



Les entérobactéries BLSE des infections urinaires : épidémiologie et résistance

Enterobacteria ESBL urinary infections : epidemiology and resistance

وبائية أمعائيات التعضات البولية المنتجة للبتلاكتاماز ذات الطيف الواسع ومقاومتها المشتركة

A Romli, O Derfoufi, Chbouki Omar, Z Hajjam, M Zouhdi.

المخلص : مقدمة : تشكل الأمعائيات المنتجة للبتلاكتاماز ذات الطيف الواسع والمعزولة من تعضات مختلفة إشكالية صحة عمومية بالوسط الإستشفائي. يكمن الهدف من هذا العمل تحديد وبائية ومقاومة هذه الأمعائيات المعزولة من الالتهابات البولية تجاه مركبات الجنتاميسين والفليوغوكينولون.

مواد وأساليب : يتعلق الأمر بدراسة استيعادية شملت بيانات تحاليل البول مكملة بنتائج دراسة تأثير المضادات الحيوية على الاورومات البكتيرية وهذا طيلة مدة زمنية امتدت من بداية شهر مارس إلى غاية نهاية شهر شتنبر من سنة 2010.

نتائج : انطلاقا من ستة آلاف وثلاثمائة وخمسين فحص عينة بول، تم عزل 558 أزومة أمعائيات في حالة ممرضة : بلغ معدل الأمعائيات المنتجة للبتلاكتاماز منها 13,8% وقد شكل جنس كليبسيلا 59,7% من مجموع الأمعائيات المنتجة للبتلاكتاماز، في نفس الوقت شكلت هذه البكتيريا أكثر الأجناس إنتاجا لهذه الأنزيمات بالنسبة لبني جنسها بمعدل 25%.

من جهة أخرى ، بينت النتائج أن هناك مقاومة مرتفعة للأمعائيات تجاه مركب سيلفيميتوكسازول-تريمتوبريم. فبينما بلغ معدل مقاومة الأمعائيات المنتجة للبتلاكتاماز تجاه مادة الفليوغوكينولون 75%، وصل هذا المعدل إلى 86% بالنسبة للجنتاميسين، في حين بلغت نسبة مقاومة نفس الأمعائيات لهذين المركبين مجتمعين 72%.

مناقشة : برهنت نتائج التحاليل ارتفاعا في معدلات الأمعائيات المعزولة بالالتهابات البولية والمنتجة للبتلاكتاماز إن بالوسط الإستشفائي أو الخارجي، وهو ما يقلص من لبدائل العلاجية المتاحة لمقاومتها خاصة لدى المرضى في حالة ضعيفة.

خاتمة : في هذا الإطار تبرز أهمية الرفع من مستوى حفظ الصحة بالمستشفيات، بالإضافة إلى التطبيق الصحيح لقواعد التدوي بالمضادات الحيوية للحيلولة دون الانتشار الواسع للعصيات المتعددة المقاومة.

الكلمات الأساسية : بتلاكتاماز ذات طيف واسع، أمعائيات، التهابات بولية.

Résumé : Introduction : Les entérobactéries sécrétrices de B lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de diverses infections constituent un problème de santé publique en milieu hospitalier. Le but de ce travail est de déterminer l'épidémiologie et la résistance à la gentamicine et aux fluoroquinolones de ces entérobactéries isolées d'infections urinaires.

Méthodes et matériels : Il s'agit d'une étude rétrospective qui inclut l'analyse des résultats des examens cytotabériologiques des urines ainsi que leurs antibiogrammes correspondants ; une étude qui porte sur les entérobactéries isolées durant une période de sept mois allant de début Mars 2010 à fin septembre 2010.

Résultats : Sur 6350 examens d'urines réalisés ; cinq cent cinquante huit souches d'entérobactéries répondaient aux critères de positivité. La prévalence des entérobactéries BLSE représente 13,8%. Klebsiella constitue 59,7% des isolats BLSE ; il est aussi le plus producteur de BLSE à raison de 25% des souches klebsiellales. La résistance des entérobactéries vis-à-vis du sulfaméthoxazol-triméthoprim est globalement élevée. La corésistance des souches BLSE aux fluoroquinolones représente 75% ; celle associée à la gentamicine est de 86%. De même la corésistance à la fois envers la gentamicine et les fluoroquinolones constitue 72%.

