

PROFIL DE SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DES *ENTEROBACTERIES* UROPATHOGENES ISOLEES DANS LA REGION DE MONASTIR

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITIES OF *ENTEROBACTERIACEAE* ISOLATED FROM URINARY TRACT INFECTIONS IN THE AREA OF MONASTIR

H. BEN ABDALLAH^{1*}, O. SAHNOUN¹, F. BEN ROMDHANE², C. LOUSSAÏEF², S. NOOMEN¹, N. BOUZOUAÏA², M. CHAKROUN², M. MASTOURI¹.

1- Laboratoire de Microbiologie

2- Service des Maladies infectieuses

EPS Fattouma Bourguiba - 5019 Monastir, Tunisie.

Correspondance :

Dr Hajer Ben Abdallah

Laboratoire de Microbiologie.

EPS Fattouma Bourguiba - 5019 Monastir, Tunisie.

Tel : 00216 73 461 144 poste 1249

Fax : 00216 73 460 878

E mail : hba9903@yahoo.fr

Résumé

Le but de cette étude est de déterminer l'épidémiologie locale des infections urinaires au CHU Fattouma Bourguiba de Monastir et d'étudier la sensibilité aux antibiotiques des entérobactéries les plus fréquemment isolées de 2002 à 2005.

L'identification des souches isolées a été réalisée par les méthodes bactériologiques conventionnelles. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été faite selon les recommandations du CA-SFM.

Au total, 8505 entérobactéries ont été isolées avec *Escherichia coli* en tête de liste (76%) suivie de *Klebsiella sp.* (10,5%) et de *Proteus mirabilis* (4%).

Pour *E. coli* et *P. mirabilis*, les résistances les plus élevées ont été observées pour l'amoxicilline (61% et 71%), l'association amoxicilline-acide clavulanique (46,4% et 45,5%) et le cotrimoxazole (39,6% et 26%). Concernant les souches de *Klebsiella sp.*, la résistance au céfotaxime et à l'association amoxicilline-acide clavulanique étaient respectivement de 42% et 20%.

Enfin, de 2002 à 2005, une augmentation de la résistance des entérobactéries à l'ofloxacine, de 11,9% à 17,6%, et à la ciprofloxacine, de 9,1% à 14,5%, a été notée.

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries justifie la révision régulière du traitement empirique des infections urinaires.

Mots clés : Entérobactéries – Infections urinaires – Sensibilité aux antibiotiques.

Summary

The aim of this study is to determinate the local epidemiology of urinary tract infections in the university hospital of Monastir and to evaluate antimicrobial susceptibility of most incriminated *Enterobacteriaceae* strains since 2002 to 2005.

Identification of strains was based on conventional bacteriological features. Susceptibility to antibiotics was studied according to the Antibiogram Committee of the French Microbiology Society recommendations.

In total, 8505 *Enterobacteriaceae* strains were isolated including *Escherichia coli* (76%) followed by *Klebsiella spp.* (10.5%) and *Proteus mirabilis* (4%).

For *E. coli* and *P. mirabilis*, resistances rates were respectively 61% and 71% to amoxicillin, 46.4% and 45.5% to the combination amoxicillin-clavulanic acid, and 39.6% and 26% to cotrimoxazole. Strains of *Klebsiella spp.* were resistant to cefotaxim and amoxicillin + clavulanic acid in respectively 42% and 20% of cases.

Finally, from 2002 to 2005, a significant increase in *Enterobacteriaceae* resistance was observed for ofloxacin, from 11.9% to 17.6% and ciprofloxacin, from 9.1% to 14.5%.

The emergence of antimicrobial resistance justifies that empiric treatment of urinary tract infections should be revised regularly.

Key words : *Enterobacteriaceae* – Urinary tract infections – Susceptibility to antibiotics.

INTRODUCTION

Les infections urinaires (IU) sont très fréquentes aussi bien en milieu communautaire qu'hospitalier [1]. Elles viennent en deuxième position après les infections respiratoires [2]. Les bactéries les plus fréquemment isolées appartiennent à la famille des entérobactéries avec *E. coli* en tête de liste ; d'autres bacilles à Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa*) ou cocci à Gram positif (*Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus sp.*) peuvent être moins souvent en cause [3, 4]. La résistance aux antibiotiques des germes responsables est de plus en plus observée.

