

Corrélation entre les entérobactéries uropathogènes multirésistantes en urologie et la consommation des antibiotiques

Correlation between multidrug-resistant uropathogenic enterobacteria in urology and antibiotic consumption

Hajer Rhim¹
Manel Ennaceur¹
Ous Haddad¹
Yosr Kadri¹
Donia Ghedira²
Raoudha Tabka²
Maha Mastouri¹

1- Laboratoire de Microbiologie,
CHU Fattouma Bourguiba
de Monastir
2 - Service de Pharmacie,
CHU Fattouma Bourguiba
de Monastir

Reçu le 6 octobre 2021
accepté le 25 novembre 2021

Auteur correspondant :
Hajer Rhim

Adresse :
Laboratoire de Microbiologie,
Hôpital Fattouma Bourguiba
de Monastir, Tunis, Tunisie

E-mail:
hajer.rhim@gmail.com

Résumé

Introduction

Les infections urinaires à entérobactéries multi-résistantes constituent une préoccupation constante en milieu urologique. L'objectif de notre étude est de dresser le profil évolutif bactériologique des infections urinaires à entérobactéries multi-résistantes et d'étudier la consommation d'antibiotiques en urologie dans le but de retrouver une éventuelle corrélation.

Matériel et méthodes

Etude rétrospective entre Janvier 2016 et Décembre 2020 portant sur des souches d'entérobactéries multi-résistantes isolées à partir des urines chez des malades hospitalisés au service d'urologie du CHU de Monastir.

Résultats

Durant la période d'étude, 200 souches d'entérobactéries ont été résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (ERC3G) (soit une prévalence de 28,6%), dont 85% ont été productrices de bêta-lactamases à spectre étendu. *Escherichia coli* a été l'espèce la plus représentée (57,5%). L'analyse de la sensibilité des ERC3Ga montre une résistance associée considérable aux fluoroquinolones (97%), gentamicine (72%) et au cotrimoxazole (79%). La résistance à l'ertapénème et à l'amikacine ont été respectivement de 3% et 8%. On n'a pas trouvé de corrélation statistiquement significative entre la consommation des céphalosporines de 3^{ème} génération, de l'imipénème ($p=0,37$) et de la ciprofloxacine ($p=0,59$) et l'évolution des entérobactéries multi-résistantes. Par contre une corrélation statistiquement significative a été notée avec la consommation du cotrimoxazole ($p<0,05$).

Conclusion

L'émergence des ERC3G, au sein des services d'urologie, constitue une menace croissante de santé publique par sa complication, le coût de traitement et la difficulté de la prise en charge. D'où la nécessité d'une actualisation des données bactériologiques locales indispensables pour l'orientation des cliniciens à la prescription d'antibiotiques d'une façon raisonnée et argumentée.

Mots clés: Infections urinaires, urologie, entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération, consommation d'antibiotiques

Abstract

Introduction

Multidrug-resistant enterobacterial urinary tract infections are an ongoing concern in urology. The objective of our study is to draw up the bacteriological evolutionary profile of multi-resistant enterobacterial urinary tract infections and to study the consumption of antibiotics in urology in order to find a possible correlation.

Materials and methods

Retrospective study between January 2016 and December 2020 on strains of multidrug-resistant enterobacteria isolated from urine in patients hospitalized in the urology department of the University Hospital of Monastir.

Results

During the study period, 200 strains of enterobacteria were resistant to 3rd generation cephalosporins (ER3GC) (i.e. a prevalence of 28.6%), 85% of which were extended spectrum beta-lactamases producers. *Escherichia coli* was the most represented species (57.5%). The analysis of the sensitivity of ER3GC showed a considerable associated resistance to fluoroquinolones (97%), gentamicin (72%) and cotrimoxazole (79%). Resistance to ertapenem and amikacin was 3% and 8% respectively. No statistically significant correlation was found between the use of cephalosporins of 3rd generation, imipenem ($p=0.37$) and ciprofloxacin ($p=0.59$) and the evolution of multidrug-resistant enterobacteria. On the other hand, a statistically significant correlation was noted with the consumption of cotrimoxazole ($p<0.05$).