Discussion : L'analyse des résultats témoigne d'une augmentation progressive de la fréquence des E-BLSE isolées des urines aussi bien en milieu hospitalier qu'en communautaire. Aussi les alternatives thérapeutiques disponibles pour ces bacilles souvent multirésistants, se trouvent-elles limitées notamment pour des malades en situation fragilisée.

Conclusion : L'amélioration de l'hygiène hospitalière et l'application des bonnes règles de l'antibiothérapie s'avèrent fondamentales pour lutter contre la diffusion de ces bacilles multirésistants.

Mots clés : Béta-lactamases à spectre étendu ; Entérobactéries ; Infection urinaire.

Abstract : Introduction : The enterobacteria secreting beta-lactamases extended spectrum (ESBL) isolated from various infections are a public health problem in hospitals. The aim of this study was to determine the epidemiology and the resistance to gentamicin and fluoroquinolones of this enterobacteria that was isolated of urinary infection.

Materials and methods : This is a retrospective study including the results of urine exam and their corresponding antibiograms. a study that concerne all enterobacteria isolated during a period of seven months from march 2010 to september 2010.

Results : From 6350 exam of urines, five hundred fifty-eight strains of enterobacteria was positif. The prevalence of ESBL enterobacteria represents 13.8%. The genus Klebsiella present 59.7% of ESBL isolates and is also the most secreting of the ESBL with 25% of Klebsiella strains. The resistance of enterobacteria to trimethoprim-sulfamethoxazole is generally high. The co-resistance of strains secreting ESBL to fluoroquinolones was 75%; that associated with gentamicin was 86%. Similarly; co-resistance to both gentamicin and fluoroquinolones was 72%.

Discussion : Analysis of the results shows a gradual increase in the frequency of ESBL-E isolated from urine in both middles hospital and community. So therapeutic alternatives available for these multiresistant bacilli are particularly limited for patients living in fragile situation.

Conclusion : Improving hospital hygiene and good clinical practice in using antibiotics are fundamental to fight against the spread of multi-drug resistant bacteria.

Key Words : Enterobacteria ; Extended-spectrum beta-lactamases ; Urinary infection.

Tiré à part : A Romli : Service : Laboratoire de microbiologie; hôpital Ibn Sina. Université Mohammed V. CHU de Rabat - Maroc.

Introduction

L'infection urinaire constitue une pathologie fréquente à laquelle s'affronte quotidiennement le biologiste et dont l'étiologie est dominée par les entérobactéries. L'émergence de germes résistants tels que les producteurs de β -lactamases à spectre étendu, surtout ceux caractérisés récemment (céfotaxime M-15 ou 32, VEB...) ont bouleversé non seulement le profil épidémiologique des infections mais aussi les schémas thérapeutiques qui en découlent annonçant ainsi l'ère des bacilles hyper-résistants mais aussi des multi-résistants [1]. Cette situation suscite beaucoup de réflexions qui doivent aboutir à des mesures de prévention afin de contrôler les répercussions sur la santé publique.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la prévalence des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (E-BLSE) ainsi que l'estimation du caractère multi-résistant qui y est souvent associé, ceci à travers l'étude du profil épidémiologique et de la sensibilité des bactéries isolées d'infections urinaires.

Patients et méthodes

Ce travail est réalisé au laboratoire de microbiologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat. Il s'est effectué sur une période de 8 mois : du 1er Mars 2010 au 31 Septembre 2010. Parmi les prélèvements d'urine examinés, 688 d'entre eux ont répondu aux critères d'inclusion.

Critères d'inclusion

Le diagnostic biologique positif d'infection urinaire a inclut toute bactériurie supérieure ou égale à 105 UFC/ml avec une leucocyturie supérieure ou égale à 104 éléments/ml ; ou une bactériurie supérieure ou égale à 104 UFC/ml pour les bactéries habituellement nosocomiales, voire 103 UFC/ml pour *Escherichia coli* et *Staphylococcus saprophyticus*.

