

Evolution de la résistance aux antibiotiques des Escherichia coli uropathogènes communautaires (2003-2013)

Antibiotics resistance evolution of communitary uropathogens Escherichia coli (2003-2013)

Diop-Ndiaye H¹, Macondo E², Camara M¹, Dia-Padane Y. A¹, Mikode H. S¹, Tchiakpe E¹, Karam F¹, Ba-Diallo A¹, Gaye-Diallo A¹, Mboup S¹, Siby T² et Toure-Kane N. C¹.

¹Laboratoire de Bactériologie-Virologie CHU Aristide le Dantec

²Laboratoire de Biologie médicale BIO-24

Correspondance :

Pr Ndèye Coumba Touré-Kane

Laboratoire de Bactériologie-Virologie CHU Aristide le Dantec

30, avenue Pasteur BP 7325- Dakar Sénégal

Email: ctourekane@yahoo.co.uk

Tel : +221 77 6372266

Résumé

But : Ce travail avait pour objectif de décrire les profils et l'évolution de la sensibilité aux antibiotiques des souches de Escherichia coli isolées d'infections du tractus urinaire (ITU) communautaires dans un laboratoire privé biomédical à Dakar et de déterminer la prévalence des souches de bactéries multi-résistantes.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur les antibiogrammes de souches d'entérobactéries isolées du 1er Janvier 2003 au 31 Décembre 2013 à partir de prélèvements d'urines. Les antibiotiques testés étaient ceux recommandés dans le traitement des ITU. L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel Epi info v3.5.4.

Résultats : Sur 34623 ECBU réalisés, 4028 germes ont été isolés avec une prédominance de Escherichia coli (n=2794 ; 69,4%). L'amoxicilline et le cotrimoxazole étaient les moins actifs avec des taux de sensibilité ne dépassant pas 40%.

Une baisse significative de la sensibilité a été notée pour tous les autres antibiotiques cependant, les nitrofuranes et les aminosides présentaient une activité supérieure à 88% et 85% respectivement quelle que soit l'année. La proportion de souches sensibles est passée de 95% à 81% (p<0,01) pour les cephalosporines de 3ème génération, de 88,8% à 58% (p<0,01) pour l'ofloxacine et de 84,8% à 65,4% pour la ciprofloxacine (p<0,01). Le taux de souches sécrétrices de bêta lactamases à spectre élargi a augmenté allant de 3,03% en 2004 à 14% en 2013 (p<0,01).

Conclusion : La résistance élevée retrouvée en milieu communautaire et l'importante baisse de sensibilité des souches de Escherichia coli au cours du temps interpelle sur la nécessité de mettre en place de nouveaux algorithmes mieux adaptés pour la prise en charge des ITU.

Mots-clés : ITU- Escherichia coli – Antibiotiques

Abstract

Aim: This work aimed to describe the antibiotic patterns and the susceptibility evolution of uropathogens isolates from community-urinary tract infections in a private biomedical laboratory in Dakar and to determine the prevalence of multi-resistant bacteria strains.

Materials and methods: All enterobacteria strains isolated from urine samples between January 1st 2003 and December 31st 2013, were included in the study. The antibiotics tested were those commonly used in treatment of community-acquired tract infections. Data analysis was performed using Epi Info v3.5.4.

Results: From 34,623 examined urines, 4,028 bacteria were isolated with a predominance of *Escherichia coli* ($n = 2,794$; 69.4 %). Amoxicillin and cotrimoxazole were less active with a sensitivity rate below 40%. A loss of efficacy was observed

for all other antibiotics, however sensitivity to nitrofurans and aminoglycosides was above 88% and 85% respectively whatever the year. Sensitivity have decreased from 95% to 81% ($p < 0.01$) for third-generation cephalosporins, from 88.8% to 58% ($p < 0.01$) for ofloxacin and from 84.8% to 65.4% ($p < 0.01$) for ciprofloxacin, ($p < 0.01$). The proportion of extended-spectrum beta lactamases producing strains have increased from 3.03% in 2004 to 14% in 2013 ($p < 0.01$).

