

Epidemiologie des Infections à *Escherichia Coli* BLSE à l'hôpital Militaire principal d'instruction de Tunis : Etude Comparative sur deux ans 2010 et 2011.

MS. ASLI ,
S. KHELIFI,
F. BARGUELLIL

Résumé : *Escherichia coli* est le germe le plus impliqué en pathologie infectieuse aussi bien en milieu hospitalier qu'en ville et se caractérise par son aptitude à acquérir des mécanismes de résistance aux antibiotiques tels que les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE).

Notre étude rétrospective concerne toutes les souches d'*E. coli* y compris celles sécrétant des BLSE isolées au service de microbiologie de l'HMPIT entre janvier 2010 et décembre 2011. Les résultats montrent que sur 896 *E. coli*, 100 possèdent des BLSE en 2010 et sur 1045 souches, 108 sont sécrétrices de BLSE pour 2011. La plupart des souches d'*E. coli* sont responsables d'infections urinaires à raison de 87,9% en 2010 et 89,2% en 2011. Les souches BLSE isolées dans les urines représentent respectivement 57% en 2010 et 86,1% en 2011. Plus de la moitié des souches d'*E. coli* (55,8% en 2010 et 57% en 2011) s'observent chez les patients consultants externes. Pour les *E. coli* BLSE, la majorité des souches isolées en 2010 et 2011 concernent les services de soins intensifs (53% et 43,5%).

Durant les deux années d'études, plus de 60% des souches d'*E. coli* sont résistantes à l'amoxicilline et la ticarcilline. L'amikacine et la gentamicine gardent une bonne activité avec 85% et 90% de sensibilité en 2010 et 2011. La résistance est de 26,4% à l'acide nalidixique en 2010 et 27,8% en 2011, alors que 22,6% et 20% en 2010 et 14,7% et 13,6% en 2011 des souches sont résistantes respectivement à l'ofloxacine et la ciprofloxacine.

Pour les *E. coli* BLSE une résistance à toutes les bêta-lactamines excepté la céfoxitine et l'imipénème est observée, en effet, 87% et 100% des souches en 2010 et 88,9% et 100% des souches en 2011 sont sensibles respectivement à la céfoxitine et l'imipénème. La résistance à la gentamicine et l'amikacine dépasse les 74% en 2010 et atteint les 77% en 2011. Pour les fluoroquinolones, la plupart des souches sont résistantes (plus de 60%). On assiste au cours de ces dernières années à une émergence rapide des souches communautaires d'*E. coli* productrices de BLSE. Les conséquences de leur diffusion sont cliniques, écologiques et financières. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la résistance permettra d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients tout en réduisant la prescription d'antibiotiques à large spectre.

Mots clés :

Escherichia coli BLSE - Epidémiologie - Résistance- Moyens de prévention.

Service de Microbiologie-
Hôpital Militaire de Tunis

Epidemiology of the Escherichia Coli ESBL infections in the military hospital of Tunis : comparative study between 2010 and 2011.

Abstract : *Escherichia coli* is the organism most involved in infectious diseases as well as in hospitals and in town, and is characterized by its ability to acquire antibiotic resistance mechanisms such as extended-spectrum beta-lactamases (ESBL).

Our retrospective study covers all strains of *E. coli* including producing ESBL isolated in microbiology department of HMPIT in January 2010 to December 2011. The results show that of 896 *E. coli*, 100 are secreting ESBL in 2010 and of 1045 strains, 108 were ESBL secreting for 2011. Most *E. coli* strains were isolated from urine at a rate of 87, 9% in 2010 and 89, 2% in 2011. ESBL strains were isolated from the urine with 57% in 2010 and 86, 1% in 2011. More than half of the strains of *E. coli* (55, 8% in 2010 and 57% in 2011) were isolated from patients outside consultants. For *E. coli* ESBL, the majority of strains were isolated for both 2010 and 2011, in the intensive care units (53% and 43.5%).

During the two years of study, more than 60% of *E. coli* strains are resistant to amoxicillin and ticarcillin. Amikacin and gentamicin retain good activity with 85% sensitivity and 90% in 2010 and 2011. Resistance is 26, 4% to nalidixic acid in 2010 and 27, 8% in 2011, while 22, 6% and 20% in 2010 and 14.7% in 2011 and 13.6% of the strains were resistant respectively to ofloxacin and ciprofloxacin.

