

ARTICLE ORIGINAL

Évolution de la résistance aux carbapénèmes chez *Klebsiella pneumoniae* au centre hospitalo-universitaire Sahloul

Evolution of carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* at Sahloul University Hospital

Samar Dga¹
 Farah Azouzi^{1,2}
 Hela Ghali^{1,3}
 Samah Boughattas^{4,5}
 Lamia Tilouche^{4,5},
 Soumaya Ketata^{4,5}
 Yomna Ben Lamine^{4,5}
 Houyem Laatiri^{1,3}
 Abdelhalim Trabelsi^{4,5}

- 1 Faculté de médecine de Sousse (Tunisie), Université de Sousse
- 2 Laboratoire de Microbiologie CHU Farhat Hached Sousse Tunisie, LR20SP06, Faculté de Médecine de Sousse Tunisie, Université de Sousse, Sousse 4003, Tunisia.
- 3 Département de médecine préventive et communautaire, CHU Sahloul de Sousse, Tunisie
- 4 Laboratoire de Microbiologie, CHU Sahloul de Sousse, Tunisie
- 5 Faculté de pharmacie de Monastir, Université de Monastir, Tunisie

Auteur correspondant :

Dr Farah Azouzi

Adresse courriel :

azouzi.farah@famso.u-sousse.tn

Résumé

Introduction : L'émergence des souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes (CRKP) est devenue un problème crucial de santé publique. Notre objectif était d'étudier les caractéristiques phénotypiques et la résistance aux antibiotiques des souches CRKP.

Matériel et Méthodes : Étude transversale incluant les souches CRKP isolées au laboratoire de microbiologie du CHU Sahloul entre 2017 et 2021. L'identification bactérienne a été réalisée selon les méthodes conventionnelles et l'automate Vitek2. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST. Le test phénotypique d'inhibition par disques combinés Rosco a été utilisé pour la détection des carbapénémases.

Résultats : Au total, 335 souches de CRKP étaient isolées représentant 12,7% de toutes les souches de *K. pneumoniae* isolées au cours de l'étude. Les souches étaient principalement isolées à partir d'urines (45,4 %), suivies d'hémocultures (18,5 %). Le service post-opératoire général était le plus touché (13,7%). La distribution temporelle a révélé un pic d'incidence durant la saison chaude et humide (août-septembre). Toutes les souches étaient résistantes aux associations amoxicilline-acide clavulanique et piperacilline-tazobactam. Les taux de résistance respectifs au céfotaxime, à la ciprofloxacine et à la gentamicine étaient de 97 %, 94,8 % et 71 %. Les taux de résistance les moins élevés étaient enregistrés pour la fosfomycine 39,8% (n=99/249) et la colistine 17,3% (n=13/75). L'étude phénotypique de la résistance aux carbapénèmes a montré une co-dominance des souches productrices d'OXA-48 (35%) et de celles productrices de MBL (35%).

Conclusion: La diffusion de CRKP et l'émergence de souches productrices de métallo-β-lactamases au CHU Sahloul, nécessite la mise en place de stratégies de contrôle fiables limitant leur transmission.

Mots-clés : *Klebsiella pneumoniae*-Antibiorésistance-Carbapénémase-Épidémiologie

Abstract

Introduction : The emergence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (CRKP) strains has become a critical public health issue. Our aim was to investigate the phenotypic characteristics and antibiotic resistance of CRKP strains.

Methods : It's a descriptive retrospective study including CRKP strains isolated at the Microbiology laboratory of Sahloul Hospital between 2017 and 2021. Bacterial identification was performed using conventional methods and the Vitek2 system. Antibiotic susceptibility testing followed CA-SFM/EUCAST guidelines. Carbapenemase detection was performed using the Rosco phenotypic combined disc test.

Results : Overall, 335 CRKP isolates were identified, representing 12.7 % of all *K. pneumoniae* isolates recovered during the study. Strains were mainly isolated from urine samples (45.4 %), followed by blood cultures (18.5 %). The general postoperative ward was the most affected (13.7 %). Temporal distribution revealed a peak incidence during the hot and humid season (August-September). All strains were resistant to amoxicillin-clavulanic acid and piperacillin-tazobactam. Resistance rates to cefotaxime, ciprofloxacin, and gentamicin were 97%, 94.8 %, and 71%, respectively. The lowest resistance rates were observed for fosfomycin (39.8 %, n=99/249) and colistin (17.3 %, n=13/75). Phenotypic study of carbapenem resistance showed co-dominance of OXA-48-producing strains (35 %) and MBL-producing strains (35 %).

Conclusion: The spread of CRKP and the emergence of metallo-β-lactamase-producing strains at Sahloul University Hospital require the implementation of reliable control strategies to limit their transmission.

Keywords : *Klebsiella pneumoniae* -Antibiotic Resistance-carbapenemase-epidemiology.

INTRODUCTION

L'introduction des antibiotiques depuis la découverte de la pénicilline en 1928 a révolutionné le traitement des infections bactériennes. Parmi eux, les bêta-lactamines sont devenues la classe des antibiotiques la plus diversifiée et la plus couramment utilisée (1). Cependant, leur succès a été rapidement compromis par l'émergence de plusieurs souches bactériennes résistantes, et ce, depuis les premières utilisations de ces substances (2). L'apparition des bactéries multirésistantes (BMR), notamment des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans les années 1970 et des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) dans les années 1990, ont précédé un phénomène encore plus préoccupant : l'émergence des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRE). Ces dernières incluent des espèces naturellement présentes dans le microbiote intestinal, mais dont certaines souches ont acquis des résistances à de nombreux antibiotiques. Parmi elles, nous citons les souches d'*Enterococcus faecium* résistantes aux glycopeptides (ERG) et les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par production d'une carbapénémase (EPC) (3). Les carbapénèmes sont considérés comme des traitements de dernier recours devant des infections sévères. L'émergence des EPC peuvent donc conduire à des situations d'impasse thérapeutique avec des taux de morbidité et de mortalité plus élevés (4).