Conclusion: The high resistance found in the community strains and the important decrease over years of *Escherichia coli* susceptibility strains calls on the need to develop suitable algorithms for the treatment of urinary tract infections.

Key words: UTI- *Escherichia coli* – Antibiotics

Introduction

Les infections du tractus urinaires (ITU) sont parmi les plus fréquentes infections en pratique clinique et les agents microbiens responsables sont essentiellement les entérobactéries aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire. L'espèce prédominante est *Escherichia coli* qui représente 40 à 70% des germes isolés [1, 2]. Du fait de l'accroissement au niveau mondial de la résistance des souches uropathogènes communautaires aux antibiotiques, le traitement des formes même non compliquées d'ITU est devenu difficile [1, 2]. En effet, cette résistance qui s'est étendue aux fluoroquinolones a beaucoup évolué durant cette dernière décennie avec des prévalences alarmantes dans les pays à ressources limitées, pouvant dépasser 25% des souches [3, 4, 5]. Au Sénégal, des études antérieures avaient également signalé cette baisse de sensibilité des souches uropathogènes communautaires et l'extension de cette résistance aux fluoroquinolones [6, 7, 8, 9]. Dans un contexte d'utilisation des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3^{ème} génération comme molécules de choix selon les recommandations sénégalaises pour le bon usage des antibiotiques [10], l'évaluation de l'évolution de cette résistance au cours du temps est nécessaire. C'est dans ce cadre que s'inscrit ce travail qui avait pour objectif de déterminer sur une période de 11 ans (2003 à 2013), le profil et l'évolution de la sensibilité des souches uropathogènes de *Escherichia coli* isolées dans un laboratoire privée de biologie médicale à Dakar et de déterminer la prévalence de bactéries multi-résistantes.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive incluant toutes les demandes d'examen cytobactériologique des urines (ECBU) du 1er Janvier 2003 au 31 Décembre 2012. Les urines avaient fait l'objet d'une culture bactérienne à 37°C pendant 24-48 heures sur un milieu non-sélectif CLED™ (Biomérieux, France) et un milieu chromogène CPS3™ (Biomérieux, France). Les cultures pures avaient

fait l'objet d'une identification et d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques sur les systèmes Mini API™ (Biomérieux, France) de 2003 à 2008 et sur le système Vitek™ (Biomérieux, France) de 2009 à 2013 selon les instructions du fabricant.

La production de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) a été confirmée par la méthode de double diffusion de disques sur milieu Mueller Hinton selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM) avec les disques d'Amoxicilline + acide clavulanique (AMC), Cefotaxime (CTX), Ceftriaxone (CTX), Ceftazidime (CAZ) et aztréonam (AZT). La souche de référence *Escherichia coli* ATCC 25922 a été utilisée comme souche de contrôle.

Les données concernant la période d'étude ont été extraites des logiciels BIOSIL (logiciel file Maker Pro version 8) de 2003-2007 et ALYSE (PROGIMED) à partir de l'année 2008. Les tests statistiques ont été effectués avec le logiciel Epi info version 3.5.4 du 30/07/12 et SPSS version 20. Les données ont été exprimées en valeurs absolue et en pourcentage. Le test du chi-2 a été utilisé pour comparer les proportions en appliquant la correction de Yates lorsque les effectifs étaient faibles. Pour des valeurs de champ inférieures à 5, le test de Fisher exact a été utilisé pour estimer la valeur de p. Pour être significatif, la valeur de p devait être inférieure à 0,05.

