

LES INFECTIONS URINAIRES NEONATALES A ABIDJAN : PROBLEMATIQUE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE

Alphonsine Kouassi-M'bengue¹ - Madeleine Folquet-Amorissani² - Faissal Nassirou² - Nathalie Guessennd-Kouadio¹ Adele Kacou-N'Douba¹ - Yveline Houenou², Mireille Dosso¹

¹ Département de Microbiologie - UFR des Sciences Médicales, Département de Bactériologie Virologie Institut Pasteur de Côte d'Ivoire- CHU de Cocody-Abidjan ; ² Service de Néonatalogie CHU de Cocody-Abidjan Kouassimbengue@yahoo.fr (00225 05 85 62 42)

Résumé

Les infections néonatales sont fréquentes avec un taux de létalité de 20 à 70% dans les pays en voie de développement. Parmi ces infections néonatales, l'infection urinaire peut être grave chez le nouveau-né car elle met en jeu aussi bien le pronostic rénal, avec l'atrophie ou l'insuffisance rénale en l'absence de traitement adéquat, que le pronostic vital. Le diagnostic de l'infection urinaire repose sur l'examen cyto bactériologique des urines. Mais il est rarement effectué à cause de la paupérisation de nos populations.

Le but de cette étude était d'identifier les germes responsables des infections urinaires chez le nouveau-né afin d'adapter le traitement.

Patients et méthodes : De juillet à décembre 2004, 720 nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie au service de pédiatrie pour infection néonatale ont fait l'objet de prélèvements d'urines en vue d'examen cyto bactériologique.

Résultats La culture bactérienne a été positive pour 136 échantillons soit 18,9 %. Concernant les étiologies des infections urinaires, les bacilles à Gram négatif de la famille des Enterobactériaceae étaient prédominantes avec 77,5 % contre 26,5 % pour les cocci à Gram positif *Streptococcus* et *Staphylococcus*. La fréquence d'isolement dans l'ordre décroissant des entérobactéries était la suivante : *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Levinea* avec respectivement 32%, 28%, 28% et 12%. Les taux de résistance globale des entérobactéries aux antibiotiques usuels variaient de 66,7% à 85,7% pour l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique ; de 25% à 66,7% pour la ceftriaxone ; et de 0 à 33,3% pour l'amikacine.

Mots clés : Infection urinaire-Néonatalogie-Antibiotiques-Côte d'Ivoire

Summary:

Background: Neonatal infection is frequent with rate of lethality between 20 to 70% in the developing countries. Among these neonatales infections, urinary infection is serious. The diagnosis of urinary infection is based on cytobacteriological examen. But it is rarely done for economic reasons.

Principal objective of this survey was to identify the germs responsible for the urinary infections at the newborn in order to propose an adequate therapeutic algorithm.

Study: Of July to December 2004, 720 newborns hospitalized in neonatology for néonatal infection were enrolled. Specimens of urines were collected in view of cytobacteriological examen. Culture was positive for 136 samples (18,9 %). About etiology of urinary infections, enterobacteria were predominant with 77,5% against 26,5% for cocci Gram positive. The frequency of isolation of the enterobacteria was following: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* and *Levinea* with respectively 32%, 28%, 28% and 12%. The rates of global resistance of the enterobacteria to the usual antibiotics varied from 66,7% to 85,7% for the amoxicilline associated to the clavulanic acid; of 25% to 66,7% for the ceftriaxone; and of 0 to 33,3% for the amikacine.

Words keys: Urinary tract infection - Bacteriology - Neonatology - Antibiotics -Ivory Coast.

Introduction

Les infections néonatales sont fréquentes avec un taux de létalité de 20 à 70% dans les pays en voie de développement [1]. Ces infections néonatales sont graves et selon l'OMS, 5 millions d'enfants décèdent chaque année d'infection néonatale dont 98 % en zone intertropicale [1]. En Côte d'Ivoire, en 1995, 33,72% des nouveau-nés hospitalisés au service de néonatalogie du Centre hospitalier universitaire de Cocody avaient une infection néonatale, avec un taux de létalité de 15,78% [2].

