



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année : 2021

Thèse N° : 097

**Apport du diagnostic moléculaire
en pathologie infectieuse
en milieu de réanimation pédiatrique**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/06/2021

PAR

Mme BENSMAIL MARYAM

Née le 28 juin 1995 à MARRAKECH

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Réanimation pédiatrique- pathologie infectieuse -
Diagnostic moléculaire -PCR multiplex

JURY

Mme. N.SORAA

Professeur de Microbiologie

PRÉSIDENT

Mr. S.YOUNOUS

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

RAPPORTEUR

Mr. A.HACHIMI

Professeur de Réanimation médicale

Mr. Y.MOUAFFAK

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ
الصَّالِحِينَ

دواؤك فيك وما تشعُرُ
وداؤك مِنك وما تُبصرُ
وتحسبُ أنك حرمٌ صغيرٌ
وفيك انطوى العالمُ الأكبرُ

"الإمام علي بن أبي طالب"



At the end of the day, we can endure much more than we think we can.

— Frida Kahlo



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS :



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE EI Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale

BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUS Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation

EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio-vasculaire	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie

BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRETEE LE 01/02/2021



DÉDICACES :





Je dédie ce modeste travail

A

اللَّهُ
جَلِيلٌ


Tout d'abord à ALLAH

Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Qui m'a inspirée et guidée dans le bon chemin, Je lui dois ce que je suis devenue.

Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي بِنِعْمَتِهِ تَتِمُّ الصَّالِحَاتُ



*Aux meilleurs parents du monde,
A ceux qui m'ont donné la vie,
A ceux qui m'ont toujours tout donné sans jamais rien compter,*

*Les mots se font pauvres et impuissants pour vous exprimer ce
que je ressens en écrivant ces quelques lignes*

Chère maman, Salima Safaa

*A la meilleure, la plus forte et la plus merveilleuse de
toutes les mères. Quoique je puisse dire et écrire, les mots
ne sauront exprimer ma grande affection, ma
reconnaissance éternelle pour tous les efforts et les
sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon
instruction et mon bien-être. Tes encouragements, ton
soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait.*

*Ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence
constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je te
rends hommage par ce modeste travail en guise de mon
infini amour. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et
t'accorder santé, longue vie et bonheur. Que je puisse te
rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime.*

Cher papa, Ali Bensmaïl

*Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je
ressens envers toi papa ... D'être là ce jour tant attendu,
la tête haute et voir toute cette fierté illuminant ton
regard, je ne peux qu'être reconnaissante.*

*Tu m'as toujours comblé d'amour de tendresse et
d'affection durant ces longues années d'études.
Tu as cru en moi quand j'ai perdu espoir, tu m'as hissée
vers le haut quand j'ai baissé mes bras.*

*Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices, je garderais
toujours le souvenir de nos nuits blanches entraînant
d'étudier ensemble pour de me soutenir et m'encourager.
J'espère avoir pu réaliser en ce jour un de tes rêves et
être digne de ton nom, ton éducation et ta confiance.*



À ma chère sœur Yasmine Bensmaïl

*Que serait ma vie sans toi mon âme sœur ?
Je ne pourrais jamais imaginer ma vie sans toi . Merci
d'avoir toujours été là pour apaiser mes pleurs peu
importe la situation .Tu as toujours les mots qu'il faut et
tu sais reconnaître les moments où j'ai simplement besoin
d'une oreille attentive pour m'écouter. Merci de créer des
souvenirs, des fous rires, des moments précieux qui sont
rien qu'à nous deux . Merci d'être la grande sœur que tu
es. Je te promets de toujours être là pour toi en retour
.Mon estime pour toi est sans égale .Puisse ce lien de
fraternité nous unir à jamais. Je te souhaite une vie
prospère, pleine de réussite et de bonheur.*

A ma chère deuxième maman Touria Safaa

*Je remercie Dieu d'avoir pu grandir à tes côtés , tu as
orné mon enfance ta présence .Tes yeux pétillants plein
d'amour et de tendresse m'accordent une sérénité infinie
et comblent mon être .*

*Tu m'as toujours donné de ton temps, ton énergie et de
ton amour. Je te suis très reconnaissante, et je ne te
remercierai jamais assez pour ton aimabilité, ta
générosité, ton aide précieuse.*

Mon amour pour toi est inconditionnel.

A mon chér conjoint Youssef Sami :

*Pour l'amour et l'affection qui nous unissent.
Je ne saurais exprimer ma gratitude et ma
reconnaissance pour le soutien continu dont tu as
toujours fait preuve. Merci de me suivre et de
m'encourager dans mes projets et dans mes rêves les plus
fous, de m'inciter à faire de mon mieux pour achever
mes objectifs. Merci pour ta patience et ton altruisme,
pour ta présence et ta dévotion. Merci d'être toujours à
mes côtés...*

*Je ne te remercierai jamais assez pour ton aide précieuse
pour l'élaboration de ce travail. Je prie Dieu le tout
puissant de préserver notre attachement mutuel, et
d'exaucer tous nos rêves.*



A Mes grands-mères hajja Khadija et hajja Ghita

Je me suis toujours senti comblé de votre amour et votre tendresse. Par vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de mon parcours...Que Dieu vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.

A la Mémoire de mes deux Grands-pères lhaj laarbi Bensmail et lhaj Mohammed Safaa

J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable. J'aurais voulu que vous assistiez à l'aboutissement de ces années de dur labeur, Dieu en a décidé autrement... Vous êtes et vous resterez pour toujours graver dans mon esprit et mon cœur. Que dieu, le miséricordieux vous accueille dans son éternel paradis

A Mes beaux-parents : Oncle Mohammed SAMI, tante Bouchra HAMIDI :

Vous m'avez accueilli les bras ouverts. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous, pour vos conseils et votre soutien moral.

J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé.

A Mes beaux frères Hamza et Adam SAMI

Que ce travail soit le témoin de toute mon affection, ma gratitude, et mon attachement. Que dieu vous garde et vous procure santé et bonheur.

À ma grande famille « Mes oncles, Tantes, Cousins et Cousines»

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de Mon amour et de mon affection.



A mes très chers amis :

*Salma , khaoula ,zahia , Bouchra, Nada, fadoua
omar, Yassine, Ahmed ,youssef,*

*Vous êtes pour moi plus que des amis! Je ne saurais
trouver une expression en témoignage de ma
reconnaissance et des sentiments de fraternité que je
vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma
grande affection et en souvenir des agréables moments
passés ensemble.*

Vous êtes les meilleurs.

*A mon amie d'enfance Imane, nous avons grandi
ensemble et continuons de grandir, et de partager de
bons moments ensemble. Je n'oublierai pas que c'est avec
toi que j'ai partagé mes plus incroyables fous rires.*

*A ma très chère amie, Mahjouba, qui m'a toujours
conseillé, guidé et assisté dans les moments difficiles et
m'a pris doucement par la main pour traverser tant
d'épreuves pénibles.... Je te suis très reconnaissante, Je
n'ai jamais pu te montrer à tel point tu m'es chère, Je te
le dis aujourd'hui à travers ce travail ou tu m'as
énormément soutenue.*

A ma Chère amie khaoula,

*Merci pour ta tendresse et ta gentillesse, tes
encouragements Aucune route n'est longue a côtés
d'une amie comme toi , j'oublierai jamais les moments
agréables que nous avons passé ensemble. .
que le bon dieu nous garde toujours unies et solidaires à
jamais.*

A ma Chère amie Nouha,

*Notre amitié est pour moi, un beau cadeau du ciel, cette
expression ne saurait traduire mon amour et mes
sentiments les plus chers que j'ai pour toi , car aucune
dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne pourrait
exprimer mon affection et mon attachement aussi
special à toi. Merci pour ta générosité , ta complicité et
ta grande confiance en moi ,merci pour tout .*

A mes amis(es) et collègues

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos
souvenirs ! Je vous souhaite à tous une longue vie pleine
de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en
témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*



REMÉRCIEMENTS :





A Notre Maître ET PRÉSIDENTE de these :

PROFESSEUR SORAA NABILA :

*Professeur de l'enseignement supérieur en microbiologie
et chef du service du laboratoire de microbiologie au
CHU MOHAMED VI De MARRAKECH.*

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant aimablement de présider mon jury de thèse. Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'étude.

Veillez cher maître, trouver dans ce travail, le témoignage de ma gratitude, ma haute considération et mon profond respect.

A Notre Maître et Rapporteur de these :

PROFESSEUR YOUNOUS SAID

*Professeur en réanimation anesthésie et chef de service
de réanimation pédiatrique au CHU MOHAMMED VI
de MARRAKECH.*

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail.

Merci de m'avoir guidé tout au long de ce travail. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission.



A notre Maître et Juge de thèse
Professeur HACHIMI ABDELHAMID :
Professeur en réanimation anesthésie et chef de service
de réanimation au CHU MOHAMMED VI de
MARRAKECH.

Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Veillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur YOUSSEF MOUAFFAQ :
Professeur en réanimation anesthésie en service de
Réanimation pédiatrique au CHU Mohammed VI de
Marrakech

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons apprécié l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Veuillez accepter, professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

A tout le personnel du laboratoire de microbiologie au CHU Mohamed VI de Marrakech et du service de la Réanimation pédiatrique au CHU Mohammed VI de Marrakech et en particulier :

M. MADIFA que je remercie énormément pour son aide précieuse pour l'élaboration de ce travail. A toute personne qui a contribué à la réalisation de ce sujet de thèse.



Abréviations



Liste des abréviations

AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANAES	: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARA II	: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
ATCD	: Antécédent.
BU	:Bandelette Urinaire.
CG	:Cockcroft et Gault.
CKD-Epi	:Chronic kidney disease epidemiology.
DFG	: Débit de filtration glomérulaire.
FDR	:Facteur de Risque.
HAS	:Haute Autorité de Santé.
HTA	:Hypertension artérielle.
IDMS	: Spectrométrie de masse avec dilution isotopique.
IEC	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
IMC	:Indice de Masse Corporelle
INSEE	: Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques.
IRC	: Insuffisance Rénale Chronique.
IRCT	: Insuffisance rénale chronique terminale .
KDIGO	: Kidney disease : improving global outcomes OR Odd Ratio.
MAGREDIAL	: Maroc Greffe Dialyse.
MDRD	:Modification of the diet in renal disease.
MeSH	:Medical Subject Headings, thésaurus biomédical de référence.

MG : Médecin généraliste.

MRC : Maladie Rénale Chronique.

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey NICE National Institute For Health and Clinical Excellence.

NKF : National kidney foundation.

NKF/KDOQI : National kidney foundation / Kidney disease outcomes quality initiative.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PEC : Prise en charge.

PKRD : Polykystose rénale autosomique dominante.

RAC : Rapport albuminurie / créatininurie.

RPC : Ratio Protéinurie/Créatininurie.

RCP : Résumé des caractéristiques des produits.



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Cadre et période de l'étude	5
II. Support de l'étude	5
III. Recueil des données	5
IV. Diagnostic microbiologique	6
V. Etude statistique	20
RESULTATS	21
I. Profil épidémiologique	22
II. Présentation clinique	25
III. Profil paraclinique des patients prélevés	27
IV. Traitement probabiliste	28
V. Profil microbiologique	30
A. Prévalence générale	30
B. Agents pathogènes identifiées	33
C. Répartition selon les tranches d'âge	35
D. Répartition selon la symptomatologie clinique	38
E. Proportion de chaque agent infectieux identifiés dans la mono ou la coinfection	39
VI. PEC thérapeutique	43
VII. Impact sur le coût	44
VIII. Evolution	45
DISCUSSION	46
1-Rappel	47
I. Définitions	47
II. Caractéristiques Epidémiologiques	47
III. Physiopathologie	48
IV. Diagnostic clinique	50
A. L'anamnèse	50
B. Les signes cliniques	50
V. Diagnostic microbiologique	52
A. La culture	52
B. La microscopie	52
C. La Sérologie	52
D. les tests immunologiques	53
E. La Biologie moléculaire	53
VI. Prise en charge thérapeutique	58
2-Discussion des résultats	58
I. L'apport de la PCR multiplex dans la prise en charge des infections	59
II. Profil épidémiologique	60
A. L'âge	60
B. le sexe	61

C. Le statut vaccinal	62
III. Présentation clinique et paraclinique des patients prélevés	63
A. Présentation clinique	63
B. Profil paraclinique	66
IV. Evaluation des performances diagnostiques de la technologie FilmArray en comparaison avec les autres méthodes	68
A. Taux de positivité Global	68
B. Concordance du panel FILMARRAY avec les autres méthodes	69
C. Utilisation du Filmarray sur des prélèvements testés négatifs par les autres méthodes	70
V. Profil microbiologique	72
A. Prévalence générale des agents pathogènes identifiés	72
B. Proportion de chaque agent infectieux identifiés dans la mono ou la coïnfection	80
VI. IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE	83
A. Impact sur le délai de rendu des résultats	83
B. Impact du panel FilmArray sur l'usage des antibiotiques	85
VII. Impact sur le coût global de prise en charge du patient	87
VIII. Forces et limites	88
CONCLUSION	90
RESUMES	92
ANNEXES	99
BIBLIOGRAPHE	106



INTRODUCTION :



Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

L'infection, plus particulièrement l'infection sévère de l'enfant constitue à la fois une des raisons majeures d'admission et une des complications principales des séjours en réanimation pédiatrique. La mortalité des états de choc septique reste inacceptablement élevée, ceci importe de définir rapidement la nature bactérienne, virale ou parasitaire de l'infection afin de mettre en œuvre rapidement la prise en charge thérapeutique la mieux adaptée.

Les techniques moléculaires actuellement développées (PCR simplex, multiplex) constituent un progrès important pour le diagnostic des infections respiratoires, neuroméningées et gastro-intestinales correspondant aux besoins et attentes des cliniciens [1].

La biologie moléculaire comprend l'ensemble des techniques basées sur l'étude, la détection et la modification des acides nucléiques. C'est un outil à la fois de recherche, de diagnostic et de prédiction des maladies en médecine humaine. Les techniques de biologie moléculaire ont connu un essor extraordinaire ces dernières années passant de processus lourds, fastidieux et longs à mettre en œuvre à des techniques partiellement ou totalement automatisées[2,3].

La PCR multiplex est une nouvelle méthode de diagnostic des maladies infectieuses qui permet de rechercher simultanément en un seul test l'ensemble des microorganismes les plus fréquemment responsables d'une infection [1].

Les plateformes multiplex actuellement disponibles (BioFire Filmarray respiratoire), (Filmarray Méningites/Encéphalites) et (BioFire Filmarray gastro-intestinal), permettent de distinguer rapidement, les infections virales, des infections bactériennes, favorisant ainsi la mise en place d'une stratégie thérapeutique ciblée et précoce sur le pathogène responsable, avec pour conséquence, une faible pression de sélection sur les antibiotiques et un meilleur pronostic pour le malade [4].

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

Ce travail de thèse réalisé au sein du service de la réanimation pédiatrique de l'hôpital mère et enfant du CHU Mohammed VI Marrakech, avait pour objectif de démontrer l'apport de la PCR multiplex sur :

- 1) Le profil bactériologique.
- 2) L'impact sur la stratégie thérapeutique.
- 3) L'impact sur le coût direct.



MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. CADRE ET PERIODE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, portant sur 151 patients ayant bénéficiés d'une PCR au sein du service de la réanimation pédiatrique de l'hôpital Mère Enfant du CHU Mohammed VI de Marrakech. Cette étude se base sur un historique de données de 3 ans, s'étendant entre Janvier 2018 et Décembre 2020 (depuis l'instauration de la PCR).

II. SUPPORT DE L'ETUDE :

1. CRITERES D'INCLUSION :

Dans cette étude ont été inclus :

Les Patients hospitalisés au service de la réanimation pédiatrique âgés de moins de 15 ans, se présentant pour une symptomatologie infectieuse respiratoire, neurologique ou gastro-intestinale et ayant bénéficiés d'une PCR au cours de la période d'étude.

2. CRITERES D'EXCLUSION :

Dans cette étude ont été exclus:

- Patients n'ayant pas bénéficié de PCR.
- Patients non hospitalisés en réanimation pédiatrique.

III. RECEUIL DES DONNEES :

Le recueil des données a été fait à partir de la base des données du service de microbiologie et des dossiers d'hospitalisation des patients admis au sein du service de la réanimation pédiatrique de l'hôpital Mère et Enfant du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation (Annexes) comportant les données suivantes :

Profil épidémiologique du patient :

- Sexe
- Age
- Origine démographique

- Statut vaccinal

Présentation clinique :

- Antécédents pathologiques
- Symptomatologie clinique

Signes respiratoires

Signes neurologiques

Signes gastro-intestinaux

Examens paracliniques :

Bilan sanguin

Bilan radiologique

Bilan bactériologique

Résultats de la culture

Résultats de la PCR multiplex

Diagnostic étiologique Prise en charge thérapeutique :

- Attitude thérapeutique initiale
- Attitude thérapeutique après résultat de la PCR

Évolution

IV. Diagnostic microbiologique :

1. Nature du prélèvement

a- Prélèvement nasopharyngé :

a1-Préparation du matériel :

Le prélèvement des sécrétions nasopharyngées a été réalisé par écouvillonnage en utilisant un kit d'écouvillonnage fourni par le laboratoire avec un milieu de transport (Fig. 1).



Figure 1 : Kit de prélèvement nasopharyngé.

a2-Technique du prélèvement par écouvillonnage nasopharyngé : (Fig. 2).

- Maintenir la tête du patient inclinée en arrière.
- Insérer l'écouvillon dans la narine, et le pousser délicatement le plus loin possible, parallèlement au palais.
- Laisser l'écouvillon en place quelques secondes puis le retirer lentement en lui imprimant un léger mouvement rotatif. Procéder de même pour l'autre narine avec le même écouvillon.
- Plonger l'écouvillon ensuite dans le milieu de transport : la tige est cassée manuellement pour permettre la fermeture étanche du bouchon.
- Le tube est adressé au laboratoire de microbiologie, dans un milieu de transport [5].



Figure 2 : Technique du prélèvement nasopharyngé.

b- Prélèvement neuroméningé :

b1-Préparation du matériel :

L'étude se fait sur des prélèvements de LCR réalisés par des ponctions lombaires par trocart adapté (Figure3), recueillis sur tubes stériles (Figure 4).



Figure3 : trocart pour PL



Figure 4 : Tubes stériles à LCR .

b2-Technique du prélèvement :

La ponction lombaire correspond au prélèvement du liquide céphalo-rachidien. Ce geste est réalisé au moyen d'un trocart introduit entre deux vertèbres du bas du dos, généralement entre L4 et L5 ou L3 et L4, à l'endroit de la colonne où la moelle épinière n'existe plus [6].

c- Prélèvement gastro-intestinale :

C1-Préparation du matériel :

L'examen se pratique sur des selles liquides, molles, glaireuses ou hémorragiques, ou sur indications très précises pour des selles solides. recueillies à l'aide d'un écouvillonnage rectal (figure 5) [7.8].



Figure 5 : écouvillonnage rectal

C2- Technique du prélèvement par écouvillonnage rectal :

Le prélèvement est réalisé dans les premiers jours de la maladie et, si possible, avant le début de l'antibiothérapie. Les selles sont recueillies à l'aide d'un écouvillonnage rectal qui sera acheminé dans un milieu de transport « Copan » [9, 10,11].

2. Traitement du prélèvement :

Chaque prélèvement reçu au laboratoire a bénéficié d'une PCR multiplex par l'automate FilmArray qui intègre la lyse de l'échantillon, l'extraction des acides nucléiques, l'amplification, la détection et l'analyse dans un système simple qui nécessite 2 minutes de préparation et une durée totale d'analyse d'environ deux heures [12].

Tableau I : les pathogènes détectés par le panel respiratoire FilmArray

Virus :		Bactéries :
Adénovirus	Virus de la grippe A/H1 – 2009	Bordetella pertussis
Coronavirus HKU1		Bordetella parapertussis
Coronavirus NL63	Virus de la grippe A/H3	Chlamydomphila pneumoniae
Coronavirus 229E	Virus de la grippe B	Mycoplasma pneumoniae
Coronavirus OC43	Virus para influenza 1	
Métapneumovirus humain	Virus para influenza 2	
Entérovirus/rhinovirus humains	Virus para influenza 3	
Virus de la grippe A	Virus para influenza 4	
Virus de la grippe A/H1	Virus respiratoire syncytial	

Tableau II : les pathogènes détectés par le panel ME FilmArray .

Virus	Bactéries	Levures
CMV	Pneumocoque	Cryptococcus
Entérovirus	Méningocoque	neoformans/gattii
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	Haemophilus influenzae	
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	Listeria monocytogenes	
Human herpes virus 6 (HHV-6)	Escherichia coli K1	
Varicella zostervirus (VZV)	Streptococcus B	

Tableau III : les pathogènes détectés par le panel GI FilmArray .

Bactéries :	E.coli
Campylobacter(jejuni/coli/upsaliensis) Vibrio(parahaemolyticus/vulnificus) Salmonella spp. Plesiomonas.shigelloides. Yersinia enterocolitica. Clostridium difficile (toxine A / B) Vibrio cholera	E. coli entéro-agrégatif (EAEC) E. coli entéro-toxinogène (ETEC) E. coli entéro-pathogène(EPEC) E.coli producteur de shiga-toxines (STEC) E. coli O157 E. coli entéro-invasif (EIEC) / Shigella spp.
Virus :	Parasites :
Adénovirus F40/41 Astrovirus norivirus GI/GII Rotavirus A Saprovirus (I, II, IV, V)	<u>Cryptosporidium spp</u> <u>Giardia lamblia</u> <u>entamoeba histolytica</u> <u>cyclospora cayetanensis</u>

3. Principe de la PCR :

3.1 Préparation de la cassette :

La préparation d'une cassette FilmArray® est très simple, elle nécessite moins de 5 minutes de manipulation en incluant le nettoyage de la zone de travail (Fig. 6).

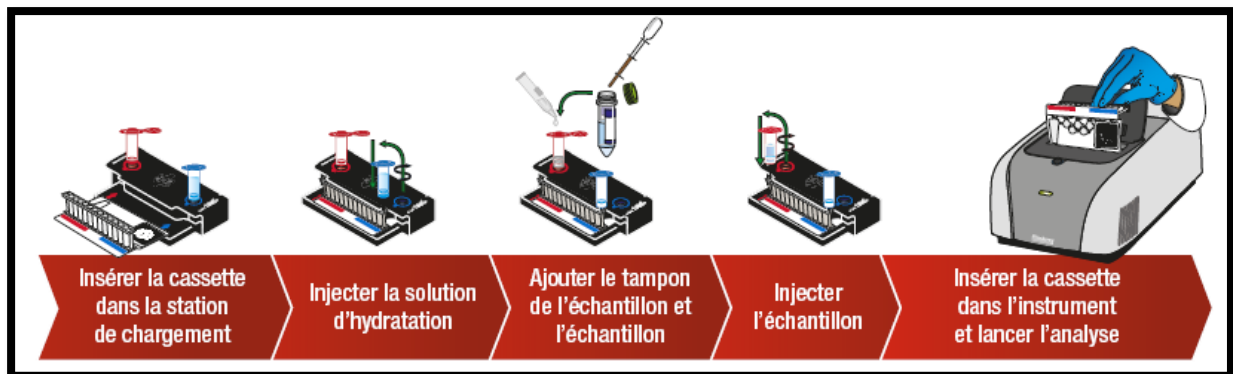


Figure6 : préparation d'une cassette filmarray.

Cette étape consiste à injecter dans la cassette, préalablement insérée sur la station de chargement, une solution d'hydratation et le tampon de lyse contenant 200 µL de notre échantillon dilué dans un milieu Cary-Blair.

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

Des orifices sont prévus à cet effet sur la cassette et des codes couleurs indiquent à l'opérateur l'orifice d'injection de chaque solution.

L'aspiration des solutions dans la cassette est réalisée grâce à un vide d'air qui permet de s'affranchir de toute mesure de volume.

Cette préparation doit être effectuée dans des conditions d'hygiène strictes, sous une hotte dédiée après nettoyage de la zone de travail et de la station de chargement. [13,14].

Étapes ::

Avant l'analyse, on prépare la cassette en y injectant la solution d'hydratation et l'échantillon combiné avec son tampon (Fig. 7).

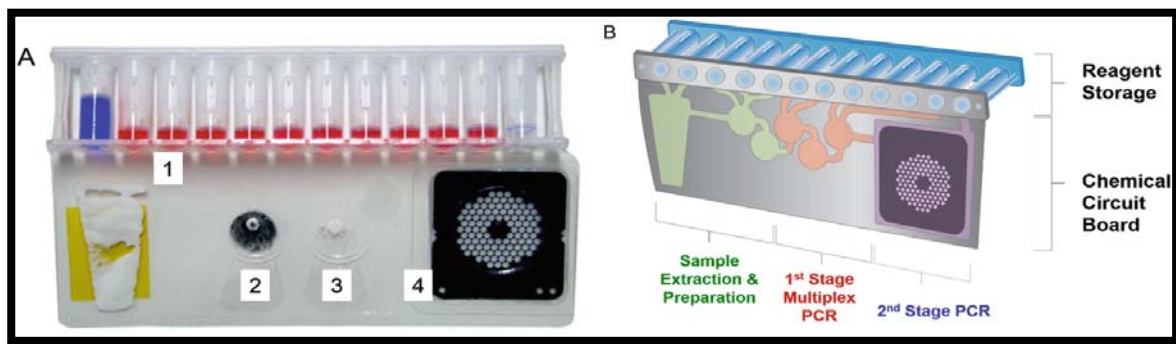


Figure 7 : schéma d'une cassette Filmarray.

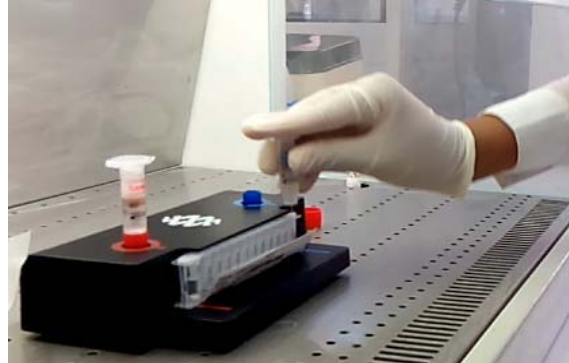
La Station de chargement de la cassette a été conçue pour éviter les erreurs, en fournissant des instructions et des indications visuelles sous la forme de flèches de couleur, afin de garantir le chargement correct de la cassette. Elle contient 2 puits : le bleu où on introduit le flacon d'injection d'hydratation et le rouge pour le flacon de l'échantillon.

Les étapes de préparation de l'échantillon et de la cassette sont les suivantes

A-La cassette est introduite dans la station de chargement



B- La solution d'hydratation est injectée dans l'orifice d'hydratation de la cassette



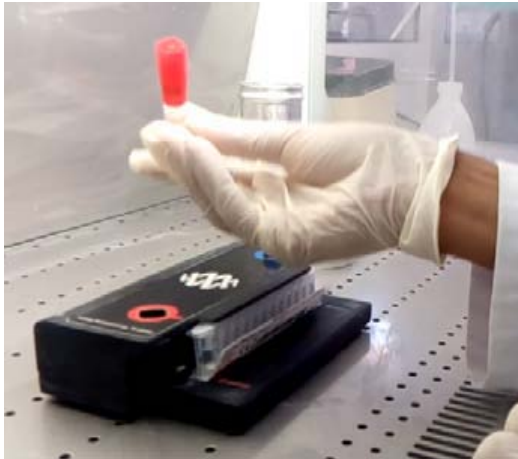
C-Le tampon d'échantillon est ajouté au flacon d'injection d'échantillon :



D- L'échantillon est ajouté au flacon en utilisant la pipette de transfert



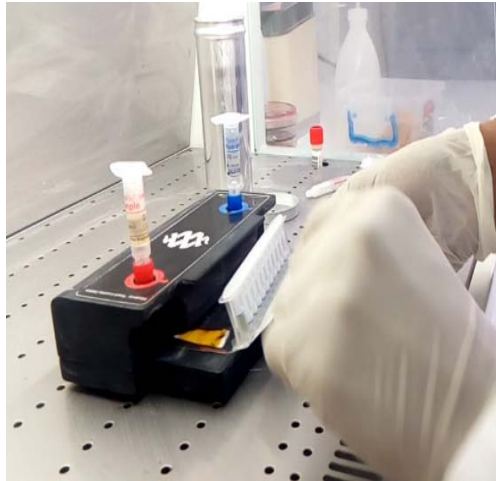
E-Le flacon d'échantillon est fermé et retourné 3 fois pour mélanger l'échantillon.



