

Situation épidémiologique des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération dans la région de Mahdia, Tunisie (2002-2014)

Epidemiological situation of enterobacteriaceae resistant to cephalosporins third generation in the region of Mahdia, Tunisia (2002-2014)

Ali Majdoub¹, Anis Ben Hadj Kalifa², Imen Bannour¹, Yassine Meksi¹, Mouna Ouaz¹, Mohamed Kheder²

1-Service d'Anesthésie-réanimation - Hôpital de Mahdia / faculté de médecine de Monastir,

2-Service de Bactériologie - Hôpital de Mahdia / faculté des sciences de Monastir

R É S U M É

Introduction : L'objectif de ce travail est de déterminer la prévalence de la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) chez les entérobactéries dans la région de Mahdia (Tunisie) et suivre son évolution sur une période de treize ans.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective au laboratoire de microbiologie au CHU Tahar Sfar de Mahdia, portant sur tous les isolats cliniques d'entérobactéries de 2002 jusqu'à 2014. L'identification des souches a été réalisée par le système API 20 E. La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de diffusion des disques en milieu gélosé, selon les normes du CA-SFM.

Résultats : Au cours de la période d'étude, 25040 souches d'entérobactéries ont été isolées de manière non redondante. Parmi eux, 2584 (10,3%) étaient résistantes aux C3G. Ce taux de résistance a augmenté d'une manière statistiquement significative de 8% en 2002 à 16,3% en 2014. Les prévalences les plus élevées ont été observées dans le service de pédiatrie (25,1%), gynécologie (21,9%) et médecine (17,4%). Les espèces les plus concernées étaient *E. cloacae* (30,5%), *K. pneumoniae* (28,6%) et *E. coli* (21,6%).

Conclusion : Le taux de résistance des ERC3G dans notre région semble être en augmentation, d'où la nécessité d'instaurer des mesures préventives et d'identifier les mécanismes impliqués dans cette résistance, afin de limiter la dissémination de ces souches aussi bien au sein de l'hôpital que dans la communauté.

M o t s - c l é s

Entérobactéries ; Céphalosporines de troisième génération ; Résistance ; Tunisie

S U M M A R Y

Objectives: The aim of this work was to determine the prevalence and to monitor the trends of resistance to broad-spectrum cephalosporins among various species of enterobacteria in the region of Mahdia (Tunisia) from 2002 to 2014.

Methods: A retrospective study was carried out in the microbiology laboratory at Tahar Sfar Teaching Hospital in Mahdia. Data concerning a thirteen-year period (2002–2014). All clinical isolates of enterobacteriaceae were identified with the API 20 E system. Antimicrobial susceptibilities were determined by disk diffusion on Mueller Hinton agar according to CA-SFM recommendations.

Results: During the study period, 25040 non-duplicate clinical strains of enterobacteriaceae were identified. 2584 (10,3%) clinical isolates showed acquired resistance to third generation cephalosporins (3rdGC). The overall frequency of resistance increased from 8% in 2002 to 16,3% in 2014. This increase was statistically significant. High prevalence rates of 3rdGC resistance have been observed in pediatric (25,1%), in gynecology-obstetrics (21,9%) and medicine (17,4%). *E. coli* (21,6%), *K. pneumoniae* (28,6%) and *E. cloacae* (30,5%) showed high prevalence rates of broad-spectrum cephalosporin resistance.

Conclusion: The resistance rates ERC3G in our region seems to be increasing. Implementation of infection control measures and identification of the mechanism responsible for third generation cephalosporins resistance are necessary to limit the spreading of these resistant enterobacteriaceae in hospitals and community settings.

Key - words

Enterobacteriaceae; Third generation cephalosporins; Resistance; Tunisia.

Depuis ces dernières décennies, la résistance des entérobactéries (EB) aux céphalosporines de troisième génération (C3G) ne cesse de se renforcer, notamment en milieu hospitalier et commencent à franchir les limites de l'hôpital pour émerger dans la communauté ce-ci est du surtout à la production de β -lactamases à spectre élargi (BLSE) principalement celles de la classe A Ambler BLSE de la CTX-M, TEM et SHV familles [1]. L'épidémiologie moléculaire de ces mécanismes de résistance est largement inconnue, les enquêtes moléculaires à plus grande échelle ont été limitées, soit à certaines espèces (*E. coli* ou *K. pneumoniae*), un environnement spécifique (hôpital ou communauté) ou type d'échantillon (urine ou selles) [2]. La dissémination des entérobactéries à grande échelle laisse évoquer un problème majeur de santé publique qui met en cause l'efficacité de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible, d'autant plus l'absence de nouvelles molécules thérapeutiques. Le but de cette étude était de déterminer la prévalence des entérobactéries résistantes aux C3G dans la région de Mahdia et d'évaluer les tendances évolutives de cette résistance sur une période de treize ans.