For *E. coli* ESBL resistance to all betalactams except ceftiofime and imipenem was observed. In fact, 87% and 100% of isolates in 2010 and 88.9% and 100% of strains in 2011 are respectively sensitive to ceftiofime and imipenem. Resistance to gentamicin and amikacin exceeded 74% in 2010 and reached 77% in 2011. For fluoroquinolones, most strains are resistant (over 60%). We are witnessing in recent years rapid emergence of community strains of *E. coli* ESBL-producing. The consequences of their diffusion are clinical, environmental and financial. A better understanding of the epidemiology of resistance will improve the therapeutic management of patients while reducing the prescription of broad spectrum antibiotics.

Keywords : *Escherichia coli* ESBL - Epidemiology - Resistance- Prevention means.

Introduction

La multirésistance aux antibiotiques chez les entérobactéries et en particulier chez *Escherichia coli* (*E. coli*) est en perpétuelle évolution. Depuis plus de 20 ans, la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération (C3G) ne cesse de se renforcer notamment par l'acquisition de bêta-lactamases à spectre élargi

(BLSE). Alors que ce problème était essentiellement d'ordre hospitalier, la diffusion aujourd'hui à grande échelle dans le domaine communautaire de ce type de résistance laisse augurer un problème majeur de santé publique [1,2].

La majorité des études montrent qu'*E. coli* est le germe le plus impliqué en pathologie infectieuse aussi bien en milieu hospitalier qu'en pratique de ville. Suivant les

études, elle est responsable de 40% à 70% des infections urinaires en milieu hospitalier [3,4] et environ 70% en ville [5]. *E. coli* représente aussi de 25% à 40% des bacilles Gram négatif isolés lors de bactériémies [4, 6]. *E. coli* est une bactérie à Gram négatif, aéro-anaérobie facultative. Elle fait partie de la flore commensale des intestins. Elle est responsable d'infections urinaires, d'infections du tractus digestif, de septicémies et de méningites néonatales.

E. coli se caractérise par son aptitude particulière à acquérir des mécanismes de résistance à des antibiotiques habituellement actifs, pouvant parfois survenir en cours d'antibiothérapie. Une connaissance actualisée sur ses mécanismes de résistance est donc indispensable à l'optimisation des schémas thérapeutiques [7]. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la résistance permettra d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients tout en réduisant la prescription d'antibiotique à large spectre. Cela ne pourra se faire qu'au prix d'une meilleure surveillance [8, 9].

Dans notre travail, nous nous sommes proposé d'étudier l'épidémiologie des infections à *E. coli* sécrétrices de BLSE à l'Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis (HMPIT) au cours des années 2010 et 2011.

Les objectifs de notre étude sont de déterminer la fréquence d'isolement des souches *E. coli* BLSE dans les prélèvements biologiques et dans les différents services, de déterminer les fréquences de résistance aux antibiotiques et de préciser les marqueurs de résistance associés aux enzymes BLSE.

Matériel et méthodes

Notre étude rétrospective a porté sur toutes les souches d'*E. coli*, y compris celles sécrétrices de BLSE, isolées au service de microbiologie de l'HMPIT durant la période allant de janvier 2010 à décembre 2011. Cette étude concerne un total de 896 souches d'*E. coli* dont 100 sont sécrétrices de BLSE pour l'année 2010 et 1045 souches dont 108 sont sécrétrices de BLSE pour l'année 2011. Ces souches ont été isolées à partir de différents prélèvements à visée diagnostique reçus au laboratoire

(urinaires, hémocultures, auriculaires, pus,...). Ces prélèvements sont issus de tous les services de l'hôpital (médecine, chirurgie, soins intensifs et les services externes). Les souches ont été identifiées par les galeries API 20E® ou par méthode automatisée Vitek® 2 Compact (Bio-Mérieux- France).

Pour chaque souche isolée, l'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée par la technique de diffusion des disques en milieu gélosé selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SMF) [10].