F-Le mélange échantillon / tampon est injecté dans l'orifice d'échantillon de la cassette.



G- La cassette est prête pour l'analyse automatisée.

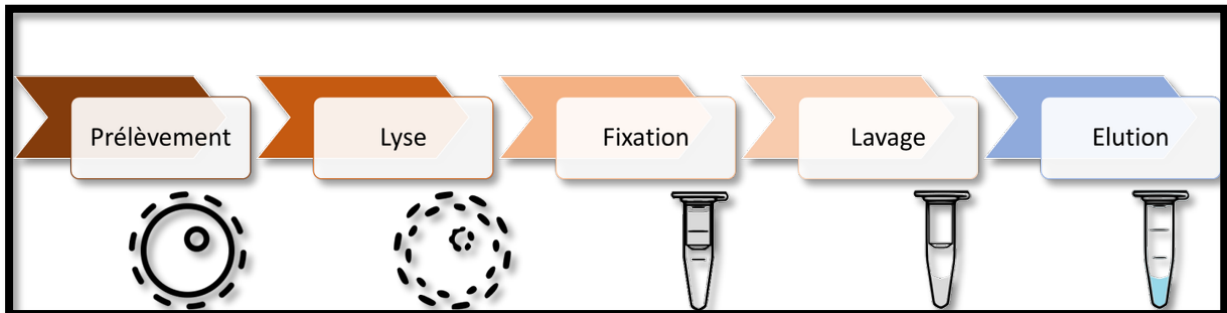


A- Introduction de la cassette dans le bloc de l'automate.



3.2. Principe de l'analyse :

Une fois la cassette insérée dans l'automate FilmArray®, toute l'analyse est automatisée jusqu'au rendu du résultat. Les réactifs nécessaires à l'extraction et purification des acides nucléiques, la transcription inverse, les PCR et la détection sont contenus dans la cassette sous forme lyophilisée. Une fois l'analyse lancée, plusieurs étapes vont se succéder dans les différents compartiments de la cassette [13, 15].



- **Lyse et purification des acides nucléiques :**

L'échantillon est tout d'abord lysé par une combinaison de processus chimiques et mécaniques (broyage par billes) afin de libérer les acides nucléiques. Ces derniers sont ensuite capturés, lavés et élués selon une technique utilisant 62 billes magnétiques. Ces étapes sont réalisées dans les trois premiers compartiments de la cassette. (Figure n°7) [13.15.16].

- **Transcription inverse et 1ère PCR multiplex**

De nombreux agents entéro-pathogènes sont des virus à ARN, une étape de transcription inverse (RT-PCR) est donc nécessaire afin de convertir l'ARN viral en ADN complémentaire avant l'amplification. En parallèle, une première réaction de PCR se déroule afin d'amplifier d'éventuelles séquences cibles présentes dans l'échantillon. La solution d'acides nucléiques purifiés est mélangée à une solution préchauffée contenant les réactifs nécessaires à la transcription inverse et à la première réaction de PCR (amorces, transcriptase,...). Cette première PCR permet d'enrichir la solution en acides nucléiques cibles présents dans l'échantillon [13.16.17].

- **2ème PCR (PCR nichée)**

Avant cette deuxième réaction, les produits de la première PCR sont dilués et mélangés avec un agent intercalant fluorescent (LCgreen® Plus). Cet agent émet un signal de fluorescence lorsqu'il est fixé sur l'ADN double brin. L'analyse FilmArray® fait appel à la technique dite de la PCR nichée (nested PCR). Cette technique consiste à réaliser une deuxième réaction de PCR ciblant une séquence d'acides nucléiques inclus dans les produits d'amplification de la première réaction. Cette opération est réalisée dans des micro-puits contenant une deuxième paire d'amorces ciblant des séquences d'acides nucléiques spécifiques des agents pathogènes recherchés. Dans chaque puit se déroule donc une réaction de PCR simple si la séquence cible est présente. Cette technique de PCR nichée permet de limiter fortement les problèmes d'amplification non spécifique (fixation des amorces sur un site incorrect) et donc d'améliorer la spécificité de la réaction. Chaque paire d'amorces est présente en trois exemplaires (trois puits contenant la même paire d'amorces) [13, 18].

- **Contrôles de qualité :**

Deux contrôles sont inclus dans chaque cassette :

- **RNA Process control (contrôle du traitement de l'ARN)**

Ce contrôle cible un produit de transcription (ARN) d'une levure, Schizosaccharomycespombe, présente sous forme lyophilisée dans la cassette. Ce contrôle passe par toutes les étapes du processus d'analyse, notamment la lyse, l'extraction et purification des acides nucléiques, la transcription inverse, la 1ère étape de PCR, la dilution, la 2ème PCR et la fusion de l'ADN. Un résultat positif indique donc que toutes ces étapes se sont déroulées correctement [13.19].

- **PCR2 control (contrôle de PCR 2)**

Ce contrôle utilise une cible d'ADN séchée dans les micro-puits avec les amorces correspondantes. Un résultat positif indique que la 2ème réaction de PCR s'est déroulée correctement.

Pour qu'une analyse soit validée, les deux tests de contrôle doivent être positifs, le système émet alors un rapport d'analyse comportant les résultats de type détecté / non détecté, pour chaque pathogène recherché [13.20 ,21].

3.3-Interprétation :

L'analyse automatique des courbes de fusion (Fig8) par le logiciel permet de générer le rapport complet (Figures 9 a, b, c.)

3 critères sont nécessaires :

1. Au moins 2 des 3 courbes de fusion positives
2. Point de fusion dans la plage spécifique du test
3. Point de fusion d'au moins 2 des 3 courbes similaires (à1°C).



Figure 8 : Représentation des dérivées des 3 courbes de fusion pour 2 cibles différentes



 FilmArray™ Respiratory Panel			
www.BioFireDx.com			
Run Summary			
Sample ID:	<input type="text"/>	Run Date:	16 May 2018 4:23 PM
Detected:	None	Controls:	Passed
Equivocal:	None		
Result Summary			
Not Detected	Adenovirus		
Not Detected	Coronavirus 229E		
Not Detected	Coronavirus HKU1		
Not Detected	Coronavirus NL63		
Not Detected	Coronavirus OC43		
Not Detected	Human Metapneumovirus		
Not Detected	Human Rhinovirus/Enterovirus		
Not Detected	Influenza A		
Not Detected	Influenza B		
Not Detected	Parainfluenza Virus 1		
Not Detected	Parainfluenza Virus 2		
Not Detected	Parainfluenza Virus 3		
Not Detected	Parainfluenza Virus 4		
Not Detected	Respiratory Syncytial Virus		
Not Detected	<i>Bordetella pertussis</i>		
Not Detected	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>		
Not Detected	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
Run Details			
Pouch:	Respiratory Panel v1.7	Protocol:	NPS v3.0
Run Status:	Completed	Operator:	<input type="text"/>
Serial No.:	14089638	Instrument:	2FA05802
Lot No.:	873918		

Figure 9a: Modèle de rapport de résultat Filmarray panel respiratoire .



 FilmArray® Meningitis / Encephalitis (ME) Panel - IVD			
www.BioFireDx.com			
Run Summary			
Sample ID:	<input type="text"/>	Run Date:	21 Jun 2015 1:47 PM
Detected:	Human herpesvirus 6	Controls:	Passed
<p>⚠ WARNING: The FilmArray ME panel does not distinguish between latent and active CMV and HHV-6 infections. Detection of these viruses may indicate primary infection, secondary reactivation, or the presence of latent virus. Results should always be interpreted in conjunction with other clinical, laboratory and epidemiological data.</p>			
Result Summary			
Bacteria			
Not Detected	<i>Escherichia coli</i> K1		
Not Detected	<i>Haemophilus influenzae</i>		
Not Detected	<i>Listeria monocytogenes</i>		
Not Detected	<i>Neisseria meningitidis</i>		
Not Detected	<i>Streptococcus agalactiae</i>		
Not Detected	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Viruses			
Not Detected	Cytomegalovirus		
Not Detected	Enterovirus		
Not Detected	Herpes simplex virus 1		
Not Detected	Herpes simplex virus 2		
Not Detected	Human herpesvirus 6		
Not Detected	Human parechovirus		
✓ Detected	Varicella zoster virus		
Yeast			
Not Detected	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>		
Run Details			
Pouch:	ME Panel v1.4	Protocol:	CSF v2.0
Run Status:	Completed	Operator:	<input type="text"/>
Serial No.:	01422247	Instrument:	ITI FA "FA2430"
Lot No.:	140411A		

Figure 9b: Modèle de rapport de résultat Filmarray panel ME .



			
www.BioFireDx.com			
Run Summary			
Sample ID: <input type="text"/>		Run Date: 27 Sep 2013 12:03 PM	
Detected: <i>Clostridium difficile</i> toxin A/B		Controls: Passed	
Result Summary			
Bacteria			
Not Detected	<i>Campylobacter</i>		
✓ Detected	<i>Clostridium difficile</i> toxin A/B		
Not Detected	<i>Plesiomonas shigelloides</i>		
Not Detected	<i>Salmonella</i>		
Not Detected	<i>Vibrio</i>		
Not Detected	<i>Vibrio cholerae</i>		
Not Detected	<i>Yersinia enterocolitica</i>		
Diarrheagenic E. coli/Shigella			
Not Detected	Enteropathogenic <i>E. coli</i> (EPEC)		
Not Detected	Enterotoxigenic <i>E. coli</i> (ETEC) <i>lt/st</i>		
Not Detected	Shiga-like toxin-producing <i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i>		
⊗ N/A	<i>E. coli</i> O157		
Not Detected	<i>Shigella</i> /Enteroinvasive <i>E. coli</i> (EIEC)		
Parasites			
Not Detected	<i>Cryptosporidium</i>		
Not Detected	<i>Cyclospora cayetanensis</i>		
Not Detected	<i>Entamoeba histolytica</i>		
Not Detected	<i>Giardia lamblia</i>		
Viruses			
Not Detected	Adenovirus F 40/41		
Not Detected	Astrovirus		
Not Detected	Norovirus GI/GII		
Not Detected	Rotavirus A		
Not Detected	Sapovirus		<input type="text"/>
Run Details			
Pouch: GI Panel v2.1		Protocol: Stool FA v2.3	
Run Status: Completed		Operator: John Madison (jrm)	
Serial No.: 00788640		Instrument: ITI FA "FA1315"	
Lot No.: 133813			

Figure 9c: Modèle de rapport de résultat Filmarray panel GI.

V. Etude statistique :

Le logiciel Microsoft Excel a été utilisé pour toutes les analyses statistiques.

Les variables catégoriques ont été exprimées en fréquences et en pourcentages tandis que les variables continues sont exprimées sous forme de moyenne et de déviation standard.



RÉSULTATS :



Résultats :

I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

Sur une période de 3 ans, 151 patients hospitalisés ont été inclus dans cette étude.

A. L'âge :

L'âge des patients inclus dans notre étude était compris entre 1jour et 180 mois (15 ans), avec une médiane d'âge de 11 mois et la tranche d'âge la plus représentée était inférieur à 1 an (Figure 10).

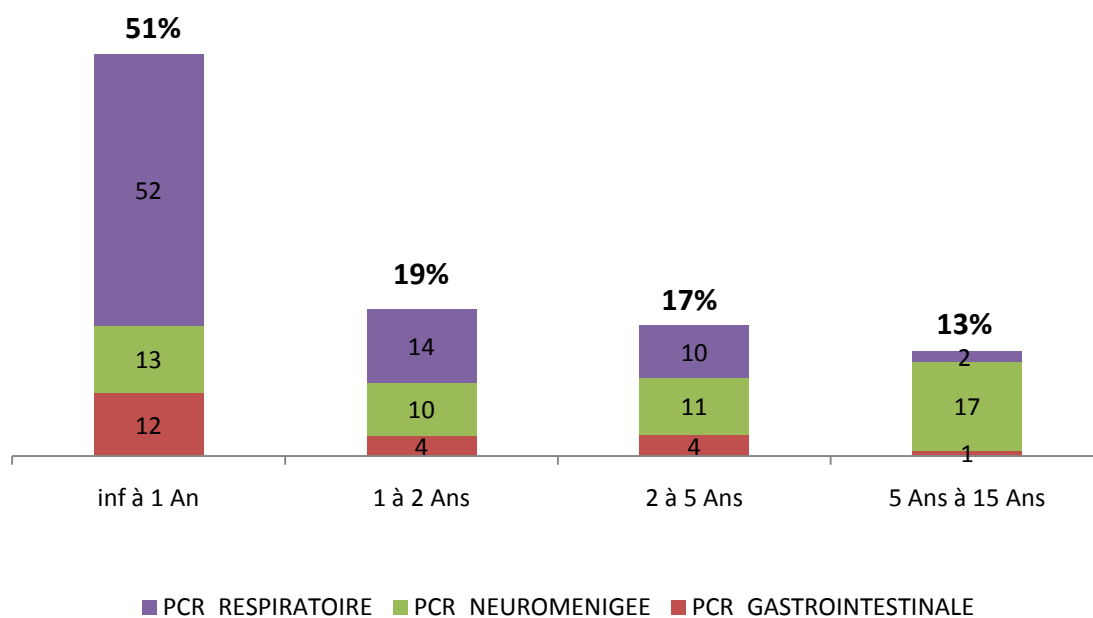


Figure10 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

B. Le sexe :

Sur les 151 patients, 93 étaient de sexe masculin (62%) et 57 étaient de sexe féminin (38%) avec un sexe ratio H /F de 1 ,6. (Figure 11).

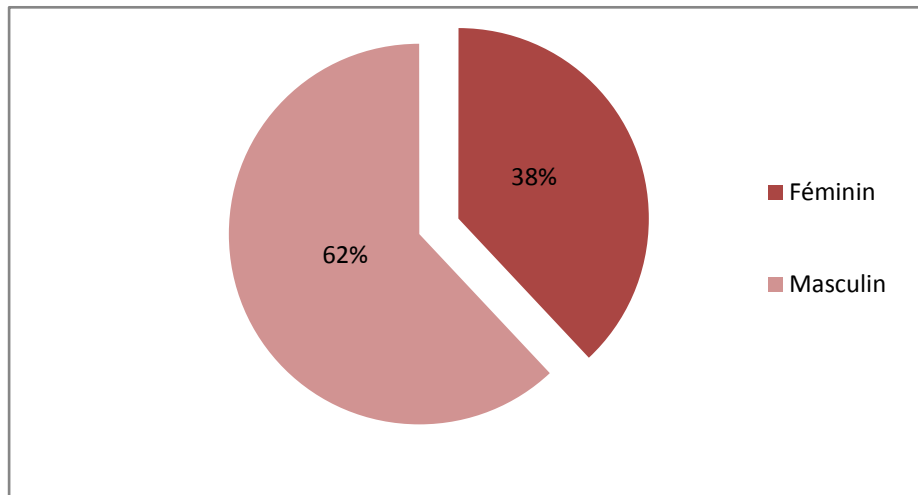


Figure 11: Répartition des patients selon le sexe.

C. Le motif d'hospitalisation :

Dans notre étude , la détresse respiratoire était le motif d'hospitalisation le plus fréquent (31.7%), suivie par les méningo-encéphalites (21.8%), les bronchopneumopathies (17,8%), les gastroentérites (12.5 %), et les états de mal convulsifs (11.2%).

Tableau I : Motif d'hospitalisation des patients prélevés.

Motif d'hospitalisation	Pourcentage	Nombre des patients
Détresse respiratoire	31.7%	48
Méningo-encéphalites	21.8%	33
Bronchopneumopathies	17.8%	27
Gastroentérites	12.5%	19
Etats de mal convulsifs	11.2%	17
Autres	4.6%	7
Total général	100%	151

D. L'Origine démographique :

Cette étude a montré que 69% des patients prélevés étaient d'origine urbaine et 31% étaient d'origine rurale (Figure 12).

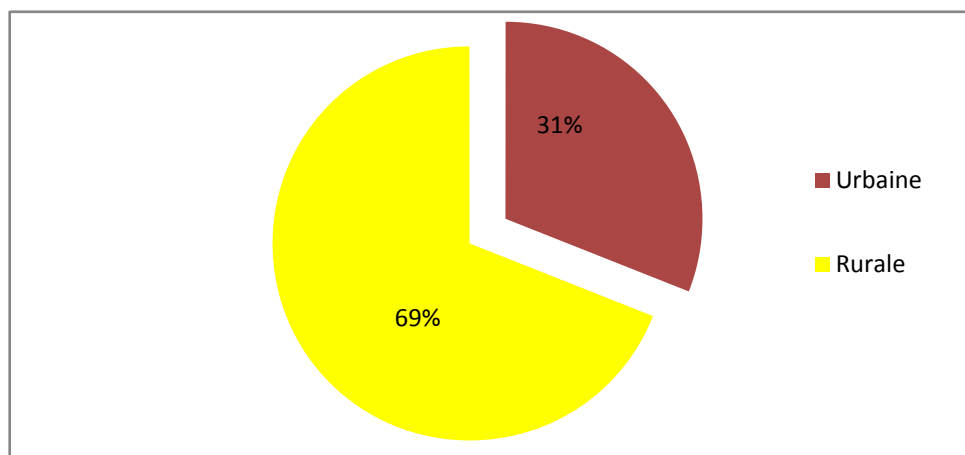


Figure 12 : Répartition des patients selon l'origine démographique.

E. Le Statut vaccinal :

Dans cette série, 77% des patients étaient bien vaccinés selon le programme national d'immunisation, alors que 23% avaient une vaccination incomplète (Figure 13).

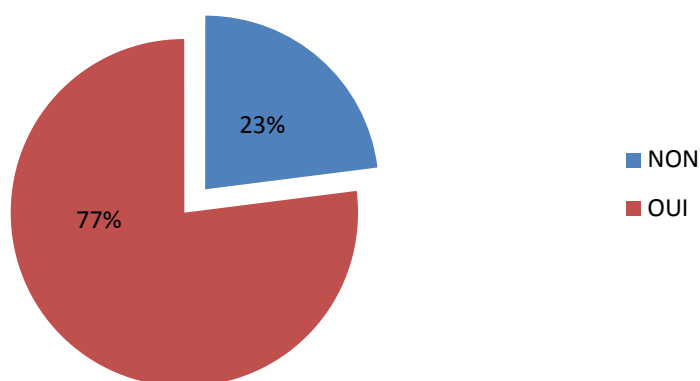


Figure 13: statut vaccinal des patients prélevés.

II. PRESENTATION CLINIQUE :

A. Antécédents pathologiques :

Des antécédents pathologiques particuliers ont été retrouvés chez plusieurs enfants et ont été répartis comme suit :

Tableau II : Répartition des différents antécédents pathologiques recherchés .

Antécédents pathologiques :	Pourcentage
Bronchiolites virales	40.20%
Méningites	15.42%
Immunodépression	11.02%
Epilepsie	10.13%
Asthme	7.11%
syndrome polymalformatif	6.35%
Hydrocéphalie	5.07%
Prématurité	3.09%
RAS	1.61%

B. Symptomatology clinique :

b-1 manifestations cliniques :

Le tableau clinique à l'admission, était fait de plusieurs symptômes, qui ont été résumés sur la figure suivante :

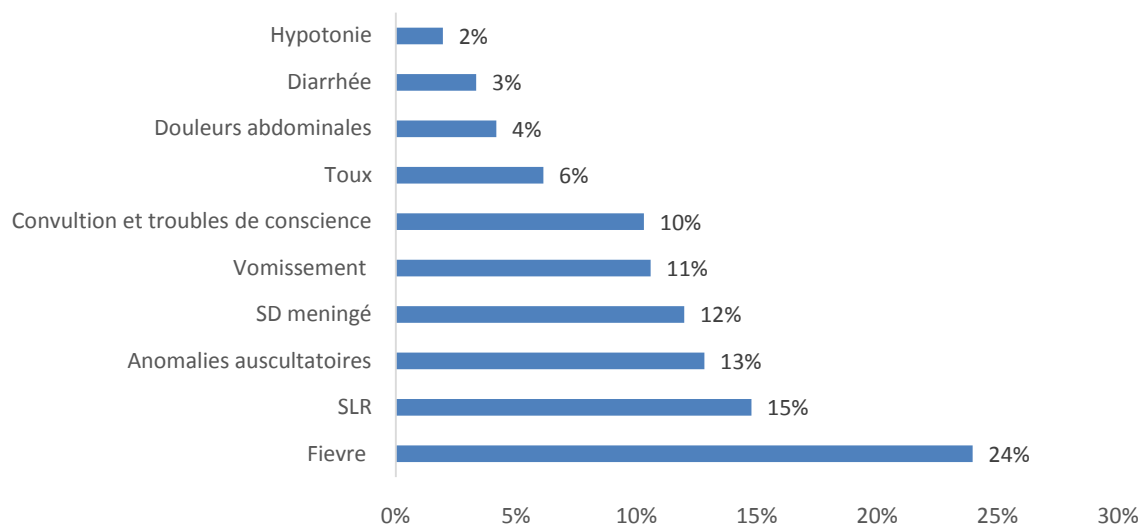


Figure14 : Répartition des patients selon les symptômes cliniques présentés.

b-2 Fièvre :

Sur l'ensemble des patients prélevés 59% étaient fébriles tandis que 41% étaient apyrétiques avec une température moyenne à l'admission chiffrée à 37.9°C (Figure 15).

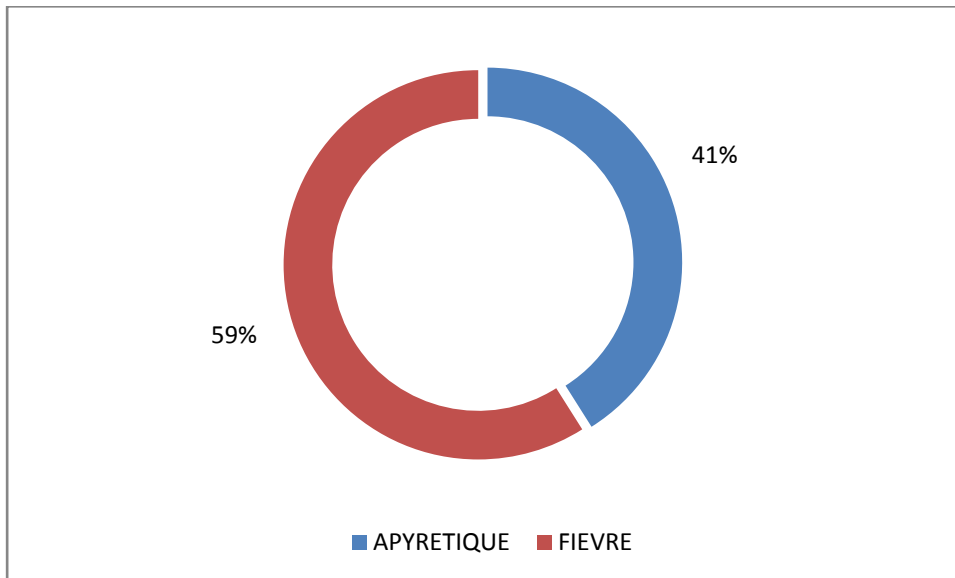


Figure15 : Répartition des patients selon la température à l'admission.

III. Profil paraclinique des patients prélevés.

A. Bilan sanguin :

Un syndrome infectieux a été défini biologiquement par la présence d'une Hyperleucocytose à prédominance neutrophile (globules blancs >10000/mm³, PNN> 7000, et une CRP >5 mg / ml).

La numération de la formule sanguine a été réalisée chez tous les patients, et la CRP a été réalisée chez 93% des patients.

Dans notre série, 59,3 % et 52,8 % des patients avaient respectivement une augmentation de la CRP, et une hyperleucocytose à prédominance neutrophile.

B. Bilan radiologique :

B1-Thoracique :

Dans cette étude, des radiographies pulmonaires ont été réalisées chez 46.3% des enfants prélevés (N=151) Ces radiographies thoraciques étaient considérées comme normales chez 37.5 % des patients, tandis que chez 62,5% des patients, des anomalies radiologiques ont été retrouvées.

B2-Cérébral :

Dans cette étude, des scanners cérébraux ont été réalisés chez 31.25% des enfants prélevés pour symptomatologie neuroméningée (n=52), des anomalies ont été retrouvées chez 62% des patients.

IV. TRAITEMENT PROBABILISTE :

Chez les patients prélevés pour suspicion d'infection respiratoire ,97 % ont reçu une antibiothérapie probabiliste. Plusieurs molécules ont été administrées chez ces patients, avec une nette prédominance de l'association Amoxicilline +Acide clavulanique chez 53% des enfants, suivie par les macrolides (15%) (Figure 16).

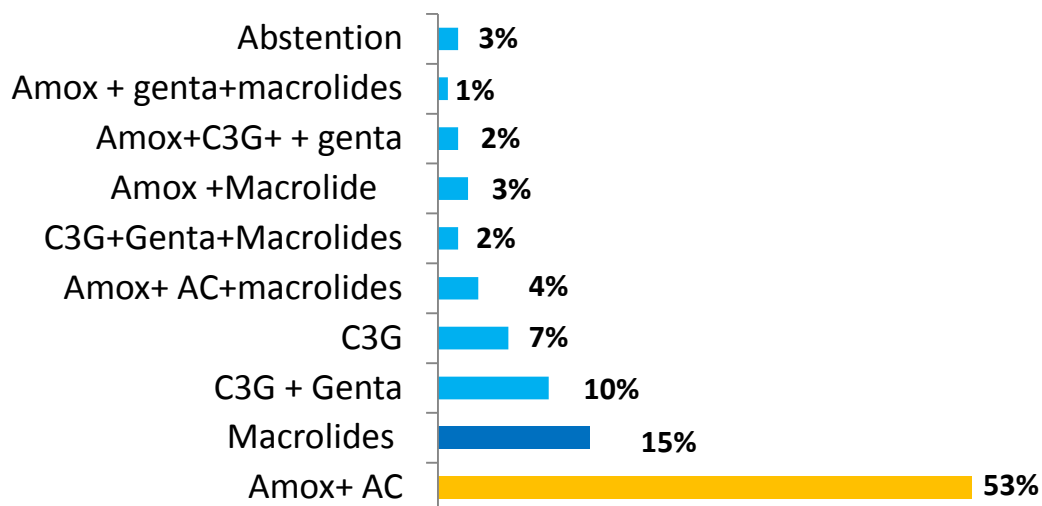


Figure 16: Répartition des différentes molécules administrées en antibiothérapie probabiliste pour suspicion d'infection respiratoire.

Chez les patients prélevés pour suspicion d'infection neuroméningée 95% ont reçu une antibiothérapie probabiliste. Plusieurs molécules ont été administrées chez ces patients avec une nette prédominance de céphalosporine de troisième génération, soit Céfotaxime ou Ceftriaxone, à doses élevées chez (72%) des patients prélevés (Figure 17).

