

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 17

Meningite a neisseria meningitidis w135
a propos d'un cas clinique

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Keltoum AIT TALEB

Née le 02 Novembre 1983 à Salé

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES: Méningite – Neisseria meningitidis W135 – Antibiothérapie – Prophylaxie.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur Agrégé de Microbiologie

Mr. A. BOURAZZA

Professeur Agrégé de Neurologie

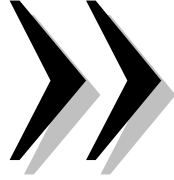
Mr. O. AGADR

Professeur Agrégé de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعاً وقلبا خاشعا وشفاء من
كل داء وسقم



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALIM Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrie
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
195. Pr. GAMRA Lamiae

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique

196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*

Pneumo-phtisiologie

241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUAD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie

290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie

342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloiihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*

Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique

393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Btissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne

- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phthisiologie
 Pneumo-Phthisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* Enseignants Militaires

Dédicaces

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

✍ Je dédie cette thèse à ... ✨

A mes chers parents

Quelques soient mes expressions en ce moment, aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le respect et le profond amour que je vous porte.

Vous êtes le modèle de la sincérité, d'intégrité et de dévouements.

Vos prières et vos immenses sacrifices m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

Puisse Dieu tout puissant, vous prêter longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

Que ce travail soit pour vous le gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection.

A Mon Adorable et tendre Epoux

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profonds envers toi.

Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.

Je t'assure que sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

Que Dieu nous garde unis pour toujours.

A ma très chère sœur Saadia,

Pour le soutien et le dévouement dont tu m'a fait preuve le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail.

Qu'il soit le témoignage de mon affection et la récompense de tes sacrifices.

Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente sur qui je peux compter.

Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

A mes très chers sœurs et frères.

Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde reconnaissance et mon amour.

Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour éternel.

A mes très chers amis

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A toute ma famille

J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma gratitude et mon grand attachement.

A tous ceux qui me sont très chers

et que j'ai omis de citer

A toutes les personnes malades et qui souffrent

Que Dieu vous garde et vous accorde des jours

meilleurs.

Remerciements

A notre maître et Présidente de thèse

MR. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.

A notre maître et rapporteur de thèse

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur agrégé de Microbiologie

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir superviser ce travail et nous tenons à vous exprimer nos plus vifs remerciements, tout en espérant être à la hauteur de vos attentes.

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre profonde et sincère reconnaissance et notre plus grande estime.

A notre maître et juge de thèse

Mr. A. BOURAZZA

Professeur agrégé de Neurologie

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.

Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Mr. O. AGADR

Professeur agrégé de Pédiatrie

Permettez nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges.

Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.

A Mme N. DGHOUGHI
Docteur au centre National d'épidémiologie

*Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail,
votre soutien était de grand apport.*

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.



Sommaire

INTRODUCTION :	1
CAS CLINIQUE :	5
DISCUSSION :	8
1/ Caractères bactériologiques :	9
1.1. Caractères morphologiques :	9
1.2. Mise en culture :	9
1.3. Caractères biochimiques :	10
1.4. Description des principaux éléments constitutifs des méningocoques :..	11
1.5 .Résistance bactérienne aux antibiotiques :	13
2. Épidémiologie :	17
2.1. Réservoir :	17
2.2. Transmission :	17
2.3. Sujet réceptif :	18
2.4. Aspects épidémiologiques :	18
2.5. Facteurs de risque :	22
3. Physiopathologie :	24
3.1. Étapes initiales :	24
3.2. Atteinte des espaces méningés :	25
3.3. Purpura fulminans méningococcémique (PFM) :	26
3.4. Transmissibilité et virulence de <i>N. meningitidis</i> :	27
3.5. Modulation et régulation des facteurs de virulence et de transmissibilité du méningocoque :	28
3.6. Variabilité génétique chez <i>N. meningitidis</i> :	29

4. Clinique :.....	29
5. Diagnostic :.....	35
A/ Diagnostic biologique du LCR :.....	35
1. Phase pré-analytique :	35
2. Aspect du LCR :.....	36
3. Cytologie du LCR :	36
4. Biochimie :	38
5. Examen direct :.....	39
6. Méthodes de détection de composants bactériens :	40
7. Culture :.....	41
8. Identification de <i>N meningitidis</i> :	43
9. Etude de la sensibilité de <i>N meningitidis</i> aux antibiotiques :.....	43
B/ Diagnostic moléculaire de <i>N meningitidis</i> :.....	45
1. Préparation des prélèvements biologiques :.....	46
2. Identification de <i>N meningitidis</i> par PCR :	47
3. Prédiction du sérotype de <i>N meningitidis</i> par PCR (génogroupage) :.....	49
4. Prédiction de la sensibilité de <i>N. meningitidis</i> aux antibiotiques :	50
5. Typage moléculaire de <i>N meningitidis</i> :.....	51
C/ Autres examens complémentaires :	56
1. Biopsie cutanée :	56
2. Hémocultures :	56
3. Prélèvement sanguin :	57
4. Prélèvement d'urine :	57
5. Procalcitonine et CRP :	57
6. sTREM-1 :	59
7. sCD163 :.....	60

6. Diagnostic radiologique de <i>N meningitidis</i> :.....	60
7. Traitement :	61
7.1. Antibiothérapie :.....	62
7.2. Traitements adjuvants :	65
8. Prophylaxie :.....	68
8.1. Vaccins :.....	69
8.2. Chimio prophylaxie :.....	76
CONCLUSION :.....	81
RESUMES :.....	84
LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	88

LISTE DES ABREVIATIONS

AT	: Antithrombine III
BHM	: La barrière hématoméningée
C3G	: céphalosporines de 3e génération
CIVD	: coagulation intra-vasculaire aiguë disséminée
CMB	: concentration minimale bactéricide
CMI	: concentration minimale inhibitrice
CNR	: centre national de référence
CRP	: protéine c réactive
ET	: l'électrophorétype
GGT	: gamma-glutamyl transférase
Hib	: <i>Haemophilus influenzae b</i>
HTIC	: hypertension intracrânienne
LbpA et LbpB	: lactoferrin binding proteins A et B
LCR	: liquide céphalorachidien
LOS	: Lipo-oligosaccharide
LPS	: lipopolysaccharides
MB	: méningite bactérienne
MBL	: <i>mannose-binding lectine</i>
MH	: Mueller-Hinton
MLEE	: multilocus enzyme electrophoresis
MLST	: multilocus sequence typing
<i>N meningitidis</i>	: <i>Neisseria meningitidis</i>
NH	: <i>Neisseria Haemophilus influenzae b</i>

OMP	: Protéines de membrane externe
PAI-1	: <i>plasminogen activator inhibitor type-1</i>
PC	: protéine C
PCT	: procalcitonine
PFGE	: Pulsed field gel electrophoresis
PFM	: Purpura fulminans méningococcémique
PLP	: protéines liant les pénicillines
sCD163	: scavenger recepteur
ST	: séquence type
sTREM-1	: Triggering receptor
TbpA et TbpB	: transferrin binding proteins A et B
UFC	: unités formant colonies
VCF	: vancomycine, colisitine et fungisone

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Distribution des phénotypes de sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de <i>N meningitidis</i> W135_	16
Tableau 2 : Cas de méningite à méningocoque W135 notifié au Maroc au cours de l'année 2008 selon le centre national d'épidémiologie à Rabat.....	21
Tableau 3 : Cas de méningite à méningocoque W135 notifié au Maroc au cours de l'année 2009 selon le centre national d'épidémiologie à Rabat.....	22
Tableau 4 : Fréquence (%) des signes cliniques en fonction de l'âge lors de pathologie à méningocoques avant hospitalisation (d'après Thompson)	33
Tableau 5 : Traitement de première intention des méningites bactériennes aiguës en fonction de l'examen direct du LCR	63
Tableau 6 : Traitement antibiotique des méningites bactériennes communautaires après documentation microbiologique	63



Introduction

La méningite est une infection aiguë du système nerveux central généralement causée par des bactéries encapsulées transmises de l'homme à l'homme par des gouttelettes véhiculées par l'air.

Seul *Neisseria meningitidis*, est doué d'un très grand potentiel épidémique constituant ainsi un problème majeur de santé publique. En effet, les plus grandes épidémies de méningite à méningocoque ou encore méningite cérébrospinale surviennent dans une région de l'Afrique qui s'étend de l'Éthiopie à l'Est jusqu'en Gambie à l'Ouest faisant des ravages dans 15 pays regroupant 260 millions d'habitants d'où le nom de « ceinture de la méningite ou ceinture de Lapeyssonnie ». Les périodes à risque d'épidémie se situent entre novembre et mai.

La première description clinique de la méningite à méningocoque a été faite par Vieusseux au cours d'une épidémie qui a sévi en 1805 à Genève.

La chaîne épidémiologique est une des plus simples parmi les maladies transmissibles : le *N meningitidis* appartient à la famille des *Neisseriaceae* et au genre *Neisseria*. C'est un germe spécifiquement humain, sa localisation est le rhinopharynx. Le réservoir de l'agent pathogène est représenté par les porteurs rhinopharyngés du méningocoque. La transmission est aérienne, directe, interhumaine, le sujet réceptif peut acquérir une immunité.

Le méningocoque est une bactérie en forme de diplocoque à Gram négatif extracellulaire, enveloppée pour les souches invasives d'une capsule polysaccharidique.

La méningite à méningocoque est « à déclaration obligatoire » et peut donner lieu à 2 manifestations cliniques distinctes : le syndrome méningé et le

purpura fulminans, forme la plus grave, avec choc septique mortel. La période d'incubation dure de 2 à 10 jours. La ponction lombaire est essentielle pour confirmer le diagnostic mais ne doit pas retarder le traitement.

Les enfants à partir de 6 mois, l'adolescent et l'adulte jeune sont les sujets les plus touchés ; 80 à 90% des cas surviennent avant l'âge de 30 ans; la maladie devient rare après cet âge.

N meningitidis séro groupe W135 a été associé à des cas d'infections invasives, notamment à des flambées d'importance limitée, depuis au moins soixante ans. Le séro groupe W135 a été mentionné pour la première fois dans la région africaine en 1981- 1982 au Niger, puis quelques années plus tard en Gambie. Cependant, l'Arabie saoudite a rapporté les flambées de méningite associées à ce séro groupe les plus importantes jamais enregistrées. Elles ont coïncidé avec les pèlerinages du Hadj/Omra en 2000 et en 2001. A la suite de ces flambées, des cas ont été notifiés dans plusieurs pays du monde et pour la plupart une association épidémiologique avec un voyage en Arabie saoudite ou un contact étroit avec des pèlerins a pu être mise en évidence.

Ces dernières années, des souches de W135 ont été également retrouvées dans des pays d'Afrique appartenant à la ceinture de la méningite. Plus récemment encore, des souches appartenant à un clone étroitement apparenté à celui associé aux flambées survenues en 2000 et en 2001 en Arabie saoudite ont été identifiées en Algérie, au Burkina Faso, en République démocratique du Congo, au Niger et au Sénégal en 2001.

Les données antérieures de la surveillance ont documenté la présence du séro groupe W135 de *N meningitidis* en Arabie saoudite dès 1990 et en Afrique (Sénégal et Niger) dès 1981. Lorsque ces souches ont été comparées au

sérogroupe W135 trouvé en Arabie saoudite en 2000, on s'est aperçu que le même clone circulait dans le monde depuis 30 ans. Cela laissait à penser qu'une commutation au niveau capsulaire entre A et W135 était donc une explication peu probable des épidémies concomitantes d'Arabie saoudite au cours de la saison 1999-2000. [1-7]

Au Maroc, d'après le centre national d'épidémiologie, 28 cas de méningites à *N meningitidis* W135 ont été rapportées au cours de l'année 2008 et 6 cas au cours de l'année 2009.

L'objectif de notre travail est décrire les caractéristiques épidémiologiques, bactériologiques, physiopathologiques du *N meningitidis* W135, et étudier ses moyens du diagnostic, de traitement et de prévention.

Nous rapportons un cas de méningite à *N meningitidis* W135 observé chez une patiente de 15 ans à l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.



Cas clinique

Il s'agit d'une patiente de 15 ans, droitière, sans antécédents, admise pour confusion le 20 août 2008 aux urgences de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, Maroc. Le début de la symptomatologie remonte au 10 août 2008 par l'apparition d'un syndrome fébrile, otalgies et dysphagie avec installation d'une altération de l'état de conscience avec apparition de vomissement, ce qui a motivé une consultation et sa mise sous un traitement injectable non précisé. L'examen en urgence avait trouvé une patiente confuse, nuque raide fébrile à 39°C, tension artérielle à 12/7 cmHg, avec absence de lésions cutanées. Le reste de l'examen somatique était sans particularités. Une tomodensitométrie encéphalique avait montré un œdème cérébral diffus. Le bilan biologique pratiqué comprenait une numération formule sanguine avec une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN) (31 000/mm³). La radiographie du thorax était sans anomalie. La ponction lombaire avait montré un liquide trouble avec 9600 de leucocytes par mm³, à prédominance polynucléaires neutrophiles (88%), une protéinorachie à 4,62g/l, une glycorrachie à 2 mmol/l pour une glycémie veineuse à 8 mmol/l. L'examen direct après coloration de Gram a montré des cocci à Gram négatif en diplocoque. La confirmation biologique (sérogroupe capsulaire) a été faite selon la technique d'agglutination sur lame (Pastorex meningitidis, Biorad) en utilisant des immuns sérums A, B, C et Y/W135. Cette méthode de confirmation biologique a permis d'identifier un double sérogroupe capsulaire Y/W135. Le liquide céphalorachidien cultivé sur 2 milieux : une gélose tryptocase soja additionné de 5% de sang de cheval et une gélose chocolat enrichie par un complexe polyvitaminique. Après 24 heures d'incubation à 37 °C en atmosphère enrichie en CO₂, on observait sur ces deux géloses, des colonies de 1 à 3 mm de diamètre, non hémolytiques, arrondies, grises et lisses en culture pure, et

abondante. L'oxydase et la catalase étaient positives. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques de *N meningitidis* établie selon la méthode de diffusion en milieu gélosé, puis interprété selon les normes du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM), a relevé que la souche est sensible ; aux aminopénicillines, aux céphalosporines de troisième génération, aux quinolones, à la rifampicine et au chloramphénicol. L'enquête épidémiologique n'a pas retrouvé dans l'entourage immédiat de la famille, de portage de *N meningitidis* .

La patiente a été mise sous une céphalosporine de troisième Génération (Ceftriaxone) à la dose de 2g toutes les 8 heures en IV pendant 16 jours associé au dexamétasone 6mg/j pendant 4 jours. Une ponction lombaire de contrôle réalisée au 16ème jour montra une bonne évolution biologique avec absence de leucocyte et une protéinorachie à 0,28g/l.



Discussion

1/ Caractères bactériologiques :

1.1. Caractères morphologiques :

N meningitidis est un diplocoque à coloration de Gram négative, enveloppée pour les souches invasives d'une capsule polysaccharidique. Comme les autres bactéries à Gram négatif, *N meningitidis* possède une membrane externe composée de lipides, de protéines (OMPs) et de lipopolysaccharides (LPS) appelés lipooligosaccharides (LOS) du fait de la taille réduite de leur chaînes sucrées [4].

1.2. Mise en culture :

N meningitidis est une bactérie immobile, aérobie, cependant la croissance sous conditions d'anaérobiose est possible en présence d'un accepteur final d'électron (comme les nitrites). C'est un germe très fragile, sensible à la chaleur et au froid. Il ne faut pas réfrigérer les prélèvements. Ils doivent être maintenus à 37 °C jusqu'à l'arrivée au laboratoire. Lorsque les prélèvements sont transportés à distance, il faut utiliser un milieu de transport qui fournit les conditions de conservation pendant le transport (24 à 48h). La culture doit être réalisée dans les plus brefs délais sur milieux enrichis (gélose au sang-cuit ou gélose supplémentée). La culture est réalisée à 37 °C, en atmosphère humide enrichie avec 5 à 10% de CO₂. Les colonies, visibles après 18h, sont grisâtres, lisses, à bords réguliers et d'un diamètre de 1 à 2 mm.

Pour les produits polymicrobiens, les milieux sélectifs (par l'adjonction de certains antibiotiques) sont utilisés après la primoculture. Le mélange inhibiteur VCF (vancomycine, colisitine et fungisone) est souvent utilisé pour rendre le milieu sélectif pour le méningocoque [8].

1.3. Caractères biochimiques :

Le méningocoque possède un cytochrome oxydase, une catalase et une gamma-glutamyl transférase. Il est capable d'acidifier le glucose et le maltose. Cependant, il existe des souches de *N meningitidis* atypiques : des souches maltose-négatives ou encore (plus rarement) des souches négatives pour la gamma-glutamyl transférase.

Une galerie simplifiée permet l'identification fiable de *N meningitidis*. Cette galerie doit comporter :

- un milieu Heart infusion Agar, pour l'étude des conditions de croissance en milieu nutritif ordinaire ;
- 5 tubes de milieu CTA contenant à une concentration finale de 1% du glucose, du maltose, du levulose, du saccharose et du lactose respectivement ;
- un milieu de Mueller-Hinton (MH), pour permettre la détermination du séro-groupe (séro-agglutination) d'un éventuel méningocoque. La séro-agglutination des bactéries cultivées sur gélose au sang cuit donne parfois des résultats aberrants ou d'interprétation difficile ;
- un milieu hypersaccharosé (SA), pour l'étude de la synthèse de polysaccharides qui permet d'établir le diagnostic de *N.polysacchareae* ;
- le substrat nécessaire à la recherche de l'activité gamma-glutamyl transférase (GGT) [8].

1.4. Description des principaux éléments constitutifs des méningocoques :

La caractérisation des différents éléments constitutifs de la bactérie permet de mieux comprendre la physiopathologie, les aspects épidémiologiques, la résistance aux antibiotiques et les problèmes posés par la vaccination.

