

Résistance chez les bacilles Gram négatif : Où en sommes-nous ?

Dalèle Elhani*, Ichrak Elhani**, Mahjoub Aouni*

* : Laboratoire des Maladies transmissibles et substances biologiquement actives, LR99ES27, Faculté de pharmacie, Monastir, Tunisie.

** : Service de Dermatologie, Centre Hospitalo-Universitaire Fattouma Borguiba de Monastir.

Université de Monastir

D. Elhani, I. Elhani, M. Aouni

D. Elhani, I. Elhani, M. Aouni

Résistance chez les bacilles Gram négatif : Où en sommes-nous ?

Resistance in Gram negative bacteria: What is the current situation?

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°10) : 680 - 685

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°10) : 680 - 685

R É S U M É

L'émergence de la résistance aux antibiotiques a mis fin au miracle antibiotique. D'après les données récentes de la bibliographie, le nombre de cas de bactéries multirésistantes aux antibiotiques, contre lesquelles il n'existe plus aucun antibiotique efficace, ne cesse de croître aussi bien dans les pays riches que dans les pays en développement. Face à l'émergence de ces bactéries, il faut commencer d'abord par évaluer la situation en milieu hospitalier tunisien et agir en conséquence. Cette revue bibliographique fournit des données récentes sur la résistance aux antibiotiques chez les bacilles Gram négatif en milieu hospitalier tunisien en se focalisant sur quelques résistances émergentes, qui représentent un défi quotidien pour le corps médical, à savoir les bêta-lactamases à spectre élargi, la résistance aux carbapénèmes, et la résistance aux fluoroquinolones.

S U M M A R Y

Emergence of antibiotic resistance put an end to the antibiotic miracle. According to recent review data, the number of cases of multiresistant bacteria, which are resistant to all antibiotics available, is increasing as well in the developed countries as in the developing countries. To face the emergence of these bacteria, it is necessary to evaluate the situation in Tunisian hospitals and act consequently. This review provide recent data on antibiotic resistance in Gram negative bacilli in Tunisian hospitals by focusing on some emergent resistances, which represent a daily challenge for the medical profession, such as extended spectrum beta-lactamases, carbapenem resistance, and fluoroquinolone resistance.

M o t s - c l é s

Résistance aux antibiotiques, bacilles Gram négatifs, Tunisie

Key - w o r d s

Antibiotic resistance, Tunisia, Gram Negative bacilli

Les antibiotiques ont longtemps été considérés comme un miracle puisqu'ils ont été à l'origine d'une révolution démographique et sociale, en diminuant de façon drastique la mortalité infectieuse. Malheureusement, chaque apparition d'un nouvel antibiotique, s'est rapidement accompagnée de l'apparition de bactéries qui lui sont résistantes [1]. Les conséquences de cette résistance sont multiples. Les plus importantes sont liées à l'échec thérapeutique ou à l'antibiothérapie inappropriée chez les patients entraînant une augmentation de la morbidité et de la mortalité. En plus, les coûts liés à la recherche d'un nouvel antibiotique sont facilement identifiables. D'autres coûts, qui sont souvent oubliés, sont liés à la perturbation des services de soins par les souches multirésistantes aux antibiotiques (coût lié à l'isolement, le contrôle de la transmission croisée...) [1, 2]. Le risque de se retrouver sans défense face aux futures épidémies est davantage accentué par le nombre limité de molécules efficaces pour lutter contre les infections bactériennes en augmentation [3]. D'après les données de la bibliographie, le nombre de cas de bactéries multirésistantes aux antibiotiques, contre lesquelles il n'existe plus aucun antibiotique efficace, ne cesse de croître aussi bien dans les pays riches que dans les pays en développement. La résistance aux antibiotiques n'est plus un problème propre au milieu hospitalier puisqu'elle a gagné aussi le milieu communautaire. La prévalence de souches multi résistantes aux antibiotiques en milieu communautaire pose dans certains pays un problème inédit qui est l'afflux de ces souches de la communauté vers l'hôpital [4]. Face à l'émergence de ces bactéries, il faut évaluer la situation en milieu hospitalier tunisien et agir en conséquence. Cette revue bibliographique fournit des données récentes sur la résistance aux antibiotiques chez les bacilles Gram négatif en Tunisie en se focalisant sur quelques résistances émergentes, qui représentent un défi quotidien pour le corps médical, à savoir les bêta-lactamases à spectre élargi, la résistance aux carbapénèmes, et la résistance aux fluoroquinolones.

