

ARTICLE ORIGINAL

Bactériémies à entérobactéries multi-résistantes au CHU Sahloul

Bloodstream infections caused by multi-resistant Enterobacteriaceae at Sahloul University Hospital

Manel Ennaceur^{1,2}
 Farah Azouzi^{2,3,4}
 Hamza Ben Mesbah^{2,5}
 Sameh Boughattas^{1,2,3}
 Lamia Tilouche^{1,2,3}
 Yomna Ben Lamine^{1,2}
 Soumaya Ketata^{1,2}
 Olfa Bouallègue^{2,3,4}
 Abdelhalim Trabelsi^{1,2}

¹ Faculté de Pharmacie,
 Université de Monastir

² Laboratoire de microbiologie,
 Centre Hospitalo-universitaire
 Sahloul, Sousse

³ LR20SP06

⁴ Faculté de Médecine, Université
 de Sousse, Tunisie

⁵ Faculté de Médecine, Université
 de Monastir, Tunisie

Résumé

Introduction : Les bactériémies représentent un problème majeur en terme de prise en charge. L'objectif de ce travail est de déterminer les principales entérobactéries multi-résistantes responsables de bactériémies et d'étudier leurs profils de sensibilité aux antibiotiques.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective monocentrique sur une période de 5 ans allant du 1^{er} Janvier 2016 au 31 Décembre 2020 et portant sur les hémocultures positives à entérobactéries multi-résistantes : entérobactéries résistantes aux céphalosporine de 3^{ème} génération (ERC3G) et entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC), provenant des différents services du CHU Sahloul de Sousse. L'identification bactérienne et l'étude de la sensibilité aux antibiotiques ont été réalisées selon les recommandations EUCAST/CA-SFM de l'année en cours.

Résultats : Au total, 178 souches d'ERC3G ont été isolées à partir des hémocultures sur un total de 596 entérobactéries (29,9%). La prévalence des ERC3G a été de 39% et 25% dans les services chirurgicaux et de réanimation respectivement. Le service d'urologie (19,1%) et le service de réanimation chirurgicale (12,4%) ont été les deux principaux services d'isolement des ERC3G. Les ERC3G étaient représentées par *Klebsiella pneumoniae* (48,3%), *Escherichia coli* (39,9%), et *Enterobacter cloacae* (7,5%). Les ERC3G isolées des hémocultures étaient résistantes à la ciprofloxacine (68,5%), lévofloxacine (53%), gentamicine (49%), céfépime (76,9%) et au cotrimoxazole (69,4%). Par ailleurs, 64 ERC ont été isolées (10,7%) des hémocultures positives à entérobactéries. La prévalence des ERC au niveau des services de réanimation et les services chirurgicaux ont été de 42,2% et 40,6% respectivement. Le service de réanimation chirurgicale (18,8%), le service post-opératoire général (18,8%) et le service de CCVT (17,18%) ont été les trois principaux services d'isolement des ERC. Les principales ERC isolées étaient *K. pneumoniae* (75%) et *E. cloacae* (14%). Les ERC isolées des hémocultures ont été résistantes à la gentamicine (71,88%), à l'amikacine (42,2%), à la ciprofloxacine (92,1%), au céfépime (89%) et au cotrimoxazole (60,9%).

Conclusion : La surveillance épidémiologique active du profil de sensibilité des bactéries isolées des hémocultures est nécessaire afin d'assurer une prise en charge adéquate des bactériémies à entérobactéries multi-résistantes.

Mots clés : Bactériémies, entérobactéries, antibiorésistance, carbapénémase

Abstract

Introduction : Bacteremia is a serious health condition. The aim of this study is to identify the main multi-resistant *Enterobacteriaceae* responsible for bacteraemia and to analyze their antibiotic susceptibility profiles.

Materials and methods : This is a descriptive, retrospective, single-center study over a period of 5 years, from January 1, 2016, to December 31, 2020, focusing on positive blood cultures with multi-resistant *Enterobacteriaceae*: *Enterobacteriaceae* resistant to third-generation cephalosporins (ERC3G) and *Enterobacteriaceae* resistant to carbapenems (ERC), from the various departments of Sahloul University Hospital in Sousse. Bacterial identification and antibiotic susceptibility testing were carried out according to the EUCAST/CA-SFM recommendations of the current year.

