

Année 2020

Thèse N° 56

Apport de l'analyse syndromique par PCR dans le diagnostic des méningites à Marrakech

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/02/2020

PAR

Mr. Amine MOUNSIF

Né Le 15 Mars 1993 à Safi

Médecin interne du CHU Mohamed VI Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES:

Méningite- Approche Syndromique- Pédiatrie- PCR Multiplex - Filmarray

JURY

Mme. N.SORAA

Professeur de Microbiologie-virologie

PRESIDENTE

Mr. S.ZOUHAIR

Professeur de Microbiologie-virologie

RAPPORTEUR

Mr. N.RADA

Professeur de Pédiatrie

Mme. G.DRAISS

Professeur de Pédiatrie

Mr. M.BOURROUSS

Professeur de Pédiatrie

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريتي
إني تبت إليك و إني من المسلمين"
صدق الله العظيم





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.

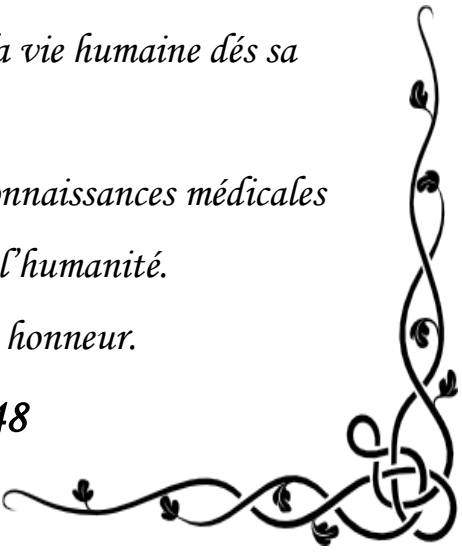
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

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	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation

AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl	Pédiatrie (Neonatalogie)
		mrabih rabou	
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said	Urologie
		Mohammed	
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie

BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
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
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

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	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- ptisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - Orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio -

			Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019

DÉDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il
faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, le respect, la reconnaissance.*

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette thèse à...





Tout puissant

Qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon chemin.

Je vous dois ce que je suis devenue

*Louanges et remerciements pour votre clémence et
miséricorde.*

À ma très chère maman Hilmi Najat,

Que serait ma vie sans toi maman ? Nourrie par tes qualités et enseignements, je ne peux être qu'heureuse. Tu m'as toujours comblé d'amour, de tendresse et d'affection.

Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices...j'en suis reconnaissante. Les mots me manquent pour décrire la formidable mère que tu es. Puisse Dieu tout-puissant, t'accorder longévité et bonne santé, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime maman...

À mon très cher père Mounsif Abdellatif

À celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenu toute ma vie, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attentions. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Tu as cru en moi quand j'ai perdu espoir, tu m'as hissée vers le haut quand j'ai baissé mes bras. J'espère pouvoir t'honorer un jour et faire ta fierté comme tu as fait la mienne. Puisse Dieu tout-puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie.



À mon cher frère Mounsif Karim

Quoi que je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour toi. Je te remercie, pour ton support, ton dévouement et indéfectible soutien, et te dédie ce travail, pour tous les moments de joie, de complicité, et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble. Tu es la joie de ma vie. J'espère que tu sois fier de ta sœur et que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection pour toi. Puisse Dieu le tout-puissant te préserver du mal, te combler de santé et de bonheur, et te tracer le chemin que tu souhaites.

À mon cousin Mohamed Naji

Merci de m'avoir aimé et soutenu, tu n'étais jamais comme les autres. J'espère que tu sois fier de moi. Je te dédie ce travail et je te souhaite le meilleur dans la vie

À LA MEMOIRE DE MES DEUX Grands-pères Omar Mounsif ET Ahmed Hilmi

À Mes grands-mères L'haja Habiba et L'haja Mahjouba

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 ce long parcours. Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse. Il y a tant de chaleur dans la bonté de vos cœurs. Il n'y a aucun mot qui suffit pour vous dire merci, je suis vraiment très fière d'être votre petit fils... Que Dieu vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.

À ma grande famille

« Mes oncles, Tantes, Cousins et Cousines »

Veillez trouver dans ce travail l'expression de

Mon amour et de mon affection.

A mon second frère Anass Agnaou

Mon très cher ami, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles.... Je te suis très reconnaissant, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

A mon ami d'enfance Abdelkadir Abouzahir

Ami d'enfance, 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 tous mes chers amis et amies

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et de réussite.

A Ma Chère Khadija

Parce que j'ai choisi de laisser la meilleure pour la fin, et car aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne pourrait exprimer mon affection et mon attachement à toi.

Tu m'as toujours soutenu, encouragé et motivé, tu es et tu resteras toujours ma meilleure amie, ma confidente

Merci pour ta générosité, ta patience et ton altruisme,

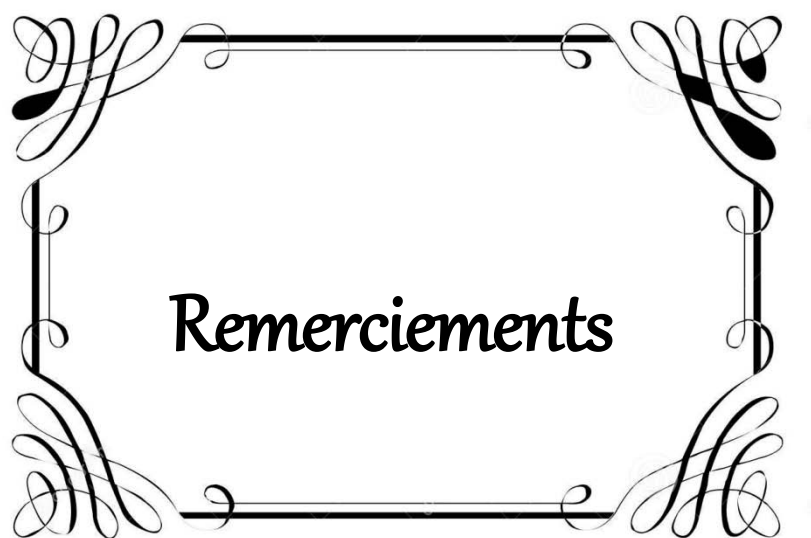
Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence et ta dévotion

Je n'ai jamais pu te montrer à tel point tu m'es chère,

Je te le dis aujourd'hui à travers ce travail.

Puisse le bon Dieu nous procurer santé et longue vie.

*A tous les membres de L'AMIMA. Et spécialement la 17eme Promotion
A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur. A tous ceux qui ont
contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*



A MON MAITRE ET PRESIDENTE DE JURY,
LE PROFESSEUR SORAA NABILA

*Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.
Je vous exprime par ces quelques mots mon profond respect et ma
reconnaissance de m'avoir permis de réaliser ce travail.
Je vous remercie infiniment pour votre aide ainsi que votre
disponibilité et votre soutien tout au long de cette expérience
enrichissante.*

A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
LE PROFESSEUR ZOULHAIR SAID

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce
travail de thèse.
Merci chère professeur pour votre disponibilité et pour vos conseils
précieux.
Vous étiez toujours pour moi un modèle à suivre en raison de votre
modestie et votre dévouement envers vos étudiants.
Veuillez croire à l'expression de ma profonde
Reconnaissance et de mon grand respect.*

A MON MAITRE ET JUGE, LE PROFESSEUR RADA Noureddine

*Je suis très honoré que vous ayez accepté de siéger dans cet honorable
jury.
C'est pour moi l'occasion de vous témoigner respect et grande
considération.*

A MON MAITRE ET JUGE, LE PROFESSEUR DRAISS Ghizlane

*Je suis très honoré que vous ayez accepté de siéger dans cet honorable
jury.
Je vous exprime mes sincères remerciements, admiration et profond
respect.*

A MON MAITRE, LE PROFESSEUR BOURROUS Monir

*Je suis très honoré que vous ayez accepté de siéger dans cet honorable
jury.*

A MON MAÎTRE, ET CO-RAPPORTEUR LE PROFESSEUR

LAHMINI Widad

Vous m'avez beaucoup aidée dans l'élaboration de ce travail. Votre disponibilité et vos précieuses recommandations ont été pour moi d'un grand apport. Je vous remercie pour votre sympathie et votre bienveillance. Il m'est particulièrement agréable de vous exprimer ma profonde gratitude et ma grande estime.

*Aux médecins du service de Microbiologie,
Aux techniciens et à tout le personnel du Laboratoire
de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech et spécifiquement Mr
Taoufiq Foukous*

**Liste des
tableaux**

TABLEAU I : EXEMPLES DE PATHOGÈNES POUR LESQUELS UNE PCR PEUT ÊTRE INDIQUÉE POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE MÉNINGITE

TABLEAU II : RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE

TABLEAU III : RÉPARTITION DU NOMBRE TOTAL SELON LES TRANCHES D'ÂGE

TABLEAU IV : NOMBRE DE PATIENTS VACCINÉS

TABLEAU V : RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES SIGNES CLINIQUES

TABLEAU VI : RÉSULTATS DES PRÉLÈVEMENT ANALYSÉS PAR FILMARRAY

TABLEAU VII : NOMBRE DE PATHOGÈNES DÉTECTÉS

TABLEAU VIII : LES PATHOGÈNES DÉTECTÉS PAR FILMARRAY DANS NOTRE SÉRIE AVEC LEURS TAUX DE POSITIVITÉ

TABLEAU IX : NOMBRE DE BACTÉRIE DÉTECTÉ

TABLEAU X : SÉROTYPE DU MÉNINGOCOQUE

TABLEAU XI : NOMBRE DE VIRUS DÉTECTÉS

TABLEAU XII : NOMBRE DE PATHOGÈNES DÉTECTÉS PAR CULTURE

TABLEAU XIII : NOMBRE DE PATHOGÈNES DÉTECTÉS PAR PCR CLASSIQUE

TABLEAU XIV : NOMBRE DE PATHOGÈNES DÉTECTÉS PAR FILMARRAY

TABLEAU XV : CONCORDANCE DU FILMARRAY AVEC LES MÉTHODES CONVENTIONNELLES DANS LA DÉTECTION DES BACTÉRIES.

TABLEAU XVI : PRÉLÈVEMENTS NÉGATIFS PAR CULTURE ET PCR CLASSIQUE DÉTECTÉS PAR FILMARRAY

TABLEAU XVII : GERMES RENCONTRÉS AU COURS DES MÉNINGITES BACTÉRIENNES, SELON L'ÂGE.

TABLEAU XVIII : MANIFESTATIONS CLINIQUES LORS D'UNE MÉNINGITE AVÉRÉE. ÉTUDE VAN DE BEEK ET AL. 2004

TABLEAU XIX : PERFORMANCES DES DIFFÉRENTS TESTS POUR LE DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE

TABLEAU XX : EXEMPLES DE PATHOGÈNES POUR LESQUELS UNE PCR PEUT ÊTRE INDIQUÉE POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE MÉNINGITE

TABLEAU XXI : ANTIBIOTHÉRAPIE SELON LE GERME SUSPECTÉ RETROUVÉ À L'EXAMEN DIRECT :

TABLEAU XXII : ANTIBIOTHÉRAPIE SI EXAMEN DIRECT NON CONTRIBUTIF.

TABLEAU XXIII : ANTIBIOTHÉRAPIE APRÈS LA PHASE INITIALE.