Conclusion: The emergence of ER3GC in urology departments constitutes a growing public health threat due to its complication, the cost of treatment and the difficulty of management. Therefore the need to update local bacteriological data, which are essential for guiding clinicians in prescribing antibiotics in a reasoned and substantiated manner.

Keywords: Urinary tract infections, urology, enterobacteria resistant to 3rd generation cephalosporins, antibiotic consumption

INTRODUCTION

L'infection urinaire (IU) constitue une pathologie fréquente en milieu hospitalier particulièrement en urologie dont l'étiologie est dominée par les entérobactéries. Environ 150 millions de cas d'IU dans le monde sont recensés annuellement. Elles constituent à ce titre une préoccupation de santé publique. Au cours de ces deux dernières décennies, nous assistons à une sélection de souches multi-résistantes (1,2). La résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération (ERC3G) est fortement renforcée par l'acquisition des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Bien que la maîtrise de la diffusion de ces bactéries multi-résistantes constitue une priorité, peu de données actualisées permettent de définir l'ampleur de ce phénomène au niveau de la région de Monastir.

Dans ce contexte, le but de cette étude a été de suivre l'évolution du profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes résistantes aux C3G au service d'urologie et d'étudier la consommation d'antibiotiques en vue de retrouver une éventuelle corrélation.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, portée sur les souches d'entérobactéries uropathogènes multi-résistantes isolées au laboratoire de Microbiologie du CHU Fattouma Bourguiba de Monastir à partir des urines provenant de patients admis aux services d'urologie entre 2016 et 2020.

Etude bactériologique

Chaque urine a fait l'objet d'un examen cyto bactériologique urinaire (ECBU) de routine comportant : une uro-culture avec dénombrement de germes (bactériurie) et un examen direct permettant d'apprécier la leucocyturie et les éléments figurés de l'urine (hématies, cristaux...). L'identification bactérienne a été réalisée selon les caractéristiques culturales et biochimiques (galeries API 10S[®], bioMérieux[®], France).

Etude de la sensibilité

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été pratiquée par la méthode de diffusion en milieu gélosé de Mueller-Hinton et l'interprétation de la sensibilité aux antibiotiques a été établie selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie CA-SFM / EUCAST de l'année en cours. Les souches productrices de BLSE (E-BLSE) ont été détectées par le test de synergie entre un disque central d'amoxicilline + acide clavulanique distant de 20 mm des disques de céfotaxime, ceftazidime, céfépime et aztréonam. La présence de BLSE a été notée devant les différentes images de synergie.

Etude de la consommation des antibiotiques

Les données de la consommation hospitalière annuelle

des antibiotiques du service d'urologie ont été fournies à partir du logiciel Stkmed[®] de la pharmacie interne entre les années 2016 et 2020. La méthode dose définie journalière (DDJ) a permis le calcul de l'indicateur international de la consommation des antibiotiques. Le nombre de DDJ est la quantité (en g) divisée par la DDJ du principe actif fournie par l'OMS en 2019.

Afin de tenir compte des variations de l'activité du service d'urologie, la consommation des antibiotiques a été rapportée au nombre de journées d'hospitalisation (JH). Les résultats de consommation ont été exprimés en DDJ / 1000 JH (nombre de DDJ / 1000 JH = (nombre de DDJ / nombre de JH) x 1 000).

Méthodes statistiques

Les pourcentages de résistance ont été analysés par SPSS[®] 21. Les comparaisons statistiques ont été effectuées par le test du χ^2 . La valeur p inférieure ou égale à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

Evolution des entérobactéries uropathogènes

Nous avons isolé 699 souches d'entérobactéries à partir des prélèvements urinaires provenant des patients admis aux services d'urologie (soit une prévalence de 69,3% par rapport au total des prélèvements en urologie). Le sexe ratio femme/homme a été de 1,1. L'espèce *Escherichia coli* a dominé le profil épidémiologique (64%).