Parmi ces infections néonatales, l'infection urinaire peut être grave car elle est susceptible de mettre en jeu le pronostic rénal,

avec l'atrophie ou l'insuffisance rénale en l'absence de traitement adéquat, que le pronostic vital. Le diagnostic de l'infection urinaire repose sur l'examen cyto bactériologique des urines. Mais il est rarement effectué à cause de la paupérisation de nos populations.

L'objectif principal de cette étude était d'identifier les germes responsables des infections urinaires chez le nouveau-né à Abidjan afin d'adapter le traitement.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude transversale qui s'est déroulée au Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Cocody en néonatalogie au service de

pédiatrie et à l'Unité de bactériologie clinique de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI). La période d'étude était de 6 mois, de juillet à décembre 2004. Les nouveau-nés de sexe masculin étaient au nombre de 456 et 264 de sexe féminin. Ont été inclus dans l'étude, tous les nouveau-nés âgés de 0 à 1 semaine et suspects d'infection néonatale ou présentant des signes cliniques d'infection. Un interrogatoire de la mère avec consultation du carnet de santé de la mère et de la mère a permis de préciser les antécédents obstétricaux maternels. Après désinfection du périnée au dakin, les urines ont été recueillies dans des poches de type urinocol après un délai de 20 à 30 minutes au maximum. Cependant, ont été exclus les nouveau-nés sous antibiothérapie de plus de 24 heures.

La microscopie et l'ensemencement systématique des urines sur les géloses Eosine Bleu de Méthylène et Columbia enrichie à 5% de sang frais de mouton de Bio rad ont été réalisés. Les milieux de culture ont été incubés à 37°C en aérobie et en atmosphère enrichie de 5 à 10% de CO₂ pendant 18 à 24 heures. Le comptage des leucocytes a été réalisé sur des hématimètres et celui des bactéries par la méthode d'anse calibrée. Une bactériurie significative (bactéries $\geq 10^5$ éléments/ml) associée à un tableau clinique suspect d'infection néonatale ont été retenus comme compatibles avec une infection urinaire néonatale. Le morphotype et l'étude biochimique des colonies bactériennes ont permis d'identifier les souches. Un antibiogramme par la méthode des disques a été réalisé sur les souches identifiées après ensemencement sur gélose Müller Hinton. Les antibiotiques suivants ont été testés : amoxicilline (10µg), amoxicilline-acide clavulanique (20/10µg) Piperacilline (75µg), Mécillinam (10µg), Cefepime (30µg), céfoxitine(30µg), ceftriaxone (30µg), oxacilline (5µg), ciprofloxacine (5µg), norfloxacine (10µg) nétilmycine (30 µg) kanamycine (30 µg), kanamycine (1000µg), tobramycine (10 µg), pristinamycine (15µg), gentamycine (10µg), gentamycine (500µg). La détection de la production de bêta-lactamase à spectre élargi a utilisé la méthode de recherche de synergie entre les disques d'amoxicilline-acide clavulanique déposé à une distance de 3 cm et le disque de céphalosporine de 3^{ème} génération. Pour les souches d'entérobactéries déclarées résistantes par la méthode des disques, une détermination des CMI par E test® de Biodisk Sweden a été faite. L'interprétation des diamètres d'inhibition et des CMI a été réalisée selon les recommandations du comité d'antibiogramme de la société française de microbiologie (CASFM 2004). Il est à signaler que tous les nouveaux nés n'ayant pas pu

bénéficier de prélèvement bactériologique central, cette étude n'en fera pas mention. Par contre une urographie intra veineuse a permis la recherche d'uropathie malformative.

Analyse statistique : Le recueil des données a été réalisé avec le logiciel ACCESS 2003 et l'analyse statistique au seuil α de 0,05 a été faite par le test de khi 2 (χ^2) et le test de l'écart réduit (t).