□ *Pili*

Ce sont des éléments filamenteux entourant la bactérie, constitués de l'assemblage d'unités de piline ou PilE. Les pili sont les adhésines essentielles des méningocoques capsulés qui sont isolés du sang et du LCR ; ils permettent l'ancrage aux cellules épithéliales de la muqueuse du pharynx et aux cellules endothéliales.

□ *Capsule*

Elle est formée par des polysaccharides qui protègent la bactérie de la phagocytose et de la bactéricidie sérique, les souches virulentes sont toujours capsulées. La structure biochimique et antigénique permet, grâce aux antisérums correspondants, de définir 12 sérogroupes désignés par les lettres majuscules A, B, C, E29, W135, X, Y, Z, H, I, K, L.

□ *Lipo-oligosaccharide (LOS)*

Les méningocoques ont une paroi formée de LOS, apparenté aux lipopolysaccharides (LPS) des bacilles à Gram négatif. L'expression des différents antigènes du LOS a permis de classer les méningocoques en 12 immunotypes (L1 à L12). C'est un facteur de virulence important dans la colonisation du rhinopharynx, dans la survie de la bactérie dans le sang et dans l'inflammation associée avec la morbidité et mortalité.

□ *Protéines de membrane externe (OMP)*

Elles sont séparées par électrophorèse en cinq classes numérotées de 1 à 5 en fonction de leur poids moléculaire. Les OMP de classes 1 et 2 ou 3 sont stables pour une bactérie mais variables entre des souches différentes ; elles forment la base de la classification sérologique des méningocoques en types et sous-types. Les OMP de classes 2 ou 3 ou Por B, sont des porines qui ont aussi un rôle dans l'invasion cellulaire. Les OMP 2/3 déterminent des épitopes conformationnels reconnus par des anticorps monoclonaux qui caractérisent le sérotype. L'OMP de classe 1 (P1) ou Por A est aussi une porine. La molécule est composée de deux régions hypervariables (VR1 et VR2), le séquençage des régions VR1 et VR2 qui définit le sous-type (par opposition au séro sous-type). Les sous-types ayant des séquences proches sont différenciés par une lettre minuscule (a, b...) P1.10 a, P1.10 b par exemple. Les OMP de classe 1 induisant la formation d'anticorps bactéricides, ont aussi un grand intérêt dans la protection et la recherche de cibles vaccinales. La protéine de classe 4 est apparentée à OmpA d'*Escherichia coli*. C'est une protéine très conservée trouvée chez toutes les souches. Les OMP de classe 5 sont les protéines d'opacité Opa et Opc.

□ *Systèmes d'acquisition du fer*

La virulence bactérienne ne peut s'exprimer qu'en présence du fer de l'hôte. Il peut être capté à partir de la transferrine grâce à deux *transferrin binding proteins* A et B (TbpA et TbpB), à partir de la lactoferrine humaine, grâce aux *lactoferrin binding proteins* A et B (LbpA et LbpB), mais aussi à partir de l'hème et de l'hémoglobine.

□ *Enzymes cytoplasmiques*

Elles ont été analysées par la technique d'électrophorèse d'enzymes multiples (MLEE). L'étude de plusieurs enzymes permet de caractériser un méningocoque par une combinaison de plusieurs allèles sur les loci considérés : c'est l'électrophorétype (ET) de la souche qui correspond donc à un génotype chromosomique multiloci.

□ *Gènes de ménage (« housekeeping genes »)*

En 1998, au lieu de différencier les allèles grâce à la mobilité électrophorétique des enzymes, la technique des séquences de loci multiples (*multilocus sequence typing* [MLST]) a caractérisé directement les loci. Le génotype ou *sequence type* (ST) de la bactérie est établi grâce aux séquences de sept loci de 450 paires de bases environ [3].

1.5. Résistance bactérienne aux antibiotiques :

Le méningocoque est resté pendant longtemps très sensible aux β -lactamines. Cependant, l'événement majeur de ces dernières années est le développement de la résistance aux β lactamines [26].

1.5. 1. Données internationales :

Au Portugal, où la sensibilité de 116 souches de *N meningitidis* isolées de 2000 à 2001 a été étudiée, 62,4% des isolats étaient sensibles à la pénicilline et 37,6% de sensibilité intermédiaire. Toutes les souches étaient sensibles aux C3G injectables et aux fluoroquinolones. La sensibilité à la rifampicine concernait 98,1% des isolats, seuls 1,9% étaient de sensibilité intermédiaire. Enfin, seuls 43,5% des isolats étaient sensibles à la sulfadiazine (les 56,5% restant étant résistants).

En 2005, Jorgensen et al, ont évalué la sensibilité de 442 isolats de *N meningitidis* (dans 15 pays à l'exclusion de la France) à 16 antimicrobiens. Les auteurs confirment le nombre significativement élevé d'isolats de *N meningitidis* de sensibilité diminuée à la pénicilline : 14,3% avaient des CMI de la pénicilline et de l'ampicilline élevées, respectivement supérieures ou égales à 0,12 et supérieures ou égale à 0,25µg/ml. Aucune production de bêtalactamase n'était identifiée. Il convient cependant de souligner l'identification, en Espagne, au Canada et en Afrique du Sud, de quelques isolats résistants à la pénicilline par production de bêtalactamase encodée par un plasmide. Concernant les bêtalactamines, il faut souligner l'isolement récent, en Inde, de huit souches de *N meningitidis* de sérogroupe A, résistant à la ceftriaxone (CMI comprises entre 0,25 et 8µg/ml). Cinq d'entre elles étaient également résistantes au chloramphénicol.

Dans le travail de Jorgensen et al, sept souches étaient résistantes à la rifampicine, deux au chloramphénicol et deux de sensibilité diminuée aux quinolones par mutation de la gyraseA. Des souches arborant des CMI des fluoroquinolones comprises entre 0,12 et 0,25µg/ml ont été rapportées en Grèce (une souche), en Angleterre et Pays-de-Galles, en France, en Espagne, en Australie, en Chine, en Inde, en Argentine, aux États-Unis (quelques souches dans chacun des pays cités). Au cours d'une épidémie (avril 2005–avril 2006), à New Delhi, 13 souches de *N meningitidis* de sérotypeA ont été isolées chez 249 personnes, suspects d'infections à méningocoque. Quatre isolats étaient résistants à la ciprofloxacine avec des CMI voisines de 0,25µg/l (résistance si $CMI \geq 0,12\mu g/l$). Plus récemment, un cluster de trois cas d'infections à *N*

meningitidis, de sérotype B, résistant aux fluoroquinolones, a été rapporté chez des résidents du Dakota du Nord et du Minnesota [24].

D'après les données du CNR du méningocoque. Quelle que soit la période, toutes les souches étaient sensibles au céfotaxime et à la ceftriaxone. Deux souches étaient résistantes à la ciprofloxacine en 2006. La résistance à la rifampicine reste rare. Environ un tiers des souches étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline G.

La sensibilité à la pénicilline G varie significativement en fonction du sérotype : 47,8% des souches étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline G pour le sérotype W135, 30,7% pour le sérotype C, 26,1% pour le sérotype B et 13,6% pour le sérotype Y ($p = 0,006$). Concernant l'amoxicilline, le pourcentage de souches de sensibilité diminuée varie de 13,6% pour le sérotype Y à 23,5% pour le sérotype C ($p = 0,08$) [12].

Les données concernant les sérotypes isolés de LCR et la sensibilité aux antibiotiques des souches d'infections invasives de *N meningitidis* colligées de 2001 à 2003 et en 2006 sont détaillées dans le Tableau 6:

Tableau 1 : Distribution des phénotypes de sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *N meningitidis* w135 [24].

Pénicilline I si CMI > 0,125 mg/l.

Pénicilline R si CMI > 1 mg/l

<i>Antibiotique</i>	<i>Sensibilité</i>	<i>Sérogroupe W135</i>	
		2001–2003	2006
PénicillineG	S	24	4
	I	22	15
	R	0	0
Amoxicilline	S	36	4
	I	10	15
	R	0	0
Céfotaxime	S		19
	I		0
	R		0
Chloramphénicol S 19	I		0
	R		0
	S		16
Ciprofloxacine	I		1
	R		2
	S	45	19
Rifampicine	I	1	0
	R	0	0

1.5.2. Mécanismes de résistance de « Neisseria meningitidis » à la pénicilline :

Deux mécanismes ont été décrits. Le premier est lié à la résistance par production de b-lactamase, il est caractéristique de quelques souches présentant une CMI de la pénicilline supérieure à 1 mg/l. Les souches présentant ce mécanisme de résistance ont peu diffusé et leur isolement reste exceptionnel. Les céphalosporines de 3e génération (C3G) restent actives vis à- vis de ces

souches. Le second mécanisme de résistance présent chez les souches dites de sensibilité diminuée à la pénicilline, est lié à la diminution de l'affinité des protéines liant les pénicillines (PLP) pour la pénicilline. L'analyse des séquences des gènes codant pour les PLP montre la présence de gènes mosaïques. Ce mécanisme est proche de celui qui a été décrit pour *Streptococcus pneumoniae*. Il concerne le gène pen A qui code pour une PLP- 2 hybride d'affinité diminuée à la pénicilline. Ces gènes mosaïques comportent des fragments du gène de la PLP-2 de *N meningitidis* sensible à la pénicilline et de gènes de PLP homologues de *Neisseria* commensales de la flore rhinopharyngée et naturellement résistantes à la pénicilline, comme *Neisseria flava*, *Neisseria subflava* ou *Neisseria lactamica* [13].

2. Épidémiologie :

2.1. Réservoir :

Neisseria meningitidis W135 est un pathogène strictement humain dont l'habitat naturel et la porte d'entrée principale est le rhinopharynx. Ses cellules épithéliales possèdent à leur surface des adhésines permettant l'amarrage du germe (liaison entre un pili et le récepteur CD46) [9,11].

2.2. Transmission :

La fragilité de cette bactérie en dehors de son écosystème et sa transmission aérienne, directe, interhumaine par projection de gouttelettes de salive rendent compte de la nécessité de contacts étroits rapprochés (en pratique, à moins d'un mètre) pour entraîner une contamination de l'entourage des porteurs. La capsule exprimée par les souches invasives de méningocoque leur permet de mieux résister dans le milieu extérieur en diminuant leur sensibilité à

la dessiccation. La colonisation ne concerne la plupart du temps que des souches non pathogènes, cette colonisation aboutit le plus souvent à l'état de portage asymptomatique ou plus rarement au développement d'une infection invasive.

Le méningocoque apparaît donc comme un « pathogène occasionnel ». De plus, l'infection méningococcique invasive constitue une impasse épidémiologique dans le cycle de la transmission de la bactérie, car seules les bactéries émises par les sécrétions pharyngées sont transmissibles [4,6,10].

2.3. Sujet réceptif :

Cinq à 10% des individus sont ainsi porteurs sains et développent des anticorps en une dizaine de jours. Lors d'une transmission inter humaine par les gouttelettes de salive, alors qu'il n'existe pas encore d'immunité contre le germe, le méningocoque protégé par sa capsule peut traverser la muqueuse dans une vacuole de phagocytose et passer dans le sang. Cette capsule lui permet aussi d'échapper aux défenses de l'hôte dépendant du complément. La lyse du germe libère une endotoxine responsable d'une cascade inflammatoire (TNF α , IL1b, IL6, IL8) [11].

2.4. Aspects épidémiologiques :

La méningite à méningocoques survient sporadiquement et sous forme de petites flambées partout dans le monde, mais l'essentiel de son activité est concentrée en Afrique subsaharienne, dans une zone définie par ses caractéristiques environnementales appelée « ceinture de la méningite ». Cette zone est caractérisée à la fois par l'hyperendémicité des méningococcies et par l'intensité des épidémies récidivantes. La ceinture de la méningite s'étend du Sénégal, à l'ouest, à l'Ethiopie, à l'est, et touche près de 400 millions de

personnes et 21 pays. Dans la ceinture méningitique, c'est pendant la saison sèche que la morbidité est la plus élevée, lorsque les conditions climatiques, les conditions de vie (surpeuplement) et les mouvements de population favorisent une augmentation de la transmission; le taux d'incidence annuel peut alors atteindre 1000 cas pour 100 000 habitants [30].

Les méningocoques du sérotype W135 appartenant au complexe ST-11 ont été la cause d'une épidémie mondiale de quelques centaines de cas qui a débuté au printemps 2000 en Arabie Saoudite. Des cas ont été signalés chez des pèlerins ainsi que dans leur entourage à leur retour au pays.

On sait maintenant que des souches identiques ou proches avaient déjà circulé avant l'an 2000 dans les pays du Sahel, mais il est probable que le rassemblement important de pèlerins au printemps 2000, a joué un rôle d'amplificateur pour cette souche virulente et épidémiogène. En 2002, elle a été responsable au Burkina Faso, de la première épidémie W135 jamais décrite en Afrique (12 617 cas, 1447 décès). Comme des souches de méningocoque du sérotype W135 de ST-11 ont été isolées dans la plupart des pays de la ceinture, il est possible qu'elles puissent être à l'origine d'épidémies dans les années futures.

En 2002, des souches W135 appartenant au complexe ST-2881, totalement différent du ST-11 ont été mises en évidence chez des cas sporadiques de méningites à méningocoques, au Niger, au Bénin, au Tchad et au Nigéria. Ces souches pourraient s'associer au ST-11 et amplifier le phénomène méningite du sérotype W135, remplacer le ST-11, mais aussi pourquoi pas, favoriser l'acquisition d'une immunité. En effet, de nombreuses souches, proches sur le

plan génétique, enregistrées sur le site internet ont été isolées de portage pharyngé [31].

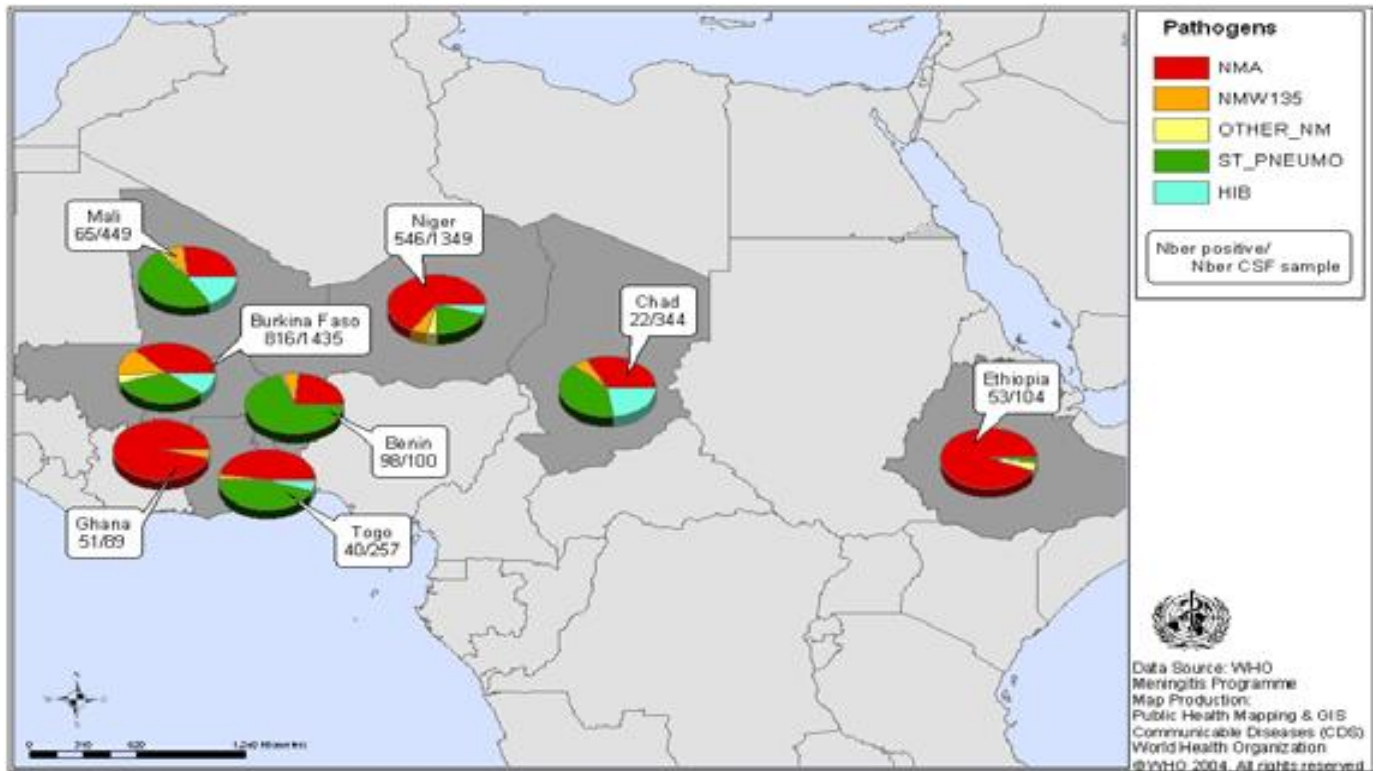


Figure 1 : Nombre des prélèvements positifs du liquide céphalorachidien et distribution des pathogènes par pays sur des échantillons de toutes provenances (districts en épidémie ou non). Saison épidémique 2003-2004 [31].