MÉTHODES

Cette étude rétrospective a porté sur les entérobactéries isolées au laboratoire de microbiologie du CHU Tahar Sfar de Mahdia durant une période de treize ans (2002–2014), provenant de malades hospitalisés ou consultants les différents services du CHU Tahar Sfar de Mahdia ainsi que des malades qui consultent les structures sanitaires de première ligne de la région. Notre source d'information était les données du laboratoire de microbiologie du CHU Tahar Sfar de Mahdia. L'identification des souches a été réalisée par le système API 20 E. L'interprétation de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée selon les recommandations du Comité d'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) [3]. La catégorie intermédiaire était incluse dans celle résistante. La présence d'une β -lactamase à spectre élargi a été détectée par le test de synergie entre un disque (amoxicilline-acide clavulanique) et un disque de C3G (céfotaxime, ceftazidime ou céfépime). Pour l'étude de la sensibilité aux antibiotiques et la distribution des souches selon l'espèce, une souche par patient a été considérée. Quant à la distribution des souches selon le service et le type de prélèvement, une ou plusieurs souches par malade et par prélèvement ont été incluses. L'étude statistique a été réalisée en utilisant le test χ^2 . Les différences étaient considérées significatives pour $P < 0,05$.

RÉSULTATS

Sur les treize ans d'étude, 25040 souches

d'entérobactéries ont été recensées dans notre laboratoire, ce qui représente 85 % des bactéries à Gram négatif et 72 % de l'ensemble des bactéries isolées pendant la période d'étude. *E. coli* était l'espèce la plus fréquente parmi les entérobactéries. Le site urinaire était le principal site d'infection, regroupant plus de 67% des isolats. Les entérobactéries isolées des services médicaux, chirurgicaux, des unités de soins intensifs et du service de pédiatrie totalisaient près de 59 % des entérobactéries isolées. 70% des isolats provenaient de malades hospitalisés.

Deux mille cinq cent quatre vingt quatre souches, soit 10,3% des EB isolées, avaient montré un phénotype de résistance aux C3G.

Durant la période d'étude, le taux de résistance aux C3G a connu une augmentation statistiquement significative passant de 8% en 2002 à 16,3% en 2014 ($p=0,001$) (Figure 1)

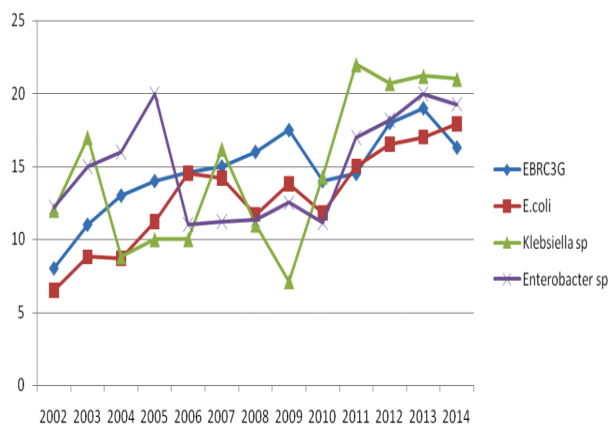


Figure 1 : Évolution de la résistance des entérobactéries aux C3G durant les années d'étude.

L'évolution annuelle, a connue une augmentation progressive à partir de l'année 2001 jusqu'à l'année 2006, ensuite on a noté une légère baisse en 2007 (Figure 1). L'évolution des souches d'*E. coli* a montré une augmentation progressive à partir de l'année 2001 jusqu'à l'année 2006, ensuite on a noté une légère baisse en 2007. Concernant *Klebsiella*, l'évolution était marquée par plusieurs pics qui ont survenus pendant la période d'étude en 2000 et en 2004. En ce qui concerne *Enterobacter*, on a noté une augmentation importante des souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération pendant la période 1999-2002. Pour se stabilisé à un taux de 11% (Figure 1).

Parmi les EB RC3G, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* et *Enterobacter cloacae* étaient les espèces les plus fréquemment isolées. Les prévalences les plus élevées ont été observées chez *P. stuartii*, *Salmonella sp*, *E. aerogenes* et *Citrobacter sp* (Tableau I).

