

RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES EN TUNISIE : DONNEES DE 1999 A 2003

BACTERIAL RESISTANCE IN TUNISIA : DATA FROM 1999 TO

I. BOUTIBA - BEN BOUBAKER, R. GHOZZI, W. JOUAIHIA, F. MAHJOUBI, L. THABET, H. SMAOUI, A. BEN HASSEN, A. HAMMAMI, A. KECHRID, S. BEN REDJEB.

Laboratoire "Résistance aux antibiotiques" - Faculté de Médecine – Tunis

Correspondance :

Docteur Ilhem Boutiba - Ben Boubaker
Laboratoire de Microbiologie
EPS Charles Nicolle - Tunis

Résumé

Depuis 1999, un système de surveillance de l'antibio-résistance en Tunisie (LART) a été mis en place. Il fédère quatre centres Hospitalo-Universitaires surveillant régulièrement l'épidémiologie des principales espèces bactériennes d'intérêt médical et leur résistance aux antibiotiques. Nous rapportons les résultats des 5 premières années (1999-2003).

Durant cette période, 36993 souches non redondantes ont été collectées. *Escherichia coli* occupait la première place (55%), suivie de *Pseudomonas aeruginosa* (16%) et *Staphylococcus aureus* (14%). Trois à 6% des souches d'*E. coli* étaient résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G). Leur fréquence de résistance aux fluoroquinolones était passée de 8% en 1999 à 14% en 2003. *Klebsiella pneumoniae* présentait des taux alarmants de résistance aux C3G (28 à 44%). *P. aeruginosa* avait développé des résistances à des taux élevés à la ciprofloxacine (28 à 34%), à la gentamicine (44 à 54%) et à la ceftazidime (11 à 26%) et même à l'imipénème (16 à 30%). La résistance de *S. aureus* à la méticilline était stable ne dépassant pas les 20%. *E. faecalis* a gardé une bonne sensibilité aux aminopénicillines ($\leq 1\%$). Cependant, les fréquences de résistance de haut niveau à la gentamicine étaient élevées (31 à 52%). Par ailleurs, aucune résistance aux glycopeptides n'était détectée. Le taux des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) était compris entre 33% et 51% avec des résistances de haut niveau entre 9% et 13,7% (CMI > 1 µg/ml). Concernant *Haemophilus influenzae*, 17,5 à 23,6% des souches étaient productrices de pénicillinases. *Streptococcus pyogenes* demeure sensible à la pénicilline G, des fréquences de résistance élevées étaient constatées pour les tétracyclines (71 à 89%) mais faibles pour les macrolides et les lincosamides (1,9 à 5,7%).

Les fréquences de résistance des bactéries isolées dans nos établissements sont non négligeables. Ces données doivent servir pour la mise en place de mesures nécessaires destinées à freiner l'émergence et la dissémination des bactéries multirésistantes.

Mots clés : surveillance – résistances bactériennes – antibiotiques

Summary

Since 1999, a surveillance programme of antimicrobial resistance of the main pathogens has been implemented in Tunisia (LART). Multicenter studies were done including 4 centers. We report data of the period 1999 to 2003.

We collected 36 993 of non duplicated clinical isolates. The mainly isolated pathogens were *Escherichia coli* (55%) followed by *Pseudomonas aeruginosa* (16%) and *Staphylococcus aureus* (14%). Three to 6% of *E. coli* were resistant to 3rd generation cephalosporins (3GC);

their resistance rates to fluoroquinolones increased from 8% in 1999 to 14% in 2003. *Klebsiella pneumoniae* showed alarming rates of resistance to 3GC (28 to 44%). For *P. aeruginosa*, 28 to 34 % were resistant to ciprofloxacin, with an increasing rate of resistance to gentamicin (44 to 54%), ceftazidime (11 to 26%) and imipenem (16 to 30%). The rate of methicillin resistant *S. aureus* was stable, less than 20%. *Enterococcus faecalis* remained susceptible to aminopenicillins (<1%). They were highly resistant to gentamicin (31 to 52%), no resistance to glycopeptides was detected. Thirty three to 51% of *Streptococcus pneumoniae* were non susceptible to penicillin; only 10% showed high level of resistance (MICs > 1µg/ml). About *Haemophilus influenzae*, 17.5 to 23.6% of strains were penicillinase producers. *Streptococcus pyogenes* remained susceptible to penicillin G, however 71 to 89% were resistant to tetracyclines and 1.9 to 5.7% were resistant to macrolides and lincosamides.