Tableau 2 : Cas de méningite à méningocoque W135 notifié au Maroc au cours de l'année 2008 selon le centre national d'épidémiologie à Rabat

N° de cas	Région	Province	Age	Sexe	Milieu	Diagnostic au laboratoire			Traitement	Issue de malade
						Culture de LCR	Antigène soluble	Hémoculture		
1	Souss-Massa-Daràa	Zagora	4ans	Féminin	Rural	-	+	-	-	-
2	Tanger-Tétouan	Tétouan	50 ans	Masculin	Urbain	-	+	-	Céphalosporines	Décédé
3	Tanger-Tétouan	Tanger-Assilah	9 ans	Féminin	Urbain	-	+	-	Céphalosporines	Guéri
4	Gharb-Chrarda	Sidi Kacem	6 ans	Masculin	Urbain	+	+	-	Ampicilline	Guéri
5	Rabat-Salée	Salée	15 ans	Féminin	Urbain	+	+	-	Céphalosporines	Guéri
6	Meknès-Tafilalt	Meknès	15 ans	Féminin	Urbain	-	+	-	Céphalosporines	Guéri
7	Meknès-Tafilalet	Meknès	11 ans	Féminin	Urbain	-	+	-	Céphalosporines	-
8	Meknès-Tafilalet	Meknès	3 mois	Masculin	Rural	-	+	-	Céphalosporines	Guéri
9	Meknès-Tafilalet	Meknès	11 mois	Masculin	Urbain	-	+	-	Céphalosporines	Guéri
10	Meknès-Tafilalet	Meknès	7 ans	Féminin	Urbain	-	+	-	Céphalosporines	Guéri
11	Marrakech-Tensift	Marrakech	3 mois	Féminin	rural	-	+	-	Céphalosporines	Guéri
12	Marrakech-Tensift	Marrakech	12 ans	Masculin	Urbain	-	+	-	Ampicilline	Guéri
13	Marrakech-Tensift	Marrakech	12 ans	Masculin	-	-	+	-	Ampicilline	Guéri
14	Marrakech-Tensift	Marrakech	6 ans	Féminin	Urbain	-	+	-	Céphalosporines	Guéri
15	Meknès-Tafilalt	Khénifra	6 ans	Masculin	Urbain	-	+	-	Céphalosporines	Guéri
16	Marrakech-Tensift	Al Houz	2 ans	Masculin	Urbain	-	+	-	Céphalosporines	Guéri
17	Tanger-Tétouan	Fahs Anjra	3 ans	Féminin	Rural	-	+	-	Céphalosporines	Guéri
18	Tanger-Tétouan	Fahs Anjra	7 ans	Masculin	Rural	+	+	-	Céphalosporines	Guéri
19	Marrakech-Tensift	Essaouira	-	Masculin	Rural	+	+	-	Pénicilline	Guéri
20	Meknès-Tafilalt	Errachidia	6 ans	Masculin	Rural	+	+	-	Ampicilline	Guéri
21	Doukkala-Abda	El Jadida	15 ans	Masculin	Urbain	+	-	-	Ampicilline	Guéri
22	Meknès-Tafilalt	El Hajeb	2 ans	Féminin	Rural	+	+	-	Céphalosporines	-
23	Meknès-Tafilalet	El Hajeb	8 ans	Masculin	-	-	+	-	Ampicilline	-
24	Meknès-Tafilalt	El Hajeb	42 ans	Masculin	-	+	-	-	Cycloril 250	-
25	Souss-Massa-Daràa	Chtouka Ait Baha	11 ans	Masculin	Rural	+	-	-	Céphalosporines	Guéri
26	Tanger-Tétouan	Chefchaouen	3 ans	Masculin	Rural	+	-	-	Céphalosporines	Guéri
27	Grand-Casa	Ain Seba	6 mois	Masculin	Urbain	+	-	-	Céphalosporines	Guéri
28	Grand-Casa	Ain Chok	2 ans	Féminin	Urbain	+	+	+	Céphalosporines	Guéri

Tableau 3 : Cas de méningite à méningocoque W135 notifié au Maroc au cours de l'année 2009 selon le centre national d'épidémiologie à Rabat.

N° de cas	Région	Province	Age	Sexe	Milieu	Diagnostic au laboratoire			Traitement	Issue de malade
						Culture de LCR	Antigène soluble	hémoculture		
1	Tanger-Tétouan	Tétouan	4 ans	Masculin	Rural	-	+	-	Ampicilline	Décédé
2	Région de l'Oriental	Taourirt	6 ans	Masculin	Rural	+	+	-	Céphalosporines	-
3	Marrakech-Tensift	Marrakech	4 ans	Féminin	-	+	+	-	Céphalosporines	-
4	Meknès-Tafilalet	Khénifra	25 ans	Féminin	Rural	-	+	-	Céphalosporines	-
5	Doukkala-Abda	El Jadida	1 an	Masculin	Rural	+	-	-	Céphalosporines	-
6	Grand-Casa	Casablanca-Anfa	4 mois	Masculin	Urbain	+	-	-	Céphalosporines	-

2.5. Facteurs de risque ou facteurs favorisants:

- **Les injections para-rachidiennes, et les ponctions péri- ou intrarachidiennes :**

Toute manoeuvre médicale invasive intrarachidienne peut constituer un facteur de risque de survenue de méningites bactériennes par rupture de la barrière cutanée, voire de celle méningée, et par inoculation directe d'un pathogène dans l'espace péri-dural ou intrarachidien. Pour autant, les complications infectieuses de ces manoeuvres sont rares. Elles sont systématiquement associées aux soins. La prévention de ces MB (méningite bactérienne) paraît simple : désinfection chirurgicale de la peau du patient, lavage chirurgical des mains, port de gants stériles et masque de protection pour l'opérateur [18].

- Facteurs immunologiques et maladies chroniques sous-jacentes :

La survenue d'une infection à méningocoque favorisée par l'existence d'une immunodépression (infection par le VIH, personne âgée, corticothérapie, hémopathie, maladie de système). Les personnes souffrant d'un déficit de l'immunité humorale médiée par le complément ont plus de risque de développer une infection à méningocoque. L'asplénisme, le déficit en properdine, ou certains polymorphismes du gène du TNF α sont des facteurs favorisants. Le risque de méningococcémie est plus élevé chez les patients exposés au tabac et lors d'infections virales pharyngées, probablement par altération de la barrière muqueuse du nasopharynx [11].

Le diabète est reconnu comme un facteur majorant le risque infectieux en général.

De même, l'éthylisme chronique et la cirrhose sont considérés comme des états d'immunodépression favorisant la survenue d'infections bactériennes [18].

- Facteurs génétiques prédisposant aux méningites à méningocoque :

Plusieurs polymorphismes génétiques ont été associés à un risque accru d'infection à méningocoque. Les plus connus concernent des anomalies touchant le complément qui semble particulièrement exposer au risque d'infection invasive à méningocoque.

Le déficit en properdine, facteur stabilisant la C3 convertase, a été l'un des premiers déficits en fraction du complément considéré comme facteur de risque d'infection à méningocoque.

Les déficits des portions tardives du complément (C5–C9) exposent également les patients à un risque majoré de survenue d'infections à

méningocoque. Il faut enfin noter que les déficits en complément semblent particulièrement exposer au risque de méningites à méningocoques de sérogroupes inhabituels : Y, W135, X, Z.

Certains variants du gène codant pour les *mannose-binding lectine* (MBL) sont également impliqués. Certains polymorphismes des FcγR sont parfois cités comme facteur de risque de survenue d'infection invasive à méningocoque (Ces molécules appartiennent à une famille de récepteurs qui fixent la partie Fc des immunoglobulines G et qui sont donc impliqués dans la phagocytose des pathogènes médiées par les IgG).

Certaines anomalies de la coagulation sont également parfois associées à une gravité accrue des infections à méningocoque. Il a notamment été montré qu'il semblait exister une concentration sanguine de *plasminogen activator inhibitor type-1* (PAI-1) deux fois plus élevée chez les patients décédés d'une infection à méningocoque que chez les survivants.

Enfin, il semble exister un impact du polymorphisme de l'IL-1 ou de son récepteur sur le pronostic des infections à méningocoques.

Dans tous les cas et de façon non spécifique, la recherche de diabète (glycémie à jeun) et d'une cirrhose (interrogatoire et examen clinique) doit être réalisée [18].

3. Physiopathologie :

3.1. Étapes initiales :

La colonisation de la muqueuse rhinopharyngée est la première étape du processus complexe qui va aboutir au passage sanguin du méningocoque puis à l'envahissement des espaces méningés. Les pili du méningocoque jouent un rôle

majeur dans l'attachement aux cellules épithéliales de la muqueuse rhinopharyngée par la molécule de surface CD46.

Dans la circulation sanguine, le méningocoque est capable d'échapper aux cellules phagocytaires et à l'action du complément grâce à la capsule qui empêche la phagocytose.

Pour échapper aux défenses de l'hôte, le méningocoque masque ses antigènes immunogènes avec des protéines de l'hôte (fibronectine, collagène, ...) et module l'expression des antigènes de surface ce qui constitue un facteur supplémentaire d'inefficacité des réponses anti-infectieuses spécifiques. La fixation de transferrine et de lactoferrine de l'hôte et l'expression de récepteurs spécifiques de type sidérophores permet la captation du fer circulant ce qui concourt à la survie du méningocoque dans la circulation sanguine [4].

3.2. Atteinte des espaces méningés :

La barrière hémato-méningée (BHM) est composée de deux structures distinctes. La première, constituée par l'endothélium des capillaires méningés, est caractérisée par l'existence de jonctions serrées entre les cellules endothéliales, La seconde structure est représentée par les plexus choroïdes, lieux de synthèse du LCR [13].

Les études chez l'animal et les résultats comparés des prélèvements chez les malades ont montré que la bactériémie préexiste à toute forme invasive d'infection à méningocoque. Une fois dans la circulation sanguine, le méningocoque envahit les espaces méningés soit au niveau des capillaires méningés soit au niveau des plexus choroïdes, probablement par rupture des jonctions serrées. Une fois parvenue dans le LCR, le méningocoque peut s'y

développer sans rencontrer d'obstacle majeur en raison de la quantité très faible, en situation normale, des cellules phagocytaires et des autres facteurs de défense.

Le déclenchement des phénomènes inflammatoires locaux est sous la dépendance quasiexclusive de l'endotoxine comme cela a été démontré lors de l'injection intra-cisternale chez l'animal de LPS du méningocoque. Les polynucléaires recrutés dans le LCR vont accentuer les phénomènes inflammatoires aboutissant à la production d'un oedème méningé, à l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée facilitant le passage ultérieur des bactéries. Les phénomènes inflammatoires vasculaires peuvent s'accompagner de thromboses vasculaires qui, associées à l'hypertension intracrânienne (HTIC), vont concourir à la création de lésions cérébrales [4].

3.3. Purpura fulminans méningococcémique (PFM) :

La survenue d'un choc septique est liée à l'action conjuguée de la fuite liquidienne au travers des capillaires, de la vasoplégie, de l'incompétence myocardique et de la formation de microthrombi. Comme au cours des autres infections septicémiques liées aux bactéries à Gram négatif, c'est l'endotoxine du méningocoque qui est à l'origine de l'activation des cascades inflammatoires (complément, bradykinine, cytokines pro-inflammatoires) et de la coagulation [facteur contact (FXII), facteur tissulaire (FT), activateur tissulaire du plasminogène). Le résultat global est un état d'hypercoagulabilité avec coagulation intra-vasculaire aiguë disséminée (CIVD) et constitution de thromboses microvasculaires à l'origine d'une souffrance tissulaire et d'une défaillance multiviscérale. Il existe une corrélation entre le nombre des bactéries

circulantes, la quantité d'endotoxine libérée et la gravité du tableau clinique. La libération de l'endotoxine se fait pour certaines souches de méningocoque, de façon brutale, par relargage de fragments de membranes externes (« blebbing »). Ces souches sont associées au PFM alors que les souches à faible pouvoir de libération de LPS sont isolées de patients porteurs de méningites, de méningococcémies chroniques et de portages rhinopharyngés simples. En plus de ces différences de virulence des souches, le polymorphisme de certains gènes impliqués dans la réponse inflammatoire et la cascade de la coagulation influence le type et la gravité des infections méningococciques.

Les dysfonctions myocardiques participent à la pérennisation de l'hypotension et sont liées à l'action conjuguée des microthrombi intravasculaires et de l'effet dépresseur de l'IL-1 et du TNF.

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que la survenue de la CIVD au cours de l'état de choc endotoxinique était liée à un déficit acquis en antithrombine III (AT) et en protéine C (PC). La diminution de l'AT circulante et de sa demi-vie serait liée à des causes multiples faisant intervenir une baisse de sa production, sa consommation par création de complexes avec les facteurs engagés dans la cascade de la coagulation. L'hypothèse du rôle majeur du déficit acquis en PC au cours du PFM émise par Powars a été confirmée par des travaux cliniques établissant une étroite relation entre l'intensité du déficit en PC et la survenue d'un PFM au cours des infections à méningocoque [4].

3.4. Transmissibilité et virulence de *N. meningitidis* :

La transmissibilité de *N meningitidis* est sa capacité à se transmettre d'un hôte à un autre indépendamment de sa capacité à provoquer une infection invasive. La virulence de *N meningitidis* est définie par sa capacité à coloniser

l'hôte puis à provoquer la bactériémie. Les éléments responsables d'infections invasives et de leur expansion épidémique sont multifactoriels. Cependant, différents facteurs liés à l'hôte, à l'environnement et à la souche bactérienne sont incriminés. Les facteurs de prédisposition de l'hôte incluent l'immunoimmaturité du nouveau-né, l'immunosénescence, l'immunodéficience acquise après une infection respiratoire (syndromes grippaux), les déficits homozygotes en complément et properdine, les déficits en IgG, etc.. L'association entre certains facteurs de l'environnement et les épidémies de méningite est connue dans la ceinture africaine de la méningite cérébrospinale. Ces épidémies surviennent pendant la saison sèche lorsque souffle le vent de sable, l'harmattan, qui favoriserait l'infection respiratoire en créant des érosions des muqueuses respiratoires. La densité des populations et la promiscuité (rassemblements) sont également incriminées. Les facteurs bactériens sont dominés par l'acquisition de souches de méningocoques de génotypes particuliers, constituant les complexes clonaux épidémiques majeurs, par une population immunologiquement naïve [6].

3.5. Modulation et régulation des facteurs de virulence et de transmissibilité du méningocoque :

Deux facteurs de virulence majeurs dominant la pathogénie des méningococcies, les pili et la capsule qui influencent également la transmissibilité. En effet, ces structures de surface sont nécessaires à la colonisation et la survie extracellulaire, mais créent un empêchement stérique lors du processus d'invasion cellulaire et de translocation transépithéliale et transendothéliale. La persistance des pili et de la capsule favoriserait le détachement des bactéries extracellulaires et leur transmissibilité. La régulation

transcriptionnelle de l'expression de ces structures est un mécanisme essentiel dans la virulence– transmissibilité de *N meningitidis*. L'adhésion de *N meningitidis* aux cellules déclenche un échange de signaux moléculaires entre la bactérie et la cellule, activant la régulation en cascade de gènes bactériens impliqués dans l'adhésion et dans l'invasion [6].

3.6. Variabilité génétique chez *N. meningitidis* :

Les transferts horizontaux d'ADN, par transformation et recombinaison, influencent l'évolution de la virulence– transmissibilité des souches invasives, par la génération de deux types de variants. Les variants à court terme représentent, au sein d'un même génotype, des souches portant une mutation sur un épitope antigénique, qui leur confère temporairement un avantage sélectif d'échappement à l'immunité de l'hôte. Les variants à long terme correspondent à l'émergence et à l'expansion d'un nouveau clone épidémique. Celui-ci peut apparaître à la suite du remplacement d'une population bactérienne d'un sérotype donné par une autre population d'un sérotype différent, souvent génétiquement distinct. Ou bien, il peut résulter d'une commutation de sérotype, par remplacement du gène *siaD* codant la spécificité de capsule d'une souche épidémique, au sein du même complexe clonal [6].

4. Clinique :

Chez le nourrisson comme chez l'enfant, il y a en fait deux modes de présentation clinique:

- le premier se développe insidieusement sur quelques heures, voire jours et correspond souvent à la symptomatologie clinique de méningite;

- le second évolue de façon fulminante et est dominé par un état de choc septique rapidement associé à un purpura ecchymotique ou nécrotique extensif qui est l'apanage, d'ailleurs non exclusif, des infections à *Neisseria meningitidis* [14].

Classiquement, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant, il existe, de façon plus ou moins complète, les signes suivants :

- des signes d'infection (fièvre, frissons) ;
- un syndrome méningé comportant des signes fonctionnels :
 - Céphalées, classiquement en casque, douleurs cervicales, nausées et vomissements en jet, photophobie,
 - Signes physiques comportant la raideur méningée, avec raideur nucale à la flexion nucale mais pas lors de sa rotation (sauf cause locale associée type arthrose, spondylodiscite.)
 - Signe de Brudzinski : en décubitus dorsal, à la flexion de la nuque, le patient fléchit les genoux et les cuisses,
 - Signe de Kernig : initialement décrit chez le patient assis, il est recherché aujourd'hui chez un patient en décubitus dorsal : les genoux et hanches fléchis sont mis en extension conduisant à une résistance et des douleurs lombaires et à la face postérieure des membres inférieurs ;
- parfois des troubles de la conscience ou du comportement, des convulsions, un déficit sensitivo-moteur, faisant plutôt parler de méningo-encéphalite ;
- éventuellement un purpura.

Enfin, de nouveaux signes fonctionnels et physiques ont été identifiés, dans une grande étude prospective, chez des enfants et des adolescents atteints de méningococcémies et de méningites à méningocoques, à savoir des douleurs dans les membres inférieurs, ainsi que des signes plus usuels de sepsis (froideur des extrémités, cyanose, une pâleur). Là également, ces signes paraissent peu spécifiques. Ils apparaissent une quinzaine d'heures avant les signes classiques (raideur nucale, fontanelle bombante, photophobie, rash) [15].