TABLEAU XXIV : SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ DE LA TECHNOLOGIE FILMARRAY POUR LES DIFFÉRENTS PATHOGÈNES

TABLEAU XXV : RÉPARTITION DES MÉNINGITES SELON L'ÂGE

TABLEAU XXVI : RÉPARTITION DES MÉNINGITES SELON LE SEXE

TABLEAU XXVII : TAUX DE VACCINATION DANS LES DIFFÉRENTES ÉTUDES.

TABLEAU XXVIII : RÉPARTITION DES SIGNES CLINIQUES SELON LES ÉTUDES DE LA LITTÉRATURE

TABLEAU XXIX : TAUX DE POSITIVITÉ DU PNEUMOCOQUE ET MÉNINGOCOQUE SELON LES ÉTUDES.

TABLEAU XXXI : TAUX DE POSITIVITÉ DES VIRUS SELON LES ÉTUDES

TABLEAU XXXII : ANALYSE DU LIQUIDE CÉPHALO–RACHIDIEN SIMULÉ AVEC DES AGENTS PATHOGÈNES BACTÉRIENS

TABLEAU XXXIII : LIMITE DE DÉTECTION DU FILMARRAY POUR DIFFÉRENTS VIRUS COMPARÉ AU PCR DU CHU SAINTE JUSTINE

TABLEAU XXXIV : TAUX DE CONCORDANCE ENTRE LES DIFFÉRENTES ÉTUDES.

TABLEAU XXXV : RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE LCR DES 20 PATIENTS ATTEINTS DE MÉNINGO–ENCÉPHALITE AYANT UN RÉSULTAT NÉGATIF PAR LES AUTRES MÉTHODES DANS L'ÉTUDE DE LAUNES

TABLEAU XXXVI : PATHOGÈNES DÉTECTÉS PAR FILMARRAY DANS NOTRE ÉTUDES NON DÉTECTÉS PAR CULTURE .

TABLEAU XXXVII : TEMPS NÉCESSAIRE POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE MÉNINGITE POUR LES DIFFÉRENTES MÉTHODES

TABLEAU XXXVIII : COÛT DES DIFFÉRENTS MÉTHODES FILMARRAY ET MÉTHODES CLASSIQUES

**Liste des
figures**

FIGURE 1 : TROCARD POUR PL

FIGURE 2 : TUBE STÉRILE À LCR

FIGURE 3 : CASSETTE FILMARRAY®

FIGURE 4 : STATION DE CHARGEMENT DE LA CASSETTE

FIGURE 5 : COURBES DE FUSION POSITIVES

FIGURE 6 : EXEMPLE DE RÉSULTAT FILMARRAY

FIGURE 7 : RÉPARTITION DES PATIENTS PAR SERVICE

FIGURE 8 : RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE

FIGURE 9 : RÉPARTITION DU NOMBRE SELON LES TRANCHES D'ÂGE

FIGURE 10 : NOMBRE DE PATIENTS VACCINÉS

FIGURE 11 : RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES SIGNES CLINIQUES.

FIGURE 12 : NOMBRE D'ÉCHANTILLONS POSITIF

FIGURE 13 : NOMBRE TOTAL DE PATHOGÈNES DÉTECTÉS

FIGURE 14 : NOMBRE DE BACTÉRIE DÉTECTÉ

FIGURE 15 : SÉROTYPES DU MÉNINGOCOQUE

FIGURE 16 : NOMBRE DE VIRUS DÉTECTÉS.

FIGURE 17 : NOMBRE DE PATHOGÈNES DÉTECTÉS PAR CULTURE

FIGURE 18 : NOMBRE DE PATHOGÈNES DÉTECTÉS PAR PCR CLASSIQUE

FIGURE 19 : NOMBRE DE PATHOGÈNES DÉTECTÉS PAR FILMARRAY

FIGURE 20 : INCIDENCE DES MÉNINGITES PAR 100000 HABITANTS SELON LA LOCALISATION POUR LES DEUX SEXE, 2016

FIGURE 21 : GERMES LES PLUS FRÉQUEMMENT RENCONTRÉS AU MAROC

FIGURE 22 : MODE DE TRANSMISSION DU MÉNINGOCOQUE

FIGURE 23 : HISTOIRE NATURELLE DE LA MÉNINGITE À PNEUMOCOQUE

FIGURE 24 : POSITION ASSIS AU BORD DU LIT, JAMBES PENDANTES

FIGURE 25 : ESPACE L3–L4 ET L'ESPACE L4–L5

FIGURE 26 : DÉCUBITUS LATÉRAL (CHIEN DE FUSIL)

FIGURE 27 : ESPACE SOUS–ARACHNOÏDIEN

FIGURE 28 : RÉSULTAT DE L'EXAMEN DU LCR

FIGURE 29 : INDICATIONS DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE AUTOUR D'UN CAS D'INFECTION INVASIVE À MÉNINGOCOQUE

FIGURE 30 : RÉPARTITION DES MÉNINGITES SELON L'ÂGE

FIGURE 31 : RÉPARTITION DES MÉNINGITES SELON LE SEXE DANS LES DIFFÉRENTE ÉTUDE

FIGURE 32 : TAUX DE VACCINATION DANS LES DIFFÉRENTES ÉTUDES.

FIGURE 33 : RÉPARTITION DES SIGNES CLINIQUES SELON LES ÉTUDES DE LA LITTÉRATURE.

FIGURE 34 : TAUX DE POSITIVITÉ DU MÉNINGOCOQUE ET PNEUMOCOQUE SELON LES ÉTUDES.

FIGURE 35 : TAUX DE POSITIVITÉ DE L'HAEMOPHILUS SELON LES ÉTUDES

FIGURE 36 : TAUX DE POSITIVITÉ DES VIRUS SELON LES ÉTUDES

FIGURE 37 : TAUX DE CONCORDANCE EN POURCENTAGE SELON LES ÉTUDES.

FIGURE 38 : COMPARAISON DU TEMPS NÉCESSAIRE POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE MÉNINGITE ENTRE LE FILMARRAY ET LES MÉTHODES CONVENTIONNELLES

**Liste des
abréviati
ons**

FMEP: Filmarray Meningitidis/Encephalitis Panel

MNO: Méningocoque

PNO: Pneumocoque

Hib: Haemophilus Influenzae type b

ATB: Antibiotique

PL: Ponction Lombar

Nbre: Nombre

MB: Méningite Bactérienne

MP: Méningite Purulente

PN: Polynucléaire

Lc: Lymphocyte

HSJ: Hôpital saint justine

CFU: Colony Forming Unit

HSV: Herpes simplex virus

VZV: Virus zona varicelle

CMV: Cytomegalovirus

TC : Technique conventionnelle

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMI : Concentration minimale inhibitrice

ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

FDR : Facteur de risque

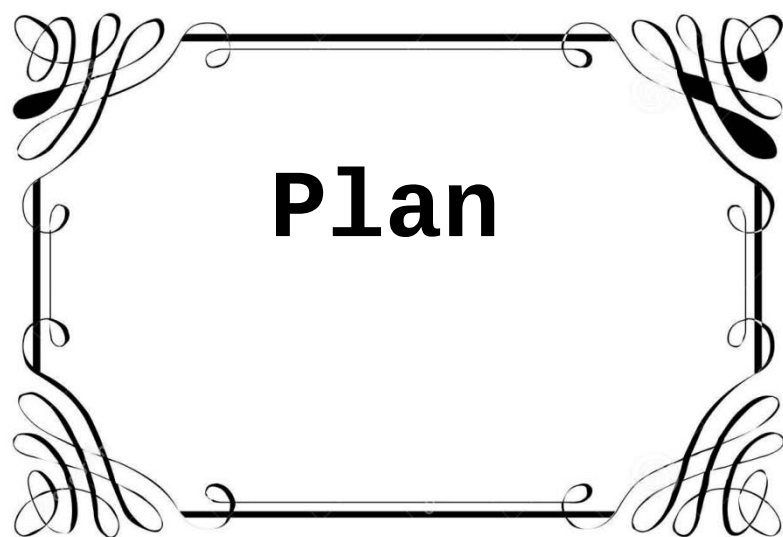
LCR : Liquide céphalo-rachidien

M/F : Masculin / Féminin

MB : Méningites bactériennes

TAAN : Tests d'amplification des acides nucléiques

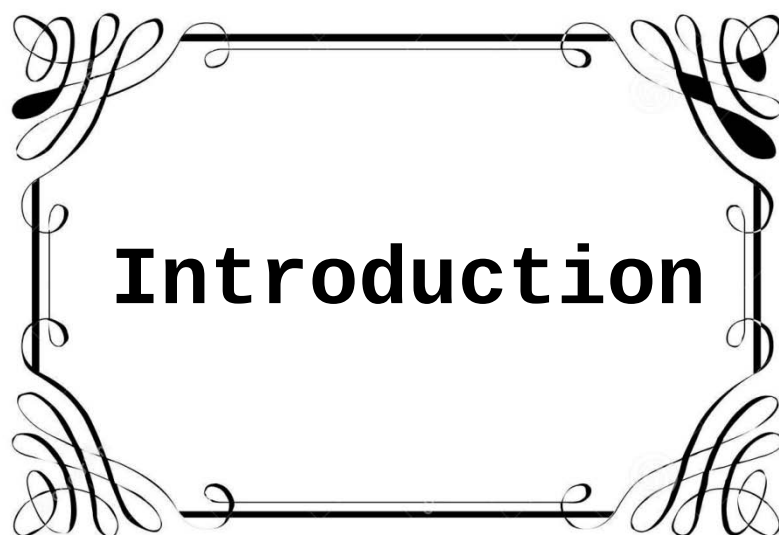
AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	4
I. NATURE DE L'ÉTUDE	5
II. CRITÈRE D'INCLUSION	5
III. CRITÈRE D'EXCLUSION	6
IV. RECUEILS DES DONNÉES	6
V. ANALYSE PAR PCR DU LCR RECUEILLI PAR PONCTION LOMBAIRE :	7
1. Prélèvement :	7
2. Principe :	8
2.1. Préparation :	8
2.2. Extraction et purification :	18
2.3. Amplification	21
2.4. Détection :	22
2.5. Interprétation :	23
RÉSULTATS	25
I. ÉPIDÉMIOLOGIE :	26
1. Services demandeurs :	26
2. Sexe :	26
3. Age :	27
II. VACCINATION :	28
III. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE :	29
IV. TAUX DE POSITIVITÉ :	30
V. PATHOGÈNES DÉTECTÉS :	31
1. Totalité des pathogènes détectés :	31
2. Taux de détection de chaque pathogène :	32
3. Bactéries :	33
3.1. Sérotype du méningocoque :	33
3.2. Sérotypes de l'Haemophilus	34
4. Virus :	34
5. Parasites :	35
6. Pathogènes détectés par la culture :	35
7. Pathogènes détectés par PCR classique :	36
8. Pathogènes détectés par Filmarray :	37
VI. CONCORDANCE DU FILMARRAY AVEC LES MÉTHODES CONVENTIONNELLES:	38
VII. UTILISATION DU FILMARRAY SUR DES PRÉLÈVEMENTS TESTÉS NÉGATIFS PAR LES AUTRES MÉTHODES :	39
VIII. DÉLAI DE RENDU DU RÉSULTAT :	39
DISCUSSION	40
I. CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUE :	41
1. Méningite bactérienne :	41
2. Méningites virales :	43
II. PHYSIOPATHOLOGIE	43
1. Méningocoque :	43

