

## Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* dans un hôpital pédiatrique marocain: implications thérapeutiques

### [ Epidemiology and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a Moroccan pediatric hospital: therapeutic guidelines ]

Mehdi Chinbo<sup>1</sup>, Mariame Moutachakir<sup>1</sup>, Amal Addebbous<sup>1</sup>, Noureddine El Khoudri<sup>2</sup>, Laila Chabaa<sup>1</sup>, and Nabila Soraa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de microbiologie, Hôpital Mère enfant,  
CHU Mohammed VI, Université Cadi AYYAD, Marrakech, Maroc

<sup>2</sup>Laboratoire d'écologie humaine, Faculté des sciences Semlalia,  
Université Cadi AYAAD, Marrakech, Maroc

Copyright © 2014 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ABSTRACT:** *Pseudomonas aeruginosa* infections in pediatric units are redoubted because of their high level of morbidity and mortality and the increased risk of therapeutic failure. Our aim was to access the profile of antibiotic resistance among *P. aeruginosa* isolates and guide the choice of an adapted antibiotic therapy against *P. aeruginosa* pediatric infections. A descriptive study has been conducted over a period of 4 years at the Mother - Child department of the University Hospital of Marrakech (Morocco). 168 stains of *P. aeruginosa* were isolated. *P. aeruginosa* infections were frequently occurred on an immunosuppression context. Specimens were dominated by pus (29.7%). *P. aeruginosa* bacteremia represented 20.8%. Multidrug-resistant *P. aeruginosa* stains (MDR) has represented 25.6% of all isolates. The highest rate of multidrug resistance has concerned pediatric and neonatal intensive care units (66.1%). The most active antibiotics were amikacin, imipenem, and ciprofloxacin. The cephalosporinase phenotype conferring resistance to ceftazidime was involved in 15 % of the strains. The imipenemase phenotype conferring resistance to all beta-lactams has concerned 4.7% of isolates. The antibiotic combinations piperacillin/tazobactam-amikacin has been chosen as an empirical antibiotic therapy against invasive *P. aeruginosa* infections in pediatric units. This study showed a high frequency of multidrug resistant *P. aeruginosa* in pediatric intensive care units. Monitoring of local epidemiology and antibiotic resistance of *P. aeruginosa* is fundamental to guide the clinicians to choose an appropriate antibiotic therapy.

**KEYWORDS:** *Pseudomonas aeruginosa*, pediatric unit, multidrug resistance, antibiotics.

**RESUME:** Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* en milieu pédiatrique sont redoutables du fait de leur morbi-mortalité élevée et le risque accru d'impasse thérapeutique. L'objectif de l'étude est de déterminer le profil de résistance aux antibiotiques des isolats de *P. aeruginosa* et guider le choix d'une association antibiotique adaptée pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* chez l'enfant. Une étude descriptive a été menée sur une période de 4 ans au niveau du Pôle Mère- Enfant du CHU de Marrakech (Maroc). 168 souches de *P. aeruginosa* ont été isolées. Les infections à *P. aeruginosa* surviennent principalement sur un terrain d'immunodépression. Les sites d'isolement étaient dominés par les pus (29,7%), suivis des bactériémies (20,8%). Les souches multirésistantes (PAMR) ont représenté 25,6% de l'ensemble des isolats. Les taux de multirésistance les plus élevés ont concerné les services de réanimation pédiatrique et néonatale (66,1%). Les antibiotiques restant actifs étaient l'amikacine, l'imipénème, et la ciprofloxacine. Le phénotype céphalosporinase conférant la résistance à la céftazidime a concerné 15% des souches. Le phénotype imipénémase conférant la résistance à l'ensemble des Bêtalactamines a concerné 4,7% des souches. L'association pipéracilline/tazobactam-amikacine a été retenue pour une antibiothérapie probabiliste visant les infections invasives à *P. aeruginosa* chez l'enfant. Ce travail rapporte une fréquence

élevée des souches de *P. aeruginosa* multi résistants en milieu de soins intensifs pédiatriques. La surveillance étroite de l'épidémiologie locale et de l'état des résistances aux antibiotiques du *P. aeruginosa* est fondamentale pour guider le clinicien vers le choix d'une antibiothérapie appropriée.