Chez le nourrisson, les symptômes et les signes cliniques de méningite sont souvent frustrés et peu spécifiques, rendant difficile un diagnostic qui repose finalement sur l'analyse du LCR. La fièvre est présente chez approximativement une moitié des nourrissons. Les signes digestifs sont fréquents et trompeurs, à type de refus alimentaire, de vomissements ou de diarrhée qui évoqueraient plus volontiers une gastro-entérite virale. Environ un tiers des nourrissons sont irritables, avec parfois une léthargie ou une hypotonie qu'il est parfois malaisé d'identifier chez un nourrisson craintif ou inconsolable, une mauvaise prise des biberons, une anomalie des pleurs ou des cris en particulier quand on le prend dans les bras (hyperesthésie), teint pâle ou blafard, des troubles de conscience, des convulsions. Des convulsions surviendraient chez 20 à 30% des nourrissons avec méningite. Mais, celles-ci doivent être distinguées des convulsions fébriles simples, généralement d'une durée brève inférieure à dix minutes, survenant entre les âges de six mois et de six ans, sans anomalies neurologiques au décours, tandis que des antécédents familiaux sont retrouvés dans environ 25% des cas et qui ne nécessitent pas de PL. Dans une série d'états de mal convulsif observés chez l'enfant, alors que 57% ne présentaient que des convulsions fébriles prolongées, 12% des enfants avec un état de mal convulsif fébrile

avaient une méningite bactérienne. Aussi, la prudence est de pratiquer une PL devant tout état de mal convulsif prolongé afin de débiter sans retard une antibiothérapie probabiliste. Une fontanelle bombante serait observée dans un tiers des cas. Du fait d'une fontanelle antérieure ouverte et de sutures crâniennes flexibles parce que non encore soudées, le risque d'engagement cérébral après PL est excessivement rare chez le nourrisson ; point n'est donc nécessaire de réaliser un scanner cérébral avant la PL qui ne pourrait que retarder la mise en œuvre d'un traitement antibiotique urgent. Les classiques raideurs de nuque et signes de Kernig ou Brudzinski sont rarement présents à cet âge. En revanche, une flexion excessive de la nuque et du tronc au cours de la procédure peut être responsable d'hypoxémie et de bradycardie, d'où la précaution de monitorer la fréquence cardiaque et la saturation pulsée en oxygène pendant la procédure et de disposer d'un ventilateur manuel muni d'un masque facial adapté relié à un débit-litre d'oxygène en cas de besoin. Un syndrome hémorragique clinique comme un purpura fébrile extensif ou des antécédents hémorragiques doivent faire reporter la PL, après que l'hémodynamique ait été stabilisée par remplissage vasculaire et/ou vasopresseurs et une antibiothérapie probabiliste débutée sans retard ou qu'une thrombopénie sévère ($< 20\ 000$ par millimètres cube) ait été corrigée par transfusion plaquettaire [14-16].

Il faut aussi évaluer la coexistence de signes associés d'infection :

- des voies respiratoires hautes (otite moyenne aiguë) ;
- ou basse (foyer pulmonaire) [13].

Au total, aucun de ces signes n'apparaît très constant en cas de méningite bactérienne. Leur absence n'exclut donc en rien le diagnostic. Leur présence,

associé à de la fièvre et/ou à un syndrome inflammatoire biologique, impose en revanche la réalisation d'une PL à la recherche d'une méningite [17].

Tableau 4 : Fréquence (%) des signes cliniques en fonction de l'âge lors de pathologie à méningocoques avant hospitalisation (d'après Thompson) [15].

	< 1 an (%)	1-4 ans (%)	5-14 ans(%)	15-16 ans (%)
<i>Signes précoces</i>				
Douleur jambes	5,1	30,6	62,4	53,3
Soif	3,4	6,4	11,4	12,6
Diarrhée	9,9	7,8	3,1	5,5
Pâleur	20,6	16,8	18,5	19
Dyspnée	16,2	9,7	7,1	12,1
Mains/pieds froids	44	46,7	34,9	44,4
<i>Signes classiques</i>				
Rash	42,3	64,2	69,8	65,9
Raideur nucale	15,5	28,1	45,9	52,9
Photophobie	24,5	24,1	26,4	35,5
Fontanelle bombante	11,5	-	-	-

Les localisations extra-méningées: [11]

Les localisations extra-méningées isolées du méningocoque sont rares et habituellement rapportées sous la forme de cas cliniques isolés.

On distingue 3 types d'atteintes extra-méningées : les atteintes infectieuses focales primitives isolées (prélèvement local purulent, avec culture positive, sans signe systémique d'infection), les atteintes infectieuses focales associées à une dissémination hémotogène du méningocoque (prélèvement local purulent avec culture positive et bactériémie), les atteintes réactionnelles (prélèvement

local séreux, stérile). Les atteintes réactionnelles sont immunoallergiques, avec la présence de complexes immuns circulants associés à une consommation du complément (C5–9), ce qui renforce l'hypothèse d'un mécanisme d'hypersensibilité. Elles sont plus rares chez l'enfant, probablement du fait de l'immaturation du système immunitaire et de la nécessité d'une exposition antérieure. Elles surviennent de façon retardée (6 à 16 jours après le début de l'infection), alors que l'infection à méningocoque évolue favorablement sous antibiotiques, et ne répondent qu'aux traitements anti-inflammatoires. Elles touchent le péricarde, les articulations, le poumon, la plèvre ou la peau. Elles peuvent être récidivantes.

Les localisations extra-méningées les plus fréquemment décrites sont les bactériémies (5 à 20% des cas) et les pneumopathies (5 à 15%). Le diagnostic de pneumopathie à méningocoque est sujet à controverse car les crachats peuvent être contaminés par un portage pharyngé simple. Les pneumopathies à *N meningitidis* touchent une population âgée de plus de 40 ans. Le sérotype Y est le plus souvent en cause.

Les autres localisations sont rares et variées. Elles peuvent être oculaires (panophtalmie, endophtalmie, conjonctivite purulente), cardiaques (endocardite, péricardite, myocardite, troubles de la conduction), rhumatologiques (arthrite septique ou réactionnelle, ostéomyélite), urogénitales et digestives (urétrite, péritonite, ascite), ou cutanées [11].

5. Diagnostic:

Le diagnostic microbiologique repose essentiellement sur l'examen direct (cytologie et Gram) et la culture du liquide céphalorachidien. Il faut insister sur l'importance des renseignements cliniques, vraiment indispensables au traitement correct du LCR au laboratoire, notamment l'âge, le tableau clinique (purpura, otite, immunodépression. . .), le contexte épidémiologique (origine, voyage, cas de méningite connu dans l'entourage), le statut vaccinal, le traitement antibiotique éventuel. La recherche d'antigènes solubles et d'ADN bactérien est utile en cas de cultures négatives, liées soit à la fragilité de la bactérie, soit à une antibiothérapie précoce, instaurée avant la ponction lombaire. Certains tests de détection de résistance aux antibiotiques font partie du diagnostic.

Hémocultures, prélèvements sanguins, biopsies cutanées peuvent également contribuer au diagnostic [19].

A/ Diagnostic biologique du LCR :

1. Phase pré-analytique :

Recueilli avec une asepsie rigoureuse par ponction lombaire, le LCR doit être acheminé rapidement (moins de 30 minutes) au laboratoire, en raison de la lyse des polynucléaires (jusqu'à 50% en deux heures), et à l'abri du froid, en raison de la fragilité du méningocoque. Un recueil dans trois tubes stériles (0,5–1 ml par tube) numérotés 1, 2, 3, destinés à l'examen biochimique, cytologique et bactériologique, permet de différencier entre piqûre vasculaire et hémorragie méningée [19].

L'interprétation des résultats d'un LCR est un outil indispensable pour le diagnostic d'un grand nombre de pathologies neurologiques. De nombreuses mesures sont réalisables à partir de cet échantillon, néanmoins tous les tests ne sont pas systématiquement réalisés et dépendent, d'une part, du volume recueilli et, d'autre part, de l'orientation clinique. Il est clair que la probabilité de détecter et d'isoler un germe dépend du volume utilisé pour l'analyse. La confrontation des données bactériologiques, biochimiques et cytologiques du LCR permet de définir des syndromes biologiques cohérents [20].

2. Aspect du LCR :

Le LCR normal est clair, classiquement « eau de roche ». Diverses étiologies entraînent des modifications de son aspect, il peut apparaître hémorragique (l'hémorragie méningée est différenciée de la piqûre vasculaire lors du prélèvement si l'on a réalisé les 3 tubes), xanthochromique ou encore trouble. L'aspect trouble du LCR est directement lié à l'hyperleucocytose présente dans le LCR, ce trouble apparaissant dès la présence de 200 globules blancs par millimètre cube. Il est assez rare de retrouver dans les données de la littérature des précisions concernant l'aspect du LCR. Dans l'étude de Puspongoro et al, sur les 11 cas de méningites bactériennes prouvées, huit LCR ont un aspect trouble [20].

3. Cytologie du LCR :

Un LCR normal est dépourvu d'éléments figurés ($< 5/\text{mm}^3$ chez l'adulte et $< 20/\text{mm}^3$ chez le nouveau-né) et la réaction cellulaire observée lors des méningites bactériennes est secondaire à l'infection [20].

La numération des éléments cellulaires, réalisée sur une cellule de Malassez, montre un nombre de leucocytes supérieur à dix éléments par millimètre cube, généralement plus de 1000 éléments par millimètre cube. La formule leucocytaire est réalisée sur le culot de centrifugation (idéalement cyto-centrifugation sur cytopspin, réalisée maintenant par la majorité des laboratoires), après coloration de May-Grünwald-Giemsa [19].

Classiquement, une méningite purulente se définit par la présence de 500 éléments par mm³ à prédominance de polynucléaires neutrophiles plus ou moins altérés.

En cas de ponction lombaire traumatique avec effraction sanguine, une augmentation artificielle des leucocytes est observée. Cette augmentation est évaluée à un leucocyte pour 500 à 1000 globules rouges par millimètre cube (valable si la leucocytose sanguine n'est pas trop perturbée).

Dans l'étude de La Scolea et al, les auteurs montrent une corrélation entre le nombre de polynucléaires neutrophiles et l'inoculum bactérien, 67% des LCR avec une cellularité importante ont un inoculum bactérien supérieur à 10³ CFU/mL ($p < 0,01$). De même, lorsque le nombre de CFU/mL est inférieur à 10³CFU/mL, les polynucléaires neutrophiles sont rarement vus à l'examen microscopique du LCR. Néanmoins, il existe des faux négatifs avec des inoculums bactériens élevés sans polynucléaires dans le LCR [29]. En effet, la formule cytologique d'une méningite bactérienne traitée précocement par antibiotiques devient en fonction du temps panachée, voire lymphocytaire. Il n'est pas rare dans le cas des méningites à méningocoque d'avoir une cytologie lymphocytaire lorsque la PL est réalisée précocement (au début de la maladie). De même, de nombreuses méningites bactériennes peuvent se présenter avec un

LCR normal si la PL est réalisée très précocement [20], ou après l'administration parentérale d'antibiotiques (méningites « décapitées »), particulièrement lors de méningites à méningocoques traitées par une céphalosporine de troisième génération. Ainsi, sur neuf méningites à méningocoque, l'administration intraveineuse d'une céphalosporine de troisième génération (≥ 50 mg/kg) a négativé le LCR en moins de deux heures dans tous les cas [21]. Par ailleurs, environ 10% des méningites bactériennes à méningocoques peuvent se présenter avec un LCR « normal ». [20]

On considère habituellement en effet qu'un LCR strictement normal élimine une méningite bactérienne en évolution.

En outre, un LCR normal prélevé très précocement n'éliminant pas formellement une authentique méningite bactérienne, on ne doit pas hésiter à répéter la ponction lombaire si le diagnostic de méningite bactérienne reste cliniquement possible [21].

4. Biochimie :

4.1. Glycorachie :

Une hypo-glycorachie est observée graduellement (la normale étant de 0,5g/L) et le rapport glycorachie/glycémie $< 0,23$, le glucose du LCR étant consommé par les bactéries [8].

4.2. Protéïnorachie :

Une hyper-protéïnorachie, souvent supérieure à 1g/L (la normale étant 0,3-0,5g/L), reflète l'inflammation méningée avec extravasation des protéines plasmatiques [8].

5. Examen direct :

5.1. Coloration de Gram :

La coloration de Gram est rapide, simple, fiable et elle ne coûte presque rien [20].

La coloration de Gram effectuée sur le frottis de LCR (également après centrifugation sur cytopspin) permet d'évoquer l'espèce bactérienne en cause : diplocoques à Gram négatif orientant vers un méningocoque. La sensibilité de l'examen direct après coloration de Gram est assez faible, liée à l'espèce bactérienne, ainsi qu'à la richesse en bactéries dans le LCR : constamment positif seulement à partir de 10^5 unités formant colonies (UFC)/ml [19].

Il est généralement admis qu'un inoculum d'au moins 10^5 bactéries/ mL est nécessaire pour être visible par la coloration de Gram. Les auteurs montrent que la sensibilité du Gram par rapport aux LCR avec cultures positives est de 76,2% pour *N. meningitidis*. Dans l'étude de Tunkel et al , la sensibilité du Gram est de 75% pour les LCR prélevés avant traitement et elle est inférieure à 50% pour les LCR prélevés après traitement [20].

5.2. Acridine orange :

Une coloration à l'orange acridine permettrait d'améliorer la sensibilité, mais elle n'est pas de pratique courante [19].

6. Méthodes de détection de composants bactériens :

6.1 Agglutination latex : La détection d'antigènes solubles :

6.1.1. Technique classique :

La détection d'antigènes solubles bactériens dans le LCR est un examen simple d'exécution et d'interprétation, il est rapide, est précieuse lorsqu'une antibiothérapie est déjà instaurée, inhibant la culture [19, 20].

Un des intérêts majeur de ce test est de pouvoir diagnostiquer précocement dans les cas de méningites à méningocoque, le sérotype et permettre ainsi de débiter rapidement une vaccination des sujets proches s'il est couvert par le vaccin. Néanmoins, il existe de faux positif et un test d'agglutination au latex négatif n'exclut pas une méningite bactérienne. Ce test repose sur l'agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps spécifiques à partir de sérum ou d'urine mais pour la confirmation diagnostic de méningite, l'antigène bactérien doit être détecté dans le LCR [20].

La sensibilité de cet examen est cependant assez faible : lorsqu'on n'observe pas de bactéries à l'examen direct, la recherche d'antigènes solubles est très souvent négative, Pour le méningocoque, la performance des réactifs agglutinants (détection des antigènes polysaccharidiques capsulaires) est variable selon le sérotype en cause, les résultats sont très décevants ; ils sont un peu meilleurs pour les groupes C, W135 et Y, respectivement 28%, 3% et 3% des isolats. La recherche d'antigènes solubles est théoriquement indépendante de l'antibiothérapie, mais si le patient a reçu des antibiotiques depuis plus de 24 heures, elle serait plus souvent positive dans l'urine que dans le LCR ou le sérum [19].

6.1.2. Technique sensibilisée par l'utilisation d'ultrasons :

Afin d'augmenter la sensibilité des tests d'agglutination des particules de latex, une nouvelle approche a été développée en utilisant des ultrasons. En effet, il a été démontré que l'utilisation des ultrasons augmente les interactions entre les antigènes bactériens et les anticorps fixés sur les billes facilitant les contacts entre les particules. Par cette technique, les seuils de sensibilité sont augmentés d'un facteur 16 à 128. Par ailleurs, cette technique n'augmente pas les réactions non spécifiques [20].

6.2. Immunochromatographie (ICT) :

Récemment, un test similaire au test Binax a été développé pour le diagnostic du méningocoque (RDT : Rapid Diagnostic Test). Deux immunochromatographies en duplex permettent de détecter les sérogroupes A, W135 et Y (RDT1), d'une part, et les sérogroupes C et Y, d'autre part, (RDT2). Chanteau et al, ont évalué ce test à partir de souches de références mais aussi à partir d'échantillons de LCR. Ces résultats doivent être confirmés par des études complémentaires sur des échantillons plus importants, notamment avec d'autres sérogroupes et à partir de prélèvements de nature différentes (urine, sérum) [20].

7. Culture :

La mise en culture du LCR reste l'examen biologique de référence pour le diagnostic de méningite bactérienne. La culture affirme le diagnostic, identifie l'agent étiologique, étudie sa sensibilité aux antibiotiques ce qui permet d'adapter secondairement le traitement en fonction de la sensibilité observée. Malheureusement, les résultats de cet examen ne sont pas immédiats nécessitant 24 à 48 heures parfois plus. Il est, par ailleurs, difficile d'appréhender la

sensibilité de ce test. En effet, la prise d'antibiotique avant la réalisation de la ponction lombaire justifiée et légale dans certaines formes cliniques, les délais d'acheminement du prélèvement au laboratoire incompatible avec la survie du méningocoque particulièrement fragile, l'inoculum bactérien très faible sont autant de raisons pouvant expliquer une culture négative. Néanmoins, cette technique demeure le gold standard pour le diagnostic de méningites bactériennes [20].

La culture doit être réalisée dans les plus brefs délais sur milieux enrichis (gélose au sang cuit ou gélose supplémentée). la culture est réalisée à 37 °C, en atmosphère humide enrichie avec 5 à 10% de CO₂ [8].

Les milieux sont examinés chaque jour et cela pendant cinq jours dans la plupart des cas [20].

Les colonies, visibles après 18h, sont grisâtres, lisses, à bords réguliers et d'un diamètre de 1 à 2 mm.

Pour les produits polymicrobiens, les milieux sélectifs (par l'adjonction de certains antibiotiques) sont utilisés après la primoculture .Le mélange inhibiteur VCF (vancomycine, colisitine et fungisone) est souvent utilisé pour rendre le milieu sélectif pour le méningocoque [8].

Un bouillon d'enrichissement peut également être ensemencé, avec pour intérêt supplémentaire de diluer un éventuel antibiotique administré avant la ponction lombaire.

