



# Résistance aux antibiotiques des entérobactéries vues dans les hôpitaux d'Antananarivo.

## Antibiotic resistance of enterobacteria seen in Antananarivo hospitals.

Z D RAKOTOVAO—RAVAHATRA <sup>(1)\*</sup>, F M RANDRIATSARAFARA <sup>(2)</sup>, T H ANDRIAMANDIMISOA <sup>(3)</sup>, A L RAKOTOVAO <sup>(4)</sup>, A RASAMINDRAKOTROKA <sup>(4)</sup>

(1) Unité Laboratoire, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, Madagascar

(2) Département de Santé Publique, Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo, Madagascar

(3) Laboratoire de Microbiologie, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo, Madagascar

(4) Département de Biologie Médicale, Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo, Madagascar

Soumis le 12 Novembre 2023

Accepté le 17 Août 2024

### RESUME

**Introduction :** La résistance aux antimicrobiens devient de plus en plus fréquente actuellement dans la communauté et en milieu hospitalier. L'objectif de la présente étude consiste à évaluer la résistance aux antibiotiques des entérobactéries affectant les patients hospitalisés dans les hôpitaux d'Antananarivo. **Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective et analytique de 103 cas d'infections bactériennes à entérobactéries pendant une période de 6 mois du mois de Janvier au mois de Juin 2023 au laboratoire du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana. **Résultats :** Les isolats d'*Escherichia coli* a été le plus fréquents représentant 48 cas (46,6%) suivie par les isolats de *Klebsiella pneumoniae* représentant 23 cas (22,3%). La résistance globale aux antibiotiques des entérobactéries varie de 0 % (amikacine) à 87,4% (amoxicilline) avec 21,4% d'entérobactéries sécrétrices de béta-lactamases à spectre étendu (E-BLSE) et 1,9% d'entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC). Les isolats d'*Escherichia coli* étaient plus résistants à l'amoxicilline (93,8%) ( $p=10^{-6}$ ), au cotrimoxazole (68,8%) ( $p=0,02$ ), à l'imipénème (4,2%) ( $p=10^{-6}$ ), à l'acide nalidique (43,8%) ( $p=0,30$ ; NS), à la ciprofloxacine (31,3%) ( $p=0,02$ ) et à la levofloxacine (20,8%) ( $p=0,0002$ ) par rapport aux autres entérobactéries. **Conclusion :** L'espèce *Escherichia coli* fait partie des entérobactéries nosocomiales les plus redoutables nécessitant des mesures d'hygiène strictes et une utilisation réglementée des antibiotiques pour limiter l'émergence des souches multi-résistantes en milieu hospitalier.

**Mots clés :** Antibiotiques; Entérobactéries; *Escherichia coli*; Infection nosocomiale; Résistance.

### ABSTRACT

**Background:** Antimicrobial resistance is becoming more and more common in the community and in hospitals. The objective of the present study is to evaluate the antibiotic resistance of enterobacteria affecting patients hospitalized in Antananarivo hospitals. **Methods:** This is a retrospective and analytical study of 103 cases of enterobacterial infections during a period of 6 months from January to June 2023 in the laboratory of the Joseph Raseta Befelatanana University Hospital Center. **Results:** *Escherichia coli* isolates were the most frequent, representing 48 cases (46.6%) followed by *Klebsiella pneumoniae* isolates, representing 23 cases (22.3%). The overall antibiotic resistance of enterobacteria varies from 0% (amikacin) to 87.4% (amoxicillin) with 21.4% extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) and 1.9% carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE). *Escherichia coli* isolates were more resistant to amoxicillin (93.8%) ( $p=10^{-6}$ ), cotrimoxazole (68.8%) ( $p=0.02$ ), imipenem (4.2%) ( $p=10^{-6}$ ), nalidic acid (43.8%) ( $p=0.30$ ; NS), ciprofloxacin (31.3%) ( $p=0.02$ ) and levofloxacin (20.8%) ( $p=0.0002$ ) compared to other enterobacteria. **Conclusion:** The *Escherichia coli* species is one of the most terrible nosocomial enterobacteria requiring strict hygiene measures and regulated use of antibiotics to limit the emergence of multi-resistant strains in hospitals.