La recherche de BLSE a été réalisée par la méthode classique basée sur la détection de la synergie entre un disque d'amoxicilline + acide clavulanique et les disques de C3G : céfotaxime, céftazidime et céftriaxone. La présence de BLSE est notée par un aspect en "bouchon de champagne".

Résultats

Les résultats montrent que la majorité des souches ont été isolées dans les urines, chez les femmes et dans les services de soins intensifs au cours de l'année 2011. En effet, Le sex-ratio F/H était de 1,98 en 2010, et de 2,03 en 2011 (Figure 1).

La majorité des souches d'*E. coli*, a été isolée à partir des urines avec une fréquence de 87,9% en 2010 et 89,2% en 2011 (Figure 2). De même les souches sécrétrices de BLSE ont été isolées dans les urines avec respectivement 57% en 2010 et 86,1% en 2011 (Figure 3). Plus de la moitié des souches d'*E. coli* (55,8 % en 2010 et 57% en 2011) a été isolée chez les patients consultants externes (Figure 4). Pour les *E. coli* BLSE, la majorité des souches sont isolées, aussi bien pour 2010 et 2011, dans les services de soins intensifs (réanimation, néonatalogie) avec des fréquences respectives de 53% et 43,5% (Figure 5).

Durant les deux années d'étude, plus de 60% des souches d'*E. coli* étaient résistantes à l'amoxicilline et la ticarcilline. Les aminosides gardent une bonne activité sur les souches d'*E. coli* avec 85% de sensibilité pour l'amikacine et 90% pour la gentamicine durant 2010 et

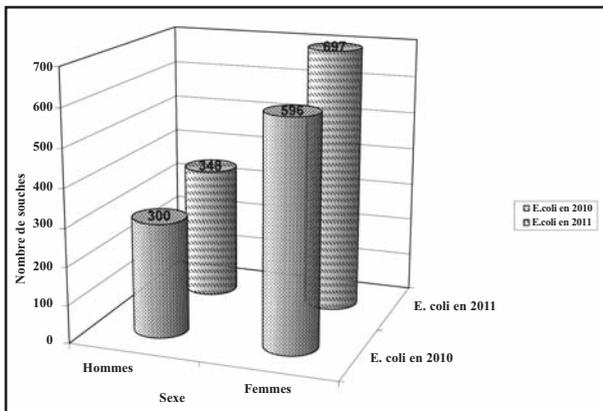


Figure 1 : Répartition des souches d'*E. coli* en fonction du sexe des patients durant les années 2010 et 2011.

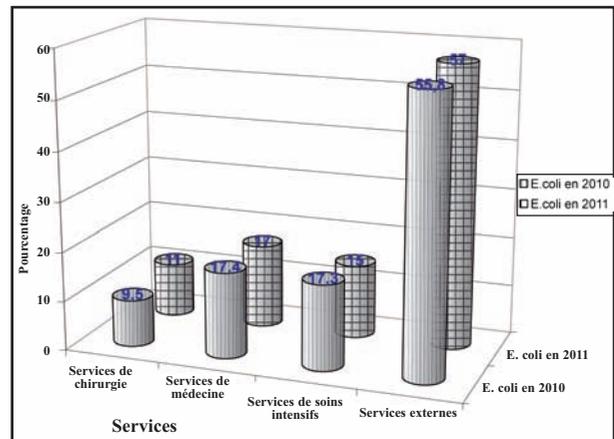


Figure 4 : Répartition des souches d'*E. coli* selon les services durant les années 2010 et 2011.

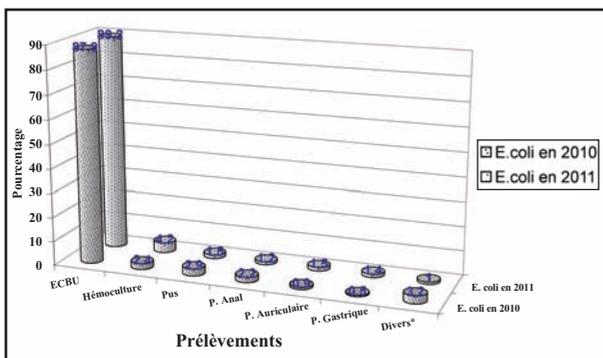


Figure 2 : Répartition des souches d'*E. coli* en fonction des produits pathologiques durant les années 2010 et 2011.
(* Divers : p. vaginal, p. nasal, KTVC, PTP, Ponction d'ascite, Sonde, Drain, Fil d'acier)