Résultats

De 2003 à 2013, 34623 ECBU ont été réalisés au laboratoire biologie médicale BIO-24 avec une progression régulière du nombre de demandes d'analyse allant de 2162 en 2003 à 4048 en 2013 ($p < 0,01$). Le taux global de culture positive était de 11,7% ($n=4046$) avec 4028 germes isolés (cf tableau II). La médiane d'âge des patients à uroculture positive était de 30 ans avec 2 fois plus de patients de sexe féminin (68.2%) que de sexe masculin (31.8%).

Bactéries impliquées dans les ITU

La liste des espèces isolées est présentée dans le **tableau I**.

Tableau I : Liste des bactéries isolées des ITU de 2003 à 2013

Bactéries isolées	n (%)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<i>Escherichia coli</i>	2794 (69,4)	203	198	198	227	232	219	234	285	323	338	337
<i>Serratia sp</i>	4 (0,1)	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
<i>Enterobacter sp</i>	92 (2,3)	5	9	4	2	9	7	7	12	14	12	11
<i>Proteus sp</i>	100 (2,5)	1	9	8	3	7	6	9	11	18	7	21
<i>Citrobacter sp</i>	62 (1,5)	3	2	2	3	6	5	4	6	14	7	10
<i>Klebsiella sp</i>	518 (12,9)	38	35	26	30	40	42	40	68	75	55	69
<i>Salmonella sp</i>	7 (0,2)	0	2	0	0	2	1	1	0	1	0	0
<i>Morganella. morganii</i>	24 (0,6)	0	1	2	1	1	3	5	3	2	6	0
<i>Shigella sp</i>	6 (0,1)	0	0	1	0	0	0	0	0	3	1	1
<i>Providentia sp</i>	7 (0,2)	0	0	0	0	1	0	0	0	2	4	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	113 (2,8)	3	3	4	9	6	10	12	17	15	18	16
<i>Pseudomonas spp</i>	7 (0,2)	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	17 (0,4)	1	0	0	0	1	2	1	0	2	8	2
<i>Burkholderia cepacia</i>	12 (0,3)	1	0	2	0	0	0	2	2	2	0	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	98 (2,4)	18	3	5	7	1	12	12	5	15	8	12
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (0,1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
<i>Enterococcus spp</i>	8 (0,2)	2	2	1	1	0	1	0	0	1	0	0
<i>Streptococcus bovis</i>	3 (0,1)	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	107 (2,7)	2	7	4	8	4	5	5	18	11	16	27
<i>Staphylococcus aureus</i>	441,1)	3	5	4	3	2	4	9	3	5	4	2
Total	4028	282	277	263	295	312	317	344	432	505	486	515

Les entérobactéries représentaient 88,2% (n=3583) des isolats avec une prédominance de *Escherichia coli* (n=2794) qui représentait 77,8% des entérobactéries et 69,4% de l'ensemble des germes isolés. Les principales autres espèces étaient par ordre de fréquence *Klebsiella spp* (n=518 ; 12,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=113 ; 2,8%), *Staphylococcus saprophyticus* (n=107 ; 2,7%), *Proteus spp* (n=100 ; 2,5%), *Enterococcus faecalis* (n=98 ; 2,4%), *Enterobacter spp* (n=92 ; 2,3%) et *Citrobacter spp* (n=62 ; 1,5%).

Profil de sensibilité des souches de *Escherichia coli*Tableau II : Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Escherichia coli* de 2003 à 2013