2.	Pneumocoque : -----	45 -
3.	Listeria : -----	46 -
4.	Méningite virale : -----	46 -
III.	DIAGNOSTIQUE POSITIF : -----	47 -
1.	Interrogatoire : -----	47 -
2.	Clinique : -----	47 -
3.	Paraclinique : -----	49 -
3.1.	Étude du LCR : -----	49 -
3.2.	Autres examens complémentaires : -----	53 -
4.	Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des maladies infectieuses-----	56 -
4.1.	Étapes de l'analyse moléculaire -----	57 -
4.1.	Utilisation des méthodes de diagnostic moléculaire-----	57 -
IV.	TRAITEMENT : -----	61 -
1.	Critères d'hospitalisation d'une méningite : -----	61 -
1.1.	Troubles neurologiques -----	61 -
1.2.	Troubles cardiorespiratoires -----	62 -
2.	Approche thérapeutique : -----	62 -
2.1.	Antibiothérapie initiale des méningites : selon l'examen direct : -----	63 -
2.2.	Antibiothérapie après la phase initiale :-----	66 -
2.3.	Place de la Corticothérapie : -----	68 -
2.4.	Traitement de la porte d'entrée éventuel-----	69 -
2.5.	Autres mesures-----	70 -
V.	MESURES DE SURVEILLANCE À COURT TERME : -----	70 -
VI.	FACTEURS PRONOSTICS : -----	71 -
VII.	ÉVOLUTION : -----	72 -
VIII.	PRÉVENTION : -----	73 -
1.	Méningocoque -----	73 -
2.	Pneumocoque : -----	74 -
IX.	SUIVI : -----	75 -
	DISCUSSION DE NOS RÉSULTATS -----	76 -
I.	INTÉRÊT DE LA PLATEFORME FILMARRAY MÉNINGITIS/ENCEPHALITIS DANS LES INFECTIONS MÉNINGÉES : -----	77 -
II.	INTÉRÊT DE L'APPROCHE SYNDROMIQUE POUR LE CLINICIEN :-----	79 -
III.	ÉPIDÉMIOLOGIE : -----	80 -
1.	Age :-----	80 -
2.	Sexe : -----	81 -
3.	Vaccination : -----	82 -
4.	Signes cliniques. -----	84 -
IV.	DÉTECTION DES PATHOGÈNES-----	85 -
1.	Prévalence des pathogènes responsable d'infection méningé-----	85 -
1.1.	Bactéries : -----	85 -
1.2.	Virus : -----	88 -
V.	SENSIBILITÉ DE LA PLATEFORME FILMARRAY MENINGITIS EN COMPARAISON AVEC LES AUTRES MÉTHODES : -----	89 -
1.	Bactéries :-----	89 -

2. Virus :-----	89 -
III. CONCORDANCE DU PANEL FILMARRAY/MENINGITIS AVEC LES AUTRES MÉTHODES: ----	91 -
VI. UTILISATION DU FILMARRAYMC ME PANEL SUR DES ÉCHANTILLONS DE LCR TESTÉS NÉGATIFS PAR D'AUTRES TECHNIQUES : -----	94 -
VII. AVANTAGES ATTENDUS DU PANEL BIOFIRE® FILMARRAY® MÉNINGITIS/ENCEPHALITIS :----	95 -
1. Temps nécessaire pour le diagnostic entre Filmarray et méthodes conventionnelles -----	95 -
2. Coût du panel FMEP en comparaison avec les autres méthodes : -----	98 -
3. Rationaliser la prescription des antibiotiques : -----	99 -
VIII. LES LIMITES DU PANEL BIOFIRE® FILMARRAY® MÉNINGITIS/ENCEPHALITIS : -----	100 -
CONCLUSION -----	101 -
RÉSUMÉ-----	101 -
BIBLIOGRAPHIE -----	101 -

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical flourishes at each corner. The word "Introduction" is centered within the frame in a bold, black, sans-serif font.

Introduction

Les méningites sont une inflammation des méninges majoritairement d'origine infectieuse : virales, bactériennes, fongiques ou parasitaires.

Les méningites virales sont les plus fréquentes et généralement bénignes.

Les formes bactériennes sont les plus graves en raison de leur létalité et des graves séquelles qu'elles peuvent engendrer (Surdité, épilepsie, déficits moteurs, retards mentaux, voire amputations).

De ce fait, ce sont des urgences cliniques et thérapeutiques. Mais ce sont également des urgences de santé publique, vu le risque épidémique de certaines méningites bactériennes (méningites méningococciques) [1].

En dépit des avancées en matière de prévention et de prise en charge, les méningites bactériennes persistent à sévir partout dans monde, particulièrement dans les pays en voie de développement, avec une assez lourde charge en termes de morbidité et de coûts.[2][3]

Les méningites bactériennes touchent tous les âges, mais le risque chez l'enfant est plus important. [4][5]Trois agents pathogènes prédominent dans les méningites bactériennes *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* et *Neisseria Meningitidis*. [6]

L'introduction de vaccins conjugués contre les deux premiers a permis d'en réduire considérablement l'incidence. [7][8]

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.

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

La plateforme multiplex actuellement disponible (BioFire Filmarray Meningitis/Encephalitis) permet de distinguer rapidement les infections virales des infections bactériennes favorisant ainsi la mise en place d'une stratégie thérapeutique ciblée précocement sur le pathogène responsable avec pour conséquence une faible pression de sélection sur les antibiotiques et un meilleur pronostic pour le malade. [9]

Ce travail de thèse réalisé au sein du laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech a pour objectif de démontrer l'apport de la PCR multiplex dans le diagnostic des méningites infectieuses.

**Matériels
et
méthodes**

I. Nature de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective de type descriptive et analytique portant sur 178 échantillons, réalisée au sein du service de Bactériologie-Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA). Portant sur les prélèvements de LCR des patients atteints d'une infection méningée aiguë hospitalisés dans les différents services de pédiatrie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Ce travail est étalé sur une période de neuf mois, de Avril à decembre 2019. La présente étude a pour objectifs :

- L'apport de la PCR multiplex dans le diagnostic des infections méningées en milieu hospitalier.
- Orienter le choix d'une attitude thérapeutique adéquate et éviter les prescriptions abusives d'antibiotiques.

II. Critère d'inclusion

- Les critères d'inclusion de notre étude sont les suivants :
- Age > 1 mois et < 15 ans
 - o Apparition soudaine de Fièvre (rectum > 38.5 c° ou axillaire 38 c°) et l'un des signes suivants :
 - o Raideur du cou et photophobie
 - o Fontanelle bombée (enfant < 2 ans)
 - o Trouble de conscience sans autres diagnostic alternatif
 - o Purpura caractéristique qui ne s'efface pas à la vitropression
 - o Convulsion chez le nourrisson âgé de 1 à 6 mois
- Signature du consentement

III. Critère d'exclusion

Nous avons exclu les patients :

- Patient en dehors des limites d'âge établies
- Patient qui est dans un état critique et dont le prélèvement est contre-indiqué et/ou non réalisable
- Consentement non obtenu

IV. Recueils des données

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers d'hospitalisation des 178 patients inclus dans l'étude. Les données étaient recueillies sur une fiche d'exploitation réalisée à cet effet comportant les données :

- Identité du patient
 - Nom et prénom
 - Sexe
 - Age
- Antécédents
- Vaccination
- Examen clinique
 - Syndrome méningé
 - Fièvre isolée
 - Troubles de conscience
 - Autres (Convulsion ; DI abdominale ; Pneumonie ; etc)
- Bilan biologique
- Résultat de la culture
- Résultat de la PCR multiplex (filmArray)
- Attitude thérapeutique après résultat de PCR
- Évolution

L'ensemble des données collectées dans notre étude ont été réunies dans un tableau EXCEL et exploitées par le logiciel SPSS V 18.10

V. Analyse par PCR du LCR recueilli par ponction lombaire :

Le FilmArray Méningitis/Encephalitis Panel (panel méningite/encéphalite FilmArray) effectue simultanément les analyses de 14 virus, bactéries et levures (tableau I). L'instrument FilmArray intègre la préparation de l'échantillon, l'amplification, la détection et l'analyse dans un système simple

Tableau I : Exemples de pathogènes pour lesquels une PCR peut être indiquée pour le diagnostic d'une méningite : (29)

<u>Bactéries</u>	<u>Virus</u>	<u>Levures</u>
➤ <i>Escherichia coli</i> K1	➤ Cytomegalovirus (CMV)	➤ <i>Cryptococcus</i>
➤ <i>Haemophilus influenzae</i>	➤ Enterovirus	<i>neoformans/gattii</i>
➤ <i>Listeria monocytogenes</i>	➤ Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	
➤ <i>Neisseria meningitidis</i>	➤ Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	
➤ <i>Streptococcus agalactiae</i>	➤ Human herpes virus 6 (HHV-6)	
➤ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	➤ Human parechovirus	
	➤ Varicella zoster virus (VZV)	

1. Prélèvement :

L'étude se fait sur des prélèvements de LCR réalisés par des ponctions lombaires par trocart adapté (Figure 1), recueillis sur tubes stériles (figure 2).



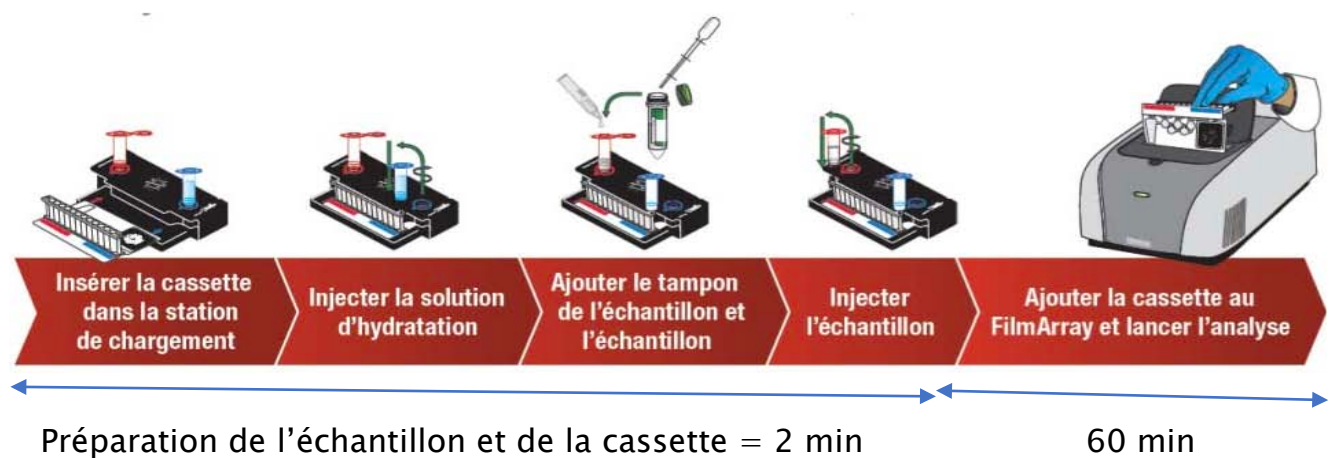
Figure 1 : Trocart pour PL [10]



Figure 2 : Tube stérile à LCR [11]

2. Principe :

2.1. Préparation :



La cassette FilmArray (Figure 3) contient tous les réactifs sous forme lyophilisée nécessaires pour l'extraction, la PCR et la détection. L'échantillon est recueilli dans un milieu de transport viral. Avant l'analyse, on prépare la cassette en y injectant la solution d'hydratation et l'échantillon combiné avec son tampon.

La Station de chargement de la cassette (Figure 4) 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'hydratation et le rouge pour le flacon de l'échantillon.