Bêta-lactamases à spectre élargi

Les β -lactamases représentent l'un des principaux mécanismes de résistance vis-à-vis des β -lactamines chez les bacilles Gram négatif. Parmi elles les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) hydrolysent la majorité des β -lactamines en n'épargnant que les céphamycines et les carbapénèmes [5]. Les souches productrices de BLSE sont souvent multirésistantes aux antibiotiques compliquant encore plus le traitement des infections dues à ces bactéries.

L'Afrique est certainement la partie du monde dans laquelle les BLSE sont apparues depuis le début de l'apparition de cette résistance. En effet, la première BLSE décrite en Afrique, a été isolée en 1984 à l'Hôpital Charles Nicolle en Tunisie [6]. Les souches de *K. pneumoniae* BLSE ont été décrites, en Tunisie, comme un des pathogènes les plus importants responsables d'infections nosocomiales endémiques et épidémiques particulièrement en unités de néonatalogie [7-10]. Elle semble être l'espèce prédominante productrice de BLSE avec une prévalence variant de 10 à 32,4 % pouvant atteindre 87,5 % dans les unités de soins intensifs pédiatriques [9, 11, 12].

En Tunisie, Les BLSE ont été aussi décrites chez d'autres membres de la famille des *Enterobacteriaceae* comme *E. coli* (2,7-15,5 %), *Salmonella spp*, *Providencia stuartii* (77,3 %) [13-17]. La première BLSE décrite en Tunisie était de type SHV-2 [6]. Récemment, SHV-12 et SHV-2a, TEM-15, TEM-164, CTX-M-28, CTX-M-15 et CTX-M-16 ont été décrit chez *K. pneumoniae* [10, 18-21], CTX-M-27 et TEM-138 chez *Salmonella enterica* [22, 23], TEM-15, CTX-M-15 et CTX-M-16 chez *E. coli* [21, 24] et CTX-M-9 chez *Enterobacter cloacae* [25]. Très récemment, SHV-2a et OXA-18 (BLSE de classe D) ont été décrites chez *Pseudomonas aeruginosa* [26, 27] et VEB-1 décrite chez *Providencia stuartii* [28].

L'épidémiologie des BLSE au sein des entérobactéries a récemment changé avec la dissémination massive des enzymes de type CTX-M. Dans les années 1990, les principales BLSE étaient dérivées des enzymes de type TEM et SHV et diffusaient majoritairement au sein de clones hospitaliers de *K. pneumoniae* et d'*Enterobacter sp*. La diffusion de CTX-M au sein de l'espèce *E. coli*, aussi bien en milieu communautaire qu'en milieu hospitalier, a bouleversé cette situation [29]. Les CTX-M constituent désormais la majorité des BLSE quelle que soit la région du monde à tel point qu'on qualifie leur diffusion de pandémique [30]. En Tunisie, un changement dans la prévalence des BLSE a été noté chez *K. pneumoniae* depuis 2003 [10]. En effet, d'après une étude récente menée au CHU Mongi Slim de La Marsa sur une période d'étude de six ans et cinq mois (janvier 1999-mai 2005), les BLSE produites de janvier 1999 à la fin de 2001 étaient exclusivement de type SHV-12 et la production d'enzymes de type CTX-M-15 a commencé en janvier 2002 et a augmenté pour devenir le type de BLSE prédominant depuis 2003 [10]. Il est à noter que la première BLSE de type CTX-M-15 décrite en Tunisie a été isolée en 2000 à l'hôpital Charles Nicolle à Tunis [21]. Des études tunisiennes récentes ont montré soit la prédominance ou l'exclusivité de CTX-M-15 parmi les souches de *K. pneumoniae* isolées pendant les six dernières années [12, 31, 32]. La première enzyme de type CTX-M-15 a été décrite en Inde en 1999 [33], mais cette enzyme est actuellement émergente en Europe, en Asie, en Afrique et en Amérique du Nord et semble être la BLSE la plus décrite récemment [29].