ATB	n	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	p
AMX	2456	28,2	23,7	32,8	26,9	28,1	26	26,9	28	22,9	24,9	18,8	NS
AMC	2450	48	37,4	44,4	40,1	42	37,9	64,5	42,5	60,7	60,1	67	<0,01
CTX	2445	91,04	96,4	95,9	92,1	87,8	86,7	90,2	86,3	86,8	87,3	83,1	<0,01
CFM	2342	91,24	94,4	94,5	90,3	87,8	86,3	89,3	84,8	85,6	84,2	80,8	<0,01
CEF	1173	-	-	-	-	-	-	55,5	63,2	43,4	38,2	43,8	<0,01
TIC	1179	-	-	-	-	-	-	27,5	30,2	24,1	26,3	19,5	<0,01
CAZ	1179	-	-	-	-	-	-	90,6	86,3	86,6	87,3	57,5	<0,01
GEN	1274	86,6	90,9	94,4	91,2	86,2	84,9	-	-	-	-	-	0,01
AMIK	1231	94,9	96,Ç	96,9	96,9	91,3	90,9	-	-	-	-	-	<0,01
CHLO	1180	76,6	75,9	78,8	78,9	81,1	78,9	-	-	-	-	-	NS
NA	1171	76,2	74,1	75,1	73	65,5	61,5	-	-	-	-	-	<0,01
OFX	2315	82,4	79,9	83,8	81	71,4	68,7	71,8	66,8	65,3	58	53,9	<0,01
CIP	2355	77,9	82,5	84,8	81,5	74,3	73,3	76,9	73,7	66,8	65,4	70,2	<0,01
FUR	2424	93,4	92,9	95,5	94,7	93,9	93,1	94,2	88,7	90,3	92,3	98,5	<0,01
SXT	2423	35,6	39,9	39,4	39,4	38,8	36,5	37,8	36,6	31,2	30,2	33,3	NS

Amoxicilline (AMX), Amoxicilline + acide clavulanique (AMC), cefalotine (CEF), Cefixime (CFM), Cefotaxime (CTX), Ceftazidime (CAZ), Ticarcilline (TIC), Ticarcilline + acide clavulanique (TCC) Acide nalidixique (NAL), Ofloxacine (OFX), Ciprofloxacine (CIP), Amikacine (AMIK), Gentamycine (GEN), Nitrofuranes (FUR), trimethoprim+ sulfamethoxazole (STX), NS : non significatif

Les tableaux II donne les profils de sensibilité des souches de *Escherichia coli* entre 2003 et 2013. Concernant *Escherichia coli*, l'amoxicilline (AMX) et le cotrimoxazole (SXT) étaient les antibiotiques les moins actifs avec des taux de sensibilité ne dépassant pas les 40%. La sensibilité aux nitrofuranes (NRX) était supérieure à 88% quelle que soit l'année, et celle aux céphalosporines de 3ème génération (C3G) supérieure à 80% malgré une baisse significative entre 2003 et 2013 ($p < 0,01$). Une perte d'efficacité des fluoroquinolones a également été notée entre 2003 et 2013 allant de 83,8% (sensibilité maximale en 2005) à 58% (sensibilité minimale en 2012) pour l'ofloxacine (OFX) et de 84,8% (sensibilité maximale en 2005) à 65,4% (sensibilité minimale en 2012) pour la ciprofloxacine (CIP) ($p < 0,01$). L'association amoxicilline + acide cla-

vulanique (AMC) a cependant regagné en efficacité avec une hausse significative du niveau de sensibilité allant de 37,4% en 2004 (minimum) à 60,7% en 2011 (maximale) ($p < 0,01$). Les aminosides testés uniquement entre 2003 et 2008 ont présenté une efficacité supérieure à 80% et 90% respectivement pour la gentamycine (GEN) et l'amikacine (AMK).

Comparant les 8 molécules les plus fréquemment testées pendant la période d'étude, les nitrofuranes étaient les plus actives vis à vis de *Escherichia coli* avec une efficacité stable et similaire à celle des C3G mais supérieure à celle des fluoroquinolones (cf figure 1).

La proportion de souches de *Escherichia coli* productrices de BLSE documenté depuis 2004 a augmenté de façon significative en 10 ans entre 2004 et 2013 ($p < 0,01$) comme présenté dans le tableau III.