Antibiotic resistance constitutes a major threat in our hospitals. Data provided by LART should allow implementing measures to limit the emergence and spread of multidrug resistant bacteria.

Key words : surveillance – bacterial resistance – antibiotics

Introduction

L'émergence et la propagation de la résistance aux antimicrobiens représentent une menace grave notamment en milieu hospitalier. Les infections liées à ces germes entraînent une augmentation de la morbidité et de la mortalité ainsi qu'un surcoût lié aux hospitalisations prolongées et à la surcharge des soins [1-6]. Ce problème concerne tous les pays à des degrés variables selon les espèces pathogènes, les habitudes de prescription des antibiotiques et les pratiques d'hygiène [4,7]. Le contrôle de la dissémination des résistances bactériennes nécessite de disposer au niveau de chaque pays de données régulières et fiables sur la fréquence et les caractéristiques de cette résistance. En effet, l'information épidémiologique qui en découle contribuera à établir des stratégies adaptées destinées à freiner l'expansion des résistances, le but étant en permanence l'amélioration de la qualité des soins [3]

En Tunisie, depuis 1999, le laboratoire de recherche sur la résistance aux antibiotiques (LAB MDT-03) a établi un système de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (L'Antibio - Résistance en Tunisie ou "LART"), financé par le Ministère de la Recherche Scientifique, de la Technologie et du Développement des Compétences et le Ministère de la Santé Publique et dont les objectifs sont les suivants :

- Etablir une base de données sans cesse réactualisée de la résistance aux antibactériens des principaux pathogènes ;
 - Améliorer les connaissances fondamentales sur les mécanismes moléculaires et les supports génétiques de la résistance bactérienne ;
 - Mettre en place les mesures de contrôle et de prévention ;
 - Préserver l'activité des antibiotiques à travers une politique du bon usage.
- Nous rapportons les résultats des 5 premières années de surveillance (1999-2003).

Matériel et méthodes

Quatre centres Hospitalo-universitaires totalisant 2839 lits ont participé à cette surveillance, le centre Hospitalo-universitaire de Sfax regroupant les hôpitaux Hédi Chaker et Habib Bourguiba, l'hôpital Charles Nicolle de Tunis, l'hôpital d'Enfants de Tunis et le Centre National de Greffe de Moelle Osseuse de Tunis .

Tous les laboratoires participant au programme de surveillance suivent une méthodologie comparable concernant l'expression des résultats, les critères d'interprétation, les doublons épidémiologiques et les contrôles de qualité. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été faite par la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller Hinton. La détection de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) a été

réalisée de façon systématique par le test de double synergie entre un disque d'amoxicilline-acide clavulanique et un disque de céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G). Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ont été déterminées par la méthode du E-test pour la confirmation de la résistance à certains antibiotiques marqueurs.

Une évaluation externe de la qualité des résultats a été effectuée par la participation régulière depuis 1999 au contrôle de qualité sur l'interprétation des données de l'antibiogramme, organisé par l'OMS en collaboration avec le CDC d'Atlanta (2 à 3 contrôles/an). La saisie des données et leur analyse statistique ont été effectuées avec le logiciel WHONET 5.3.

Résultats et discussion

Durant cette période, 36993 souches non redondantes ont été collectées. *Escherichia coli* occupait la première place (55%), suivie de *Pseudomonas aeruginosa* (16%) et *Staphylococcus aureus* (14%).

Bactéries à Gram négatif : (tableau I)

Parmi les bacilles à Gram négatif, *E. coli* avaient des taux élevés de résistance à l'amoxicilline (60%), excluant l'utilisation de cette molécule dans le traitement probabiliste des infections graves à *E. coli*. Concernant la résistance aux C3G, les fréquences retrouvées étaient élevées (3 à 6%) comparativement à de nombreux pays occidentaux (< 1% en France) [8-10]. Ces souches étaient essentiellement responsables de bactériémies (18%), ce qui est conforme aux données de certains pays méditerranéens (Maroc, Liban, Turquie et Jordanie respectivement 16%, 22%, 26% et 29%) [2, 11-14]. Par ailleurs, la fréquence de résistance aux fluoroquinolones était passée de 8% en 1999 à 14% en 2003.