**Keywords:** Antibiotic; Enterobacteria; *Escherichia coli*; Nosocomial infection; Resistance.

### INTRODUCTION

La résistance aux antimicrobiens (RAM) survient lorsque des micro-organismes évoluent au point de devenir résistants aux médicaments antimicrobiens [1]. La RAM est désormais devenue l'une des plus grandes préoccupations mondiales du 21<sup>e</sup> siècle en raison de la croissance rapide du taux d'infections par la RAM et du manque de nouveaux médicaments antimicrobiens introduits pour lutter contre ce problème [2]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, elle entraînera non seulement des millions de décès supplémentaires et l'augmentation des souffrances et des coûts des soins de santé, mais aussi la perte de vies animales [3]. En absence de lutte contre la RAM, d'ici à 2050, l'économie mondiale pourrait avoir perdu près de 4 % du produit intérieur brut (PIB) annuel, avec des pertes encore plus importantes dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI). Cette situation pourrait faire basculer jusqu'à 28 millions de personnes, pour la

plupart dans les pays en développement, dans la pauvreté d'ici à 2050, principalement à cause des effets de la RAM sur la productivité économique, la production animale et les coûts des soins de santé [3].

Parmi les RAM, la résistance aux antibiotiques atteint désormais des niveaux dangereusement élevés dans toutes les régions du monde [4]. L'une des principales causes du problème actuel pourrait être les conséquences d'une utilisation excessive ou irresponsable des antibiotiques [5].

Du Service Laboratoire,  
CHU Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, Madagascar

\*Auteur correspondant :

Dr. Zafindrasoa Domoina RAKOTOVAO—RAVAHATRA

Adresse : Service Laboratoire,  
Hôpital Joseph Raseta Befelatanana,  
Antananarivo, Madagascar

Téléphone : + 261 34 09 301 20

E-mail : ravahatradomoina@yahoo.fr

Parmi les germes impliqués, les entérobactéries résistantes aux antibiotiques constituent une menace importante pour la santé publique [6]. Parmi ces entérobactéries, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* font partie des agents pathogènes prioritaires répertoriés par l'OMS en 2017 [7]. Et l'émergence des Entérobactéries sécrétrices de Béta-Lactamase à Spectre Étendu (E-BLSE) et productrices de carbapénémase (EPC) ne cessent d'augmenter de jour en jour [8-9]. De nombreuses études sur les résistances aux antibiotiques devraient être effectuées abondamment pour avoir des données disponibles et à jour sur les niveaux de résistance aux antibiotiques afin de prendre les mesures adéquates pour limiter, voire stopper l'émergence des souches multi-résistantes. D'où la raison pour laquelle la présente étude a été effectuée dans le but d'évaluer les résistances aux antibiotiques des entérobactéries affectant les patients hospitalisés dans les hôpitaux d'Antananarivo.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective et analytique de 103 cas d'infections bactériennes à entérobactéries pendant une période de 6 mois du mois de Janvier au mois de Juin 2023 au laboratoire du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana (CHUJRB). Ont été inclus dans l'étude tous les résultats d'examen cyto-bactériologiques des prélèvements des patients hospitalisés dans les hôpitaux d'Antananarivo qui ont identifiés des entérobactéries. Ces hôpitaux sont représentés par le CHUJRB, le CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHUJRA), le CHU d'Andohatapanaka, le CHU de Gynécologie Obstétrique de Befelatanana (CHUGOB), le CHU Mère-Enfant de Tsaralalana (CHUMET) et le CHU Mère-Enfant d'Ambohimiandra (CHUMEA). Ont été exclus de l'étude tous les résultats faux positifs (dus à des contaminations et à des germes commensaux de la peau. Le recueil des données s'est fait à partir des fiches de résultat des antibiogrammes des entérobactéries. La variable dépendante a été constituée par le résultat de l'antibiogramme (sensible ou résistant). Les variables indépendantes ont été constituées par les espèces d'entérobactérie, les disques d'antibiogramme, les services demandeurs (urgences, réanimation, pédiatrie, médecine interne, chirurgie et patients externes non hospitalisés) ainsi que les types de prélèvements (sang, selles, urine, crachat, liquides d'épanchement, pus). Ces disques ont été constitués par l'amoxicilline, l'association amoxicilline et acide clavulanique (AMC), les céphalosporines de troisième génération (C3G), les céphalosporines de quatrième génération (C4G), le cotrimoxazole, les quinolones (acide nalidixique, ciprofloxacine, levofloxacine), les aminosides (gentamycine, tobramycine, amikacine) et les pénèmes (imipénème). La réalisation de l'antibiogramme a respecté les recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie [10]. La saisie et le traitement des données ont été effectués sur le logiciel Epi-info<sup>®</sup> 3.5.2. La comparaison des pourcentages a fait appel aux tests de Chi carré de Mantel Haenszel ou le Chi carré corrigé de Yates en cas de faible effectif. Le seuil de signification statistique utilisé a été de  $p \leq 0,05$ . La présente étude a respecté la notion d'anonymat et de confidentialité. Elle n'a été mise en œuvre qu'après l'obtention de l'autori-