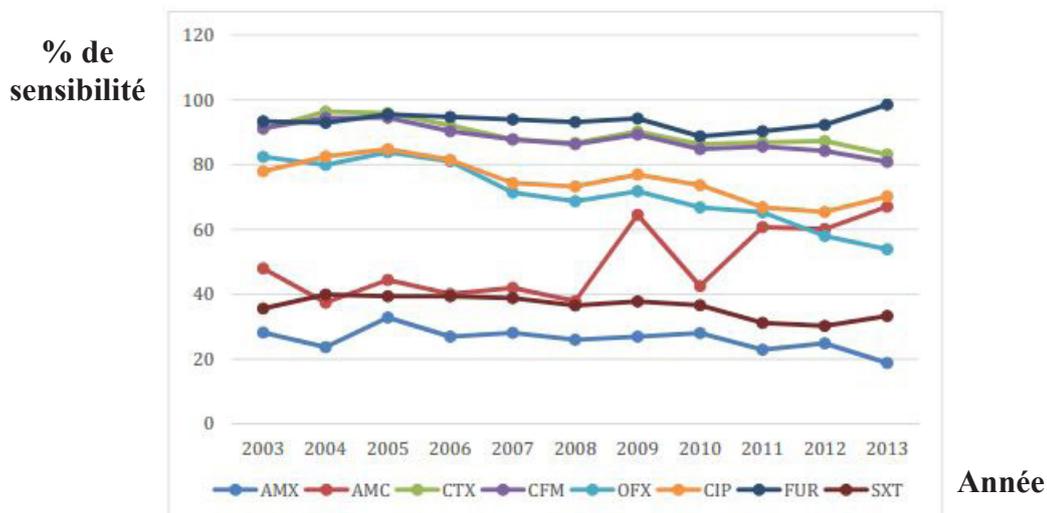


Figure 1 : Evolution de la sensibilité des souches de *Escherichia coli* vis-à-vis des principaux antibiotiques de 2003 à 2013

Tableau III : Proportion de souches de *Escherichia coli* productrices de BLSE isolées de 2004 à 2013

Années	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total	P
<i>E coli</i>	198	198	227	232	219	234	285	323	338	337	2794	
BLSE	6	8	16	25	27	22	34	22	36	48	261	0.002
BLSE en %	3,03	4,04	7,05	10,8	12,3	9,4	11,9	6,8	10,7	14,2	9,3	

Discussion

Du fait du manque de ressources dans les pays en développement, la prise en charge des formes simples des ITU est souvent faite à travers une antibiothérapie probabiliste basée sur des recommandations nationales ou internationales. La prescription d'une EBCU résulte le plus souvent de l'échec d'un premier traitement antibiotique, ce qui pourrait expliquer le nombre limité d'ECBU réalisé sur cette période de 11 ans d'étude. De plus, le laboratoire BIO-24 est une structure privée dont les tarifs de prestations sont au dessus de celles de la plupart des laboratoires des structures de soins publiques. La proportion d'urocultures positives de 11,7% est cependant similaire à celle retrouvée dans de nombreuses études y compris celles incluant un plus grand nombre d'échantillons [2, 4, 11, 12]. De même, les germes les plus fréquemment retrouvés sont les entérobactéries et en particulier *Escherichia coli* [2, 4, 11, 12]. Cette prédominance de *Escherichia coli* est liée à son appartenance à la flore fécale,

ce qui favorise la colonisation du tractus urinaire [13].

L'émergence de la résistance aux antibiotiques dans une région donnée est fortement associée à la pression médicamenteuse et à l'écologie microbienne. Dans notre étude, la sensibilité globale des souches de *Escherichia coli* aux antibiotiques a baissé entre 2003 et 2013 sauf pour l'AMC pour lequel une hausse significative a été notée depuis 2009. Ce regain d'activité de l'AMC de 37% en 2004 à 67% en 2013 est très probablement lié à une diminution de la prescription de cette molécule dans le traitement des ITU. Les taux de sensibilité des souches de *E coli* à l'AMC enregistrées depuis 2009 sont proches de ceux décrits par le Réseau REUSSIR en France entre 2000 et 2008 [14] avec une sensibilité moyenne de 65% environ. De même, Alemu et coll. en Ethiopie dans une étude transversale menée en 2011, rapporte 59,3% [12] de sensibilité à l'AMC. A l'opposé, Sharan rapporte 88% de résistance à l'AMC chez des enfants de moins de 5 ans suivis en

milieu communautaire en 2013 en Inde, pays dans lequel le taux global de résistance aux antibiotiques est particulièrement alarmant [5].