Carbapénèmes

Les carbapénèmes représentent actuellement le traitement de dernier recours pour les infections à bacilles Gram négatifs notamment les entérobactéries productrices de BLSE ou *P. aeruginosa* multirésistant aux antibiotiques. Cependant, l'émergence des carbapénèmes avec leur activité vis-à-vis des carbapénèmes a compromis l'utilité clinique de cette classe d'antibiotiques. On distingue les métallo-bêta-lactamases (MBL) (de classe B), les oxacillinases à spectre étendu (de classe D) et les carbapénèmes qui sont inhibées par l'acide clavulanique (de classe A) [34]. La résistance aux carbapénèmes pourrait être aussi le résultat de mécanismes combinés associant une augmentation de la production soit d'une céphalosporinase de type AmpC ou d'une BLSE et une diminution de perméabilité de la membrane externe (due soit à la perte de porines ou à une augmentation du mécanisme

d'efflux) [35]. Les prévalences de la résistance à l'imipénème chez *P. aeruginosa* rapportées en Tunisie varient entre 18,5 et 39,5% [36-39]. Ces prévalences sont similaires à celles décrites ailleurs dans le monde. En effet, les prévalences décrites en 2009 pour la France, la Hongrie et l'Italie étaient respectivement 17 %, 27 % et 31 % (<http://www.rivm.nl/earss>). Parmi les 27 pays européens participant au programme de surveillance EARSS en 2009, six pays ont montré une prévalence de la résistance aux carbapénèmes supérieure à 25 % avec un taux maximal de 54,5 % en Roumanie (<http://www.rivm.nl/earss>). L'incidence de la résistance à l'imipénème chez *P. aeruginosa* rapportée en 2008 aux Etats Unis était de l'ordre de 15 % [40]. La prévalence de *P. aeruginosa* producteur de MBL parmi les souches résistantes à l'imipénème a augmenté récemment en Tunisie puisqu'elle est passée de 1 % en 2004 à 28 % en 2006 [41]. *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème semble être particulièrement répandu dans les hôpitaux tunisiens avec un taux de résistance à l'imipénème particulièrement élevées pouvant atteindre 60 % [39, 42-44].

D'après la littérature l'enzyme VIM-2 (Verona Imipenemase) semble être la MBL la plus décrite chez *P. aeruginosa* [45]. Plusieurs épidémies à *P. aeruginosa* producteur de VIM-2 ont été rapportées en Tunisie notamment à l'Hôpital Sahloul à Sousse et à l'hôpital Charles Nicolle à Tunis [41, 46, 47]. Les souches de *P. aeruginosa* productrices de cette MBL ont été décrites aussi dans deux hôpitaux à Sfax [48].

L'émergence de *P. aeruginosa* producteur de VIM-2 dans différentes régions de la Tunisie est particulièrement inquiétante.

D'autant plus qu'une étude récente rapportant la dissémination de souches de *P. aeruginosa* productrices de MBL de type VIM en Scandinavie a détecté un cas importé de la Tunisie correspondant à une souche de sérotype O11 productrice de VIM-2 et appartenant au séquençotype ST654 [49]. Tous les gènes *bla*_{VIM-2} détectés chez *P. aeruginosa* en Tunisie étaient intégrés sous forme de cassette dans une structure en intégron de classe I (probablement inséré dans le chromosome) suggérant le rôle important de ce support génétique dans la dissémination de ce gène en Tunisie et expliquant en partie la multirésistance des souches tunisiennes qui portent souvent d'autres gènes de résistance notamment des BLSE : SHV-2a, PSE-1, PER-1, OXA-10, OXA-2 [41, 46, 48]. La dissémination des MBL(s) de type VIM a touché aussi les souches de *K. pneumoniae* en Tunisie. En effet, une épidémie à *K. pneumoniae* productrices de VIM-4 a été rapportée en 2006 au CHU Habib Bourguiba à Sfax [50].