**MOTS-CLEFS:** *Pseudomonas aeruginosa*, pédiatrie, multirésistance, antibiotiques.

## 1 INTRODUCTION

*Pseudomonas aeruginosa* est un bacille gram négatif opportuniste fréquemment incriminé dans les infections nosocomiales chez les enfants immunodéprimés ou en soins intensifs [1]. Grâce à sa capacité à persister dans les milieux hospitaliers, ses résistances naturelles et son pouvoir d'acquisition de multiples mécanismes de résistance aux antibiotiques (bêtalactamases, pompe à efflux, imperméabilité membranaire) [2], *P. aeruginosa* représente un problème majeur en milieu hospitalier. Il est responsable d'une morbi-mortalité infantile élevée avec un risque d'échec et d'impasse thérapeutique. Au cours des deux dernières décennies, l'augmentation de la prévalence des infections à *P. aeruginosa* multirésistants (PAMR) a été rapportée par plusieurs centres hospitaliers à travers le monde [3,4]. En l'absence de nouvelles thérapeutiques efficaces contre ce germe dans un futur proche, la surveillance périodique de l'épidémiologie locale et de l'état de résistance aux antibiotiques est fondamentale pour guider le choix d'une antibiothérapie probabiliste appropriée [5]. Les difficultés liées à la gestion d'une antibiothérapie chez l'enfant hospitalisé pour infection à PAMR, ainsi que l'absence d'études locales traitant ce sujet a motivé la réalisation de cette étude dans un hôpital pédiatrique marocain afin d'adopter des recommandations thérapeutiques pratiques.

## 2 PATIENTS ET MÉTHODES

### 2.1 ISOLATS

Une étude descriptive incluant 168 isolats non répétitifs de *P. aeruginosa* a été réalisée à partir des données du laboratoire de microbiologie sur une période de 4 ans entre Janvier 2010 et Décembre 2013. Ce travail a été fait au Pôle Mère-Enfant du centre hospitalier universitaire de Marrakech, structure hospitalière tertiaire dotée d'une capacité litière de 246 lits d'hospitalisation fonctionnels réparties sur 4 services pédiatriques : réanimation pédiatrique, néonatalogie, pédiatrie, chirurgie pédiatrique. Tous les enfants dont l'âge était  $\leq 15$  ans ont été inclus dans l'étude. L'identification du *P. aeruginosa* a été réalisée sur la base de l'aspect des colonies et leur pigmentation sur les milieux de culture, le test à la cytochrome oxydase positif ainsi que les galeries biochimiques d'identification API NE (Biomérieux).

### 2.2 ETUDE DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

L'antibiogramme a été déterminé par la méthode de diffusion des disques d'antibiotiques sur milieu gélosé Müller-Hinton, et l'interprétation a été faite selon les normes du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM). L'antibiogramme standard a concerné la liste des antibiotiques recommandée par le CA-SFM: pénicillines (ticarcilline, pipéracilline), inhibiteur de Bêtalactamases (pipéracilline/tazobactam), céphalosporines de troisième génération (céftazidime), monobactams (aztréonam), carbapénèmes (imipénème), aminosides (amikacine, tobramycine, gentamycine), fluoroquinolones (ciprofloxacine) et polymyxines E (colistine). Une souche de *P. aeruginosa* est dite sauvage lorsqu'elle exprime uniquement ses résistances naturelles. Le *P. aeruginosa* peut acquérir des résistances envers la famille des pénicillines, des céphalosporines ou des carbapénèmes. Le (Tableau I) rappelle les différents phénotypes de résistance du *P. aeruginosa* aux Bêtalactamines. Une souche de *P. aeruginosa* est dite multirésistante (PAMR) lorsqu'elle résiste à plusieurs familles d'antibiotiques incluant la céftazidime et/ou l'imipénème.

