

ACINETOBACTER BAUMANNII RÉSISTANT À L'IMIPÉNÈME : ce pathogène impressionnant

LAOUAR H^(1,2), SMATI F^(1,2), LEZZAR A^(1,2), BENTCHOUALA C^(1,2),
HECINI A⁽¹⁾, BENLABED K^(1,2).

1) Faculté de Médecine de Constantine, Université 3 Salah Boubnider.

2) Service de Microbiologie, CHU Ben Baddis de Constantine.

RÉSUMÉ :

Acinetobacter baumannii est actuellement reconnu comme responsable d'infections nosocomiales sévères, particulièrement dans les unités de soins intensifs.

Objectif: le but de la présente étude est de déterminer la fréquence des résistances aux antibiotiques chez les souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées au CHU de Constantine.

Matériel et méthodes: les souches isolées ont été identifiées, au début de l'étude, par des galeries API 20 NE (Bio Mérieux) puis, par la suite par l'automate MicroScan Walk Away96 (SIEMENS). La sensibilité des souches aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de diffusion sur gélose de Mueller-Hinton selon les recommandations du CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute). Les CMI de l'imipénème, déterminées par la méthode des bandelettes E.test, et le test de Hodge modifié ont été réalisées sur 50 souches résistantes à cet antibiotique. Une vingtaine de souches parmi ces dernières ont fait l'objet d'une caractérisation moléculaire pour déterminer les gènes impliqués dans la résistance à l'imipénème.

Résultats : au total, 2247 souches d'*A.baumannii* ont été isolées entre janvier 2007 et décembre 2016. Les hémocultures, les aspirations trachéales et les pus ont été les principales sources d'isolement. La résistance aux bêta-lactamines est très élevée: pipéracilline (95.7%), ceftazidime (92.9 %) et imipénème (69.4%). La résistance aux aminosides varie de 71.5% pour l'amikacine à 81,5% pour la gentamicine. Les taux de résistance à la ciprofloxacine et au cotrimoxazole étaient de 77.2% et de 87.7% respectivement. Aucune souche de notre série n'est résistante à la colistine. La résistance à l'imipénème a évolué de façon impressionnante, elle est passée 26% en 2007 à 88.1% en 2016, elle est plus importante dans les unités de soins intensifs ; 57.1% des souches résistantes aux carbapénèmes proviennent de ces structures.

Conclusion: la résistance de cette espèce aux antibiotiques actuellement disponibles est alarmante, particulièrement dans les unités de soins intensifs et nécessite la mise en place d'une stratégie efficace de lutte pour arrêter la diffusion de ce microorganisme.

Mots clés : *Acinetobacter baumannii*, Résistance aux antibiotiques, Unités de soins intensifs.

ABSTRACT : ACINETOBACTER BAUMANNII IN IMIPENEME RESISTANT.

Acinetobacter baumannii is currently known as responsible for severe nosocomial infections, particularly in intensive care units.

Objective : The aim of this study is to determine the frequency of antibiotics resistances in the strains of *Acinetobacter baumannii* isolated in Constantine University Hospital.

Material and methods: The isolated strains were identified, at the beginning of the study using API 20 NE Kits (BioMérieux), then using the MicroScan Walk Away96 (SIEMENS).

The strain's susceptibility to antibiotics was determined by the disk diffusion method on Mueller-Hinton agar according to the CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) recommendations. The MICs of imipenem, determined using the E.test strips and the modified Hodge test were performed on 50 imipenem resistant strains. Around twenty strains among the latter were the subject of molecular characterization in order to determine the genes involved in imipenem resistance.

Results: in total, 2247 *A.baumannii* strains were isolated between January 2007 and December 2016. The blood cultures, tracheal aspirations and pus were the main sources of isolation. The beta-lactams resistance was very high: piperacillin (95.7%), ceftazidim (92.9 %) and imipenem (69.4%). The aminoglycosides resistance varies from 71.5% for amikacin to 81.5% in gentamicin. The resistance rates of ciprofloxacin and cotrimoxazol were 77.2% and 87.7%, respectively. No strain from our series is colistin resistant. The imipenem resistance have evolved impressively, it went from 26% in 2007 to 88.1% in 2016, it is more important in the intensive care units: 57.1% of carbapenem resistant strains are from those structures.