Récemment, la dissémination de la carbapénèmase de type OXA-48 a été rapportée en Tunisie chez *K. pneumoniae* [51]. Toutefois, les souches de *K. pneumoniae* résistantes à l'imipénème restent rares en Tunisie. Des carbapénèmases de type OXA ont été décrites chez *A. baumannii* à l'hôpital Sahloul à Sousse et à l'hôpital Charles Nicolle particulièrement OXA-23 et OXA-97 [52-54].

Résistance aux Fluoroquinolones

La résistance aux fluoroquinolones pourrait être due à l'altération des enzymes cibles (ADN gyrase et /ou la topoisomérase IV) ou à cause d'un accès diminué à ces enzymes cibles par mécanisme d'efflux ou par changement d'expression de porines. Ces deux moyens de résistance aux quinolones sont dus à des mutations chromosomiques [55]. Récemment, trois familles de gènes de résistance transférables horizontalement grâce à un support plasmidique ont été décrites chez les entérobactéries : *qnr* (pour quinolone resistance), *aac(6')-Ib-cr* et *qepA* (quinolone efflux pomp) [56]. Ils sont essentiellement responsables de résistance de bas niveau aux fluoroquinolones. Trois allèles *qnr* ont été identifiés : *qnrA*, *qnrB*, *qnrS*. Le mécanisme de la résistance aux fluoroquinolones associé aux plasmides porteurs de gènes *qnr* semble être lié à une inhibition de la fixation de ces antibiotiques à l'ADN gyrase [57]. Ces protéines induisent une résistance à l'acide nalidixique et une sensibilité diminuée vis-à-vis des fluoroquinolones [58]. Ces dernières années, les protéines QNR ont captivé l'intérêt des communautés scientifique et médicale à cause de leur association aux enzymes de type CTX-M et CMY qui inactivent les céphalosporines de troisième génération. Le gène *aac(6')-Ib-cr* code un variant de l'aminoglycosyltransférase AAC(6')-Ib, enzyme responsable d'une résistance à la kanamycine, tobramycine et amikacine. La présence de deux substitutions Trp102Arg et Asp179Tyr confère une augmentation d'un facteur 2 à 4 des concentrations minimales inhibitrices de la ciprofloxacine et de la norfloxacine [56]. En général, ce gène est un gène cassette d'un intégron de classe 1 de type *sulI* et est associé à des bêta-lactamases OXA-1, CTX-M15 ou SHV-12 [56]. Enfin, le gène *qepA*, codant une pompe d'efflux (QepA1 ou QepA2), confère une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones.

Les études de surveillance tunisiennes ont rapporté une augmentation de la prévalence de la résistance aux fluoroquinolones chez les entérobactéries pendant cette dernière décennie [59- 61]. Cette prévalence varie selon les hôpitaux entre 20 et 30 % pour *Klebsiella* et entre 9,5 et 14,5 % pour *E. coli* [59-62]. Des taux similaires ont été rapportés en 2009 dans certains pays de l'Europe, notamment la France (*K. pneumoniae* : 24 % ; *E. coli* : 18,6 %) (<http://www.rivm.nl/earss>). Cependant, la majorité des pays européens participant au programme EARSS (16/28) avaient une prévalence de la résistance vis-à-vis des fluoroquinolones >25 % chez *E. coli* pouvant atteindre 43,4 %. Au contraire, la majorité des pays européens participant au programme EARSS (18/28) avaient une prévalence de la résistance vis-à-vis des fluoroquinolones <25 % chez *K. pneumoniae* (<http://www.rivm.nl/earss>).

