lusenge N, et. al. "Antibiorésistance A L'amoxicilline-acide clavulanique De Klebsiella pneumoniae Impliqué Dans Les Infections Urinaires Chez La Femme A Lubumbashi." *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 17(1), (2022): pp. 34-38.