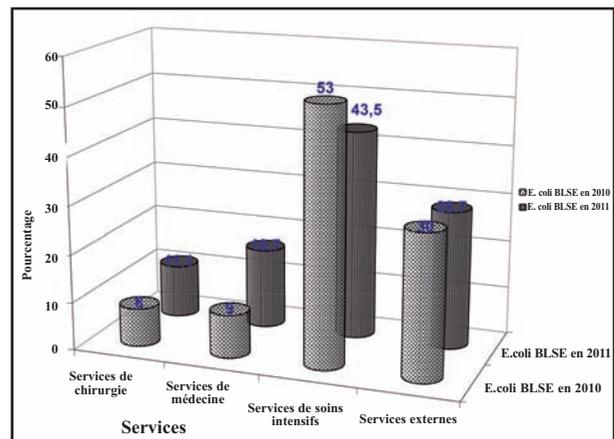


Figure 5 : Répartition des souches d'*E. coli* sécrétrices de BLSE selon les services durant les années 2010 et 2011.

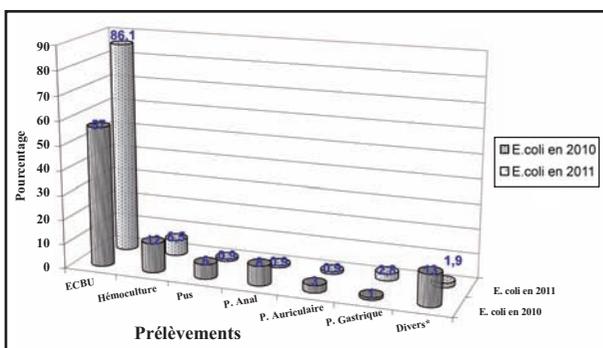


Figure 3 : Répartition des souches d'*E. coli* sécrétrices de BLSE en fonction des produits pathologiques durant les années 2010 et 2011.
(* Divers : p. vaginal, p. nasal, KTVC, PTP, Ponction d'ascite, Sonde, Drain, Fil d'acier)

2011. La résistance des souches d'*E. coli* est de 23,1% à l'acide nalidixique en 2010 et 27,8% en 2011, alors que 22,6% et 20% en 2010 et 14,7% et 13,6% en 2011 des souches sont résistantes respectivement à l'ofloxacine et la ciprofloxacine (Tableau I).

La fréquence des souches d'*E. coli* sécrétrices de BLSE était respectivement égale à 11,2% en 2010 (100/896) et 10,3% en 2011 (108/1045). Pour ces souches, une résistance à toutes les bêtalactamines exceptés la céfoxitine et l'imipénème a été observée, en effet, 87% et 100% des souches en 2010 et 88,9% et 100% des souches en 2011 étaient sensibles respectivement à la céfoxitine et

Tableau I : Profil de sensibilité/résistance aux antibiotiques des souches d'*E. coli* pour les années 2010 et 2011.

antibiotique	S(%)		R(%)	
	2010	2011	2010	2011
AMX	38	33	62	67
AMC	60,7	61	39,3	39
TIC	39	33,4	61	66,6
FOX	90,5	95	9,5	5
CTX	88,8	89,7	11,2	10,3
CAZ	88,8	89,7	11,2	10,3
IPM	100	100	0	0
GM	89,3	90	10,7	10
AN	85	85,1	15	14,9
NA	74,6	72,2	26,4	27,8
OFX	77,4	85,3	22,6	14,7
CIP	80	86,4	20	13,6

S : sensible, R : résistant. AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline+acide clavulanique, TIC : ticarcilline, FOX : céfoxitine, CTX : céfotaxime, CAZ : céftazidime, IPM: imipénème, GM: gentamicine, AN: amikacine, NA: acide nalidixique, OFX: ofloxacine, CIP: ciprofloxacine.

l'imipénème. La résistance aux aminosides (gentamicine et amikacine) est élevée, plus de 77% des souches en 2010 et plus de 74% en 2011 étaient résistantes à ces deux antibiotiques. Pour les quinolones et les fluoroquinolones, aussi, la plupart des souches étaient résistantes, plus de 66% en 2010 et plus de 61% en 2011. (Tableau II).