Le but de cette étude est de déterminer les bactéries incriminées dans les infections urinaires dans notre hôpital et d'évaluer la sensibilité aux antibiotiques des germes les plus souvent isolés durant une période de 4 ans.

MATERIELS ET METHODES

Cette étude a été réalisée au laboratoire de Microbiologie du CHU Fattouma Bourguiba de Monastir durant la période allant du 1^{er} Janvier 2002 au 31 décembre 2005. Au cours de cette période, nous avons collecté toutes les souches non redondantes isolées d'infections urinaires provenant de malades hospitalisés ou consultant au CHU Fattouma Bourguiba de Monastir et des structures sanitaires de la région (dispensaires, PMI...). Le diagnostic biologique d'IU a été porté sur les critères de Kass : Leucocyturie supérieure ou égale à 10⁴/ml associée à une bactériurie supérieure ou égale à 10⁵ ufc/ml. L'identification des bactéries a été réalisée selon les caractères bactériologiques usuels (culturels, biochimiques...).

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des entérobactéries a été réalisée par la méthode de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Les antibiotiques suivants ont été testés : bêta-lactamines (amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céfalotine, céfotaxime, imipénème), aminosides (gentamicine, amikacine, tobramycine), quinolones (acide nalidixique, ofloxacine, ciprofloxacine) et cotrimoxazole. Les souches productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) ont été détectées par le test de double synergie entre un disque central d'amoxicilline-acide clavulanique et des disques de céphalosporines de 3^{ème} génération.

La souche de référence *E. coli* ATCC 25922 a été utilisée comme contrôle de qualité interne pour les entérobactéries.

RESULTATS

Au total, 8505 souches d'entérobactéries ont été collectées soit 91% du total des germes uropathogènes isolés. Les souches provenaient de malades hospitalisés et de malades consultants dans respectivement 32,3% et 67,7% des cas. *E. coli* a occupé la première place (76%) suivie de *Klebsiella sp.* (10,5%) et de *P. mirabilis* (4%) (Tableau I).

Tableau I : Distribution des germes uropathogènes isolés de 2002 à 2005

Germe	Nombre	Pourcentage (%)
Cocci à Gram positif	561	6
Entérobactéries	8505	91
- <i>E. coli</i>	7103	76
- <i>Klebsiella sp.</i>	981	10,5
- <i>Proteus mirabilis</i>	374	4
- autres	47	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	187	2
Autres bacilles à Gram négatif	93	0,9
Total	9346	100

Pour *E. coli* et *P. mirabilis* (entérobactéries du groupe 1), les résistances les plus élevées ont été observées pour l'amoxicilline (61% et 71 %), l'association amoxicilline-acide clavulanique (46,4% et 45,5%), la céfalotine (39,7% et 33,8%) et le cotrimoxazole (39,6% et 26%). Pour *Klebsiella sp.* (entérobactéries du groupe 2), les résistances à l'amoxicilline-acide clavulanique, au céfotaxime et au cotrimoxazole étaient respectivement de 42%, de 20% et de 30,7% (Tableau II). Par ailleurs, la résistance au céfotaxime a été de 3,6% en milieu communautaire.

Tableau II : Résistance aux antibiotiques (%) des 8505 entérobactéries isolées d'infections urinaires

Antibiotique	<i>E. coli</i> n=6467	<i>P. mirabilis</i> n=427	<i>Klebsiella sp.</i> n=899
Amoxicilline	61	71	*
Amoxicilline + Acide clavulanique	46,4	45,5	42
Céfalotine	39,7	33,8	34,5
Céfotaxime	3,7	2,3	20
Cotrimoxazole	39,6	26	30,7
Acide nalidixique	14,8	22	24
Ofloxacine	12,3	8,6	20,8
Ciprofloxacine	10,5	3,8	16,4
Gentamicine	5,3	5,4	19,5
Tobramycine	6,1	4,3	20,6
Amikacine	1,3	0,7	5,6
Imipénème	0	0	0

* Résistance naturelle

Le phénotype acide nalidixique résistant et ciprofloxacine sensible a concerné 4,3% des souches d'*E. coli*, 7,6% des souches de *K. pneumoniae* et 18,2% des souches de *P. mirabilis*. Les aminosides gardent une bonne efficacité sauf sur les entérobactéries productrices de BLSE. En effet, 76,5% des souches d'*E. coli* productrices de BLSE et 86,2% des souches de *K. pneumoniae* BLSE ont été résistantes à la gentamicine et à la tobramycine.