Klebsiella pneumoniae, principal pathogène impliqué dans les infections nosocomiales, avait des taux alarmants de résistance aux C3G (28 à 44%). Les taux les plus élevés étaient retrouvés à l'hôpital d'enfants de Tunis, en particulier en 1999, atteignant une fréquence de 65,3%. Ailleurs, quel que soit le centre hospitalier, ces taux avaient augmenté progressivement. En effet, ces bactéries

évoluent par poussées épidémiques sur un fond d'endémie [2]. La gravité des infections liées à ces germes est aussi due à leur multirésistance [4, 9, 15]. En effet, les plasmides codant pour la production de BLSE portent également des gènes de résistance à différents autres agents antibactériens expliquant les résistances élevées de nos souches aux autres familles d'antibiotiques (aminosides > 50%, cotrimoxazole > 70%). Cette multirésistance pose souvent des problèmes thérapeutiques majeurs où les carbapénèmes restent les seules molécules actives. En effet, aucune résistance à l'imipénème n'a été jusque-là détectée. La diffusion épidémique de ces bactéries multirésistantes est encore mal contrôlée dans nos hôpitaux. Leurs taux élevés sont le reflet de la transmission croisée et de l'absence d'une politique de bon usage des antibiotiques [4].

Concernant les salmonelles, *Salmonella* serovar typhi est de moins en moins isolée dans nos hôpitaux témoignant d'une nette régression de cette entité infectieuse dans notre pays et ceci grâce au programme national de prévention des maladies hydriques organisé par la Direction des Soins de Santé de Base du Ministère de la Santé Publique [16]. Les rares souches isolées étaient parfaitement sensibles particulièrement au chloramphénicol, à l'ampicilline, au cotrimoxazole et aux fluoroquinolones.

En dehors de *Salmonella* Livingstone, responsable d'une épidémie au service de pédiatrie de l'hôpital Habib Bourguiba de Sfax, et qui était résistante aux C3G, une augmentation progressive de la résistance aux C3G était observée parmi les différents sérotypes atteignant 33% en 2003, ainsi qu'une augmentation de la résistance aux aminosides (gentamicine : 7 à 31% et amikacine : 7 à 21%). Les fluoroquinolones étaient restées actives sur nos souches avec des taux de résistance inférieurs à 3%.

P. aeruginosa constitue une cause majeure de mortalité et de morbidité en milieu hospitalier, notamment dans les unités de soins intensifs [17]. Nos souches ont développé des résistances à des taux élevés à la ciprofloxacine (28 à 34%), à la gentamicine (44 à 54%) et à la ceftazidime (11 à 26%). La résistance globale à l'imipénème est passée

de 16% en 1999 à 30% en 2003. Les fréquences les plus élevées étaient observées à l'hôpital Charles Nicolle (19% en 1999 à 31% en 2003) liées à la fréquence d'isolement de souches résistantes à l'imipénème dans le service d'urologie, notamment chez les patients porteurs de sondes urinaires [17]. Certaines de ces souches étaient multirésistantes à tous les antibiotiques testés, sauf à la colimycine posant de sérieux problèmes thérapeutiques.

Bactéries à Gram positif : (tableau II)

Concernant *S. aureus*, les souches résistantes à la méticilline (SARM) ne constituent pas une préoccupation majeure dans nos établissements, leur fréquence était stable ne dépassant pas les 20%, bien en deçà de la fréquence observée dans de nombreux pays européens (Grèce : 44%, France : 33%, Grande-Bretagne : 44%, Irlande : 42%) et en Amérique du Nord (51,4%), mais beaucoup plus élevée que dans les pays scandinaves où elle reste inférieure à 5% [11, 12, 18]. Par ailleurs, 20 à 22% étaient résistantes à l'érythromycine. Aucune résistance aux glycopeptides n'a été détectée probablement en rapport avec une prescription limitée de ces molécules.