Discussion

Notre étude a été menée à l'HMPIT sur une période de deux ans (Janvier 2010 - Décembre 2011). L'étude a porté sur 896 souches d'*E. coli*, dont 100 souches sont productrices de BLSE au cours de l'année 2010, et 1045 souches dont 108 sont sécrétrices d'une BLSE, isolées à partir de différents prélèvements (urines, hémocultures, pus, prélèvements anaux, prélèvements auriculaires...) provenant soit des différents services de l'hôpital (de médecine, de chirurgie, de soins intensifs), soit des consultations externes. La fréquence de ces souches n'a pas augmenté entre 2010 et 2011.

Les souches d'*E. coli* productrices de BLSE ont été isolées dans les services de réanimation et de néonatalogie (53% en 2010 et 43,5% en 2011). Le séjour dans de tels services a été décrit comme un facteur de risque dans l'acquisition des maladies et infections causées par des souches sécrétrices de BLSE. Ceci étant en rapport avec la densité des soins et l'autonomie très limitée des malades. En outre, l'antibiothérapie préalable a été clairement considérée comme un facteur de risque d'acquisition des infections à entérobactéries productrices de BLSE [11,12]. En effet, plusieurs études ont montré que la pression de sélection due à l'emploi généralisé des céphalosporines à spectre étendu renforce la colonisation du tractus gastro-intestinal ou respiratoire [13,14]. Cette antibiothérapie peut être à base de bêta-lactamines, d'aminosides voire de cotrimoxazole. Ce fait est appuyé par les expériences de conjugaison bactérienne montrant que la résistance à ces antibiotiques est associée à la présence d'un plasmide conjugatif conférant la résistance aux aminosides et, dans certains

Tableau II : Profil de sensibilité/résistance aux antibiotiques des souches d'*E. coli* productrices de BLSE durant les années 2010 et 2011.

antibiotique	S(%)		R(%)	
	2010	2011	2010	2011
AMX	38	33	62	67
AMC	60,7	61	39,3	39
TIC	39	33,4	61	66,6
FOX	90,5	95	9,5	5
CTX	88,8	89,7	11,2	10,3
CAZ	88,8	89,7	11,2	10,3
IPM	100	100	0	0
GM	89,3	90	10,7	10
AN	85	85,1	15	14,9
NA	74,6	72,2	26,4	27,8
OFX	77,4	85,3	22,6	14,7
CIP	80	86,4	20	13,6

S : sensible, R : résistant. AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline+acide clavulanique, TIC : ticarcilline, FOX : céfoxitine, CTX : céfotaxime, CAZ : céftazidime, IPM: imipénème, GM: gentamicine, AN: amikacine, NA: acide nalidixique, OFX: ofloxacin, CIP: ciprofloxacine.

cas, au cotrimoxazole, en association avec la production de BLSE. Ces résultats suggèrent que la dissémination des entérobactéries productrices de BLSE est due en partie à la pression de sélection d'autres antibiotiques [11]. Naturellement sensible à de nombreux antibiotiques, *E. coli* a acquis des résistances à de nombreuses molécules notamment les β lactamines. Les C3G (céfotaxime et céftazidime) conservent une activité très élevée (88% pour le céfotaxime et 90% pour la céftazidime). Le même résultat est observé dans d'autres études [15], mais ces molécules ne doivent pas être une priorité de traitement. Le céfotaxime est l'un des antibiotiques les plus actifs sur les entérobactéries. L'émergence des souches résistantes à ces antibiotiques est de plus en plus observée [16]. Dans notre travail, le taux de résistance au céfotaxime était de 11% en 2010 et 10% en 2011, dépassant celui rapporté en Europe [17] et dans d'autres hôpitaux tunisiens [16].