Tableau I : Phénotypes de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux Bêtalactamines

Phénotypes de résistance	Classes des Bêtalactamines				
	Pénicillines		Céphalosporines		Carbapénèmes
	ticarcilline	pipéracilline	aztréonam	céftazidime	imipenème
Phénotype 1 sauvage	S	S	S	S	S
Phénotype 2 pénicillinase	R	R	S	S	S
Phénotype 3 imperméabilité	R	S	R	S	S
Phénotype 4 pénicillinase +imperméabilité	R	R	R	S	S
Phénotype 5 céphalosporinase de haut niveau	R	R	R	R	S
Phénotype 6 imperméabilité sélective	S	S	S	S	R
Phénotype 7 imipénémase	R	R	R	R	R

### 2.3 ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique et la saisie des données a été réalisée par le logiciel SPSS version 17. Le test de Khi-deux et le test exact de Fisher ont été utilisés pour établir la corrélation entre le taux des PAMR et i) le type de prélèvements et ii) le type de service. Dans tous les cas, une valeur  $P < 0,05$  a été considérée comme significative. Des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) avec mesure de la zone sous la courbe (ZSC) ont été établis pour choisir l'association antibiotique la plus appropriée pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* dans notre contexte. Les associations pipéracilline/tazabactam-amikacine, céftazidime-amikacine et ciprofloxacine-amikacine ont été comparées avec l'association référence imipenème-amikacine. Une ZSC se rapprochant de 1 témoigne d'une sensibilité élevée de l'association antibiotique en question.

### 3 RÉSULTATS

Durant cette période, 168 souches de *P. aeruginosa* ont été identifiées. Les services de réanimation pédiatrique et néonatale ont représenté 43,4% de l'ensemble des isolats en milieu pédiatrique suivi par les services de pédiatrie (31%) et de la chirurgie infantile (19,5%) (Tableau II). L'âge des enfants était compris entre 2 jours et 15 ans avec un sexe ratio M/F de 0,7. Au niveau du service de pédiatrie, l'infection à *P. aeruginosa* est survenue sur un terrain d'insuffisance rénale chronique terminale (4 cas) suivie des leucémies aiguës et lymphomes (5 cas), un cas d'aplasie médullaire post chimiothérapie a été retrouvé. Au niveau des services de réanimation pédiatrique et néonatale, l'infection à *P. aeruginosa* s'est particulièrement greffée sur un terrain de pathologie respiratoire (2 cas), de pathologie digestive et dénutrition (7 cas), de traumatisme (3 cas) ou de prématurité (2 cas). Les souches de *P. aeruginosa* ont été isolées principalement des pus de péritonites appendiculaires en chirurgie pédiatrique. En réanimation pédiatrique et néonatale, ces germes ont été retrouvés essentiellement dans les hémocultures, les cathéters et les prélèvements respiratoires (Tableau II). L'amikacine était l'antibiotique le plus actif (6% de résistance) suivie par l'imipenème (11%) et la ciprofloxacine (13%) (Figure 1). La résistance à la céftazidime était de 15% et touchait essentiellement les services de réanimation pédiatrique. La résistance aux Bêtalactamines par production d'une imipénémase a été retrouvée chez 4,7% des souches (Tableau III). Aucun cas de résistance à la colistine n'a été enregistré.