Conclusion: the resistance of this specie to the currently available antibiotics is alarming, particularly in the intensive care units and it requires the setup of an effective strategy of fight in order to stop the spreading of this microorganism.

Key words: *Acinetobacterbaumannii*, Antibiotic resistance, Intensive care units.

INTRODUCTION

L'histoire du genre *Acinetobacter* remonte au début du 20^{ème} siècle, en 1911, quand Martinus Willem Beijerinck, un microbiologiste néerlandais, décrit un microorganisme appelé *Micrococcus calcoaceticus* qui a été isolé du sol [1]. Ce genre a subi de nombreux changements taxonomiques et n'a été officiellement renommé qu'en 1986 [2]. Actuellement, il est classé dans la famille des *Moraxellaceae* qui regroupe les genres *Moraxella*, *Acinetobacter* et *Psychrobacter* [3]. *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*), l'espèce la plus importante du genre et la plus fréquemment isolée en pathologie humaine, est une bactérie pathogène opportuniste, responsable d'une grande panoplie d'infections nosocomiales graves comme les pneumonies, les bactériémies, les infections de la peau, des plaies et des tissus mous, les infections urinaires et les méningites [3]. Cette espèce cause des difficultés thérapeutiques du fait de sa capacité à développer des résistances à de nombreux antibiotiques [4]. L'objectif de notre étude est de déterminer la fréquence des résistances aux antibiotiques, en particulier à l'imipénème, chez les souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées au niveau de notre hôpital

MATERIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée de janvier 2007 à décembre 2016 au service de microbiologie du CHU de Constantine. Tous les isolats non redondants d'*A.baumannii* colligés ont été inclus. L'identification des souches a été réalisée par des galeries API 20 NE (Bio Mérieux) puis, à partir de 2013, elle l'a été par l'automate MicroScan Walk Away96 (SIEMENS). L'antibiogramme a été réalisé par la méthode de diffusion sur gélose de Mueller-Hinton selon les recommandations du CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute). Les antibiotiques testés sont: Ticarcilline (TIC), Piperacilline (PIP), Cefazidime (CAZ), Imipénème (IPM), Gentamicine (GEN), Tobramycine (TOB), Amikacine (AMK), Ciprofloxacine (CIP), Triméthoprime + sulfaméthoxazole (SXT) et Colistine (Col). Les CMI de l'imipénème, déterminées par des bandelettes E.test (Bio Merieux) et le test de Hodge modifié, ont été réalisées sur 50 souches résistantes aux carbapénèmes. Une vingtaine de souches parmi ces dernières ont fait l'objet d'une caractérisation moléculaire pour déterminer les gènes impliqués dans la résistance à l'imipénème.

RÉSULTATS

Durant la période de l'étude, 2247 souches d'*A.baumannii* ont été isolées représentant 7% de l'ensemble des bactéries retrouvées (32100 souches). Les principales sources d'isolement de cette espèce étaient: les hémocultures (26.3%), les aspirations trachéales (21.5%), les pus (18.2%), les sondes urinaires (8.9%), les urines (7.9%), les cathéters (6.7%), les LCR* (3.5%), les liquides pleuraux (1.7%), les drains (1.3%), les liquides de dialyse (0.3%) et les autres prélèvements (3.7%) (figure 1).

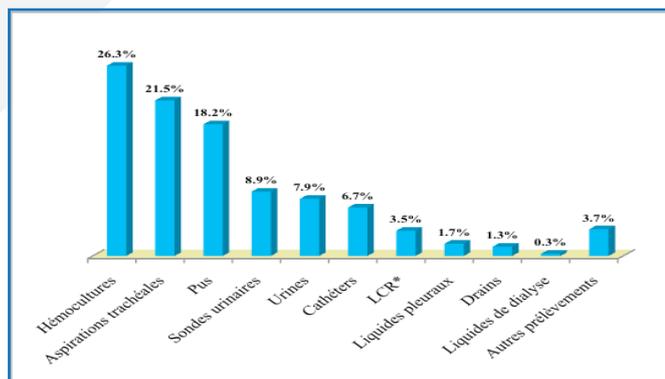


Figure 1. Répartition des souches d'*A.baumannii* selon le prélèvement (n=2247 souches). *LCR: Liquide Céphalo-Rachidien.