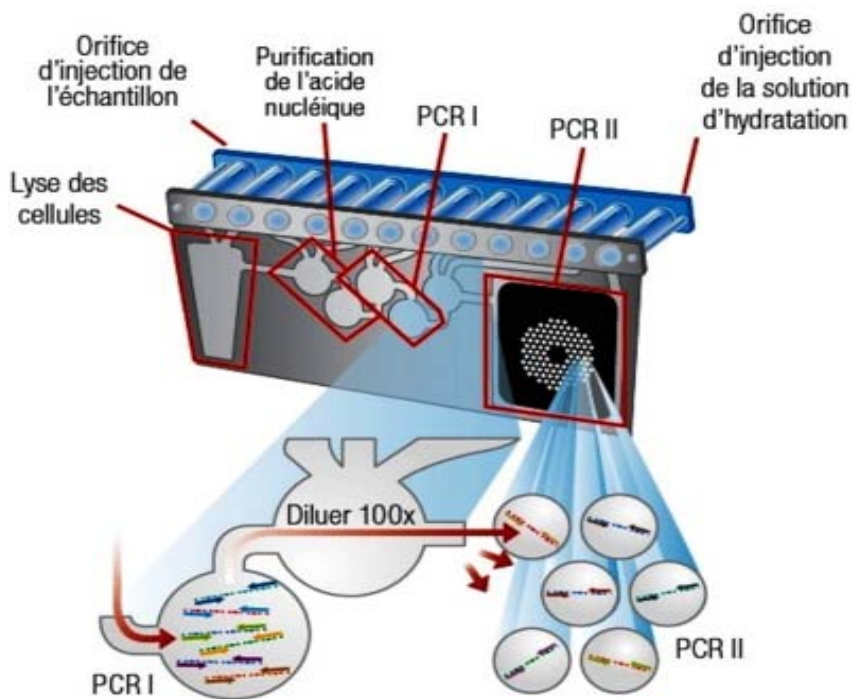


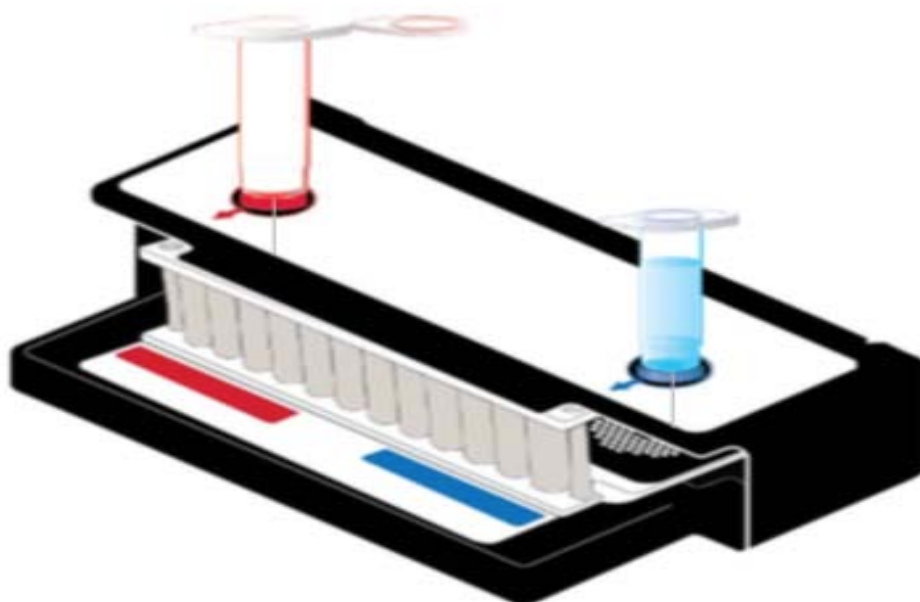
Figure 3 : cassette FilmArray®



Figure 4 : station de chargement de la cassette

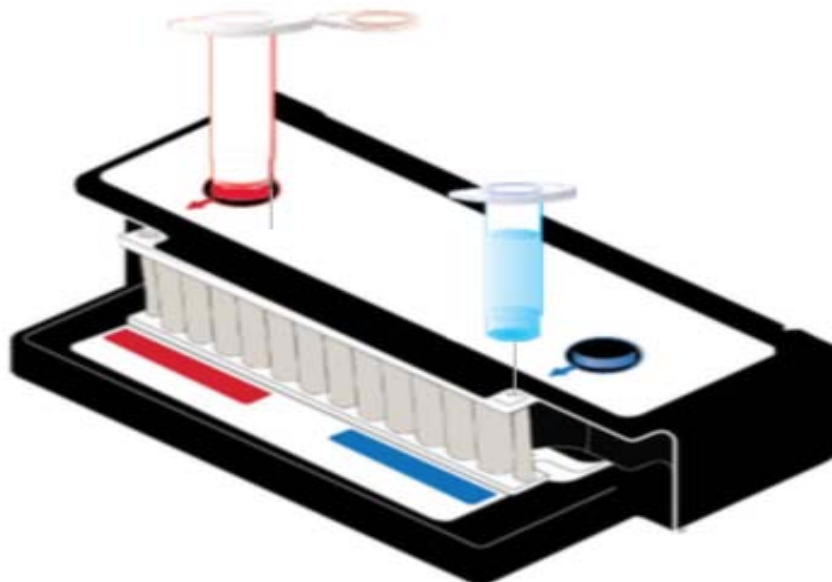
Les étapes de préparation de l'échantillon et de la cassette sont les suivantes :

- a. La cassette est introduite dans la station de chargement



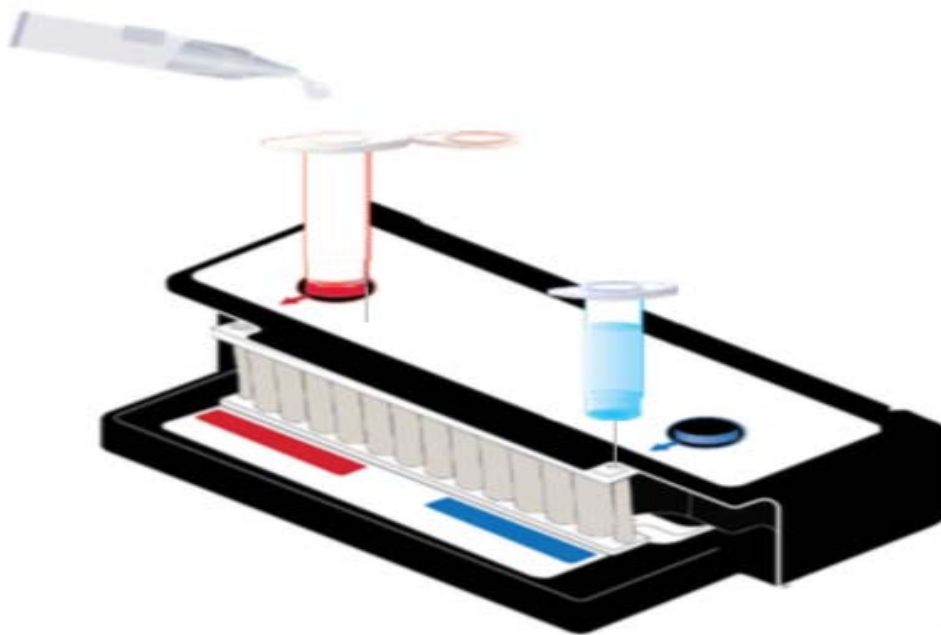


b. La solution d'hydratation est injectée dans l'orifice d'hydratation de la cassette :



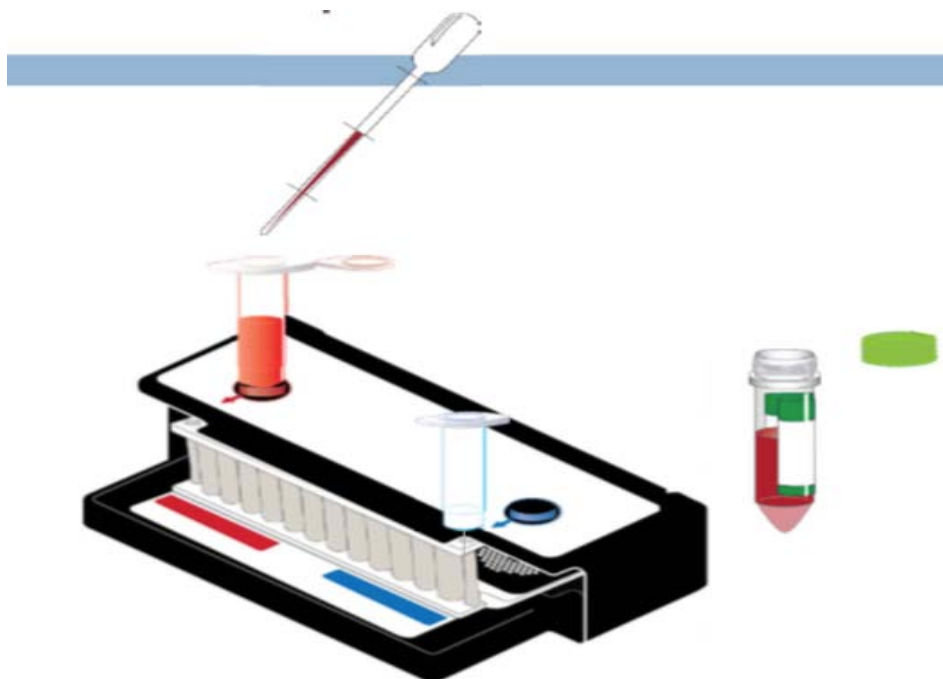


c. Le tampon d'échantillon est ajouté au flacon d'injection d'échantillon



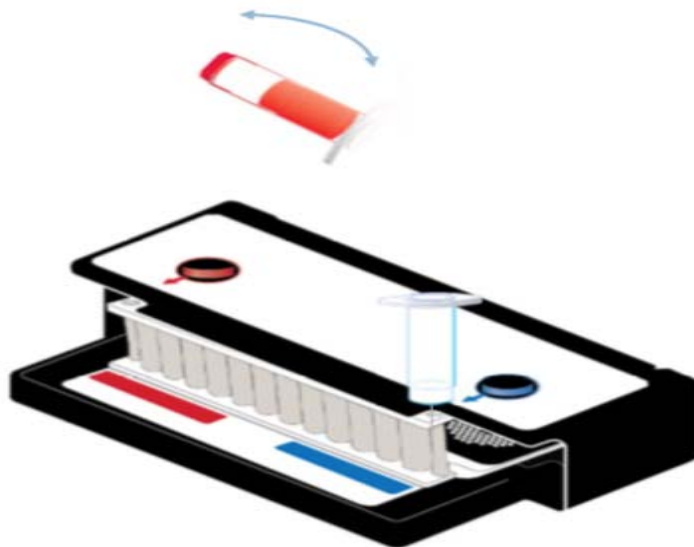


d. L'échantillon est ajouté au flacon en utilisant la pipette de transfert.