En Tunisie, la prévalence de la résistance aux fluoroquinolones est particulièrement élevée chez les entérobactéries productrices de BLSE, *P. aeruginosa* et *A. baumannii*. Chez *P. aeruginosa*, cette prévalence varie de 21,6 à 65 % selon les hôpitaux [36, 59, 62]. Les taux rapportés chez *A. baumannii* dans les hôpitaux tunisiens varient de 64,3 à 87,5 % [39, 44]. La résistance aux fluoroquinolones rapportée dans les hôpitaux

tunisiens chez *K. pneumoniae* productrice de BLSE variait entre 48,5 % et 67,5 % [10, 63]. Des études récentes ont mis en évidence la dissémination des déterminants de résistance *qnr* en Tunisie et leur association avec les BLSE de type CTX-M-15 [64, 65]. En effet, selon une étude récente menée à l'hôpital Sahloul, 16 % des entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique, isolées entre 2005 et 2007, étaient porteurs de gènes *qnr* [64]. La majorité de ces souches était productrice de BLSE particulièrement CTX-M-15. Le gène *qnrB* était le plus répandu parmi les souches d'*Enterobacter cloacae* alors que le gène *qnrA* était le plus répandu chez *K. pneumoniae* [64]. Cependant, la répartition globale des gènes *qnr* au sein des entérobactéries a montré la prédominance du gène *qnrB* [64]. Ce qui était en accord avec les données de la littérature.

CONCLUSION

Malgré que certains mécanismes de résistance restent rares en Tunisie tel que la résistance à l'imipénème chez *K. pneumoniae*, les études de surveillance réalisées pendant les cinq dernières

années dans les hôpitaux tunisiens ont montré une augmentation généralisée de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles Gram négatif souvent liée à la dissémination de certains gènes spécifiques ayant pris une proportion pandémique. La pression de sélection exercée par les antibiotiques assure la dissémination des clones multirésistants et des gènes de résistance. Souvent, l'utilisation inappropriée d'un seul antibiotique pourrait sélectionner différents mécanismes de résistance. La restriction de l'utilisation des antibiotiques est par conséquent à la clé d'un contrôle efficace de la résistance aux antibiotiques.

Face à l'émergence des souches multirésistantes aux antibiotiques, la priorité est évidemment de lutter contre la diffusion de ces microorganismes. Les laboratoires Tunisiens doivent avoir les méthodes appropriées pour la détection des mécanismes de résistance (souvent difficiles à détecter) et des microorganismes multirésistants. Une collaboration entre les hôpitaux tunisiens a été établie afin de mieux détecter et mieux contrôler la dissémination inter hospitalière des clones multi résistants.