Tableau 1 : Répartition des EB RC3G et prévalence de la résistance aux C3G en fonction de l'espèce

Espèce	Nombre Total d'entérobactéries (n=25040)	Nombre d'ERC3G (n=2584) (%)	Prévalence de la résistance aux C3G au sein de l'espèce (%)
<i>E. coli</i>	14391	715 (21,6)	5,1
<i>K. pneumoniae</i>	3884	985 (28,6)	28,5
<i>P. mirabilis</i>	1357	47 (1,4)	3,3
<i>E. cloacae</i>	3764	434 (11,5)	27,9
<i>E. aerogenes</i>	204	77 (2,2)	37,7
<i>Citrobacter sp</i>	249	93 (2,7)	37,3
<i>K. oxytoca</i>	408	71 (2,1)	17,4
<i>P. vulgaris</i>	221	40 (1,2)	18
<i>M. morganii</i>	156	29 (0,8)	18,6
<i>P. stuartii</i>	27	15 (0,4)	55,6
<i>P. rettgeri</i>	74	26 (0,8)	35,1
<i>S. marcescens</i>	278	48 (1,4)	17,3
<i>S. liquefaciens</i>	27	4 (0,1)	14,8

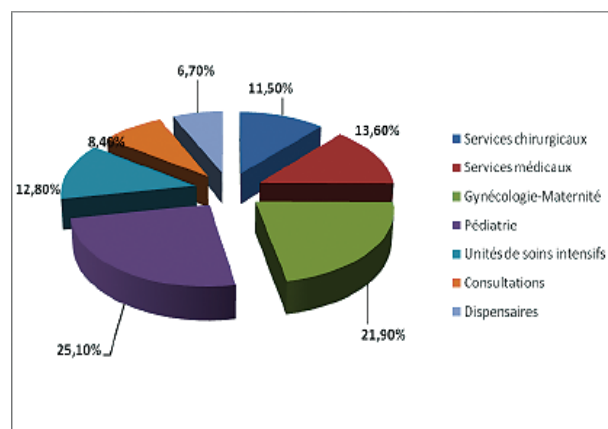
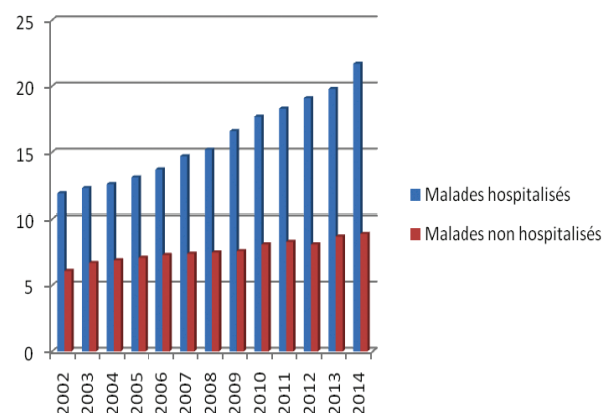
La répartition selon le type de prélèvement révèle que les souches résistantes ont été isolées principalement à partir des urines, du sang et des pus. Les prévalences les plus élevées des souches résistantes aux C3G ont été observées dans les Coprocultures, les liquides de ponction, les cathéters et le sang (Tableau II).

Tableau 2 : Répartition des EB RC3G et prévalence de la résistance aux C3G en fonction de la nature des prélèvements

Nature des prélèvements	Nombre Total d'entérobactéries (n=25040)	Nombre d'ERC3G (n=2584) (%)	Prévalence (%)
Urines	16440	922 (35,7)	5,6
Pus	3192	485 (18,8)	15,2
Sang	1652	434 (16,8)	40,8
Matériel étranger	1095	330 (12,8)	30,1
Prélèvements pulmonaires	840	134 (5,2)	15,9
Prélèvements néonataux	850	88 (3,4)	10,3
Liquide Abdominal	344	72 (2,8)	20,9
Prélèvements ORL	194	38 (1,5)	23,1
Prélèvements génitaux	277	24 (0,9)	8,6
Liquide de Ponctions	156	57 (2,2)	36,5

La Figure 2 montre que les dispensaires, les services médicaux, les services chirurgicaux, les unités de soins intensifs, et le service de pédiatrie étaient, d'une façon équivalente, les principales sources d'EBRC3G. Une prévalence élevée de souches résistantes a été observée dans les unités de soins intensifs, les services de Gynécologie-Maternité et de Maladies Infectieuses. La fréquence des ERC3G chez les malades hospitalisés dans les services internes a augmenté d'une façon

significative de 14,2 à 21% entre 1999 et 2005. La proportion des ERC3G chez les malades non hospitalisés était stable, autour de 8,4 % durant la période d'étude (Figure 3).

**Figure 2 :** Distribution des EB RC3G et prévalence de la résistance aux C3G en fonction des services.**Figure 3 :** Évolution de la résistance aux C3G selon l'hospitalisation ou non des maladies.