Results : A total of 178 ERC3G strains were isolated from blood cultures out of a total of 596 *Enterobacteriaceae* (29.9%). The prevalence of ERC3G was 39% and 25% in surgical and intensive care units respectively. The urology department (19.1%) and the intensive care unit (12.4%) were the two main isolation departments for ERC3G. The ERC3Gs were represented by *Klebsiella pneumoniae* (48.3%), *Escherichia coli* (39.9%), and *Enterobacter cloacae* (7.5%). ERC3G isolated from blood cultures were also resistant to ciprofloxacin (68.5%), levofloxacin (53%), gentamicin (49%), cefepime (76.9%) and cotrimoxazole (69.4%). In addition, 64 CRE were isolated (10.7%) from blood cultures positive for *Enterobacteriaceae*. The prevalence of CRE in intensive care units and surgical units was (42.2% and 40.6% respectively). The surgical intensive care unit (18.7%), the general post-operative department (18.8%) and the CCVT department (17.2%) were the three main CRE isolation departments. The main CRE isolated were *K. pneumoniae* (75%) and *E. cloacae* (14%). CRE were also resistant to gentamicin (71.88%), amikacin (42.2%), ciprofloxacin (92.1%), cefepime (89%) and cotrimoxazole (60.9%).

Conclusion : Active epidemiological surveillance of the susceptibility profile of bacteria isolated from blood cultures is necessary to ensure adequate management of bacteremia caused by multi-resistant enterobacteria.

Keywords : Bacteremia, *Enterobacteriaceae*, antibiotic resistance, carbapenemase.

INTRODUCTION

Les bactériémies sont des affections graves et leur évolution est généralement défavorable en l'absence d'un traitement antibiotique efficace. Leur diagnostic doit être rapide et précis. L'hémoculture est l'outil qui permet de poser ce diagnostic, mais comme pour la plupart des examens microbiologiques, son interprétation est parfois difficile. Une bonne connaissance de la microbiologie et de l'épidémiologie des bactériémies est utile pour instaurer une antibiothérapie empirique lorsque le diagnostic d'infection bactérienne systémique est soupçonné. Bien que la littérature mette à disposition des études de très grande qualité pour aborder le problème, le clinicien tire le meilleur bénéfice de la connaissance de données locales, spécifiques au pays et au type d'établissement où il pratique. Par ailleurs, l'émergence et la dissémination des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération et aux carbapénèmes représentent une sérieuse menace de santé publique. Les bactériémies à entérobactéries multi-résistantes majoraient le risque de décès chez les patients présentant un sepsis. Dans ce cadre, nous avons étudié l'évolution des principales entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (ERC3G) et des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) isolées à partir des hémocultures adressées au laboratoire de Microbiologie du CHU de Sahloul.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive monocentrique réalisée au laboratoire de microbiologie du CHU Sahloul de Sousse sur une période de 5 ans du 1^{er}

Janvier 2016 au 31 Décembre 2020. Cette étude a porté sur toutes les souches d'entérobactéries multi-résistantes (ERC3G et ERC) isolées à partir des hémocultures issues de tous les services de l'hôpital. Les espèces étudiées étaient *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Klebsiella aerogenes*. L'identification des souches a été réalisée selon les méthodes conventionnelles et l'automate Vitek2[®] (Biomérieux[®], France). L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) et de l'European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour l'année correspondante. L'analyse et l'interprétation des données ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 22. Les variables qualitatives ont été exprimées par leurs effectifs et leurs pourcentages qui ont été comparés en utilisant le test de khi-carré. Un seuil de signification de $p < 0,05$ a été fixé.

RÉSULTATS

Epidémiologie des entérobactéries résistantes aux Céphalosporines de 3^{ème} génération

Durant les 5 ans d'étude, 178 souches d'ERC3G ont été isolées à partir des hémocultures sur un total de 596 entérobactéries (29,9%). Le taux de résistance aux C3G a connu une augmentation progressive entre 2016 de 19,7% à 23,6% en 2018 puis une diminution jusqu'à 18% en 2019 et 2020. Cette évolution était statistiquement non significative ($p=0,87$).