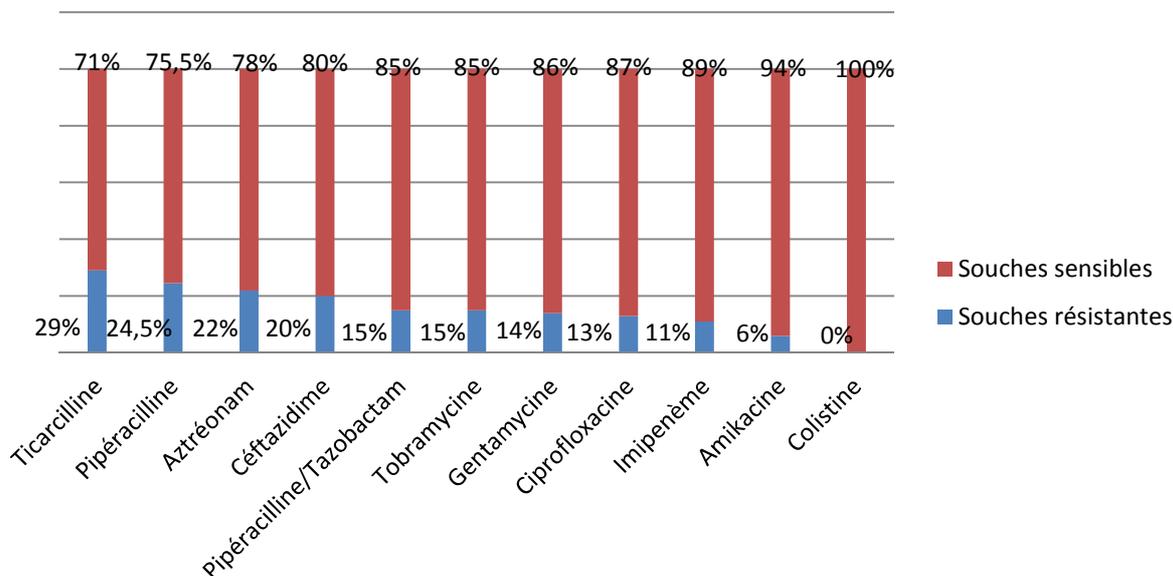


Figure 1 : Taux de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques sur 4 ans en milieu pédiatrique à Marrakech

Le PAMR a représenté 25,6% de l'ensemble des souches isolées touchant les services de réanimation pédiatrique et néonatale (67,4%) et isolées principalement des hémocultures et des cathéters. La répartition des PAMR en fonction des services pédiatriques et des sites de prélèvement n'était pas significative ( $P > 0,05$ ) (Tableau IV). A partir des courbes ROC (Figure 2), l'association amikacine - pipéracilline/tazobactam était l'association la plus sensible, suivie de l'association ciprofloxacine-amikacine et de l'association céftazidime-amikacine.

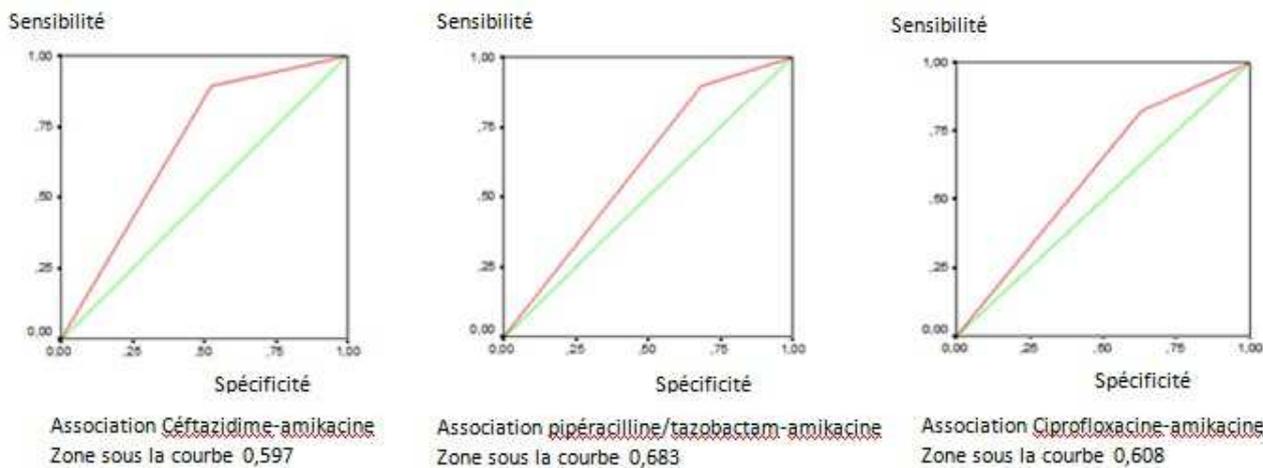


Figure 2 : Taux de sensibilité des associations antibiotiques contre le *Pseudomonas aeruginosa* en fonction de la zone sous la courbe