75 et 23% des ERC3G étaient résistantes, respectivement, à la gentamicine et à amikacine. 63,7% des ERC3G étaient résistantes à l'acide nalidixique. Presque la moitié des souches d'ERC3G avaient montré un phénotype de résistance à la ciprofloxacine. Les taux de résistance au sulfaméthoxazole+triméthoprime et au nitrofurane étaient respectivement 68 et 49% (Figure 4).

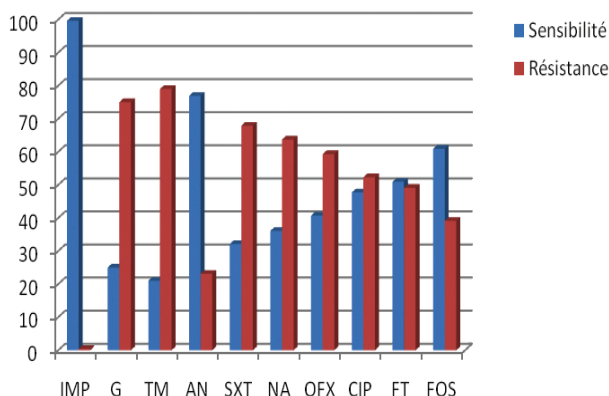


Figure 4: Pourcentages de résistance des EB RC3G isolées entre 2002 et 2014 aux autres antibiotiques.

DISCUSSION

La fréquence de la résistance des EB aux C3G dans la région de Mahdia était de 10,3%. Ce taux est plus élevé que celui rapporté à l'hôpital Charles-Nicollé à Tunis pendant la période 1993-2001 (2,4 à 7,4%) [4]. Il est par contre proche de celui rapporté à Sfax (Tunisie) en 2008 [5]. Il reste, en revanche, inférieur à ceux rapportés en Algérie (25,7%) [6] et dans certains pays asiatiques (Inde: 34%, Chine: 32%) [7, 8]. Cette variation géographique peut être expliquée par la variabilité des facteurs épidémiologiques, des politiques d'utilisation des antibiotiques et des mesures d'hygiène hospitalière entre les différentes institutions.

La tendance évolutive de la résistance aux C3G dans les pays industrialisés est vers la régression. Cela est attribué à l'instauration des programmes de lutte contre les infections nosocomiales et les campagnes de promotion du bon usage des antibiotiques. En Europe, ce taux a passé de 23% en 1997 à 13% en 2002 [9]. En revanche, dans notre pays, comme dans la plupart des pays en voie de développement, la fréquence des EB RC3G tend à augmenter.

Dans notre hôpital, sur une période de neuf ans, on a constaté une augmentation significative de la fréquence d'isolement des EB RC3G, passant de 8% en 1999 à 16,3% en 2006 (Figure 1). À l'hôpital Charles-Nicollé à Tunis, cette fréquence, était de 2,4% en 1993 pour atteindre un taux trois fois supérieur en 2001 (7,4%) [4]. A Sfax aussi ce taux a passé de 10% en 1999 à 18% en 2005 [5].

L'évolution annuelle des EB RC3G, a connue une augmentation progressive. Ceci est en faveur d'une allure endémique d'infections dues à ces bactéries. Une analyse plus précise montre qu'il s'agit d'un phénomène hospitalier endémique avec des bouffées épidémiques qui surviennent essentiellement dans les services de

réanimation et de pédiatrie, celles-ci sont dues à *Klebsiella*, *E. coli* et *Enterobacter*.

L'évolution de la résistance des EB aux C3G est liée à l'émergence et la diffusion de certains mécanismes de résistance dont le plus important est la production enzymatique de b-lactamases à spectre élargi (BLSE). D'autres mécanismes ont été aussi décrits, comme les céphalosporinases hyperproduites et les céphalosporinases plasmidiques.

En répartissant les EB RC3G selon l'espèce, *E. cloacae* apparaît l'espèce la plus incriminée dans la résistance aux C3G dans notre hôpital suivi par *K. pneumoniae*, à l'instar de ce qui a été rapporté dans la plupart des séries Tunisiennes [4, 5].

La prévalence élevée de souches RC3G chez les *Proteae* indole positif peut être expliquée par les épidémies causées par *Providencia stuartii* et *Providencia rettgeri* dans les unités de soins intensifs au cours de la période 2003–2004. Bien qu'elle soit faible, la prévalence de la résistance des *E. coli* aux C3G semble être en augmentation dans notre hôpital. Les données Françaises et Européennes [6, 10] montrent que cette résistance qui gagne l'espèce *E. coli*, espèce commensale majeure, fait craindre une diffusion dans la communauté [11]. Les prévalences les plus élevées des souches résistantes aux C3G ont été observées dans le sang, les liquides de ponction, et le matériel étranger. La majorité des liquides de ponction provenaient de malades hospitalisés dans les unités de soins intensifs.