Par ailleurs, soixante-neuf ERC3G provenaient des services chirurgicaux 39% (Figure 1).

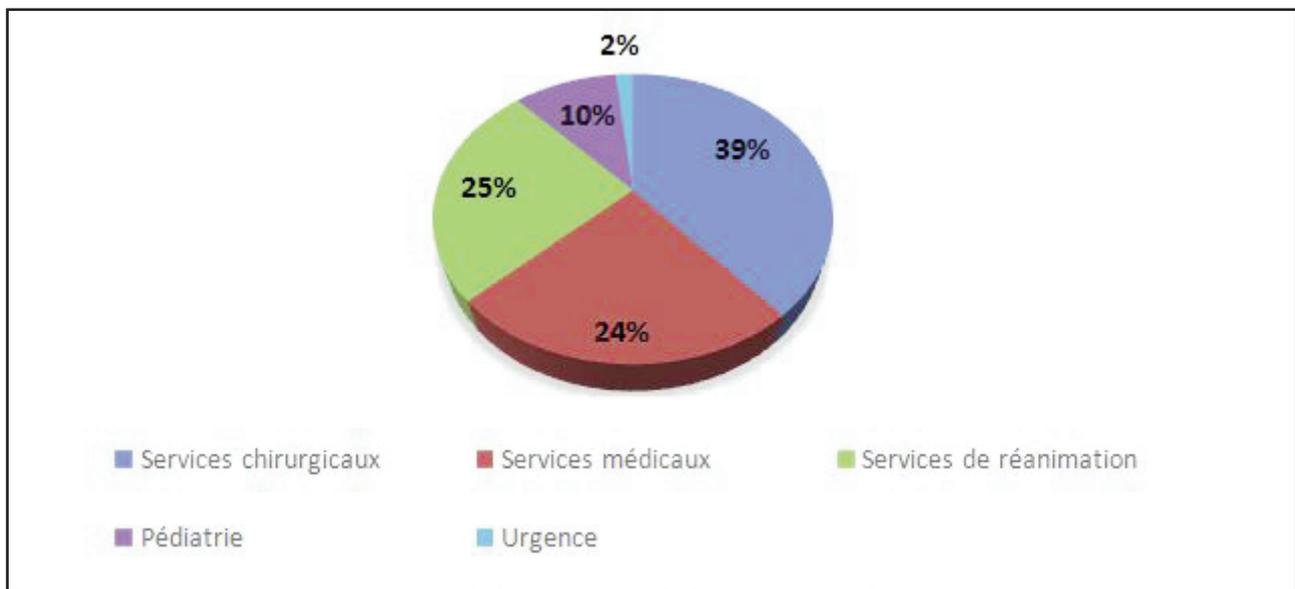


Figure 1 : Répartition des ERC3G responsables de bactérième par service d'origine

Les ERC3G ont été isolées des hémocultures provenant du service d'urologie, de réanimation chirurgicale et de la POG (post-opérés de la chirurgie) dans 19,1%, 12,4% et 10,7% des cas respectivement.

Sur un total de 178 ERC3G, *K. pneumoniae* a été isolée dans 48,3% des cas (n= 86) et *E. coli* dans 39,9% des cas (n=71) (Figure 2).

La prévalence de la résistance aux C3G chez *K. pneumoniae* et *E. coli* a été de 36,8% et 35% respectivement (Tableau 1).

Pendant la période d'étude, nous avons isolé 130 d'entérobactéries productrices d'une BLSE (EBLSE) et 48 souches productrices d'une céphalosporinase hyper-produite (CHP) soit 73% et 27% des ERC3G respectivement. La prévalence des EBLSE a été de 21,8%. Ces souches ont été représentées par *K. pneumoniae* dans 54,6% (n=71) des cas et par *E. coli* dans 45,4% (n= 59) des cas. La prévalence des CHP a été de 8%. Les espèces isolées ont été réparties comme suit : *E. cloacae* (n=18 soit 37,5%) suivi par *K. pneumoniae* (n=15 soit 31,3%),

E. coli (n=12 soit 25%) et *K. aerogenes* (n=3, 6,3%).

La résistance associée des ERC3G aux autres familles d'antibiotiques est résumée dans la Figure 3.