sation du Directeur d'Etablissement du CHUJRB et du Chef de Service du laboratoire du CHUJRB.

## RESULTATS

Parmi les services d'hospitalisation, les patients hospitalisés dans les services de médecine interne (n=50 ; 48,5%) ont été les plus affectés par les entérobactéries suivis des patients dans les services de réanimation (n=20 ; 19,4%) et de pédiatrie (n=10 ; 9,7%) (Tableau I). Concernant les types de prélèvement, les patients bénéficiant des examens cyto-bactériologiques des urines (ECBU) (n=56 ; 54,4%), des hémocultures (n=20 ; 19,4%) ainsi que des examens cyto-bactériologiques de pus (n=15 ; 14,6%) ont été les plus affectés par les entérobactéries (Tableau II).

**Tableau I** : Répartition des entérobactéries selon les services

Service	Effectif n=103	Proportion %
Médecine interne	50	48,5
Réanimation	20	19,4
Pédiatrie	10	9,7
Extra—hospitalier	9	8,7
Urgences	8	7,8
Chirurgie	6	5,8

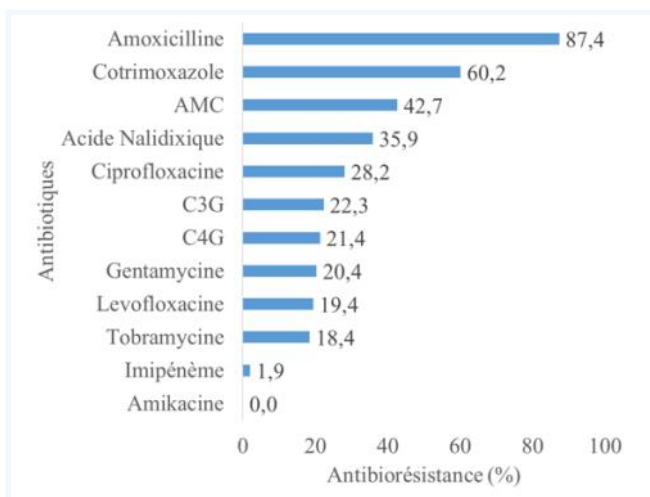
**Tableau II** : Répartition des entérobactéries selon les types de prélèvement

Service	Effectif n=103	Proportion %
ECBU	56	54,4
Hémoculture	20	19,4
Pus	15	14,6
Liquide d'épanchement	7	6,8
Coproculture	3	2,9
ECBC	2	1,9

ECBC : Examen cyto-bactériologique de crachat; ECBU : Examen cyto-bactériologique des urines

Parmi les 103 cas d'entérobactéries, les isolats d'*Escherichia coli* ont été les plus fréquents représentant 48 cas (46,6%) suivie par les isolats de *Klebsiella pneumoniae* représentant 23 cas (22,3%). La résistance globale aux antibiotiques des entérobactéries varie de 0 % (amikacine) à 87,4% (amoxicilline) avec 21,4% d'E-BLSE (résistantes aux C4G) et 1,9% d'EPC (résistantes à l'imipénème) (Figure 1). Les isolats d'*Escherichia coli* étaient plus résistants à l'amoxicilline (93,8%)( $p=10^{-6}$ ), au cotrimoxazole (68,8%)

( $p=0,02$ ), à l'imipénème (4,2%) ( $p=10^{-6}$ ), à l'acide nalidixique (43,8%) ( $p=0,30$  ; NS), à la ciprofloxacine (31,3%) ( $p=0,02$ ) et à la levofloxacine (20,8%) ( $p=0,0002$ ) par rapport aux autres entérobactéries (Tableau III).