Dans le cadre de l'étude de la résistance/sensibilité des souches d'*E. coli* aux antibiotiques, nous avons constaté

qu'environ 62% et 61% des souches en 2010 et 67% et 66,6% en 2011 sont résistantes, respectivement, à l'amoxicilline et à la ticarcilline et secrètent probablement des pénicillinases plasmidiques. Cette différence dans les taux de résistance concernant ces deux antibiotiques peut être attribuée à l'existence de souches sécrétant des céphalosporinases plasmidiques. Le taux de résistance à l'association amoxicilline+acide clavulanique est moindre (39% en 2010 et 2011) contre 7 à 14% en Europe [17]. Cela est dû peut être à la prescription empirique de l'amoxicilline+acide clavulanique particulièrement en médecine ambulatoire avant la réception des résultats de l'examen cytotactériologique des urines. Toutes les souches d'*E. coli* productrices d'une BLSE (100% en 2010 et en 2011), sont sensibles aux carbapénèmes (Imipénème).

L'utilisation fréquente de ces antibiotiques pour le traitement des infections à entérobactéries productrices de BLSE s'est compliquée par l'émergence de résistance à ces antibiotiques, chez d'autres microorganismes hospi-

taliers tels que *Pseudomonas sp* et *Acinetobacter sp*.

Concernant *E. coli*, il est difficile de sélectionner in vitro des mutants résistants aux carbapénèmes. La sélection par passage en série de souches d'*E. coli* produisant différentes BLSE montre que l'imipénème ne sélectionne pas de mutants cliniquement résistants malgré une multiplication par 2 à 4 de leurs concentrations minimales inhibitrices. Chez *E. coli*, il est prouvé que les mutants de porines (donc de perméabilité réduite) sont généralement instables et poussent plus lentement que leur homologue sauvage. Cela suggère que la mutation n'est pas favorable et explique pourquoi, jusqu'à présent, les mutants résistants aux carbapénèmes ne créent pas de problème notable [18]. Cependant, la résistance aux carbapénèmes chez des souches d'*E. coli* productrices de BLSE, suite à une mutation des gènes de β -lactamases type GES-1, GES-3 et GES-4, est décrite en 2002, au Japon et en Grèce [19,20].

Les aminosides gardent une bonne activité sur les souches d'*E. coli*, en effet 89,3% et 85% en 2010 et 90% et 85,1% en 2011 sont sensibles respectivement à la gentamicine et l'amikacine. Cependant l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des *E. coli* productrices de BLSE a montré une résistance acquise élevée aux aminosides. La gentamicine est la plus touchée (80% de souches résistantes en 2010 et 76,8% en 2011). Les taux de résistance à l'amikacine sont de 74% en 2010 et 77% en 2011. Nos résultats se rapprochent de ceux de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis [14,21] avec des taux élevés de résistance à la gentamicine (70-79%) et une plus faible résistance à l'amikacine (45-55%). Aux USA, les souches d'*E. coli* sécrétrices de BLSE ont une résistance élevée aux aminosides (56,5% pour l'amikacine, 73 % pour la gentamicine) [22]. Dans les hôpitaux français, la proportion des souches d'*E. coli* productrices de BLSE sensibles à la gentamicine est en augmentation [23]. Les taux de résistance les plus élevés sont observés avec l'amikacine [24] du fait d'une sécrétion par les entérobactéries de l'acétyl transférase AAC 6-II [25]. En ce qui concerne les fluoroquinolones, qui ont surtout une bonne diffusion rénale et urinaire, l'émergence de la résistance chez les entérobactéries constitue le principal

problème lié à leur utilisation. Dans notre étude les taux de résistance acquise aux fluoroquinolones en 2010 et 2011 sont respectivement de 26,4% et 27,8% pour l'acide nalidixique et 17,5% et 15,6% en 2010, et 14,7% et 13,6% en 2011 pour l'ofloxacin et la ciprofloxacine, ce qui est plus élevé que les taux rapportés dans des études tunisiennes (14%) [16] et européennes (3 à 12%) [26,27]. Cette émergence de la résistance pourrait être expliquée par le fait qu'un traitement probabiliste de première intention à base de fluoroquinolones est souvent utilisé car recommandé par les conférences de consensus remplaçant l'amoxicilline et le cotrimoxazole [27,28].