Epidémiologie des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes

Soixante-quatre souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) ont été isolées, soit une prévalence de 10,7% des hémocultures positives de notre laboratoire. Le taux de résistance aux carbapénèmes a connu une diminution entre 2016 de 14% à 9% en 2017 puis une augmentation progressive jusqu'à 17% en 2020. Cette évolution a été statistiquement non significative (p = 0,432)

Les ERC ont été isolées chez des patients des services de réanimation chirurgicale (n=27, soit 42,2%) et des services chirurgicaux (n=26, soit 40,6 %) (Figure 1).

Sur un total de 64 souches d'ERC, *K. pneumoniae* a été isolée dans 75% des cas. (Figure 2).

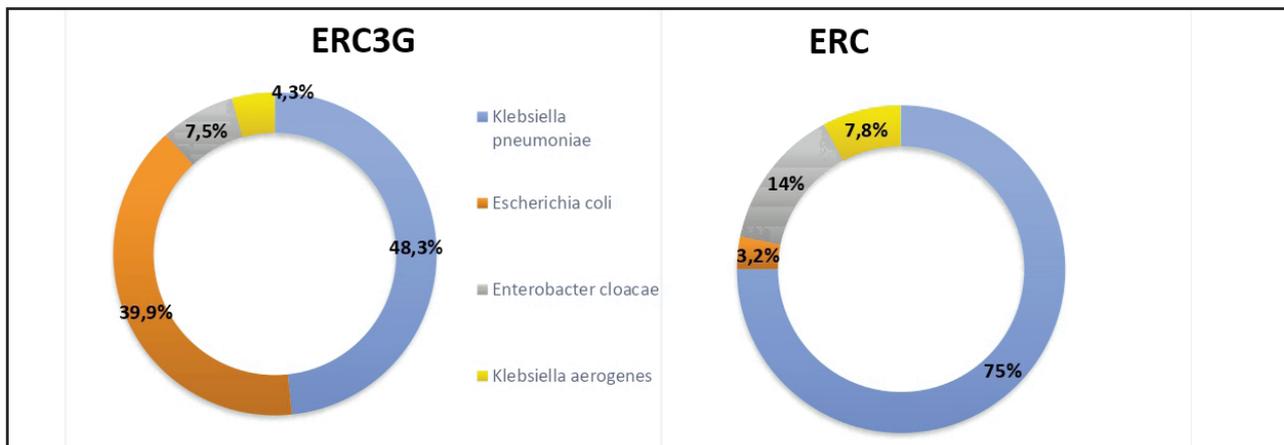


Figure 2 : Répartition des entérobactéries multirésistantes responsables de bactériémie par espèce bactérienne

Les prévalences des ERC par espèce bactérienne sont détaillées dans le Tableau 1.

Les résistances associées des ERC aux autres

familles d'antibiotiques sont colligées dans la Figure 3.

La prévalence annuelle des ERC3G et ERC est détaillée dans la figure 4.

Tableau 1 : Prévalence des principales entérobactéries résistantes aux C3G par espèce bactérienne

Espèces d'entérobactérie	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. aerogenes</i>
Prévalence des ERC3G	34,98% (71/203)	36,75% (86/234)	16,36% (18/110)	27,27% (3/11)
Prévalence des ERC	20,3% (48/237)	1% (2/203)	8,2% (9/110)	45,5% (5/11)