Si le volume de LCR est suffisant, une culture quantitative peut être effectuée, par dilution du LCR à 10⁻², 10⁻⁴ et 10⁻⁶, suivie de l'ensemencement de trois géloses. La numération des colonies est alors réalisée et rapportée à la

dilution, puis exprimée en nombre d'UFC/ml de LCR. Les concentrations bactériennes les plus élevées sont observées chez l'enfant de moins de trois mois. Un taux bactérien élevé ($\geq 10^9$ UFC/ml) pourrait expliquer un délai plus long de stérilisation du LCR et un risque plus élevé de séquelles [19].

8. Identification de *N meningitidis*:

L'identification de l'agent pathogène est orientée par l'examen direct après coloration de Gram, par l'aspect des colonies sur milieu usuel ou chromogène et par des tests simples et classiques d'identification biochimique (système API NH: fermentation de glucose, de maltose, présence de gamma-glutamyl transférase ...).

9. Etude de la sensibilité de *N meningitidis* aux antibiotiques :

L'obtention d'une bactérie isolée en culture pure permet non seulement d'affirmer le diagnostic en identifiant l'agent responsable mais aussi d'étudier la sensibilité de ce dernier aux antibiotiques. Dans le cas des méningites d'origine bactérienne, la réalisation de l'antibiogramme est indispensable. La méthode utilisée doit être parfaitement standardisée (inoculum, milieux, température et durée d'incubation, etc). Il est grandement conseillé de suivre les recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM). L'antibiogramme se propose de fournir pour une souche isolée suspectée être responsable de la pathologie donnée, une catégorisation clinique exprimée classiquement en sensible, intermédiaire ou résistant. Pour effectuer cette catégorisation, il est essentiel de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou les diamètres de zones d'inhibition. La confrontation de cette CMI à des concentrations critiques permet la catégorisation en trois classes. Cette catégorisation clinique est un guide

essentiel pour la prise en charge thérapeutique. Il existe de nombreuses techniques permettant d'obtenir les CMI pour une souche donnée. La réalisation technique de la caractérisation des CMI (par diffusion, en milieu liquide, avec des automates, par E-test, etc) en fonction du germe isolé sort du cadre de ce chapitre, une fois encore, il est grandement conseillé de se reporter au guide du CA-SFM. En cas d'infection sévère, la détermination précise des CMI est justifiée pour les antibiotiques dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique comme par exemple l'amoxicilline, le céfuroxime, le céfotaxime, la ceftriaxone, etc. Bien que la méthode de référence pour la détermination des CMI soit la dilution en milieu gélosé de Mueller-Hinton additionné de 5% de sang de cheval, il est pour des raisons pratiques recommandé d'utiliser des bandelettes imprégnées d'un gradient de concentrations d'antibiotiques (Etest ®). Cette technique rapide et simple est largement utilisée en pratique quotidienne mais de par son coût assez élevé, elle reste réservée aux infections sévères, aux échecs thérapeutiques ou à certains cas particuliers [20].

Le milieu consensus pour cette étude est le milieu de Mueller-Hinton additionné de sang de mouton à 5% et coulé en boîtes carrées 12 x 12 cm à raison de 80 ml par boîte. En effet, l'utilisation de ce milieu a permis une bonne corrélation dans une étude comparative récemment réalisée entre différents laboratoires européens.

Les boîtes sontensemencées par un inoculum bactérien ajusté à 10^8 unités-formant-colonie/ml, équivalent à 1 unité MacFarland, et aussitôt étalé par inondation sur la gélose. Les disques d'antibiotiques et les bandelettes E-test sont déposés sur la boîte à l'aide du distributeur adapté ou à l'aide d'une pince

métallique stérile. Les boîtes sont incubées en position inversée pendant 24h à 37°C sous 5% de CO₂ avant la lecture des résultats [8].

Il existe une très bonne corrélation entre les résultats obtenus avec les E-test® et la technique de référence [20].

B/ Diagnostic moléculaire de *N meningitidis* :

L'antibiothérapie précoce en cas de suspicion de méningococcie rend difficile l'isolement de *N meningitidis*.

Des méthodes moléculaires pour le diagnostic bactérien sans culture ont donc été développées. Elles utilisent essentiellement la technique de l'amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Ces méthodes de diagnostic sans culture bactérienne ne doivent en aucun cas remplacer l'isolement de la bactérie lorsque cela est possible, car celui-ci est essentiel pour établir l'antibiogramme complet, ainsi que des typages moléculaires extensifs sur le génome bactérien.

Le diagnostic moléculaire doit remplir les mêmes objectifs du diagnostic de *N meningitidis* mentionnés plus haut : l'identification par la détection de l'ADN de *N meningitidis*, la prédiction du sérotype (génogroupage), la prédiction de la susceptibilité aux antibiotiques et le typage des souches.

1. Préparation des prélèvements biologiques :

L'ADN du méningocoque peut être recherché dans un site stérile tel que le liquide céphalorachidien (LCR), le sang, le sérum, le liquide pleural, le liquide péricardique ou le liquide articulaire. Le souci majeur de la PCR est le risque de contamination par l'ADN exogène. Les réactions doivent être pratiquées sur des prélèvements exclusivement réservés à la PCR. Cela exige donc un «tube PCR » de chaque type de prélèvement.

Les procédures recommandées sont les suivantes.

- Il est recommandé avant d'ensemencer les milieux de culture pour la recherche de *N. meningitidis* de conserver une aliquote ($\geq 200 \mu\text{L}$) du produit pathologique prélevé, à -20°C «tube PCR », jusqu'au résultat de la culture. En cas d'échec de celle-ci, il sera alors possible de rattraper le diagnostic étiologique par PCR.
- Le LCR, ainsi que d'autres fluides biologiques, tels que liquide de ponction articulaire ou péricardique ($\geq 200 \mu\text{L}$) doivent être placés dans un tube stérile en plastique de 5mL, à capuchon étanche, et ne doivent pas avoir été manipulés (contaminés).
- Les prélèvements sanguins (2ml) doivent être recueillis dans un tube sec stérile sans anticoagulant et ne doivent pas avoir été manipulés (contaminés).
- Les produits pathologiques doivent être prélevés le plus vite possible après l'antibiothérapie instaurée en urgence. Afin d'augmenter les chances de détecter l'ADN du méningocoque, il ne faut pas, en général, dépasser 18 h d'antibiothérapie.

- La réaction est généralement pratiquée directement sur le surnageant du prélèvement après un cycle de congélation/ébullition suivi d'une centrifugation. Le seuil de détection varie selon les études, mais il est de l'ordre de plusieurs dizaines de génomes bactériens par millilitre. Des substances inhibitrices de la PCR peuvent être présentes dans les prélèvements. Une étape de purification des acides nucléiques permet alors de contourner cette inhibition et d'augmenter ainsi la sensibilité de la méthode.

2. Identification de *N meningitidis* par PCR:

Deux stratégies peuvent être utilisées.

2.1. Une stratégie universelle :

Elle procède de l'amplification des gènes codant pour l'ARN ribosomal 16S et 23S. Des amorces (oligonucléotides) universelles sont désignées et permettent la détection de l'ADN bactérien dans le prélèvement biologique. Ces amorces correspondent à des régions conservées (universelles) dans le gène de l'ARNr 16S. En suite, des amorces spécifiques de *N meningitidis* sont utilisées pour l'identification de cette espèce, le plus souvent par le séquençage des produits d'amplification obtenus lors de la PCR.

2.2. Une stratégie spécifique :

Elle consiste à amplifier un locus caractéristique de *N meningitidis*. Plusieurs gènes ou loci chromosomiques sont actuellement utilisés pour l'amplification spécifique de l'ADN de *N meningitidis*. En règle général, la cible idéal doit être une séquence spécifique pour l'espèce et conservée dans toutes les

souches de l'espèce. Plusieurs cibles sont actuellement utilisées dans différents laboratoires. Deux gènes sont fréquemment employés :

- le gène *crgA* qui code pour une protéine régulatrice de la transcription,
- et le gène *ctrA* qui code pour une protéine de membrane externe impliquée dans le transport des constituants de la capsule [22].

D'autres cibles peuvent être utilisées, comme les gènes *dhps*, *porA* et *porB*. Avec les gènes *crgA*, *ctrA*, la sensibilité et la spécificité, pour le LCR sont, respectivement, de 89,7 et 92,7%. La sensibilité est plus faible pour le sang, et décroît rapidement avec l'antibiothérapie : en pratique, le prélèvement sanguin doit être effectué moins de 18 heures après le début du traitement.

La PCR dite universelle est moins utilisée que les PCR spécifiques en raison du risque plus élevé de contamination. Les seuils de détection peuvent aller jusqu'à 25 UFC/ml pour le méningocoque, seuils acceptables car la concentration bactérienne dans le LCR est généralement plus élevée au cours des méningites à méningocoque [19].

Quelle que soit la PCR, de nombreuses causes sont responsables de l'absence d'amplification, par exemple la présence d'inhibiteurs dans l'échantillon, de mauvaises extractions d'ADN, des cibles altérées (ADN dégradé) ou des cibles dont la séquence est différente de celle des oligonucléotides utilisés [20].

Enfin, la détection de génomes bactériens dans le LCR peut être effectuée par hybridation in situ, sans amplification de l'ADN, avec une révélation par fluorescence. La recherche se fait à l'aide de sondes universelles, ou d'un ensemble de sondes spécifiques, ciblées, entre autres, sur le méningocoque.

Cette technique est moins onéreuse et plus rapide que la PCR, mais beaucoup moins sensible, par conséquent inappropriée aux LCR pauvres en bactéries (examen direct négatif) [19].

3. Prédiction du séroroupe de *N meningitidis* par PCR (génogroupage) :

Le séroroupe reflète l'agglutination des antigènes capsulaires par des sérums spécifiques. Il s'agit d'identifier les déterminants génétiques impliqués dans la biosynthèse et responsables de la spécificité du séroroupe.

La capsule des souches des sérogroupe B, C, Y et W135 est constituée d'un polymère d'acide polysialique (B, C, Y et W135). Le gène *siaD* code pour la polysialyl transférase responsable de la polymérisation de l'acide polysialique et détermine de la spécificité de la capsule. Il existe donc un allèle spécifique de ce gène pour chacun de ces quatre sérogroupe. Des oligonucléotides définis à partir des alignements des séquences nucléotidiques dans le gène *siaD* permettent de réaliser des PCR spécifiques pour les sérogroupe B, C, Y et W135.

Pour le séroroupe A, la capsule est de nature biochimique différente, car elle est composée de mannosamine phosphate. Le gène *mynB*, codant pour une enzyme qui catalyse la polymérisation de la mannosamine, est utilisé pour la PCR de Prédiction du séroroupe A.

Il est à souligner ici que la PCR permet seulement d'identifier le gène responsable de la spécificité du séroroupe (génotype), sans déterminer si la capsule est effectivement synthétisée (phénotype). C'est pour cette raison que l'approche par PCR est nommée «génogroupage»

4. Prédiction de la sensibilité de *N meningitidis* aux antibiotiques :

Comme pour le sérotype, la sensibilité/résistance de *N meningitidis* est phénotypique. L'analyse moléculaire permet de déterminer les gènes (génotype) impliqués dans ce phénomène. La mise en évidence de ces gènes ne permet donc pas de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI).

La diminution de la sensibilité de *N meningitidis* à la pénicilline G est directement liée à l'altération dans la structure d'une protéine liant à la pénicilline, la protéine PBP2 (penicillin binding protein 2) codée par le gène *penA*. Cette altération de *penA* serait acquise par transformation. L'étude du polymorphisme du gène *penA* par profils de restriction et par séquençage d'ADN a permis d'observer la présence dans les souches sensibles d'un seul allèle de *penA* (ou un allèle très proche). En revanche, de nombreux allèles de *penA* différents sont présents chez les souches de sensibilité diminuée. Les modifications sont en particulier localisées dans la partie du gène *penA* qui code pour le domaine carboxypeptidase de la PBP2. Les changements dans huit bases (entraînant une altération dans les huit Acides aminés correspondants) semblent être toujours associés avec la diminution de la sensibilité à la pénicilline G.

L'analyse du polymorphisme du gène *penA* peut constituer un outil fiable pour l'étude de la sensibilité à la pénicilline chez *N meningitidis*. Cette méthode a été également utilisée pour prédire la susceptibilité à la pénicilline G directement dans les prélèvements pathologiques et sans culture. Des méthodes moléculaires pour détecter la résistance au chloramphénicol, aux quinolones et à la rifampicine sont également décrites. Mais leur utilisation sans culture n'a pas encore été évaluée.

5. Typage moléculaire de *N meningitidis* :

N meningitidis est une bactérie naturellement compétente à la transformation. Des échanges horizontaux d'ADN entre les différentes souches de méningocoque et entre les différentes espèces du genre *Neisseria* sont à l'origine de la structure en mosaïque qui caractérise beaucoup de gènes chez le méningocoque. La population de *N meningitidis* est de ce fait hautement variable. Des approches génétiques sont nécessaires pour établir les relations entre les différentes souches afin de mieux cerner l'épidémiologie des infections méningococciques.

Le principe de toutes ces techniques est d'analyser le polymorphisme de plusieurs loci chromosomiques et d'indexer les variations de ces loci.

La première méthode est la « multilocus enzyme electrophoresis » (MLEE). Cette technique est fondée sur les différences de migration électrophorétique des enzymes codées par les différents allèles d'un gène donné. Ce type d'analyse a permis de grouper les souches en complexe clonaux. Un complexe clonal représente un groupe de souches distinctes mais néanmoins suffisamment proches pour qu'une origine commune leur soit reconnue. Ils sont souvent désignés par ET (électrotype). D'autres techniques sont également développées, mais la nécessité de comparer les souches entre les différents laboratoires dans le monde a conduit au développement d'une approche portable de typage permettant aisément de comparer les souches. Il s'agit du MLST (multilocus sequence typing) [22], qui est fondée sur l'étude de la séquence des fragments d'ADN de sept gènes de conservation « housekeeping genes ». Pour chaque gène les différentes séquences sont désignées comme allèles, et les allèles des sept loci permettent d'avoir le profil allélique, qui définit sans

ambiguïté la séquence type (ST) de chaque souche. Les données épidémiologiques permettent de regrouper les STs dans un complexe clonal en utilisant leurs similarités avec le profil allélique central. (Jusqu'à le 26 juillet 2004, 27 complexes ST ont été identifiés) [23].

Le polymorphisme de sept loci codant des enzymes métaboliques (*abcZ* (putative ABC transporteur), *adk* (adenylate kinase), *aroE* (shikinate déshydrogénase), *fumC* (fumarate hydratase), *gdh* (glucose-6-phosphate déshydrogénase), *pdhC* (sous unité de pyruvate déshydrogénase), *pgm* (phosphoglucomutase)) est analysé en déterminant les séquences nucléotidiques des fragments de 500 paires de base environ de chaque locus. Pour une souche donnée, la combinaison des allèles obtenus pour chaque locus définit un séquence-type (ST). La comparaison de ces séquences permet de tracer des arbres phylogénétiques en fonction des distances génétiques entre les souches. Il existe un site internet consacré à cette technique (<http://mlst.zoo.ox.ac.UK>) qui compare maintenant plusieurs milliers de souches caractérisées [22].

*** Méthodes de Sérogroupage et sérotypage :**

Après préparation de l'ADN et amplification par PCR de chaque séquence des différents loci, les fragments amplifiés ont été analysés par un séquenceur (ABI prism 373 DNA Sequencer Perkin Elmer PE Applied Biosystems Foster city CA). L'analyse des séquences a été réalisée par le logiciel Sequence navigator (PE Applied Biosystems). Les séquences obtenues ont été alors comparées aux différents allèles existants et présents sur le site web MLST.

Le MLST présente plusieurs avantages : le degré de variation de l'ADN est plus élevé que celui des protéines et les données des séquences peuvent être comparées entre différents laboratoires permettant une large base de données

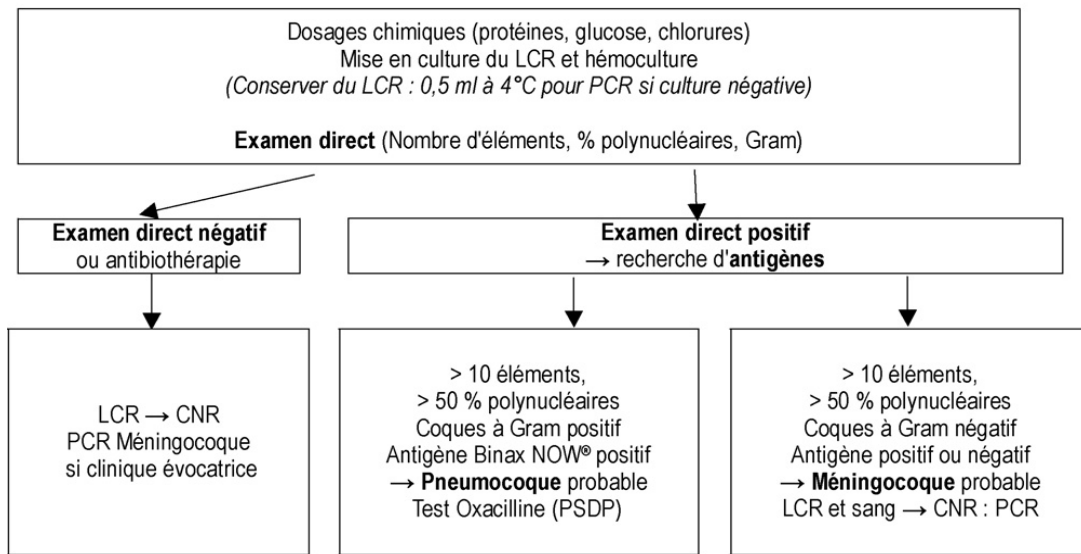
globale par espèce qui peut être mise sur un site web, permettant ainsi les échanges de données de typage moléculaire de l'épidémiologie globale par Internet. MLST est considéré comme une méthode de choix de typage moléculaire de différents pathogènes dont *N meningitidis*, cependant, cette technique reste coûteuse et laborieuse. Parmi les techniques alternatives et qui peuvent être appliquées en routine, la PFGE a été la plus utilisée, elle est simple et relativement rapide mais demande un logiciel d'interprétation puisque la comparaison des pulsotypes ou les profils de migration ne sont pas aisés, particulièrement lorsque le nombre des isolats est important. La PFGE a été appliquée avec succès à *N meningitidis* dans le but de comparer des souches présentant le même phénotype.