Klebsiella pneumoniae est un agent pathogène nosocomial majeur dont l'impact est considérablement aggravé par la propagation mondiale de souches résistantes. Cette résistance, qui compromet les traitements de dernier recours, entraîne une morbidité et un fardeau économique excessif pour les systèmes de santé (5, 6). La Tunisie n'a pas été épargnée par l'augmentation spectaculaire des souches de CRKP (7, 8).

C'est dans ce contexte qu'il nous a paru pertinent de réaliser cette étude afin de :

- (i) Décrire le profil épidémiologique et bactériologique des souches de *K. pneumoniae* isolées au CHU Sahloul
- (ii) de décrire l'évolution de la résistance aux carbapénèmes chez les souches de *K. pneumoniae*
- (iii) et de classer les types de carbapénémases produites par ces souches durant la période d'étude.

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude transversale incluant les souches de KRC isolées au laboratoire de microbiologie du CHU Sahloul sur une période de 5 ans allant du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2021 et portant sur toutes les

souches de *K. pneumoniae* non redondantes, qui ont été isolées chez des patients hospitalisés aux différents services de l'hôpital (Services internes et consultations externes). Nous avons exclu les souches considérées doublons (souches de même phénotype provenant du même site de prélèvement chez le même patient durant le même épisode infectieux).

Recueil des données: La collecte des données a été effectuée à partir des logiciels informatiques de gestion du laboratoire. Les informations exploitées sont les suivantes : Le sexe du patient, la date du prélèvement, le service d'origine, les antibiotiques testés et le profil de sensibilité à ces antibiotiques.

Méthodes bactériologiques: L'identification bactérienne a été réalisée selon les méthodes conventionnelles et à l'aide de la carte d'identification des bacilles à Gram négatif (GN) de l'automate Vitek2® (bioMérieux, France). L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été également effectuée à l'aide du VITEK 2 en utilisant les cartes AST-N 357 selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST de l'année en cours. La détection des carbapénémases a été réalisée pour les souches de KRC collectées en 2021, à l'aide de test phénotypique d'inhibition par disques combinés : KPC/MBL and OXA-48 Confirm Kit Rosco Diagnostica®. Il s'agit d'une méthode de diffusion en milieu gélosé utilisant des comprimés contenant ou non des molécules spécifiquement inhibitrices de bêta-lactamases. Un disque de chaque type est placé sur une gélose de Mueller-Hinton, inoculée par une suspension bactérienne équivalente à 0,5 McFarland, tout en veillant à laisser suffisamment d'espace entre les comprimés pour permettre une mesure correcte des zones d'inhibition. La mesure des diamètres des zones d'inhibition a été réalisée après une période d'incubation à 35±1°C pendant 18±2 heures (nuit). L'interprétation des résultats a été basée sur la comparaison de la différence de diamètre entre le disque de méropénème et chacun des disques méropénème associé à un inhibiteur, selon l'algorithme d'interprétation illustré par le tableau 1 (9).

Analyse statistique : L'analyse statistique des données a été effectuée grâce au logiciel SPSS dans sa version 26. Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquence absolue (effectifs) et relative (pourcentage). Les comparaisons des pourcentages et l'évaluation des tendances de la prévalence annuelle de la résistance aux carbapénèmes durant la période d'étude ont été réalisées à l'aide du test du chi-deux de Pearson ou, le cas échéant, du test exact de Fisher, avec un seuil de signification fixé à 0,05.

Tableau 1 : Règles d'interprétation du test KPC, MBL et OXA-48 Confirm Kit®

	MRPBO	MRPDP	MRPCX	Témocilline 30 ug	Mécanismes de résistance
MRP10	≥4 mm	≤3mm	≤3m	Variable	KPC
MRPCX	≥4 mm	-	-	-	
MRP10	<4mm	≥5mm	≤3mm	Variable	MBL
MRP10	≤3mm	≤3mm	≤3mm	≤12mm	OXA-48 ± BLSE*
MRP10	≥4 mm	≤3mm	≥5mm	≥12mm	AmpC+ pertes des porines
MRP10	≤ 3 mm	≤ 3 mm	≤ 3 mm	≥12 mm	BLSE+ pertes des porines*

MRP10 : Meropénème 10 µg, **MRPCX** : Meropénème + cloxacilline, **MRPBO** : Meropénème + acide phénylboronique, **MRPDP** : Meropénème + acide dipicolinique

* A confirmer par un test de synergie

Résultats

Au total, 2 700 souches non redondantes de *K. pneumoniae* ont été isolées entre 2017 et 2021. La résistance aux carbapénèmes concernait 335 souches (12,7 %), avec

une diminution de la prévalence entre 2017 et 2019, suivie d'une augmentation sur les deux dernières années de l'étude (Figure 1).