De tous les antibiotiques testés, l'AMX et le SXT ont présenté les niveaux de sensibilités les plus bas avec des taux respectifs de moins de 30 et 40% de souches sensibles. Cette perte d'efficacité a évolué relativement vite au Sénégal au cours de ces dernières années avec une diminution de l'efficacité de ces molécules de 25-30% entre 2000 et 2003 [6, 7]. Des profils de résistance similaires avaient également été décrits dans beaucoup de pays à ressources limitées où des niveaux très élevés de résistance avaient été rapportés [3, 4, 12].

Concernant les fluoroquinolones et les C3G, nos résultats confirment les travaux antérieurs sur la perte d'efficacité progressive, vis à vis des entérobactéries, enregistrée depuis le début des années 2000. En effet, de moins de 10% en 2000 à Dakar, la proportion de souches résistantes a dépassé 40% et 30% respectivement pour l'OFX et la CIP ; pour les C3G, la baisse est de l'ordre de 20%. [6, 7, 9]. Ces résultats qui sont la conséquence de l'utilisation massive de ces antibiotiques dans les pays à ressources limitées, mettent en exergue la crainte de voir ces antibiotiques perdre complètement de leur efficacité comme dans certains pays [4, 5].

Dans notre série, les aminosides et nitrofuranes ont présenté une efficacité supérieure à 90% comme rapportés dans de nombreuses études [2, 9, 15]. Les nitrofuranes sont intéressantes en traitement ambulatoire car leur niveau d'efficacité sur *Escherichia coli* est très élevée même dans les pays à forte prévalence de souches résistantes [5, 16]. De plus, leur utilisation dans le traitement des cystites chez les femmes même enceintes est largement encour-

Références

- 1- **Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D.** A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6(11):1335-46.
- 2- **Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A.** Frequency and antimicrobial resistance patterns

ragée par les recommandations américaines et européennes de prise en charge des ITU [17, 18, 19]. La proportion de souches sécrétrices de BLSE a augmenté de façon alarmante au cours du temps avec des taux annuels 2 à 3 fois supérieurs à ceux décrits dans les travaux antérieurs à Dakar [6, 7, 9]. Ces données sont similaires à ceux décrits en Centrafrique en 2009 par **Bercion et coll**, mais inférieures à la circulation de BLSE dans certains pays d'Asie ou d'Amérique Latine [1, 4, 20]. Cette multi-résistance des souches de *Escherichia coli* à Dakar est probablement liée à la forte pression en antibiotiques au niveau de la capitale. Cependant pour avoir une réelle mesure de l'ampleur du problème il serait nécessaire de mener une surveillance active de la circulation des souches multi-résistantes et de l'étendre aux autres régions du pays.

Conclusion

Ce point sur la sensibilité des souches de *Escherichia coli* en cause dans les ITU, depuis plus d'une décennie dans une structure privée de Dakar, révèle des résultats inquiétants de résistance aux fluoroquinolones et aux C3G et une augmentation de la proportion de souches sécrétrices de BLSE. Ces résultats posent la nécessité d'une révision des directives de prise en charge des ITU, de l'introduction de thérapeutiques alternatives comme les nitrofuranes ou de l'évaluation de molécules comme la fosfomycine trometamol sur les souches résistantes aux quinolones. Cependant, ces données doivent être complétées par une surveillance active de la résistance aux antibiotiques sur toute l'étendue du territoire de façon à mieux adapter ces recommandations à l'épidémiologie locale des souches.

of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC Infect Dis*. 2013;13:19.