Durant la période d'étude, 200 souches d'entérobactéries ont été résistantes aux C3G (ERC3G) (soit une prévalence de 28,6%), dont 85% ont été productrices de BLSE. *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* ont été représentés dans 57,5% et 23% des cas respectivement (Tableau I). L'analyse de la sensibilité aux antibiotiques a montré une résistance associée des ERC3G considérable aux fluoroquinolones (ciprofloxacine) (97% versus 46,8% de la totalité des souches). De même, leur résistance à la gentamicine a été estimée à 72% versus 32% et celle à l'association sulfaméthoxazole – triméthoprime a atteint 79% versus 44,7% (Figure 1).

L'évolution de la densité d'incidence des entérobactéries uropathogènes résistantes aux C3G a statistiquement augmenté de 1,58‰ en 2017 à 3,89‰ en 2018 (Figure 2).

Evolution de la consommation des antibiotiques

Notre présente étude a permis dans son deuxième volet de rapporter un état des lieux concernant l'évolution de la consommation des antibiotiques aux services d'urologie. Les tendances évolutives de la consommation des principales classes d'antibiotiques actives sur les entérobactéries uropathogènes (C3G, fluoroquinolones, imipénème, sulfaméthoxazole – triméthoprime) ont été décrites sur la figure 3.

La consommation des carbapénèmes (imipénème/cilas-

Tableau I : Répartition des entérobactéries uropathogènes sensibles et résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération selon l'espèce bactérienne

Espèces	Effectif (n1) EB uropathogènes	%	Effectif (n2) ERC3	%
<i>Escherichia coli</i>	447	64	115	57,5
<i>Klebsiella spp</i> 149	21,3	46	23	
<i>Enterobacter spp</i>	45	6,4	19	9,5
<i>Proteus mirabilis</i>	24	3,4	5	2,5
<i>Citrobacter spp</i>		20	2,9	73,5
<i>Morganella spp</i>	8	1,1	7	3,5
<i>Serratia spp</i>	6	0,9	1	0,5
Total	699	100	200	100

Figure 1 : Résistance associée des entérobactéries uropathogènes résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération par rapport à la totalité des souches isolées.