RESULTATS

L'uroculture était positive avec une bactériurie significative dans 136 cas sur un total de 720 urines soit une prévalence de l'infection urinaire de 18,9 %. Parmi ces 136 nouveaux nés, 80 étaient de sexe masculin soit 58,9% et 56 de sexe féminin soit 41,1%. La différence n'était pas statistiquement significative entre les sexes avec $P=0.04$. Une leucocyturie était notifiée dans 50%. La répartition des bactéries isolées (voir tableau 1) selon le morphotype était la suivante : 100 bacilles à Gram négatif soit 73,5 % et 36 cocci à Gram positif soit 26,5 %. La différence était statistiquement significative avec $P \leq 0.05$. Les étiologies des infections urinaires étaient dominées par les bacilles à Gram négatif de la famille des Entérobacteriaceae avec 73,5% contre 26,5% de cocci à Gram positif genres *Staphylococcus* et *Streptococcus*. Parmi les entérobactéries, la répartition était la suivante : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Levinea sp* avec les taux respectifs de 32%, 28%, 28% et 12 %. Parmi les cocci à Gram positif isolés, le genre *Staphylococcus* occupait la première place avec 32 cas sur 36 soit 88,9%. Les espèces identifiées se distribuaient équitablement entre *aureus* et coagulase négative avec 16 cas chacune. Quatre *Enterococcus faecalis* soit 11,1% ont été isolés. Aucun cas d'isolement de *Streptococcus B* ni de *Listeria* n'a été observé.

Les taux de résistance des entérobactéries (voir tableau 2) vis à vis des aminopénicillines associées à l'acide clavulanique variaient de 25 % à 85,7 % pour *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*. Pour les céphalosporines de 3^{ème} génération (ceftriaxone), les taux de résistance variaient de 25% à 66,7% pour *Escherichia coli* et *Levinae*. Quant aux aminosides testés, les taux de résistance oscillaient entre 0 et 33,3% pour l'amikacine et de 0 à 28,6% pour la nétilmycine. La moitié des souches de *Escherichia coli* étaient résistantes à la ciprofloxacine. Par contre toutes les souches de *Klebsiella pneumoniae* étaient sensibles. En ce qui concerne le genre *Staphylococcus*, 12 souches soit 38% étaient méticilline résistantes. Ces souches étaient également résistantes à la kanamycine, tobramycine et à la gentamycine (KTG) et aux macrolides (MLS). De plus, 68,7% soit 22 / 32 étaient

résistantes à la ciprofloxacine. Pour les 4 souches d'*Enterococcus faecalis* isolées, on notait 25% de résistance à l'érythromycine mais 100% de sensibilité à la vancomycine. L'analyse phénotypique des souches de *Escherichia coli* a révélé 24 souches de phénotype muté. Ainsi 4 souches étaient productrices de pénicillinase de bas niveau, 8 productrices de pénicillinase résistant aux inhibiteurs et enfin 12 productrices de céphalosporinase. Une β -lactamase à spectre élargi était évoquée parmi 28,6 % des souches de *Klebsiella pneumoniae* et 66,7 % des souches de *Levinea*.

DISCUSSION

La faible leucocyturie pourrait s'expliquer par l'immaturation du système immunitaire du nouveau-né et la précocité du diagnostic. Quant à la bactériurie non significative, elle pourrait être synonyme de contaminations bactériennes réalisées lors du recueil des urines. La prévalence d'infection urinaire était plus élevée avec 30% dans une étude similaire réalisée au Ghana par Adjei [3] La distribution des germes selon le morphotype dans notre étude était en accord avec celle décrite par Eliakim et al. en Israël avec 73 % de bacilles à Gram négatif [4]. Galanakis en Grèce signalait une prédominance de bacilles à Gram négatif avec 42 % [5]. Par contre Drews notait une majorité de cocci à Gram positif [6].

Concernant les étiologies des infections urinaires, nos résultats étaient similaires à ceux de Ashouri [7], Falcao [8] et Adjei [3] qui notaient une prédominance de *Escherichia coli* respectivement de 74 % , 42 % et 32%. Cependant tous les auteurs n'étaient pas unanimes. Eliakim et al signalaient plutôt 59 % de *Klebsiella*, 15 % de *Escherichia coli* et 11% d'*Enterobacter* [4]. Quant à la résistance à l'amoxicilline, nos résultats étaient en accord avec ceux de Alarcon en Espagne, qui avait obtenu 65% de souches résistantes à l'amoxicilline [9]. Cette résistance serait due à l'usage grandissant des antibiotiques chez la mère. Parmi les mères de nouveau-nés infectés, les traitements antibiotiques lors de la grossesse, n'ont pas été analysés dans ce travail. Cependant, on enregistrait que 28,8% des mères étaient fébriles pendant l'accouchement. La rupture prématurée des membranes était survenue dans 35,3%. Pour Alarcon, la fièvre maternelle et la rupture prématurée des membranes étaient des facteurs de risque de résistance bactérienne [9] Concernant les fluoroquinolones, Livermore et al.[10] dans une étude multicentrique sur la résistance des entérobactéries réalisée à Londres, avaient décelé une augmentation du taux de résistance aux fluoroquinolones qui