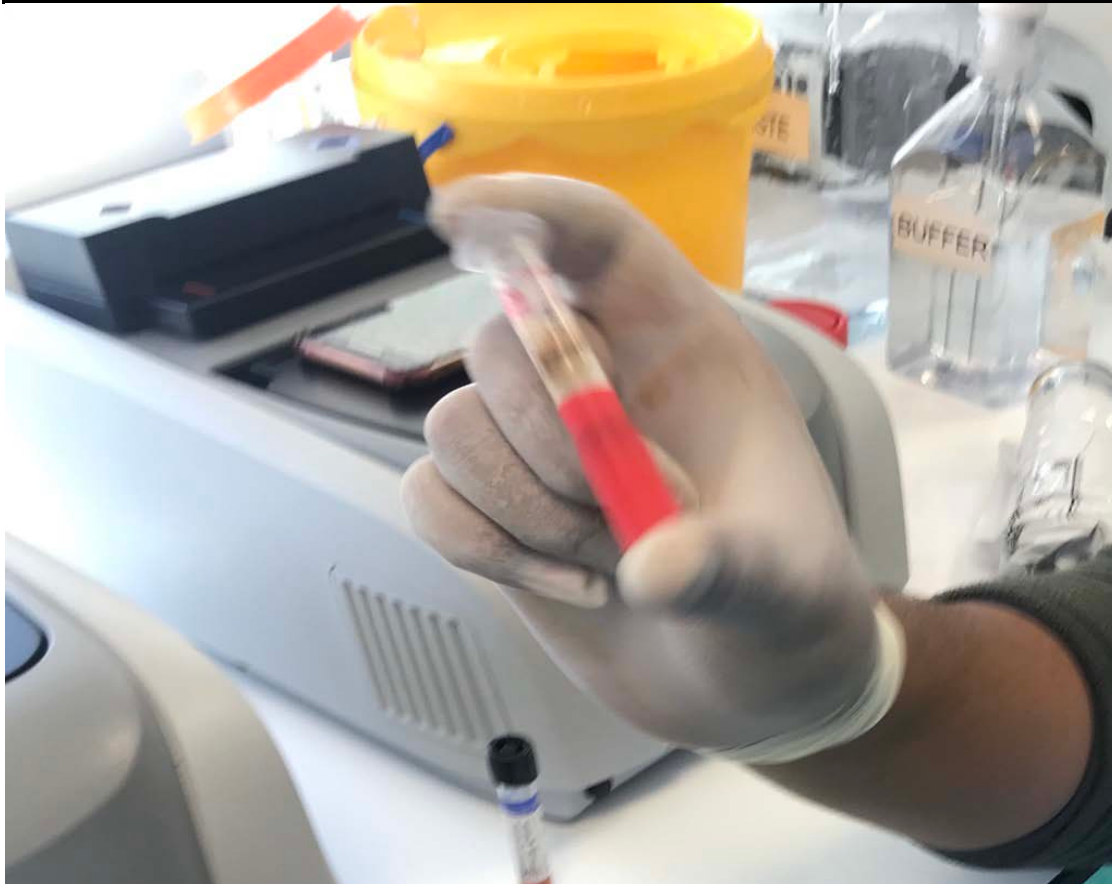




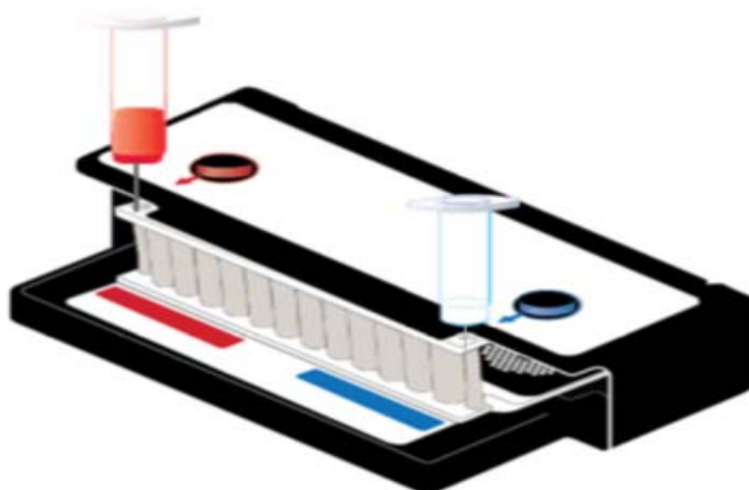
e. Le flacon d'échantillon est fermé et retourné 3 fois pour mélanger l'échantillon

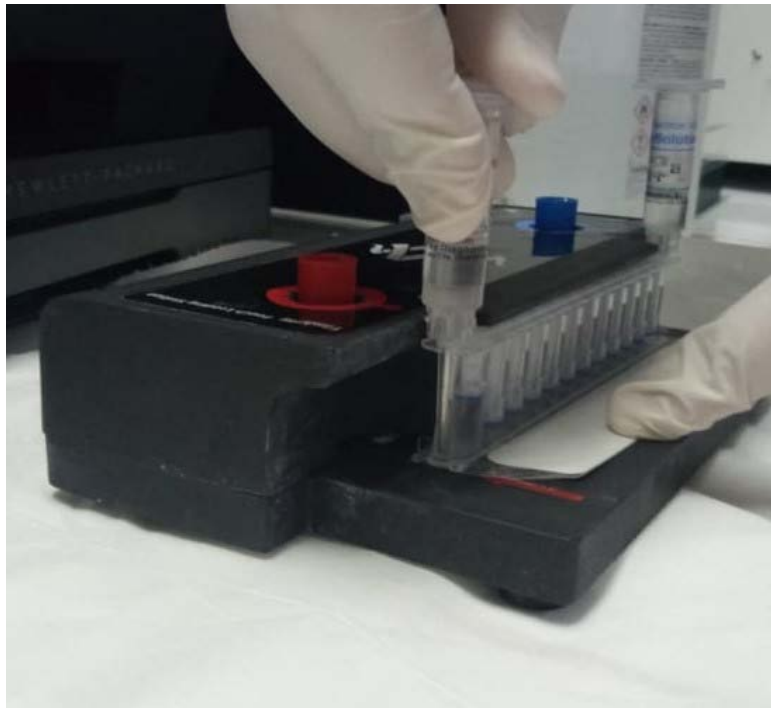




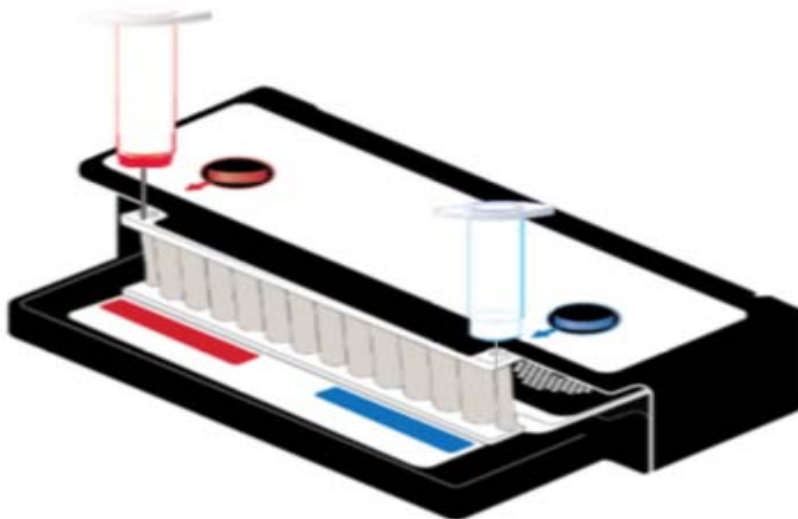


f. Le mélange échantillon / tampon est injecté dans l'orifice d'échantillon de la cassette :





g. La cassette est prête pour l'analyse automatisée.

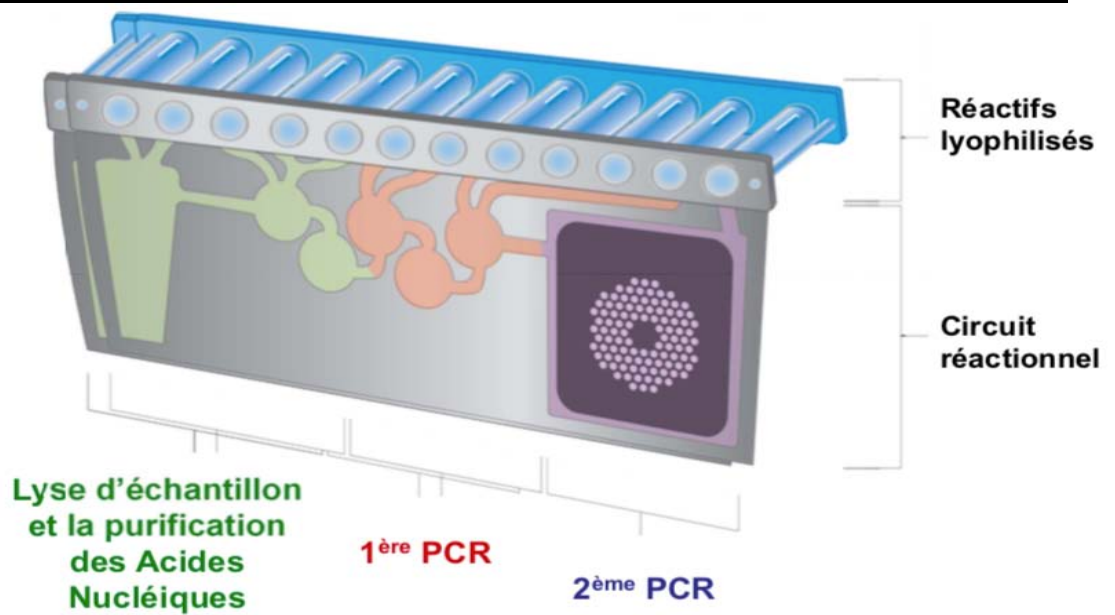




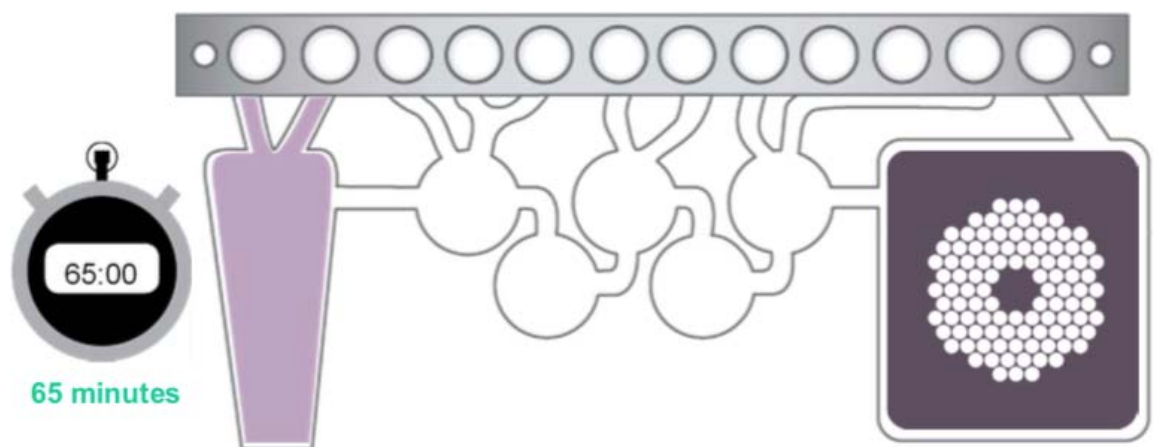
h. Introduction de la cassette dans le bloc de l'automate :