**Tableau II : Répartition des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* en fonction des services pédiatriques et des types de prélèvements sur 4 ans en milieu pédiatrique à Marrakech**

Types de prélèvements	Nombre des isolats par services pédiatriques					TOTAL n=168 (%)
	Pédiatrie n=52 (%)	Réanimation pédiatrique n=45 (%)	Chirurgie pédiatrique n=33 (%)	Réanimation néonatalogie n=28 (%)	Onco/hématologie pédiatrique n=10 (%)	
Pus	15(8,9)	3 (1,8)	29 (17,2)	3 (1,8)	-	50 (29,7)
Hémoculture	8 (4,7)	13 (7,7)	-	10 (5,9)	4 (2,4)	35 (20,8)
Urines	22 (13,0)	3 (1,8)	1 (0,6)	-	6 (3,6)	32 (19,0)
Cathéters	1 (0,6)	13 (7,7)	-	14 (8,3)	-	28 (16,7)
Prélèvement distal protégé	2 (1,2)	8 (4,7)	-	-	-	10 (5,9)
Liquide d'aspiration bronchique	1 (0,6)	4 (2,4)	1 (0,6)	1 (0,6)	-	7 (4,2)
Liquide péritonéal	-	1 (0,6)	2 (1,2)	-	-	3 (1,8)
Expectoration	2 (1,2)	-	-	-	-	2 (1,2)
Coproculture	1 (0,6)	-	-	-	-	1 (0,6)

**Tableau III : Phénotypes de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux Bêtalactamines 4 ans en milieu pédiatrique à Marrakech**

Résistances	Aucune	TIC PIP	AZT	TIC PIP AZT	CTZ	IMP	Toutes Les Bêtalactamines
Réanimation pédiatrique n=45 (%)	21 (46,6)	2 (4,4)	3 (6,7)	1 (2,2)	11 (24,4)	1 (2,2)	6 (13,3)
Réanimation néonatalogie n=28	11 (39,2)	3 (10,7)	2 (7,1)	1 (2,4)	7 (16,6)	4 (9,5)	0 (0)
Pédiatrie n=52 (%)	35 (67,3)	6 (14,2)	1 (2,0)	1 (2,0)	4 (7,7)	3 (5,7)	2 (2,0)
Chirurgie pédiatrique n=33 (%)	27 (81,8)	2 (6,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,0)	2 (6,0)	0 (0,0)
Onco/ hématologie pédiatrique n=10 (%)	8 (80)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)

TIC: ticarcilline ; PIP: pipéracilline ; AZT: aztréonam ; CTZ: céftazidime ; IMP: imipénème

**Tableau IV : Répartition des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* sauvages et multirésistants sur 4 ans en milieu pédiatrique à Marrakech**