Références

- HAWKEY PM. The growing burden of antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother. 2008;62 Suppl 1:i1-9.
- MULVEY MR, SIMOR AE. Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be? CMAJ 2009;180:408-15.
- LIVERMORE DM. Has the era of untreatable infections arrived? J Antimicrob Chemother. 2009;64 Suppl 1:i29-36.
- RUPPE E. Epidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. Antibiotique. 2010 ; 12 : 3-16.
- PATERSON DL, BONOMO RA. Extended spectrum β -lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005; 18: 657-686.
- PHILIPPON A, BEN REDJEB S, FOURNIER G, BEN HASSEN A. Epidemiology of extended spectrum β -lactamases. Infection 1989; 17: 347-5.
- BOUALLÈGUE-GODET O, GRIMONT F, BEN SALEM Y et al. Investigation of the clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum beta-lactamases in a neonatal ward, Sousse, Tunisia. Pathol Biol (Paris) 2005; 53: 75-80.
- KTARI S, ARLET G, MNIF B et al. Emergence of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing VIM-4 metallo-beta-lactamase, CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase, and CMY-4 AmpC beta-lactamase in a Tunisian university hospital. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:4198-201.
- BEN JABALLAH N, BOUZIRI A, MNIF K, HAMDI A, KHALDI A, KCHAOU W. Epidemiology of hospital-acquired bloodstream infections in a Tunisian paediatric intensive care unit: a 2-year prospective study. Am J Infect Control 2007; 35: 613-618.
- ELHANI D, BAKIR L, AOUNI M et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in a university hospital in Tunis, Tunisia, 1999-2005. Clin Microbiol Infect 2010;16:157-164.
- ELHANI D, BAKIR L, AOUNI M. Dissémination des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de β -lactamases à spectre étendu dans un centre hospitalo-universitaire tunisien. Ann Biol Clin 2006; 64: 237-43.
- ABBASSI MS, TORRES C, ACHOUR W et al. Genetic characterisation of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains isolated from stem cell transplant patients in Tunisia. Int J Antimicrob Agents 2008; 32: 308-14.
- SMAOUI H, MAHJOURI F, BOUTIBA I et al. Sensibilité aux antibiotiques des souches urinaires d'*E. coli*: Résultats d'une étude multicentrique. Tunis Med. 2003; 81:390-4.
- LARABI K, MASMOUDI A, FENDRI C. Etude bactériologique et phénotypes de résistance des germes responsables d'infections urinaires dans un CHU de Tunis : à propos de 1930 cas. Med Mal Infect 2003; 33:348-52.
- THABET L, MESSADI A, MBAREK M, TURKI A, MEDDEB B, BEN REDJEB S. Surveillance des bactéries multi résistantes aux antibiotiques dans un hôpital tunisien. Tunis Med. 2008; 86: 992-5.
- ABBASSI MS, TORRES C, ACHOUR W et al. Genetic characterisation of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains isolated from stem cell transplant patients in Tunisia. Int J Antimicrob Agents 2008; 32: 308-14.
- MESSAI L, ACHOUR W, BEN HASSEN A. Profil épidémiologique des entérobactéries isolées chez des patients neutropéniques. Pathol Biol (Paris) 2007;55:230-4.
- CHOUCHANI C, BEN ACHOUR N, M'CHAREK A, BELHADJ O. First characterization in Tunisia of a TEM-15, extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate. Microb Drug Resist. 2007;13:114-8.
- BEN ACHOUR N, MERCURI PS, BEN MOUSSA M, GALLENI M, BELHADJ O. Characterization of a novel extended-spectrum