Méthodologie

L'identification des bactéries a été basée sur les critères culturels et biochimiques (galeries classiques). L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée sur antibiogramme par la méthode de diffusion des disques en milieu gélosé et l'interprétation a été faite selon les recommandations du comité d'antibiogramme de la société française de microbiologie [2]. La recherche de sécrétion de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) a été établie par le test de synergie entre un disque central d'amoxicilline-

acide clavulanique distant de 30 mm des disques de céfotaxime, ceftazidime et ceftriaxone.

Résultats

Durant la période d'étude ; nous avons recueilli 6300 prélèvements d'urines dont 688 répondent aux critères d'infection urinaire, soit 11% de positivité. Ces prélèvements concernaient essentiellement des patients hospitalisés dans 85% des cas (588). L'analyse des cas montre que l'espèce *Escherichia coli* a dominé l'étiologie des infections urinaires avec un taux de 44 % de l'ensemble des bactéries isolées et 54 % des 558 entérobactéries groupées ; ceci aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu ambulatoire réalisant respectivement 53.7 % et 56.4% (tableau I). Ces entérobactéries ont constitué en fait, 81% des isolats d'urines positives.

Tableau I

Souche	Patients hospitalisés	Fréquence	Patients suivis en ambulatoire	Fréquence	Nombre total	Fréquence
<i>E. coli</i>	254	53.7%	48	56.4%	302	54%
<i>Klebsiella spp</i>	158	33.4%	30	35.2%	188	34%
<i>Enterobacter spp</i>	32	6.7%	3	3.5%	35	6.1%
<i>Proteus spp</i>	21	4.5%	4	4.9%	25	4.5%
<i>Citrobacter</i>	8	1.7%	0	0%	8	1.4%
Total	473	100%	85	100%	558	100%

Répartition de la fréquence des entérobactéries (E) isolées des infections urinaires

La production de BLSE est observée dans 77 cas parmi les 558 souches d'entérobactéries majoritairement isolées du milieu hospitalier (95%), soit une prévalence de 13.8%. En hospitalier, la fréquence des E-BLSE était de 15.4% contre 4.7% en ambulatoire (tableau II).

Tableau II

Souches	E-BLSE	Total entérobactérie	Pourcentage %
Hospitalier (H)	73	473	15.4%
Ambulatoire (A)	4	85	4.7%
Total	77	558	13.8

Répartition des E-BLSE selon le milieu d'isolement (H/A)

La répartition des entérobactéries sécrétrices de BLSE montre une prédominance des klebsiellales réalisant environ 59.7% des cas (tableau III) ; celle-ci était la plus pourvoyeuse de BLSE dans 25% des cas de klebsiellales (tableau IV).

Tableau III

Souche	E-BLSE	Pourcentage %
E .coli	23	30%
Klebsiella spp	46	59.7%
Enterobacter spp	7	9%
Proteus spp	0	0%
Citrobacter spp	1	1.3%
Total	77	100%

Répartition selon le genre bactérien des entérobactéries BLSE

Tableau IV

Souche	E- BLSE	Entérobactérie	Pourcentage %
E. coli	23	302	8%
Klebsiella spp	46	188	25%
Enterobacter spp	7	35	20%
Proteus spp	0	25	0%
Citrobacter spp	1	8	12.5%
Total	77	558	13.8%

Capacité de sécrétion des BLSE pour chaque entérobactérie isolée

Concernant la résistance aux antibiotiques , l'analyse des cas a montré une résistance considérable aux sulfaméthoxazole – triméthoprime. La résistance globale à la gentamicine était estimée à 25% ; cette résistance a atteint 86% pour les E-BLSE. En outre, la résistance aux fluoroquinolones (Cip/Ofi) était évaluée à 41% ; cette dernière a atteint 75% parmi les souches sécrétrices de BLSE (tableau V).