Enfin, de 2002 à 2005, les taux de résistance à l'amoxicilline chez *E. coli* et *P. mirabilis* sont restés stables aux alentours de 60 à 70%. Par contre, nous remarquons chez les entérobactéries prises dans leur ensemble, une augmentation des résistances à l'ofloxacine, de 11,9 à 17,6%, et à la ciprofloxacine, de 9,1 à 14,5%. La résistance au cotrimoxazole est restée stable aux alentours de 38%.

DISCUSSION

Les infections urinaires (IU) correspondent à l'agression de l'arbre urinaire par un microorganisme, générant une réponse inflammatoire et des symptômes de nature et d'intensité variable selon le siège de l'infection et le terrain [5]. Elles constituent un véritable problème de santé publique puisqu'elles représentent l'une des infections bactériennes les plus fréquentes surtout en milieu communautaire [1, 6, 7]. Dans notre étude, les IU ont concerné surtout les consultants (67,7%).

Les bacilles à Gram négatif sont les germes le plus souvent isolés dans les IU et sont représentées essentiellement par les entérobactéries. Cela s'explique par la physiopathologie ascendante de l'IU à partir de la flore uréthrale (colonisation du périnée par les entérobactéries d'origine digestive) et par la présence de facteurs spécifiques d'uropathogénicité (adhésines, uréase...) [1, 5]. *E. coli* est le germe le plus incriminé avec des fréquences d'isolement allant de 65 à 85% selon les études [1, 3, 6, 8-10]. Dans notre travail, les entérobactéries ont représenté 91 % des isolats et le taux d'isolement d'*E. coli* était de 76%. Parmi les entérobactéries isolées, *Klebsiella sp.* vient en deuxième position avec des taux variables selon les études [10]. Cette bactérie était isolée dans 10,5% des cas dans notre travail. La fréquence d'isolement de *P. mirabilis* varie entre le troisième et le sixième rang selon les populations [4]. Dans notre étude, cette bactérie vient en troisième position (4%).

Naturellement sensibles à de nombreux antibiotiques, *E. coli* et *P. mirabilis* ont acquis des résistances à de nombreuses molécules, en particulier aux bêta-lactamines. En effet, le

pourcentage de résistance d'*E. coli* à l'amoxicilline dans notre travail était important (61%), il se rapproche de celui rapporté par une étude multicentrique tunisienne (62,5%) [11] mais reste plus élevé par rapport à des études multicentriques américaines (37%) [12] et européennes (53 à 60%) [3, 7, 10, 13-15]. Il en est de même, pour l'association amoxicilline-acide clavulanique pour laquelle 46,4 % des souches d'*E. coli* étaient résistantes contre 7 à 14% en Europe [9, 13, 15]. Ces résistances acquises sont la conséquence de la pression de sélection due au large usage de ces antibiotiques et de leur déterminisme génétique qui fait qu'elles ont un grand pouvoir de dissémination. Cette résistance est liée à l'émergence et à l'extension de mécanismes de résistance liés à la sécrétion de bêta-lactamases qui hydrolysent le noyau bêta-lactame des molécules [15].

Le céfotaxime reste l'un des antibiotiques les plus actifs sur les entérobactéries. L'émergence de souches résistantes à cet antibiotique est de plus en plus observée [1]. Dans notre travail, le taux de résistance au céfotaxime était de 3,7% chez *E. coli*, concordant avec d'autres taux rapportés en Tunisie [1, 11] et en Europe [13, 15]. La résistance au céfotaxime était de 20% chez *Klebsiella sp.* et dépasse celle notée dans une étude tunisienne (13,8%) [1]. Ceci pourrait être expliqué par l'augmentation continue de la fréquence des souches productrices de BLSE dans notre hôpital. Par ailleurs, on signale la fréquence de souches d'entérobactéries résistantes au céfotaxime en milieu communautaire, ce qui est alarmant. En effet, cette résistance était de 3,7% chez les consultants.