- TEM-type beta-lactamase, TEM-164, in a clinical strain of *Klebsiella pneumoniae* in Tunisia. *Microb Drug Resist.* 2009; 15:195-9.
20. BEN ACHOUR N, MERCURI P S, POWER P et al. First detection of CTX-M-28 in a Tunisian hospital from a cefotaxime-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain. *Patho Biol (Paris)* 2009; 57:343-8.
21. MAMLOUK K, BOUTIBA-BEN BOUBAKER I, GAUTIER V et al. Emergence and outbreaks of CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains in a Tunisian hospital. *J Clin Microbiol* 2006; 44:4049-56.
22. BOUALLEGUE-GODET O, BEN SALEM Y, FABRE L et al. Nosocomial Outbreak Caused by *Salmonella enterica* Serotype Livingstone Producing CTX-M-27 Extended-Spectrum β -Lactamase in a Neonatal Unit in Sousse, Tunisia. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1037-47.
23. CHOUGHANI C, BERLEMONT R, MASMOUDI A et al. A novel extended-spectrum TEM-type β -Lactamase, TEM-138, from *Salmonella enterica* Serovar Infantis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3183-85.
24. CHOUGHANI C, BEN-ACHOUR N, M'CHAREK A, BELHADJ O. Cefotaxime and ceftazidime-resistant *Escherichia coli* isolate producing TEM-15 beta-lactamase from a Tunisian hospital. *C R Biol.* 2007;330:565-70.
25. BOUROUIS A, DUBOIS V, COULANGE L et al. First report of CTX-M-9 in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* in a Tunisian hospital. *Pathol Biol (Paris)*. 2011; 59:187-91.
26. MANSOUR W, DAHMEN S, POIREL L et al. Emergence of SHV-2a extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a university hospital in Tunisia. *Microb Drug Resist.* 2009;15:295-301.
27. KALAI BLAGUI S, ACHOUR W, ABBASSI MS, BEJAOU M, ABDELADHIM A, BEN HASSEN A. Nosocomial outbreak of OXA-18-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Tunisia. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:794-800.
28. LAHLAOUI H, POIREL L, MOUSSA MB, FERJANI M, OMRANE B, NORDMANN P. Nosocomial dissemination of extended-spectrum β -lactamase VEB-1a-producing *Providencia stuartii* isolates in a Tunisian hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30:1267-70.
29. PITOUT JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010;70:313-33.
30. CANTON R, COQUE TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466-75.
31. DAHMEN S, BETTAIEB D, MANSOUR W, BOUJAFFAR N, BOUALLEGUE O, ARLET G. Characterization and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* in a Tunisian University Hospital. *Microb Drug Resist* 2010;16:163-70.
32. BEN SLAMA K, BEN SALLEM R, JOUINI A et al. Diversity of Genetic Lineages Among CTX-M-15 and CTX-M-14 Producing *Escherichia coli* Strains in a Tunisian Hospital. *Curr Microbiol.* 2011;62:1794-801.
33. KARIM A, POIREL L, NAGARAJAN S, NORDMANN P. Plasmid mediated extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-3 like) from India and gene association with insertion sequence ISEcp1. *FEMS Microbiol Lett* 2001; 201: 237-41.
34. BOUTIBA-BEN BOUBAKER I, AMINE S. Alerte aux nouvelles carbapénémases: faut-il s'en inquiéter ? *Tunis Med.* 2010; 88:687-9.
35. NORDMANN P. Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif. *Med Sci (Paris)*. 2010; 26:950-9.
36. BEN ABDALLAH H, NOOMEN S, BEN ELHADJ KHELIFA A, SAHNOUN O, ELARGOUBI A, MASTOURI M. Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans la région de Monastir. *Med Mal Infect* 2008, 38 :554-6.
37. MANSOUR W, POIREL L, BETTAIEB D, BOUALLEGUE O, BOUJAFFAR N, NORDMANN P. Metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Tunisia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 64:458-61.
38. BEN HAJ KHALIFA A, VU-THIEN H, POURCEL C, KHEDHER M, MASTOURI M, MOISSENET D. Caractérisation phénotypique et génotypique (randomly amplified polymorphic DNA analysis et multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis) de 96 isolats cliniques de *Pseudomonas aeruginosa* à l'hôpital F. Bourguiba (Monastir, Tunisie). *Pathol Biol (Paris)*. 2010; 58:84-8.
39. THABET L, TURKI A, BEN REDJEB S, MESSADI A. Profil bactériologique et résistance aux antibiotiques des bactéries isolées dans un service de réanimation des brûlés durant deux ans. *Tunis Med.* 2008; 86:1051-4.
40. RHOMBERG PR, JONES RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 65:414-26.
41. HAMMAMI S, GAUTIER V, GHOZZI R, DA COSTA A, BEN-REDJEB S, ARLET G. Diversity in VIM-2-encoding class 1 integrons and occasional bla SHV2a carriage in isolates of a persistent, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone from Tunis. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16:189-93.
42. AMAZIAN K, FENDRI C, MISSOUM MF et al. Multicenter pilot survey of resistant bacteria in the Mediterranean area. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25: 340-3.
43. BEN OTHMAN A, ZRIBI M, MASMOUDI A, ABDELLATIF S, BEN LAKHAL S, FENDRI C. Phenotypic and molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Rabta Hospital, Tunisia. *Arch Inst Pasteur Tunis.* 2007; 84:11-9.
44. BEN HAJ KHALIFA A, KHEDHER M. Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées dans la région de Mahdia. *Med Mal Infect.* 2010;40:126-8.
45. WALSH TR. Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21: 367-71.
46. MANSOUR W, POIREL L, BETTAIEB D, BOUALLEGUE O, BOUJAFFAR N, NORDMANN P. Metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Tunisia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 64:458-61.
47. HAMMAMI S, GHOZZI R, BEN REDJEB S. Epidémie à *Pseudomonas aeruginosa* de sérotype O4 produisant une métallo- β -lactamase de type VIM-2. *Rev Tun Infect.* 2010 ; 4 (Suppl. N°1):29.
48. KTARI S, MNIF B, ZNAZEN A et al. Diversity of β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing metallo- β -lactamase in two Tunisian hospitals. *Microb Drug Resist.* 2011;17:25-30.
49. SAMUELSEN O, TOLEMAN MA, SUNDSFJORD A et al. Molecular epidemiology of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Norway and Sweden shows import of international clones and local clonal expansion. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:346-52.
50. KTARI S, ARLET G, MNIF B et al. Emergence of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing VIM-4 metallo-beta-lactamase, CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase, and CMY-4 AmpC beta-lactamase in a Tunisian university hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:4198-201.
51. KTARI S, MNIF B, LOUATI F, et al. Spread of *Klebsiella*