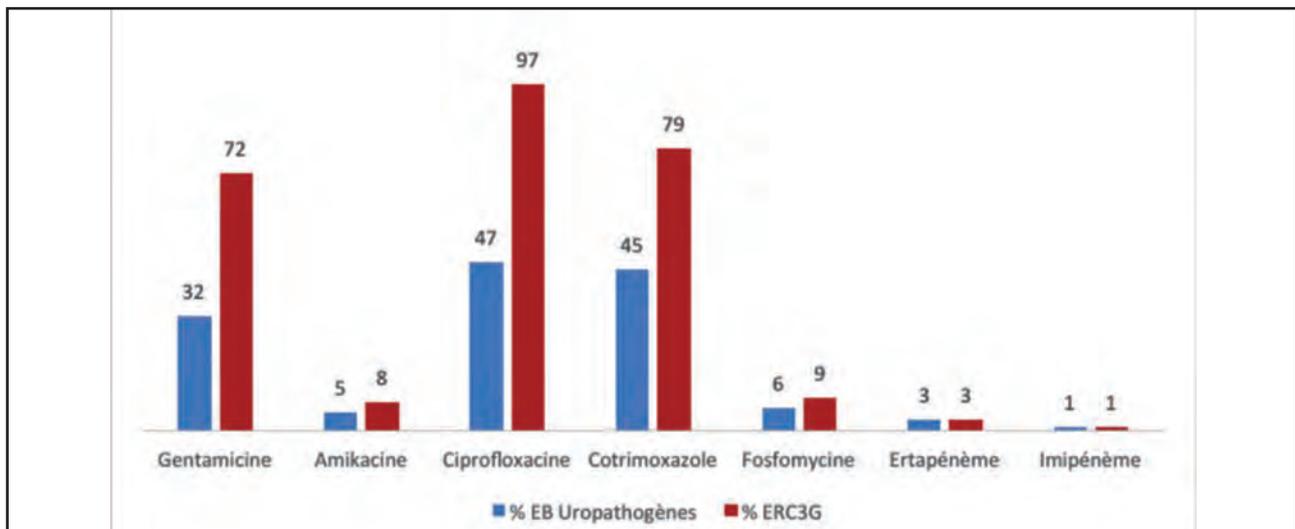


Figure 2 : Evolution de la densité d'incidence des entérobactéries uropathogènes résistantes aux C3G entre 2016-2020

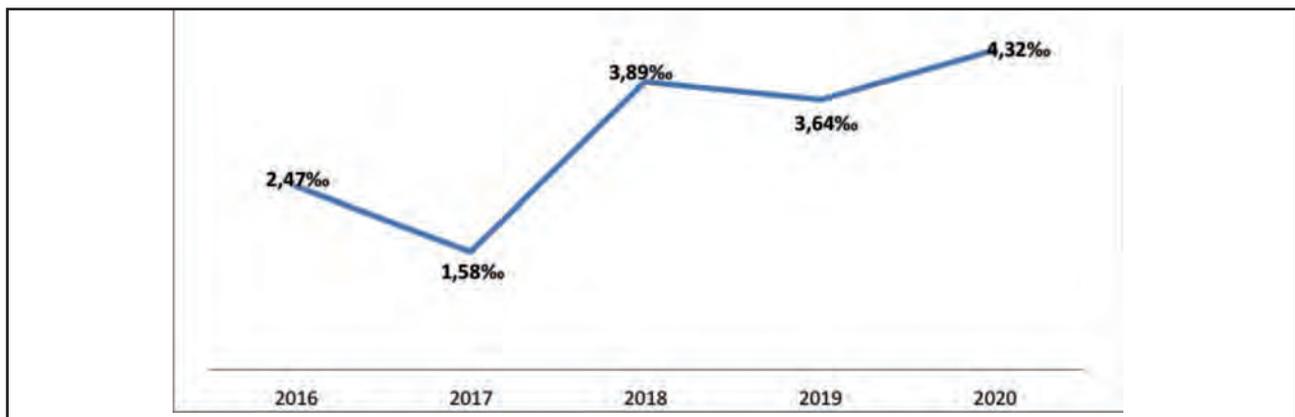
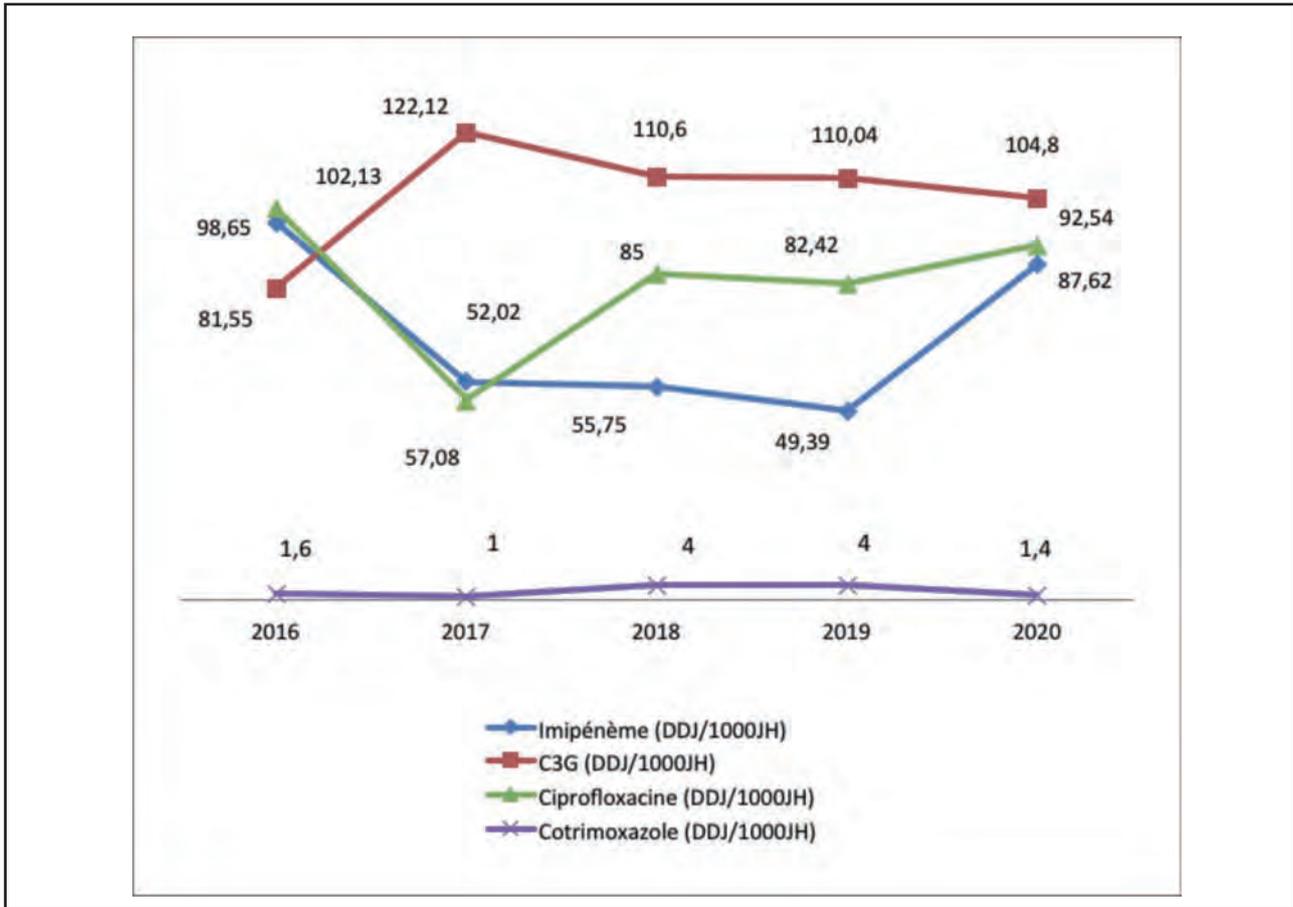