Une prévalence importante de souches résistantes a été observée dans les unités de soins intensifs et le service de gynécologie-maternité par rapport aux autres services. Ces services accueillent des patients qui sont particulièrement vulnérables aux infections à des bactéries résistantes à cause de leurs défenses immunitaires amoindries et de leur exposition fréquente aux antibiotiques.

Dans notre étude, en l'absence de données sur une hospitalisation antérieure ou sur le transfert d'un autre établissement de soins, on a essayé de distinguer les cas communautaires des cas nosocomiaux en se basant sur la notion d'hospitalisation ou non des malades. Les services internes et les unités de soins intensifs reflètent les infections hospitalières, les consultations externes et les dispensaires reflètent plutôt les infections communautaires. La prévalence des EB RC3G était différente d'une manière significative selon que les patients étaient hospitalisés ou non. Des études européennes et américaines ont rapporté que la fréquence des EB RC3G isolées en milieu communautaire est en augmentation [12]. Parmi les causes de la dissémination des EB RC3G en milieu communautaire, est l'utilisation excessive d'antibiotiques non seulement en médecine humaine mais aussi en médecine animale et en agriculture comme facteurs de croissance. En effet, une part non négligeable de la

consommation des antibiotiques se fait en dehors du milieu hospitalier. Sur la période étudiée, le profil des patients porteurs ou atteints d'infections à EB RC3G s'est modifié, on est ainsi passé d'un patient majoritairement infecté et ayant acquis le germe dans la structure hospitalière à un patient colonisé ayant importé la souche. Cette émergence de souches communautaires a été décrite, [13, 14] cela va de pair avec la prédominance de souches isolées à partir d'infections urinaires. Cela a été relié au portage digestif [13]. Des souches d'*E. coli* BLSE peuvent coloniser à la fois les humains et les animaux. Les *E. coli* résistantes d'origine animale pourraient constituer un réservoir pour les plasmides de résistance des souches colonisant l'homme et pourrait expliquer l'émergence des souches multirésistantes communautaires [15, 16].

Une forte proportion de patients venant en consultation se présente aux urgences. Si l'on tient compte des nouvelles définitions d'infections liées aux soins, ou les patients au parcours de soins lourds faisant de brefs séjours à l'hôpital ou se présentant en consultation aux urgences pourraient artificiellement augmenter le taux de contamination communautaire. Le profil phénotypique prédominant chez *E. coli* et *E. cloacae* correspond à CTX-M, phénomène répandu en Europe et dans d'autres continents [13, 17]. Une corrélation positive entre l'utilisation des C3G et la diffusion des EB RC3G est actuellement démontrée. Les EB RC3G avaient exprimé une résistance associée à la majorité des antibiotiques habituellement actifs sur les EB : aminosides, quinolones, nitrofurane et cotrimoxazole.

En ce qui concerne la résistance aux fluoroquinolones associée aux BLSE, celle-ci reste stable entre 75 et 81 % depuis 1999. L'association du gène *qnr* de résistance aux quinolones et de BLSE plus particulièrement associé aux CTX-M ou d'AmpC plasmidique [18, 19] a été décrite. La résistance portée par un plasmide peut faire craindre une dissémination. Bien que la résistance portée par le gène *qnr* soit de bas niveau, son importance clinique repose sur sa capacité à faciliter la sélection de mutations chromosomiques entraînant une augmentation de la résistance aux fluoroquinolones [20].

Aux Pays-Bas, les taux de résistance aux céphalosporines de troisième génération dans les urines et le sang chez *E. coli* ont passé de 2,6 et 2,6% respectivement en 2008 à 3,4 et 4,7%, respectivement, en 2010 [21].

Les souches d'*E. coli* résistantes aux C3G aux Pays-Bas se caractérisent par la prédominance des gènes CTX-M-15. Cette prédominance dans les isolats Néerlandais a également été observée en Belgique, France, Italie, Pologne, Espagne et au Canada. [22-26] Comme dans les Pays-Bas, CTX-M-15 était le plus répandu au sein de la famille CTX-M dans tous ces pays, sauf en Pologne et en Espagne CTX-M-3 et CTX-M-14 étaient plus courantes [23, 25].

Sur les 636 isolats ayant une résistance phénotypique aux céphalosporines de troisième génération : 551 étaient BLSE et 82 AmpC. Cinq pour cent des souches d'*E. coli* et 4% de *K. pneumoniae* étaient résistantes aux céphalosporines de troisième génération par des β -lactamases AmpC. Une prévalence plus élevée des gènes chromosomiques dérégulée *ampC* a été détectée en Belgique [27].