Tableau V

Souche	Résistance à la gentamicine	Fréquence	Résistance aux fluoroquinolones	Fréquence	Total entérobactérie
E-non BLSE	76	15.8%	170	35%	481
E-BLSE	66	86%	58	75%	77
Total Entérobactérie	142	25%	228	41%	558

Résistance et corésistance des entérobactéries totales/ E-BLSE à la gentamicine et aux fluoroquinolones

Par ailleurs, la multi-résistance des germes BLSE à la fois vis-à-vis de la gentamicine et des fluoroquinolones était de 72% ; Ces souches BLSE gardaient une sensibilité bonne à l'amikacine (77 %) et totale pour l'imipénème.

Une revue des services hospitaliers chez qui une production de BLSE était notée montre que ces derniers émanaient davantage des services d'urologie et de la réanimation constituant respectivement 27.4 % et 26 % (tableau VI).

Tableau VI

Souche	Urologie	Réanimation	Néphrologie	Pédiatrie	Services de médecine	Autres Services de chirurgie	Total
E-BLSE	20	19	8	7	14	5	73
Fréquence	27.4%	26%	11%	9,6%	19,2%	6,8%	100%

Répartition des E- BLSE en fonction du service en provenance

Discussion

L'infection urinaire est une pathologie fréquente que ce soit en milieu hospitalier qu'en ambulatoire. Sa principale étiologie est représentée par *Escherichia coli*. Dans ce travail, cette dernière a dominé la flore uropathogène avec 54% des cas (entérobactéries) ; ce constat, si toujours vrai universellement est aussi partagé par des auteurs locaux aussi bien en milieu ambulatoire qu'en milieu hospitalier, certes avec des taux variables [3, 4]

Le taux de prévalence des E-BLSE dans cette étude était de 13.8%. En fait ce taux varie d'un pays à l'autre et d'un centre à l'autre. A titre d'exemple, les pays du Sud de l'Europe enregistraient des taux dépassant les 10% ; en revanche, ceux du Nord en enregistraient moins de 5% [5]. Au Maroc, Lahlou et al. ont retrouvé un taux de 9% sachant que 70% de leurs patients étaient de l'ambulatoire alors que ce taux aurait dû être nettement supérieur [4]. En 2010, une étude réalisée dans un service d'urologie à l'hôpital Ibn Sina a montré un taux de 17.5% [6]. Nous avons objectivé un taux de prévalence hospitalier de l'ordre de 15.4% ; ceci doit attirer l'attention sur l'ampleur de la dissémination inéluctable et éventuellement dramatique de ces souches en l'absence de mesures de lutte et de prévention. Par ailleurs, on enregistre davantage de cas de BLSE en ambulatoire chiffrés dans cette étude à environ 4.7% ce qui est très alarmant. Ceci serait lié à l'importance

de la prévalence du portage fécal des E-BLSE chez les patients en communautaire qui se situe entre à 7% [7], particulièrement parmi les patients ayant des antécédents d'hospitalisation. En effet, la transmission intra et inter espèce de gènes de résistance bactérienne, la transmission interhumaine et la pression de sélection constituent le principal vecteur de passage de bactéries résistantes d'un individu à un autre [1]

Cette étude met l'accent sur la place majeure de *Klebsiella* avec environ 59,7% des isolats des E-BLSE ; c'était aussi la bactérie la plus pourvoyeuse de BLSE au sein de son genre à raison de 25% de toutes les *Klebsiella* suivie des *Enterobacter* (20%), constat reproduit par Lahlou et al [4]. Pour Ben Haj Khalifa et Khedher, *Klebsiella* produisait des BLSE dans 20,2% des cas [8]. Cependant, certains auteurs relatent un déclin de cette dominance en faveur d'*Enterobacter* ou d'*Escherichia coli* [9, 10].