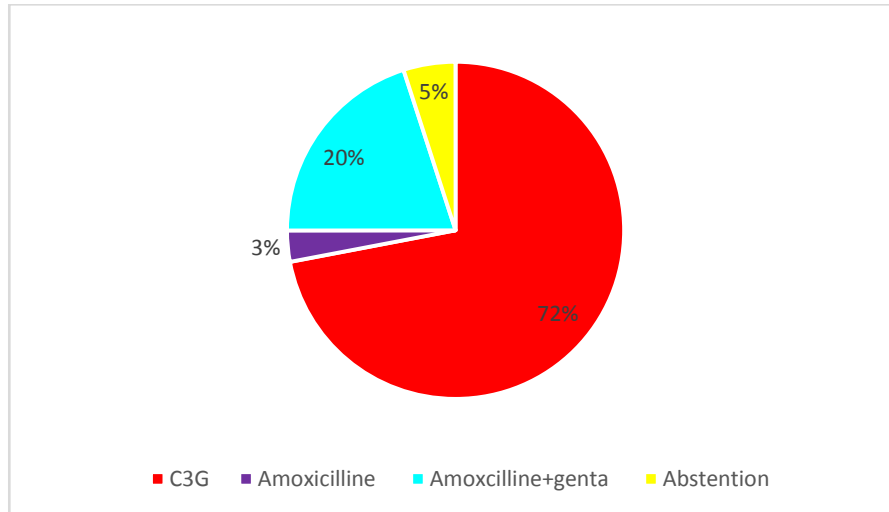


Figure 17 : Répartition des différentes molécules administrées en antibiothérapie probabiliste pour suspicion d'infection neuromeningée.

Chez les patients prélevés pour suspicion d'infection gastro-intestinale, 91% ont reçu une antibiothérapie probabiliste. Plusieurs molécules ont été administrées chez ces patients avec une nette prédominance de céphalosporine de troisième génération chez 45% des patients

(Figure 18).

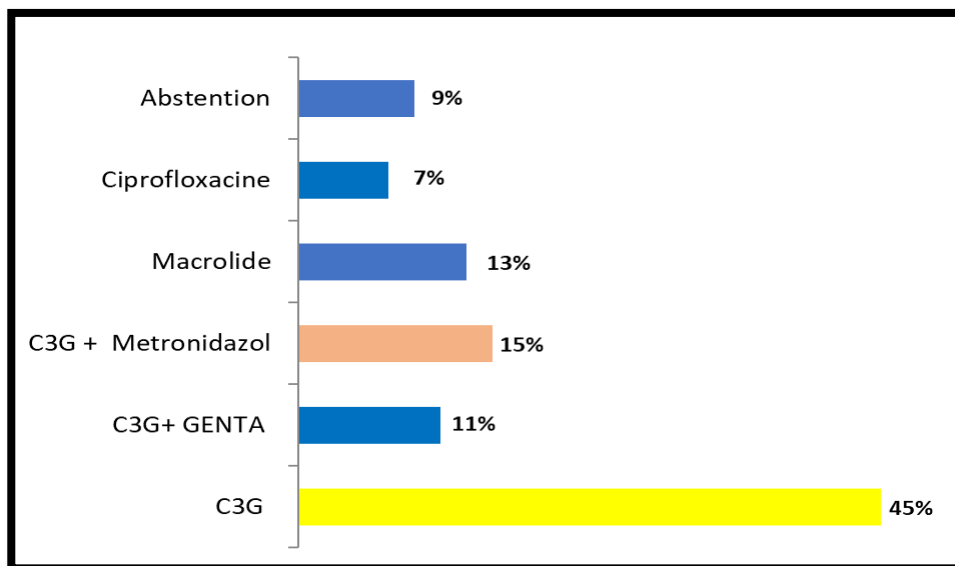


Figure 18: Répartition des différentes molécules administrées en antibiothérapie probabiliste pour suspicion d'infection gastro-intestinale.

V. PROFIL MICROBIOLOGIQUE :

A. Prévalence générale :

Sur l'ensemble des enfants inclus dans notre série :

- L'infection respiratoire a été documentée chez 52% (n=78).
- L'infection neuroméningée a été documentée chez 34% (n=52).
- L'infection gastro-intestinale a été documentée chez 14 % (n=21).

A1-Résultats méthodes conventionnelles :(culture)

-L'infection respiratoire n'a été documentée chez aucun patient.

-L'infection neuroméningée a été documentée chez 3 patients soit un taux de positivité globale de 6% (n=52).

-L'infection gastro-intestinale a été documentée chez 7 patients soit un taux de positivité globale de 33% (n=21).

Tableau III : Résultats des méthodes conventionnelles :

Résultat méthode conventionnelle	GASTRO-INTESTINALE	NEUROMENIGEE	RESPIRATOIRE	Total général
Négatif	14	49	78	141
Positif	7	3	0	10
Total général	21	52	78	151

A2 -Résultats PCR :

-L'infection respiratoire a été documentée chez **60** patients soit un taux de positivité globale de **77%** (n=78).

-L'infection neuroméningée a été documentée chez **12** patients soit un taux de positivité globale de **24%** (n=52).

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

-L'infection gastro-intestinale a été documentée chez 15 patients soit un taux de positivité globale de 71% (n=21).

Tableau IV :Résultats de la technique PCR :

Résultat PCR :	GASTRO-INTESTINALE	NEUROMENIGEE	RESPIRATOIRE	Total général
Négatif	6	40	18	63
Positif	15	12	60	87
Total général	21	52	78	151

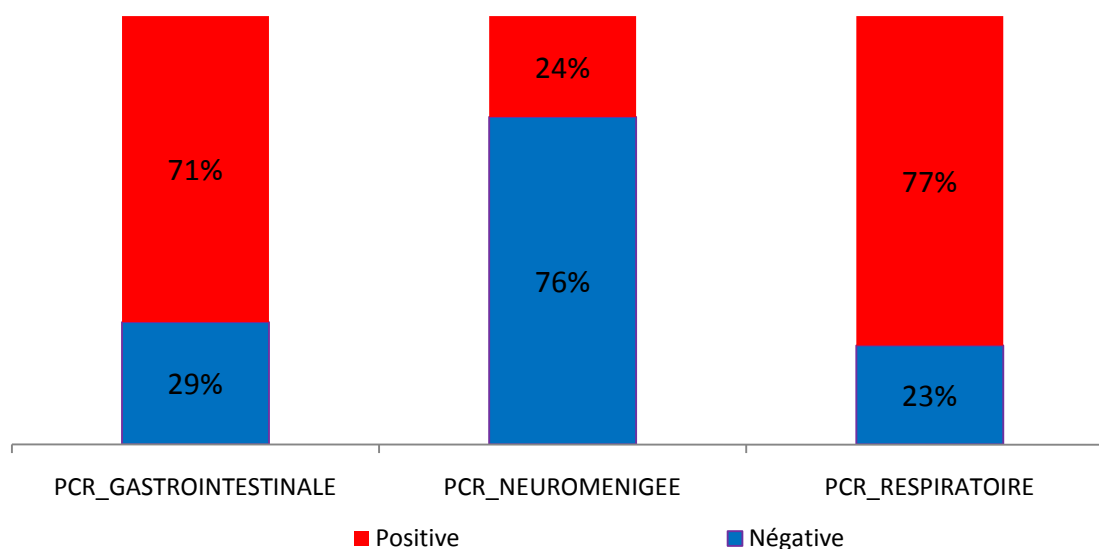


Figure19 : Taux de détection par FilmArray des échantillons analysés.

A3 - Concordance du Filmarray avec les méthodes conventionnelles dans la détection des bactéries.

Dans notre étude :

- le panel GI FilmArray avait détecté 22 bactéries et la culture avait identifié 9 bactéries sur 21 prélèvements gastro-intestinaux réalisés.

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

-Le panel NM FilmArray avait détecté 9 bactéries et la culture avait identifié 3 bactéries sur 52 prélèvements neuromeningés réalisés.

→Le taux de positivité global par la PCR (58%) est >> à celui de la culture (7%).

A-4 -Utilisation du Filmarray sur des prélèvements testés négatifs par les autres méthodes

LeFilmarray NM avaitdétecté 3 cas de pneumocoque, 2 Haemophilus et 1 méningocoque dans des prélèvements testés négatifs par les autres méthodes.

Tableau Va : Prélèvements négatifs par culture et détectés par Filmarray NM.

Nombre de patients	Culture	Filmarray
3	Négative	Pneumocoque
2	Négative	Haemophilus
1	Négative	Méningocoque

LeFilmarray GI avait détecté 3 cas de Clostridium difficile, 3 Shigella ,1 Campylobacter et 6 Escherichia coli dans des prélèvements testés négatifs par les autres méthodes.

Tableau Vb : Prélèvements négatifs par culture et détectés par Filmarray GI.

Nombre de patients	Culture	Filmarray
3	Négative	Clostridium difficile
3	Négative	Shigella
1	Négative	Campylobacter
6	Négative	Escherichia coli

B. Agents pathogènes identifiés par la technique PCR :

B1- Répartition selon le type de pathogène :

Dans cette étude, l'ensemble des germes identifiés était 113 germes. Concernant les types d'agents pathogènes détectés, les virus sont largement dominants avec 71% d'échantillons positifs, suivis des bactéries avec 27% positifs, les parasites sont nettement minoritaires avec 2% (Figure 20).

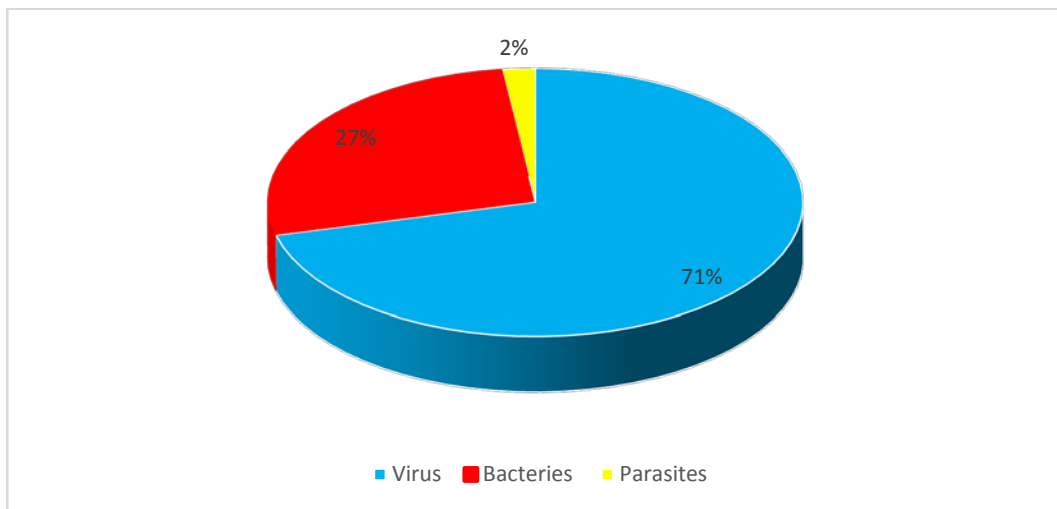


Figure20 : répartition des patients selon l'étiologie bactérienne ou virale.

B2- La répartition des agents pathogènes détectés.

Dans l'ensemble des infections respiratoires documentées par la PCR le germe le plus fréquent était le rhinovirus (n=30), suivi par le VRS (n=17), suivi par le virus parainfluenzae (n=9) (Figure 21).

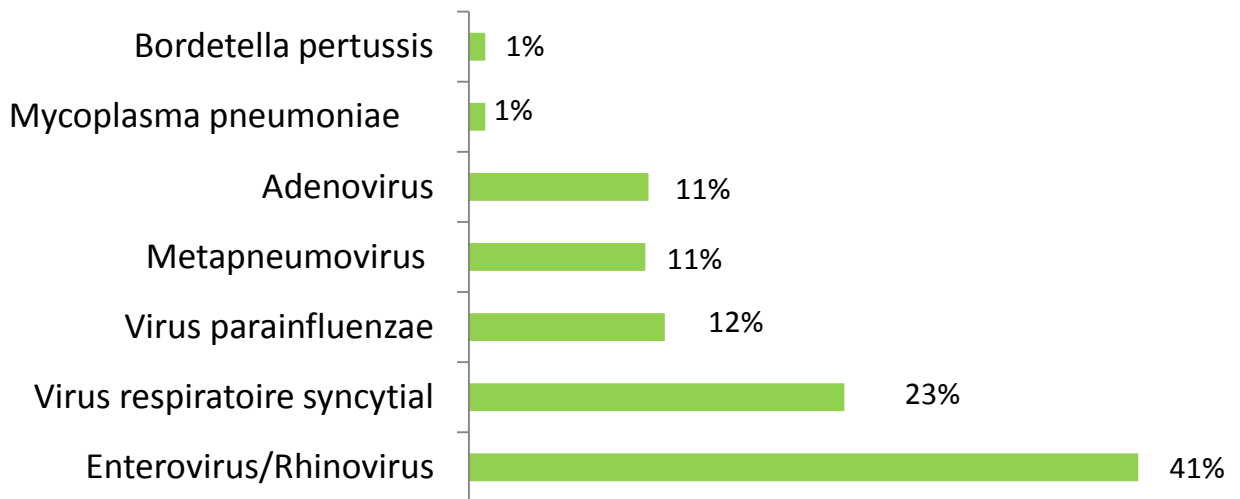


Figure 21: La répartition des agents pathogènes détectés par le panel respiratoire FilmArray.

Dans l'ensemble des infections neuroméningées documentées par la PCR le germe le plus fréquent était le streptococcus pneumoniae (n=5), suivi par l'Haemophilus influenzae de type B (n=3), suivi par l'Herpès simplex de type 1 (n=2) (Figure 22).

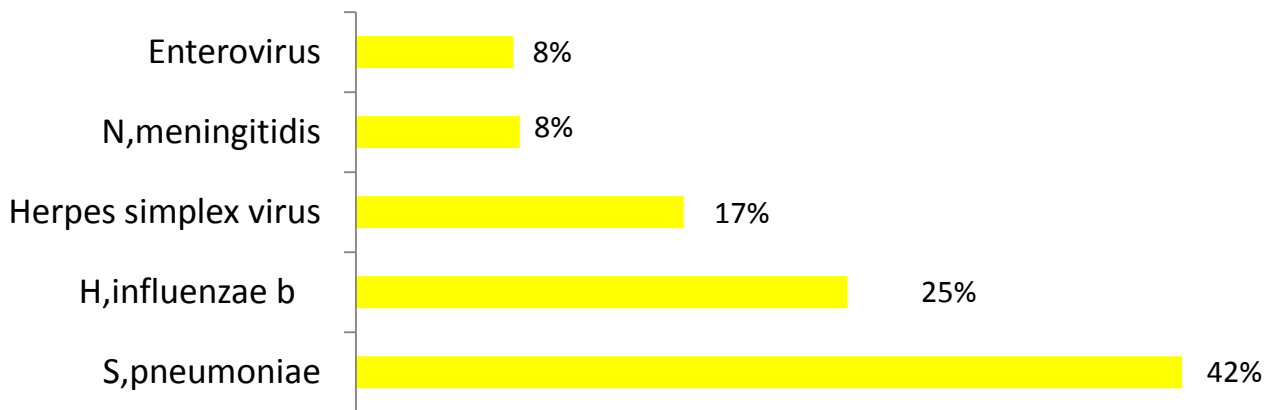


Figure 22 : La répartition des agents pathogènes détectés par le panel ME FilmArray .

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

Dans l'ensemble des infections gastro-intestinales documentées par la PCR le germe le plus fréquent était Escherichia coli entéropathogène (n=5) suivi par Escherichia coli entéro-invasif (n=4), suivi par l'entérovirus VRS (n=3) (Figure 23).

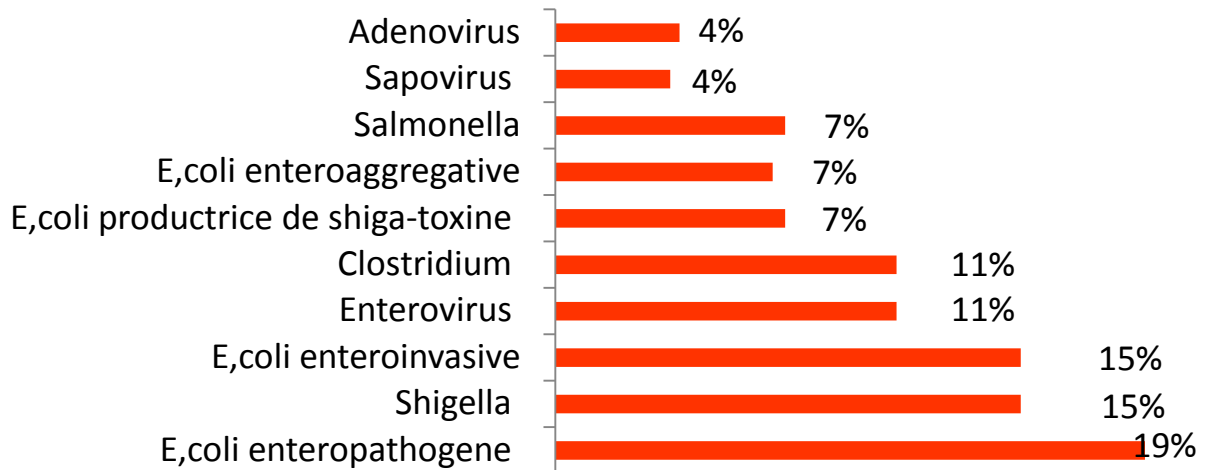


Figure 23: La répartition des agents pathogènes détectés par le panel GI FilmArray.

C. Répartition selon les tranches d'âge :

C1- Infections respiratoires :

L'Enterovirus /Rhinovirus était prédominant chez toutes les catégories étudiées dont l'âge est inférieur à 5 ans avec un taux de 42%, cependant chez les patients plus de 5 ans le seul germe rencontré était le VRS (Figure 24).

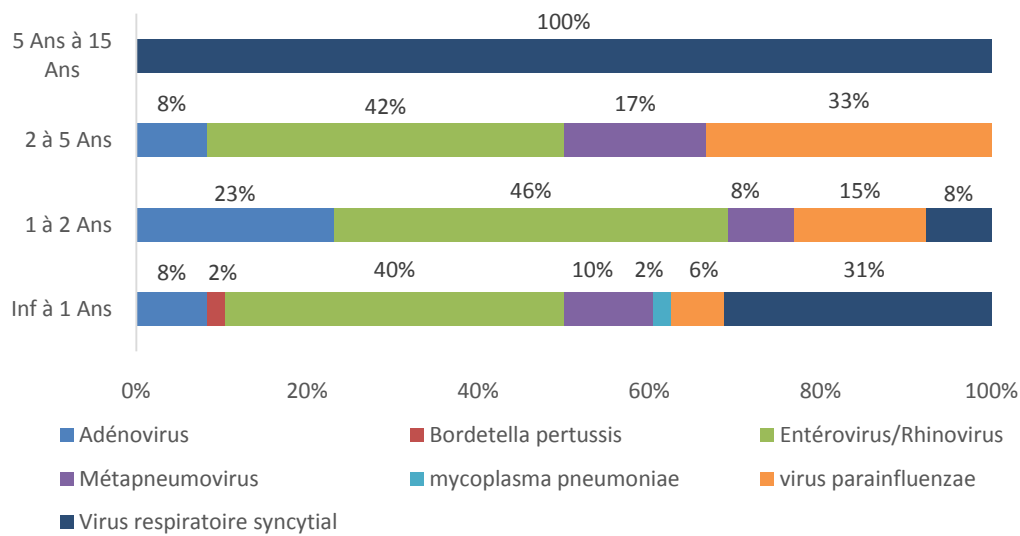


Figure 24: Répartition des agents pathogènes,dans l'atteinte respiratoire ; selon les différentes tranches d'âge.

C2 -infections neuromeningés :

Chez les enfants moins de 1 an la fréquence de l'enterovirus et du streptocoque pneumoniae était équiprobable 50 % ; chez la tranche d'âge 1-2 ans le germe le plus fréquent était l'haemophilus influenzae avec un taux de 67 % ,ce même taux est retrouvé chez la tranche d'âge 2-5 ans où le germe le plus fréquent était l'herpes simplex virus ,cependant l'enterovirus était le germe le plus fréquent chez la tranche d' âge d'enfant plus de 5 ans , il représentait 75% de l'ensemble des agents détectés (Figure 25).

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

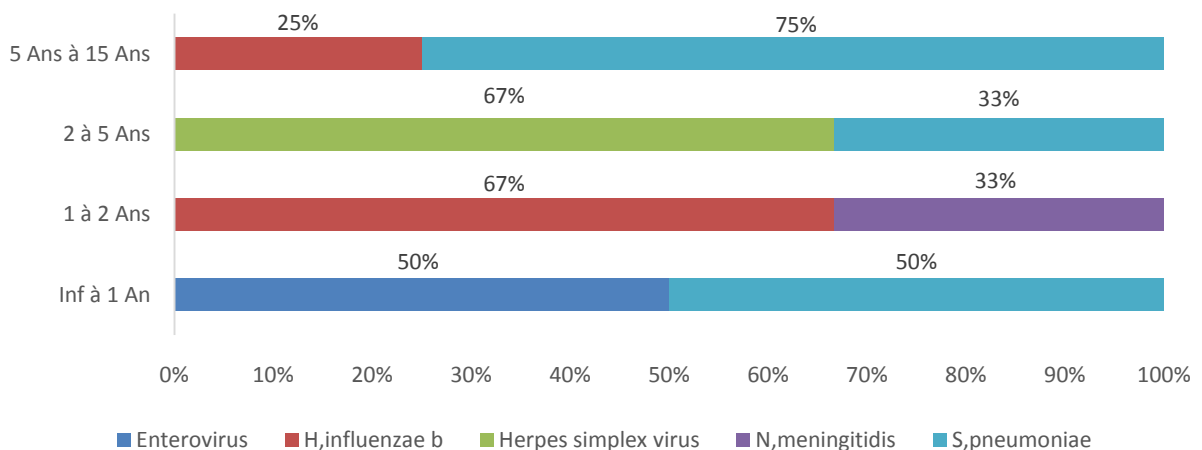


Figure 25 : Répartition des agents pathogènes ,dans l'atteinte neuromeningé selon les différentes tranches d'âge.

C3- infections gastro-intestinales :

La salmonelle était le seul agent identifié chez les enfants dont l'âge est supérieur à 5 ans et l'agent prédominant chez les enfant dont l'âge est entre 1 et 2 ans (33%), entre 2 et 5 ans l'E.coli entéroinvasif était l'agent le plus fréquent (29%) et pour les enfants dont l'âge est inférieur à 1 an, l'adenovirus était le germe le plus prépondérant ,il représentait 31% de l'ensemble des agents détectés (Figure 26).

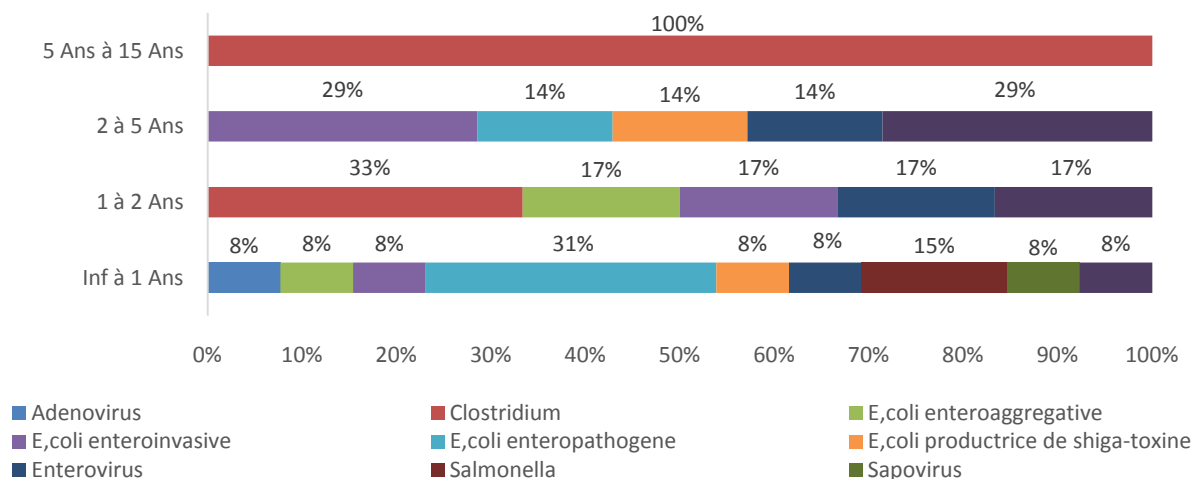


Figure 26 : Répartition des agents pathogènes dans l'atteinte gastrointestinale, selon les différentes tranches d'âge.

D. Répartition selon la symptomatologie clinique :

Les premiers Symptômes sont peu spécifiques et varient en fonction du germe infectieux :

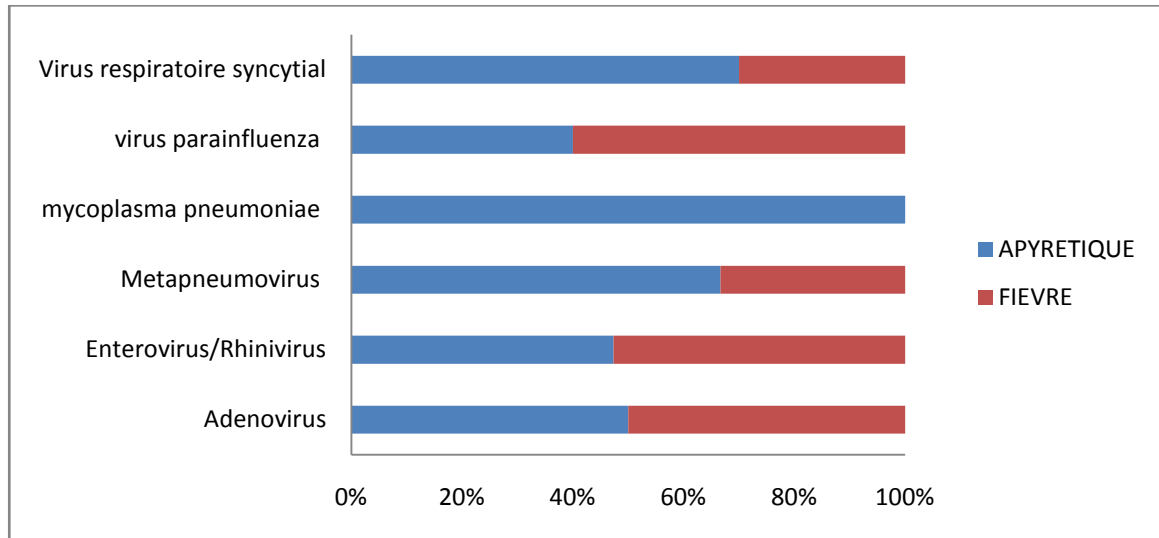


Figure27 : Distribution des différents agents pathogènes dans l'atteinte respiratoire selon la température moyenne à l'admission.