passait de 0,8 % en 1990 à 3,7 % en 1999. Dans notre étude ces taux étaient élevés atteignant 50% pour *Escherichia coli* vis-à-vis de la Ciprofloxacine. Pour *Klebsiella pneumoniae* 57,1% des souches étaient productrices de β -lactamase à spectre élargi. Wong-Beringer en Californie, signalait 24% de souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de β -lactamase à spectre élargi.[11] Pour l'auteur, ces taux élevés pourraient être dus à des souches hospitalières ayant acquis un plasmide codant pour une β -lactamase à spectre élargi. Cela conduit à une résistance à toutes les β -lactamines, même en cas d'association avec un inhibiteur des β -lactamase comme l'acide clavulanique. [11]. L'hypothèse d'infection nosocomiale pourrait être évoquée dans notre étude, compte tenu de la nature des germes d'une part et de l'histoire de la maladie d'autre part. Pour la nature des germes la fréquence d'isolement de *Klebsiella pneumoniae*, d' *Enterobacter cloacae* et de *Staphylococcus epidermidis* était évocatrice. Quant à l'histoire de la maladie 12 souches mutées provenaient de nouveau-nés ayant séjourné au moins 48 heures dans une maternité périphérique. L'apparition et l'extension des résistances à la ceftriaxone chez *Enterobacter* étaient déjà notées dès 1980[12]. Cette résistance pourrait être d'origine plasmidique entraînant ainsi, l'inactivation d'autres classes d'antibiotiques [11]. Concernant les profils de résistance de *Staphylococcus epidermidis*, nos résultats étaient en accord avec ceux de Hellinger aux USA [12], qui remarquait une augmentation du taux de méticillino-résistance chez *Staphylococcus coagulase négative* parmi les patients hospitalisés par rapport aux patients ambulatoires. Les taux de résistance globale élevée des germes vis-à-vis des antibiotiques usuels encourageraient une antibiothérapie associative. Mais le coût financier élevé de ces antibiotiques serait hors de portée de nos populations en général. En effet un travail réalisé en 2001 sur la prise en charge du nouveau né avait estimé le coût moyen minimal à 99,43 dollars alors que le salaire minimal garanti était de 66,55 dollars [13].

CONCLUSION

La fréquence élevée de résistance des entérobactéries vis-à-vis de l'amoxicilline, non restaurée par l'acide clavulanique, est préoccupante ainsi que le nombre élevé de souches productrices de β -lactamase à spectre élargi dans les infections urinaires néonatales à Abidjan. L'antibiothérapie associative telle qu'une céphalosporine de 3ème génération avec un aminoside dans le respect de la durée du traitement pourrait être préconisée en première intention. Mais cette

antibiothérapie associative a un coût financier élevé. La dynamisation d'une veille microbiologique en néonatalogie serait souhaitable afin de prévenir les infections nosocomiales.