Cette étude a montré une résistance croissante vis-à-vis des aminosides, des fluoroquinolones et du sulfaméthoxazole-triméthoprime. Effectivement, en plus d'autres mécanismes de résistance acquise ; une partie considérable de ces résistances serait due aux caractères de sécrétion de BLSE ; ainsi, le taux de résistance à la gentamicine des entérobactéries est passée de 25.5% à 86% et celui vis-à-vis des fluoroquinolones (Cip/Ofi) de 41% à 76% en considérant uniquement les souches sécrétrices de BLSE. Pour Lahlou et al, la résistance des entérobactéries à la gentamicine et à la ciprofloxacine était supérieure à 20% et jusqu'à 35% respectivement ; alors qu'elle est passée à 80% et 95% respectivement pour les E-BLSE [4].

Certains plasmides portant les gènes de BLSE surtout CTX-M associent souvent d'autres gènes de résistance notamment aux aminosides, aux fluoroquinolones et aux sulfamides-triméthoprime d'où la notion de co-infection et de co-expression [1] ou bien de multi-résistance objectivée dans notre étude à 72% (BLSE- gentamicine-fluoroquinolones). De même, l'existence d'une association entre les déterminants géniques *qnr* et AAC (6') (Acétyl aminotransférase) d'un côté et ceux de BLSE réconfortent la possibilité de co-sélection [9,11,12]. L'utilisation massive des fluoroquinolones et des aminosides à côté des facteurs favorisants qu'offre le séjour hospitalier expliqueraient ces constatations.

La prévalence accrue des résistances au niveau des services d'urologie et de réanimation confirme la notion de service à risque où plusieurs facteurs se réunissent pour accentuer ce constat à savoir le séjour long ; la pression de sélection par les antibiotiques ; une porte d'entrée abdomino-pelvienne ainsi qu'un maximum de gestes invasifs

Conclusion

Dans ce contexte, il est important de suivre l'évolution du nombre d'isolats, de connaître l'épidémiologie de l'hôpital (colonisations par les BLSE) et les profils de résistance aux antibiotiques, voire de déterminer l'enzyme en cause afin d'agir de manière ciblée et pouvoir ajuster les politiques de lutte et de prévention contre les bacilles multi-résistants. C'est une des principales tâches à laquelle doivent répondre les comités de lutte contre les infections nosocomiales.

Références

1. Géraldine J. Emergence des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre élargi. *Option/Bio* 2010 ; 21 : 18-20
2. Communiqué du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2010. <http://www.sfm.asso.fr/>
3. Tagajdid MR, Boumhil L, Iken M, Adnaoui M, Benouda A. Étude de la résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées dans les urines aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de troisième génération. *Med Mal Infect* 2010 ; 40 : 70-73
4. A. Lahlou I, 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 : 90-96
5. Nijssen S, Florijn A, Bonten M.J.M, Schmitz F.J, Vervoort J, Fluit A.C. Bêta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24 :585-591
6. Thèse de médecine de 2010. Rabat : Université Mohammed V ; Faculté de Médecine et de pharmacie. Les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu en urologie à l'hôpital Ibn Sina de Rabat.
7. Mrelis B, Navarro F, Miro E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended- spectrum β -lactamase. *Emergence Infect Dis* 2003; 9: 1024- 1025
8. Ben Haj Khalifa A, Khedher M. Epidémiologie des souches de *Klebsiella* spp. uropathogènes productrices de β -lactamases à spectre élargi dans un hôpital universitaire Tunisien. *Pathol Biol* 2009 , In Press, Corrected Proof, Available online 8 December 2010
9. Leotard S, Negrin N. Épidémiologie des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (E-BLSE) au centre hospitalier de Grasse (2005–2008). *Pathol Biol* 2010 ; 58 : 35-38
10. Giraud-Morin C, Fosse T. Évolution récente et caractérisation des entérobactéries productrices de BLSE au CHU de Nice (2005–2007). *Pathol Biol* 2008; 56 : 417-423.
11. Guessenn N, Bremont S, Gbonon V, Kacou-NDouba A, Ekaza E, Lambert T, Dosso M, Courvalin P. Résistance aux quinolones de type qnr chez les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi à Abidjan en Côte d'Ivoire. *Pathol Biol* 2008 ; 56 : 439-446
12. Nordmann P, Mammeri H. Résistance plasmidique aux quinolones. *Antibiotiques* 2007 ; 9 : 246-253