La résistance des *E. coli* sécrétrices de BLSE à l'acide nalidixique est élevée 69% en 2010 et 75% en 2011, la résistance à l'ofloxacin et la ciprofloxacine dépasse les 66% et 61% respectivement en 2010 et 2011. Cette résistance est aussi élevée aux USA (55,8%) [22] en rapport avec un usage intensif. Des taux élevés (30%) sont aussi observés chez *E. coli* à l'hôpital Necker de Paris [29]. Trois facteurs de risque indépendants pour la résistance aux fluoroquinolones ont été identifiés par Lautenbach et al. : l'exposition aux fluoroquinolones, aux aminosides et l'hospitalisation dans un service de long séjour [22]. In vitro, l'association entre utilisation des fluoroquinolones et apparition de résistance est démontrée par des passages répétés de bactéries sur des concentrations croissantes de l'antibiotique. De même, la sélection de mutants avec un bas niveau de résistance aux fluoroquinolones est corrélée à une exposition aux aminosides ou au cotrimoxazole par altération de la perméabilité membranaire. Il paraît donc essentiel de préserver le rôle des fluoroquinolones, qui sont une bonne alternative dans le traitement des infections à entérobactéries sécrétrices de BLSE [26, 27].

Conclusion

La prévention reste le moyen le plus efficace pour lutter contre les infections nosocomiales en général et celles causées par les souches sécrétrices de BLSE en particulier. En plus de l'optimisation de l'application des règles d'hygiène hospitalière et de la promotion des activités de surveillance des infections nosocomiales, des

changements dans la politique d'antibiothérapie peuvent être envisagés : l'utilisation rationnelle de l'antibio-prophylaxie, la prescription pertinente de l'antibiothérapie probabiliste et des actions de formation et d'information des professionnels de la santé.

Références

1. J.-P. Stahl. Épidémiologie, contrôle et traitements des résistances aux antibiotiques : compte-rendu du 45^e congrès ICAAC, Washington 2005. *Méd Mal Infect*, 36, (2006) : 290-296
2. Belmonte O., Drouet D., Alba J., Moiton M.-P., Kuli B., Lugagne-Delpon N., Murlan C., Jaffar-Bandjee M.-C.. Evolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques sur l'île de la Réunion : émergence des β -lactamases à spectre élargi. 2009. *Pathol Biol*. 2009 ; 58 :18-24.
3. Dublanchet A, Burnat C. *Escherichia coli* dans un hôpital général de 1982 à 1993. *Méd Mal Infect*. 1994;24 (spécial) :530-4.
4. Soussy CJ, Cavallo JD, Courcol R, Drugeon H, Fabre R, Jarlier V, et al. Sensibilité aux antibiotiques de souches d'*Escherichia coli* isolées en 1998 et 1999 : résultats d'une enquête multicentrique française. *Méd Mal Infect*. 2000;30 :650-6.
5. De Moy D, Cavallo J, Armengaud M, Arzouni J, Berges J, Bouilloux J, et al. Urinary tract infection in an urban population: etiology and antibiotic sensitivity as a function of patient history. *Presse Med*. 1999; 28:1624-8.
6. Delarbre JM, Grasmick CP, Coumenges P, Danjean MP, Dubourdieu-Arlabosse B, Courge A, et al. Sensibilité aux antibiotiques d'*Escherichia coli* isolé d'hémocultures et d'exams cyto bactériologiques des urines réalisés dans 15 hôpitaux généraux du Sud-Ouest de la France. *Méd Mal Infect*. 1994 ;24(spécial) :535-8.
7. File TM. When old drugs fail: why we need new therapies. 45th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Washington. December 16-19, 2005.
8. Boutiba - Ben Boubaker I., Ghozzi R., Jouaihia W., Mahjoubi F., Thabet L., Smaoui H., Ben Hassen A., Hammami A., Kechrid A., Ben Redjeb S. Résistance bactérienne aux antibiotiques en Tunisie : données de 1999 à 2003. *Rev Tun Infectiol*, Sept 07, Vol 1, N°4, 5-11
9. Van der Mee-Marquet N., Bizet C., Quentin R., le réseau des biologistes du relais régional d'hygiène hospitalière du centre. Hospital infection surveillance and multirésistance monitoring : role of an external quality control. *Pathol Biol*. 2002 ; 51:449-453.
10. Communiqué du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. *Bull Soc Fr Microbiol*.2010.
11. Wysocki M, Brun-Buisson C. Infections nosocomiales en chirurgie. *Rev Prat*. 1989 ;16 :11399-1402.
12. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:1162-71.
13. De Champs C, Rouby D, Guelon D, Sirot J, Beytout D et al. A case control study of an outbreak of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* strains producing CTX-1 (TEM-3) β -lactamases. *J Hosp Infect*. 1991; 18:5-13.
14. Ben Mansour Y. Epidémiologie des infections à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu. Thèse Médecine Tunis 1998.
15. Lucet JC, Chevert S, Decré D, Regnier B. Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae. In an intensive care unit : epidemiology and risk factors acquisition clinical infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 1996 ; 22:430-6.
16. Larabi K, Masmoudi A, Fendri C. Etude bactériologique et phénotypique de résistance des germes responsables d'infections urinaires dans un CHU de Tunis : à propos de 1930 cas. *Méd Mal Infect*. 2003 ; 33 :348-352.
17. Prère MF, Licznar P, Decramer S, Fayet O. *Escherichia coli* des infections urinaires et pyélonéphrites aiguës en pédiatrie : 1% des souches sont résistantes à certaines céphalosporines de 3^e génération. *Pathol Biol*. 2004 ;52 :497-500.
18. Sirot D. β -lactamases plasmidiques à spectre étendu. *J Antimicrob Chemother*. 1995 ;36 (suppl) :19-34.
19. Vourli S, Glakkoupi P, Mirlagon V, Tzelepi E, Vatopoulos AC, Tzouveleki LS. Novel GES/IBC extended-spectrum β -lactamase variants with carbapenemase activity in clinical enterobacteria. *FEMS Microbiol Lett*. 2004;234:209-13.
20. Philippon A, Arlet G. Les bêta-lactamases chez les bacilles à Gram négatif : que de nouveautés en 15 ans. *Antibiotiques*. 2005 ;7 :247-259.