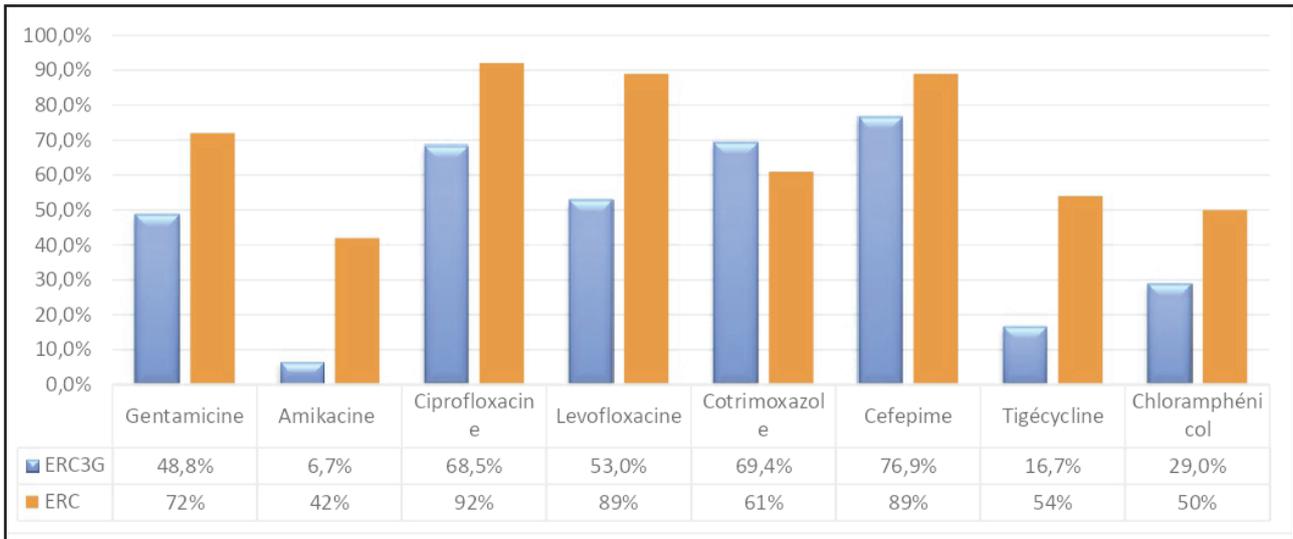


Figure 3 : Résistance associée des entérobactéries multi-résistantes isolées des bécocultures

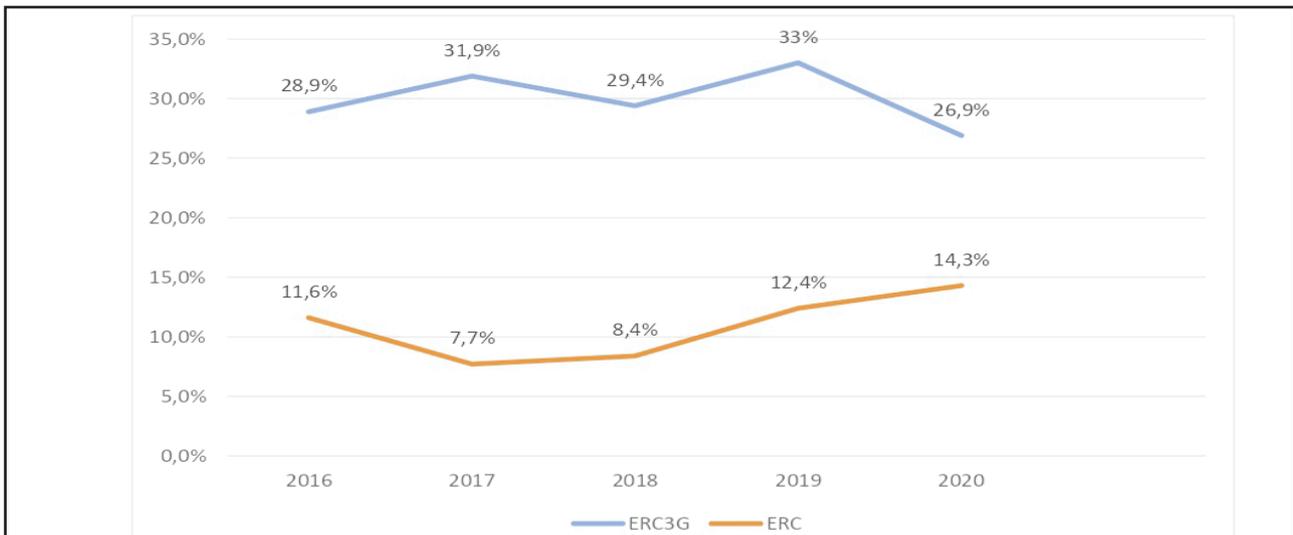


Figure 4 : Evolution de la prévalence annuelle des entérobactéries multi résistantes isolées des hémocultures

DISCUSSION

Les bactériémies sont des affections graves, responsables d’une morbidité et d’une mortalité significatives à travers le monde, et font partie des infections associées aux soins (IAS) les plus fréquentes. Leur incidence est corrélée à l’augmentation de l’utilisation des cathéters veineux centraux ou périphériques. Ces affections constituent une urgence diagnostique et thérapeutique. Elles sont généralement évoquées sur des arguments cliniques, mais leur diagnostic repose essentiellement sur l’isolement de germe dans les hémocultures (1).