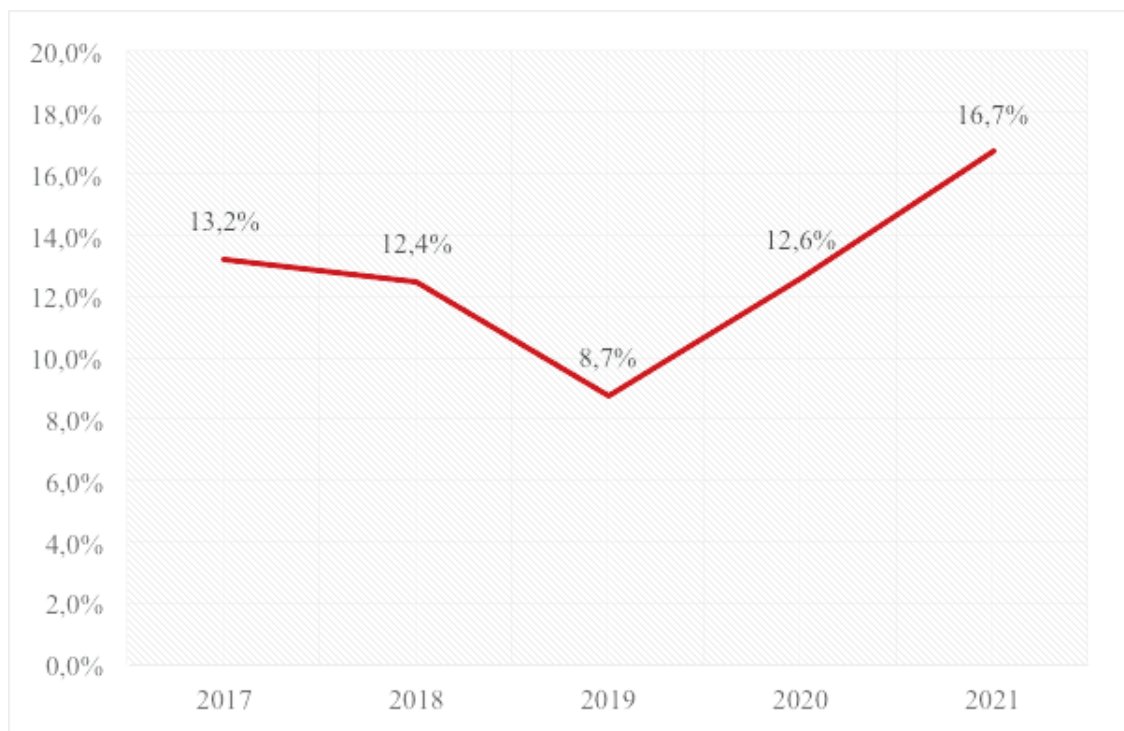


Figure 1 : Evolution annuelle de la prévalence des souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes

La population d'étude était constituée de 192 hommes (57,3 %) et 143 femmes (42,7 %) soit un sex-ratio H/F de 1,34. Parmi les patients infectés par des souches résistantes aux carbapénèmes, 4,48 % étaient des enfants (moins de 18 ans) et 95,52 % des adultes. Les souches de CRKP étaient retrouvées aussi bien dans les services internes de l'hôpital (n=270, 80,6 %) qu'au niveau des consultations externes (n=65, 19,4 %). La fréquence d'isolement des souches CRKP était variable

selon les services concernés. L'unité de soins post-opératoires était la plus touchée (13,7 %), suivie des services d'anesthésie-réanimation (9,9 %) et de néphrologie (8,4 %). Dans les consultations externes, la fréquence la plus élevée d'isolats a été observée en néphrologie (7,8 %) et en urologie (7,2 %). Les souches de CRKP étaient principalement isolées à partir d'urines (45,4 %), suivies d'hémocultures (18,5 %) (Tableau 2).

Tableau 2 : Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes selon la nature de prélèvement

Nature de prélèvement	Nombre	Pourcentage (%)
Urines	152	45,4
Hémoculture	62	18,5
Pus profond	38	11,3
Biomatériel	35	10,4
Prélèvement bronchopulmonaire	17	5,1
Biopsie-Prothèse	13	3,9
Pus superficiel	8	2,4
Prélèvements de dépistage	6	1,8
Liquides des séreuses	4	1,2
Total	335	100

La répartition de ces souches de *Klebsiella pneumoniae* dans le temps montre deux pics : un premier pic observé entre février et mars, et un second pic étendu pendant la

saison chaude et humide, entre août et septembre (p <0,05) (Figure 2).

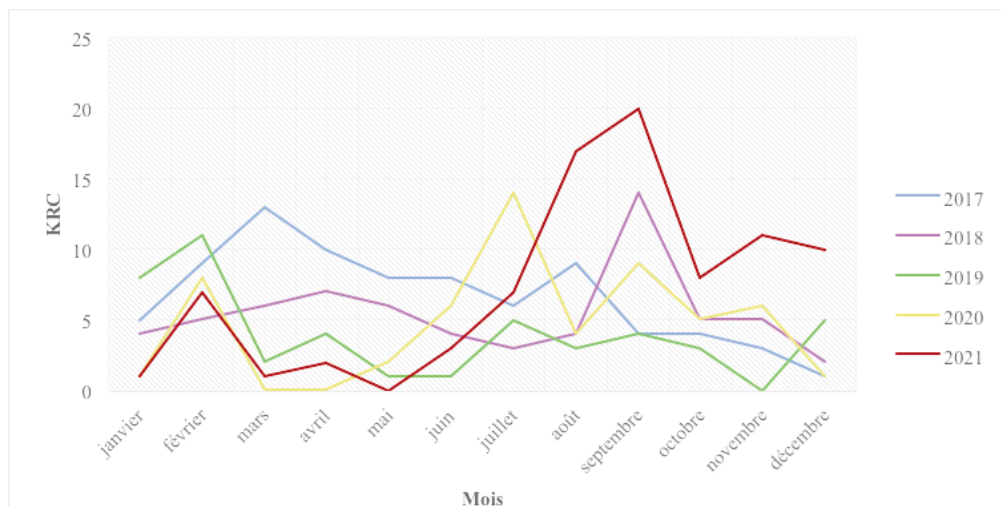


Figure 2 : Distribution saisonnière des souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes

La répartition des souches de CRKP à l'ère de COVID-19 révèle une augmentation statistiquement significative

durant cette période (Tableau 3).

Tableau 3: Tendances de la résistance aux carbapénèmes chez les souches de *Klebsiella pneumoniae* avant et pendant la période COVID

CRKP	Avant la pandémie		Pendant la pandémie		p
	OUI	201 (11,5 %)	134 (15,1 %)		
	NON	1547 (88,5 %)	752 (84,9 %)		p=0,013
	Total	1748 (100 %)	886 (100 %)		

CRKP: Carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae*

L'étude de la résistance aux antibiotiques des souches de CRKP a montré des taux de résistance de 97% au céfotaxime et de 95,7 % au ceftazidime. Quant aux carbapénèmes, on a noté un taux de résistance de 99,4% pour l'értapénème, de 74,8% pour l'imipénème et un taux de 85,7 % (n=28) pour le méropénème. Concernant les aminosides, le taux de résistance était de 71 % pour la gentamicine et de 59 % pour l'amikacine. Sur les 317 souches testées pour le cotrimoxazole, 201 (63,4 %) se sont révélées résistantes. L'ofloxacine et la ciprofloxacine ont présenté le même taux de résistance, évalué à 94,8 %. Le taux de résistance enregistré pour la fosfomycine était de 39,8 % et pour la colistine, de 17,3 % (n=13/75). Parmi ces souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes, 128 présentaient un phénotype de résistance de type XDR (Extensively drug-resistant), défini par une résistance à toutes les catégories d'antibiotiques à l'exception d'une ou deux au maximum, tandis que 56 souches étaient classées

comme pan-résistantes, c'est-à-dire résistantes à l'ensemble des catégories d'antibiotiques disponibles, y compris ceux habituellement utilisés en dernier recours. L'annexe 1 illustre l'évolution de la résistance aux antibiotiques des souches CRKP sur la période d'étude. Parmi ces souches, la résistance globale dépasse 90% pour la plupart des antibiotiques. Une augmentation significative est observée pour l'amikacine (30 % à 75,3 %, p < 0,05) et la fosfomycine (20,3 % à 70 %, p < 0,05), tandis que la gentamicine et la ciprofloxacine restent stables (p > 0,05). Les souches résistantes aux carbapénèmes étaient globalement plus résistantes aux antibiotiques que les souches de *K. pneumoniae* sensibles aux carbapénèmes, avec une différence statistiquement significative pour Amoxicilline-acide clavulanique, Pipéracilline/ tazobactam, céfoxitine, céfotaxime, ceftazidime, Amikacine, gentamicine, ofloxacine, ciprofloxacine, fosfomycine, chloramphénicol, cotrimoxazole et tigécycline (p<0,05) (Tableau 4).

Tableau 4: Taux de résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae* sensibles et résistantes aux carbapénèmes

Antibiotique	Souches sensibles aux carbapénèmes		CRKP	p	Antibiotique	Souches sensibles aux carbapénèmes		CRKP	p
	% (N)	% (N)				% (N)	% (N)		
Amoxicilline clavulanate	41,2 (n=939)	99,7 (n=329)	<0,05		Tobramycine	34,2 (n=235)	90,7 (n=98)	<0,05	
Pipéracilline/ tazobactam	32,5 (n=742)	100 (n=330)	<0,05		Nétilmicine	24 (n=81)	71 (n=49)	<0,05	
Céfalexine	41,9 (n=761)	98,6 (n=281)	<0,05		Cotrimoxazole	32,4 (n=717)	63,4 (n=201)	<0,05	
Céfalotine	39,4 (n=106)	100 (n=21)	<0,05		Ofloxacine	43,3 (n=319)	94,8 (n=109)	<0,05	
Céfoxitine	9,1 (n=209)	95,5 (n=316)	<0,05		Ciprofloxacine	38,9 (n=883)	94,8 (n=313)	<0,05	
Céfuroxime	56,2 (n=244)	97,3 (n=109)	<0,05		Acide nalidixique	43,8 (n=319)	97,3 (n=109)	<0,05	
Céfotaxime	36,9 (n=844)	97 (n=318)	<0,05		Lévofloxacine	25,7 (n=137)	89 (n=97)	<0,05	
Ceftazidime	37,3 (n=849)	95,7 (n=314)	<0,05		Fosfomycine	18,3 (n=312)	39,8 (n=99)	<0,05	
Cefepime	36,6 (n=101)	89,7 (n=78)	<0,05		Chloramphénicol	19,4 (n=60)	38 (n=38)	<0,05	
Aztréonam	41,5 (n=149)	94,2 (n=97)	<0,05		Tigécycline	20,1 (n=270)	65,4 (n=121)	<0,05	
Gentamicine	18,7 (n=424)	71 (n=233)	<0,05		Nitrofurantoïne	23,2 (n=159)	75,6 (n=68)	<0,05	
Amikacine	5,5 (n=125)	59 (n=194)	<0,05		Colistine	50 (n=1)	17,3 (n=13)	-	

N= Nombre de souches résistantes, **CRKP:** Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

La prévalence des souches de CRKP parmi les isolats de *K. pneumoniae* diminue entre 2017 et 2019, puis augmente de nouveau sur les deux dernières années de l'étu-

de, avec une variation statistiquement significative ($p = 0,03$) (Tableau 5).