	Total n=168 (%)	<i>P. aeruginosa</i> sensible à la céftazidime n=125 (%)	PAMR* n=43 (%)	<i>Khi-deux</i>	<i>P</i>
Age					
<1 mois	28 (16,7)	17 (60,8)	11 (39,2)	3. 32	0,189
1 mois-5 an	64 (38,0)	49 (76,6)	15 (23,4)		
5-15 ans	76 (45,3)	59 (77,6)	17 (22,4)		
Sexe				0,56	
-Masculin	68 (40,5)	49 (39,2)	19 (44,2)		
-Féminin	100 (59,5)	76 (60,8)	24 (55,8)		
Service					
-Réanimation pédiatrique et néonatale	73 (43,4)	44 (35,2)	29 (67,4)	2,03 ***	0,36
-Pédiatrie médecine	62 (37,0)	53 (42,4)	9 (21,0)		
-Chirurgie pédiatrique	33 (19,6)	28 (22,4)	5 (11,6)		
Type de prélèvement					
-Hémoculture	35 (20,8)	22 (17,6)	13 (30,2)	1,79 ***	0,77
-Cathéters	28 (16,7)	16 (12,8)	12 (28,0)		
-Pus	50 (29,8)	42 (33,6)	8 (18,6)		
-Prélèvements respiratoires**	19 (11,3)	14 (11,2)	5 (11,6)		
-Autres liquides biologiques	36 (21,4)	31 (24,8)	5 (11,6)		

\* *Pseudomonas aeruginosa* Multi-Résistant

\*\* Prélèvements respiratoires : prélèvement distal protégé, liquide d'aspiration bronchique, expectoration.

\*\*\* test exact de Fisher

#### 4 DISCUSSION

*Pseudomonas aeruginosa* est un germe fréquemment incriminé dans les infections nosocomiales en unités de soins intensifs et chez des patients en état d'immunodépression [6]. L'évolution dramatique de la résistance aux antibiotiques se heurte à l'absence de découverte de nouvelles thérapeutiques antipseudomonales, et impose dès lors une surveillance rigoureuse de l'épidémiologie locale et de l'état des résistances actuelles pour adapter l'usage des antibiotiques à notre contexte. Cette étude a rapporté, à l'instar de certains travaux [7], une certaine prédilection des infections à *P. aeruginosa* chez les enfants atteints de cancers hématologiques (leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques), de pathologies rénales (insuffisance rénale chronique terminale) ou de pathologies digestives et malnutrition. Le déclin de la réponse immunitaire associé à la neutropénie serait à l'origine des infections opportunistes à *P. aeruginosa*. Tous comme l'adulte [8], les services de réanimation sont les plus concernés par les infections à ce germe et totalisent 43,4% de l'ensemble des isolats. Les prélèvements de pus ont occupé le premier rang 29,5% et provenaient principalement du service de chirurgie pédiatrique certes, mais le taux important d'hémoculture positive à *P. aeruginosa* (20,8%) a fait toute la particularité de cette étude contrairement aux diverses études menées qui avaient plutôt tendance à isoler le germe principalement sur les prélèvements respiratoires [9]. A noter que 65,7% de l'ensemble des bactériémies à *P. aeruginosa* ont été retrouvées au service de réanimation pédiatrique. Ceci s'explique par l'hospitalisation prolongée, la transmission manuportée [10], l'utilisation importante d'antibiotiques en milieu de réanimation de façon prolongée [11] qui sélectionne les mutants résistants à partir d'une souche sauvage ou peu résistante préalablement acquise présente dans la flore endogène. L'usage de dispositifs invasifs qui constituent une porte d'entrée du germe est aussi un facteur de risque, en témoigne les taux élevés des isolats de *P. aeruginosa* sur les cathéters, les liquides d'aspiration bronchique et les prélèvements distaux protégés sur ventilation mécanique en provenance du dit service [12]. Le taux de multirésistance enregistré sur les prélèvements des cathéters s'explique par la production de biofilm par le *P. aeruginosa* autour des dispositifs biomédicaux et qui lui procure une résistance aux antibiotiques administrés par voie parentérale. La sensibilité du *P. aeruginosa* aux différents antibiotiques est très hétérogène et connaît une variabilité importante à la fois en intra-hospitalier (services du même hôpital) et en inter-hospitalier (hôpitaux d'une ville/pays donné) [13]. Les auteurs expliquent cela par la diversité de l'écologie locale du *P. aeruginosa* ainsi que par la différence des habitudes et des protocoles thérapeutiques au sein des structures hospitalières. L'analyse des résultats de la sensibilité du *P. aeruginosa* aux Bêtalactamines concernera principalement la sensibilité du PAMR à l'imipénème et la céftazidime, puisque les souches non multirésistantes ou sauvages restent toujours sensibles à ces deux molécules et ne posent pas de problèmes thérapeutiques. Ce travail a montré une importante sensibilité des souches multirésistantes à l'imipénème (76,8%), contre 44,2% de sensibilité à la céftazidime, alors que 4,7% des PAMR résistaient à l'ensemble des Bêtalactamines. Plusieurs travaux pédiatriques [14,15] rapportent l'activité supérieure de l'imipénème sur les PAMR par rapport à celle de la céftazidime, puisque ces souches surexpriment le plus souvent le gène *ampC* de façon