Les résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques ont révélé des résistances élevées à presque tous les antibiotiques testés (tableau I). Toutes les souches sont restées sensibles à la colistine.

Tableau I. Taux de résistance des souches d'*A.baumannii* aux antibiotiques (n= 2247 souches).

Antibiotiques	Nombre de souches testées	Nombre (R+I)	pourcentage (R+I) (%)
Ticarcilline	1629	1518	93.2 %
Piperacilline	1625	1552	95.5%
Céftazidime	1671	1553	92.9%
Imipénème	2052	1424	69.4%
Gentamicine	1665	1357	81.5%
Tobramycine	481	355	73.5%
Amikacine	1587	1134	71.5%
Triméthoprime/sulfaméthoxazole	423	371	87.7%
Ciprofloxacine	1272	981	77.2%
Colistine	2247	00	00.0%

Le taux global d'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème ABRI est de 69.4%, il était de 26% en 2007, 73.6% en 2012 et il a atteint 88.1% en 2016 (figure 2).

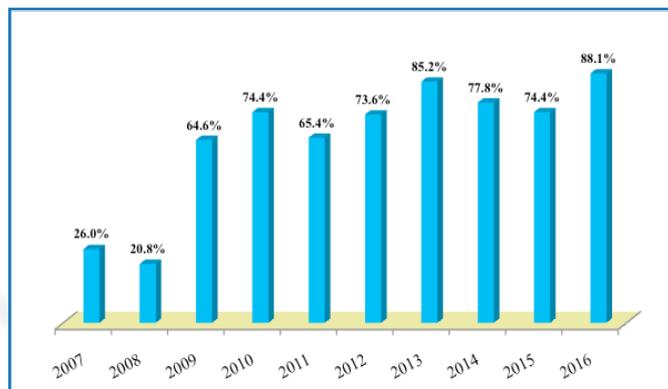


Figure 2. Fréquence d'isolement des ABRI par année (n=1424 souches).

Ces ABRI ont été isolés principalement des unités des soins intensifs (57.1%) suivies mais de loin par les services de Chirurgie (20.4%), de médecine (9.2%), de néonatalogie (4.6%), de pédiatrie (1.2%), des autres structures de l'hôpital (4.3%) et chez les patients en consultation externe (3.1%) (figure 3). Les CMI de l'imipénème de 50 souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes à cet antibiotique sont supérieures à 32 µg/ml et varient entre 64 et 256 µg/ml, le test Hodge modifié a été positif pour toutes ces souches témoignant de la présence de carbapénémases. Le gène codant pour l'oxacillinase 23 a été caractérisé, par PCR, chez les 20 ABRI testés.

DISCUSSION.

Acinetobacter baumannii est un pathogène opportuniste qui a émergé récemment comme agent important de l'infection nosocomiale. Il est l'un des six plus importants microorganismes multirésistants présents dans les hôpitaux du monde entier : «ESKAPE» pour *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseu-*

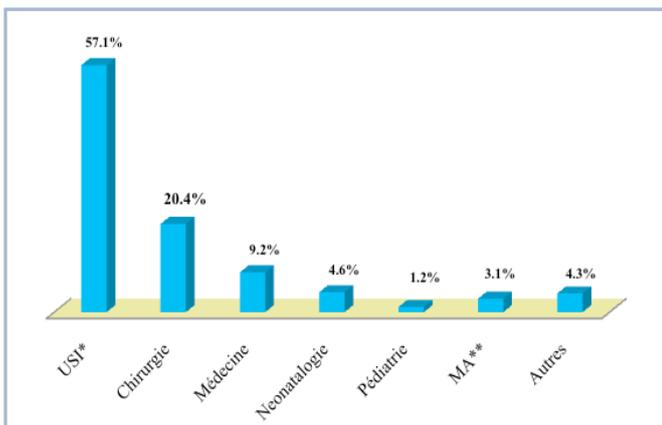


Figure 3. Fréquence d'isolement des ABRI selon le secteur des soins (n=1424souches).