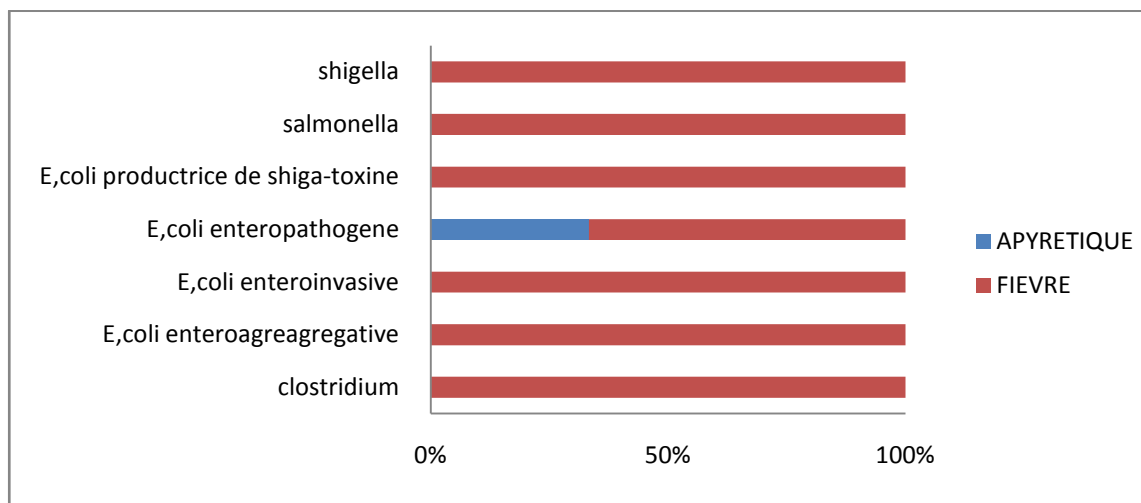


Figure 28: Distribution des différents agents pathogènes dans l'atteinte gastrointestinale selon la température moyenne à l'admission.

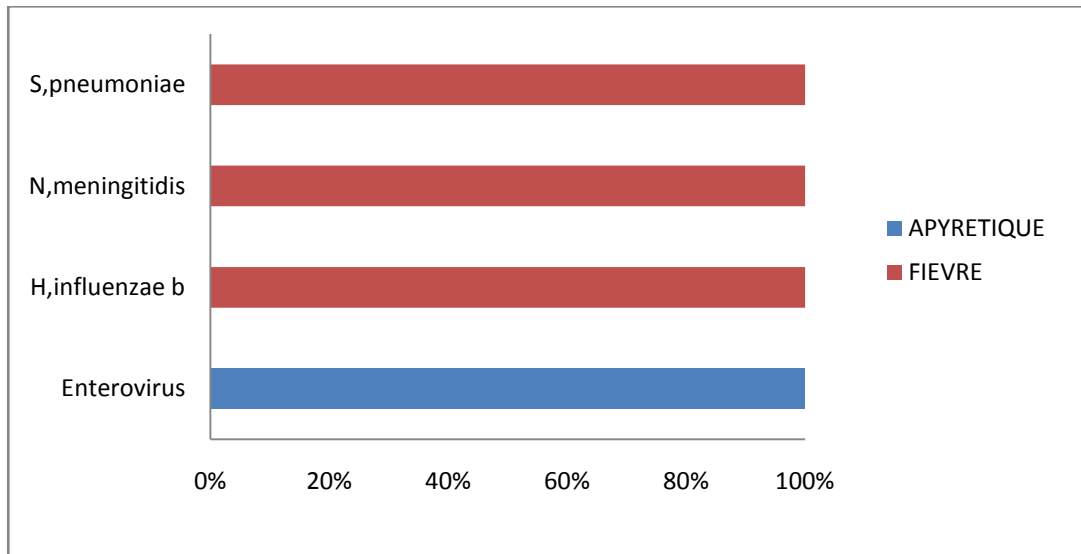


Figure 29: Distribution des différents agents pathogènes dans l'atteinte neuroméningée selon la température moyenne à l'admission.

E. Proportion de chaque agent infectieux identifiés dans la mono ou la coïnfection :

La proportion de chaque groupe d'agent pathogène identifié dans les coïnfections était différente entre les agents étudiés.

E1- Infections respiratoires :

Dans cette série, le panel respiratoire FilmArray a détecté 45 échantillons qui contiennent un seul pathogène, soit un taux de 60 % des mono infections dans la population étudiée.

L'analyse des échantillons par le panel respiratoire FilmArray a mis en évidence au moins deux pathogènes dans 29 échantillons sur 74, soit un taux de co-infection de 40 %.

La coinfection la plus détectée dans ce travail, était l'association Rhinovirus+Adenovirus, suivie de l'association Rhinovirus + Entérovirus.

Tableau VI : Proportion de chaque agent infectieux détecté par le panel respiratoire FilmArray dans la mono et la coïnfection virale.

Appareil	Germe 1	Total	MONO	CO INFECTION
PCR_RESPIRATOIRE	Adenovirus	8	0	8
	Bordetella pertussis	1	1	0
	Enterovirus/Rhinovirus	30	20	10
	Metapneumovirus	8	6	2
	mycoplasma pneumoniae	1	0	1
	virus parainfluenzae	9	6	3
	Virus respiratoire syncytial	17	12	5
Total général		74	45	29

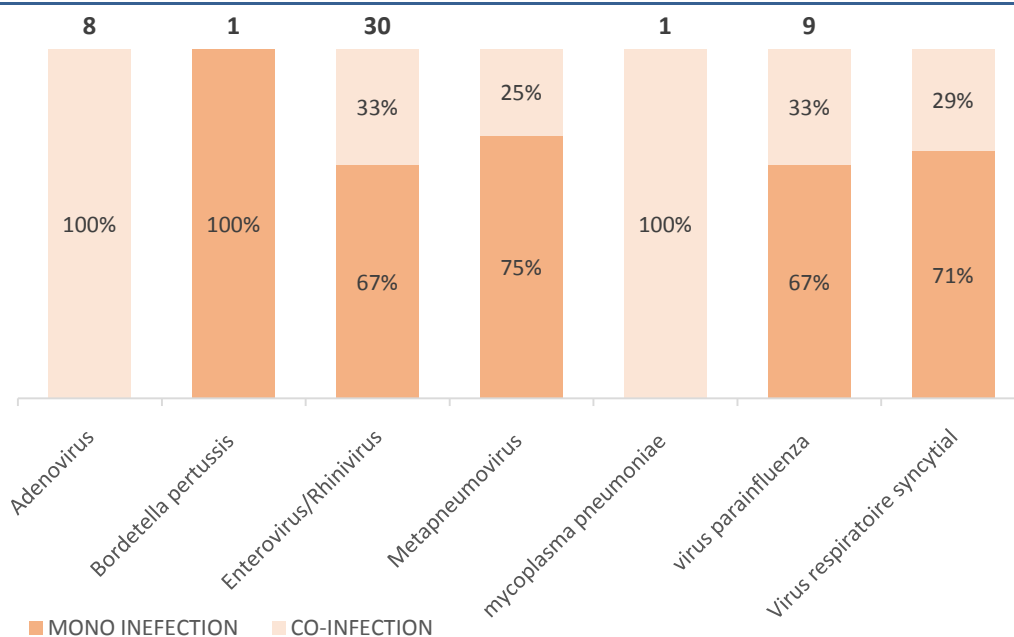


Figure 30: Proportion de chaque agent infectieux détecté par le panel respiratoire FilmArray dans la mono et la coïnfection virale.

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

E2-infections neuromeningées :

Dans ce travail, aucune coinfection n'a été détectée.

Tableau VII : Proportion de chaque agent infectieux détecté par le panel NM FilmArray dans la mono et la coinfection virale.

Appareil	Germe 1	Total	MONO	CO INFECTION
PCR_NEUROMENIGE	Enterovirus	1	1	0
	H,influenzae b	3	3	0
	Herpes simplex virus	2	2	0
	N,meningitidis	1	1	0
	S,pneumoniae	5	5	0
Total général		12	12	0

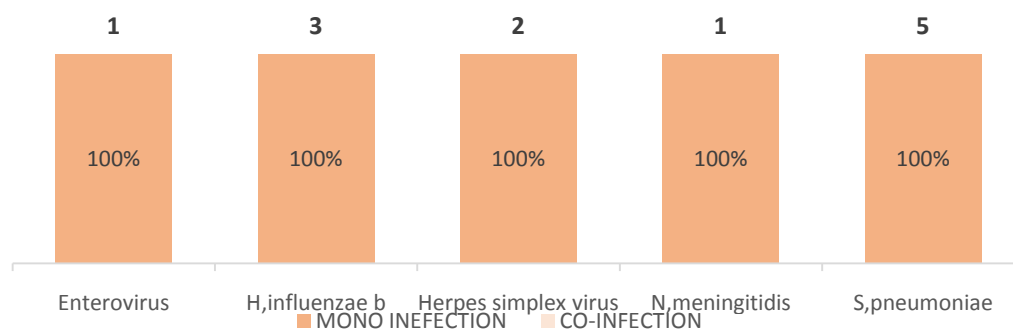


Figure 31: Proportion de chaque agent infectieux détecté par le panel NM FilmArray dans la mono et la coinfection virale.

E3- infections gastro-intestinales :

Dans cette série, le panel GI FilmArray a détecté 7 échantillons qui contiennent un seul pathogène, soit un taux de 25 % des mono infections dans la population étudiée.

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

L'analyse des échantillons par le panel GI FilmArray a mis en évidence au moins deux pathogènes dans 20 échantillons sur 27, soit un taux de co-infection de 75 %.

La coinfection la plus détectée dans ce travail, était l'association Enterovirus+shigella, suivie de l'association E. coli +shigella.

Tableau VIII : Proportion de chaque agent infectieux détecté par le panel GI FilmArray dans la mono et la coinfection virale.

Appareil	Germe 1	Total	MONO	COINFECTION
PCR_GASTROINTESTINAL	adenovirus	1	0	1
	clostridium	3	2	1
	E,coli enteroaggregative	2	0	2
	E,coli enteroinvasive	4	0	4
	E,coli enteropathogene	5	3	2
	E,coli productrice de shiga-toxine	2	0	2
	enterovirus	3	0	3
	salmonella	2	1	1
	saprovirus	1	1	0
	shigella	4	0	4
Total général		27	7	20

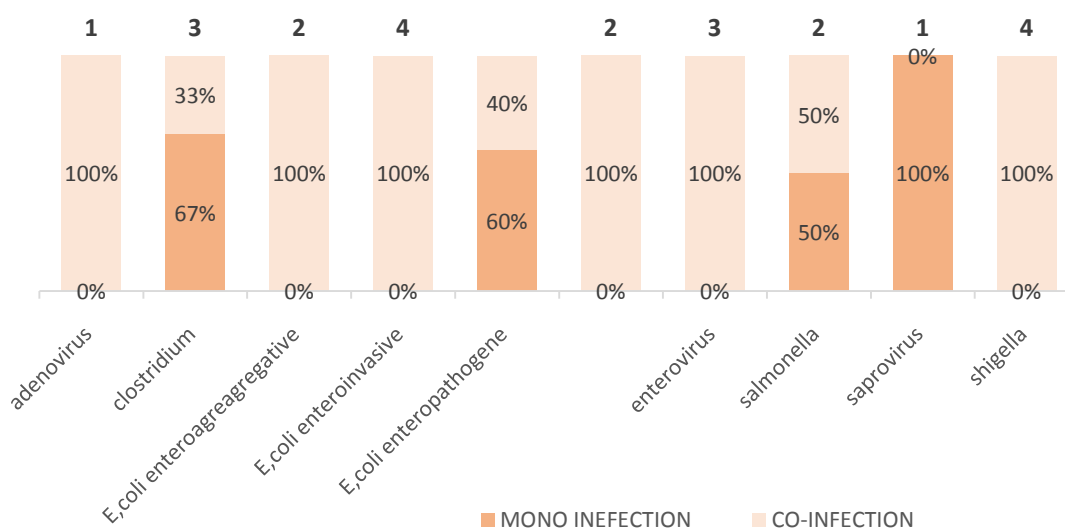


Figure32 : Proportion de chaque agent infectieux détecté par le panel GI FilmArray dans la mono et la coinfection virale.

VI. PEC thérapeutique :

Chez les enfants prélevés, 96 % ont reçu une antibiothérapie probabiliste.

Après la documentation des infections grâce à la PCR, le traitement a été adapté en fonction de l'agent pathogène détecté (bactérien, viral, parasitaire), et en prenant en considération l'évolution clinique et paraclinique du patient. (Figure 33).

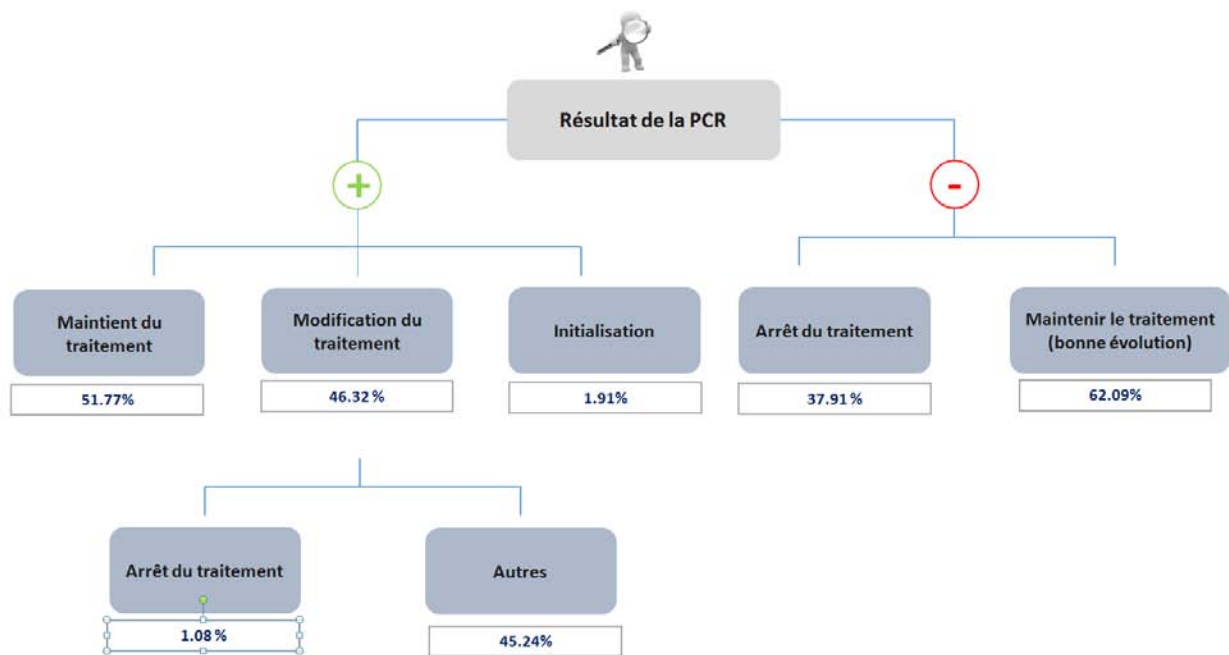


Figure 33: Prise en charge thérapeutique après résultats PCR.

Patients chez qui une infection d'origine bactérienne a été suspectée avec un résultat positif de la PCR :

- L'antibiothérapie initiale a été maintenue chez 51,77% des patients.
- L'antibiothérapie a été modifiée chez 46.32% des patients, avec arrêt chez 1.08 % des patients et changement de molécule chez 45.24% des patients adapté en fonction de l'agent pathogène identifié.
- 1.91% des patients ont bénéficié d'une initiation d'ATB.

Patients chez qui une infection d'origine bactérienne a été suspectée avec un résultat négatif de la PCR :

- L'antibiothérapie initiale a été maintenue chez 62,09% des patients avec une bonne évolution clinique et paraclinique.
- L'antibiothérapie initiale a été arrêtée chez 37,91% des patients.

VII. Impact sur le coût :

L'un des objectifs de ce travail était de réaliser l'évaluation économique (analyse coût-efficacité et analyse de l'impact budgétaire) de la mise en place de la PCR au sein du service de la réanimation pédiatrique de l'hôpital Mère enfant du CHU Mohammed VI Marrakech.

Pour cela nous avons estimé les gains / pertes sur le coût chez un patient ayant bénéficié d'un test PCR au cours de son hospitalisation et en vue de la complexité de certains gains lié à la technique, nous nous sommes focalisés que sur les impacts directs que nous avons quantifié au moyens des hypothèses portant principalement sur :

1. Gains / pertes sur le coût lié aux tests :

- ✚ Après entrevue avec le service de biologie, le coût moyen estimé pour le test PCR multiplex était de : 1200 DH.
- ✚ En vue de la variabilité dans les coûts des méthodes classiques, nous avons simplifié les hypothèses en prenant une moyenne de : 90 DH.

Ainsi, les gains / pertes estimés sur le coût lié au test est de $90 - 1200 = -1110\text{DH}$

Par conséquent ,la technique PCR offre un coût supplémentaire de 1110 DH .

2. Gains / pertes sur la rapidité du test :

- ✚ Durée du résultat du test PCR : 6H .
- ✚ Durée du résultat avec les méthodes classiques en moyenne: 48H.

✚ Coût moyen d'une journée en réanimation : 1800 DH.

L'impact dans ce cas se matérialise par le nombre de jour en attente du résultat :
 $(48-6)/24 * \text{le coût moyen d'un jour passé en réanimation} = (48-6)/24 * 1800 = 3150 \text{ DH}$

Par conséquent ,le gain enregistré par la technique PCR était de 3150 DH par patient.

3. Gains ou pertes liés au coût du traitement probabiliste choisi à tort :

✚ Dans les résultats obtenus dans la partie traitement probabiliste, 46.32 % des patients ayant une PCR positive ont été sujet de modification de traitement.

✚ L'efficacité de notre test était de 95 %..

Ceci dit, un bon diagnostic avec la technique PCR nous permet de faire des économies en termes de traitements probabilistes administrés à tort.

Par conséquent le gain probabiliste estimé était :

Efficacité du test * Pourcentage des patients sujet de modification du traitement * coût du traitement donné à tort = $95\% * 46.32\% * 200 \text{ DH} = 90 \text{ DH}$.

- En conclusion l'impact en terme de coût_direct de la technique PCR est la somme des économies / pertes générés : $3150 \text{ DH} + 90 \text{ DH} - 1110 \text{ DH} = 2130 \text{ DH}$

VIII. Evolution :

L'évolution a été favorable chez 87 % des patients avec une amélioration clinique à la sortie.

Les cas de décès ont été notifiés chez 24 de nos patients, sur cette période d'étude.



DISCUSSION :



1-Rappel :

I. Définitions :

Un comité d'experts a précisé en 1992 un certain nombre de définitions concernant l'infection et ses manifestations cliniques, en les graduant selon leur sévérité.

Ces définitions ont leurs limites car elles sont descriptives et non explicatives. Elles décrivent un syndrome clinique et non un processus physiopathologique biochimique ou immunologique .

II. Caractéristiques Epidémiologiques :

A. La Mortalité [22] :

Les maladies infectieuses sont la première cause de mortalité infantile à travers le monde : 7.5M de décès/ an.

Leurs prévalences varient en fonction de l'âge, de l'ethnie, des conditions socio-économiques, hygiéniques et sanitaires, de la localisation géographique, de la saison, des pathologies dont l'enfant est atteint, du nombre et de la famille des antibiotiques reçus, et de la vaccination.

Bien qu'une tendance à l'amélioration du pronostic a été observé dans la dernière décennie, la mortalité des infections infantiles graves reste très élevée, de l'ordre de 40% globalement :

- 5% dans les pays industrialisés.
- 35% dans les pays en voie de développement.

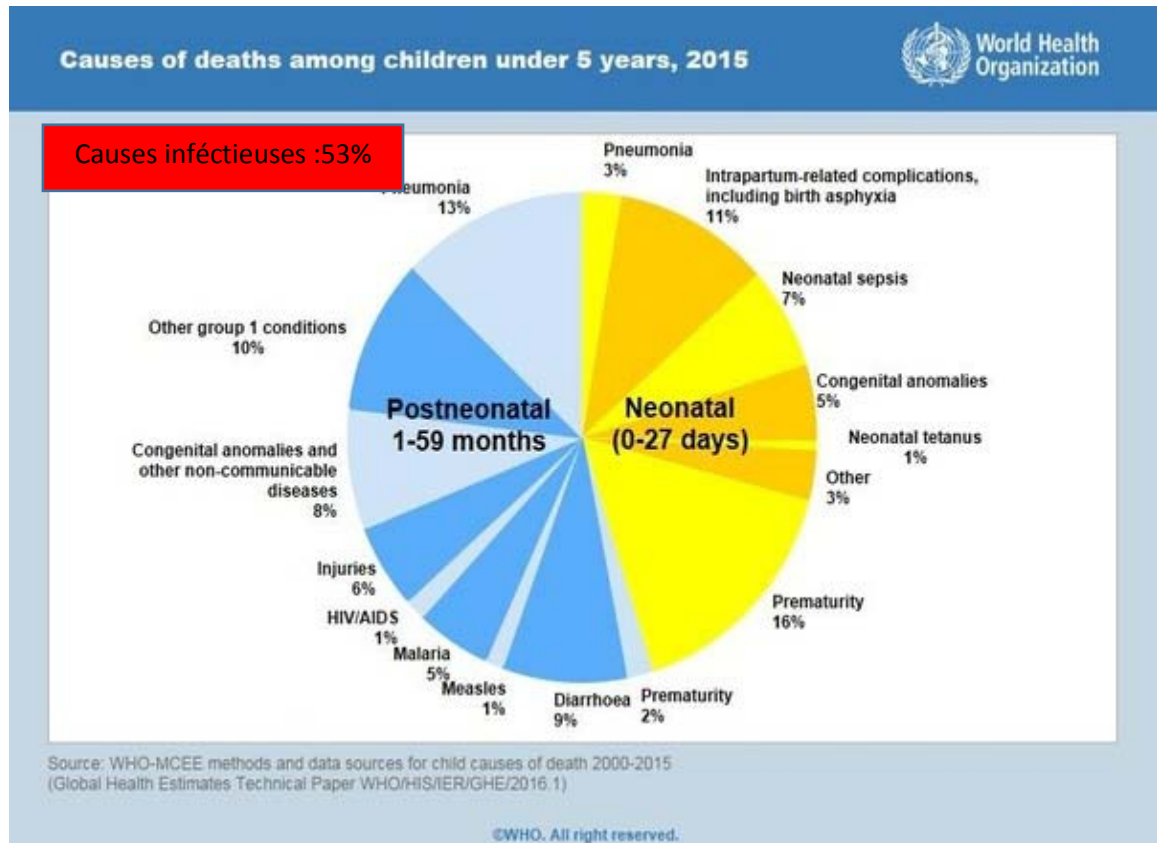


Figure 34 : principales causes de mortalité des enfants moins de 5 ans selon OMS en 2015.

B. Le Coût [22] :

- Le coût moyen d'une hospitalisation en réanimation était deux fois plus élevé chez les patients atteints de sepsis sévère, que ceux hospitalisés sans critères de sepsis sévère.

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie de l'infection qui résulte de l'invasion de l'organisme par des agents infectieux (bactérie à gram négatif et à gram positif, champignons, virus) est complexe.

Au cours des états infectieux graves, il y a une activation des nombreux systèmes cellulaires (macrophages, leucocytes, plaquettes, cellules endothéliales...) et humoraux (complément, coagulation, protéases).

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

Il apparaît actuellement que l'activité pro-inflammatoire semble localisée au niveau du site infecté et qu'il existe plutôt une réponse anti-inflammatoire systémique généralisée. Il est difficile de caractériser en urgence le profil immunitaire d'un patient septique, rendant difficile l'évaluation de thérapeutiques à visée inflammatoire dans cette situation. Il existe enfin probablement une composante de susceptibilité d'ordre génétique à la réponse inflammatoire à l'infection pouvant expliquer une mortalité différente chez des patients pour un tableau clinique de gravité identique [22, 23,24].

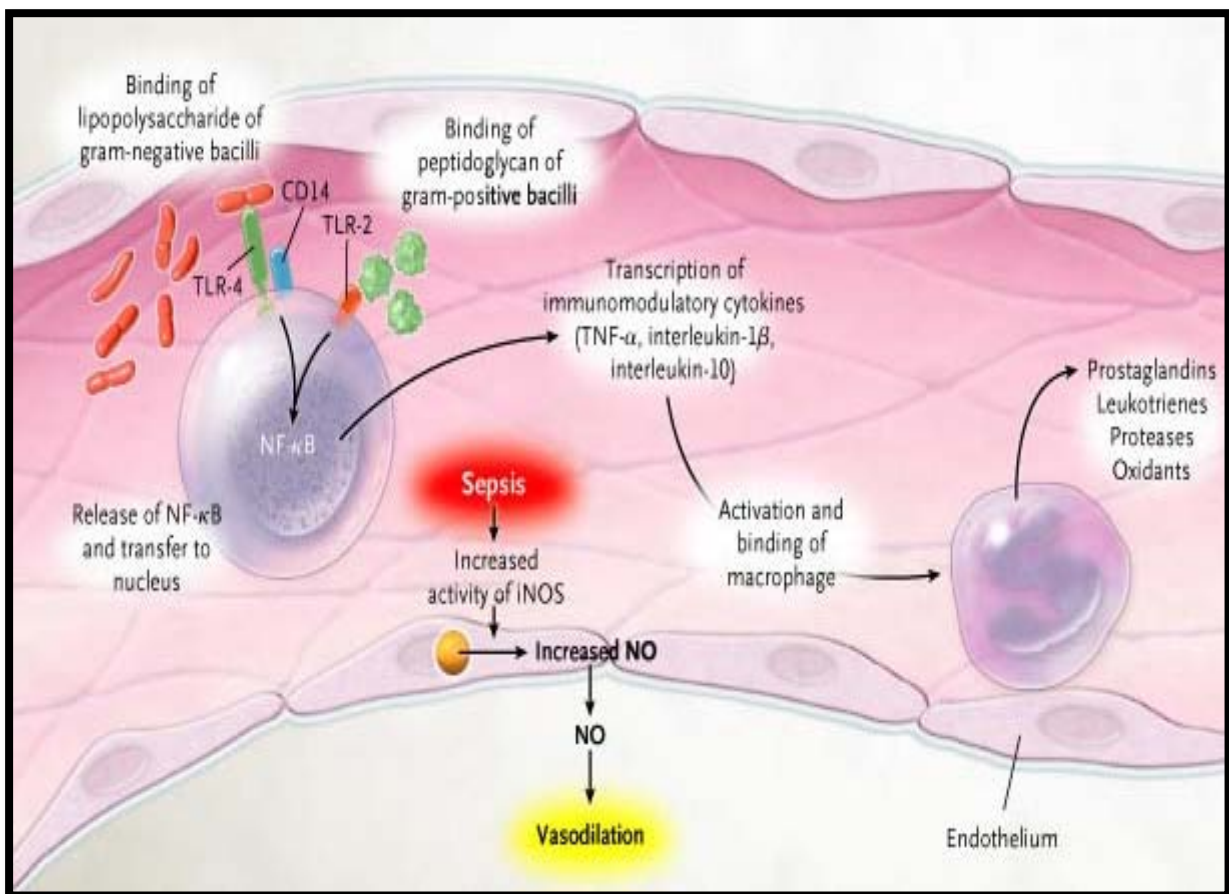


Figure 35: Physiopathologie du sepsis .

IV. Diagnostic clinique :

Le diagnostic est aisé quand il existe un foyer infectieux cliniquement et/ou bactériologiquement identifié, mais ce foyer n'est pas toujours évident dès l'examen clinique d'admission. Il doit être recherché de manière systématique, surtout s'il existe un contexte favorisant comme un terrain de débilité, une période postopératoire, un séjour prolongé ou récent en réanimation ou une ventilation artificielle [27].