Pulsed field gel electrophoresis : les cubes d'agarose (plugs) contenant la bactérie ont été traités par le lysozyme, la protéinase K et le *pefablock* (Boehinger Mannheim Biochemicals Indianapolis IN). La digestion a été réalisée pendant une nuit à 37 °C avec 25 U d'endonucléase *speI* (Amersham Pharmacia Biotech). Les fragments de restriction chromosomiques ont été séparés par PFGE sur un *chef mapper system* (Biorad Laboratories Hercules, CA) par introduction de petits fragments de plugs dans des puits d'un gel de *Seakem Gold Agarose* à 1,7% (Cambrex Bioscience, Rockland, Inc Rockland Me) avec un tampon à 0,5X tris Borate EDTA (TBE). L'électrophorèse a été réalisée dans le tampon 0,5X TBE à 11 °C avec un voltage constant de 6 V/cm et des pulsations de 7 à 25 secondes pendant huit heures, de trois à sept secondes pendant 12,5 heures, d'une à trois secondes pendant trois heures et puis de 0,1 à 1 seconde pendant trois heures. Un marqueur de poids moléculaire a été utilisé pour la migration avec l'ADN des plugs (*pulsed field electrophoresis marker I*,

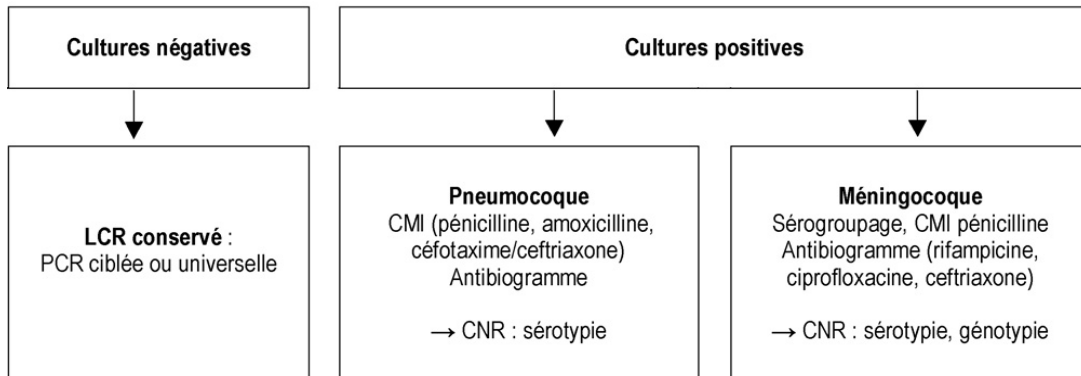
biochemichals, Indianapolis, IN). Une coloration du gel par le bromure d'éthidium a été suivie par deux lavages en eau distillée de 30 minutes. Les profils ont été analysés visuellement et interprétés selon les critères de Tenover et al. et les souches ayant des différences inférieures ou égales à trois bandes sont considérées appartenant à un même cluster. Le typage moléculaire des souches responsables de cas séparés d'infections méningococciques permet de définir s'il s'agit d'un début d'une épidémie ou simplement une augmentation de l'incidence de cas sporadiques.

Il est à noter enfin que la PFGE est plus discriminante que le MLST à quelques exceptions près, elle reste moins coûteuse que le MLST et plus accessible pour des laboratoires de routine [23].

1^{er} JOUR : LCR (3 tubes, 0,5-1 ml)



2^e JOUR : CULTURES



3^e JOUR : PL DE CONTRÔLE si aggravation clinique ou PSDP

Fig. 2 : Procédure d'analyse d'une ponction lombaire (cas les plus fréquents de méningites à pneumocoque et à méningocoque). CNR: centre national de référence ; PSDP : pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline [19].

C/ Autres examens complémentaires :

1. Biopsie cutanée :

Les lésions purpuriques, a fortiori ecchymotiques ou nécrotiques, doivent être prélevées par biopsie ou par aspiration à l'aiguille du centre de la lésion, pour rechercher un méningocoque (examen direct, culture et PCR) [19].

En cas d'infection à méningocoque, le rash peut être présent chez 73% des patients.

Dans une étude de Taylor et al. les lésions cutanées ont été prélevées par grattage jusqu'au sang avec une aiguille stérile. Les résultats étaient positifs à *N meningitidis* dans 24 prélèvements sur 30 (80%) et dans certains cas, ni le LCR ni les hémocultures n'ont permis le diagnostic bactériologique, seul ce prélèvement était positif. Dans une étude de 1993, Van Deuren et al. ont évalué l'apport de la biopsie ou de l'aspiration à l'aiguille des lésions cutanées dans la démarche diagnostique des méningites bactériennes à méningocoque. Parmi les 51 patients inclus, 16/26 prélèvements cutanés réalisés par aspiration à l'aiguille sont positifs (62%), 16/25 prélèvements par biopsies cutanées sont positifs (65%). Par ailleurs, les auteurs démontrent que *N meningitidis* est toujours présent dans les lésions cutanées même après plusieurs heures de traitement [20].

2. Hémocultures :

Lors d'une méningite, l'infection du LCR fait suite à une bactériémie élevée (> 10² UFC/ml pour le pneumocoque) et prolongée. Les hémocultures sont positives dans 41% des cas au cours des méningites à méningocoque. Les hémocultures sont particulièrement utiles car la culture du LCR est négative

dans plus de 20% des cas. La positivité des hémocultures, ainsi qu'un faible taux de leucocytes dans le LCR sont, avec divers paramètres cliniques, deux facteurs associés à un pronostic défavorable [19].

3. Prélèvement sanguin :

Parallèlement au prélèvement de sang sur les flacons d'hémocultures, un prélèvement de sang sur deux tubes secs stériles doit être effectué. En effet, dans le sérum peuvent être pratiquées des recherches d'antigènes solubles et/ou des PCR : PCR ciblée sur le méningocoque le plus souvent, en cas de culture négative. La PCR peut être effectuée sur le sang total, le plasma ou le sérum, exclusivement à partir de tubes n'ayant pas été ouverts ou manipulés, afin d'éviter toute contamination [19].

4. Prélèvement d'urine :

Cf. antigènes solubles [19].

La recherche du méningocoque peut également être réalisée par ponction articulaire en cas d'arthrite septique, par ponction péricardique en cas de péricardite à méningocoque.

Le méningocoque peut être retrouvé dans des prélèvements rhinopharyngés, l'isolement d'une *N meningitidis* à partir du tractus respiratoire risque d'entraîner une confusion entre une éventuelle souche de portage (notamment chez un patient souffrant de bronchite chronique) et une souche responsable de l'infection invasive [8].

5. Procalcitonine et CRP :

Compte tenu de la performance insuffisante de certaines techniques microbiologiques (coloration de Gram, antigènes solubles), du délai de la culture

et d'un accès inconstant à des techniques coûteuses (PCR) en routine, la plupart des auteurs s'aidaient des marqueurs biologiques rapidement disponibles aux urgences pour conforter leur diagnostic [16].

--La procalcitonine (PCT) ; est une prohormone synthétisée par les cellules C du tissu thyroïdien elle n'est pas sécrétée dans le sérum des sujets sains mais elle est augmentée dans le sérum des patients ayant des infections bactériennes ou parasitaires sévères. D'une part, la PCT n'était pas augmentée lors des infections virales ce qui en fait un marqueur de choix pour distinguer les étiologies bactériennes des étiologies virales et, d'autre part, la valeur de la PCT semblait corrélée à la sévérité de l'infection.

Ces propriétés font de la PCT un marqueur très intéressant dans le diagnostic précoce d'une infection bactérienne et dans le suivi. C'est un marqueur d'infection bactérienne ou parasitaire sévère.

Dans le cadre des méningites bactériennes, les bactéries impliquées sont le plus souvent capsulées. La multiplication extracellulaire de ces bactéries dans le sang induit une forte réponse inflammatoire systémique ce qui provoque une augmentation de la PCT et des autres marqueurs de l'inflammation. Le dosage le plus souvent utilisé dans les études est réalisé par la méthode immunoluminométrique (LUMItest PCT). Il est rapide (deux heures), reproductible et ne nécessite pas un volume de prélèvement sanguin important (200 μ L) ce qui est important en pédiatrie. L'interprétation est plus difficile dans les valeurs moyennes et basses notamment autour de 0,5 ng/mL, seuil permettant de différencier entre bactérien et viral.

-La CRP (protéine c réactive), protéine de la phase aiguë ou précoce de l'inflammation, est synthétisée par le foie principalement en réponse à IL-6 Elle

active la voie classique du complément. Son taux sanguin augmente dans les 24 à 48 premières heures de l'infection bactérienne ce qui en fait un candidat intéressant pour distinguer entre les étiologies virales et bactériennes.

La PCT et la CRP sont des marqueurs avec un pouvoir discriminant important pour différencier entre les causes bactériennes et les causes virales dans le cadre d'un LCR avec présence de cellules. Malheureusement, aucun marqueur seul et de façon indépendante n'est suffisant pour diagnostic des méningites bactériennes.

Dans le diagnostic étiologique des méningites, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, la PCT a une sensibilité de 70 à 100% selon les études et le seuil retenu (entre 0,2 et 5 ng/mL), et une spécificité de 100% pour prédire l'origine bactérienne. Il ressort de ces études qu'une indication importante du dosage de la PCT est le cas des méningites dont l'examen direct (coloration de Gram) du LCR est négatif avec une formule panachée. Il est alors licite en cas de PCT supérieure à 0,5 ng/ml de débiter un traitement antibiotique. Par ailleurs, la plupart des études montrent que la PCT par rapport à la CRP a un meilleur pouvoir à différencier entre méningite bactérienne et méningite virale.

6. sTREM-1 :

«Triggering receptor » exprimé à la surface des cellules myéloïdes 1 (TREM-1) est une molécule de surface cellulaire (30-kDa) appartenant à la famille des immunoglobulines. Ce récepteur est exprimé à la surface des neutrophiles et des monocytes matures de l'homme.

Par ailleurs, il a été démontré chez l'homme que sTREM-1 est augmenté en présence de bactéries ou de champignons. Cette forme soluble de ce récepteur

peut être mesurée dans les différents compartiments de l'organisme (LCR, liquide broncho-alvéolaire, plasma).

L'ensemble des études montre que sTREM-1 est un marqueur biologique de sepsis et semble efficace pour différencier le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) du sepsis et du choc septique.

Les avantages de ce dosage sont : coefficient de variation faible (entre 5 et 10%), rapidité (3 h), technologie ELISA, coût modéré, mesure précise, utilisable pour de petites séries voir même au cas par cas.

7. sCD163 :

Le CD163 « scavenger recepteur » ou récepteur accepteur des complexes haptoglobine-hémoglobine est exclusivement exprimé à la surface des macrophages et des monocytes. Dans toutes les études, les dosages sont réalisés par une technique de type Elisa. La forme sCD163 (forme soluble) elle-même module la réponse inflammatoire. Des valeurs élevées de sCD163 ont la meilleure spécificité pour différencier les infections bactériennes des infections non bactériennes [20].

6. Diagnostic radiologique de méningite :

6.1. Anomalies intracrâniennes associées aux méningites bactériennes :

Le scanner cérébral révèle un oedème cérébral dans 5 à 29% des cas, une hydrocéphalie dans 3 à 19% des cas, un infarctus cérébral dans 6 à 22% des cas, des signes d'encéphalite dans 3 à 10% des cas et un abcès ou un empyème dans moins de 1% des cas.

6.2. Intérêt du scanner cérébral :

Le scanner cérébral est l'examen de référence pour dépister en urgence les lésions précédemment citées. Celles-ci peuvent dans certains cas, surtout si elles entraînent un effet de masse, favoriser le risque d'engagement cérébral suite à une PL. Il est donc d'usage de réaliser un scanner cérébral avant la PL en cas de suspicion de méningite. Cependant, les lésions responsables d'un effet de masse sont rares et généralement associées à des signes cliniques, alors que la réalisation systématique d'un scanner peut retarder le diagnostic de méningite et la mise en place du traitement. Deux études récentes ont donc tenté de préciser les données cliniques qui imposent la réalisation d'un scanner cérébral avant la PL [17].

7. Traitement :

Le traitement des infections à méningocoques repose sur deux notions essentielles : le rôle central de l'antibiothérapie et le caractère urgent de la prise en charge du malade. Pour être efficace, ce traitement suppose un diagnostic précoce et quasi exclusivement clinique, une antibiothérapie immédiate qu'aucun examen complémentaire ne saurait retarder, une évaluation précise et rapide de la sévérité de l'infection qui conditionne l'orientation du malade, et enfin, même en l'absence de tout signe de gravité, la mise en place d'une surveillance rapprochée afin de reconnaître sans délai toute aggravation qui peut survenir brutalement.

Le traitement des infections à méningocoques repose donc toujours sur l'antibiothérapie, et parfois sur un certain nombre de mesures complémentaires dont la nature est fonction du tableau clinique [3].

Le traitement doit répondre à deux objectifs :

- permettre une bactéricidie rapide dans le LCR ;
- lutter contre l'inflammation méningée et l'œdème cérébral [13].

7.1. Antibiothérapie :

Le traitement antibiotique est essentiel. C'est le seul moyen pour réduire la létalité de la méningite et la survenue de séquelles neurologiques. On peut espérer une guérison dans plus de 90% des cas, si le traitement est entrepris dans les 48 premières heures après le début des symptômes. Un traitement symptomatique peut être associé, si nécessaire.

Les antibiotiques suivants sont actifs : le chloramphénicol, la Ceftriaxone, la pénicilline et l'ampicilline.

Le traitement de première intention en cas d'épidémie est le **chloramphénicol huileux** (Typhomycine^o) en une injection intramusculaire unique suivie si besoin d'une 2ème injection après 24h-48h. Il est utilisé chez l'enfant de plus d'un an et chez l'adulte.

La Ceftriaxone est recommandée lorsqu'il est disponible et peut être administré chez le nourrisson de moins d'un an et la femme enceinte.

Tableau 5 : Traitement de première intention des méningites bactériennes aiguës en fonction de l'examen direct du LCR [32]:

Examen direct positif	antibiotique	dosage
Suspicion de méningocoque	Céfotaxime	-200 mg/Kg/jour IV (injections intraveineuse), soit en 4 perfusions , soit en administration continue avec dose de charge de 50mg/Kg sur une heure
	Ou Ceftriaxone	

Tableau 6 : Traitement antibiotique des méningites bactériennes communautaires après documentation microbiologique [32]:

Bactérie, sensibilité	Traitement antibiotique	Durée totale
<i>N meningitidis</i>		4 à 7 jours
CMI amoxicilline < 0,1 mg/l	Amoxicilline ou maintien de céphalosporine de troisième Génération	
CMI amoxicilline ≥ 0,1 mg/l	Céfotaxime, 200 mg/Kg/jour IV, en 4 à 6 perfusions ou en administration continue Ou Ceftriaxone, 75 mg/Kg/jour IV, en 1ou 2 perfusions	

Prise en charge des cas selon l’OMS :

L’antibiotique de premier choix reste le chloramphénicol huileux en injection IM unique à renouveler éventuellement selon l’état du patient après 48 heures et, s’il n’y a pas d’amélioration à H72, passé à l’ampicilline. Le chloramphénicol huileux étant contre-indiqué chez la femme enceinte et les enfants de moins de six mois, ceux-ci sont traités par l’ampicilline qui sera administrée à raison de 200 mg/kg par jour en quatre injections i.v. lentes durant sept jours.

Faut-il changer d’antibiotique ?

Malgré es résultats des études et la sensibilité de *N meningitidis* à l’ampicilline et au chloramphénicol, il serait souhaitable de substituer à ces antibiotiques la ceftriaxone et cela pour plusieurs raisons :

- la remise en cause de la production du chloramphénicol en suspension huileuse avec l’arrêt de la production qui serait effectif en 2006 ;
- la tendance qui consiste à traiter les méningites, tous germes confondus, dans les zones rurales et les centres secondaires selon les recommandations de l’OMS et ce même en dehors de toute épidémie et sans examen du LCR alors que l’on sait les résistances de *Hib* et surtout *Spn* au chloramphénicol et à l’ampicilline.
- Enfin le brevet de la ceftriaxone est tombé dans le domaine public et des présentations en DCI sont disponibles à des prix abordables ; le produit est efficace en IM et en IV. Cependant, l’adoption du traitement par ceftriaxone pourrait poser des problèmes car nous constatons déjà des résistances de *Hib* à cet antibiotique [2].

Critères de choix des antibiotiques :

Le méningocoque est un germe sensible à de très nombreux antibiotiques, mais pour être utile en cas de méningococcie invasive, ceux-ci doivent avoir une activité suffisante dans le LCR. L'activité d'un antibiotique est fonction de sa concentration minimale bactéricide (CMB) pour le méningocoque et de sa concentration dans le LCR. Celle-ci est elle-même fonction de la concentration plasmatique de l'antibiotique et de son taux de franchissement de la BHM [3]. l'objectif étant d'atteindre des concentrations comprises entre dix et 100 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou plus précisément entre dix et 30 fois la CMB [24].