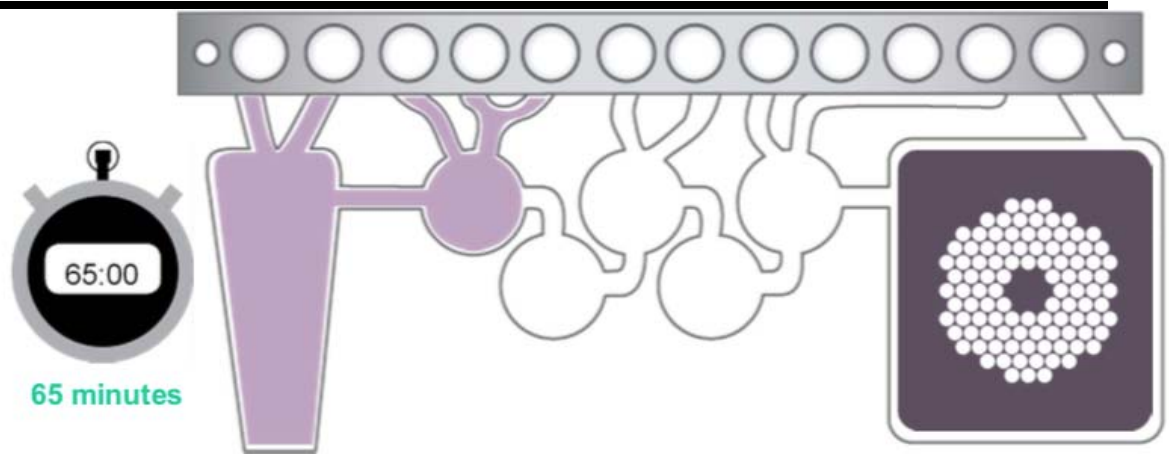
2.2. Extraction et purification :



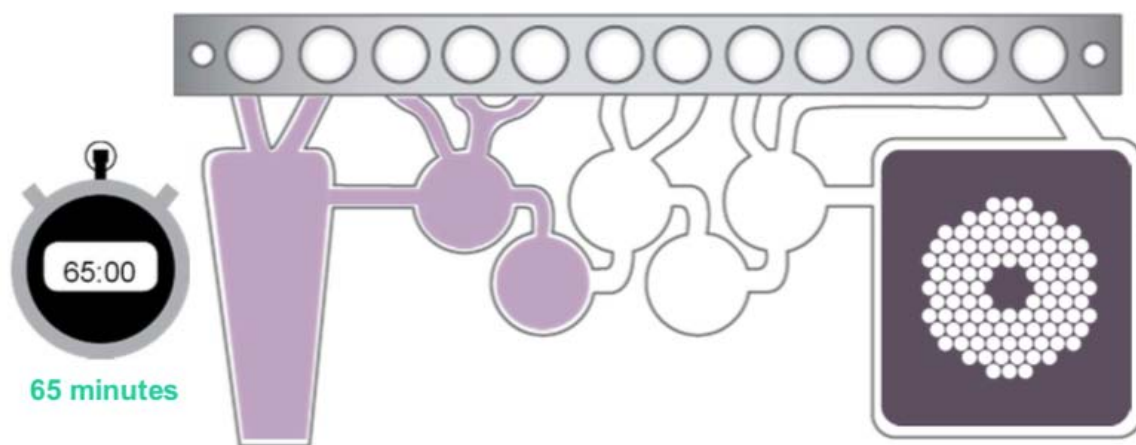
Cassette Filmarray[®]



1. L'échantillon se déplace dans la chambre de lyse. Les cellules et les agents pathogènes sont lysés par broyage avec les billes céramiques, libérant des acides nucléiques.

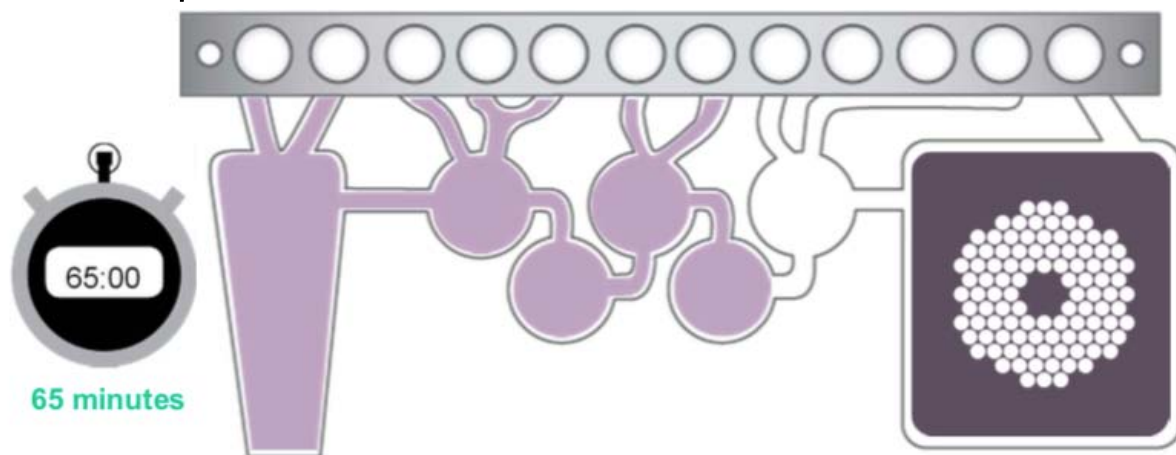


2. Les acides nucléiques capturés par les billes magnétiques se déplacent vers la chambre de purification. Les étapes de lavage permettent d'éliminer les débris cellulaires et viraux

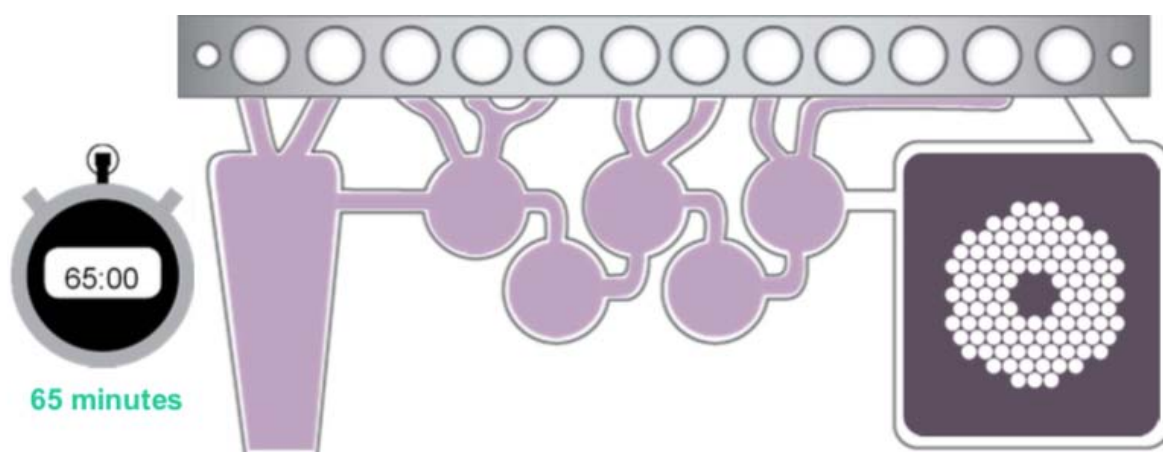


3. Le tampon d'éluion permet de séparer les acides nucléiques purs des billes magnétiques

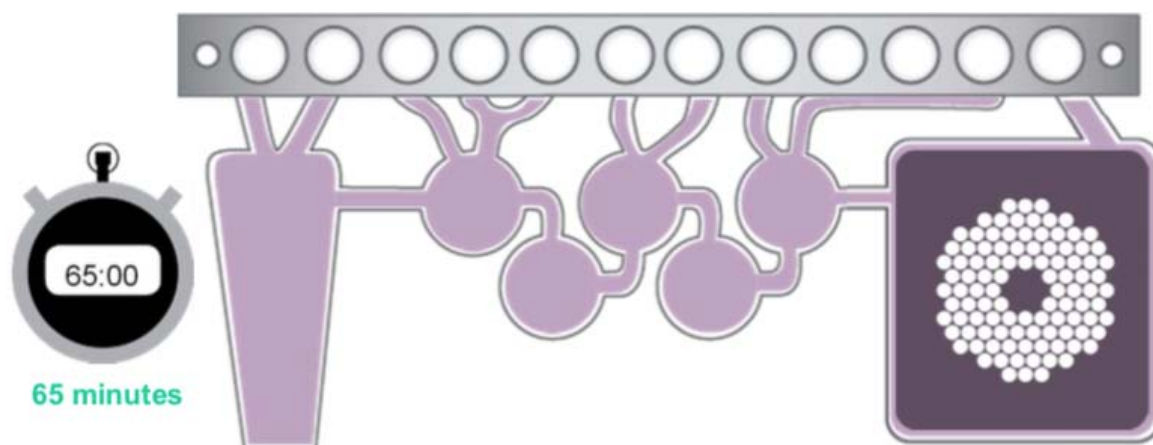
2.3. Amplification



4. Les acides nucléiques se déplacent vers la chambre de la 1^{ère} PCR. L'étape de la transcription reverse est suivie de la PCR multiplex avec des dizaines d'amorces.

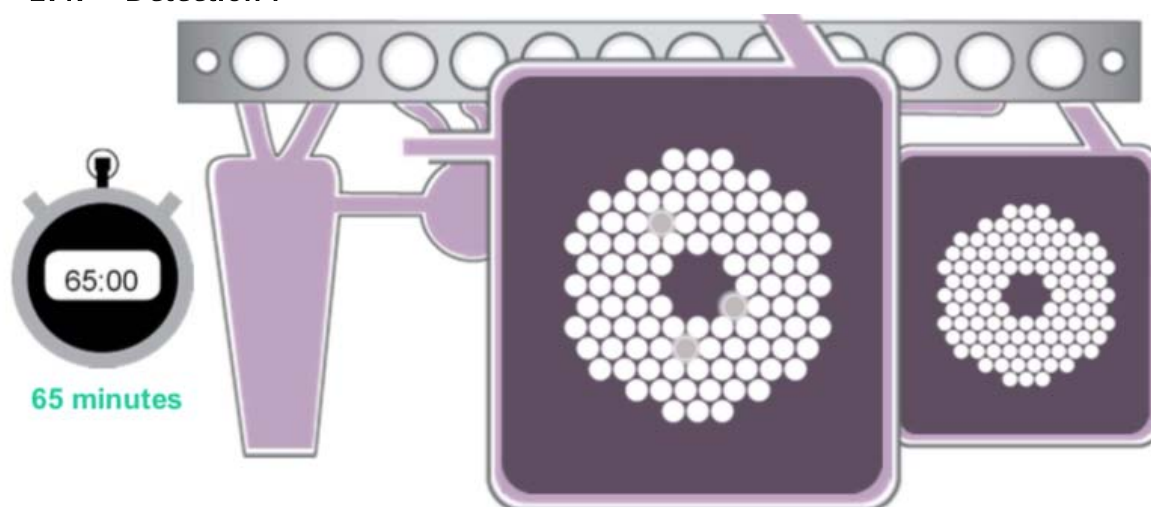


5. Les produits de la première PCR sont dilués afin d'éliminer les amorces de PCR restantes.



6. Les produits dilués sont mélangés avec de nouveaux réactifs de PCR . Ce mélange est distribué dans chaque puits

2.4. Détection :



7. Chaque puits contient un couple d'amorces pour la deuxième PCR permettant l'amplification spécifique de l'ADN cible . Un agent intercalant fluorescent permet la détection de l'ADN double-brin amplifié.

2.5. Interprétation :

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 (à 1°C).