A. L'anamnèse [28] :

Interrogatoire du patient et de son entourage :

- Le calendrier vaccinal pour le nourrisson et le type d'allaitement.
- la date de début des troubles.
- Antécédents de traumatisme ou de chirurgie.
- Comorbidités.
- contexte épidémiologique particulier.
- Contage récent.
- Rechercher une porte d'entrée (ORL : otalgie, otoscopie).
- Rechercher un terrain particulier : immunodépression, prématurité...
- Rechercher les signes fonctionnels et signes associés .
- Rechercher une antibiothérapie récente (risque de décapiter une infection bactérienne).

B. les Signes cliniques :

Les principaux signes cliniques sont contenus dans les définitions des états infectieux graves et du choc septique :

a- La température:

La fièvre est bien sûr de grande valeur, mais elle peut être absente si le patient est dans un état de débilité, incapable de se défendre ($> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou $< 36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

L'état de choc survient habituellement après un clocher thermique avec des frissons intenses induisant une consommation accrue en oxygène [29].

b- Les signes cutanés:

Initialement, Les extrémités sont chaudes, sèches, bien perfusées, réalisant le classique tableau de choc chaud. L'évolution est marquée par l'aggravation des signes de souffrance tissulaire périphérique, avec apparition de marbrures qui débudent classiquement à la face interne des genoux pour s'étendre aux membres inférieurs et à l'abdomen, les extrémités deviennent froides, moites et cyanosées [30].

c- L'état hémodynamique :

Classiquement, le stade initial est marqué par une accélération de la FC, le pouls est bondissant, témoignant d'un syndrome hyperkinétique. Secondairement, on note des valeurs plus élevées de la FC avec un pouls filant. C'est la conséquence de la diminution du volume sanguin circulant par accentuation des troubles de la perméabilité et/ou aggravation, parfois brutale et précoce de la défaillance vasculaire [29,30].

d- L'état respiratoire :

La polypnée initiale avec PaCO₂ basse (hypocapnie) laisse rapidement la place à une hypoxémie par anomalie du rapport ventilation/perfusion, la polypnée s'aggrave et la respiration devient superficielle. Le syndrome de détresse respiratoire *aigüe* est une complication classique du choc septique [29].

e- L'état neurologique :

Les signes neurologiques centraux (trouble des fonctions supérieures, trouble de vigilance, une altération de la conscience ou une confusion voire signe de focalisation) apparaissent précocement, parfois avant toute anomalie hémodynamique [31]. L'évolution est marquée par l'aggravation des signes avec un état d'agitation, témoin du manque d'oxygénation du cerveau [29].

f- Les signes gastro-intestinaux :

Les symptômes comprennent des nausées, des vomissements et une diarrhée (avec ou sans présence de sang et de mucus) qui peuvent entraîner une perte liquidienne intravasculaire

responsable d'une déshydratation, l'examen est marqué par des crampes abdominales voir une défense pariétale et dans les cas les plus sévères une insuffisance rénale oligoanurique peut subvenir. le manuel merck [32].

V. Diagnostic microbiologique :

Le diagnostic de laboratoire des maladies infectieuses fait appel à deux grands types de techniques :

- ✓ Des techniques dites **directes** qui permettent de **rechercher l'agent pathogène en cause ou une partie de celui-ci** (antigène, génome)
- ✓ Des techniques **indirectes** qui mettent en évidence la **réponse de l'hôte à l'infection** (le plus souvent réponse immunitaire humorale ou "sérologique") .

A. La culture :

La culture représente l'examen de référence puisqu'elle va permettre d'isoler l'agent pathogène, de l'identifier et de tester sa sensibilité aux antibiotiques. Cependant, les hémocultures ne sont positives que dans 5 à 25 % des cas d'après les différentes données de la littérature [33].

B. La microscopie :

La microscopie est une technique rapide, mais sa fiabilité dépend de l'expérience du technicien et de la qualité de l'équipement. La réglementation réserve souvent l'utilisation du microscope à visée diagnostique aux laboratoires agrés. .La plupart des prélèvements nécessitent une coloration qui met en évidence les micro-organismes pathogènes. L'examen microscopique des tissus peut être nécessaire pour distinguer la maladie invasive d'une colonisation de surface; une distinction qui n'est pas aisément obtenue par les cultures [33].

C. La Sérologie:

La sérologie peut être utile pour le diagnostic des infections atypiques devant un contexte évocateur mais n'apporte qu'un diagnostic rétrospectif en général [33].

D. les tests immunologiques:

En dehors de l'aide apportée à l'observation de formes atypiques à l'examen direct, la détection d'antigènes solubles est précieuse lorsqu'une antibiothérapie est déjà instaurée, inhibant la culture. 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 [40].

E. La Biologie moléculaire :

Plusieurs PCR spécifiques existent avec de bonnes sensibilités et spécificités. Ces techniques augmentent la sensibilité du diagnostic de la pneumonie certes, mais ne sont pas recommandées en routine.

- ✓ La PCR (Polymerase chain reaction) ou RT-PCR (Reverse transcriptase polymerase chain reaction) est la technique par excellence de biologie moléculaire employée pour la détection du génome viral.
- ✓ La PCR est une réaction en chaîne au cours de laquelle les produits issus d'un premier cycle d'amplification servent de matrice pour le cycle suivant. La quantité théorique des produits de PCR double à chaque cycle d'amplification par répétition des étapes de dénaturation, d'hybridation et d'élongation [34].

Il existe différentes méthodes utilisées au laboratoire pour le diagnostic moléculaire, la plus utilisée dans notre contexte et le sujet de notre étude : PCR ou RT-PCR multiplex (BioFire FilmArray respiratoire ,neuromeninge ou gastro-intestinal Panel) qui permet de distinguer rapidement les infections virales des infections bactériennes .

Tableau IX : Méthodes moléculaires utilisées au laboratoire pour le diagnostic [35] :

Méthode	Description	Commentaires
PCR ou RT-PCR conventionnelle	Détection par électrophorèse sur gel avec agent intercalant, Southern blot suivi par une hybridation de sondes marquées (enzymes, radio-isotopes)	Absence de quantification Contaminations fréquentes
PCR OU RT-PCR en temps réel	Produits de PCR évalués à chaque cycle Amorces spécifiques fluorescente	Multiplexage limité Quantitatif ou semi-quantitatif Hautement spécifique Faible risque de contamination Possibilité de PCR « maison »
PCR ou RT-PCR multiplex	PCR conventionnelle afin de fixer les amorces aux cibles Plusieurs amorces et cibles dans la même réaction d'amplification	Excellent multiplexage Quelques tests commercialisés Absence de quantification Risque de contamination

a) Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des maladies Infectieuses [36] :

Les méthodes moléculaires jouent désormais un rôle important pour le diagnostic des infections en pratique médicale. C'est surtout pour la détection de pathogènes difficilement cultivables, notamment les virus, que la PCR est devenue la méthode de référence. Si elle a remplacé les méthodes traditionnelles pour certaines indications, la PCR n'est pas applicable dans tous les cas, et elle n'est pas infaillible. Il est donc important de savoir quand on peut employer les méthodes moléculaires, quelles sont leurs forces et leurs faiblesses, afin de pouvoir les prescrire de façon rationnelle.

Le diagnostic de laboratoire des maladies infectieuses se base sur deux approches :

- 1) **Détecter le microbe lui-même (directement par microscopie ou après culture) ou l'une de ses structures moléculaires (protéines ou acides nucléiques).**
- 2) **Mesurer la réponse immunitaire humorale (anticorps spécifiques) ou cellulaire (stimulation lymphocytaire).**

Le choix de l'approche analytique dépend du questionnement clinique, du type de pathogène et de l'existence de tests de laboratoire pour le pathogène en question.

Si les anticorps et les antigènes sont bien des structures moléculaires, le terme

« Diagnostic moléculaire » se réfère à des méthodes de détection et d'analyse du génome d'un organisme.

Les premières méthodes d'analyse de l'ADN, comme le Southern blot, existaient déjà dans les années passées, mais c'est le développement de la PCR au milieu des années 1980 qui démocratisa leur utilisation [37].

Très rapidement, la possibilité d'amplifier l'ADN et l'ARN (acide ribonucléique) fut utilisée pour la détection de pathogènes. Trente ans plus tard, la PCR est une méthode centrale du laboratoire de microbiologie [38,39].

b) Étapes de l'analyse moléculaire :

L'analyse d'échantillons par les méthodes moléculaires se divise en trois étapes :

- Extraction de l'ADN et/ou de l'ARN à partir de l'échantillon primaire .
- Amplification d'une séquence ADN/ARN cible du pathogène par PCR .
- Détection de l'amplificat.

Les méthodes couvrant ces trois étapes se sont perfectionnées au cours des années. Une des principales innovations fut le développement de la PCR en temps réel, permettant de combiner les étapes 2 et 3, réduisant considérablement la durée de l'analyse. Ainsi, un résultat est actuellement disponible en 6 heures, alors qu'il fallait plusieurs jours à l'origine. Hormis leur grande rapidité par rapport à la culture, les méthodes basées sur la PCR sont très spécifiques et sensibles, souvent plus que les méthodes traditionnelles. De plus, le développement de tests moléculaires pour un pathogène particulier peut être relativement aisé, pour autant que des séquences génétiques de référence soient disponibles. Ceci permet la mise sur pied des tests moléculaires en quelques semaines et une réaction rapide à l'émergence de nouveaux pathogènes, comme ce fut le cas lors de la pandémie de grippe A/H1N1 en 2009, ou plus

récemment avec la grippe A/H7N9 ou le coronavirus MERS (Middle East respiratory syndrome coronavirus) [40].

c) **Fenêtre d'utilisation des méthodes moléculaires :**

La détection par PCR est souvent opposée à la détection d'anticorps. Les méthodes moléculaires, tout comme la détection d'antigènes, permettent un diagnostic dans la phase aiguë d'une maladie, avant l'apparition d'anticorps. La présence d'anticorps dans le sérum n'est en effet mesurable au plus tôt qu'après quelques jours (rubéole, varicelle), voire quelques semaines (virus respiratoires, maladie de Lyme) [41].

Dans la phase aiguë, une PCR positive démontre le plus souvent une infection, alors qu'une sérologie négative doit être répétée dans un délai adéquat pour mettre en évidence une séroconversion [41,42].

Il faut néanmoins rappeler que pour certaines maladies, par exemple la mononucléose infectieuse, les anticorps spécifiques sont présents au moment des symptômes.

La détection d'anticorps suffit alors pour confirmer un diagnostic [43].

Les méthodes moléculaires peuvent servir au diagnostic de pratiquement toutes les infections aiguës.

Elles ne sont toutefois pas toujours nécessaires au diagnostic. Ainsi, un état fébrile avec des symptômes respiratoires en période de grippe ne justifie pas nécessairement une PCR. De même, un tableau de varicelle chez un enfant ne requiert pas systématiquement une analyse de laboratoire.

Par ailleurs, la PCR n'est pas utile au diagnostic de certaines infections, mais peut être utile dans leur suivi ou dans certaines situations.

d) Détection de pathogènes :

Virus :

En permettant la détection de pathogènes pas ou difficilement cultivables, les méthodes moléculaires ont révolutionné la microbiologie médicale, principalement pour le diagnostic des maladies virales. En effet, la culture de virus nécessite des lignées de cellules humaines ou animales immortalisées et peut prendre plusieurs semaines. Elle est de moins en moins utilisée et a été largement supplantée par la PCR, qui a également remplacé la sérologie pour de nombreuses indications, telles que l'infection aiguë à Herpès ou à Varicella zoster ou le zona [42,44].

• **Bactéries et champignons**

Contrairement aux virus, les techniques moléculaires n'ont pas remplacé les cultures pour les bactéries ou les champignons. Elles ont toutefois pris une place importante pour la détection de pathogènes spécifiques tels que *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (MRSA) ou *Clostridium difficile*. De plus, la détection de certaines bactéries à croissance lente ou requérant des conditions de cultures très particulières (mycobactéries, Chlamydia) a également été améliorée et simplifiée par le développement de PCR spécifiques.

• **Parasites :**

La détection par PCR est disponible pour de nombreuses infections parasitaires comme la toxoplasmose, la leishmaniose, l'amibiase (distinction entre *Entamoeba histolytica* et *dispar*) ou la malaria. Pour ces maladies, les méthodes traditionnelles (microscopie ou sérologie) restent encore très utilisées, mais il est vraisemblable que les méthodes moléculaires gagnent en importance dans les prochaines années [45].

e) Quantification de pathogènes :

Outre une simple détection, les méthodes moléculaires modernes permettent également de donner des indications quantitatives, par exemple pour suivre l'évolution de la charge virale des virus VIH ou de l'hépatite C sous thérapie, et de détecter ainsi l'émergence de souches résistantes.

f) **Identification et caractérisation par séquençage :**

Bien que le séquençage de l'ADN ait été développé avant la PCR, toutes les méthodes modernes se basent désormais sur celle-ci. Son application la plus commune en microbiologie est la détection et l'identification de bactéries par le séquençage de l'ADN ribosomal. La séquence de ce gène étant spécifique à une espèce ou une famille, une identification est rendue possible, aussi lorsque la bactérie n'est pas ou plus cultivable. Cette méthode de PCR bactérienne n'est cependant utile que pour des prélèvements normalement stériles, comme les implants ou le liquide céphalorachidien. La détection de mutations causant des résistances aux thérapies est une autre application du séquençage, utilisée par exemple pour la caractérisation des virus VIH ou CMV.

VI. Prise en charge thérapeutique :

En effet la rapidité de réalisation du Filmarray permet d'avoir un diagnostic positif ou non dans un délai qui ne dépasse pas les 6h, ceci a pour effet la diminution de prescriptions d'antibiotiques et antiviraux de façon probabiliste et de diminuer donc la prévalence de résistance bactérienne.

2-Discussion des résultats :

A travers cette étude, nous avons essayé, dans un premier temps de dresser l'épidémiologie des infections respiratoires, neuroméningées et gastro-intestinales chez les enfants hospitalisés au service de la Réanimation pédiatrique au CHU Med VI de Marrakech et dans un deuxième temps, d'évaluer le gain potentiel qu'apporte la technologie FilmArray , ainsi que son impact sur le processus de prise en charge de ces infections, par rapport aux autres méthodes conventionnelles à savoir (examen direct + culture).

I. L'apport de la PCR multiplex dans la prise en charge des infections :

A. La biologie moléculaire :

Les infections respiratoires, neuroméningées et gastro-intestinales en réanimation par leur prévalence, leur gravité et les dépenses de santé qu'elles entraînent sont un enjeu majeur de santé publique. Elles sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes et constituent une cause importante de prescription inutile d'antibiotiques. La symptomatologie des gastroentérites est très variée et non pathognomonique. Le diagnostic de ces infections repose le plus souvent sur des arguments cliniques et épidémiologiques.

Concernant leur prise en charge, les investigations microbiologiques ne sont pas systématiques et l'antibiothérapie probabiliste est initiée et fondée sur des probabilités étiologiques découlant de la connaissance de l'épidémiologie des gastroentérites et des facteurs de risque propres au patient. Des tests diagnostiques conventionnels sont disponibles mais la sensibilité, la spécificité et le délai de réponse de ces tests ne sont pas réellement satisfaisants d'où le besoin d'un développement de tests de diagnostic rapide. Les panels respiratoires – neuroméningés et gastro-intestinaux de ces plateformes comprennent les agents pathogènes les plus fréquemment impliqués. Cette approche par panel et syndrome couplée à une technologie innovante présente de nombreux intérêts. Elle permet, à partir d'un seul et unique prélèvement (prélèvement nasopharyngé, du LCR ou des selles), la détection et l'identification simultanée de nombreux pathogènes avec des niveaux de spécificité élevés et un rendu des résultats dans des délais très courts.

B. Les plateformes de PCR Multiplex:

Les infections infantiles en réanimation représentent un fardeau important pour la santé publique, différentes méthodes de laboratoire telle que la PCR en temps réel (PCR Monoplex) ont été utilisées par les laboratoires cliniques pour tester les germes impliqués dans les infections respiratoires, neuroméningées ou des gastro-entérites, et certaines de ces méthodes ne

permettant généralement de tester qu'un seul germe par test. En comparaison, les essais moléculaires multiplex pour la détection simultanée d'agents pathogènes gastro-intestinaux connus, réduisent les délais d'obtention de résultats précis et identifient également les infections et/ou les coinfections qui n'ont pas été diagnostiquées par des méthodes de test de routine pour des agents pathogènes uniques, toutefois leurs capacités de détection varient selon les plateformes.

Dans notre étude nous avons utilisé la plateforme multiplex, actuellement disponible à l'hôpital CHU Mohammed V de Marrakech (BioFire FilmArray respiratoire ,neuro-meninge ou gastro-intestinal Panel) qui permet de distinguer rapidement les infections virales des infections bactériennes, favorisant ainsi la mise en place d'une stratégie thérapeutique ciblée précocement avec pour conséquence, une faible pression de sélection des antibiotiques et un meilleur pronostic.

II. Profil épidémiologique

A-L'âge :

L'âge des patients inclus dans notre étude était compris entre 1jour et 180 mois (15 ans), avec une médiane d'âge de 11 mois et la tranche d'âge la plus représentée était inférieure à 1 an.

Ceci rejoint les résultats d'une étude menée en Chine en 2018 s'intéressant aux infections respiratoires chez les enfants dont la tranche d'âge la plus représentée était moins de 12 mois [47]. En Belgique, des études similaires rapportent une médiane d'âge de 7 mois [48]. De même, des études faites en France 2009 et en Tunisie 2001 s'intéressant aux infections neuroméningées chez les enfants où la tranche d'âge la plus représentée était entre 1 mois et 1 an. [49,50].

Tandis que les résultats d'une étude italienne s'intéressant aux infections gastro-intestinales ont rapporté une médiane d'âge de 12 ans [51].

Tableau X : Comparaison de l'âge.

Etude	Médiane d'âge
Présente étude	11 mois
France [49] 2009	1 mois et 1 an
Tunisie [50]2001	1 mois et 1 an
Belgique [48]	7 mois
Chine [47] 2018	< 12 mois
Italie [51] 2017	12 ans

B-le sexe :

Dans notre étude, nous avons recensé 62% patients de sexe masculin et 38 % de sexe féminin avec un Sex-ratio H/F= 1.6 soit une nette prédominance masculine ce qui concorde parfaitement avec les données de la littérature :

Dans une étude menée au Québec, une prédominance masculine a été notée avec un sexe ratio 1,7 [52] , même résultat observé au niveau de l' étude effectuée en chine avec un sexe ratio de 1,24 [47].

Selon l'étude menée à Ghana 68% des patients étaient de sexe masculin vs 32% de sexe féminin soit un sex-ratio de 2.1, le même sex-ratio était constaté dans l'étude a Dakar avec un taux de 67%masculin vs 33 % féminin soit un ratio de 2.03 [53.54].

Cette prédominance ne fait pas la règle ; une étude menée à New York a montré une prédominance féminine [55], tandis qu'une étude française menée au niveau des hôpitaux de Strasbourg a rapporté un sexe ratio de 1 [56] .

Tableau XI : comparaison du sexe ratio.

Etude	Sexe ratio (H/F)
Présente étude	1.6
New york [55] 2017	0.67
Etude française [56]	1
Chine [47]	1.24
Québec [52]	1.7
Dakar [54]	2.03
Ghana [53]	2.10

C-La vaccination :

Dans cette série, 77% des patients étaient bien vaccinés selon le programme national d'immunisation, et 23% de nos patients avaient une vaccination incomplète. ce taux de vaccination varie d'une étude à l'autre, l'étude faite au Chu de Lille en 2012 [57], au CHU Mohammed VI de Marrakech en 2018 [58] et l'étude faite par N.Dash et al en 2007 [59] aux Émirats arabes avaient respectivement un taux de 91%, 95% et 92%. (Figure 36).

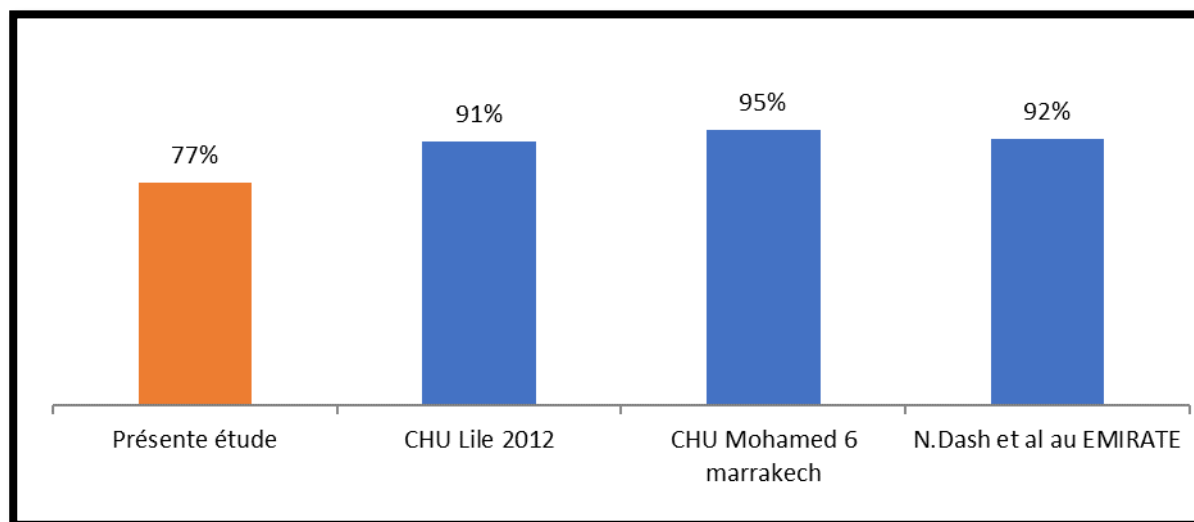


Figure36 : taux de vaccination des différentes études.

III. Présentation clinique et paraclinique des patients prélevés :

A. Présentation clique :

1. Antécédents pathologiques :

Les résultats de notre étude ont montré que 5.07 % de nos patients présentaient un syndrome poly malformatif, Ainsi une étude menée en Belgique, a également montré la présence d'un syndrome malformatif chez 2,1% des enfants hospitalisés pour IRA basses [60].Cependant une étude canadienne, a pu démontrer la présence d'une atteinte cardiovasculaire chez 10,42% des enfants admis pour IR [52].

Pour la prématurité, une étude menée au niveau du CHU de Caen a objectivé un antécédent de prématurité chez 14,28 % des enfants pris en charge pour IRB [61]. Dans notre étude, 3.09% des enfants présentaient des antécédents de prématurité.

Un antécédent de méningite était présent chez 15.42% de nos patients. En Algérie en 2014 ce taux dépasse 54% [62], ce même taux est retrouvé dans l'étude faite en France en 2012 qui était de 52% [57], de même que dans l'étude de van de beek el al dont le taux était de 55 %.

11.02 % des patients étaient immunodéprimés, cependant en inde, une étude menée en 2017 a montré que 49,1% des infections gastro-intestinales détectées étaient chez des patients immunodéprimés [63] (Figure 37).

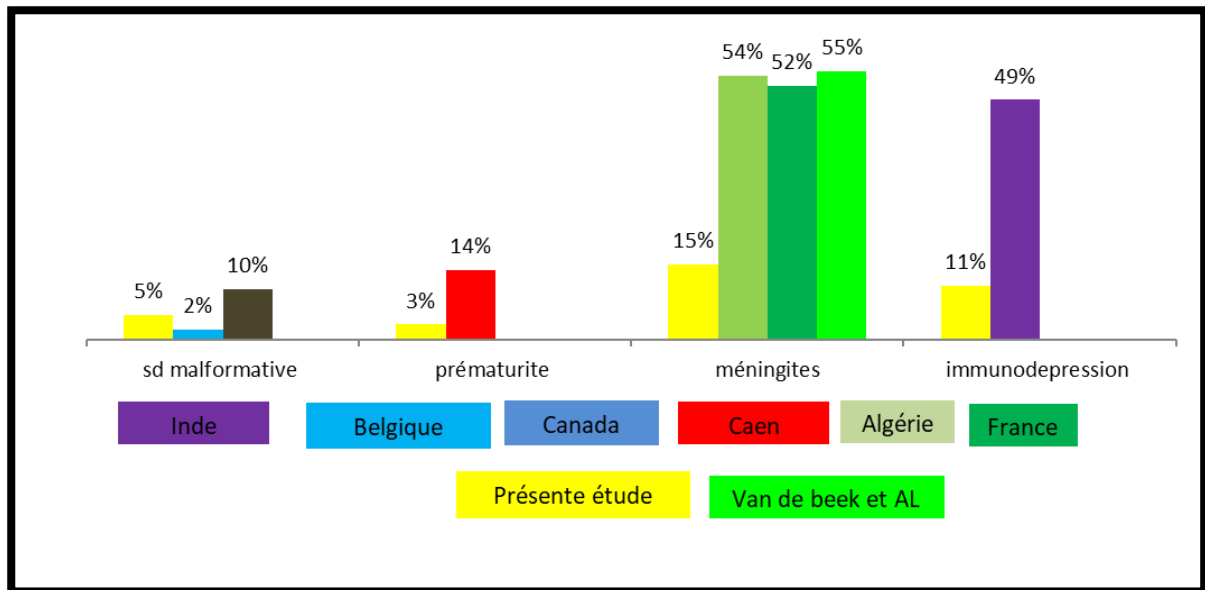


Figure 37: Antécédents pathologiques des différentes études .

2. Symptomatologie clinique :

a) fièvre :

Le signe le plus fréquemment retrouvé était la fièvre avec un taux de 59%, et une température moyenne à l'admission chiffrée à 37.9°C.

Ceci rejoint une étude faite en Algérie en 2014 [62] où le taux de la Fièvre était de 85%. Le même taux était constaté dans une autre étude faite par Van de Beek et al avec une température moyenne à l'admission de 38°C. Ce taux était encore plus important dans l'étude faite en France, qui était de 95% avec une température moyenne à l'admission de 37,6°C [57] .

Tableau XII : répartition de la fièvre selon les différentes études.

	Fièvre	Température moyenne
Notre étude	59%	37.9°C.
Van de beek et al.	84%	38°C
Algérie 2014 [62]	85%	37,2°C
France 2012 [57]	95%	37.6°C

b) portage asymptomatique de l'infection:

Dans notre étude, 85% des patients avaient au moins deux symptômes, nécessitant leur hospitalisation en réanimation.

Cependant il faut savoir qu'aucun signe clinique ne permet de différencier une infection virale d'une infection bactérienne [64] , ce d'autant plus qu'une infection virale peut précéder l'infection bactérienne.

En outre, lorsque l'analyse est réalisée par méthode génotypique, la présence de l'ADN ou ARN d'un pathogène n'est pas systématiquement synonyme de symptômes cliniques d'infection.

C'est principalement le cas pour les virus, en effet, même si la relation entre la présence d'un virus dans nos échantillons et la présence de symptômes cliniques n'est pas à prouver [65], Une infection par l'un de ces virus est suivie d'une excrétion post-infection ,par exemple, norovirus peut être détecté plusieurs semaines après l'infection [66], de même pour rotavirus, adénovirus ou Astrovirus [67.68].

Des agents bactériens peuvent aussi être mis en évidence, sans qu'une symptomatologie clinique y soit associée. C'est le cas par exemple de Salmonella spp. qui peut être détectée plusieurs mois après une infection [66] ou encore de Campylobacter pour lequel un portage asymptomatique peut aussi exister.

Enfin, des cas de figure similaires peuvent se rencontrer avec les agents parasitaires, en effet et selon l'étude de pettoello–Mantovani et ish Horowitz, il n'est pas rare de mettre en évidence un portage asymptomatique de Cryptosporidium spp. ou de Giardia lamblia, [69,70].