Figure 3 : Evolution de la consommation des antibiotiques en DDJ/1000JH entre 2016-2020



tatine) a connu une diminution de 50% passant de 98,65 DDJ / 1000 JH en 2016 à 49,39 DDJ / 1000 JH en 2019 avec une nette augmentation en 2020 (+56,36%). La consommation des fluoroquinolones (ciprofloxacine) a presque doublé entre 2017 et 2020. Toutefois, il est important de relever qu’au cours de notre travail, une baisse de l’utilisation de l’imipénème et de la ciprofloxacine a été soulignée en 2017. La consommation des C3G a été stable ainsi que celle du sulfaméthoxazole – triméthoprim.

Recherche de corrélation entre la consommation des antibiotiques et l’évolution des ERC3G

Pendant la période d’étude, on n’a pas trouvé de corrélation statistiquement significative entre la consommation des C3G, de l’imipénème ($p=0,37$) et de la ciprofloxacine ($p=0,59$) et l’évolution des ERC3G. Par contre, une corrélation statistiquement significative a été notée avec la consommation du sulfaméthoxazole – triméthoprim ($p < 0,05$).

DISCUSSION

L’infection urinaire est favorisée par une multitude de facteurs de risque, principalement la pathologie urologique, les hospitalisations multiples, le sondage vésical

et l’usage des antibiotiques à large spectre. Ces facteurs affaiblissent l’arbre urinaire et l’exposent aux infections, en particulier chez les patients admis au niveau des services d’urologie, chez qui le recours à des manœuvres urologiques invasives est fréquent, engendrant par conséquent l’émergence de souches d’entérobactéries résistantes aux C3G.