La totalité des EB RC3G étaient sensibles à l'imipénème, indiquant sa place en première intention dans le traitement des infections sévères à bactéries multirésistantes.

Le Système Européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques a rapporté que l'espèce la plus concernée par la résistance aux C3G était *E. coli* parmi toutes les bactéries pathogènes multirésistantes dans toute la région [28].

Bien qu'en 2008 un peu moins de la moitié des pays Européens (14 sur 33) ont rapporté un taux de 5% de résistance aux C3G, la proportion de la résistance aux C3G a augmenté dans 19 pays Européens [29-31].

L'utilisation de ces classes d'antibiotiques a également contribué à la sélection de BLSE, à la persistance de clones de BLSE prédominants et à la diffusion probable de plasmides de conjugaison entre les souches.

L'utilisation excessive de carbapénèmes abrite le plus grand risque de sélection de la résistance aux carbapénèmes [32]. Les rapports actuels indiquent que les souches de *K. pneumoniae* produisant des carbapénémases (KPC) sont très répandues dans le monde principalement en Chine, Israël, Grèce, Amérique du Sud et aux Etats-Unis [32, 33]. Ces mêmes souches sont encore rares en Europe et en Afrique du nord [34].

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs études ont été menées sur la relation entre la consommation d'agents antimicrobiens et le développement de la résistance bactérienne, ce qui suggère une corrélation positive.

Une étude menée par Urbánek et al réalisée entre 1997 et 2005 a confirmé une corrélation positive entre la prévalence des isolats de *Klebsiella pneumoniae* BLSE et la consommation de céphalosporines de troisième génération [35]. Ces cas peuvent documenter l'hypothèse largement acceptée de la pression de sélection et de son impact sur l'augmentation de la résistance aux antibiotiques [36-37].

Une étude de deux ans réalisée par Haller et al [38] entre 2003-2004, ont montré une corrélation significative entre l'utilisation des céphalosporines de deuxième génération et la prévalence croissante de souches de *Enterobacter* spp résistantes aux céphalosporines de troisième génération. Bosso et al [39] ont également étudié l'association entre la consommation des antibiotiques et la résistance chez les entérobactéries, constatant que l'augmentation ou la diminution de la résistance n'a pas de corrélation avec la consommation de l'antibiotique

primaire. Toutefois, l'impact sur la consommation secondaire d'antibiotiques a été confirmé [39]. Il y avait des corrélations positives significatives entre les souches d'*E. coli* résistantes à la ciprofloxacine et la consommation de la ceftriaxone et entre les souches d'*Enterobacter cloacae* résistants à la céfépime et la consommation de l'association pipéracilline/tazobactam. Les conclusions de Bosso et al [39] suggérant que la résistance bactérienne ne peut pas être tributaire à l'utilisation primaire d'un antibiotique et que la diminution de la consommation des antibiotiques primaires ne conduit pas nécessairement à une diminution de la résistance. Meyer et al [40], dans leur étude interventionnelle de cinq ans, ont rapporté qu'après un traitement standard des infections abdominales avec des céphalosporines de troisième génération avaient été changé à l'association pipéracilline/tazobactam, la résistance aux céphalosporines de troisième génération n'a pas diminué comme cela avait été prévu [40]. Meyer [40] a admis l'hypothèse que l'association pipéracilline/tazobactam peut grâce à la pression de sélection augmenter la prévalence des entérobactéries BLSE. Dans une étude Espagnole se rapportant sur la prévalence des entérobactéries résistantes aux céphalosporines à large spectre et aux fluoroquinolones entre 1999-2010 et la consommation des antibiotiques dans les hôpitaux espagnols, les auteurs ont conclu à l'absence de corrélation entre la consommation de céphalosporines à large spectre et l'émergence de résistance.

Cependant, il existe deux autres mécanismes de résistances bactériennes en plus de la pression de sélection: propagation clonale horizontale des isolats multirésistants et des procédés de recombinaison, tels

que la conjugaison de plasmides bactériens. La propagation clonale représente une plus petite proportion de souches résistantes, comme documenté par certains auteurs [41, 42].

CONCLUSION

Le taux de résistance des EB aux C3G dans les hôpitaux de la région de Mahdia est menaçant. Cette résistance ne cesse de se renforcer notamment par l'acquisition de BLSE. Ce phénomène de résistance, difficile à maîtriser, doit trouver ses solutions dans une meilleure maîtrise en termes d'hygiène hospitalière : renforcement de la formation du personnel aux règles préventives, l'adoption de stratégies de contrôle des infections appropriées devient primordial pour prévenir la transmission à d'autres patients. Outre l'ensemble de base de mesures de contrôle des infections, l'identification précoce par le dépistage et les patients recevant des agents pathogènes multirésistants en simple chambres d'isolement est recommandé. Et un meilleur contrôle de la consommation des antibiotiques au sein de l'établissement.