Ce portage asymptomatique peut aussi être détecté par les méthodes diagnostiques conventionnelles mais la sensibilité élevée des techniques moléculaires augmente ce risque en détectant des pathogènes présents en très faible quantité.

De ce fait, le délai de détection d'une excrétion virale post-infection peut être allongé et le portage asymptomatique d'une bactérie entéro-pathogène sera détecté à des concentrations très faibles. De plus, un résultat positif de FilmArray® signifie que l'ADN ou l'ARN de l'agent

pathogène a été détecté dans le prélèvement, mais n'informe pas sur sa viabilité et donc sur sa responsabilité dans la symptomatologie.

Ces données montrent une fois de plus l'importance de la juste prescription de cette analyse, de la confirmation par méthode phénotypique pour les bactéries, de la confrontation du résultat au contexte clinique et du dialogue clinico-biologique afin de ne pas passer du sous-diagnostic au surdiagnostic.

B. Profil paraclinique :

1. Bilan sanguin :

En pratique, les examens biologiques se limitent à la C-réactive protéine (CRP) et la numération de la formule sanguine (NFS). Ces différents tests ne peuvent à eux seuls différencier avec certitude une infection bactérienne d'une infection virale, [71,72]. Seul un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques peut orienter le diagnostic étiologique et de ce fait, la décision thérapeutique.

a) numération sanguine :

L'existence d'une hyperleucocytose (GB>20000/mm³) à prédominance de polynucléaires neutrophiles est évocatrice d'un syndrome infectieux bactérien, mais ce paramètre reste non spécifique.

Dans notre série 52,8 % des patients avaient une hyperleucocytose à prédominance neutrophile

b) Protéine C Réactive (CRP) :

La CRP est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation. Elle reste le marqueur le plus sensible des marqueurs habituellement employés, mais elle manque de spécificité [71]. D'après les données de la littérature et selon Ajaye ; la CRP permet rarement de distinguer les origines bactériennes et virales des infections [72].

Dans notre étude 59,3 % des patients avaient une CRP >5 ng/ml.

Tableau XIII : Etude comparative du bilan infectieux .

	Globules blancs (médiane)	Médiane de la CRP
Présente étude	17350	5
Japon (juillet 2019) [73].	10612	2.65
Canada 2017 [52].	12500	29.5

2. Bilan radiologique :

a) Thoracique :

Dans notre étude, des radiographies pulmonaires ont été réalisées chez 46.3% des enfants prélevés(N=151), ces radiographies thoraciques étaient considérées comme normales chez 37.5 % des patients, tandis que chez 62,5% des patients, des anomalies radiologiques ont été retrouvées.

Tableau XIV : Etude comparative de taux de prévalence d'anomalies radiologiques :

	Taux de prévalence
Présente étude	62.5%
Canada [64], (2017)	79.2%
Phoenix [75], (2018)	66%
Caen [76], (2014)	62.5%
Californie [74], (2017)	42%

b) Cérébral :

Dans cette étude, des scanners cérébraux ont été réalisés chez 31.25% des enfants prélevés pour symptomatologie neuromeningée (n=52), des anomalies ont été retrouvées chez 62% des patients.

IV. Evaluation des performances diagnostiques de la technologie

FilmArray en comparaison avec les autres méthodes :

L'analyse moléculaire permet une augmentation significative du taux de positivité par rapport aux méthodes conventionnelles déjà testées dans d'autres publications, notamment grâce à sa sensibilité supérieure et à la variété des pathogènes ciblés par une seule analyse.

A-Taux de positivité global :

- Sur un total de 78 échantillons nasopharyngés : L'infection respiratoire était documentée chez 60 patients grâce au panel respiratoire FilmArray, soit un taux de positivité global de 77% cependant l'analyse par culture était négative chez l'ensemble des patients.
- Sur un total de 52 prélèvements de LCR : L'infection neuroméningée était documentée chez 12 patients grâce au panel neuroméningé FilmArray ,soit un taux de positivité global de 24%, tandis que l'analyse par culture n'était positive que chez 3 patients, soit un taux de positivité global de 6%.
- Sur un total de 21 prélèvements des selles : l'infection gastro-intestinale était documentée chez 15 patients grâce au panel Gastro-intestinal FilmArray, soit un taux de positivité global de 71%, en revanche l'analyse par culture était positive chez 7 patients soit un taux de positivité global de 33%.

Le taux de positivité global par la PCR (58%) est >> à celui de la culture (7%).

Ces taux de positivité sont presque similaires à l'étude multicentrique européenne de Spina et al.[77]Conventionnelles vs FilmArray®) 18,1% vs 54,2% et l'étude mono centrique de HILMOINE Antoine – Université de Lille–(phase1)[78] 24.7% pour les méthodes conventionnelles vs 66.7% pour FilmArray , mais aussi supérieurs à ceux obtenus dans d'autres études avec par exemple : (8,3% vs 33,0% pour l'étude de Khare et al [64] .

Tableau XIV : Taux de positivité comparé aux autres études .

	Panel FilmArray	Méthodes conventionnelles
Notre étude	58%	6%
HILMOINE Antoine	66.7%	24.7%
Spina et al	54.2%	18.1%
Khare et al	33%	8.3%

La différence des taux de positivité peut être expliquée par le nombre d'échantillons qui est plus bas par rapport aux autres études (nombre d'échantillons dans l'étude de Khare et al. :230, 709 dans l'étude Spina et al. Et un nombre d'échantillons de 182 dans l'étude H. Antoine).

B-Concordance du panel FILMARRAY avec les autres méthodes:

Dans notre étude le panel GI FilmArray avait détecté 22 bactéries et la culture avait identifié 9 bactéries sur 21 prélèvements gastro-intestinaux réalisés. Par ailleurs le panel NM FilmArray avait détecté 9 bactéries et la culture avait identifié 3 bactéries sur 52 prélèvements neuroméningés réalisés.

Dans une étude rétrospective menée auprès d'une population pédiatrique, Messacar et ses collaborateurs [2016] incluent 138 échantillons, 45 (33 %) étaient rapportés positifs par un test clinique conventionnel et 43 (31 %) par le Filmarray neuroméningé, résultant en une concordance de 96 %.

D'autre part, Arora et ses collaborateurs [2017] ont comparé l'analyse de 62 échantillons de LCR d'enfants âgés de 0 à 3 mois avec suspicion de méningite par Filmarray neuroméningé, à celle effectuée par les cultures conventionnelles, La détection du *Streptococcus agalactiae* était rapportée chez 5 enfants, aussi bien en utilisant la culture conventionnelle que le Filmarray neuroméningé. Un suivi clinique effectué auprès de 4 des 5 enfants après un traitement aux antibiotiques, a révélé que le *Streptococcus agalactiae* pouvait être détecté chez trois enfants en utilisant le Filmarray neuroméningé, ce qui n'était pas le cas pour les cultures conventionnelles [80].

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

L'évaluation prospective réalisée à Bichat Claude Bernard entre janvier et septembre 2017 était pareille aux résultats des études citées auparavant, Une autre étude réalisée par Graf et al en États unis sur une population pédiatrique a conclu les mêmes valeurs de concordance, soit 95%.[81] .

Ces études concordent avec notre étude, en effet nous avons atteint un taux de concordance pour les bactéries de 80% entre le Panel Filmarray neuroméningé et les méthodes conventionnelles et un taux de concordance de 80% entre les méthodes conventionnelles et le Panel Filmarray gastrointestinal.

Tableau XV : taux de Concordances dans les différentes études :

	Etude	Taux de concordances
Présente étude :	Infections respiratoires	100%
	Infections neuroméningées	80%
	Inféctions gastrointestinales	68%
Arora et ses collaborateurs		100%
Messacar et ses collaborateurs		96 %
Graf et al en États-Unis		95%

C-Utilisation du Filmarray sur des prélèvements testés négatifs par les autres méthodes :

Dans notre étude, le Filmarray NM avait détecté 3 cas de pneumocoque, 2 Haemophilus et 1 méningocoque dans des prélèvements testés négatifs par les autres méthodes. Par ailleurs le Filmarray GI avait détecté 3 Clostridium difficile, 3Shigella, 1 Campylobacter et 6 Escherichia coli dans des prélèvements testés négatifs par les autres méthodes.

Tableau XVI : Prélèvements négatifs par culture et détectés par Filmarray.

Nombre de patients	Culture	Filmarray
3	Négative	Pneumocoque
2	Négative	Haemophilus
1	Négative	Méningocoque
3	Négative	Clostridium difficile
3	Négative	Shigella
1	Négative	Campylobacter
6	Négative	Escherichia coli

L'étude prospective de Launes et ses collaborateurs [2017] incluant 20 enfants atteints de méningo-encéphalite avait pour objectif de vérifier les échantillons de LCR préalablement évalués à l'aide de cultures bactériennes ou de PCR en temps réel, en se servant du Filmarray neuromeningé quatre des vingt échantillons de LCR évalués entérovirus négatifs par PCR en temps réel avaient été rapportés positifs par le Filmarray neuromeningé. Par ailleurs, le virus Herpès humain de type 6 (HHV-6) avait été identifié chez trois patients qui n'étaient pas diagnostiqués positifs par méthodes classiques [82] .

Tableau XVII : Résultats de l'analyse de LCR des 20 patients atteints de méningoencéphalite ayant un résultat négatif par les autres méthodes dans l'étude de Launes [99]

Nombre de Patients :	Coloration GRAM et Culture Bactérienne :	FMEP
13	Négatif	Aucune Détection
4	Négatif	<u>EV</u>
3	Négatif	HHV-6

D'autre part dans l'étude de Aurora et al, l'analyse par culture était négative chez 57 enfants tandis que 4 d'entre eux avaient un résultat positif par FMEP. Chez les quatre cas positifs au FMEP, le Streptococcus agalactiae était détecté dans deux cas et l'Escherichia coli K1 dans les deux autres[80] .

V. Profil microbiologique :

Dans cette étude, l'ensemble des germes identifiés était 113 germes. Concernant les types d'agents pathogènes détectés, les virus sont largement dominants avec 71% d'échantillons positifs, suivis des bactéries avec 27% positifs, les parasites sont nettement minoritaires avec 2%.

A. Prévalence générale des agents pathogènes identifiés :

1. Infections respiratoires :

L'infection respiratoire a été documentée chez 52% des patients (n=78).

Des résultats variés ont été rapportés dans la littérature .

Tableau XVIII: Comparaison du taux de positivité des échantillons nasopharyngés :

	Taux de positivité :
Etude présente	52 %
Caire [83] (2016)	93.8%
Naples [85] (2018)	84.7%
Bruxelles [60] (2016)	83.9%
Chine [47] (2018)	80.08%
Turquie [84] (2017)	48.2%
New York [86] (2013)	45.9%

1-1-virus :

Le Rhinovirus a occupé la première place (30) suivi par le VRS (13), la prédominance de ces virus dans notre étude souligne le rôle potentiel de ces derniers dans les infections respiratoires aiguës de l'enfant.

Tableau XIX : l'agent pathogène le plus retrouvé selon les études :

	L'agent le plus détecté
Etude présente	Rhinovirus
Italie [76] 2017	Rhinovirus
Centre Afrique [87] (2014)	Rhinovirus
Chine [47] (2018)	Rhinovirus
Cambodge [88] (2014)	Rhinovirus
Ghana [89] (2018)	Rhinovirus
Turquie [90] (2019)	Rhinovirus
France [91] (2014)	VRS
Normandie [92] (2010)	VRS

Rhinovirus :

Dans l'ensemble des infections respiratoires documentées par la PCR ,le germe le plus fréquent était le rhinovirus (n=30) avec un taux de positivité de 40%. La prédominance du Rhinovirus a été rapportée également par plusieurs données précédemment publiées dans la littérature [84, 89, 88,87].

Notamment une étude effectuée en Argentine qui rejoint ce classement avec un taux d'infection par le Rhinovirus de 42,5%, ainsi qu'une étude au Ghana qui avait présenté également des résultats similaires [89].

Devant la place qu'a occupé le Rhinovirus dans l'épidémiologie des Infections respiratoires aiguës chez l'enfant dans notre contexte comme premier virus détecté dans les poumons , on doit repenser aujourd'hui au pouvoir pathogène de ce groupe viral classiquement associé aux rhumes (Figure 38).

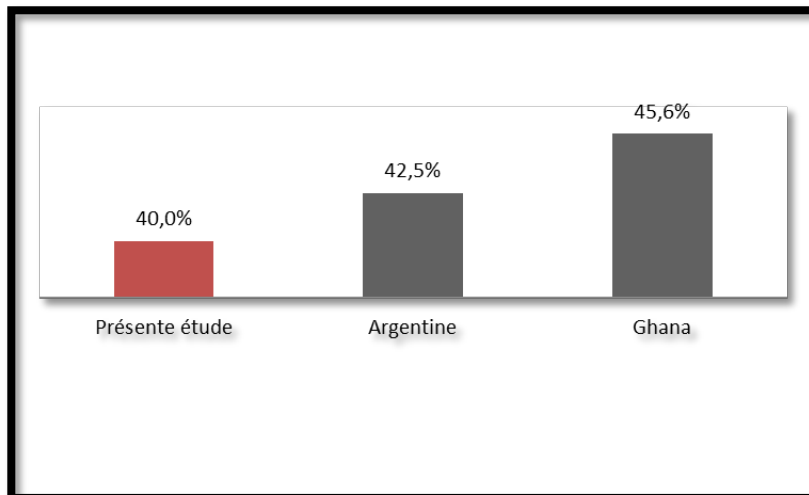


Figure 38:répartition du rhinovirus selon les différentes études .

VRS :

Dans notre étude le VRS occupait la deuxième place (n=13), soit un taux de positivité de 23%. Ce même taux est retrouvé dans l'étude effectuée en Argentine où le VRS a été détecté chez 27,5%. [89].

Cependant en Normandie, le VRS a représenté l'agent majeur des Bronchiolites virales prises en charge (33,9%) des 5356 virus isolés chez les enfants hospitalisés pour une infection respiratoire aigue au centre hospitalier universitaire (CHU) de Caen et à l'hôpital de Flers [92].Une autre étude menée à Toulouse, a rapporté une prévalence élevée du VRS détecté dans 49,9% des cas [97] (Figure 39).

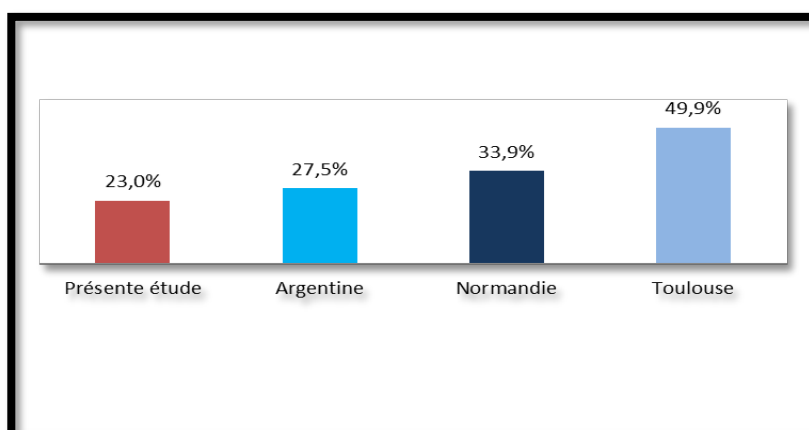


Figure 39: répartition du VRS dans les différentes études.

1.2 Bactéries :

L'étiologie bactérienne a été démontrée chez 2% de nos patients. Une étude menée à Naples en 2017 a montré que les 3 bactéries recherchées n'étaient retrouvées que chez 24 / 356 des patients soit 6,7% [85].

Bordetella pertussis / Mycoplasme pneumoniae :

Dans notre série, un seul cas de Bordetella pertussis a été détecté, pareil pour le Mycoplasme pneumoniae, un seul cas a été identifié.

D'après les résultats d'une étude réalisée en Egypte en 2016, l'agent bactérien le plus détecté lors des IRA basses de l'enfant était Bordetella pertussis (2%), Mycoplasme pneumoniae (1%) [83].

La détection du Mycoplasme pneumoniae était relativement faible mais conformément aux études précédentes qui ont rapporté la détection du Mycoplasme pneumoniae par PCR dans 1,3% et 4,5% chez les enfants âgés de moins de 5 ans [93,94] .

Une fréquence plus élevée a été retrouvée par Defilippe et al. et Hadi et al. qui ont rapporté un taux de détection de 12% et 10%, respectivement [95,96].

2. Infections neuroméningées :

L'infection neuroméningée a été documentée chez 34% des patients (n=52).

2.1. Bactéries :

o Pneumocoque et méningocoque :

Dans notre étude les pathogènes les plus fréquents étaient le Streptococcus pneumoniae et Neisseria meningitidis chez 50% des cas. Un taux de positivité encore plus élevé a été remarqué dans l'étude de Van De beek et al [98] avec un taux de 80%. Dans une étude faite à l'hôpital d'enfant de Rabat entre 2009 et 2013 un taux de positivité similaire a été constaté, soit 71% des cas [99]. Le même taux était retrouvé aux CHU Mohammed VI de Marrakech en 2010 [100] .

Tableau XX : Taux de positivité du méningocoque et pneumocoque selon les études.

	Répartition du pneumocoque et méningocoque
Notre étude	50%
Van de beek et al.	80%
Hôpital des enfants de Rabat	70%
Chu Mohammed VI marrakech	71%
France	66%

Haemophilus :

L'incidence de l'Haemophilus a diminué par l'introduction de la vaccination obligatoire. Cependant dans notre étude 3 cas ont été positif pour ce pathogène ce qui représente un taux de 25%.

Un taux encore plus élevé a été constaté dans l'étude faite au CHU Mohammed VI en 2010, soit 19.5 % [100]. Dans l'étude réalisée à l'hôpital des enfants à Rabat entre 2009 et 2013 un taux de seulement 10% été retrouvé [99], Une étude d'actualisation des données épidémiologiques réalisée en France en 2009, L'Haemophilus représente seulement 3.5% des pathogènes responsables de la méningite bactérienne. [101]. Par contre en Mozambique en 2007, l'Haemophilus représentait 33% des méningites bactériennes. (Figure 40).

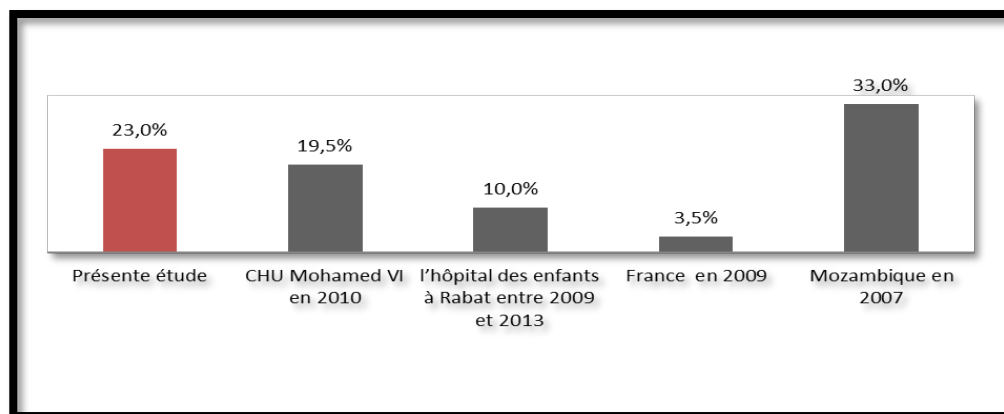


Figure 40 : Taux de positivité de l'Haemophilus selon les études.

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

Cette différence est expliquée par le taux de vaccination qui diffère d'un pays à l'autre.

En effet le taux de vaccination à l'Haemophilus frôle les 100% en France tandis qu'en Mozambique ce taux ne dépasse pas les 60%.

2.2. Virus :

Dans notre étude l'HSV était le virus le plus détecté avec un taux de positivité de 4 %, vient ensuite l'entérovirus qui représentait 2% des virus détectés.

Dans les deux études de F Frantzidou et al [102] et celle de L Kupila et al [103].

les méningites virales sont les plus fréquentes, Les entérovirus représentent (22% pour l'étude de Frantzidou et 26% pour celle de Kupilla), Les virus de l'herpès (HSV) (HSV-2 et HSV-1) représentent 15% pour Frantzidou et 17% pour Kupilla.

Tableau XXI : Taux de positivité des virus selon les études.

	HSV	Enterovirus
Notre étude	4 %,	2%
F Frantzidou et al	15%	22 %
L Kupila et al	17%	26%

3. Infections gastro-intestinales :

3-1 Bactéries :

EPEC

De nombreuses études ont mis en évidence EPEC chez des patients présentant des troubles digestifs, que ce soit dans des pays développés ou en voie de développement, démontrant leur caractère pathogène [104,105], ainsi dans notre série son taux de positivité était de 23%.

Par ailleurs, on retrouve que ce dernier est le pathogène le plus détecté dans l'étude de Buss et al, Khare et al ,spina et al, Piralla et al , et enfin l'étude monocentrique de H. Antoine ,cependant dans l'étude de Murphy et al on le retrouve dans la 3eme position après le C.difficile et le Norovirus .

Par ailleurs, une étude de Hu et al. a montré que dans de nombreuses publications, on retrouve autant d'EPEC, chez les sujets présentant des symptômes digestifs que chez les sujets asymptomatiques [65].

Autre exemple, une étude réalisée au Pays-Bas sur 5197 échantillons de selles dont 95,4% ne présentaient pas de symptômes de GEA, a mis en évidence EPEC dans 19,9% des échantillons provenant de patients asymptomatiques [123]. Des études cas-témoins tirent les mêmes conclusions, avec des taux de détection d'EPEC allant de 6,3 à 7,6% dans les groupes symptomatiques contre 9,9 à 10,7% dans les groupes contrôles des études de Ochoa et al, Nataro et al [105,107].

Ces données mettent en lumière la nécessité d'approfondir les connaissances sur la pathogénicité d'EPEC. La réalisation d'autres études évaluant les sérotypes, les pathovars et les facteurs de virulence, en fonction de la symptomatologie présentée, pourrait aider à préciser s'il existe des facteurs liés à la souche ou à l'hôte qui feraient qu'EPEC exprime ou n'exprime pas son pouvoir pathogène.

Salmonella :

Les Salmonelles appartiennent à la famille des Entérobactéries, elles sont une cause fréquente de GEA bactérienne. Dans notre étude nous avons détecté une seule fois ce germe avec un taux de positivité de 4 %, ce qui l'a classé au 6ème rang des bactéries détectées. Nos résultats viennent rejoindre ceux de plusieurs études notamment celles spina et al où la salmonelle est classée au 7ème rang, 9ème rang dans l'étude de Murphy et al ,5ème rang dans l'étude Khare ,9ème rang dans l'étude de Buss et al, et enfin la 7ème position dans l'étude de Zhang et al. Ces études confirment que la salmonella n'est plus le principal agent pathogène gastro-intestinal bactérien dans le monde. Les études épidémiologiques constatent un changement du taux de prévalence de cette dernière qui est essentiellement par l' obligation légale des états de prendre des mesures hygiéniques de prévention ce qui a considérablement modifié le spectre de cet agent pathogène au cours des dernières années.

Tableau XXII : Classement des détections de Salmonella dans les différentes études.

Etude	Rang
Notre étude	6 ^{ème} rang
Khare et al [108]	5 ^{ème} rang
Zhang et al	7 ^{ème} rang
Spina et al	7 ^{ème} rang
Buss et al [110]	9 ^{ème} rang
Murphy et al [109]	9 ^{ème} rang

3-2 virus :

Rotavirus :

Le Rotavirus constitue l'agent étiologique le plus fréquent dans notre série avec un taux de positivité de 11 %.

On constate que les taux de Rotavirus sont devenus nettement inférieurs avec l'introduction du vaccin à Rotavirus , avec un taux de positivité de 14,5% pour Calderaro et al. [111] et seulement 4 % pour Stockmann et al.[112]. Cette différence peut s'expliquer par la vaccination contre le rotavirus, l'étude de Calderaro et al a été réalisée en Italie où cette vaccination est recommandée et remboursée, celle de Stockmann et al. a été réalisée aux Etats-Unis où cette vaccination est très fréquente aussi.

Tableau XXIII : Détection du Rotavirus dans plusieurs études.

Etude	Positivité
Notre étude	11%
Zhang et al	15.4%
Calderaro et al [111].	14.5%
Stokman et al[112].	4%

Norovirus :

Dans notre étude nous avons détecté deux fois ce germe avec un taux de positivité de 6 % . Un taux allant de 5.7 jusqu'à 13.9% est décrit dans l'étude de Khare et al [108]. Un taux moins élevé de 3.8 % a été rapporté par l'étude menée par Buss et al [110] ,un taux de 8.9% a été rapporté par Murphy et al. [109] et enfin un taux similaire à notre étude avec un pourcentage de 17.7 % dans l'étude Zhang et al.

Autres virus :

Nous avons aussi mis en évidence un Adénovirus, un Sapovirus et un Astrovirus avec un taux de positivité similaire de 4%, montrant leur rôle non négligeable dans les épidémies de GEA bien que les deux derniers ne sont pas recherchés par les tests de routine. D'autres auteurs ont découvert des taux similaires de Sapovirus à 2% dans l'étude de Murphy et al [109] et d'autres allant de 8,2% à 8,8% [111,112].

3-3 parasites :

Dans notre étude nous avons détecté 1 giardia lamblia soit un taux de détection de 4%, Ce protozoaire cosmopolite est le plus répandu dans les maladies intestinales humaines qui touchent préférentiellement les enfants .

Ceci rejoint les résultats de l'étude de H. Antoine en France une seule giardia a été détecté par FilmArray et aucune n'a été détecté par l'examen parasitologie des selles, cependant 17 giardia ont été détecté dans l'étude de Murphy et al et Spina et al par FilmArray ,2 et 3 giardia ont été détecté respectivement parmi 2257 et 709 échantillons par l'examen parasitologie des selles dans les mêmes études et enfin 2 giardia parmi 462 échantillons ont été détecté dans l'étude chinoise de Zhang et al par FilmArray .

D'une part cela témoigne de la diminution de la prévalence de ce germe en Europe et en Asie aussi bien qu'en Afrique et d'autre part de la sensibilité de la technologie FilmArray dans la détection des parasites par rapport aux méthodes conventionnelles.

B. Proportion de chaque agent infectieux identifiés dans la mono ou la coïnfection :

La proportion de chaque groupe d'agent pathogène identifié dans les coïnfections était différente entre les agents étudiés.

1. Infections respiratoires :

Dans cette série, le panel respiratoire FilmArray a détecté 45 échantillons qui contiennent un seul pathogène, soit un taux de 60 % des mono infections dans la population étudiée.

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

L'analyse des échantillons par le panel respiratoire FilmArray a mis en évidence au moins deux pathogènes dans 29 échantillons sur 74 soit un taux de coïnfection de 40 %.

La coïnfection la plus détectée dans ce travail, était l'association Rhinovirus+Adenovirus, suivie de l'association Rhinovirus + Entérovirus.

Tableau XXIV : Proportion de chaque agent infectieux identifiés dans la mono ou la coïnfection :

Appareil	Germe 1	Total	MONO	CO INFECTION
PCR_RESPIRATOIRE	Adenovirus	8	0	8
	Bordetella pertussis	1	1	0
	Enterovirus/Rhinovirus	30	20	10
	Metapneumovirus	8	6	2
	mycoplasma pneumoniae	1	0	1
	virus parainfluenzae	9	6	3
	Virus respiratoire syncytial	17	12	5
Total général		74	45	29

Une étude chinoise a rapporté que sur 773 infections confirmées, le taux de coïnfection arrivait à 25,5 % de cas [60]. L'association la plus rencontrée était Rhino / Entéro + PIV présentant 10.6% (21/198) sur tous les échantillons positifs alors que l'association Rhino/ Entéro et Adénovirus se retrouvait en 2 ème place (6 ,1 %), suivie par Rhino/Entéro plus VRS (5,6%) [47]. D'autres études ont également trouvé des taux de coïnfections variant entre 7 et 15% [113,114,115,116].