**Figure 1 :** Résistance globale aux antibiotiques des entérobactéries

## DISCUSSION

Dans la présente étude, les isolats d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* ont été les plus nombreux. D'autres études confirment que ces deux germes sont fréquemment responsables d'infections bactériennes chez l'homme [7,11]. Selon la littérature, ces deux agents pathogènes sont la cause prédominante de septicémie, d'infections des voies urinaires, de pneumonie, de méningite et d'abcès hépatique pyogène. Des inquiétudes surviennent en raison de la résistance de ces bactéries à la plupart des antibiotiques bêta-lactamines comme la pénicilline, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes [7].

Concernant la résistance globale des entérobactéries aux antibiotiques, les résistances à l'amoxicilline et au cotrimoxazole ont été les plus marquées. Ce résultat n'est pas du tout étonnant car ces deux classes d'antibiotiques sont achetées facilement dans les pharmacies sans nécessité d'ordonnance médicale. Ces deux antibiotiques sont même vendus dans les petites épiceries. Ainsi, la population les consomme de façon abusive, mal contrôlée et inadéquate. La littérature stipule que l'automédication effectuée par la population fait partie de l'une des grandes causes des résistances aux antibiotiques [12]. Après ces deux classes d'antibiotiques, l'AMC et les quinolones (acide nalidixique et ciprofloxacine) commencent également à devenir inefficaces. En effet, ces deux classes d'antibiotiques sont fréquemment prescrites par les cliniciens dans le cadre d'un traitement empirique d'une infection bactérienne à entérobactéries telles que les infections urinaires, les pharyngites ou autres [13,14]. Les cliniciens sont obligés de prescrire un traitement empirique lorsque les patients n'ont pas les moyens d'effectuer des analyses microbiologiques au laboratoire. Pourtant, le traitement empirique entraîne l'exposition répétée d'un germe à un même antibiotique et favorise la pression

de sélection du germe à l'origine de l'émergence de nouvelles souches multi-résistantes [15]. Par ailleurs, la proportion des E-BLSE dans la présente étude est non négligeable et comparable à une étude effectuée au Nepal qui a trouvé 29% d'E-BLSE. Selon cette même étude, les isolats d'*Escherichia coli* BLSE ont été les plus nombreux [16]. Les BLSE ou bêta-lactamases à spectre étendu sont des enzymes qui confèrent une résistance à divers types d'antibiotiques bêta-lactamines, notamment les céphalosporines (céfotaxime, ceftriaxone, céfuroxime, céfixime, ceftazidime, céfépime et ceftiprome) et les monobactames (aztréonam). Les BLSE sont produites par des bactéries Enterobacteriaceae, principalement *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* [16]. Les patients atteints d'infections à E-BLSE-PE peuvent avoir de mauvais résultats cliniques en raison d'un traitement antimicrobien approprié retardé et d'options thérapeutiques limitées. Par conséquent, l'E-BLSE est devenue un problème cliniquement critique. Concernant les autres antibiotiques tels que la gentamycine, la tobramycine et la levofloxacine, les résistances des germes ont été moins marquées car ce sont des antibiotiques à large spectre, utilisés surtout en milieu hospitalier. Néanmoins, l'utilisation de ces molécules doit être limitée autant que possible pour préserver leur efficacité et éviter l'émergence de nouvelles souches multi-résistantes. Par ailleurs, la présence de 1,9% d'isolats de EPC devrait attirer l'attention de tous les médecins. Il s'agit d'une situation alarmante nécessitant des mesures correctives rapides. En effet, la dissémination des bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes (BGNRC) est un problème de santé publique mondial. Les isolats de BGNRC sont généralement extrêmement résistants aux médicaments ou totorésistants, ce qui entraîne des options de traitement antimicrobien limitées et une mortalité élevée [17]. Tous les germes ont été sensibles à l'Amikacine. Ainsi, l'Amikacine représente l'antibiotique de choix et de référence pour traiter les infections à entérobactéries multi-résistantes. D'ailleurs, la littérature stipule que l'amikacine est un antimicrobien actif contre les bacilles à Gram négatif plus résistants tels que *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que les entérobactéries. Les professionnels de santé doivent revoir ses indications, sa couverture, ses contre-indications et son profil d'événements indésirables afin de prendre en charge de manière optimale les patients atteints de maladies infectieuses [18].