L’antibiothérapie initiale des septicémies est une antibiothérapie empirique qui repose sur la connaissance de l’écologie locale.

La prévalence des ERC3G isolées des hémocultures a été de 29,9% dans notre étude, ce qui était comparable aux résultats d’une étude marocaine faite à Rabat qui a

rapporté une prévalence de 26% (2). Cependant, des taux dépassant les 40% ont été signalés dans des études faites à Madagascar (42,6%) et au Cameroun (44,2%) (3, 4). Durant la période d’étude, le taux de résistance aux C3G a connu une augmentation progressive entre 2016 de 19,7% à 23,6% en 2018 puis une diminution jusqu’à 18% en 2019 et 2020. Cette évolution était statistiquement non significative (p=0,87). Cette régression pourrait être expliquée par la diminution des admissions lors des premières vagues de COVID-19. Les ERC3G responsables de bactériémies ont été isolées essentiellement des services chirurgicaux et de réanimation (39% et 25% respectivement). Le service d’urologie (19,1%) et le service de réanimation chirurgicale (12,4%) ont été les deux principaux services concernés. Ceci pourrait être expliqué par les gestes invasifs réalisés dans ces services (sondage urinaire, interventions chirurgicales,

cathétérisme, ventilation mécanique), la durée du séjour prolongé et l'utilisation d'antibiotiques à large spectre particulièrement l'utilisation des fluoroquinolones dans les infections urinaires masculines au service d'urologie qui constitue à elle seule un facteur de risque de sélection des EBLSE (5).

K. pneumoniae a été l'espèce la plus fréquemment isolée parmi les ERC3G responsables de bactériémie (n= 86, 48,3%) suivie par *E. coli* (n=71, 40%) et *E. cloacae* (n=18, 3,3%). Ceci a été aussi retrouvé dans plusieurs études (6, 7). Dans notre présente étude, le mécanisme prépondérant mis en jeu dans la résistance des entérobactéries aux C3G était la production d'une β -lactamase à spectre élargi (BLSE) soit 73% des ERC3G. La prévalence des EBLSE a été de 21,8%. Ceci a aussi été rapporté par le réseau REA-Raisin (22,2% d'EBLSE isolées des hémocultures) (8). L'étude marocaine de Lachhab *et al.* a objectivé un taux de 42,5% de EBLSE responsables de bactériémies qui est nettement supérieur au nôtre (9). Les taux de résistance dans les pays industrialisés sont plus faibles que ceux observés dans les pays en voie de développement. 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. Dans une étude faite en Tunisie, Saïdani *et al.*, ont rapporté une résistance associée aux aminosides et aux fluoroquinolones chez les ERC3G dans l'ensemble des services étudiés (10).

Dans notre étude, nous avons également retrouvé des taux de résistance élevés des ERC3G isolées d'hémoculture aux autres familles d'antibiotiques surtout à la ciprofloxacine (68,5%), lévofloxacine (53%), gentamicine (49%), céfépime (77%) et au cotrimoxazole (69,4%). Par contre, la majorité de nos souches ERC3G restaient sensibles à l'amikacine (6,7%) et à la tigécycline (16,7%). Ce profil de résistances associées est plus ou moins proche de ce qui est décrit dans la littérature, ces pourcentages sont similaires à ceux rapportés par Benammar *et al.*, en Algérie entre 2014 et 2020 (11). Cette multirésistance pourrait être expliquée par le fait que les gènes des BLSE sont souvent portés par des plasmides comportant aussi des gènes de résistance aux autres antibiotiques, notamment aux aminosides et aux fluoroquinolones (12).