Enterococcus faecalis garde une bonne sensibilité aux aminopénicillines ($\leq 1\%$), molécules utilisées dans les infections graves en association avec les aminosides lorsque ces derniers ne présentent pas de résistance de haut niveau [19]. Cependant, les fréquences de résistance de haut niveau à la gentamicine parmi nos souches étaient élevées (31 à 52%). Néanmoins, aucune résistance à la vancomycine n'a été observée bien que cela ait été rapporté dans plusieurs pays européens (1,6 à 5,3%) et aux USA (13 à 17,7%) [18, 19].

Le taux des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) était compris entre 33% et 51% avec des résistances de haut niveau entre 9% et 13,7% (CMI $> 1\mu\text{g/ml}$). Ceci positionne la Tunisie parmi les pays où les fréquences de PSDP sont les plus élevées (Espagne, France, Portugal, Mexique) [11, 13, 18, 20]. La sensibilité diminuée des pneumocoques aux β -lactamines touche de façon variable les différentes molécules.

Le niveau de résistance et les molécules

affectées sont variables en fonction du nombre et de la nature des PLP modifiées ce qui nécessite de déterminer systématiquement dans les infections sévères la CMI de la molécule à prescrire [20].

Dans notre étude, les taux de sensibilité diminuée variaient entre 16 et 25% pour l'amoxicilline et entre 6 et 15% pour le céfotaxime. Par ailleurs, les taux de résistance de haut niveau demeurent faibles à ces deux molécules (0 à 3,6%) limitant l'impact clinique de cette résistance. Outre la résistance aux β -lactamines, nos souches présentaient également des résistances vis-à-vis d'autres familles d'antibiotiques, notamment aux macrolides, aux cyclines et au cotrimoxazole (30 à 45%). En revanche, la résistance à la rifampicine est exceptionnelle. Aucune résistance à la vancomycine et à la pristinaamycine n'a été observée. Conformément aux données de la littérature, une variation du taux de PSDP en fonction du type de prélèvement a été retrouvée [7, 16, 18, 20, 21]. Ainsi, les PSDP sont plus fréquemment isolés parmi les souches non invasives (42 à 65%) que les souches invasives (20 à 40%). De même, pour les autres antibiotiques, la fréquence de résistance est plus élevée parmi les souches non invasives [20, 21].

H. influenzae, commensal des voies aériennes supérieures, est fréquemment isolé chez le nourrisson, pouvant être responsable d'infections graves. Parmi nos souches, 17,5 à 23,6% étaient productrices de β -lactamases [22]. Ces taux rejoignent les taux rapportés en Europe (16,2%) et en Amérique latine (16,3%) et restent inférieurs à ceux rapportés en Amérique du Nord (27,9%) [21]. Les taux de résistance aux autres antibiotiques restaient modérés : 15,3 à 17,6% pour les tétracyclines, 8,4 à 13,4% pour le chloramphénicol et 5 à 15,7% pour la rifampicine. La résistance aux fluoroquinolones était exceptionnelle ($\leq 3\%$).

S. pyogenes est parmi les rares germes qui ont peu développé des résistances [21]. Il demeure en particulier sensible à la pénicilline G. Cependant, il a acquis des résistances à certains antibiotiques, en particulier aux tétracyclines à des taux élevés et aux macrolides à des taux variables selon les pays [21].

RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES EN TUNISIE

Parmi nos souches, les fréquences de résistance étaient élevées pour les tétracyclines (71 à 89%) mais faibles vis-à-vis des macrolides et des lincosamides (1,9 à 5,7%). Ces antibiotiques représentent l'alternative de choix en cas d'allergie à la pénicilline justifiant une surveillance rigoureuse et continue de cette résistance.

Conclusion

Les infections nosocomiales à bactéries à Gram négatif multirésistantes aux antibiotiques représentent le problème majeur dans nos hôpitaux justifiant une surveillance particulière du fait de la diffusion épidémique de ces souches, de la circulation des patients

et de la menace de diffusion à d'autres espèces bactériennes des gènes de résistance impliqués. En effet, les données présentées montrent que globalement les taux de résistance aux antibiotiques utilisés dans les infections sévères augmentent régulièrement. Une maîtrise de la diffusion des souches multirésistantes et de la pression de sélection générée par des prescriptions d'antibiotiques non justifiées semblent urgentes. Aussi, 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.