Le sexe ratio a été de 1,1 avec une prédominance féminine. Ceci est notamment dû à la brièveté de l’urètre féminin ainsi que les rapports sexuels favorisant la progression des bactéries urétrales dans la vessie (3).

L’espèce *Escherichia coli* a dominé le profil épidémiologique (64%), suivie par *Klebsiella pneumoniae* (21,3%) et *Enterobacter spp* (6,4%) (4). La physiopathologie ascendante de l’IU et la forte colonisation du périnée par les entérobactéries d’origine digestive, et en particulier *Escherichia coli*, associées aux facteurs spécifiques d’uropathogénicité telles que les adhésines bactériennes capables de se lier à l’épithélium urinaire expliquent leur prédominance (5).

Au total, nous avons isolé 200 souches d’entérobactéries résistantes aux C3G (soit une prévalence de 28,6%), dont 85% ont été productrices de BLSE.

D’après les résultats de notre étude, 80% des E-BLSE

détectées pendant l'étude ont été des souches d'*E. coli* et de *K. pneumoniae*. Cela concorde avec les résultats d'autres études qui ont souligné que ces deux espèces étaient les plus fréquemment responsables de la production des BLSE (6, 7). Nos résultats ont mis en évidence une évolution inquiétante de la fréquence d'isolement des entérobactéries uropathogènes résistantes aux C3G. Leur densité d'incidence a statistiquement augmenté de 1,58% en 2017 à 3,89% en 2018 pour atteindre 4,32% en 2020. Medina-Polo *et al*, ont estimé que les facteurs de risque associés à ce taux élevé de bactéries productrices de BLSE en urologie ont été les infections antérieures des voies urinaires, l'hypertension, l'immunosuppression et les calculs urinaires (8).

L'étude de l'antibiorésistance associée des E-BLSE aux autres familles d'antibiotiques a montré une résistance associée considérable aux fluoroquinolones (ciprofloxacine) (97% *versus* 46,8% de la totalité des souches). La résistance à l'agentamicine a été estimée à 72% *versus* 32%. Pour Lahlou *et al*, la résistance des entérobactéries à la gentamicine a été supérieure à 20% alors qu'elle est passée à 80% pour les E-BLSE (9). En outre, la résistance aux sulfaméthoxazole-triméthoprimine a atteint 79% *versus* 44,7%. Le taux élevé de résistance au cotrimoxazole, confirmé par certaines études (10, 11), justifie qu'il ne soit pas utilisé en probabiliste. Certains plasmides portant les gènes de BLSE surtout CTX-M associent souvent d'autres gènes de résistance notamment aux fluoroquinolones, aux aminosides et aux sulfamides-triméthoprimine d'où la notion de co-infection et de co-expression (12). Ces différentes résistances associées aux antibiotiques sont principalement provoquées par la pression de sélection due à la prescription massive et la consommation abusive des antibiotiques à large spectre. Cette consommation a été ciblée durant l'année 2017 par la mise en place d'un référent pour le traitement anti-infectieux qui a permis de diminuer d'une façon considérable la consommation de l'imipénème et la ciprofloxacine dans le traitement probabiliste des infections urinaires. En effet, une étude Sud-Coréenne récemment publiée suggère la limitation de la prescription des fluoroquinolones et la réduction du recours aux procédures invasives telles que le sondage urinaire (13). L'éviction du sondage urinaire itératif ainsi que le respect strict des règles universelles d'hygiène lors du cathétérisme urinaire représentent les clés majeures pour le contrôle des IU, en particulier associées aux soins (14).

Concernant l'étude de corrélation entre la consommation des antibiotiques et l'évolution des ERC3G, nous avons retenu une seule corrélation significative avec les sulfamides-triméthoprimine ($p < 0,05$).