* USI : Unités de Soins Intensifs

** MA : patients en consultations externes.

domonas aeruginosa et *Enterobacteriaceae* [5]. Cette bactérie est responsable d'un large éventail d'infections, dont la pneumonie sous ventilation assistée et les bactériémies sont les infections les plus communes [6]. Notre étude réalisée entre 2007 et 2016 nous a permis d'observer une fréquence d'isolement de plus en plus élevée des souches d'*Acinetobacter baumannii*, particulièrement celles résistantes à l'imipénème, au cours de ces dix années. Cette tendance à l'augmentation, rapportée par d'autres auteurs [7-10], peut être expliquée par le recours plus fréquent à des techniques d'exploration invasives qui favorisent la colonisation et l'infection des patients par des bactéries responsables d'infections nosocomiales [11,12]. Les hémocultures et les aspirations trachéales ont été les principales sources de nos isolats et plus de la moitié (57.1%) des souches résistantes à l'imipénème (ABRI) ont été isolées des unités des soins intensifs représentées par les services de la réanimation médicale, de la réanimation des brûlés et des urgences médicales. Ces résultats concordent avec ceux de plusieurs études qui soulignent l'importance de cette espèce dans ces secteurs de soins pourvoyeurs de BMR (Bactéries Multi Résistantes) et BHR (Bactéries Hyper Résistantes émergentes) et où les conditions favorisant leur émergence sont réunies [9,10,13-15].

Les taux de résistance sont très élevés vis-à-vis de la plupart des antibiotiques. En effet, cette espèce produit naturellement une oxacillinase (OXA 51/61) ayant une faible activité carbapénémase [16] et une céphalosporinase chromosomique non inductible de type AmpC qui peut être hyperproduite lorsque la séquence d'insertion ISAbal est insérée en amont du gène BlaampC [17]. La majorité de nos souches (93%), sensibles à l'imipénème et résistantes aux céphalosporines de troisième génération, ont ce phénotype. La résistance aux carbapénèmes a augmenté de manière alarmante, nous avons au cours des années 2007, 2014, 2015 et 2016 des taux de résistance à l'imipénème de 26%, 77.8%, 74.4% et 88.1% respectivement. Ces résultats sont proches de ceux du Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques qui rapporte, durant les mêmes périodes, des taux pas très différents des nôtres ; 24.2%, 77.5%, 79.1% et 66.4% respectivement [18-21]. Dans une étude récente, menée entre 2008 et 2016, dans 15 pays arabes, les taux de résistance d'*A.baumannii* aux carbapénèmes étaient variables d'un pays à un autre ; Qatar (100%), Egypte (93%), Iraq (89%), Lybie (88%), Tunisie (76%), Algérie (75%), Maroc (75%), Emirats-Unis (36%) et Oman (0%) [22].

La résistance à l'imipénème est apparue dans notre hôpital à la fin de l'année 2004, seulement après quatre années d'utilisation

de cet antibiotique. En effet, plusieurs études ont montré la relation entre la pression exercée par l'utilisation abusive de l'imipénème et des céphalosporines de troisième génération et la sélection de souches d'ABRI [23-27]. L'un des principaux mécanismes de résistance aux carbapénèmes est lié à l'acquisition d'oxacillines (OXA) qui sont, de loin, les carbapénémases les plus répandues chez *A.baumannii* et peuvent être regroupées, en dehors de l'OXA51 chromosomique naturelle, en cinq sous-classes: l'OXA-23-like, l'OXA-24/40-like, l'OXA-58-like, l'OXA-143-like et l'OXA-235-like [28]. Le gène bla OXA-23, codant pour l'OXA23, a été caractérisé chez les vingt souches d'ABRI testées de notre série. Cette carbapénémase, décrite pour la première fois chez *A.baumannii* en Scotlandie en 1985 [29], a pour progéniteur une souche environnementale d'*Acinetobacter radioresistens* [30]. Elle est l'oxacillinase la plus répandue chez *A.baumannii* dans le monde entier [31], particulièrement au Moyen Orient [32-37], en Afrique du Nord [38-43] et dans le Bassin méditerranéen [44-47]. La New-Delhi Métallo-β-Lactamase (NDM1), décrite pour la première fois chez une souche de *Klebsiella pneumoniae* [48], a été largement médiatisée pour sa capacité de dissémination en milieu hospitalier et en communautaire [49]. Le gène blaNDM-1, non recherché parmi les ABRI de notre série, a été caractérisé chez les souches d'*A.baumannii* isolées dans plusieurs régions du monde y compris en Algérie [38,40,42,49,50-52].