Une méta-analyse a montré une mortalité accrue (34%) et un retard dans l'efficacité des antibiotiques dans les bactériémies liées aux BLSE (53,8%) (13), indiquant l'importance d'une surveillance constante du profil de résistance aux antibiotiques. Les bactéries productrices de BLSE sont généralement résistantes à presque toutes les β -lactamines, à l'exception des carbapénèmes et des céphamycines. De plus, la plupart des bactéries productrices de BLSE, en particulier celles de génotypes TEM, SHV et CTX-M, présentent une co-résistance aux aminosides, aux tétracyclines et aux sulfamides (14). Les organismes avec des génotypes CTX-M, tels que ceux avec CTX-M-9, -14 et -15, seraient plus résistants aux

fluoroquinolones (14). Cette résistance supplémentaire est induite parce que les gènes CTX-M sont directement liés aux gènes de résistance aux quinolones, les gènes *qnr*. Cette découverte génétique est intéressante parce qu'une pression sélective par l'utilisation de fluoroquinolones peut induire l'émergence de bactéries productrices de CTX-M BLSE. En conséquence, les options thérapeutiques pour les infections causées par des bactéries productrices de BLSE peuvent être plus limitées (14).

La dissémination des infections causées par les E-BLSE a conduit à une utilisation accrue des carbapénèmes qui a rapidement entraîné l'émergence d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes essentiellement par production de carbapénémase (15). Ceci a eu pour conséquence la restriction de la liste des molécules encore actives et parfois même des impasses thérapeutiques.

Durant notre période d'étude, 64 souches sont ERC soit 10,7% des hémocultures positives à entérobactéries. Ce taux est proche de celui rapporté par Bouguennoun W. (16). La prévalence la plus élevée des ERC responsables de bactériémies a été notée dans les services de réanimation et les services chirurgicaux (42,2% et 40,6% respectivement). En effet, les patients hospitalisés en réanimation constituent un groupe particulièrement vulnérable à la colonisation et à l'infection par ces bactéries hautement résistantes émergentes (BHRE). Les dispositifs invasifs, la ventilation mécanique et le long séjour hospitalier sont trois facteurs contribuant à la survenue de ces infections engageant le pronostic vital (17).

Par ailleurs, *K. pneumoniae* a été l'espèce la plus fréquemment isolée parmi les ERC responsables de bactériémie (75%) suivie par *E. cloacae* (14,06%). Ces résultats concordent bien avec la littérature (7).

Pendant la période de l'étude, le taux de résistance aux carbapénèmes a connu une diminution entre 2016 de 14% à 9% en 2017 puis une augmentation progressive jusqu'à 17% en 2020. Néanmoins, cette évolution était statistiquement non significative ($p = 0,432$) et ceci pourrait être expliqué par la taille de l'échantillon. Selon LART (l'antibiorésistance en Tunisie), les taux de résistance de *K. pneumoniae* ont augmenté de 5,6% en 2012 à 15,9% en 2017 (18). En Espagne, la prévalence des isolats de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes a augmenté de 0,3% en 2011 à 2,3% en 2014 (19). Cependant, toujours d'après LART, le taux de résistance aux carbapénèmes des souches d'*E. cloacae* a diminué de moitié allant de 10,7% en 2012 à 5,2% en 2015.

Par ailleurs, notre étude a montré des taux de résistance élevés des ERC aux autres familles d'antibiotiques : à la gentamicine (71,9%), à l'amikacine (42,2%), à la ciprofloxacine (92,1%), au céfépime (88,8%) et au cotrimoxazole (60,9%). Une étude menée au Koweït a rapporté une résistance à la ciprofloxacine chez 90,5% des isolats d'ERC, ainsi qu'une résistance à l'amikacine et à la gentamicine chez 66,6% des isolats. Ceci était lié à la production d'une ou de plusieurs méthyl transférases de l'ARNr 16S (20).

En examinant les résultats de notre étude, les taux de

résistances des entérobactéries aux C3G et aux carbapénèmes sont alarmants. Les carbapénèmes sont des molécules précieuses dont il convient absolument de préserver l'efficacité. En pratique, cela implique que leur emploi doit obéir à des règles qui s'inscrivent dans le cadre général du bon usage des antibiotiques.