constitutive et irréversible, conséquence d'une dérégulation par mutations du gène *ampC* ou de ses gènes régulateurs (principalement *ampD*) [16]. La résistance du *P. aeruginosa* à l'imipénème par imperméabilité est un mécanisme relativement peu fréquent. En effet, le risque de sélection d'un mutant résistant par perte de D2 (porine) au cours du traitement d'une infection à *P. aeruginosa* par imipénème est de l'ordre de 20 à 30%. Patzer et al [4] rapportent par contre des taux croissants de la résistance à l'imipénème. Ces résultats ne représentent donc pas une règle absolue en l'absence d'études cliniques ayant établi de façon formelle la supériorité d'un antibiotique sur l'autre. Le choix entre ces molécules dépend donc des données épidémiologiques et bactériologiques locales. Huit souches de *P. aeruginosa* résistantes à la fois à l'imipénème et la céftazidime ont été retrouvées. La résistance aux carbapénèmes par production de carbapénèmases plasmidiques est un signe alarmant du fait du risque accru de diffusion horizontale et verticale au sein des structures hospitalières pédiatriques [17]. Les souches de *P. aeruginosa* résistantes à la pipéracilline/tazobactam ont représenté 15%. Selon Kim et al [18], cette combinaison est souvent utilisée en pratique clinique du fait de son spectre large et le peu d'effets indésirables. Au sein de la famille des aminosides, l'amikacine était la molécule la plus active contre le *P. aeruginosa* dans cette étude (96% de sensibilité). Plusieurs auteurs [19] rapportent cette activité rapide et synergique de l'amikacine contre le *P. aeruginosa* et peut donc, dans notre contexte, figurer dans toute association antibiotique antipseudomonale. La ciprofloxacine figure parmi les 3 premiers antibiotiques actifs sur le *P. aeruginosa* dans ce travail, cependant sa contre indication chez l'enfant limite son utilisation au cas particuliers. L'analyse des résultats statistiques des associations antibiotiques accorde à l'association imipénème-amikacine la place de référence, puisqu'elle reste l'association la plus synergique, la plus sensible et possédant le plus large spectre antibactérien. De ce fait, elle reste l'association idéale préconisée pour une antibiothérapie orientée visant des souches multirésistantes [20]. En revanche, l'association pipéracilline/tazobactam-amikacine offre un excellent compromis entre spectre, maniabilité et résultats cliniques en témoignent plusieurs études [21] qui rapportent une bonne activité bactéricide. Avec une sensibilité assez proche de celle de l'association imipénème-amikacine, elle reste la plus appropriée pour un traitement probabiliste visant les infections à *P. aeruginosa* en milieu pédiatrique. L'association ciprofloxacine-amikacine peut s'avérer utile pour cibler les souches résistantes à l'imipénème et la céftazidime. En cas de résistance à toutes les associations antibiotiques possibles, le recours à la colistine pour le traitement de ces enfants se justifie malgré sa néphrotoxicité.