Par ailleurs, la présente étude a trouvé que les isolats d'*Escherichia coli* étaient significativement plus résistants à la majorité des antibiotiques testés par rapport aux autres entérobactéries. Une autre étude a également trouvé des résistances élevées aux antibiotiques des isolats d'*Escherichia coli* par rapport aux isolats de *Klebsiella pneumoniae* [11]. En effet, *Escherichia coli* représente l'espèce la plus répandue et le mieux adapté dans l'environnement expliquant la fréquence élevée des résistances aux antibiotiques. Selon la littérature, cette bactérie est l'un des principaux membres de la flore bactérienne aérobie commensale des mammifères. Sa capacité de croissance rapide le rend approprié pour les études évolutives sur plus de 50 000 générations [19]. *Escherichia coli* a été identifié comme un indicateur de la pression de sélection des

**Tableau III :** Comparaison des résultats des antibiogrammes des isolats d'*Escherichia coli* et des autres entérobactéries

Antibiotique	Germe	Résistants	Sensibles	Total	p
Cotrimoxazole	<i>Escherichia coli</i>	33 (68,8)	15 (31,3)	48	0,02
	Autres entérobactéries	31 (56,4)	24 (43,6)	55	
Amoxicilline	<i>Escherichia coli</i>	45 (93,8)	3 (6,3)	48	<0,0005
	Autres entérobactéries	46 (83,6)	9 (16,4)	55	
AMC	<i>Escherichia coli</i>	18 (37,5)	30 (62,5)	48	0,79
	Autres entérobactéries	27 (49,1)	28 (50,9)	55	
C3G	<i>Escherichia coli</i>	5 (10,4)	43 (89,6)	48	0,001
	Autres entérobactéries	17 (30,9)	38 (69,1)	55	
C4G	<i>Escherichia coli</i>	5 (10,4)	43 (89,6)	48	0,001
	Autres entérobactéries	17 (30,9)	38 (69,1)	55	
Imipénème	<i>Escherichia coli</i>	2 (4,2)	46 (95,8)	48	<0,0005
	Autres entérobactéries	0 (0)	55 (100)	55	
Gentamycine	<i>Escherichia coli</i>	6 (12,5)	42 (87,5)	48	0,001
	Autres entérobactéries	16 (29,1)	39 (70,9)	55	
Tobramycine	<i>Escherichia coli</i>	2 (4,2)	46 (95,8)	48	<0,0005
	Autres entérobactéries	10 (18,2)	45 (1,8)	55	
Amikacine	<i>Escherichia coli</i>	0 (0)	48 (100)	48	0,106
	Autres entérobactéries	0 (0)	55 (100)	55	
Acide nalidixique	<i>Escherichia coli</i>	21 (43,8)	27 (56,3)	48	0,30
	Autres entérobactéries	19 (34,5)	36 (65,5)	55	
Ciprofloxacine	<i>Escherichia coli</i>	15 (31,3)	33 (68,8)	55	0,02
	Autres entérobactéries	16 (29,1)	39 (70,9)	48	
Lévofloxacine	<i>Escherichia coli</i>	10 (20,8)	38 (79,2)	55	<0,0005
	Autres entérobactéries	11 (20)	44 (80)	48	

AMC : Amoxicilline—acide clavulanique; C3G : Céphalosporine de troisième génération; C4G : Céphalosporine de quatrième génération

antimicrobiens et représente un réservoir potentiel de déterminants de résistance pour d'autres bactéries pathogènes ou zoonotiques [19].

En bref, la présente étude a mis en exergue l'émergence croissante des entérobactéries multi-résistantes dans les hôpitaux, notamment l'espèce *Escherichia coli*, et le danger de l'utilisation des antibiotiques à large spectre. En guise de suggestions, chaque service d'hospitalisation devrait répertorier tous les germes multi-résistants trouver dans leur enceinte et devrait prendre les mesures adéquates telles que les mesures d'hygiène stricte, l'isolement des patients infectés, le contrôle et la réglementation de l'utilisation des antibiotiques à large spectre ainsi que la déclaration des infections bactériennes à germes multi-résistants à la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique et Riposte (DVSSER), au Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) et aux autres instances concernées.