Les aminosides gardent une bonne activité sur les souches d'entérobactéries uropathogènes. Les résistances acquises concernent surtout les entérobactéries productrices de BLSE. Ceci était rapporté dans d'autres publications notamment tunisiennes [1].

Le taux de résistance d'*E. coli* au cotrimoxazole était de 39,6%, il est nettement supérieur à celui noté en Europe (20 à 30%) [7, 15] mais il se rapproche des taux tunisiens. Cette molécule est à éviter en première intention par les praticiens car le taux de résistance est assez élevé [1].

Les quinolones sont prescrites dans les infections urinaires basses et les fluoroquinolones dans les infections urinaires hautes compliquées ou non à cause de leur bonne diffusion rénale [3, 10]. L'émergence de la résistance des entérobactéries à l'acide nalidixique et aux fluoroquinolones constitue le principal problème lié à leur utilisation. Cette résistance fait intervenir différents mécanismes dont le plus fréquent est la modification des cibles, ADN gyrase et/ou topoisomérase IV par mutation ponctuelle d'un

acide aminé [17, 18].

Dans notre travail, le taux de résistance acquise à la ciprofloxacine varie de 8,6% à 16,4% selon les espèces et s'est avéré proche de ceux rapportés dans d'autres publications tunisiennes (14%) et européennes (3 à 12%) [3, 9, 11, 13, 14]. Cette émergence de la résistance pourrait être expliquée par le fait qu'un traitement probabiliste de première intention à base d'une fluoroquinolone est souvent utilisé car recommandé par les conférences de consensus [5, 7, 9] remplaçant l'amoxicilline et le cotrimoxazole.

Par ailleurs, la résistance à l'acide nalidixique s'accompagne fréquemment d'une sensibilité diminuée aux fluoroquinolones. Ce sont des mutants de bas niveau de résistance pouvant facilement évoluer vers une résistance de haut niveau (souches résistantes à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine) sous la pression de sélection exercée par les fluoroquinolones [1, 5]. Pour cela, la détection de la résistance à l'acide nalidixique est importante pour la surveillance de l'apparition de souches de haut niveau de résistance. Dans notre étude, les souches d'*E. coli*, de *K. pneumoniae* et de *P. mirabilis* résistantes à l'acide nalidixique et sensibles à la ciprofloxacine ont représentés respectivement 4,3%, 7,6% et 18,2% des cas. Enfin, des études menées en France ont montré que la sensibilité aux fluoroquinolones des souches d'*E. coli* est restée stable ce qui permet leur utilisation dans les traitements probabilistes [3, 7, 9]. Cependant, on rapporte une incidence accrue de la résistance aux fluoroquinolones du fait de leur utilisation non raisonnée et/ou en prophylaxie [7]. Dans notre travail, on note une augmentation de la résistance aux fluoroquinolones de 2002 à 2005 alors que celle de l'amoxicilline et cotrimoxazole est restée stable ceci pourrait être expliqué par les habitudes de prescription dans notre région : utilisation large des fluoroquinolones et moindre de l'amoxicilline et du cotrimoxazole.

CONCLUSION

L'usage trop fréquent d'une même classe d'antibiotique induit une pression de sélection aboutissant à l'émergence de résistances acquises aux antibiotiques des entérobactéries responsables d'IU justifiant la révision du traitement empirique de ces infections.