Tableau 5: Evolution annuelle globale de la résistance aux carbapénèmes des souches de *Klebsiella pneumoniae* entre 2017 et 2021

		2017	2018	2019	2020	2021	Total	p
CRKP	OUI	80	65	47	56	87	335	0,03
	NON	528	459	492	390	430	2299	

CRKP : *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes

L'étude phénotypique des mécanismes de résistance aux carbapénèmes a été réalisée en utilisant les disques KPC/MBL and OXA-48 Confirm Kit Rosco Diagnostica® (ROSCO-CK), portant sur 41 souches de CRKP de l'année 2021. Parmi ces souches, 40 étaient productrices de carbapénémases, tandis qu'une seule

présentait une résistance aux carbapénèmes en l'absence de production de carbapénémase. Les résultats phénotypiques montrent la co-dominance des souches productrices d'OXA-48 (35 %, n=14/40) et de celles productrices de MBL (35 %, n=14/40), suivies de l'association MBL + OXA-48 (30 %, n=12/40) (Tableau 6).

Tableau 6 : Répartition des mécanismes de résistance aux carbapénèmes des souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes

Production de carbapénémase (n = 40)			Production d'une autre bêta-lactamase associée à un phénomène d'imperméabilité (n = 1)	
Phénotype	Nombre d'isolats		Phénotype	Nombre d'isolats
	N	%		
OXA-48 isolée	14	35	BLSE+ pertes des porines	Une souche
MBL isolée	14	35		
MBL + OXA-48 probables	12	30		

OXA-48 : oxacillinase- 48, *MBL* : Métallo-Bêta-lactamases, *BLSE* : bêta-lactamases à spectre étendu

DISCUSSION

Les souches de CRKP sont de plus en plus signalées de manière alarmante à travers le monde. Il s'agit de l'agent pathogène le plus fréquemment identifié parmi les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (10). Toutefois, une hétérogénéité considérable a été constatée entre les études impliquées en ce qui concerne sa distribution mondiale (11). En Tunisie, on ne dispose que de peu de données sur les infections aux entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. Dans notre travail, la prévalence globale des cas de CRKP était de 12,7 %. En effet, au CHU Sahloul de Sousse, la résistance à ces carbapénèmes a commencé en 2011 (2 %) et a augmenté de façon remarquable à partir de 2012 (17,7 %) (12). Une étude faite en Inde, pays à revenu faible à intermédiaire, rapporte une résistance à l'ertapénème à 50.3% en 2018

(13). Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) a enregistré en 2017 un taux de résistance aux carbapénèmes de 64,7 % chez les souches de *K. pneumoniae* provenant d'hémocultures en Grèce. Il s'agit du taux de résistance le plus élevé en Europe (14). Dans la présente étude, on a constaté que les cas de CRKP ont commencé à resurgir au cours de l'année 2020 pour atteindre un pic plus marqué en 2021. La survenue de la pandémie de COVID-19 interviendrait probablement pour expliquer cette évolution. Chatterjee *et al.* (15) ont constaté une augmentation significative de l'incidence des entérobactéries productrices de carbapénémases pendant la pandémie, malgré les rigoureuses mesures sanitaires. Cette tendance, confirmée par d'autres études internationales (16), s'explique par plusieurs facteurs comme l'utilisation massive et souvent

injustifiée d'antibiotiques en l'absence de traitements spécifiques contre le COVID-19 (17) ainsi que la surcharge et la réorganisation des hôpitaux ayant conduit à un personnel moins formé et à des équipements de protection inadéquats (18). Notre étude a révélé une distribution inégale des cas de CRKP tout au long de l'année, avec une prédominance des cas pendant la saison chaude et humide (Juillet - Septembre). La variation saisonnière a été suggérée par quelques études à travers le monde sans être unanime sur un modèle saisonnier particulier. Dans les pays tempérés comme en France, une augmentation saisonnière du nombre d'épisodes de CRKP de 30 % était observée en automne, particulièrement au mois de septembre, par rapport à la tendance moyenne annuelle. Contrairement à nos résultats, une diminution de 20 % des cas a été observée en février par rapport aux autres mois (19). Dans deux hôpitaux du nord-est de l'Italie, l'incidence des souches CRKP a été évaluée entre 2009 et 2012, montrant que cette incidence a atteint son pic pendant l'été (20). La résistance aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* est généralement associée à une résistance à plusieurs autres groupes d'antibiotiques. Dans notre série, la résistance aux C3G, représentée par céfotaxime et ceftazidime montre des taux de résistance à 97 % et 95,7 % respectivement. Des taux comparables ont été retrouvés par l'étude de Hsu JY *et al.* entre 2017 et 2019 (97,2 %) (21). Par ailleurs, on a noté une augmentation significative de la résistance à l'imipénème ($p < 0,001$) avec un taux de résistance globale à 74,8 % entre 2017 et 2021. Un taux plus bas a été rapporté par une étude réalisée aux Émirats Arabes Unis entre 2010 à 2021 (67,6 %) (22). Quant au mérépénème, sur les 28 souches de KPC testées, on a recensé 24 souches résistantes soit 85,7 %. Une étude iranienne a mis en évidence un taux plus élevé à 97 % (23). Nos souches présentaient un niveau assez important de résistance aux aminosides à 90,7 %, 71 % et 59 % pour la tobramycine, la gentamicine et l'Amikacine respectivement. Une étude réalisée États-Unis a noté un taux de résistance à l'amikacine nettement inférieur (15,19 %) (24). On pourrait expliquer ces résultats par les variabilités des profils de résistance en fonction des types de carbapénémases, ainsi que par les différences géographiques et les spécificités locales dans l'utilisation des antibiotiques. Parmi les 75 souches de CRKP étudiées, 17,3 % (13 souches) étaient résistantes à la colistine. En Italie, foyer endémique des souches de *K. pneumoniae* productrices de carbapénémases, la résistance à la colistine était plus alarmante à 43 % (25). Notre étude phénotypique montre une co-dominance des souches productrices d'OXA-48 et de celles produisant des MBL, chacune représentant 35 % des isolats. Les bêta-lactamases de type OXA-48 sont largement répandues parmi