- 3- **Hima-Lerible H, Ménard D, Talarmin A.** Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in Bangui, Central African Republic. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(1):192-4.

- 4- Bercion R, Mossoro-Kpinde D, Manirakiza A, Le Faou A.** Increasing prevalence of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae uropathogens in Bangui, Central African Republic. *J Infect Dev Ctries.* 2009;3(3):187-90.
- 5- Sharan R, Kumar D, Mukherjee B.** Bacteriology and antibiotic resistance pattern in community acquired urinary tract infection. *Indian Pediatr.* 2013;50(7):707.
- 6- Dromigny JA, Nabeth P, Perrier Gros Claude JD.** Distribution and susceptibility of bacterial urinary tract infections in Dakar, Senegal. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20(5):339-47.
- 7- Dromigny JA, Ndoye B, Macondo EA, Nabeth P, Siby T, Perrier-Gros-Claude JD.** Increasing prevalence of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae uropathogens in Dakar, Senegal: a multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003;47(4):595-600.
- 8- Nabeth P, Perrier-Gros-Claude JD, Juergens-Behr A, Dromigny JA.** In vitro susceptibility of quinolone-resistant Enterobacteriaceae uropathogens to fosfomycin trometamol, in Dakar, Senegal. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(6-7):497-9.
- 9- Sire JM, Nabeth P, Perrier-Gros-Claude JD, Bahsoun I, Siby T, Macondo EA, Gaye-Diallo A, Guyomard S, Seck A, Breurec S, Garin B.** Antimicrobial resistance in outpatient Escherichia coli urinary isolates in Dakar, Senegal. *J Infect Dev Ctries.* 2007;1(3):263-8.
- 10- Recommandations nationales pour le bon usage des antibiotiques. http://www.divisionsida-ist.sn/RSS/LIVRET_Num2ANTIBIOTHERAPIE_DES_INFECTIIONS_COMMUNAUTAIRE_DE_LADULTE_ET_DE_LENfant.pdf
- 11- Rock W, Colodner R, Chazan B, Elias M, Raz R.** Ten years surveillance of antimicrobial susceptibility of community-acquired Escherichia coli and other uropathogens in northern Israel (1995-2005). *Isr Med Assoc J.* 2007;9(11):803-5.
- 12- Alemu A, Moges F, Shiferaw Y, Tafess K, Kassu A, Anagaw B, Agegn A.** Bacterial profile and drug susceptibility pattern of urinary tract infection in pregnant women at University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2012; 25(5):197.
- 13- Moura A, Nicolau A, Hooton T, Azeredo J.** Antibiotherapy and pathogenesis of uncomplicated UTI: difficult relationships. *J Appl Microbiol* 2009, 106:1779–1791.
- 14- http://www.onerba.org/IMG/pdf/ONERBA_rap2009-10_CH6-2.pdf**
- 15- McGregor JC, Elman MR, Bearden DT, Smith DH.** Sex- and age-specific trends in antibiotic resistance patterns of Escherichia coli urinary isolates from outpatients. *BMC Fam Pract.* 2013 Feb 22;14:25.
- 16- Shariff VA, Shenoy MS, Yadav T.** The antibiotic susceptibility patterns of uropathogenic Escherichia coli, with special reference to the fluoroquinolones. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(6):1027-30.
- 17- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE.** International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the infectious diseases society of america and the European society for microbiology and infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2011, 52:e103–120.
- 18- Recommandations de bonne pratique. Diagnostique et Antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/afssaps-inf-urinaires-adulte-recos.pdf
- 19- European Association of Urology: Guidelines on Urological Infections. Arnhem, The Netherlands; 2011. http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Urological_Infections.pdf.
- 20- Pitout J D D, Nordmann P, Laupland KB and Poirel L.** Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum b-lactamases (ES-BLs) in the community. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005;56:52–59.