L'utilisation de la PCRm a pu prouver que l'existence des infections multiples est assez courante [134], la fréquence de certains agents pathogènes dans ces derniers peut être très élevée atteignant 27% , 30 % ou 46 % [117,118,119]. Ce qui était le cas lors d'une étude effectuée à Toulouse, tous les virus du panel respiratoire FilmArray ont été détectés lors des coïnfections [91].

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

Martine et al rapportent des résultats similaires [138], ils ont pu détecter l'Adénovirus dans les coïnfections dans 52% des échantillons et le Coronavirus dans 50% des échantillons. La prédominance du Rhinovirus dans les coïnfections était illustrée également dans plusieurs études [47].

Ainsi, la place importante des coïnfections virales dans les infections respiratoires de l'enfant a été largement rapportée par plusieurs études avec des différences selon les pays, les populations, les groupes d'âge, d'échantillonnage ou de méthode de laboratoire [76].

Concernant l'implication des coïnfections dans la sévérité de la symptomatologie, une étude européenne a montré que la présence d'une coïnfection était corrélée avec des signes cliniques plus sévères [120].

Cependant, la relation entre la présence de coïnfection et la sévérité des symptômes reste toujours incertaine et peut dépendre de la nature de l'agent pathogène détecté [91].

Tableau XXV : Comparaison du taux de coïnfection.

Etude	taux de coïnfection
Notre étude	40%
Daniel T.roganet al	25.5%
Mahonny et al	15%
Olofsson et al	10%
Christine et al	7%

2. Infections gastro-intestinales :

Dans cette série, FilmArray GI a détecté 7 échantillons qui contiennent un seul pathogène, soit un taux de 25 % des mono infections dans la population étudiée. L'analyse des échantillons par le panel GI FilmArray a mis en évidence au moins deux pathogènes dans 20 échantillons sur 27 soit un taux de coïnfection de 75 %.

La coïnfection la plus détectée dans ce travail, était l'association Enterovirus+shigella, suivie de l'association E. coli +shigella. à savoir que les E. coli diarrhégeniques étaient responsables à eux seuls de 60,85% des cas où plusieurs pathogènes ont été détectés, ils sont

d'ailleurs, comme dans des études comparables [121,111,109] les pathogènes les plus fréquemment retrouvés en association.

Certains auteurs attribuent l'abondance de ces associations à une infection initiale, qui va provoquer une inflammation engendrant un déséquilibre de la flore digestive, ce qui permet la colonisation par d'autres agents pathogènes, notamment des entérobactéries dont fait partie E. coli [109,122]. Ces résultats montrent la part non négligeable des co-infections dans les GEA, de plus, elles sont largement sous-estimées par les méthodes conventionnelles [110].

Tableau XXVI : Les Coïnfections les plus fréquemment détectées par FilmArray.

Etude	Taux de coïnfection :
Notre étude	Enterovirus+shigella
Khare et al	EPEC+Norovirus
Murphy et al	EAEC+EPEC
Zhang et al	EPEC+EAEC
Piralla et al	Rotavirus+Campylobacter

VI. IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE :

A-Impact sur le délai de rendu des résultats.

Dans notre étude nous avons mesuré les délais médians de rendu des résultats par FilmArray® qui étaient de : 7h 30 min, contre 48 heures pour les méthodes classiques (la culture).

D'autres études ont obtenu des délais de rendu de résultat relativement similaires aux nôtres avec un temps moyen de 3,88 heures pour le FilmArray® contre 55,46 heures pour la coproculture pour l'étude de Murphy et al et 8,94 heures vs 54,75 heures (FilmArray® vs coproculture) pour l'étude de Beal et al. Et 6,45 heures pour FilmArray vs 59h58 min pour la coproculture dans l'étude de H. Antoine.

Ces résultats montrent l'un des avantages majeurs du panel FilmArray® : la rapidité d'analyse, qui est un vrai plus, notamment pour la bactériologie. Il faut rappeler que l'analyse FilmArray® était entrée dans le fonctionnement de routine du laboratoire de l'hôpital CHU Mohammed V Marrakech.

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

La rapidité de cette analyse apporte donc un gain majeur pour les examens de bactériologie et de parasitologie, disciplines pour lesquelles les examens de routine sont longs à réaliser et un traitement anti-infectieux est susceptible d'être instauré. Concernant les recherches virologiques, les tests conventionnels sont plus rapides mais leur sensibilité est inférieure [110]. Le FilmArray® limite donc le risque de non détection d'un agent viral et donc de non mise en place des précautions complémentaires pour un patient porteur de virus.

Il existe un autre apport majeur du FilmArray® grâce à sa rapidité, la proportion de patients sortant avec un résultat complet a augmenté. Dans l'étude de H. Antoine en analysant les selles par les techniques conventionnelles, 54,1% des patients hospitalisés sont sortis sans que le clinicien n'ait obtenu l'ensemble des résultats, notamment ceux de la coproculture. Le FilmArray® a permis de faire chuter ce taux à 7,5%, ce qui permet une prise en charge plus efficace et plus rapide du patient. Cela évite aussi au médecin d'avoir à rappeler pour un patient ayant une culture positive alors que celui-ci est déjà sorti d'hospitalisation avant l'obtention du résultat. En ce sens, cela représente un gain de temps pour le médecin.

L'analyse de ces données montre que la rapidité du FilmArray® contribue fortement à optimiser la prise en charge globale du patient.

Tableau XXVII : Comparaison entre les délais de rendu des résultats dans plusieurs centres hospitaliers :FilmArray VS méthodes conventionnelles.

	Méthodes conventionnelles	Panel filmarray
Notre étude	38h	7h30
CHU bicha	36h	3h
Messacar2016	28h	3h
Sara 2018	27h	1.5h
Barie canada	24h	2h25

B–Impact du panel FilmArray sur l’usage des antibiotiques :

Chez les enfants prélevés, 96 % ont reçu une antibiothérapie probabiliste. Après la documentation des infections grâce à la PCR, le traitement a été adapté en fonction de l’agent pathogène détecté (bactérien, viral, parasitaire), et en prenant en considération l’évolution clinique et paraclinique du patient.

Patients chez qui une infection d’origine bactérienne a été suspectée avec un résultat positif de la PCR :

- ✚ L’antibiothérapie initiale a été maintenue chez 51,77% des patients.
- ✚ L’antibiothérapie a été modifiée chez 46.32% des patients, avec arrêt chez 1.08 % des patients et changement de molécule chez 45.24% des patients adapté en fonction de l’agent pathogène identifié.
- ✚ 1.91% des patients ont bénéficié d’une initiation d’ATB.

Patients chez qui une infection d’origine bactérienne a été suspectée avec un résultat négative de la PCR :

- ✚ L’antibiothérapie initiale a été maintenue chez 62,09% des patients avec une bonne évolution clinique et paraclinique.
- ✚ L’antibiothérapie initiale a été arrêtée chez 37,91% des patients.
- ✓ Selon l’étude française de H. Antoine, les résultats du panel GI FilmArray® ont amené le clinicien à instaurer un traitement spécifique pour 4 patients parmi 93 alors que le résultat était positif pour 62/93 [123].
- ✓ L’étude de Beal et al a évalué l’impact du FilmArray® sur le nombre de jours d’antibiothérapie et n’a pas mis en évidence une diminution de consommation d’antibiotiques statistiquement significative chez l’enfant, avec 1,73 jours d’antibiothérapie dans le groupe FilmArray® contre 2,12 jours dans le groupe contrôle[124].
- ✓ L’étude de M.cailleaux et ses collaborateurs en 2018 en France est une étude prospective sur l’impact de l’utilisation d’une PCR multiplex type FilmArray® dans le

diagnostic des infections suspectées du système nerveux central qui a permis de conclure que grâce à la réalisation de ce test, les traitements ont pu être adaptés en médiane 3 jours plus rapidement que lors de l'utilisation de la stratégie diagnostique classique. Son utilisation a permis une diminution des prescriptions d'anti-infectieux non adaptés [125].

- ✓ L'étude de Rogers BB et all rapporte que la PCRm a permis une réduction dans la durée d'antibiothérapie et une diminution de la durée d'hospitalisation, et montre également que la rapidité du résultat de la PCRm a entraîné une diminution dans l'utilisation des antibiotiques, entre autres les antibiotiques à large spectre [126].

Les avantages apportés par le FilmArray® sur la mise en place de traitements anti-infectieux sont donc :

- ✓ Une instauration dans les plus brefs délais pour les pathogènes concernés.
- ✓ Une instauration rapide pour les pathogènes ne nécessitant pas un traitement systématique, mais dont la situation clinique du patient l'exigerait (ex : dégradation clinique du patient)
- ✓ La détection des pathogènes à traiter non suspectés ou associés.
- ✓ Réduire la prescription de l'antibiothérapie probabiliste.

En effet la rapidité de réalisation du Filmarray permet d'avoir un diagnostic positif ou non dans un délai qui ne dépasse pas les 6h, ceci a pour effet la diminution de prescription d'antibiotiques et antiviraux de façon probabiliste et de diminuer donc la prévalence de résistance bactérienne.

VII. Impact sur le coût global de prise en charge du patient :

L'impact médico-économique de l'implantation du FilmArray® 'a été évalué dans notre étude :

-le coût direct de l'analyse PCR était de 1200 DH/test, Soit un coût supplémentaire de 1110 DH par rapport au méthodes classiques, le coût moyen d'une journée en réanimation était de 1800 DH, soit un gain enregistré par la technique PCR de 3 150 DH par rapport aux méthodes classiques par ailleurs un bon diagnostic avec cette technique nous permet de faire des économies en terme de traitements probabilistes administrés à tort, avec une estimation de 90dh.

Ainsi une étude récente de Beal et al [127] qui a évalué cet impact en comparant à un groupe contrôle : le nombre de journées d'antibiothérapie, les tests additionnels, les examens d'imagerie et la durée d'hospitalisation.Cette étude conclut que le FilmArray® a permis une diminution significative du nombre de tests additionnels, d'examens d'imagerie et de la durée d'hospitalisation chez l'adulte (mesurée après la date du prélèvement). Finalement, cette étude a calculé que l'analyse des selles par FilmArray® permettait de diminuer de 293 dollars le coût par patient.

Une autre étude réalisée à l'aide d'un autre test syndromique (xTagLuminex®) conclut que cette nouvelle technique a augmenté le coût direct pour le laboratoire de 34 800 dollars mais a permis de diminuer les coûts liés à l'isolement des patients de 69 500 dollars [128].

Ces données montrent que même si le coût direct de l'analyse est élevé par rapport aux techniques conventionnelles, il est à rapporter au coût global de la prise en charge du patient.

VIII. Forces et limites :

1. Avantages de l'approche syndromique par FilmArray® :

La recherche systématique de 22 agents pathogènes par une technique moléculaire très sensible présente de nombreux avantages :

- Nombre de cas de GEA documentés microbiologiquement nettement amélioré.
- Remplacement de 4 analyses différentes (rotavirus/adénovirus ; norovirus ; coproculture; parasitologie) par une seule, ce qui : – Evite d'avoir à choisir l'un des tests conventionnels, limitant ainsi le risque de retard de diagnostic ou de non-documentation (ex : norovirus). – Evite par ailleurs, la prescription systématique de l'ensemble des examens disponibles. – Simplifie le travail du technicien, améliore le flux de travail. • Détection de pathogène dont la recherche n'est pas prescrite ou la présence non suspectée notamment lors de co-infections • Obtention rapide du résultat (avantage majeur pour la bactériologie et la parasitologie). Ces avantages montrent que le panel respiratoire, neuroméningé et Gastro-intestinale FilmArray® s'avèrent être des moyens efficaces pour palier au problème du sous-diagnostic des infections infantiles [123].

2. Limites de l'approche syndromique par FilmArray®

L'analyse comparative a aussi permis de mettre en lumière quelques limites liées à l'utilisation du panel GI FilmArray®, notamment du fait de sa sensibilité élevée, du caractère génotypique et qualitatif de cette analyse : • Obtention de résultats positifs chez des patients asymptomatiques – Non-information sur la viabilité du pathogène détecté (ex : Campylobacter) – Risque de détection d'un portage asymptomatique (bactérien, parasitaire) ou d'une excrétion virale post-infection. • Non-quantification des pathogènes qui pourrait aider lors de co-infections. • Détection de nombreux E. coli diarrhégeniques non recherchés par la coproculture et dont la pertinence clinique reste à évaluer. Ces limites peuvent poser un problème d'interprétation du résultat au clinicien.

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

Cependant, ce problème d'interprétation peut-être fortement atténué par la juste prescription de cette analyse (patients symptomatiques), une interprétation prudente des résultats en les confrontant au tableau clinique et un dialogue clinico-biologique [123].



CONCLUSION



L'approche syndromique est une nouvelle méthode de diagnostic des maladies infectieuses ,qui permet de rechercher simultanément et en un seul test l'ensemble des microorganismes ,les plus fréquemment responsables d'une infection.

Cette approche ,non seulement elle permet le diagnostic étiologique (distinction entre infection virale , bactérienne ou fongique) , mais aussi l'optimisation de la prise en charge médicale (traitement antiviral ou antibactérien efficace et adapté) et la maîtrise du risque infectieux, grâce à une prise en charge plus rapide des patients en diminuant le temps , jusqu'au diagnostic qui est estimé à 6heures pour une analyse par Filmarray et à 48 heures lorsque les méthodes conventionnelles sont employées.



RESUME



RÉSUMÉ:

Objectif : l'objectif de notre étude était d'évaluer l'apport du panel respiratoire, neuromeningée et gastro-intestinal FilmArray dans la prise en charge des infections infantiles en milieu de réanimation pédiatrique : profil bactériologique, impact sur la stratégie thérapeutique et sur le coût direct.

Matériels et méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive, réalisé sur 151 échantillons provenant des patients hospitalisés pour une pathologie infectieuse, au sein du service de réanimation pédiatrique à l'hôpital mère enfant du chu Mohammed VI de Marrakech. Ce basant sur un historique de données de 3 ans.

Résultat :

-Durant cette période d'étude, nous avons colligé 151 malades âgés de moins de 15 ans avec une médiane d'âge de 11 mois. Une nette prédominance masculine a été notée (62%) .

-Les échantillons documentés durant cette période provenaient en grande partie des patients hospitalisés pour détresse respiratoire 31.7% suivi par les méningo-encéphalites 21.8%, les bronchopneumopathies 17.8%, les gastroentérites 12.5 % et les états de mal convulsifs 11.2 %.

-le taux de positivité dans notre étude était de 24% pour la PCR neuromeningée contre 6% par méthodes conventionnelles, un taux de 71% pour la PCR gastro-intestinale contre 33% par méthodes conventionnelles et un taux de 77% pour la PCR respiratoire cependant la culture n'a pu identifier aucun germe.

-un taux de 60% de mono infections et de 40 % de coïnfections par le panel respiratoire FilmArray, un taux de 25% de mono infections et de 75% de coïnfections par le panel gastro-intestinale FilmArray, cependant aucune coïnfection n'a été détecté par le panel neuromeningé FilmArray.

-le rhinovirus était le pathogène le plus fréquemment détecté dans l'ensemble des infections respiratoires soit un taux de 41% , le streptococcus pneumonie avec un taux de 41% dans l'ensemble des infections neuromeningées et Escherichia coli entéropathogène avec un taux de 19% dans l'ensemble des infections gastro-intestinales documentées par la PCR .

-l'association Rhinovirus -Adénovirus était La coïnfection la plus détectée par le panel respiratoire Filmarray , cependant La coïnfection la plus détectée par le panel gastro-intestinale , était l'association Enterovirus+shigella, suivie de l'association E. coli +shigella.

Apport du Diagnostic moléculaire en pathologie infectieuse En milieu de réanimation pédiatrique

-Concernant les types d'agents pathogènes détectés, les virus sont largement dominants avec 71% d'échantillons positifs, suivis des bactéries avec 27% d'échantillons positifs, les parasites sont nettement minoritaires avec un taux de positivité de 2% .

-Chez les enfants prélevés, 96 % ont reçu une antibiothérapie probabiliste.

L'antibiothérapie initiale a été maintenue chez 51,77% des patients, modifiée chez 46.32% des patients, avec arrêt chez 1.08 %des patients ,changement de molécule chez 45.24% des patients adapté en fonction de l'agent pathogène identifié et initiation d'ATB chez 1.91% des patients *chez qui une infection d'origine bactérienne a été suspectée avec un résultat positif de la PCR .*

-le délai médian de rendu des résultats par FilmArray® était de: 7h 30 min, contre 38 h pour les méthodes conventionnelles.

-le coût direct de l'analyse était de 1800 DH/test environ ,toutefois, même si le coût direct de l'analyse est élevé par rapport aux techniques conventionnelles, il est à rapporter au coût global de la prise en charge du patient .

Conclusion : Les résultats de cette étude montrent que le diagnostic moléculaire à travers la technique PCR multiplex est adapté au diagnostic des pathologies infectieuses infantiles au sein du service de la réanimation pédiatrique, il est supérieur aux techniques conventionnelles en terme de performances diagnostiques et de rapidité permettant l'instauration d'un traitement, dans les plus brefs délais. Toutefois, le ciblage des patients et le dialogue clinico-biologique s'avère indispensable pour faire face aux principales limites de la technique, afin de faciliter l'interprétation des résultats.

ABSTRACT:

Objective: the objective of our study was to evaluate the contribution of the FilmArray respiratory, neuromeninge and gastrointestinal panel in the management of childhood infections in pediatric intensive care settings: bacteriological profile, impact on the therapeutic strategy and on the direct cost.

Materials and methods: this is a retrospective study with a descriptive aim, carried out on 151 samples from patients hospitalized for an infectious pathology, in the pediatric intensive care unit at the mother and child hospital of the Mohammed VI hospital in Marrakech . This based on a data history of 3 years.

Result: –During this study period, we collected 151 patients aged less than 15 years with a median age of 11 months. –A clear male predominance was noted (62%) .

The samples documented during this period came mainly from patients hospitalized for respiratory distress 31.7% followed by meningoencephalitis 21.8%, bronchopneumopathies 17.8%, gastroenteritis 12.5% and convulsive status 11.2%.

- the positivity rate in our study was 24% for neuromeningeal PCR against 6% by conventional methods, a rate of 71% for gastrointestinal PCR against 33% by conventional methods and a rate of 77% for respiratory PCR however the culture could not identify any germ.
- a rate of 60% of mono infections and 40% of co-infections by the FilmArray respiratory panel, a rate of 25% of mono infections and 75% of co-infections by the FilmArray gastrointestinal panel, however no coinfection was detected by the FilmArray neuromeninge panel.

neuromeninge FilmArray.rhinovirus was the most frequently detected pathogen in all respiratory infections, i.e. a rate of 41%, streptococcus pneumonia with a rate of 41% in all neuromeningeal infections and enteropathogenic Escherichia coli with a rate of 19% in all gastrointestinal infections documented by PCR.

the Rhinovirus–Adenovirus combination was the most common co-infection detected by the Filmarray respiratory panel, however the most common co-infection detected by the gastrointestinal panel was Enterovirus + shigella, followed by E. coli + shigella.

- Regarding the types of pathogens detected, viruses are largely dominant with 71% positive samples, followed by bacteria with 27% positive samples, parasites are clearly in the minority with a positivity rate of 2%.
- Of the children removed, 96% received probabilistic antibiotic therapy.
- The initial antibiotic therapy was maintained in 51.77% of patients, modified in 46.32% of patients, with discontinuation in 1.08% of patients, change of molecule in 45.24% of patients adapted according to the pathogen identified and initiation of ATB in 1.91% of patients suspected of having a bacterial infection with a positive PCR result.
- the median time to render results by FilmArray® was: 7 h 30 min, compared to 38 h for conventional methods.
- the direct cost of the analysis was around 1200 DH / test, however, even if the direct cost of the analysis is high compared to conventional techniques, it should be compared with the overall cost of patient care.

Conclusion: The results of this study show that molecular diagnosis through the multiplex PCR technique is suitable for the diagnosis of childhood infectious pathologies in the pediatric intensive care unit, it is superior to conventional techniques in terms of diagnostic performance and speed allowing initiation of treatment, if necessary, as soon as possible. However, the targeting of patients and the clinical–biological dialogue are essential to deal with the main limitations of the technique (genotypic and qualitative detection) in order to facilitate the interpretation of the results.

ملخص

الهدف من دراستنا كان تقييم مساهمة التشخيص الجزيئي للجهاز التنفسي والعصبي والمغذوي في إدارة عدوى الأطفال في أماكن العناية المركزة للأطفال ، والتأثير على الاستراتيجيات العلاجية وعلى التكلفة المباشرة.

المواد والأساليب: هي دراسة بأثر رجعي بهدف وصفي ، أجريت على 151 عينة من المرضى الذين أدخلوا إلى المستشفى من أجل أحد الأمراض المعدية ، في وحدة العناية المركزة للأطفال في مستشفى الأم والطفل بمستشفى محمد السادس بمراكش لمدة 3 سنوات.

النتيجة: أثناء فترة الدراسة هذه ، جمعنا 151 مريضاً تقل أعمارهم عن 15 عاماً وكان متوسط أعمارهم 11 شهراً. ولوحظ وجود هيمنة واضحة للذكور (62%).

- العينات الموثقة خلال هذه الفترة أساساً من المرضى الذين دخلوا المستشفى بسبب العسر التنفسي بنسبة 31.7% يليهم التهاب الدماغ السحائي بنسبة 21.8% ، والتهاب الرئة القصي بنسبة 17.8% ، والتهاب المعدة بنسبة 12.5% ، وحالة التشنج بنسبة 11.2%.
- وكان معدل العينات الإيجابية في دراستنا 24 في المائة للجراثيم الأعصاب مقابل 6 في المائة بالطرق التقليدية ، ومعدل 71 في المائة للجراثيم المعوية مقابل 33 في المائة بالطرق التقليدية ، ومعدل 77 في المائة للجهاز التنفسي ، غير أن الثقافة لم تستطع تحديد أي جرثومة.
- ومعدل 60 في المائة من الإصابات الأحادية و40 في المائة من الإصابات المشتركة من قبل فيلماري التنفسي ، ومعدل 25 في المائة من الإصابات الأحادية و75 في المائة من الإصابات المشتركة من قبل فيلماري المعوي ، ومع ذلك ، لم يكتشف فلماي حالة إية العصبي

وكان فيروس rhinovirus هو أكثر الجراثيم المسببة للأمراض المكتشفة في جميع الإصابات التنفسية ، أي بمعدل 41 في المائة ، فيروس eainomuenp succocotperts أكثر الجراثيم المسببة للأمراض المكتشفة في جميع الإصابات الدماغ مع معدل 41 في المائة وكان فيروس ILOC.E enegohtaporetne الوعائي مع معدل 19 في المائة في الإصابات المعوية الموثقة من قبل.PCR

كانت مجموعة Rhinovirus-Adenovirus هي العدوى المشتركة الأكثر شيوعاً التي تم اكتشافها من قبل الجهاز التنفسي Filmarray ، ومع ذلك فإن العدوى المشتركة الأكثر شيوعاً التي تم اكتشافها من قبل الفريق المعدي المعوي كانت Enterovirus + shigella ، تليها E. coli + shigella.

وفيما يتصل بأنواع العوامل المسببة للأمراض المكتشفة ، فإن الفيروسات مهيمنة إلى حد كبير على عينات إيجابية بنسبة 71% ، تليها البكتيريا بنسبة 27% عينات إيجابية ، ومن الواضح أن الطفيليات في الأقلية مع معدل موجب يبلغ 2.0%.

- ومن بين المرضى المشتبه في وجود عدوى بكتيرية مع نتيجة إيجابية PCR. تلقى 96% منهم العلاج بالمضادات الحيوية الاحتمالية.
- تم الحفاظ على العلاج الأولي للمضادات الحيوية في 51.77% من المرضى ، بعد تعديلها في 46.32% من المرضى ، مع توقف في 1.08% من المرضى ، وتغير الجزيء في 45.24% من المرضى تم تكييفها وفقا للعامل الممرض الذي تم تحديده والشروع في العلاج في 1.91%.
- وكان الوقت الوسيط لتقديم النتائج بواسطة 7h30 min : التشخيص الجزيئي ، مقابل 38 h للطرق التقليدية.
- وكانت التكلفة المباشرة للتحليل حول 1200 DH/ الاختبار.

النتيجة: تبين نتائج هذه الدراسة أن التشخيص الجزيئي من خلال تقنية PCR المتعددة الأشكال مناسب لتشخيص أمراض الأطفال المعدية في وحدة العناية المركزة للأطفال ، وهو أعلى من التقنيات التقليدية من حيث الأداء التشخيصي والسرعة التي تسمح بالشروع في العلاج ، إذا لزم الأمر ، في أقرب وقت ممكن . بيد أن استهداف المرضى والحوار السريري البيولوجي يشكل ضرورة أساسية للتعامل مع القيود الرئيسية التي تفرضها هذه التقنية (الكشف الجيني والنوعي) من أجل تيسير تفسير النتائج.



ANNEXE 1 : FICHE D EXPLOITATION

Apport de la biologie moléculaire en pathologie infectieuse en réanimation pédiatrique :
Fiche d'exploitation :

A- Données épidémiologiques :

Nom et prénom :Numéro d'entrée IP :

Age (mois) :

Sexe : masculin féminin

Origine : urbaine rurale

Niveau socioéconomique : bas moyen élevé

Couverture sanitaire : non oui

B- Mode d'admission :

Date d'entrée : ... / ... /Date de sortie : ... / ... /

Réfère : non oui Service d'origine :

Motif d'hospitalisation :

C- Antécédents et terrain :

Vaccine selon PNI : non oui

Pathologie concomitante : non oui

Déficit immunitaire Diabète Néoplasie

Hémopathie cardiopathie BPCO/asthme néphropathie

Prise médicamenteuse : non oui préciser :

Acte chirurgical : non oui préciser :

Contage familial : non oui préciser :

D- Argument clinique d'orientation étiologique :

Mode de début : Suraigu Aigu progressive

1-Sur le Plan infectieux :

Fièvre Frisson hypersudation

Froideur des extrémités Marbrures

Porte d'entrée : respiratoire digestive urinaire

Traumatisme crânien plaie chirurgicale autre

2-Sur le plan hémodynamique :

Fréquence cardiaque : (bat / min)

Pression artérielle : / (mm hg)

TRC :(sec)

Signes de choc : non oui

3-Sur le plan respiratoire :

Fréquence respiratoire : (cycle / min)

SaO₂ :%

Cyanose : non oui Signes de lutte : non oui

Expectorations mucopurulentes : non oui

Percussion : Matite sonorité

Auscultation : MV Râles crépitants sibilant ronflant

4-Sur le plan neurologique :

SG :/15

Déficit sensitif et moteur : non oui

Syndrome méninge : non oui

5-Sur le plan rénal :

Diurèse conserve : non oui

Etat d'hydratation : bonne mauvaise

6-Sur le plan cutané:

Purpura Eruption Tache

7- Aires ganglionnaires :

Libres : non oui Décrire :

8-Autres :

E- Examens paracliniques :

1-biologie :

Hémogramme :

GB :...../ml

PNN :.....

Lymph :.....