Nous n'avons observé aucune souche résistante à la colistine, cette antibiotique de dernier recours reste la seule drogue active sur les bacilles à Gram négatif multirésistants [53]. Cependant, au cours de ces dernières années, l'émergence de la résistance à la colistine chez les souches cliniques d'*A.baumannii* a été rapporté dans plusieurs régions du monde [54,55]. En Algérie, le premier cas de résistance à la colistine chez cette espèce est rapporté en 2015 [56]. Le Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques rapporte également, dans une alerte datant du 07 janvier 2018, 5 souches d'*A.baumannii* résistantes à la colistine, isolées entre 2012 et 2015 dans des hôpitaux d'Alger et de Tipaza [57]. Cette situation est préoccupante. En Algérie, cet antibiotique est utilisé pour traiter les infections à *A.baumannii* résistant aux carbapénèmes.

CONCLUSION

Les bactéries appartenant à l'espèce *Acinetobacter baumannii* posent actuellement un sérieux problème de multi résistance dans plusieurs régions du monde. Les résultats de notre étude ont montré, pour cette espèce, une évolution rapide de la résistance à l'imipénème; 26% en 2007 à 88,1% en 2016. La résistance aux carbapénèmes est souvent associée à une résistance à d'autres antibiotiques limitant ainsi les possibilités thérapeutiques. Plus de 70% de nos isolats sont résistants aux aminosides et à la ciprofloxacine. Les unités de soins intensifs sont considérées comme des services à haut risque, 57,1% des ABRI de notre effectif sont isolés de ces structures où plusieurs facteurs contribuant à l'émergence de ces BMR sont réunis. Les techniques de biologie moléculaire sont devenues actuellement un outil incontournable pour mieux comprendre les mécanismes de la résistance aux antibiotiques et d'en réduire la progression. L'utilisation rationnelle des antibiotiques et le respect strict des mesures d'hygiène sont incontournables pour limiter la diffusion de ces BMR.

RÉFÉRENCES

1. Beijerinck M. Pigmenten als oxydatieproducten gevormd door bacterien. Versl. Koninklijke Akad Wetensch. 1911;19:1092-1103.