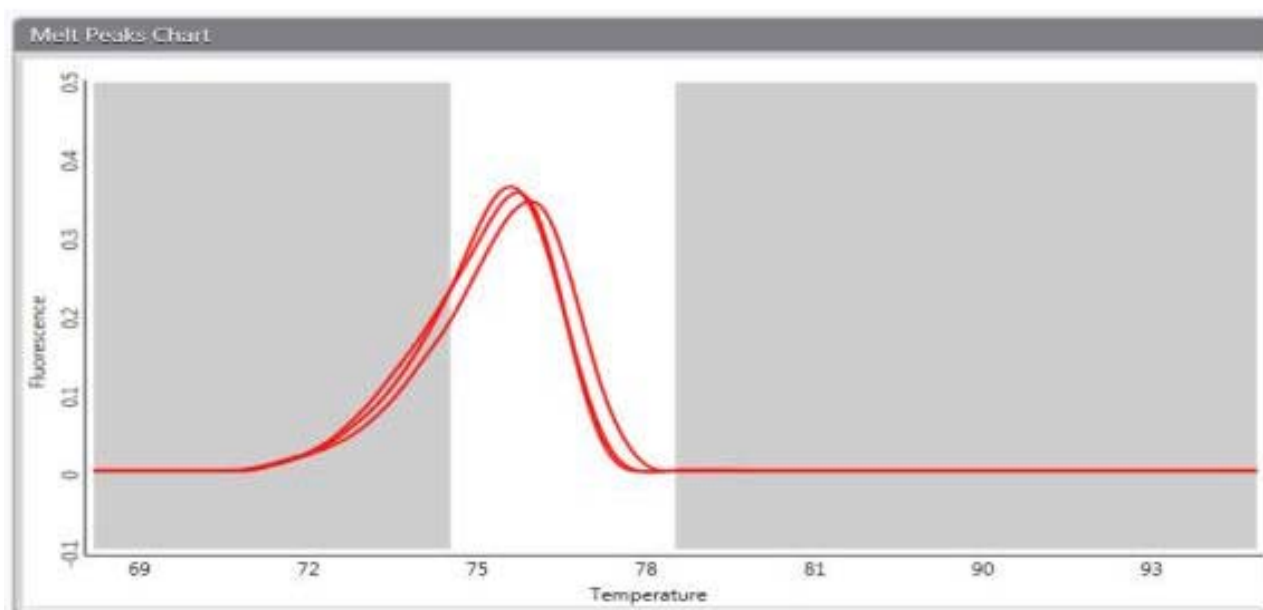


Figure 5: Courbes de fusion positives

FilmArray		BIO FIRE [®]	
Meningitis / Encephalitis (ME) Panel - IVD		A B-EMERGENCY COMPANY	
		www.BioFireDx.com	
Run Summary			
Sample ID:	[REDACTED]	Run Date:	09 Oct 2019 12:23 PM
Detected:	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Controls:	Passed
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>		
✓ 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		
Not Detected	Varicella zoster virus		
Yeast			
Not Detected	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>		
Run Details			
Pouch:	ME Panel v1.4	Protocol:	CSF v3.0
Run Status:	Completed	Operator:	[REDACTED]
Serial No.:	16699312me pANEL V1.4	Instrument:	2FA06050
Lot No.:	166615		

Figure 6: Exemple de Résultat Filmarray

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical flourishes at each corner. The word "Résultats" is centered within the frame in a bold, black, sans-serif font.

Résultats

Sur une période de 9 mois , 178 patients ont été inclus dans notre étude.

I. Épidémiologie :

1. Services demandeurs :

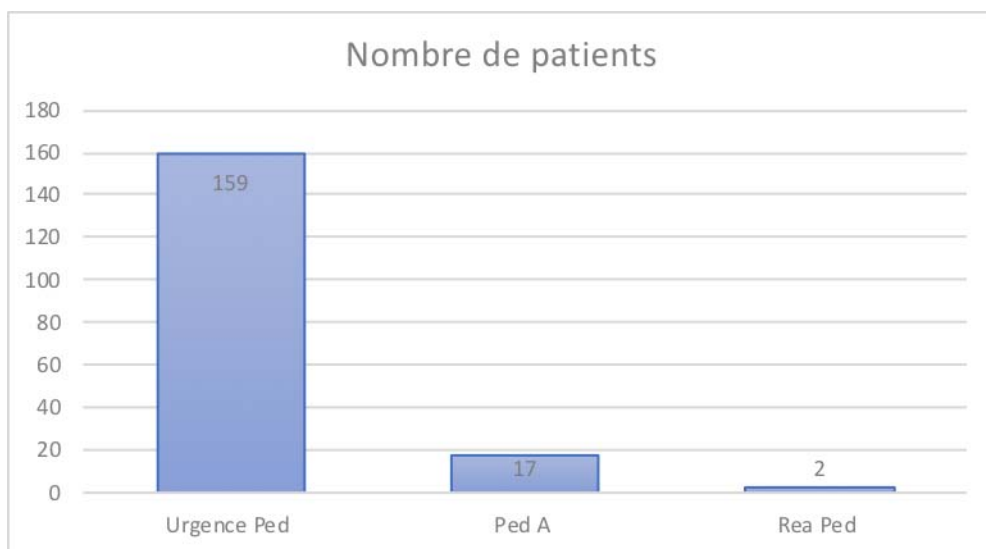


Figure 7 : Répartition des patients par service

Sur les 178 patients admis pour méningites :

- 89% provenaient des urgences pédiatriques
- 10% de la pédiatrie A
- Seulement 1% de la réanimation pédiatrique.

2. Sexe :

Sur les 178 patients :

- 105 étaient de sexe masculin (59%).
- 73 de sexe féminin (41%).
- Le sexe ratio H/F était de 1.43.

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Nombre de malades
Masculin	105
Féminin	73

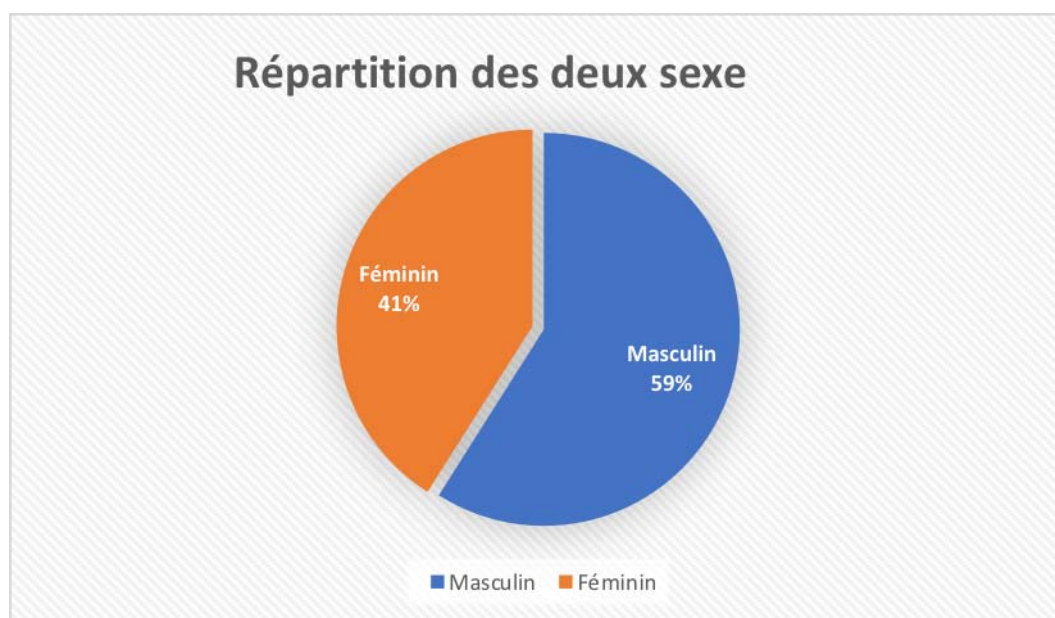


Figure 8 : Répartition des patients selon le sexe

3. Age :

L'âge de nos patients était compris entre 1 mois et 14 ans.

La moyenne d'âge est de 3 ans. La tranche d'âge entre 1 mois et 1 an est la plus représentée.

Tableau III : Répartition du nombre total selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	< 1 an	1 à 5ans	5 à 15ans
Nombre	97	64	17

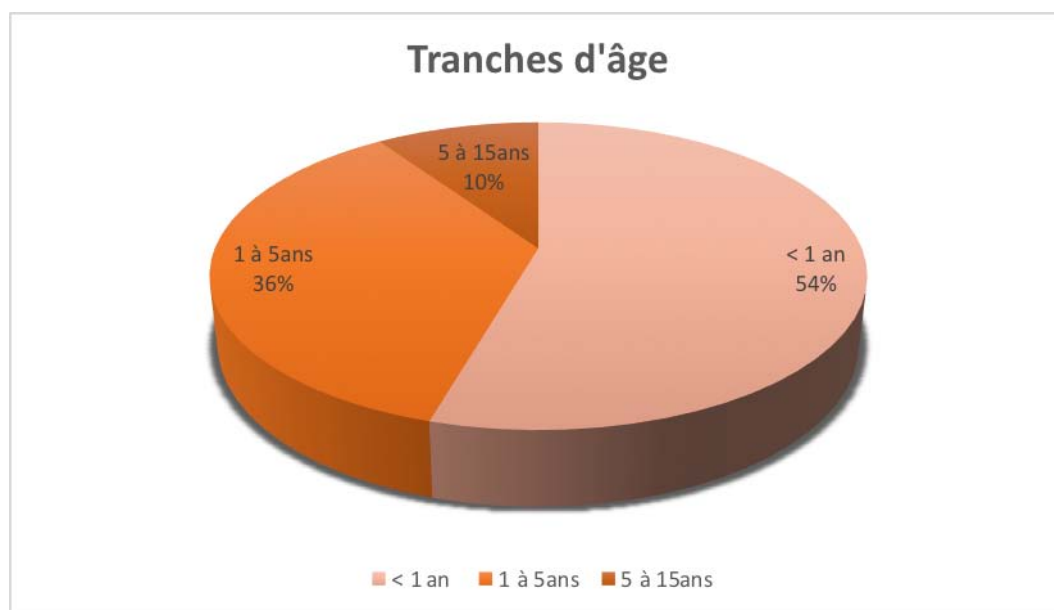


Figure 9 : Répartition du nombre selon les tranches d'âge

II. Vaccination :

Dans notre étude nous avons recherché la vaccination pour le pneumocoque, le méningocoque et l'Haemophilus.

- 10 patients étaient vaccinés pour les trois pathogènes.
- 163 étaient vaccinés pour l'Haemophilus et le pneumocoque seulement.
- 5 patients n'avaient reçus aucune vaccination.