- pneumoniae isolates producing OXA-48 {beta}-lactamase in a Tunisian university hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66:1644-6.
52. MANSOUR W, POIREL L, BETTAIEB D, BOUALLEGUE O, BOUJAFFAR N, NORDMANN P. Dissemination of OXA-23-producing and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a University Hospital in Tunisia. *Microb Drug Resist.* 2008; 14:289-92.
 53. POIREL L, MANSOUR W, BOUALLEGUE O, NORDMANN P. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Tunisia producing the OXA-58-like carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-97. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52:1613-7.
 54. HAMMAMI S, GHOZZI R, BEN HASSEN A, MILED D, SLIM A, BEN REDJEB S. Epidémie à *Acinetobacter baumannii* multi-résistant dans le service de réanimation à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis. *Rev Tun Infect.* 2010 ; 4 (Suppl. N°1):29.
 55. COURVALIN P, PHILIPPON A. Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne aux agents antimicrobiens. In Léon Le Minor, Michel Véron. *Bactériologie médicale.* Paris : Médecine-Sciences, Flammarion, 2ème édition, 1989: 332-55.
 56. CATTOIR V, NORDMANN P. Plasmid-mediated quinolone resistance in gram-negative bacterial species: an update. *Curr Med Chem.* 2009;16:1028-46.
 57. PATERSON DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 2006;34 (5 Suppl 1):S20-8; discussion S64-73.
 58. NORDMANN P, POIREL L. Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56:463-9.
 59. BOUTIBA-BEN BOUBAKER I, GHOZZI R, JOUAIHIA W et al. Résistance bactérienne aux antibiotiques en Tunisie: données de 1999 A 2003. *Rev Tun Infectiol.* 2007, 1:5 – 11.
 60. BEN ABDALLAH H., SAHNOUN O., BEN ROMDHANE F et al. Profil de sensibilité aux antibiotiques des entérobactéries uropathogènes isolées dans la région de Monastir. *Rev Tun Infectiol.* 2008, 2 : 5-8.
 61. THABET L, MESSADI AA, MEDDEB B, MBAREK M, TURKI A, BEN REDJEB S. Profil bactériologique des infections urinaires chez la femme à l'Hôpital Aziza Othmana : étude à propos de 495 cas. *Tunis Med.* 2010; 88:898-901.
 62. BEN HAJ KHALIFA A, KHEDHER M. Fréquence et résistance aux antibiotiques des bactéries uropathogènes à l'hôpital universitaire Tahar Sfar de Mahdia. *Rev Tun Infect.* 2010, 4 :57 – 61.
 63. BEN HAJ KHALIFA A, KHEDHER M. Epidémiologie des souches de *Klebsiella* spp. uropathogènes productrices de β -lactamases à spectre élargi dans un hôpital universitaire Tunisien, 2009. *Pathol Biol (Paris).* 2012; 60 (2):e1-5.
 64. DAHMEN S, POIREL L, MANSOUR W, BOUALLEGUE O, NORDMANN P. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in Enterobacteriaceae from Tunisia. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16:1019-23.
 65. ABBASSI MS, RUIZ E, SAENZ Y, MECHERGUI A, BEN HASSEN A, TORRES C. Genetic background of quinolone resistance in CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains in Tunisia. *J Chemother.* 2010; 22:66-7.