La non significativité de la corrélation entre la consommation des antibiotiques et l'émergence des ERC3G

pourrait être expliquée. En effet, l'acquisition et l'émergence des souches multi-résistantes sont des phénomènes multifactoriels. Elles ne sont pas liées uniquement à la consommation des antibiotiques. Monnet, D.L. (2000) a décrit plusieurs facteurs de confusion pouvant être à l'origine de l'absence de corrélation dans certains cas (15):

- Les facteurs liés à l'analyse statistique : l'absence de puissance statistique de l'étude pourrait être expliquée par un effectif trop faible.
- Les facteurs liés aux patients: on note l'âge, le sexe ainsi que le transfert à partir d'un service ou d'un autre établissement.
- Les facteurs liés aux soins: le non-respect des règles d'hygiène par le personnel de santé.
- Les facteurs liés au milieu communautaire : l'utilisation des antibiotiques comme promoteur de croissance dans l'élevage des animaux.

D'une façon générale, les facteurs de multirésistance sont variables. On peut en citer :

- La pression de sélection induite par une antibiothérapie préalable et inadéquate à large spectre (16);
- La fréquence d'utilisation des dispositifs invasifs : En effet, l'intubation trachéale et le sondage vésical potentialisent le risque d'infections respiratoires et urinaires nosocomiales (17);
- Transmission croisée «cross-transmission»: Elle est le plus souvent manportée par l'intermédiaire du personnel soignant ou iatrogène par le biais de matériel utilisé en commun et mal désinfecté;
- Les antécédents, l'immunodépression suite à un traitement immunosuppresseur, chimiothérapie, transplantation d'organe, sujets âgés ainsi que l'hospitalisation durant les six derniers mois sont considérés comme facteurs de risque d'acquisition et de colonisation par des bactéries multirésistantes (18).

Par ailleurs, afin de maîtriser la résistance des bactéries et l'émergence des ERC3G dont le manportage par le personnel soignant favorise sa dissémination, nous suggérons d'entreprendre les mesures suivantes :

- Renforcement des approches de la surveillance stricte de l'hygiène hospitalière et du contrôle des infections associées aux soins.
- Renforcement des actions de formation et d'information du personnel de santé pour qu'une meilleure hygiène soit soutenue et développée dans notre établissement.
- Collaboration avec le laboratoire de Microbiologie qui est fondamentale pour suivre l'évolution de l'incidence des infections à bactéries multi-résistantes, surveiller l'évolution de l'antibiorésistance et détecter les nouveaux phénotypes émergents en vue d'alerter les prescripteurs.

- Etudier la circulation des souches responsables de bouffées d'épidémies grâce à des études moléculaires.
 - Mise en place d'une politique de rationalisation de l'usage des antibiotiques afin de limiter la pression de sélection à travers un programme de formation continue et actualisée des cliniciens à propos de l'antibiothérapie de première intention et de l'usage des antibiotiques à large spectre.
 - Mise en œuvre d'un système de prescription et de dispensation informatisée reliant les différents acteurs de la prescription : les services de soins, la pharmacie hospitalière, le laboratoire de microbiologie ainsi que le service d'hygiène.
- Collaboration entre cliniciens, microbiologistes et pharmaciens pour évaluer l'effet de la consommation des antibiotiques sur l'évolution de la résistance.