21. Ben Boubaker B, Smaoui H, Kammoun A, Lakhoua R, Ben Redjeb S. Evolution des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu au service de pédiatrie de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis (1993-2000). *Noso Med.* 2001 ;13 :2.
22. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Inf Dis.* 2001; 33:1288-94.
23. Gutmann L, Jarlier V, Nicolas MH, Soussy CJ. Surveillance des staphylocoques dorés et Klebsielles multirésistantes à l'assistance publique-hôpitaux de Paris (1993-1996). *BEH* :1998 ;10.
24. Levine J, Maslow M, Leibowitz R. Amikacin resistant Gram negative bacilli : correlation of occurrence with amikacin use. *J Infect Dis.* 1985; 151:295-300.
25. Ben Hassen A, Fournier G, Kechrid A, Fendri C, Ben Redjeb S, Philippon A. Résistance enzymatique au céfotaxime chez cinquante-six souches de *Klebsiella* spp, *Escherichia coli* et *Salmonella* spp dans un hôpital tunisien (1984-1988). *Pathol Biol.* 1990 ;38 :464-9.
26. Weber P, Dib C, Durand C, Moniot-Ville N. Evaluation de la sensibilité à la lévofloxacine des souches isolées d'infections urinaires basses communautaires. *Pathol Biol.* 2005 ;53 :125-8.
27. Lecaillon E, Blosser-Middelton R, Sahm DF, Jones ME. Activité de l'acide nalidixique et des fluoroquinolones sur des souches d'*Escherichia coli* isolées d'infections urinaires non compliquées (réseau TSN-France, 1999-2001). *Méd Mal Infect.* 2004 ;34 :450-4.
28. Lemort ML, Neuville S, Medus M, Gueudet P, Saada M, Aumaitre H et al. Evolution de la sensibilité de souches de *E. coli* isolées d'infections urinaires de patients consultants aux urgences et de patients hospitalisés en 2002 et 2004 à l'hôpital de Perpignan. *Pathol Biol.* 2006 ;54 :427-30.
29. Poyart C, Morand P, Buzyn A. Etiologie des infections bactériennes chez les patients neutropéniques fébriles. *Press Med.* 2004 ;33 :1-25.