Hb :..... g/Dl

PQ :...../ml

Etude de la CRP sérique :

2-bacteriologie :

Examens directs :

Etude cyto bactériologique des urines ECBU :

Etude cyto bactériologique des crachats ECBC :

Etude cyto bactériologique du LCR :

Autre :

Culture :

Hémoculture : faite non faite

Stérile positif Germe

Testsérologique :

IgM: négative positive

IgG: négative positive

Antibiogramme : non fait fait

Germes sensibles :

Germes résistants :

Biologie moléculaire (PCR) :

Nature du prélèvement :

Oropharyngé nasopharyngé gastrointestinale

Sanguin urinaire autre

Résultat :

Négative positive Germe identifié :

3- : Radiologique :

Radio thorax: normale anormale

TDM/IRM: normale anormale

Autres :

.....

F- Diagnostic étiologique :

- Méningite, méningoencéphalite
- Pneumonie communautaire
- Choc septique
- Péritonite communautaire
- Infection sévère de la peau et des parties molles
- Infection ostéoarticulaire
- Infection digestive
- Infection urinaire
- Autres :.....

G- Prise en charge thérapeutique :

Dispositif invasive :

- Ventilation artificielle trachéotomie cathéter veineux central
- ligne artérielle Sondage urinaire Autres :.....

1-Traitement symptomatique :

2-Traitement étiologique :

Antibiothérapie préalable: non oui

Monothérapie prophylactique

Bithérapie curative probabiliste

Trithérapie curative documente

<i>ATB</i>	<i>Nom</i>	<i>Famille</i>	<i>Dose en</i> (mg /kg/J)	<i>Date</i> <i>dedébut</i>	<i>Durée</i>	<i>Voie d</i> <i>administration</i>
1						
2						
3						

Antibiothérapie initiée en réanimation : non oui

Monothérapie prophylactique

Bithérapie curative probabiliste

Trithérapie curative documente

<u>ATB</u>	<u>Nom</u>	<u>Famille</u>	<u>Dose en</u> (mg /kg/J)	<u>Date de</u> <u>début</u>	<u>Durée</u>	<u>Voie d'administration</u>
1						
2						
3						

Antibiothérapie définitive post PCR rectifiée : non oui

Monothérapie prophylactique

Bithérapie curative probabiliste

Trithérapie curative documente

<u>ATB</u>	<u>Nom</u>	<u>Famille</u>	<u>Dose en</u> (mg /kg/J)	<u>Date</u> <u>de</u> <u>début</u>	<u>Durée</u>	<u>Voie</u> <u>d'administration</u>
1						
2						
3						

H- Evolution :

Favorable Défavorable

•Amélioration clinique :.....

•Séquelles :

Décès : cause.....



BIBLIOGRAPHIE



1. **D.Pittet**
« Infection en réanimation un défi permanent de prévention et de prise en charge » (2003)
2. **F. Uhel · L. Zafrani · Commission de la recherche translationnelle de la Société de réanimation de langue française**
« Nouvelles techniques de biologie moléculaire » (2019)
3. **Michel Morange**
« La biologie moléculaire et le génie génétique dans le contexte européen »
4. **M. Cailleaux, B. Pilmis, J. Lourtet, J. Nguyen, C. Couzigou, A. Mizrahi, A. Le Monnier**
« Impact de l'utilisation d'une PCR multiplex type FilmArray® dans le diagnostic des infections suspectées du système nerveux central à l'hôpital » 2018
5. **Dr F. Borgey – L. Henry** « Gestion d'un prélèvement nasopharyngé » (2017)
6. **O'Brien MP et coll.**
« Impact of cerebrospinal fluid multiplex assay on diagnosis and outcomes of central nervous system infections in children. A before and after cohort study. *Pediatr Infect Dis J* » (2018)
7. **P. Mariani–Kurkdjian et al**
« Diagnostic bactériologique des infections gastro–intestinales » (2016)
8. **BARBUT P., SEBALD M., PETIT J.C.**
« Méthodes de diagnostic au laboratoire des infections à *Clostridium difficile* ». *Revue française des Laboratoires*. 1992 ; 236 : 102–109.
9. **DODIN A., FOURNIER J.M.**
« Méthodes de laboratoire pour le diagnostic du *Vibrio cholérique* et des autres *Vibrions*. » 1992, institut Pasteur : 148 p.
10. **FORESTIER C., JOLY B.**
« *E. coli* producteurs de verotoxines : des tests fiables pour un danger croissant ? » *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 1997 ; 12 : 13–15.
11. **GAILLARD J.L.**
« Les *E. coli* entéro–hémorragiques. »
12. **FRANK BALLY .NICOLAS TROILLET**
« PCR multiplex et diagnostic infectieux : chaque médaille a un revers . » (2018)
13. **M. HILMOINE Antoine**
« Apport de l'approche syndromique dans la prise en charge des diarrhées aiguës communautaires en pédiatrie. Evaluation du panel Gastro–Intestinal FilmArray® » thèse de médecine Faculté de Lille 2017
14. **Buss SN, Leber A, Chapin K, Fey PD, Bankowski MJ, Jones MK, Rogatcheva M, Kanack KJ, Bourzac KM**
« Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis » *J Clin Microbiol* 53:915–925(2015)

- 15. Khare R, Espy MJ, Cebelinski E, Boxrud D, Sloan LM, Cunningham SA, Pritt BS, Patel R, Binnicker MJ (2014)**
«Comparative evaluation of two commercial multiplex panels for detection of gastrointestinal pathogens by use of clinical stool specimens. » *J Clin Microbiol* 52:3667–3673
- 16. Spina A, Kerr KG, Cormican M, Barbut F, Eigentler A, Zerva L, Tassios P, Popescu GA, Rafila A, Eerola E, Batista J, Maas M, Aschbacher R, Olsen KE, Allerberger F (2015)**
« Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI panel in a multicenter study of community-acquired gastroenteritis ». *Clin Microbiol Infect* 21:719–728
- 17. Huang RSP, Johnson CL, Pritchard L, Hepler R, Ton TT, Dunn JJ.** « Performance of the Verigene® enteric pathogens test, Biofire FilmArray® gastrointestinal panel and LuminexxTAG® gastrointestinal pathogen panel for detection of common enteric pathogen ». *Diagn Microbiol Infect Dis* (2016)
- 18. Calderaro A, Martinelli M, Buttrini M, Montecchini S, Covan S, Rossi S, Ferraglia F, Montagna P, Pinardi F, Larini S, Arcangeletti MC, Medici MC, Chezzi C, De Conto F.**
« Contribution of the FilmArray® Gastrointestinal panel in the laboratory diagnosis of gastroenteritis in a cohort of children : a two-year prospective study. » *International Journal of Medical Microbiology* 2018
- 19. Bourzac KM, Holmberg K, Stockmann C, Cohen D, Leber A, Daly JA, Jackson JT, Kanwar N, Selvarangan R, Bender JM, Dien Bard J, Festekjan A, Duffy S, Pavia AT, Chapin KC.**
« Missed opportunities for treatment : Implementation of a molecular diagnostic for pediatric acute gastroenteritis (GE) : The FilmArray® GI panel IMPACT study. Poster abstract ». *Open Forum Infectious Diseases* 2016;1(S1):S1–285
- 20. Murphy CN, Fowler RC, Iwen PC, Fey PD.**
« Evaluation of the Biofire FilmArray® gastrointestinal panel in a Midwestern academic hospital ». *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017 Apr;36(4):747–754
- 21. Haffaf Amel.**
« Gastro entérite aigüe du nourrisson » thèse de médecine Faculté de médecine de Tlemcen Algérie 2013/2014.
- 22. Mohamed Laaziri**
« Santé, morbidité et mortalité Soins de santé primaire et secteur de la santé »
- 23. ADIREC.MD**
«Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France : age , severity infection site and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost journal of critical care» 2005
- 24. Bernard GR, Vincen JL, Laterre PF et al.**
Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 699–709.
Physiopathologie du choc septique. *Antibiotiques*, 2007 ; 9 : 9– 19.

- 25. Charles Lemaout, Hélène Gonzalez, Jérôme Aboab, Djilali Annane.**
Physiopathologie du choc septique.
Presse Med. 2006 ; 35 : 521–7.
- 26. Bone RC.**
Sepsis, the sepsis syndrome, multiorgan failure: a plea for comparable definitions.
Ann Intern Med 1991; 114:332–
- 27. Annane D, Aegerter P, Jars–Guincestre MC, Guidet B.**
Current epidemiology of septic shock. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 165–7
- 28. I. Pilly, L. Cmit**
“Méningites, méningo–encéphalites chez l’adulte et l’enfant. 2016.
- 29. J. M. Mautz, C.**
Bertan choc septique. IN : Goulam.
Les urgences edits 1995.195–2017.
- 30. JP Carpentier, G Pouliquen, R Pétrognani.**
Choc septique. Maladies infectieuses.
EMC 2001. 8–003–R–10,13p
- 31. Luce JM.**
Pathogenesis and management of sepsis shock.
Chest 1987 ; 91 : 883–888.
- 32. Thomas G. Boyce .**
«Gastro–entérites»
- 33. Maria T. Vazquez–Pertejo ,**
Introduction au diagnostic biologique des maladies infectieuses .
- 34. Tse, C., & Capeau, J.**
Quantification des acides nucléiques par PCR quantitative en temps réel. Annales de Biologie Clinique, 61(3), 279–293. (2003).
- 35. M.A.AZNAG**
« Approche syndromique dans le diagnostic des IR en milieu hospitalier » thèse de médecine Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat 264/18 P :83 (2018)
- 36. Dumoulin, A.,**
Diagnostic moléculaire des maladies infectieuses pour la pratique ambulatoire. Revue médicale Suisse, 2014. 10: p. 1866–1870.”
- 37. “Southern, E.M.,**
Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. J Mol Biol, 1975. 98(3): p. 503–17.”
- 38. “Saiki, R.K.**
Enzymatic amplification of beta–globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. Science, 1985. 230(4732): p. 1350–4.”

39. **Mullis, K.,**
Specificenzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerasechainreaction. Cold SpringHarbSymp Quant Biol, 1986. 51 Pt 1: p. 263-73.”
40. **Pascal Cherpillod, L.K., Yves Thomas, Manuel Schibler,**
Nouveaux virus : mythe, fantasma ou réalité ? Revue médicale Suisse, 2014. 10: p. 1004-1007.”
41. **“ Alexis Dumoulin,**
A quoi sert la sérologie en pratique ambulatoire ? Médecine & Hygiène, 1999. 57: p. 747-753.”
42. **“Lienhard, R.,**
Pièges en sérologie infectieuse. revue médicale Suisse, 2011. 7: p. 1964-1967.”
43. **“Urs Karrer, D.N.,**
Virus d’Epstein-Barr et mononucléose infectieuse. Forum Médicale Suisse, 2014. 14: p. 226-232. 171.”
44. **“Meylan, P.,**
Infections à virus de l’herpès simplex : mise à jour pour le praticien. revue médicale Suisse, 2011. 7: p. 886-893.”
45. **“Dormond, L.**
Multiplex real-time PCR for the diagnosis of malaria: correlationwithmicroscopy. Clin Microbiol Infect, 2011. 17(3): p. 469-75.”
46. **“Egli, A.**
Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant. Nephrol Dial Transplant, 2007. 22 Suppl 8: p. viii72-viii82.”
47. **Jin Li et al.,**
« Rapid Detection of RespiratoryOrganismswith the FilmArrayRespiratory Panel in a Large Children’sHospital in China »,
BMC InfectiousDiseases 18, no 1 (11 octobre 2018): 510,
<https://doi.org/10.1186/s12879-018-3429-6>.
48. **L. Busson et al.,**
« Contribution of the FilmArrayRespiratory Panel in the Management of Adult and Pediatric Patients Attending the Emergency Room during 2015-2016 Influenza Epidemics: An InterventionalStudy », International Journal of InfectiousDiseases: IJID: Official Publication of the International Society for InfectiousDiseases 83 (juin 2019): 29-31, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.03.027>.
49. **M. S. Soltani**
“Épidémiologie des méningites à Haemophilus influenzae en Tunisie,” East. Mediterr. Heal. J., vol. 11, no. 1-2, pp. 14-27, 2005.
50. **C. Levy, F. de La Rocque, and R. Cohen,**
“Actualisation de l’épidémiologie des méningites bactériennes de l’enfant en France,” Médecine Mal. Infect., vol. 39, no. 7-8, pp. 419-431, Jul. 2009.

- 51. Drs LAURENCE ROCHAT, ANTONY CROXATTO, SERGE DE VALLIÈRE, Prs VALÉRIE D ACREMONT et BLAISE GENTON**
Revue médicale suisse (2017).
- 52. M. AlGhounaim et al.,**
« Diagnostic Yield and Clinical Impact of Routine Cell Culture for Respiratory Viruses among Children with a Negative Multiplex RT-PCR Result », Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology 94 (2017): 107-9, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.07.015>
- 53. A. H. Fraçois C, Chippaux M, Harouna D,**
“Meningitis seasonal in Africa and detection of epidemics: A retrospective study in Niger, 1990–98. Trans Roy Soc Med Hyg 2000;94:664–668.”
- 54. Camara B, Faye M, Diouf F, Gueye-Diagne R, Diagne L, Cissé M et al**
“Meningite pédiatrique à Haemophilus influenzae b à Dakar. Clin Inf Dis 2007;37:753–757.”
- 55. Bradley A. Connor et al**
« Use of a multiplex DNA extraction PCR in the identification of pathogens in travelers’ diarrhea » Journal of Travel Medicine, 2017, 1–6
doi: 10.1093/jtm/tax087
- 56. Koenig-Zores et al.**
L’analyse virologique des aspirations nasopharyngées reflète-t-elle l’infection respiratoire basse chez l’enfant ? »
- 57. S.Harnet.**
“Prise en charge de 61 méningites bactériennes aiguës communautaires au CHRU de Lille et adéquation avec la conférence de consensus de la SPILF de 2008 Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2012 Au Pôle Recher,” 2012.
- 58. Y. MEGHRAOUI,**
“Les méningites bactériennes au service de pédiatrie du CHU Mohammed VI,” Thèse Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine de Marrakech n°67 2018.
- 59. R. A. Smego,**
“Epidemiology of meningitis in Al-Ain , United Arab,” no. March 2006, pp. 309–312, 2007
- 60. L. Busson et al.,**
« Contribution of the FilmArray Respiratory Panel in the Management of Adult and Pediatric Patients Attending the Emergency Room during 2015–2016 Influenza Epidemics: An Interventional Study », International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases 83 (juin 2019): 32-39, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.03.027>
- 61. Mortamet et al.,**
« Étude prospective de l’écologie virale hivernale dans un service de réanimation pédiatrique »

- 62. U. Abou, B. Belkaid,**
F. D. E. Medecine, and D. D. E. Pharmacie, "Mémoire de fin d ' étude," pp. 2014–2015, 2015
- 63. BalavinothRamakrishnan et al**
« Utility of multiplex polymerase chain reaction (PCR) in diarrhea—An Indian perspective » Indian Society of Gastroenterology 2018
- 64. V. Marchac.**
Différence de diagnostic des infections broncho–pulmonairesviralesoubactériennes chez l'enfant, Archives de pédiatrie 14 (2007) 202–206.
- 65. Enserink R, Scholts R, Bruijning–Verhagen P, Duizer E**
High detection rates of enteropathogens in asymptomatic children attending day care. PLoS One 2014;9:e89496."
- 66. Buchwald DS, Blaser MJ.** A review of humansalmonellosis : II. Duration of excretionfollowingwithnontyphi Salmonella. Rev Infect Dis 1984;6:345–356."
- 67. Pothier P, Agnello D.**
Les gastro–entérite virales. Laboratoire de Virologie, Faculté de Médecine Dijon, Université de Bourgogne.
- 68. Alain S, Denis F.**
Epidémiologie des diarrhées aiguës infectieuses en France et en Europe. Archives de pédiatrie 14 (2007) S132–144."
- 69. Pettoello–Mantovani M, Di Martino L, Dettori G**
Asymptomaticcarriage of intestinalCryptosporidium in immunocompetent and immunodeficient children : a prospective study. Pediatr Infect Dis J 1995;14:1042–404."
- 70. Ish–Horowicz M, Korman SH, Shapiro M, Har–Even U**
Asymptomaticgiardiasis in children. Pediatr Infect Dis J 1989;8:779–779."
- 71. D. Gendrel. F.Moulin M. Lorrot, E. Marc, S. Guérin, et al.**
« Procalcitonine et marqueurs de l'infection dans les pneumonies communautaires de l'enfant », Médecine et Maladies Infectieuses. Volume32, Issue 2, 2002, Pages 88–97
- 72. Ajay Gupta, IoloDoulw.**
Management and complications of bacterialpneumonia, CurrentPaediatrics(2003) 13, 382–387
- 73. Kitano et al.,**
« The Impact Analysis of a Multiplex PCR Respiratory Panel for HospitalizedPediatric Respiratory Infections in Japan ».
- 74. R. Bourayou , F. Zenkhri, D. Pariente, I. Koné–Paut.**
« Quel est l'intérêt de la radiographie du thorax dans le diagnostic d'une pneumonie de l'enfant en 2011 ? » « What is the value of the chest radiography in making the diagnosis of children pneumonia in 2011? », Archives de pédiatrie 18 (2011) 1251–1254.

- 75. Sakata et al.,**
« Impact of Nasopharyngeal Film Array Respiratory Panel Results on Antimicrobial Decisions in Hospitalized Patients »
- 76. Brouard et al.,**
« Co-infections virales lors des bronchiolites du nourrisson immunocompétent ».
- 77. E. Forestier.**
Stratégie de prise en charge (diagnostic, surveillance, suivi) d'une méningite aiguë communautaire présumée bactérienne de l'adulte. *Médecine et maladies infectieuses* 39 (2009) 606-614."
- 78. A. M. Amine,**
"Approches syndromiques dans le diagnostic des infections respiratoires en milieu hospitalier," Thèse Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat n° 264- 2018
- 79. McMillan DA, Lin CY, Aronin SI, Quagliarello VJ.**
Community-acquired bacterial meningitis in adults: categorization of causes and timing of death. *Clin Infect Dis* 2001;33:969-75.
- 80. Arora HS, Asmar BI, Salimnia H, Agarwal P, Chawla S, Abdel-Haq N.**
Enhanced identification of group B Streptococcus and Escherichia coli in young infants with meningitis using the Biofire Film Array Meningitis/Encephalitis panel. *Pediatr Infect Dis J* 2017;3."
- 81. E. Biofire and C. Bernard,**
"Actualités performances et bénéfices," vol. 1, no. Figure 2, pp. 6-13, 2018
- 82. Launes C, Casas-Alba D, Fortuny C, Valero-Rello A, Cabrerizo M, Munoz-Almagro C.**
Utility of Film Array meningitis/encephalitis panel during outbreak of brainstem encephalitis caused by enterovirus in Catalonia in 2016. *J Clin Microbiol* 2017;55(1):336-8."
- 83. El Kholly et al.,**
« The Use of Multiplex PCR for the Diagnosis of Viral Severe Acute Respiratory Infection in Children ».
- 84. Şiran Keske et al.**
« The Rapid Diagnosis of Viral Respiratory Tract Infections and Its Impact on Antimicrobial Stewardship Programs », *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* 37, no 4 (avril 2018): 779-83, <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3174-6>.
- 85. Botti et al.,**
« Characterization of Respiratory Infection Viruses in Hospitalized Children from Naples Province in Southern Italy ».
- 86. York Deng et al.,**
« Respiratory Virus Multiplex RT-PCR Assay Sensitivities and Influence Factors in Hospitalized Children with Lower Respiratory Tract Infections ».

- 87. Serengbe et al.,**
« Étiologie virale des infections respiratoires aiguës de l'enfant à Bangui ».
- 88. Nary Ly et al.,**
« Multiplex PCR Analysis of Clusters of Unexplained Viral Respiratory Tract Infection in Cambodia », *Virology Journal* 11 (17 décembre 2014): 224,
- 89. Wilson et al.,**
« Respiratory Pathogens in Children 1 Month to 5 Years of Age Presenting With Undifferentiated Acute Respiratory Distress in 2 District-Level Hospitals in Ghana »
- 90. Şiran Keske et al.**
« The Rapid Diagnosis of Viral Respiratory Tract Infections and Its Impact on Antimicrobial Stewardship Programs », *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* 37, no 4 (avril 2018): 779-83, <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3174-6>.
- 91. C. Mengelle et al.,**
« The Use of a Multiplex Real-Time PCR Assay for Diagnosing Acute Respiratory Viral Infections in Children Attending an Emergency Unit », *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 61, no 3 (novembre 2014): 411-17, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.02>
- 92. Freymuth et al.,**
« Les virus des bronchiolites aiguës ».
- 93. Meijer A, Dagnelie CF, De Jong JC, De Vries A, Bestebroer TM, Van Loon AM, et al.**
« Low prevalence of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae among patients with symptoms of respiratory tract infections in Dutch general practices ». *Eur J Epidemiol.* 2000;16:1099-106.
- 94. Elkholy A, Elkaraksy H, Fattouh A, Bazaraa H, Hegazy R, Abdelhalim M.**
« Acute lower respiratory tract infection due to Chlamydia and Mycoplasma spp. In Egyptian children under 5 years of age ». *J Trop Pediatr.* 2009;55:195-7.
- 95. Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A, Giacchino R, Melioli G, Di Marco E, et al.**
Epidemiology and clinical features of Mycoplasma pneumoniae infection in children. *Respir Med.* 2008;102:1762-8.
- 96. Hadi N, Kashef S, Moazzen M, Pour MS, Rezaei N.**
Survey of Mycoplasma pneumoniae in Iranian children with acute lower respiratory tract infections. *Braz J Infect Dis.* 2011;15:97-101
- 97. Principi, N., & Esposito, S.**
Paediatric human metapneumovirus infection: epidemiology, prevention and therapy. *Journal of Clinical Virology*, 59(3), 141-147.(2014)
- 98. MT Fitch D. van de Beek**
Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis* 2007 (7).”

99. **K. EL AMRANI and M. A. R. com Ecole Nationale de Santé Publique. . Rabat,**
“Profil épidémiologique et clinique, et facteurs pronostiques des méningites bactériennes chez l’enfant de 5 ans et moins à l’Hôpital d’Enfants de Rabat : 2009–2013 (French),” vol. Mastère en, p. 38p., 2014.
100. **K.RAJI**
“EPIDEMIOLOGIE DES MENINGITES A MARRAKECH,” Thèse Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine de Marrakech n° 115 –2014
101. **Lee Harrison H, Caroline L, Trotter M, Mary E.**
Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27S:B51–B63.”
102. **F Frantidou F Kamaria K Dumaidi**
Aseptic meningitis and encephalitis because of herpesviruses and enteroviruses in an immunocompetent adult population. *Eur J Neurol* 2008 (15).”
103. **L Kupila T Vuorinen R Vainionpää**
Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006.
104. **Wheeler JG, Sethi D, Cowden JM, Wall PG**
Study of infectious intestinal disease in England : rates in the community, presenting to general practice, and reported to national surveillance. *The Infectious Intestinal Disease .*”
105. **Ochoa TJ, Barletta F, Contreras C, Mercado E.**
New insights into the epidemiology of enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:852–6.”
106. **Hu J, Torres AG.**
Enteropathogenic *Escherichia coli* : foe or innocent bystander? *Clin Microbiol Infect* 2015;21: 729–734.”
107. **Nataro JP, Mai V, Johnson J, Blackwelder WC.**
Diarrheagenic *Escherichia coli* infection in Baltimore, Maryland, and New Haven, Connecticut. *Clin Infect Dis* 2006;43:402–7.”
108. **Khare R, Espy MJ, Cebelinski E, Boxrud D, Sloan LM, Cunningham SA, et al**
(2014) Comparative evaluation of two commercial multiplex panels for detection of gastrointestinal pathogens by use of clinical stool specimens. *J Clin Micro.*”
109. **Murphy CN, Fowler RC, Iwen PC, Fey PD.**
Evaluation of the BioFire FilmArray® gastrointestinal panel in a Midwestern academic hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017 Apr;36(4):747–754.”
110. **S. N. Buss**
“Multicenter Evaluation of the BioFire FilmArray Gastrointestinal Panel for Etiologic Diagnosis of Infectious Gastroenteritis,” vol. 53, no. 3, pp. 915–925, 2015.
111. **Calderaro A, Martinelli M, Buttrini M, Montecchini S**
Contribution of the FilmArray® Gastrointestinal panel in the laboratory diagnosis of ga.”
112. **Stockmann C, Pavia AT, Graham B, Vaughn M**
Detection of 23 gastrointestinal pathogens among children who present with diarrhea. *Jour of Ped Infect Dis Society* pp. 1–9, 2016.”

113. **Christine M. Litwin et James G. Bosley,**
« Seasonality and Prevalence of Respiratory Pathogens Detected by Multiplex PCR at a Tertiary Care Medical Center », *Archives of Virology* 159, no 1 55_57 (1 janvier 2014) : ,
<https://doi.org/10.1007/s00705-013-1794-4>.
114. **Olofsson S, Brittain-Long R, Andersson LM, Westin J, Lindh M**
« PCR for detection of respiratory viruses: seasonal variations of virus infections. »
Expert Rev Anti Infect Ther 9:610-614(2011)
115. **Bierbaum S, Konigsfeld N, Besazza N, Blessing K, Rucker G, Kontny U, Berner R, Schumacher M, Forster J, Falcone V, van de Sand C, Essig A, Huzly D, Rohde G, Neumann-Haefelin D, Panning M**
Performance of a novel microarray multiplex PCR for the detection of 23 respiratory pathogens (SYMP-ARI study). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31:2851-2861(2012)
116. **Mahony JB.**
Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev* 21:716-747(2008)
117. **Simoes EA, Patel C, Sung WK, Lee CW, Loh KH, Lucero M, et al.**
Pathogen chip for respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2013;51:945-53.
118. **Pabbaraju K, Tokaryk KL, Wong S, Fox JD.**
Comparison of the Luminex xTAG respiratory viral panel with in-house nucleic acid amplification tests for diagnosis of respiratory virus infections. *J Clin Microbiol* 2008
119. **Fairchok MP, Martin ET, Chambers S, Kuypers J, Behrens M, Braun LE, et al.**
Epidemiology of viral respiratory tract infections in a prospective cohort of infants and toddlers attending daycare. *J Clin Virol* 2010;49:16-20.
120. **Martin ET, Kuypers J, Wald A, Englund JA.**
Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses* 2012 .
121. **Spina A, Kerr KG, Cormican M, Barbut F, Eigentler A**
Allerberger F (2015) Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI panel in a multicenter study .”
122. **Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I**
Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe* 2007;2:119-129.”
123. **M. HILMOINE A**
Université de Lille, Faculté de pharmacie de Lille ,Année Universitaire 2017/2018, ,THESE EN VUE
DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE Apport de l'approche syndromique dans la prise en charge des diarrhées aiguës communautaires

124-

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِهِ وَسَعِي فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي لِلطَّبِيبَةِ الْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.
وَأَنْ أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ
الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا

أطروحة رقم 097

سنة 2021

مساهمة التشخيص الجزيئي في علم الأمراض المعدية في العناية المركزة للأطفال

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/06/25

من طرف

الآنسة بن اسماعيل مريم

المزداة في 28 يونيو 1995 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

انعاش الأطفال - علم الأمراض المعدية - التشخيص الجزيئي ، تفاعل البوليميراز المتسلسل
المتعدد

اللجنة

الرئيس

ن.صراع

السيدة

أستاذة فيعلم الأحياء الدقيقة

المشرف

س.يونس

السيد

أستاذ في طب التخدير و الإنعاش

أ.هاشمي

السيد

أستاذ في طب التخدير و الإنعاش

ي.موفق

السيد

أستاذ في طب التخدير و الإنعاش

الحكام