2. **Bouvet PJ, and Grimont PA.** Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov., and emended description of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. Int J Syst Bacteriol. 1986;36:228-240.
3. **Rossau R, van Landschoot A, Gillis M, de Ley J.** Taxonomy of *Moraxellaceae* fam. nov., a new bacterial family to accommodate the genera *Moraxella*, *Acinetobacter*, and *Psychrobacter* and related organisms. Int J Syst Bacteriol. 1991; 41:310-319.
4. **Lahsouné MH, Boutayeb H, Zerouali K, Belabbes H, El Mdaighri N.** Prévalence et état de sensibilité aux antibiotiques d'*Acinetobacter baumannii* dans un CHU marocain. Med Mal Infect. 2007 ; 37 :828-831.
5. **Rice LB.** Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. J Infect Dis. 2008; 197: 1079-1081.
6. **Antunes L, Visca P, Towner K.** *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. Path Dis. 2014;71:292-301.
7. **Giamarellou H.** Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. Int J Antimicrob Agents. 2010; 36 Suppl. 2:S50-S54.
8. **Thomson JM, Bonomo RA.** The threat of antibiotic resistance in Gram-negative pathogenic bacteria: beta-lactams in peril! Curr Opin Microbiol. 2005; 8:518-524.
9. **Karageorgopoulos DE, Falagas ME.** Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Lancet Infect Dis. 2008; 8: 751-762.
10. **Towner KJ.** *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. J Hosp Infect. 2009; 73: 355-363.
11. **Mayer KH, Zinner SH.** Bacterial pathogens of increasing significance in hospital-acquired-infections. Rev Infect Dis. 1985; 7: S371-S379.
12. **Joly-Guellou ML, Sollet JP, Varache C, Bergogne-Berezin E.** Infections dues à *Acinetobacter baumannii*. Med Mal Infect. 1993; 23: 67-72.
13. **Bergogne Berezin E, Towner J.** *Acinetobacter SPP* as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev. 1996; 9: 148-65.
14. **Wareham DW, Bean DC, Khanna P, Hennessy EM, Krahe D, Ely A, et al.** Bloodstream infection due to *Acinetobacter spp*: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27(7): 607-12.
15. **Struelens MJ, Carlier E, Maes N, Serruys E, Quint WG, van Belkum A.** Nosocomial colonization and infection with multiresistant *Acinetobacter baumannii*: outbreak delineation using DNA macrorestriction analysis and PCR-fingerprinting. J Hosp Infect. 1993;25 :15-32.
16. **Héritier C, Poirel L, Fournier PE, Claverie JM, Raoult D, Nordmann P.** Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:4174-9.
17. **Héritier C, Poirel L, Nordmann P.** Cephalosporinase overexpression as a result of insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*. Clin Microbiol Infect. 2006;12:123-30.
18. **Rahal K, Belouni R, Tali-Maamar H, Boudouane M, Missoum M.F.K, Benslimani A et al.** 9^{ème} Rapport d'évaluation. Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques. 2006-2007 : 75.
19. **Rahal K, Belouni R, Tali-Maamar H, Boudouane M, Missoum M.F.K, Benslimani A et al.** 15^{ème} Rapport d'évaluation. Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques. 2014 : 56.
20. **Rahal K, Belouni R, Tali-Maamar H, Boudouane M, Missoum M.F.K, Benslimani A et al.** 16^{ème} Rapport d'évaluation. Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques. 2015 : 80.
21. **Rahal K, Belouni R, Tali-Maamar H, Boudouane M, Missoum M.F.K, Benslimani A et al.** 17^{ème} Rapport d'évaluation. Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques. 2016 : 125.
22. **Moghnieh R, Kanafani Z, Tabaja H, Sharara S, Awad L, Kanj S.** Epidemiology of common resistant bacterial pathogens in the countries of the Arab League. Lancet. 2018;18:E379-E394.
23. **Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydina Elyse, Lal H, Quale J.** Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: city wide, prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. Clin Infect Dis. 2000; 31: 101-6.
24. **Maslow JN, Glaze T, Adams P, Lataillade M.** Concurrent outbreak of multidrug-resistant and susceptible subclones of *Acinetobacter baumannii* affecting different wards of a single hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005; 26: 69-75.
25. **Scerpella EG, Wanger AR, Armitige L, Anderlini P, Ericsson CD.** Nosocomial outbreak caused by a multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii*: results of the case-control and molecular epidemiologic investigations. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995;16:92-97.
26. **Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stoller JK, Gordon SM.** Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. Chest. 1999 ;115:1378-82.
27. **Del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, Beceiro A, Llinares P, Canle D, et al.** Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. Clin Microbiol Infect. 2005; 11: 540-546.
28. **Djahmi N, Dunyach-Remy C, Pantel A, Dekhil M, Soto A, Lavigne JP.** Epidemiology of carbapénémases-producing Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii* in Mediterranean countries. Biomed Res Int. 2014; 2014:1-11.
29. **Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SG, Miles RS, Amyes SG.** ARI 1: beta-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. Int J Antimicrob Agents. 1993;2:81-87.
30. **Poirel L, Figueiredo S, Cattoir V, Carattoli A, Nordmann P.** *Acinetobacter radioresistens* as a silent source of carbapenem resistance for *Acinetobacter spp*. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 1252-6.
31. **Mugnier PD, Poirel L, Naas T, Nordmann P.** Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. Emerg Infect Dis. 2010; 16: 35-40.
32. **Rolain JM, Loucif L, Al-Maslamani M, Elmagboul E, Al-Ansari N, Taj-Aldeen S, et al.** Emergence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemase in Qatar. New Microbes New Infect. 2016; 11: 47-51.