Tableau I : Taux de résistance des bacilles à Gram négatif (1999-2003)

ATB	Nb de souches 1999-2003		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>Salmonella non Typhi</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>H. influenzae</i>	
	4195	4644	1247	1471	85	55	1332	1199	127	226		
<i>Amx</i>	61,8	65,5	-	-	18,8	54,5	-	-	17,3 (βla+)	22,1 (βla+)		
<i>Amc</i>	25,6	48,3	33,3	52,8	-	-	-	-	2,3	7,9		
<i>Tic</i>	59	62,1	-	-	-	-	30	31	-	-		
<i>Cf</i>	32,4	45	-	-	12,9	40	-	-	-	-		
<i>Fox</i>	1,9	4,5	3,3	10,4	-	-	-	-	-	-		
<i>Ctx/Caz</i>	3,8	5,7	27,9	43,6	7	32,7	14	26	0	0		
<i>Imp</i>	0	0	0	0	0	0	14	23	-	-		
<i>Gm</i>	4,5	8,5	29,4	41,9	7	31	48	46	7,1	6,1		
<i>An</i>	0,5	4	13,2	28,3	7	16,3	12	28	-	-		
<i>Te</i>	44,7	66,2	68,1	70,8	82,3	40	-	-	15,4	16,3		
<i>C</i>	23,8	17,6	25,6	21,8	16,4	10,9	-	-	13,4	8,4		
<i>Cs</i>	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-		
<i>Nal</i>	11,9	18,5	10,2	31,9	15,3	5,4	-	-	-	-		
<i>Cip/Ofi</i>	7,9	14,6	4	29,5	2,3	1,8	32	34	1,3	3		
<i>Sxt</i>	34	43,5	37,6	43,5	10,5	25,4	-	-	-	-		

ATB: antibiotiques; Amx: amoxicilline; Amc: amoxicilline-acide clavulanique; Tic: ticarcilline; Cf: céfalotine; Fox: céfoxitine; Ctx: céfotaxime; Caz: céftazidime; Imp: imipénème; Gm: gentamicine; An: amikacine; Te: tétracyclines; C: chloramphénicol; Cs: colistine; Nal: acude nalidixique; Cip: ciprofloxacine; Ofi: ofloxacine; Sxt: sulfaméthoxazole-triméthoprim.

Tableau II : Taux de résistance des cocci à Gram positif (1999-2003)

ATB	Nb de souches 1999-2003		<i>S. aureus</i>		<i>E. faecalis</i>		<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. pyogenes</i>	
	1115	942	344	267	96	110	101	05		
<i>Peni G</i>	91	94	-	-	51	39	0	0		
<i>Oxa</i>	17	15	-	-	-	-	-	-		
<i>Amx</i>	91	94	0	0	18,7	25,4	-	-		
<i>Ctx</i>	-	-	-	-	6,2	14,5	-	-		
<i>Gm</i>	10	6	39*	31*	-	-	0*	0*		
<i>An</i>	15	24	-	-	-	-	-	-		
<i>Tb</i>	13	8	-	-	-	-	-	-		
<i>E</i>	20	22	90	85	41,7	42,7	1,9	7,6		
<i>L/Clin</i>	10	3	-	-	-	-	1,9	5,7		
<i>Pris</i>	0.1	0.3	-	-	0	0	0	0		
<i>Te</i>	44	47	-	-	40,6	34,5	88,1	71,4		
<i>C</i>	15	5	-	-	8,3	7,3	-	-		
<i>Sxt</i>	6	6	-	-	32,3	30	-	-		
<i>Rif</i>	13	9	43	22	1	0,9	-	-		
<i>Fos</i>	7	3	-	-	-	-	-	-		
<i>Ofx</i>	9	7	-	-	-	-	-	-		
<i>Van</i>	0	0	0	0	0	0	-	-		
<i>Tei</i>	0	0	-	-	-	-	-	-		

PeniG: pénicilline G; Oxa: oxacilline; Amx: amoxicilline; Ctx: céfotaxime; Gm: gentamicine;

An: amikacine; Tb: tobramycine; E: erythromycine, L: lincomycine; Cl: clindamycine;

Pris: pristinamycine; Te: tétracyclines; C: chloramphénicol; Sxt: sulfaméthoxazole-triméthoprime;

Rif: rifampicine; Fos: fosfomycine; Ofx: ofloxacin; Van: vancomycine; Tei: teicoplanine ;

* : Haut niveau de résistance.