7.2. Traitements adjuvants :

- Le recours aux corticoïdes (dexaméthasone) reste controversé. L'utilité d'une corticothérapie n'apparaît clairement démontrée comme susceptible de réduire les complications immédiates et tardives (séquelles auditives) que dans les seules méningites à *Haemophilus influenzae b*. La prescription de dexaméthasone n'est alors justifiée pour certains qu'à la condition d'être précoce (première injection avant la première dose d'antibiotiques), à doses adaptées (0,15 mg/kg/6 h) pendant une durée brève (48 h).
- La restriction hydrique n'est réservée qu'au syndrome d'hypersécrétion d'antidiurétique hormone (ADH) prouvé biologiquement. Les apports hydriques seront alors limités à 40 ml/ kg/j. Dans tous les autres cas, les apports hydriques seront maintenus de 80 à 100 ml/kg/j.

- Le diazépam (Valium®) n'est prescrit qu'en cas de convulsions et administré à la dose de 0,5 à 1 mg/kg par voie intra rectale ou intraveineuse.
- Les traitements du collapsus (macromolécules et éventuellement drogues inotropes) et celui de l'hypertension intracrânienne sont adaptés à chaque cas particulier. Ils sont le plus souvent réalisés sous surveillance étroite en service de réanimation pédiatrique.
- Le suivi de traitement est évalué sur la surveillance de la fièvre et des signes neurologiques.
- L'apyrexie est le plus souvent obtenue en 48 heures.
- Les signes neurologiques se normalisent dans un délai de 2 à 5 jours (il convient de mesurer le périmètre crânien chez le nourrisson). Le syndrome inflammatoire biologique peut être durable.
- L'examen de contrôle du LCR est inutile s'il y a normalisation rapide des signes cliniques. Il est à l'inverse systématique :
 - si persistance ou aggravation au-delà de 48 heures de signes anormaux : fièvre, anomalies neurologiques, syndrome inflammatoire.

Dans un tel contexte, le renouvellement de la pratique des marqueurs infectieux (numération formule sanguine [NFS], protéine C réactive, procalcitonine) et la pratique d'un scanner au mieux d'une IRM cérébrale à la recherche d'un abcès ou d'un empyème sont souvent nécessaires et susceptibles de conduire à la modification urgente de l'antibiothérapie (par exemple : quinolones si méningocoque).

En dehors de toutes complications immédiates, la durée habituelle du traitement antibiotique est :

- méningocoque : 5 à 7 jours ; L'éventuelle poursuite d'un traitement anticonvulsivant ne se justifie que chez des enfants ayant eu des crises convulsives répétées ou conservant des anomalies neuroradiologiques ou électroencéphalographiques susceptibles de s'intégrer dans un contexte d'épilepsie séquellaire. Le suivi ultérieur vise à une surveillance rigoureuse :
- du développement psychomoteur : un retard de développement est possible dans 15 à 20% des cas ;
- des séquelles motrices ;
- ou de l'éventualité d'une comitialité [13].

Surveillance :

Aucune étude n'a évalué spécifiquement les modalités de la surveillance en cas de suspicion de méningite bactérienne. Le recueil des constantes vitales à l'admission pour tous les patients (température, pouls, pression artérielle, conscience) est recommandé. Une prise en charge en milieu de soins intensifs ou de réanimation s'impose pour les patients présentant une instabilité cardiovasculaire (hypotension artérielle ne répondant pas au remplissage vasculaire, oligurie persistant plus de deux à trois heures, acidose métabolique), une détresse respiratoire (dyspnée, tachypnée, hypoxie), des troubles neurologiques et/ou des crises convulsives ainsi que des troubles de conscience responsables d'une diminution des réflexes de protections des voies aériennes [17].

La surveillance de l'état d'hydratation du patient a, en revanche, été clarifiée un contrôle du LCR par une ponction lombaire 36–48 heures après le début du traitement, pour documenter la stérilisation du LCR, était recommandé par les auteurs de revues systématiques sur la base de cas cliniques rapportés et de données expérimentales in vitro . Il s'agissait des cas de MB continuant à se détériorer après 24–48 heures de traitement bien conduit.

La surveillance en hospitalisation durant la totalité du traitement antibiotique semble la règle, même si une surveillance ambulatoire du traitement chez certains patients et selon des règles strictes a déjà été proposée [16].

Létalité :

Le taux de létalité des méningites à méningocoque observé dans le cadre de l'Observatoire GPIP–Activ est de 7,6%. Il ne varie pas en fonction de l'âge : 8,9% chez les patients de moins de 12 mois et 7,1% chez les plus grands ($p = 0,5$). Il ne varie pas non plus en fonction du séro groupe : 8,4% pour le séro groupe C et 8,2% pour le séro groupe B. Les patients décèdent rapidement en 1,8 jour en moyenne. En Europe, Trotter et al, ont observé un taux de mortalité de 7,5% chez les enfants de moins de cinq ans. Cette surveillance européenne a montré également la corrélation entre le taux de mortalité et le complexe clonal, suggérant que le génotype pouvait être un marqueur de virulence. L'*odds-ratio* (OR) pour la mortalité était plus élevé pour les complexes ST-11/ET-37 (OR : 2,19 [IC95%: 1,53–3,15]) et ST32/ET-5 (OR : 1,59 [IC95%: 1,05–2,42]) [12].

8. Prophylaxie :

La prophylaxie des infections à méningocoques combine de façon variable vaccins et chimiothérapie ou chimioprophylaxie. Elle a pour objectifs de

protéger les sujets susceptibles de présenter une forme grave de méningococcie, d'éliminer un éventuel portage nouvellement acquis et prévenir la dissémination d'une souche pathogène dans la population [3].

8.1. Vaccins :

La survenue d'un cas d'infection invasive méningococcique dans une collectivité indique une souche pathogène circulante [13]. Malgré la chimioprophylaxie (efficace dans 75 à 95% des cas), le risque de réintroduction du germe persiste 3 semaines dans l'entourage du patient. La vaccination est donc recommandée le plus rapidement possible après la connaissance du sérotype et dans un délai maximal de 10 jours après le début de l'hospitalisation du malade, parallèlement à la chimioprophylaxie [11].

Comme pour la chimioprophylaxie, il n'y a pas lieu de vacciner les sujets contacts qui ne se retrouvent pas de façon régulière et répétée dans l'entourage du malade ou dans la même collectivité de vie pendant les semaines qui suivent le dernier contact avec celui-ci [13].

Vaccins disponibles :

Deux principes vaccinaux différents existent actuellement en France, les vaccins polysaccharidiques non conjugués et les vaccins polysaccharidiques C conjugués.

Vaccins polysaccharidiques purifiés :

Les vaccins sont des polysaccharides purifiés, et préparés à partir de la capsule externe de *N meningitidis*.

- Vaccin polysaccharide méningococcique A+ C® (Aventis Pasteur) ;

- Menomune®, vaccin A+ C+ W135+ Y, est réservé à l'usage hospitalier et aux centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination antiamarile.

Les vaccins contiennent 50 lg de chacun des polysides. Il est conseillé de les utiliser seulement à l'âge de 18 mois, sauf contage ou situation particulière.

La faible immunogénicité chez le nourrisson et l'absence de la valence contre le sérotype B limitent considérablement les indications de ces Vaccins polysaccharidiques

- en cas de contage avec une infection méningococcique A ou C, il est recommandé de vacciner, une fois le sérotype connu, les sujets contacts appartenant à l'entourage proche du malade et les sujets contacts qui se retrouvent régulièrement et de façon répétée dans la collectivité fréquentée par le malade, pendant les semaines qui suivent le dernier contact. Le vaccin pourra être administré aux sujets âgés de 6 mois ou plus pour le méningocoque A et âgés de 18 mois ou plus pour le méningocoque C ;
- le vaccin méningococcique A + C® a été obligatoire en France chez les militaires appelés du contingent de septembre 1992 à la fin du service national, et le reste pour le personnel professionnel ;
- enfin, les autorités sanitaires peuvent décider d'une campagne de vaccination dans des zones délimitées où l'incidence du méningocoque de sérotype C est particulièrement élevée (cas groupés ou épidémie) ;
- pour les voyageurs, le vaccin est recommandé en cas de résidence ou de randonnées dans les zones à risques (ceinture méningée en Afrique).

L'Arabie Saoudite exige depuis 1988 la vaccination pour les pèlerins se rendant à la Mecque. Le vaccin tétravalent A, C, Y, W135 est recommandé pour ces pèlerins en raison d'un important contage par des souches de sérogroupe W135.

Au niveau du site d'injection, des douleurs transitoires parfois associées à un érythème peuvent fréquemment survenir. Ont été rarement rapportés : fièvre modérée, réactions allergiques, myalgies, arthralgies, troubles gastro-intestinaux et troubles neurologiques (Sensation de picotement et de fourmillement, réaction méningée et convulsions). Enfin, la survenue de réaction anaphylactique est exceptionnelle. Le vaccin est efficace en cas d'épidémies, il permet de réduire le taux d'infection, mais non de portage, d'où l'intérêt de la chimioprophylaxie par la rifampicine.

Vaccins méningococciques polysidiques C conjugués

Trois vaccins conjugués sont disponibles depuis 2002 :

- Meningitec®, vaccin méningococcique polysidique C conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* des laboratoires Wyeth Lederle ;
- Meninvact®, vaccin méningococcique polysidique C conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* des laboratoires Chiron Vaccines et Aventis Pasteur MSD ;
- Neisvac C®, vaccin méningococcique polysidique C conjugué à la protéine tétanique des laboratoires Chiron.

L'avantage de ces vaccins est lié à la conjugaison qui permet d'être efficace dès le plus jeune âge et qui induit une immunité T dépendante avec

possibilité de réponse anamnestic. Le schéma vaccinal est variable selon l'âge:

- nourrisson de moins de 1 an : 3 doses de 0,5 ml, injectées à au moins 1 mois d'intervalle en commençant à 2 mois. Noter que le Neisvac C® a un schéma différent : 2 doses de 0,5 ml à 1 mois d'intervalle ;
- enfants à partir de 1 an, adolescents et adultes : une injection unique de 0,5 ml.

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie. Mais il est probable que des rappels seront nécessaires, au vu de la diminution rapide des titres d'anticorps sériques dans les mois qui suivent la vaccination.

La vaccination contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe C avec le vaccin antiméningocoque C conjugué est recommandée pour les groupes à risque suivants :

- les sujets contacts d'un cas d'infection à méningocoques de séro groupe C ;
- dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque de séro groupe C est particulièrement élevée ;
- les enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

Des réactions au site d'injection d'intensité modérée (comprenant rougeur, gonflement et sensibilité à la pression/douleur) et de la fièvre supérieure à 38 °C peut survenir dans les 24 à 48 heures qui suivent la vaccination. Ont été fréquemment rapportés des symptômes transitoires tels qu'irritabilité, somnolence, troubles du sommeil, diarrhée, anorexie et vomissement chez les

nourrissons ; myalgies, arthralgies, céphalées et nausées chez les adolescents et adultes.

Les vaccins conjugués diminuent les portages pharyngés du sérotype vaccinal [28].

Les vaccins antiméningococciques C conjugués utilisés dans plusieurs pays, notamment en Angleterre et aux Pays-Bas ont entraînés une diminution de l'incidence de la maladie et une diminution du portage rhinopharyngé de *N meningitidis* de sérotype C [12].

De nouveaux vaccins conjugués tétravalents (A, C, Y, W135) pourront être utilisés en cas d'épidémie, voire d'hyperendémie, chez des sujets à risque ou en cas d'exposition à risque (pèlerinage à la Mecque, séjour en Afrique dans la ceinture de la méningite. . .) [5].

En Europe, le vaccin conjugué quadrivalent (A, C, W135 et Y) n'a pas d'AMM. Il n'est pas immunogène chez le nourrisson alors que l'incidence de la maladie n'est pas négligeable dans cette tranche d'âge. Ce vaccin est recommandé pour tous les adolescents (autorisé dès l'âge de deux ans) aux États-Unis. L'étude de Snape et al. Récemment publiée dans le *JAMA* a déterminé l'immunogénicité d'un vaccin méningococcique glycoconjugué tétravalent chez le nourrisson. Cette étude représente une avancée substantielle dans la prévention de la maladie méningococcique ; en effet ce nouveau vaccin serait bien immunogène chez les nourrissons. Si ce futur vaccin représente un réel progrès, il n'existe pas de vaccin protecteur contre le sérotype B. En effet, l'existence d'une communauté antigénique entre le polysaccharide capsulaire B et certains composants du cerveau rend le polysaccharide non immunogène et potentiellement dangereux (réactions auto-immunes). Il n'y a pas en France de

vaccins contre le méningocoque du groupe B ayant l'AMM. Cependant, le département de Seine-Maritime connaît depuis 2003 une situation d'hyperendémie d'infections invasives à méningocoque B en rapport avec les isolats de méningocoques de phénotype B:14:P1.7,16 du complexe clonal ST-32. Cette souche est caractérisée par sa sévérité. Pour faire face à cette situation, le ministère de la Santé a engagé en 2006, une campagne de vaccination pour tous les jeunes d'un à 19 ans de ce département. Le vaccin Menbvac développé et produit en Norvège a été utilisé. C'est un vaccin spécifique de clone qui repose sur l'utilisation de vésicules membranaires (*outer membran vesicles* : OMV) exprimant l'ensemble des protéines d'enveloppe de la souche vaccinale. Il est dirigé contre le méningocoque B:15:P1.7, 16 appartenant au même complexe clonal ST-32 que la souche circulante en Seine-Maritime B14:P1-7,16. Le schéma de vaccination recommandé consiste en trois doses administrées à six semaines d'intervalle et une dose de rappel un an après [12].

Impact de la variation génique du méningocoque sur les stratégies vaccinales :

Les vaccins méningococciques actuels sont composés des antigènes capsulaires qui déterminent le sérotype de quatre sérotypes invasifs majeurs (A, C, W135, Y, mais pas le sérotype B). La commutation des gènes de la capsule permet à *N meningitidis* d'échapper aux réponses immunitaires contre cet immunogène majeur. L'apparition de variants antigéniques confère à la nouvelle population bactérienne un avantage sélectif face à l'immunité des populations exposées. L'apparition de variants échappant à la vaccination a été illustrée par l'émergence du sérotype W135 lors du retour des pèlerins de la Mecque, dûment vaccinés contre les sérotypes A et C, en 2000, puis au

Burkina Faso et au Niger en 2001 au décours de campagnes de vaccination également contre les sérogroupes A et C [6].

Un *switch* capsulaire, changement de séro groupe C à séro groupe B a été observé après une vaccination massive contre le séro groupe C pendant une épidémie en république Tchèque [12].

Plus le spectre de spécificité antigénique d'un vaccin est étroit, plus le risque de sélection de variants d'échappement est élevé. Ce risque est majeur pour des bactéries génétiquement transformables comme les méningocoques et impose une surveillance attentive de toutes les souches d'infections invasives par des approches d'épidémiologie moléculaire pour dépister toute survenue d'une commutation antigénique [6].

Indications de vaccination : La vaccination ne se justifie que lorsque le séro groupe du méningocoque a été identifié. Elle doit alors être rapide ; intervenir dans un délai maximal de 10 jours après le début de la maladie et être prescrite complémentirement à la chimioprophylaxie. Elle n'est proposée qu'aux sujets contacts suivants :

- entourage proche du malade ;
- enfants exposés de façon prolongée et/ou répétée dans la collectivité fréquentée par le malade pendant les semaines qui ont suivi le dernier contact. L'immunité apparaît en moyenne 10 jours après la vaccination et dure environ 3 à 4 ans. En dehors des situations de contagé (situations prophylactiques générales), les indications du vaccin contre le méningocoque sont :
- A/C/Y/W 135 : pèlerins se rendant à La Mecque ;

- A + C : voyageurs se rendant dans une zone à risque en période épidémique.

L'indication d'une vaccination systématique par le vaccin méningococcique C conjugué reste actuellement discutée en France dans la crainte de l'induction de modifications épidémiologiques au niveau des sous-groupes méningococciques [13].

8.2. Chimio prophylaxie :

L'objectif d'une telle chimio prophylaxie, administrée en urgence, est d'éliminer un éventuel portage chez les sujets susceptibles d'avoir été exposés aux sécrétions oropharyngées du patient et de prévenir la diffusion par des porteurs sains d'une souche pathogène dans la population. Il apparaît essentiel de ne pas être excessif à propos des indications de la chimio prophylaxie dans l'entourage d'enfants atteints. L'excès de prescriptions d'antibiotiques de courte durée à visée préventive risque, de plus, d'entraîner l'apparition de résistance chez *N meningitidis* mais aussi chez d'autres espèces bactériennes comme le pneumocoque ou le bacille de la tuberculose. Il est donc nécessaire de bien définir les sujets contacts pour lesquels une prophylaxie apparaît exclusivement nécessaire.

Définition des sujets contacts :

L'élément indispensable pour la transmission du méningocoque est l'existence d'un contact direct avec les sécrétions oropharyngées du sujet infecté. Certains facteurs sont nécessaires à la transmission des méningocoques ou peuvent la favoriser :

- la proximité (distance de moins de 1 m entre l'enfant, la personne infectée et la personne réceptrice) [13]: Elle concerne les personnes vivant sous le même toit que le patient et ses contacts rapprochés et prolongés [11].
- la durée du contact : bref lorsque contact bouche à bouche (première intervention de réanimation): la probabilité de transmission des sécrétions augmente avec la fréquence et la durée du contact (> 2 h) ;
- l'irritation de la muqueuse oropharyngée du sujet infecté (s'il tousse). Il existe des situations dans lesquelles les circonstances d'exposition doivent être précisées. C'est le cas des établissements scolaires : écoles élémentaires, collèges et lycées ; la prophylaxie est recommandée :
 - à toute la classe s'il existe deux cas d'infection à méningocoque dans une même classe ;
 - aux seuls voisins de classe s'il y a deux cas d'infection à méningocoque dans deux classes différentes
 - à des mesures de type cas groupés ou épidémiques s'il y a trois cas ou plus dans deux classes différentes.