33. Mugnier PD, Bindayna KM, Poirel L, Nordmann P. Diversity of plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing oxacillinases among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Kingdom of Bahrain. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63: 1071-73.
34. Alsultan AA, Evans BA, Elsayed EA, Al-Thawadi SI, Al-Taher AY, Amyes SG, et al. High frequency of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with diabetes mellitus in Saudi Arabia. *J Med Microbio.* 2013; 62: 885-88.
35. Ganjo AR, Maghdid DM, Mansoor IY, Kok DJ, Severin JA, Verbrugh HA, et al. OXA-Carbapenemases Present in Clinical *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex Isolates from Patients in Kurdistan, Region, Iraq. *Microb Drug Resist.* 2016; 22: 627-37.
36. Al Atrouni A, Hamze M, Jisr T, Lemarié C, Eveillard M, Joly-Guillou ML, et al. Wide spread of OXA-23-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* belonging to clonal complex II in different hospitals in Lebanon. *Int J Infect Dis.* 2016; 52: 29-36.
37. Zowawi HM, Sartor AL, Sidjabat HE, Balkhy HH, Walsh TR, Al Johani SM, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in the Gulf Cooperation Council States: dominance of OXA-23-type producers. *J Clin Microbiol.* 2015; 53:896-903.
38. Mesli E, Berrazeg M, Drissi M, Bekkhoucha SN, Rolain JM. Prevalence of carbapenemase-encoding genes including New Delhi metallo- β -lactamase in *Acinetobacter species*, Algeria. *J Infect Dis.* 2013 ;17:e739-43.
39. Mathlouthi N, El Salabi AA, Ben Jomàa-Jemili M, Bakour S, Al-Bayssari C, Zorgani AA, et al. Early detection of metallo- β -lactamase NDM-1- and OXA-23 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in Libyan hospitals. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48: 46-50.
40. Bakour S, Touati A, Bachiri T, Sahli F, Tiouit D, Naim M, et al. First report of 16SrRNA methylase ArmA-producing *Acinetobacter baumannii* and rapid spread of metallo- β -lactamase NDM-1 in Algerian hospitals. *J Infect Chemother.* 2014; 20: 696-701.
41. Mansour W, Poirel L, Bettaieb D, Bouallegue O, Boujaafar N, Nordmann P. Dissemination of OXA-23-producing and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in Tunisia. *Microb Drug Resist.* 2008; 14: 289-92.
42. Ramoul A, Loucif L, Bakour S, Amiri S, Dekhil M, Rolain JM. Co-occurrence of blaNDM-1 with blaOXA-23 or blaOXA-58 in clinical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Algeria. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016 ;6:136-141.
43. Touati M, Diene SM, Racherache A, Dekhil M, Djahoudi A, Rolain JM. Emergence of bla_{oxa}-23 and bla_{oxa}-58 carbapenemase-encoding genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from University Hospital of Annaba, Algeria. *Int J Antimicrob Agents.* 2012 ; 40: 89-91.
44. Fouad M, Attia AS, Tawakkol WM, Hashem AM. Emergence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* harboring the OXA-23 carbapenemase in intensive care units of Egyptian hospitals. *Int J Infect Dis.* 2013 Dec; 17: 1252-1254.
45. Bourigault C, Corvec S, Bretonnière C, Guillouzouic A, Crémet L, et al. Investigation and management of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* spread in a French medical intensive care unit: one outbreak may hide another. *Am J Infect Control.* 2013; 41: 652-653.
46. Liakopoulos A, Miriagou V, Katsifas EA, Karagouni AD, Daikos GL, Tzouveleakis LS, et al. Identification of OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* in Greece, 2010 to 2011. *Euro Surveill.* 2012 ; 17 : 1-3.
47. Mosqueda N, Espinal P, Cosgaya C, Viota S, Plasencia V, Álvarez-Lerma F, et al. Globally expanding carbapenemase finally appears in Spain: nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* producing plasmid-encoded OXA-23 in Barcelona, Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 ; 57: 5155–5157.
48. Rolain JM, Parola P, Cornaglia G. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemic? *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 1699–701.
49. D'Arezzo S, Principe L, Capone A, Petrosillo N, Petrucca A, Visca P. Changing carbapenemase gene pattern in an epidemic multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* lineage causing multiple outbreaks in central Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 54-61.
50. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5046–54.
51. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10: 597–602.
52. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM. The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol.* 2011;19:588–95.
53. Ah YM, Kim AJ, Lee JY. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44: 8-15.
54. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 1607–1615.
55. Rolain JM, Diene SM, Kempf M, Gimenez G, Robert C, Raoult D. Real-time sequencing to decipher the molecular mechanism of resistance of a clinical pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolate from Marseille, France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 592–596.
56. Bakour S, Olaitan AO, Ammari H, Touati A, Saoudi S, Saoudi K, et al. Emergence of Colistin- and Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* ST2 Clinical Isolate in Algeria: First Case Report. *Microb Drug Resist.* 2015 ; 21: 279-85.
57. Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques. www.sante.dz/aarn.