REFERENCES :

- 1- Borg MA, Scicluna E, De Kraker M et al. Antibiotic resistance in the southeastern Mediterranean : preliminary results for ARMed project. *Eurosurveillance monthly releases* 2006 ; 11 : 7-8.
- 2- Conseil scientifique de l'ONERBA. Résistance bactérienne aux antibiotiques. Données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne (ONERBA). *Med Mal Infect* 2005 ; 35 : 155-69.
- 3- Harbarth S, Samore M H. Antimicrobial resistance determinants and future control. *Emerg Infect Dis* 2005 ; 11 (6) : 794-801.
- 4- Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 ; 26(6) : 463-72.
- 5- Shlaes D M, Gerding D N, John J F et al . Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America joint Committee on the prevention of Antimicrobial Resistance : Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 584-99.
- 6- Smith R D, Coast J. Antimicrobial resistance: a global response. *Bulletin of World Health Organization* 2002 ; 80 :126-33.
- 7- Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I : recent trends and current status. *Lancet Infect Dis* 2005 ; 5 : 481-93.
- 8- Lavollay M, Mamlouk K, Frank T et al. Clonal dissemination of a CTX-M-15 betalactamase producing *Escherichia coli* Strain

in the Paris area, Tunis and Bangui. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 , 50(7) : 2433-8.

9- Mackenzie FM, Bruce J, Van Looveren M, Cornaglia G, Gould IM, Goossens H. Antimicrobial susceptibility testing in European hospitals: report from the ARPAC study. *Clin Microbiol Infect* 2006 ; 12(12) : 1185-92.

10- Wu CJ, Lee HC, Lee NY et al. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996-2003. *J Microbiol Immunol Infect* 2006 ; 39(2) : 135-43.

11- ARMed. Antimicrobial Resistance Surveillance and Control in the Mediterranean Region. Annual Report 2004. <http://www.rivm.nl/earss/armed/>

12- Boutiba-Ben Boubaker I, Ghazzi R, Ben Abdallah H, Mamlouk K, Kammoun A, Ben Redjeb S. Evolution of acquired resistance to third generation cephalosporins in Enterobacteriaceae in a Tunisian hospital : 1993-2003. *Clin Microbiol Infect* 2004 ; 10 : 665-7.

13- Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V et al. On behalf of the ESCMID Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect* 2004 ; 10 : 349-83.

14- Okeke IN, Klugman KP, Bhutta ZA et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part II : strategies for containment. *Lancet Infect Dis* 2005 ; 5 : 568-80.

15- Knox K I, Holmes A H. Regulation of antimicrobial prescribing practices – a strategy for controlling nosocomial antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis* 2002 ; 6 : S8-S13.

16- Ktari S, Mahjoubi F, Jaoua S et al. Use of molecular subtyping methods to investigate two nosocomial outbreaks due to *Salmonella Livingstone* in Sfax hospital, Tunisia. *Pathol Biol* 2006 ; 54 : 331-6.

RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES EN TUNISIE

- 17- Kalai S, Jouaihia W, Mahjoubi F et al. *Pseudomonas aeruginosa* : a multicentric study of antibiotic resistance (1999-2000). Tun Med 2004 ; 82 : 1070-4.
- 18- EARSS. Annual report 2003. <http://www.rivm.nl/earss>
- 19- Ben Salah D, Besbes M, Boutiba I et al. *Enterococcus faecalis* : a multicenter study on antimicrobial resistance. Tunis Med 2003 ; 81 : 109-12.
- 20- Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB. Antimicrobial Resistance among Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, Including a Comparison of Resistance Rates since 1994-1995. Antimicrob Agents Chemother 2001 ; 45 : 1721-9.
- 21- Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Fitoussi F et al. High prevalence of erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in Greek children. Pediatr Infect Dis J 2001;20 :863-8.
- 22- Thabet L, Boutiba I, Kammoun A, et al. Epidemiologic profile of *Haemophilus influenzae* infections in Tunisia. Tun Med 2002 ; 80 : 469-72.