CONCLUSION

Le profil des données bactériologiques locales et actualisées sont indispensables pour l'application efficace des nouveaux consensus de la prise en charge des IU où il s'agit en particulier de prescrire une antibiothérapie de première intention efficace contre les bactéries uropathogènes. L'émergence des ERC3G, au sein des services d'urologie, constitue une menace croissante de santé publique par sa complication, le coût de traitement et la difficulté de la prise en charge. C'est pour cette raison, les laboratoires de Microbiologie doivent avoir tous les matériels nécessaires (techniques phénotypiques essentiellement) pour la détection et l'identification rapide, précise et non coûteuse, de ces résistances en vue d'une prise en charge correcte ainsi que l'orientation des cliniciens à la prescription d'antibiotiques d'une façon raisonnée et argumentée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. El bouamri MC, Arsalanea L, Kamouni Y, Yahyaoui H, Bennouar N, Berraha M *et al.* Profil actuel de résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* uropathogènes et conséquences thérapeutiques. *Prog Urol* 2014;24(16):1058-62.
2. Vallée M, Bey E, Le Goux C, Cattoir V, Gaborit B. Résistances bactériennes : que doit savoir l'urologue ? *Progrès en Urologie – FMC* 2018; 28(4):F103–F106.
3. Benhiba I, Bouzekraoui T, Zahidi J, Noureddine E, Said LA, Warda K *et al.* Épidémiologie et antibiorésistance des infections urinaires à entérobactéries chez l'adulte dans le CHU de Marrakech et implication thérapeutiques. *Uro'Andro* 2015;1(4):167.
4. Sy A, Diop O, Mbodji M, Faye M, Faye FA, Ndiaye F *et al.* Profil de résistance aux bêta-lactamines des entérobactéries uropathogènes isolées dans le laboratoire de biologie médicale du Centre Hospitalier Régional de Thiès. *Rev Afr Méd interne* 2021; 8(1):39-47.
5. Dognon V, Assogba P, Anago E, Déguénon E, Dapuliga C, Agbankpè J *et al.* Enterobacteria responsible for urinary infections: a review about pathogenicity, virulence factors and epidemiology. *J Appl Biol Biotechnol* 2020; 8(1):117-124.
6. Larabi K, Masmoudi A, Fendri C. Étude bactériologique et phénotypes de résistance des germes responsables d'infections urinaires dans un centre hospitalo-universitaire de Tunis : à propos de 1930 cas. *Med Mal Infect* 2003;33:348-52.
7. Sbiti M, Lahmadi K, Lhoussaine L. Profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de bêta-lactamases à spectre élargi. *Pan Afr Med J* 2017; 28(1):1-8.
8. Medina-Polo J, Arrébola-Pajares A, Pérez-Cadavid S, Benítez-Sala R, Sopeña-Sutil R, Lara-Isla A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a urology ward: epidemiology, risk factors and antimicrobial susceptibility patterns. *Urol Int.* 2015; 95(3):288-92.
9. Lahlou A, Chegri M, L'Kassmi H. Épidémiologie et résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées d'infections urinaires à l'hôpital militaire Moulay-Ismaïl de Meknès. *Antibiotiques.* 2009;11:90-6.
10. Quentin C, Arpin C, Dubois V, André C, Lagrange I, Fischer I *et al.* Antibiotic Resistance Rates and Phenotypes Among Isolates of *Enterobacteriaceae* in French Extra-Hospital Practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23(3):185-93.
11. El Bouamri MC, Arsalane L, Kamouni Y, Berraha M, Zouhair S. Évolution récente du profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de β -lactamases à spectre élargi à Marrakech, Maroc. *Prog Urol.* 2014; 24(7):451-5.
12. Cantón R, Coque TM. The CTX-M β -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol.* 2006; 9(5):466-75.
13. Wu HH, Liu HY, Lin YC, Hsueh PR, Lee YJ. Correlation between levofloxacin consumption and the incidence of nosocomial infections due to fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016; 49(3):424-9.
14. Akkoyun S, Kuloglu F, Tokuç B. Etiologic agents and risk factors in nosocomial urinary tract infections. *Mikrobiyol Bul.* 2008; 42(2):245-54.
15. Monnet DL. Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000; 19(5):409-17.
16. Mozes J, Ebrahimi F, Goracz O, Miszti C, Kardos G. Effect of carbapenem consumption patterns on the molecular epidemiology and carbapenem resistance of *Acinetobacter baumannii*. *J Med Microbiol.* 2014; 63:1654-62.
17. Dia NM, Ka R, Dieng C, Diagne R, Dia ML, Fortes L and al. Prevalence of nosocomial infections in a university hospital (Dakar, Senegal). *Med Mal Infect* 2008; 38(5):270-4.
18. Lazdunski A. *Pseudomonas aeruginosa* : modèle de choix pour l'étude d'une bactérie pathogène opportuniste. *Ann Fr Anesth Réanim.* 2003; 22(6):523-6.