REFERENCES

- 1- BEYTOUT J, DELMONT J, MARCHOU B, & PICHARD E - Infections chez la femme enceinte et le nouveau-né. In: MARCHOU B (Ed), *Malintrop Afrique*, John Libbey Eurotext, Montrouge, 2002; 33-337
- 2- HOUENOU-AGBO Y, ABO P, DO REGO A, ZERBO COULIBALY F, FOLQUET M, YE-DIARRA, AGBODJAN P, WELFENS EKRA C, & KOUAMÉ J - Analyse du risque périnatal à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Ann Pédiatr (Paris)*, 1999; **46**:737-742.
- 3- ADJEI O, OPOKU C - Urinary tract infection in premature infants. *Int J Antimicrob Agents*, 2004; **24** suppl. 1 :S32-34.
- 4- ELIAKIM A, DOLFIN T, KORZETS Z, WOLACH B, & POMERANZ A - Urinary tract infection in premature infants: the role of imaging studies and prophylactic therapy. *J Perinatol*, 1997; **17**: 305-308
- 5- GALANAKIS E, KRALLIS N, LEVIDIOTOU S, HOTOURA E, ANDRONIKOU S - Neonatal bacteraemia: a population-based study. *Scand J Infect Dis*, 2002; **34**:598-601.
- 6- DREWS MB, LUDWIG AC, LEITITIS JU, & DASCHNER FD - Low birth weight and nosocomial infection of neonates in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*, 1995, **30**:65-72
- 7- ASHOURI N, BUTLER J, VARGAS-SHIRAISHI O, SINGH J, et al. - Urinary tract infection in neonates: how aggressive a workup and therapy? *Infect Med* 2003; **20**, 98-102
- 8- FALCAO MC, LEONE CR, D'ANDREA RA, BERARDI R, ONO NA, & VAZ FA - Urinary tract infection in full-term newborn infants: value of urine culture by bag specimen collection. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, 1999, **54**:91-96.
- 9- ALARCON A, PEÑA P, SALAS S, SANCHA M, & OMENACA F - Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis: Trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*, 2004; **23**: 295-299.
- 10- LIVERMORE D, JAMES D, REACHER M, GRAHAM C, NICHOLS T et al.-Trends in fluoroquinolone (ciprofloxacin) resistance in enterobacteriaceae from bacteremias, England and Wales, 1990-1999. *Emerg Infect Dis*, 2002; **8**, 473-478
- 11- WONG-BERINGER A - Therapeutic challenges associated with extended-spectrum, beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmacotherapy*, 2001; **21**,583-592
- 12- HELLINGER WC - Confronting the problem of increasing antibiotic resistance. *South Med J*, 2000; **93**: 842-848.
- 13- KOUAME BOSSOMALE M.J - Contribution à l'évaluation du coût pour la prise en charge du nouveau né en milieu hospitalier: CHU de Cocody. Thèse de médecine N° 27367, Faculté de médecine d'Abidjan, 2001

TABLEAU 1: Répartition des germes isolés dans les infections urinaires néonatales à Abidjan en 2004

familles		Espèces	Effectif	%
Bacilles gram négatif	Enterobacteries n=100	<i>Escherichia coli</i>	32	32
		<i>Levinea</i>	12	12
		<i>Enterobacter cloacae</i>	28	28
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28	28
Cocci gram positif	Staphylococcus n=32	<i>Staphylococcus aureus</i>	16	44,4
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	44,4
	Streptococcus n=4	<i>Enterococcus faecalis</i>	4	11,2

Tableau 2 : Niveau de résistance de 100 souches d'entérobactéries isolées dans les infections urinaires néonatales à Abidjan en 2004

Antibiotique	<i>Escherichia coli</i> n=32 (%)	<i>Levine a sp</i> N=12 (%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> N=28 (%)	<i>Enterobacter cloacae</i> N=28 (%)
amoxicilline	24 (75)	NT	NT	NT
amoxicilline +ac clavulanique	8 (25)	8 (66,7)	24 (85,7)	NT
piperacilline	20 (62,5)	8 (66,7)	16 (57,1)	16 (57,1)
mecillinam	24 (75)	8 (66,7)	24 (85,7)	24 (85,7)
cefotixime	8 (25)	8 (66,7)	8 (28,6)	24 (85,7)
ceftriaxone	8 (25)	8 (66,7)	16 (57,1)	12 (42,9)
cefépime	12 (37,5)	8 (66,7)	8 (28,6)	16 (57,1)
amikacine	0	4 (33,3)	0	8 (28,6)
netilmycine	0	0	0	8 (28,6)
ciprofloxacin	16 (50)	4 (33,3)	ND	4 (14,3)
norfloxacine	16 (50)	4 (33,3)	4 (14,3)	4 (14,3)

NT= non testé (résistance naturelle) ND = non éterminé

Les taux de souches résistantes correspondent à la somme des souches résistantes et Intermédiaires pour un antibiotique.