## 5 CONCLUSION

Ce travail rapporte un taux important de *P. aeruginosa* multirésistant (25,6%) en milieu pédiatrique principalement aux niveaux des services de réanimation pédiatrique et néonatale. Le taux considérable de bactériémies et d'infections sur cathéters à *P. aeruginosa* rencontré dans ces services rend compte du manque à gagner en termes de qualité des soins au sein de ces structures. Des mesures d'hygiène renforcées couplées à une surveillance régulière de l'épidémiologie locale et de l'état des résistances du *P. aeruginosa* sont les seuls garants d'une prise en charge adéquate au sein de nos structures hospitalières. Le taux élevé de résistance à la céftazidime et la bonne sensibilité à la pipéracilline/tazobactam dans cette étude fait suggérer au cliniciens l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam-amikacine comme traitement probabiliste de première ligne des infections à *P. aeruginosa* et l'association imipénème-amikacine pour un traitement orienté visant les *P. aeruginosa* multirésistants.

## CONFLITS D'INTERETS

aucun

## REFERENCES

- [1] Grisaru SG, Lerner GL, Keller N, Berger H, Passwell JH, Barzilai A. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:959-63.
- [2] Pagani L, Montengoli E, Migliavacca R, Nucleo E, Pollini S, Spalla M, et al. Multifocal detection of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing the PER-1 Extended Spectrum beta-lactamase in Northern Italy. *J Clin Microbiol* 2004;42:2523-2529.
- [3] Babay HAH. Antimicrobial Resistance among Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from Patients in a Teaching Hospital, Riyadh, Saudi Arabia, 2001-2005. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:123-125.
- [4] Patzer JA, Dzierzanowska D. Increase of imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a Polish paediatric hospital 1993-2002. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:153-158.
- [5] Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahn DF. Surveillance for Antimicrobial Susceptibility among Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from Hospitalized Patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1681-1688.
- [6] Walkty A, DeCorby M, Nichol K, Mulvey MR, Hoban D, Zhanel G. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients in Canadian intensive care units as part of the Canadian National Intensive Care Unit study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:217-221.
- [7] Qingli Z, Jennifer C, Smith C, Qiujiào Z, Zhongqin G, Noni E, et al. A five-year review of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children hospitalized at a single center in southern China. *International Journal of Infectious Diseases* 2012;16:628-632.
- [8] Van-Eldere J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003;51:347-352.
- [9] Siva GP, Nor AS, Ramelah M. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from a Malaysian Hospital. *Malaysian Journal of Medical Sciences* 2009;16:27-32.
- [10] Fuca M, Jakob K, Kathleen J, Whittier S, Della Latta P, Factor S, Rubenstein D, Saiman L. Endemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. *England Journ Med* 2000;343:695-700.
- [11] Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:43-8.
- [12] Christina S, Carmen P, Laura G, Fe T, Adriana M, Angeles DM, et al. Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *International Journal of Infectious Diseases* 2010;14:73-78.
- [13] Gupta V, Datta P, Agnihotri N, Chander J. Comparative in vitro Activities of Seven New beta-Lactams, Alone and in Combination with beta-Lactamase Inhibitors, Against Clinical Isolates Resistant to Third Generation Cephalosporins. *Braz J Infect Dis* 2006;10:22-25.
- [14] Désirée C, Simone C, Ottavio Z, Giulio Z, Rosaria M, Susanna L, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95:1612-1615.
- [15] Rodríguez-Morales A, Rodríguez C, Garcia A, Pastran B, Jiménez I, Meijomil P. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in pediatric infections. *Int J Infect Dis* 2005;11:84-85.
- [16] Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:582-610.
- [17] Grall N, Andremont A, Armand-Lefèvre L. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse. *Journal des Anti-infectieux* 2011;13:87-102.
- [18] Kim MK, Xuan D, Quintiliani R, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of high dose extended interval piperacillin-tazobactam. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:259-267.
- [19] Berna K, Alev GA. In-vitro activities of various antibiotics, alone and in combination with amikacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2001;18:567-570.
- [20] Raja NS, Singh NN. Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:45-49.
- [21] David S, Burgessa B, Surakit N. Cefepime, piperacillin/tazobactam, gentamicin, ciprofloxacin, and levofloxacin alone and in combination against *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002;44:35-41.