Chimioprophylaxie : quand ?

La circulaire de la Direction générale de la santé du 08.11.2001 précise les modalités prophylactiques chez le sujet atteint et le sujet contact. Elle doit être réalisée dans les plus brefs délais : de 24 à 48 heures après le diagnostic confirmant une infection invasive à méningocoques (examen du LCR ; hémocultures). Elle n'a plus aucune utilité au-delà de 10 jours après le dernier

contact avec le malade [13]; compte tenu du délai d'incubation de l'infection (5 à 10 jours) et de la date d'apparition d'anticorps protecteurs (10 jours) [11].

Chimioprophylaxie : pourquoi ?

Les critères de choix de l'antibiotique sont les suivants :

- être efficace sur *N meningitidis* et ne pas sélectionner de souches résistantes ;
- atteindre des concentrations salivaires supérieures à la CMI pour *N meningitidis* ;
- avoir une action rapide prolongée et ne pas décapiter une éventuelle infection invasive.

L'antibiotique qui répond le mieux à ces critères est la rifampicine. Son efficacité réduirait les cas secondaires à moins de 2%.

Chimioprophylaxie : comment ?

Les modalités de prescription sont : la rifampicine par voie orale pendant 2 jours aux doses de :

- nouveau-né de moins de 1 mois : 5 mg/kg 2 ×/j (10 mg/kg/j) ;
- nourrisson et enfant (1 mois à 15 ans) : 10 mg/kg 2 ×/j (20 mg/kg/j) ;
- adulte 600 mg 2 ×/j.

Il est important de prévenir toute jeune fille ou femme en âge de procréer de la diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux en cas de prise de ce médicament et de la nécessité d'utiliser alors une contraception de type mécanique. Il convient aussi d'alerter les adultes que la rifampicine peut entraîner une coloration rouge des sécrétions et colorer de façon permanente des

lentilles de contact souples. En cas de contre-indications à la rifampicine, la spiramycine est recommandée pendant 5 jours :

- nourrisson et enfant : 75 000 UI /kg, 2 ×/j ;
- adulte : 3 000 000 UI/kg, 2 ×/j [13].

Les autres antibiotiques éliminant le portage pharyngé sont les céphalosporines de 3e génération et la ciprofloxacine. La chimioprophylaxie est donc inutile pour les patients traités par céphalosporines de 3e génération mais doit être effectuée chez le malade traité par pénicilline seule [11].

STRATEGIES ADOPTEES POUR PROTEGER LES HADJIS ET LEURS CONTACTS PROCHES : RECOMMANDATIONS

Pratiques actuelles :

Les autorités sanitaires d'Arabie saoudite publient et diffusent aussi largement que possible les mesures sanitaires exigées de tous les Hadji se rendant dans le pays au cours du Hadj et de l'Omra, à savoir :

a) La vaccination : la stratégie de lutte actuelle consiste à vacciner, au moins 10 jours avant leur arrivée en Arabie saoudite, tous les pèlerins au moyen du vaccin antiméningococcique tétravalent. Tous les pèlerins doivent présenter un certificat de vaccination.

b) Chimio prophylaxie : Tout pèlerin arrivant en Arabie saoudite sans certificat valable de vaccination par le vaccin antiméningococcique tétravalent, administré au moins 10 jours avant son arrivée, recevra 1 g de ciprofloxacine. Les pèlerins venant des pays africains appartenant à la Ceinture de la méningite ou du sous-continent indien, ou encore de régions où sévissent des flambées, recevront également une chimio prophylaxie. Pour cela, l'Arabie saoudite a commandé 1 million de doses de ciprofloxacine. Certains pays (par exemple les pays du Golfe) offrent une chimio prophylaxie aux pèlerins à leur retour. L'Arabie saoudite leur conseille d'inclure dans le programme de chimio prophylaxie les sujets contacts de ces pèlerins [7].



Conclusion

Dues à *Neisseria meningitidis*, les infections méningococciques, strictement humaines et cosmopolites, sont dominées par la méningite à méningocoques et la méningococcémie fulminante. Celles-ci sévissent sur un mode endémosporadique sur lequel viennent éclater de façon imprévisible des poussées épidémiques qui sont dues à l'émergence d'une souche virulente. Dans une vaste zone de l'Afrique soudanosahélienne appelée « ceinture de la méningite », les flambées épidémiques surviennent de façon périodique sur un fond de forte endémie. Le spectre clinique des méningococcies est largement dominé par les formes invasives qui touchent préférentiellement l'enfant et l'adolescent. Elles sont définies par l'isolement dans le liquide céphalorachidien et/ou le sang de méningocoques. La méningite exclusive réalise un tableau de méningite bactérienne de diagnostic le plus souvent facile, de traitement bien codifié et de bon pronostic. Mais toute la gravité des infections à méningocoques est représentée par le risque de méningococcémie fulminante. Il s'agit d'une extrême urgence qui associe un état infectieux brutal, une défaillance circulatoire et un purpura extensif. Sa physiopathologie complexe est actuellement mieux connue : l'endotoxine bactérienne est l'élément déclenchant à l'origine d'une activation brutale et incontrôlée de la cascade immuno-inflammatoire. La sécrétion de nombreuses cytokines pro- et anti-inflammatoires, l'activation des systèmes du complément et de la coagulation sont à l'origine de la plupart des manifestations et notamment de l'état de choc et de la coagulation intravasculaire qui caractérisent cette forme clinique. Ils pourraient être en partie du moins liés à l'hôte par le déterminisme génétique de certains composants de la réponse inflammatoire à l'agression toxinique.

De nombreuses autres manifestations ont été décrites ; elles peuvent correspondre à d'autres localisations du germe évoluant souvent de façon isolée ou encore à des manifestations de nature immunoallergique cutanées, articulaires et péricardiques.

Le diagnostic des infections méningococciques est bactériologique mais les techniques d'amplification génique sont prêtes à pallier les insuffisances de la culture pour le diagnostic des méningococcies décapitées par un traitement antibiotique. Le traitement repose sur l'antibiothérapie, les bêtalactamines tenant encore la première place, malgré l'augmentation du nombre des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline qui laisse planer une menace sur l'avenir. Les méningococcies représentent toujours des problèmes de santé publique dont la prophylaxie est bien codifiée. Celle-ci a pour but de protéger l'entourage du malade grâce à une antibioprophylaxie et/ou une vaccination. Dans la ceinture de la méningite, il s'agit de prendre en charge les malades grâce à des thérapeutiques adaptées et de protéger la population par une vaccination de masse [3].



Résumés

RESUME

Titre : Méningite à *Neisseria meningitidis* W135 (A-propos d'un cas clinique)

Nom : Keltoum AIT TALEB

Mots clés : Méningite, *Neisseria meningitidis* W135, antibiothérapie, prophylaxie.

La méningite à méningocoque ou à *Neisseria meningitidis* communément désignée sous le nom de méningite cérébro-spinale est la seule méningite bactérienne susceptible de provoquer des épidémies constitue à la fois une urgence médicale et un problème de santé publique dans le monde entier surtout dans les pays en voie de développement.

Le *N meningitidis* est un germe spécifiquement humain, sa localisation est le rhinopharynx. La transmission est aérienne, directe, interhumaine. C'est une bactérie en diplocoque à Gram négatif, enveloppée pour les souches invasives d'une capsule polysaccharidique. 13 sérogroupes de *N meningitidis* ont été décrits dont les plus fréquents sont les sérogroupes: A, B, C, W135, X et Y.

Des cas de méningites à *N meningitidis* W135 ont été signalés dans différents pays d'Afrique et en Arabie saoudite.

L'identification de l'agent pathogène est orientée par l'examen direct après coloration de Gram, par l'aspect des colonies sur milieu usuel ou chromogène et par des tests simples et classiques d'identification biochimique.

Nous rapportons un cas de méningite à *N meningitidis* W135 observé chez une patiente de 15 ans à l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat. L'analyse cyto bactériologique du LCR a permis d'identifier la bactérie grâce à ses caractères morphologiques, culturels, biochimiques et antigéniques. L'évolution était favorable sous céphalosporine de troisième Génération.

SUMMARY

Title: Meningitis caused by *Neisseria meningitidis* W135 (aptly a clinical case)

Name: Keltoum AIT TALEB

Key words: meningitis, *Neisseria meningitidis* W135, antibiotics, prophylaxis.

Meningococcal meningitis or meningitis caused by *Neisseria meningitidis* W135 commonly known as the cerebro-spinal meningitis is the only bacterial meningitis can cause epidemics is both a medical emergency and a public health problem in the world especially in developing countries.

N meningitidis is a human germ specifically, its location is the nasopharynx. The transmission is air, direct human to human. It is a bacterium Gram-negative diplococci, wrapped in invasive stump of a capsule polysaccharidique. 13 serogroups of *N meningitidis* have been described which are the most frequent serogroups: A, B, C, W135, X and Y.

Cases of meningitis caused by *Neisseria meningitidis* W135 have been reported in various countries of Africa and Saudi Arabia.

The identification of the agent is guided by direct examination after Gram staining, by the appearance of colonies on chromogenic medium or usual and simple and classical tests biochemical identification.

We report a case of meningitis *Neisseria meningitidis* W135 observed in one patient of 15 years at the Military Hospital of instruction Mohammed V in Rabat. The cytological analysis of CSF was used to identify the bacterium through its morphological, cultural, biochemical and antigenic. The evolution was favorable under third-generation cephalosporin.

ملخص

العنوان : التهاب السحايا الناجم عن النيسرية السحائية W135 (حول حالة سريرية)
الاسم : كلثوم آيت الطالب
الكلمات الأساسية : التهاب السحايا ، W135 للنيسرية السحائية ، المعالجة بالمضادات الحيوية ، الوقاية.

التهاب السحايا النيسيري او الناجم عن النيسرية السحائية المعروف باسم التهاب السحايا الدماغى النخاعى هو التهاب السحايا البكتيرى الوحيد الذى يحتمل أن يسبب انتشار الأوبئة ، يشكل على حد سواء حالة طبية طارئة ومشكلة صحية عامة فى جميع أنحاء العالم و خاصة فى البلدان النامية.

النيسرية السحائية هي جرثومة خاصة بالانسان تتموضع بالأنف و البلعوم. تنتقل عبر الهواء بطريقة مباشرة بين البشر. هي بكتيريا مكورة ثنائية جرام سلبية و السلالات الغازية تكون ملفوفة بكبسولة متعددة السكاريد. قد وصف 13 مصل من النيسرية السحائية و الأكثر شيوعا هي الأمصال: A, B, C, W135, X et Y.

حالات التهاب السحايا الناجم عن النيسرية السحائية W135 لوحظت فى مختلف بلدان أفريقيا وبالمملكة العربية السعودية.

تحديد هوية العامل الممرض موجه بالفحص المباشر بعد تلوين جرام, بمظهر المستعمرات فى وسط معناد أو لوني و باختبارات بسيطة وتقليدية لتحديد الهوية البيوكيميائية.

نقل حالة التهاب السحايا الناجم عن النيسرية السحائية W135 لوحظت عند مريضة ذات 15 عاما بالمستشفى العسكرى محمد الخامس بالرباط، التحليل الخلوي البكتيرى للسائل الدماغى الشوكى مكن من تحديد هوية البكتيريا بفضل مميزاتها الشكلية ، البيوكيميائية و مضادات اجناتها. التطور الصحى كان ايجابيا تحت تاثير السيفالوسبورين من الجيل ثالث.



*Les références
bibliographiques*

- [1] Nzeyimana I, GUIDE TECHNIQUE MENINGITE, OMS.
- [2] Kéita MM et al. Épidémie de méningite à méningocoque en Afrique: prise en charge des cas et vaccination de masse, Archives de pédiatrie 2005 ; 12 : 758–60
- [3] Nicolas P, Debonne JM. Infections à méningocoques , Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses, 8-013-A-10, Pédiatrie/Maladies infectieuses, 4-250-A-30, 2002, 23 p.
- [4] Senneville E, Baclet V. Physiopathologie et traitement curatif des infections à méningocoque : aspects actuels, Pathologie Biologie 2002; 50 : 613–19
- [5] Varon E. Actualisation de l'épidémiologie des méningites bactériennes aiguës chez l'adulte en France, Médecine et maladies infectieuses 2009; 39: 432–44
- [6] Taha MK, Alonso JM. Physiopathologie et pathogénie moléculaire des infections méningococciques invasives, Archives de pédiatrie 2005 ; 12: 753–54
- [7] OMS. Emergence de la méningococcie W135, Rapport d'une consultation de l'OMS Genève, 17-18 septembre 2001 ; WHO/CDS/CSR/GAR/2002.1
- [8] Ducos-Galand M et al. Diagnostic bactériologique de *Neisseria meningitidis*, Revue Française des Laboratoires avril 2004 ; 362

- [9] Bingen E. Les infections à *Neisseria meningitidis* : épidémiologie, diagnostic, traitement et prévention, Revue Française des Laboratoires avril 2004 ; 362
- [10] Alonso JM et Taha MK. Epidémiologie des pathologies invasives à *Neisseria meningitidis*, Revue Française des Laboratoires avril 2004 ; 362
- [11] Guignard S et al. Localisations extra-méningées des infections à méningocoque : à propos de 14 cas, La revue de médecine interne 2004 ; 25: 3–7
- [12] Levy C et al. Actualisation de l'épidémiologie des méningites bactériennes de l'enfant en France, Médecine et maladies infectieuses 2009; 39: 419–31
- [13] Bourrillon A, Aujard Y, Bingen E. Méningites purulentes du nouveau-né, du nourrisson, et de l'enfant, EMC Pédiatrie/Maladies infectieuses 2006 ; 4-210-B-10
- [14] Mercier JC. Signes évocateurs de méningite chez le nourrisson, Médecine et maladies infectieuses 2009 ; 39 : 452–61
- [15] Lucht F. Sensibilité et spécificité des signes cliniques chez l'adulte, Médecine et maladies infectieuses 2009 ; 39 : 445–51
- [16] Dubos F. Stratégie de prise en charge (diagnostic, surveillance, suivi) d'une méningite présumée bactérienne de l'enfant, Médecine et maladies infectieuses 2009 ; 39 : 615–28

- [17] Forestier E. Stratégie de prise en charge (diagnostic, surveillance, suivi) d'une méningite aiguë communautaire présumée bactérienne de l'adulte, *Médecine et maladies infectieuses* 2009 ; 39 : 606–14
- [18] Revest M, Michelet C. Recherche de facteurs favorisant la survenue de méningites bactériennes communautaires (nouveau-né exclu), *Médecine et maladies infectieuses* 2009 ; 39: 562–71
- [19] Vu Thien H. Apport des examens microbiologiques au diagnostic des méningites bactériennes aiguës, *Médecine et maladies infectieuses* 2009 ; 39 : 462–67
- [20] Carbonnelle E. Apport des examens biologiques dans le diagnostic positif, la détermination de l'étiologie et le suivi d'une méningite suspectée bactérienne, *Médecine et maladies infectieuses* 2009 ; 39: 581–605
- [21] Rebeu-Dartiguelongue I et al. Ponction lombaire précoce et rash cutané : un liquide céphalorachidien normal peut en cacher un autre, *Médecine et maladies infectieuses* 2005 ; 35: 422–24
- [22] Giorgini D et al. Diagnostic moléculaire de *Neisseria meningitidis*, *Revue Française des Laboratoires* avril 2004, 362
- [23] Zerouali K et al. Étude de souches de *Neisseria meningitidis* sérogroupe B isolées à Casablanca par multilocus sequence typing et électrophorèse en champ pulsé, *Pathologie Biologie* 2006 ; 54 : 166–70

- [24] Ansart S. Antibiothérapie d'une méningite présumée bactérienne adulte (rationnel, modalités, durée, suivi), *Médecine et maladies infectieuses* 2009 ; 39 : 629–46
- [25] Chavanet P. Méningites présumées bactériennes communautaires de l'adulte : antibiothérapie initiale, *Médecine et maladies infectieuses* 2009 ; 39 :499–512
- [26] Mezghani Maalej S et al. Bactériologie des méningites communautaires dans la région de Sfax, Tunisie (1993-2001), *Médecine et maladies infectieuses* 2006 ; 36 :105–10
- [27] Wolff M, Decazes JM. Degré d'urgence de l'antibiothérapie d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne : modèles expérimentaux et données cliniques, *Médecine et maladies infectieuses* 2009 ; 39 : 493–98
- [28] Guérin N. Vaccinations, *EMC-Pédiatrie* 2005 ; 2 : 65–95
- [29] La Scolea Jr LJ, Dryja D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 1984; 19:187–90.
- [30] OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2005, 37, 313–20
- [31] OMS. Réseau de la méningite épidémique: rapport de la première réunion, Ouagadougou, Burkina Faso, 28-29 septembre 2004 ; WHO/CDS/CSR/ARO/2005.5.

[32] La société de pathologie infectieuse de langue Française. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né), 17^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, 19 novembre 2008

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- ❖ **D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
- ❖ **D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**
- ❖ **D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
- ❖ **De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.**

- ❖ **Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.**

قسم الصيدلي

أقسم بالله

- ❖ أن أراقب الله في مهنتي
- ❖ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- ❖ أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ❖ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ❖ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ❖ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 17

سنة : 2010

إلتهاب السحايا الناجم عن النيسرية السحائية W135
بصدد حالة سريرية واحدة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

كلثوم آيت الطالب السيدة:
المزداة في 02 نونبر 1983 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: إلهاب السحايا – W135 للنيسرية السحائية – المعالجة بالمضادات الحيوية – الوقاية.
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد بورزة

أستاذ مبرز في الأمراض العصبية

السيد: عمر أكادر

أستاذ مبرز في طب الأطفال

مشرف

أعضاء

}