CONCLUSION

Une surveillance régulière des bactériémies permettrait d'obtenir des indicateurs de suivi dans le temps et d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention mises en place. Elle fournirait également une représentation plus

complète de l'écologie microbienne et des portes d'entrée des bactériémies.

La mise à disposition d'outils informatiques facilitant la création et la consultation de bases de données microbiologiques et le développement de l'intelligence artificielle permettrait de suivre en temps réel le profil microbiologique des bactériémies afin d'actualiser les schémas thérapeutiques probabilistes et permettrait de créer des algorithmes pour détecter les patients à risques de bactériémies à ERC3G et ERC afin d'adapter le traitement empirique avant même l'obtention des résultats de l'antibiogramme.

REFERENCES

- Garnier M. Bactéries multirésistantes: Impact sur le pronostic en réanimation. *Anesth Reanim* 2020;6:219-225.
- Boubel Y. Profil microbiologiques des septicémies diagnostiquées au service d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU de Rabat (Thèse). Rabat : Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, 2021.
- Rakotovao-Ravahatra ZD, Randriatsarafara FM, Rakotovao AL, Rasamindrakotroka A. Prevalence and factors associated with extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae bacteraemia in University Hospital of Befelatanana, Madagascar. *Afr. J. Clin. Exper. Microbiol.* 2021; 22 (1): 52-59.
- Negussie A, Mulugeta G, Bedru A, Ali I, Shimeles D, Lema T *et al.* Bacteriological Profile and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Blood Culture Isolates among Septicemia Suspected Children in Selected Hospitals Addis Ababa, Ethiopia. *Int J Biol Med Res.* 2015 ;6(1):4709-4717.
- Nordmann P, Poirel L. Résistances aux antibiotiques émergentes et importantes chez les bactéries Gram négatif: épidémiologie, aspects théoriques et détection. *Rev Med Suisse.* 2014 23; 10(427):902-907.
- Zidouh A. Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques (Thèse). Marrakech: Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech, 2019.
- Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(4):682-707.
- Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France. Résultats 2017. Avril 2019.
- Lachhab Z. Les bactériémies aux services de la réanimation de l'HMIMV de Rabat, étude observationnelle prospective d'une année (Thèse). Rabat : Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, 2014.
- Saïdani M, Boutiba I, Ghozzi R, Kammoun A, Ben Redjeb S. Profil bactériologique des bactériémies à germes multirésistants à l'hôpital Charles-Nicolle de Tunis [Bacteriologic profile of bacteremia due to multi-drug resistant bacteria at Charles-Nicolle Hospital of Tunis]. *Med Mal Infect.* 2006; 36(3):163-166.
- Benammar S, Benmehidi M, Courcol R, Bouziane F, Boukhalfa, S, Makhloufi M. Résistance des entérobactéries aux carbapénèmes dans notre établissement (2014–2016). *Médecine Mal Infect.*2017; 47(4):S29.
- Shi H, Sun F, Chen J, Ou Q, Feng W, Yong X *et al.* Epidemiology of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing nosocomial *Escherichia coli* infection in China. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015; 16;14:4.
- Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(5):913-920.
- Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol.* 2006; 9(5):466-75.
- Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E *et al.* Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(4):2108-2113.
- Bouguenoun W. Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries incriminées dans les infections nosocomiales et leur dissémination dans l'environnement hospitalier de la région de Guelma (Thèse). Annaba : Université Badji Mokhtar-Annaba, 2017.
- Hammami S, Dahdeh C, Mamlouk K, Ferjeni S, Maamar E, Hamzaoui Z, et al. Rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase and Carbapenemase producing gram-negative bacilli in intensive care units in Tunisia. *Microb Drug Resist.* 2017;23(6):695-702.
- Infectiologie. Résistance bactérienne (En Ligne). (Consulté le 29/10/2022). Disponible sur : <https://www.infectiologie.org.tn/resistance.php#collapse-Three11>
- Girmenia C, Serrao A, Canichella M. Epidemiology of Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Mediterranean Countries. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016 ; 8(1):e2016032.
- Jamal WY, Albert MJ, Rotimi VO. High prevalence of New Delhi Metallo- β -Lactamase-1 (NDM-1) producers among Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Kuwait. *PloS One.* 2016;11(3):e0152638.