REFERENCES

1. Larabi K, Masmoudi A, Fendri C. Etude bactériologique et phénotypique de résistance des germes responsables d'infections urinaires dans un CHU de Tunis : à propos de 1930 cas. *Méd Mal Infect* 2003 ; 33 : 348-52.
2. Alvarez C, Pangnon B, Allouch PY, Ghnassia JC. Infections urinaires: principaux aspects épidémiologiques, bactériologiques et cliniques. *Feuill Biol* 1992 ; 23 (189) : 15-24.
3. Weber P, Dib C, Durand C, Moniot-Ville N. Evaluation de la sensibilité à la lévofloxacine des souches isolées d'infections urinaires basses communautaires. *Pathol Biol* 2005 ; 53 : 125-8.
4. Mahamat A, Lavigne JP, Bouziges N, Daurès JP, Sotto A. Profils de résistance des souches urinaires de *Proteus mirabilis* de 1999 à 2005 au CHU de Nîmes. *Pathol Biol* 2006 ; 54 : 456-61.
5. Conférence de consensus co-organisée par la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et l'Association française d'urologie (AFU) – Infections urinaires nosocomiales de l'adulte. *Méd Mal Infect* 2003 ; 33 (Suppl 4) : 193-215.
6. Raka L, Berisha L, Mulliqi-Osmani G. Etiology and susceptibility of urinary tract isolates in Kosovo. *Int J Antimicrob Agents* 2004 ; 23 (Suppl 1) : 2-5.
7. Lemort ML, Neuville S, Medus M, Guedet P, Saada M, Aumaître H et al. Evolution comparée de la sensibilité de souches de *Escherichia coli* isolées d'infections urinaires de patients consultant aux urgences et de patients hospitalisés en 2002 et 2004 à l'hôpital de Perpignan. *Pathol Biol* 2006 ; 54 : 427-30.
8. Barrett SP, Savage MA, Rebec MP, Guyot A. Antibiotic sensitivity of Bacteria associated with community acquired urinary tract infection in Britain. *J Antimicrob Chemother* 1999 ; 44 : 359-65.
9. Lecaillon E, Blosser-Middleton R, Sahm DF, Jones ME. Activité de l'acide nalidixique et des fluoroquinolones sur des souches de *Escherichia coli* isolées d'infections urinaires non compliquées (réseau TSN – France, 1999 – 2001). *Méd Mal Infect* 2004 ; 34 : 450-4.
10. Pangon B, Chaplain C. Pyélonéphrite aiguë : bactériologie et évolution des résistances. *Pathol Biol* 2003 ; 51 : 503-7.
11. Ben Rejeb S, Boutiba Ben Boubaker I. L'antibiorésistance en Tunisie 1999-2003. *LAB-MDT* 2005.
12. Mathai D, Jones RN, Paller RA. Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1.510 hospitalized patients : a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001 ; 40 : 129-36.
13. Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J. An European perspective of nosocomial urinary tract infections. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). *Clin Microbiol Infect* 2001 ; 7 : 523-31.
14. Honderlick P, Cahen P, Gravis J, Vignon D. Quelle sensibilité aux antibiotiques pour les bactéries responsables d'infections urinaires ? Que penser de fosfomycine et nitrofuranes ? *Pathol Biol* 2006 ; 54 : 462-6.
15. Prère MF, Licznar P, Decramer S, Fayet O. *Escherichia coli* des infections urinaires et pyélonéphrites aiguës en pédiatrie : 1% des souches sont résistantes à certaines céphalosporines de 3^e génération. *Pathol Biol* 2004 ; 52 : 497-500.
16. Hopkins KL, Davies RH, Threlfall EJ. Mechanisms of quinolone resistance in *E. coli* and *Salmonella* : Recent developments. *Int J Antimicrob Agents* 2005 ; 25 : 358-73.
17. Trystram D, Grenet K, Cambau E, Péan Y, Fiévet M H, Jarlier V et al. Evolution de la sensibilité aux quinolones et aux fluoroquinolones des bacilles à Gram négatif aérobies isolés dans un hôpital universitaire (1992-2000). *Pathol Biol* 2002 ; 50 : 30-7.
18. Onoré S, Lascols C, Malin D, Targaouchi R, Cattoir V, Legrand P et al. Emergence et diffusion chez les entérobactéries du nouveau mécanisme de résistance plasmidique aux quinolones Qnr (résultats hôpital Henri-Mondor 2002-2005). *Pathol Biol* 2006 ; 54 : 270-9.
19. Talon D, Lallemand-De-Conto S, Thouverez M, Bertrand X. *Escherichia coli* : résistance aux quinolones et aux B-lactamines des souches cliniques isolées en Franche-Comté. *Pathol Biol* 2004 ; 52 : 76-81.