Pour maintenir la sensibilité des bactéries aux antibiotiques au moins ceux qui sont toujours en vigueur et à ralentir l'augmentation de la résistance aux antibiotiques, il est nécessaire de respecter en permanence les principes de la politique antibiotique rationnelle et d'essayer de définir les déterminants de la résistance bactérienne plus clairement afin d'introduire des mesures visant à prévenir efficacement la résistance bactérienne de la croissance. La constitution d'un comité opérationnel au sein de l'hôpital chargé d'un programme pour le contrôle des infections nosocomiales s'avère ainsi une priorité pour notre hôpital.

REFERENCES

- Gniadkowski M. Evolution du spectre étendu des bêta-lactamases par mutation. Clin Microbiol Infect 2008;14 Suppl 1:11-32.
- Sturm PD, Bochum ET, van Mook-Vermulst SV, Handgraaf C, Klaassen T, Melchers WJ. Prevalence, molecular characterization, and phenotypic confirmation of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Klebsiella oxytoca* at the Radboud University Nijmegen Medical Centre in The Netherlands. Microb Drug Resist 2010;16:55-60.
- Communiqué 2013 [en ligne]. Comité de l'antibiogramme de la société Française de Microbiologie (CA-SFM) [consulté le 01/06/2014]. Disponible à l'URL : <http://sfm-microbiologie.org>.
- Boutiba I, Ghazzi R, Ben Abdallah H, Mamlouk K, Kamoun A, Ben Redjem S. Evolution of acquired resistance to third generation Cephalosporins in Enterobacteriaceae in a Tunisian Hospital 1993-2001. Clin Microbiol Infect 2004;10:657-78.
- Mkaouer D, Mahjoubi F, Mezghani S, Znazen A, Ktari S, Hammami A. Étude de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération dans les hôpitaux de Sfax, Tunisie (1999-2005). Med Mal Infect 2008;38:293-8.
- Amazian K, Fendri C, Missoum MFK, Bouzouaia N, Rahal K, Savey A et al. Multicenter pilot survey of resistant bacteria in the Mediterranean area. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:340-3.
- Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa Y et al. Regional variation in the prevalence of extended spectrum betalactamase producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52:323-9.
- Mathai D, Rhomberg PR, Biedenbach DJ, Jones RN. The India Antimicrobial Resistance Study Group. Evaluation of the in vitro activity of six broad Spectrum betalactam antimicrobial agents tested against recent clinical isolates from India: a survey of ten medical center