les entérobactéries. Depuis sa description pour la première fois en 2003 en Turquie, l'OXA-48 sévit sur un mode endémique dans différentes régions du monde, en particulier dans les pays du pourtour méditerranéen (26,27). Selon une étude réalisée à l'hôpital militaire de Tunis entre 2014 et 2016, *bla*_{OXA-48} était le gène le plus détecté (92,1 %) (28). Durant cette même période, Mansour *et al.* ont constaté une épidémie de *K. pneumoniae* productrices d'OXA-48 chez des patients en soins intensifs à l'hôpital universitaire de Mahdia (29). La Tunisie est donc considérée comme l'un des principaux réservoirs d'EPC portant le gène *bla*_{OXA-48} (28). L'activité de l'OXA-48 contre les carbapénèmes est moins puissante que celle des KPC et des MBL; toutefois, elle est souvent associée à d'autres bêta-lactamases, ce qui favorise la multirésistance (30). Une redoutable menace des entérobactéries productrices de MBL est apparue en 2008 avec la découverte d'une souche de *K. pneumoniae* ST14 portant un nouveau gène de MBL, *bla*_{NDM-1}, provenant d'un patient suédois soigné dans deux hôpitaux différents à New Delhi (31). NDM-1 s'est répandue dans le monde entier en moins de dix ans et elle est désormais endémique dans les pays des Balkans ainsi que dans la péninsule Arabique (32). Par ailleurs, OXA-48 et NDM étaient les carbapénémases les plus fréquemment détectées dans des hôpitaux de divers pays méditerranéens (33). Notre étude phénotypique a mis en évidence une augmentation notable de la prévalence de MBL suggérant une émergence récente de ces souches dans notre établissement. En effet, la prédominance des MBL n'est pas habituelle dans notre hôpital. Une large enquête rétrospective couvrant la période allant de 2012 à 2014, a identifié 342 souches résistantes aux carbapénèmes parmi 2160 souches de *K. pneumoniae*. Parmi celles étudiées phénotypiquement, 84,2 % produisaient des enzymes de type OXA-48, tandis que 7 % présentaient un phénotype MBL (12). Seules quelques études disponibles traitent de la situation épidémiologique nationale des carbapénémases chez CRKP, mettant en évidence une certaine disparité géographique de ces enzymes. MBL type NDM-1 a été détectée dans des isolats cliniques provenant des villes situées au Nord et au Sud-Est de la Tunisie où elle est devenue prédominante par rapport à l'OXA-48 (34,35). Ben Sallem *et al.* ont, quant à eux, mis en évidence une co-dominance entre ces deux enzymes (36).

La méthode de collecte des données, limitée au système du laboratoire, a limité notre capacité à recueillir des informations essentielles de manière rétrospective comme la date des symptômes ou d'interventions chirurgicales, empêchant ainsi de déterminer précisément si l'infection était liée aux soins. D'autre part, la période

d'inclusion des souches pour l'étude phénotypique s'est limitée à l'année 2021. Parmi les 87 souches de CRKP isolées cette année-là, 46 (52,8 %) n'étaient pas viables, réduisant ainsi la sélection de certaines souches potentiellement incluses et affectant la représentativité de nos résultats pour les tests phénotypiques. Cependant, notre étude repose sur une base de données solide, issue de cinq années de collecte, offrant ainsi une puissance statistique significative pour les analyses réalisées. De plus, nous ne nous sommes pas limités aux isolats cliniquement significatifs, mais avons inclus toutes les souches de *K. pneumoniae*, y compris celles issues du dépistage des patients colonisés par les EPC, afin de ne pas sous-estimer l'ampleur de la colonisation par les souches productrices de carbapénémases.