## CONCLUSION

La résistance des entérobactéries aux antibiotiques est une situation alarmante qui menace notre génération future. Elle nécessite des mesures correctives rapides, adéquates et pérennes afin de ralentir, voire stopper l'émergence de nouvelles souches multi-résistantes. L'utilisation des antibiotiques à large

spectre dans les hôpitaux devrait être limitée autant que possible pour préserver leur efficacité. Des recherches de grandes envergures devraient être effectuées abondamment pour trouver de nouvelles molécules actives contre les entérobactéries multi-résistantes.

## REFERENCES

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Résistance aux antimicrobiens. 2021. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Consulté le 21 Mars 2023.
2. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health* 2015; 109(7): 309—18.
3. Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Organisation pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE). Résistance aux antimicrobiens et plan-cadre de coopération des Nations Unies pour le développement durable : orientations pour les équipes de pays des Nations Unies. 2021. URL : <https://www.woah.org/app/uploads/2021/10/unsdcf-amr-guidance-web-final-fr.pdf>. Consulté le 20 Juillet 2023.
4. Chaïbi K, Jaureguy F, Do Rego H, et al. What to do with the new antibiotics? *Antibiotics (Basel)* 2023; 12(4): 654.
5. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial Resistance: Risk Associated with Antibiotic Overuse and Initiatives to Reduce the Problem.

- Ther Adv Drug Saf 2014; 5(6): 229—41.
6. Goh SG, Haller L, Ng C, et al. Assessing the additional health burden of antibiotic resistant *Enterobacteriaceae* in surface waters through an integrated QMRA and DALY approach. *J Hazard Mater* 2023; 458: 132058.
  7. Sundaramoorthy NS, Shankaran P, Gopalan V, Nagarajan S. New tools to mitigate drug resistance in *Enterobacteriaceae* - *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Rev Microbiol* 2023; 49(4): 435—54.
  8. Hagiya H, Otsuka F. Increased evidence for no benefit of contact precautions in preventing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases-producing *Enterobacteriaceae*: Systematic scoping review. *Am J Infect Control* 2023; 51(9): 1056—62.
  9. Ma J, Song X, Li M, et al. Global spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy. *Microbiol Res* 2023; 266: 127249.
  10. Société Française de Microbiologie. Tableaux des concentrations critiques pour l'interprétation des CMI et des diamètres critiques des zones d'inhibition. In : CA-SFM / EUCAST : Société Française de Microbiologie Ed ; 2023: 47—60.
  11. López-Sampedro I, Hernández-Chico I, Gómez-Vicente E, Expósito-Ruiz M, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández J. Evolution of antibiotic resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from urine cultures. *Arch Esp Urol* 2023;76(3):203-14.
  12. Randriatsarafara FM, Ralamboson J, Rakotoarivelo R, Raherindrasana A, Andrianasolo R. Antibiotic consumption at Antananarivo University Hospital: prevalence and strategic challenges. *Santé Publique* 2015; 27: 249—55.
  13. Dunne MW, Aronin SI, Das AF, et al. Sulopenem or Ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women: A Phase 3, randomized trial. *Clin Infect Dis* 2023; 76(1): 66—77.
  14. Milani GP, Rosa C, Tuzger N, et al. Nationwide survey on the management of pediatric pharyngitis in Italian emergency units. *Ital J Pediatr* 2023; 49(1): 114.
  15. Ding D, Wang B, Zhang X, et al. The spread of antibiotic resistance to humans and potential protection strategies. *Ecotoxicol Environ Saf* 2023; 254: 114734.
  16. Khadka C, Shyaula M, Syangtan G, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) prevalence in Nepal: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2023; 901: 166164.
  17. Zeng M, Xia J, Zong Z, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *J Microbiol Immunol Infect* 2023; 56(4): 653—71.
  18. Sizar O, Rahman S, Sundareshan V. Amikacin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
  19. Werhahn Beining M, Hartmann M, Luebke-Becker A, et al. Carriage of Extended Spectrum Beta Lactamase-Producing *Escherichia coli*: Prevalence and Factors Associated with Fecal Colonization of Dogs from a Pet Clinic in Lower Saxony, Germany. *Animals (Basel)* 2023; 13(4): 584.