- laboratories. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:367-77.
9. Turner PJ. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centres: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51:281-9.
 10. Turner PJ. Extended spectrum β -lactamases. *Clin infect dis* 2005;41:5273-5.
 11. Mayoral G, Ferreyra M, Eden A, Gueudet P, Miquel C, Lecaillon E. Évolution de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération de 2000 à 2008 au centre hospitalier de Perpignan. *Pathol Biol* 2010;58:7-10.
 12. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of Extended Spectrum β -lactamases and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:597-608.
 13. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F et al. Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing. *Eur Soc Clin Microbiol Infect* 2008;14 Suppl 1:144-53.
 14. Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J. Les membres du réseau ONERBA surveillance des entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu en milieu communautaire : étude multicentrique en France en 2006 190/41 RICAI 2007, Paris.
 15. Madec JY, Lazizzera C, Châtre P, Lepage G, Martin S, Lebreton P et al. Prévalence du portage des entérobactéries BLSE chez des bovines malades et des bovines Sains 591/76 RICAI 2007, Paris.
 16. Madec JY, Lazizzera C, Châtre P, Meunier D, Martin S, Menard MF et al. Prevalence of fecal carriage of acquired expanded-spectrum cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae strains from cattle in France. *J Clin Microbiol* 2008;46:1566-7.
 17. Rossellini GM, D'Andrea MM and Mugnaioli. The Spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase. *Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2008;14(Suppl 1):33-41.
 18. Wang A, Yang Y, Lu Q, Wang Y, Chen Y, Deng L et al. Occurrence of qnr-positive clinical isolates in *Klebsiella pneumoniae* producing ESBL or AmpC-type β -lactamase from five pediatric hospitals in China. *FEMS Microbiol Lett* 2008;283:112-6.
 19. Cambau E, Lascols C, Sougakoff W, Bébear C, Bonnet R, Cavallo JD et al. Occurrence of qnrA-positive clinical isolates in French teaching hospitals during 2002-2005. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1013-20.
 20. Jacoby GA, Chow N, Waites KB. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:559-62.
 21. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Sturenburg E, Seifert H. Detection of extended-spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. *J Clin Microbiol* 2007;45: 1167-74.
 22. Galas M, Decousser JW, Breton N, Godard T, Allouch PY, Pina P. Nationwide study of the prevalence, characteristics, and molecular epidemiology of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:786-9.
 23. Empel J, Baraniak A, Literacka E, Mrowka A, Fiett J, Sadowy E et al. Molecular survey of β -lactamases conferring resistance to newer β -lactams in Enterobacteriaceae isolates from Polish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2449-54.
 24. Zhanel GG, Decorby M, Adam H, Mulvey MR, McCracken M, Lagacé-Wiens P et al. Prevalence of Antimicrobial-Resistant Pathogens in Canadian Hospitals: Results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008). *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4684-93.
 25. Paniagua R, Valverde A, Coque TM, Baquero F, Canton R. Assessment of prevalence and changing epidemiology of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae fecal carriers using a chromogenic medium. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;67:376-9.
 26. Rodriguez-Villalobos H, Bogaerts P, Berhin C, Bauraing C, Deplano A et al. Trends in production of extended-spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae of clinical interest: results of a nationwide survey in Belgian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:37-47.
 27. Bogaerts P, Rodriguez-Villalobos H, Bauraing C, Deplano A, Laurent C, Berhin C et al. Molecular characterization of AmpC-producing *Escherichia coli* clinical isolates recovered at two Belgian hospitals. *Pathol Biol* 2010;58:78-83.
 28. European Antimicrobial Resistance Surveillance System annual report 2008 [http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf].
 29. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, Strauss SM, Moore AC, Standiford HC et al. Risk factors for colonization with extended spectrum β -lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1144-1149.
 30. Meyer E, Serr A, Schneider C, Utzolino S, Kern WV, Scholz R et al. Should we screen patients for extended-spectrum β -lactamase producing enterobacteriaceae in intensive care units? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:103-105.
 31. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in non hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004;42:1089-1094.
 32. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-36.
 33. Kitchel B, Sundin DR, Patel JB. Regional dissemination of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4511-4513.
 34. Hong T, Moland ES, Abdalhamid B, Hanson ND, Wang J, Sloan C et al. *Escherichia coli*: development of carbapenem resistance during therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:e84-e86.
 35. Urbánek K, Kolář M, Lovečková Y, Strojil J, Šantavá L. Influence de l'utilisation troisième génération de la famille des céphalosporines sur l'apparition de souches *Klebsiella pneumoniae* BLSE. *J Clin Ther Pharm* 2007;32:403-8.
 36. Willemssen I, Bogaers-Hofman D, Winters M, Kluytmans J. Corrélation entre l'utilisation d'antibiotiques et de résistance dans un hôpital: observations temporaires et spécifiques à la paroi. *Infection* 2009;37:432-7.
 37. Blanc AC Jr, Atmar RL, Wilson, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effets de exiger une autorisation préalable pour les antimicrobiens sélectionnés: dépenses, les susceptibilités et les résultats cliniques. *Clin Infect Dis* 1997;25:230-9.
 38. Haller P, Tschudin S, Dangel M. Augmentation des isolats résistants Enterobacter et corrélation avec la consommation d'antibiotiques au niveau Ward, affiche Présenté en 16. Congrès Européen de microbiologie clinique et des maladies infectieuses (ECCMID), Nice. 2006. [http://www.spitalpharmazie-basel.ch/pdf/ECCMID_Haller.pdf] Consulté le 12 Avril, 2015.
 39. Bosso JA, Mauldin PD, Salgado CD. The association between antibiotic use and resistance: the role of secondary antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1125-9.
 40. Meyer E, Lapatschek M, Bechtold A, Schwarzkopf G, Gastmeier P, Schwab F. Impact de la restriction de céphalosporines de troisième génération sur la charge de céphalosporine de troisième génération résistant *K. pneumoniae* et *E. coli* dans une unité de soins intensifs. *Intensive Care Med* 2009;35:862-70.
 41. Husickova V, Cekanova L, Chroma M, Htoutou-Sedlakova M, Hricová K, Kolar M. Transport de ESBL et AmpC positifs entérobactéries dans le tractus gastro-intestinal de sujets communautaires et les patients hospitalisés dans la République tchèque. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky d'Olomouc Czech Répu* 2012;156:348-53.
 42. Husickova V, Htoutou-Sedlakova M, Matouskova I, Chroma M, Kolar M. Analyse des entérobactéries production à large spectre β -lactamases dans le cadre de l'unité de soins intensifs. *Ouvrez J Med Microbiol* 2013;3:56-61.