CONCLUSION

La résistance aux carbapénèmes chez *Klebsiella pneumoniae*, en particulier due à la production de carbapénémases, constitue l'une des plus graves menaces pour la santé publique. L'objectif principal de notre travail était d'établir le profil épidémiologique et bactériologique des souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes et d'identifier les types de carbapénémases asso-

ciés. Ce sujet, encore peu exploré en Tunisie et pour lequel les données disponibles sont peu actualisées, contribue à améliorer la surveillance locale. Comparée aux pays du Maghreb, la prévalence des souches de CRKP en Tunisie est parmi les plus élevées. La distribution des cas de CRKP a montré une saisonnalité marquée, avec un pic principal durant la saison chaude et humide (août-septembre) et un pic secondaire en février. Cette périodicité offre une opportunité stratégique pour optimiser la lutte contre les infections à CRKP grâce à l'anticipation des pics saisonniers par des mesures ciblées, telles que les dépistages renforcés. Notre étude phénotypique a montré une co-dominance des souches productrices d'OXA-48 et de celles productrices de MBL mettant ainsi en évidence l'émergence de souches de *K. pneumoniae* productrices de métallo- β -lactamases, un phénomène inhabituel dans notre hôpital. On a montré également que 30 % des souches coexprimaient une MBL et l'OXA-48, leur conférant un profil de multirésistance encore plus préoccupant. Il est primordial d'appliquer rigoureusement les stratégies de dépistage et de contrôle des EPC, afin de limiter la transmission croisée et d'identifier et maîtriser une épidémie dans les meilleurs délais.

REFERENCES

1. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(8):a025247.
2. Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother. 2008;62 Suppl 1:i1-9.
3. HCSP. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juill [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefi=372>
4. Patel G, Bonomo RA. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. Front Microbiol. 2013;4:48.
5. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2017;16(1):18.
6. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015;59(10):5873-84.
7. L'Antibiorésistance en Tunisie (LART). Données de 2011 *Klebsiella pneumoniae* [Internet]. 2011 [cité 25 avr 2025]. Disponible sur: https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/resistance/1544641973.pdf
8. L'Antibiorésistance en Tunisie (LART). Données de 2021 *Klebsiella pneumoniae* [Internet]. 2021 [cité 25 avr 2025]. Disponible sur: https://www.infectiologie.org.tn/pdf_pt_docs/resistance/1714732452.pdf
9. ROSCO. Eurobio Scientific. [cité 10 avr 2024]. Les règles d'interprétation du test KPC, MBL AND OXA-48 Confirm KIT de ROSCO®. Disponible sur: <https://rosco-diagnostics.com/wp-content/uploads/98006-98010-98015-Print-Insert20191-2023-ny-adresse.pdf>
10. Abdeta A, Bitew A, Fentaw S, Tsige E, Assefa D, Lejisa T, et al. Phenotypic characterization of carbapenem non-susceptible gram-negative bacilli isolated from clinical specimens. PLOS ONE. 2021;16(12):e0256556.
11. Lin X chen, Li C li, Zhang S yang, Yang X feng, Jiang M. The Global and Regional Prevalence of Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Open Forum Infectious Diseases. 2024;11(2):ofad649.
12. Messaoudi A, Mansour W, Jaidane N, Chaouch C, Boujaàfar N, Bouallègue O. Epidemiology of resistance and phenotypic characterization of carbapenem resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae* isolates at Sahloul University Hospital-Sousse, Tunisia. Afr Health Sci. 2019;19(2):2008-20.
13. Modi C, Singh S, Pandya Y, Patel C, Patel R. Prevalence of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae in a Tertiary Care Hospital of Gujarat, India. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2021;15.
14. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 - 2020 data [Internet]. 2022 [cité 28 sept 2024].

Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>

15. Chatterjee N, Nirwan PK, Srivastava S, Rati R, Sharma L, Sharma P, *et al.* Trends in carbapenem resistance in Pre-COVID and COVID times in a tertiary care hospital in North India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023;22:1.
16. Ocampo DP, Echeverri-Toro LM, Jiménez JN, Salazar L, Vargas C, Roncancio G, *et al.* Device-Associated Infections in COVID-19 Patients: Frequency of Resistant Bacteria, Predictors and Mortality in Medellín, Colombia. *Microorganisms.* 2024;12(4):640.
17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
18. Adams BG, Marrie TJ. Hand carriage of aerobic Gram-negative rods by health care personnel. *J Hyg (Lond).* 1982;89(1):23-31.
19. Roux J, Nekkab N, Colomb-Cotinat M, Astagneau P, Crépey P. Time-series modelling for the quantification of seasonality and forecasting antibiotic-resistant episodes: application to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae episodes in France over 2010–20. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2021;76(1): 226-32.
20. Cascio GL, Soldani F, Mazzariol A, Lleo MM. The high incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in urine from elderly hospital patients may facilitate the spread of resistant strains to the community. *Microb Drug Resist.* 2014;20(1):67-72.
21. Hsu JY, Chuang YC, Wang JT, Chen YC, Hsieh SM. Healthcare-associated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Risk factors, mortality, and antimicrobial susceptibility, 2017-2019. *J Formos Med Assoc.* 2021;120(11):1994-2002.
22. Thomsen J, Abdulrazzaq NM, Everett DB, Menezes GA, Senok A, Ayoub Moubareck C. Carbapenem resistant Enterobacterales in the United Arab Emirates: a retrospective analysis from 2010 to 2021. *Front Public Health.* 2023;11:1244482.
23. Jafari Z, Harati AA, Haeili M, Kardan-Yamchi J, Jafari S, Jabalameli F, *et al.* Molecular Epidemiology and Drug Resistance Pattern of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Iran. *Microb Drug Resist.* 2019;25(3):336-43.
24. Huang Y, Rana AP, Wenzler E, Ozer EA, Krapp F, Bulitta JB, *et al.* Aminoglycoside-resistance gene signatures are predictive of aminoglycoside MICs for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2022;77(2):356-63.
25. Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S, *et al.* Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(42):20939.
26. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, *et al.* Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clin Infect Dis.* 2018;66(8):1290-7.
27. Mairi A, Pantel A, Sotto A, Lavigne JP, Touati A. OXA-48-like carbapenemases producing Enterobacteriaceae in different niches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(4):587-604.
28. Ben Helal R, Dziri R, Chedly M, Klibi N, Barguelli F, El Asli MS, *et al.* Occurrence and Characterization of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in a Tunisian Hospital. *Microb Drug Resist.* 2018;24(9):1361-7.
29. Mansour W, Haenni M, Saras E, Grami R, Mani Y, Ben Haj Khalifa A, *et al.* Outbreak of colistin-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Tunisia. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;10:88-94.
30. Ktari S, Mnif B, Louati F, Rekek S, Mezghani S, Mahjoubi F, *et al.* Spread of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 β -lactamase in a Tunisian university hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2011;66(7):1644-6.
31. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, *et al.* Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(12):5046-54.
32. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(2):e00047-19.
33. Dos Santos S, Diene SM, Benouda A, Zerouali K, Ghaith DM, El-Mahdy RH, *et al.* Carbapenem- and colistin-resistant Enterobacterales in intensive care unit patients in Mediterranean countries, 2019. *Front Microbiol.* 2024;15:1370553.
34. Ben Nasr A, Decré D, Compain F, Genel N, Barguelli F, Arlet G. Emergence of NDM-1 in Association with OXA-48 in *Klebsiella pneumoniae* from Tunisia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2013;57(8):4089-90.
35. Dziri O, Alonso CA, Dziri R, Gharsa H, Maraoub A, Torres C, *et al.* Metallo- β -lactamases and class D carbapenemases in south-east Tunisia: Implication of mobile genetic elements in their dissemination. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(6):871-7.
36. Ben Sallem R, Laribi B, Arfaoui A, Ben Khelifa Melki S, Ouzari HI, Ben Slama K, *et al.* Co-occurrence of genes encoding carbapenemase, ESBL, pAmpC and non- β -Lactam resistance among *Klebsiella pneumoniae* and *E. coli* clinical isolates in Tunisia. *Letters in Applied Microbiology.* 2022;74(5):729-40.

ANNEXES

Annexe 1 : Evolution annuelle de la résistance aux antibiotiques chez *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes

	2017		2018		2019		2020		2021		Total		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n/N	%	
Amoxicilline clavulanate	79	100	61	100	47	100	55	98,2	87	100	329/330	99,7	—
Pipéracilline/tazobactam	80	100	61	100	47	100	56	100	86	100	330/330	100	—
Céfalexine	67	97,1	30	100	47	100	55	100	82	97,6	281/285	98,6	—
Céfalotine	11	100	10	100	—	—	—	—	—	—	21/21	100	—
Céfoxitine	70	87,5	60	98,4	46	97,9	56	100	84	96,6	316/331	95,5	—
Céfuroxime	78	97,5	22	100	9	100	—	—	0	0	109/112	97,3	—
Céfotaxime	77	96,3	58	98,3	47	100	55	98,2	81	94,2	318/328	97	—
Ceftazidime	77	97,5	58	95,1	47	100	55	98,2	77	90,6	314/328	95,7	—
Cefepime	48	87,3	21	95,5	9	100	—	—	0	0	78/87	89,7	—
Ertapénème	80	100	58	98,3	47	100	53	100	84	98,8	322/324	99,4	—
Imipénème	31	39,7	48	84,2	44	93,6	40	72,7	77	91,7	240/321	74,8	<0,001
Méropénem	—	—	14	93,3	8	88,9	2	100	0	0	24/28	85,7	—
Aztréonam	68	94,4	20	95,2	9	100	—	—	0	0	97/103	94,2	—
Gentamicine	54	69,2	47	77	35	74,5	37	66,1	60	69,8	233/328	71	0,70
Amikacine	24	30	33	54,1	37	78,7	36	64,3	64	75,3	194/329	59	<0,001
Tobramycine	74	92,5	23	88,5	—	—	0	0	1	100	98/108	90,7	—
Nétilmicine	49	71	—	—	—	—	—	—	—	—	49/69	71	—
Cotrimoxazole	41	60,3	39	63,9	29	61,7	34	60,7	58	68,2	201/317	63,4	0,85
Ofloxacine	75	93,8	27	96,4	—	—	6	100	1	100	109/115	94,8	—
Ciprofloxacine	75	93,8	59	96,7	47	100	52	92,9	80	93	313/330	94,8	—
Acide nalidixique	76	97,4	27	96,4	—	—	5	100	1	100	109/112	97,3	—
Lévofloxacine	65	85,5	22	95,7	9	100	—	—	1	100	97/109	89	—
Fosfomycine	14	20,3	14	42,4	13	27,7	16	40	42	70	99/249	39,8	<0,001
Chloramphénicol	19	27,9	15	68,2	3	33,3	—	—	1	100	38/100	38	—
Tigécycline	—	—	26	70,3	22	46,8	25	59,5	48	81,4	121/185	65,4	<0,001
Nitrofurantoïne	54	75,0	12	75,0	—	—	2	100	—	—	68/90	75,6	—
Colistine	—	—	0	0	3	21,4	0	0	10	18,5	13/75	17,3	—

n= Nombre de souches résistantes par année, N= Nombre de souches testées