Tableau IV : Nombre de patients vaccinés

	MNO+PNO+Hib	PNO+Hib	Aucune
Nombre	10 (6%)	163 (91%)	5 (3%)

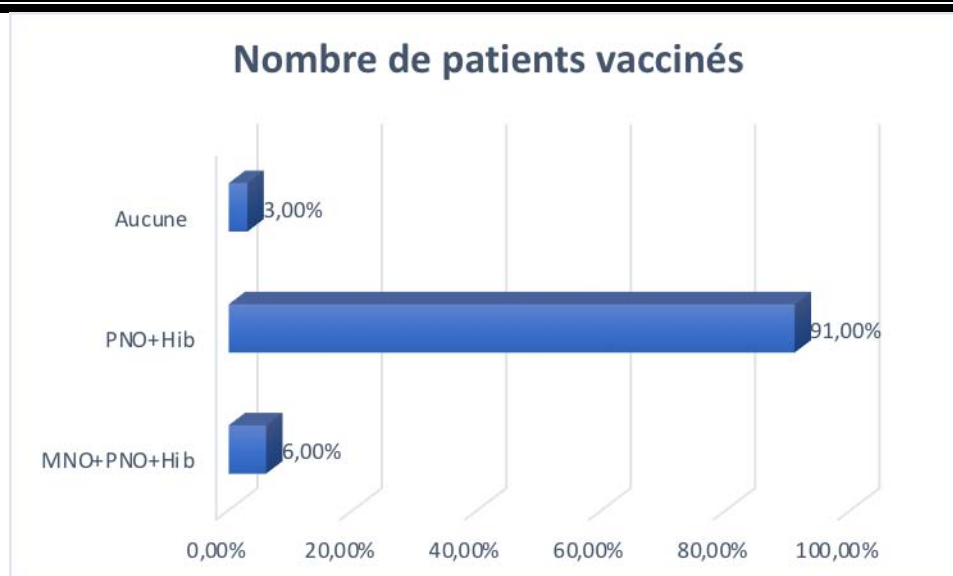


Figure 10 : Nombre de patients vaccinés

III. Symptomatologie clinique :

Le tableau clinique est fait de plusieurs symptômes, qui sont résumés par le nombre de patients dans le Tableau 5.

- 165 cas avaient une Fièvre, soit 92%
- 110 cas présentaient un syndrome méningé soit 60%
- 75 cas avaient la triade complète (Céphalée ou trouble de conscience + Syndrome méningé + Fièvre) soit un taux de 42%

Tableau V : Répartition des patients selon les signes Cliniques

	Fièvre	Sd méningé	Triade	Convulsion fébrile	Trouble de conscience	Otite	Purpura
Nombre	165	110	75	12	9	7	4

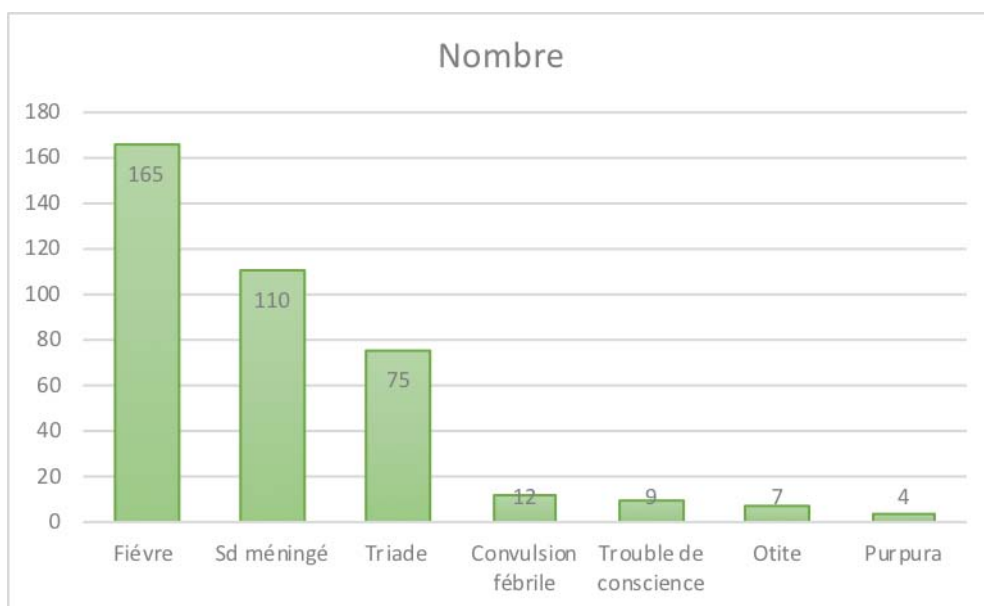


Figure 11 : Répartition des patients selon les signes cliniques.

IV. Taux de positivité :

Dans notre étude le taux de positivité était de 19% , le Pneumocoque était le plus représenté (n= 14).

Tableau VI : Résultats des prélèvement analysés par Filmarray

Échantillons	Nombre
Positif	38
Négatif	144

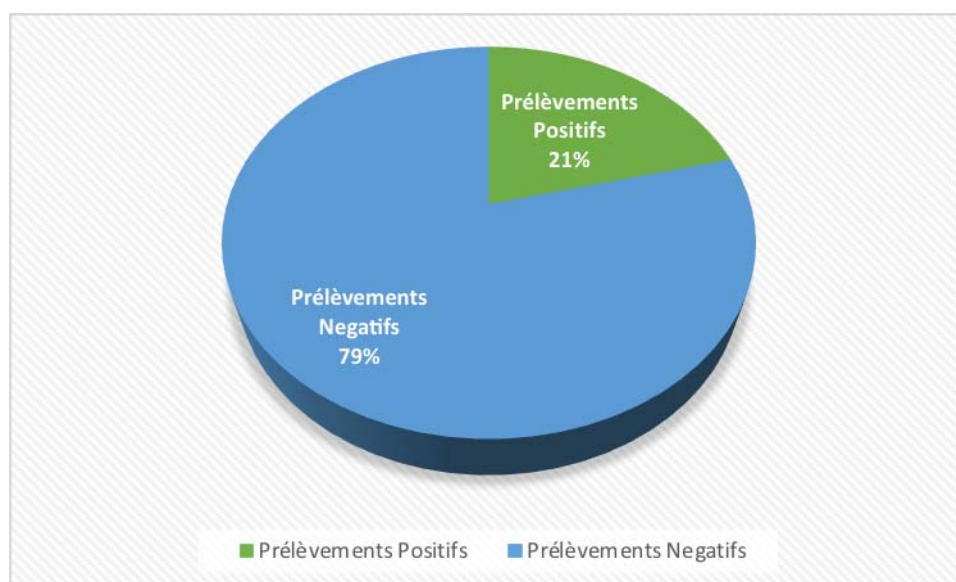


Figure 12 : Nombre d'échantillons positif

V. Pathogènes détectés :

1. Totalité des pathogènes détectés :

Nous avons détecté un total de 38 pathogènes dans notre études, le pneumocoque étant le pathogène le plus détecté

Tableau VII : Nombre de pathogènes détectés

	Pneumocoque	Méningocoque	Haemophilus influenzae	Enterovirus	CMV	VZV	HHV 6	HSV 1
Nombre Total	14	13	5	2	2	1	1	1

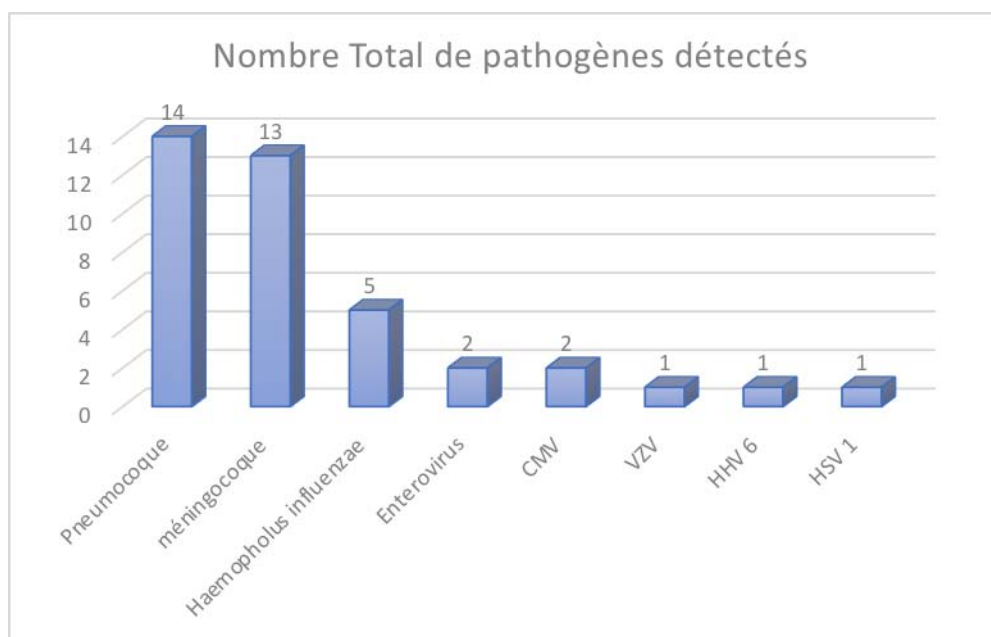


Figure 13 : Nombre total de pathogènes détectés

2. Taux de détection de chaque pathogène :

Tableau VIII : les pathogènes détectés par FilmArray dans notre série avec leurs taux de positivité

Pathogène	Nombre de positif	Taux de positivité
Pneumocoque	14	8 %
Méningocoque	13	7 %
Haemophilus Influenzae	5	3%
HSV-1	1	0.6%
Cytomégalovirus (CMV)	2	1.2%
Virus Zona-Varicelle (VZV)	1	0.6%
Entérovirus	2	1.2%
HHV 6	1	0.6%

3. Bactéries :

Dans notre étude nous avons détecté 14 cas de pneumocoque , 13 cas de méningocoque et 5 cas d'Haemophilus influenzae.

Tableau IX : Nombre de bactérie détecté

	Pneumocoque	Méningocoque	Haemophilus influenzae
Nombre	14	13	5

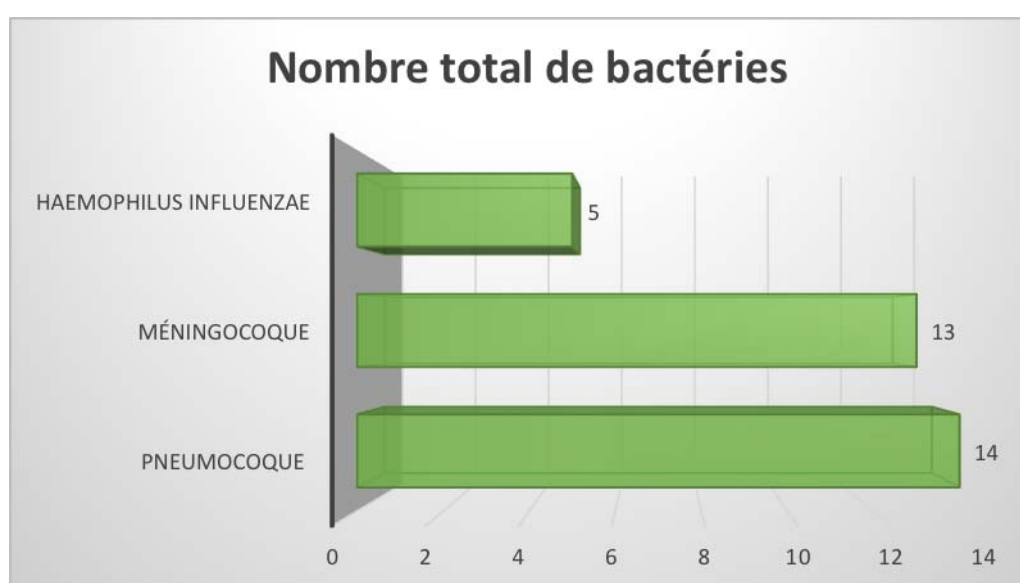


Figure 14 : Nombre de bactérie détecté

3.1. Sérotype du méningocoque :

Dans notre série nous avons détecté 7 méningocoque type B, 1 de type Y, 1 de type C, 1 de type W , 1 de type X et 2 non sérogroupé.

Tableau X : Sérotype du méningocoque

	Type B	Type Y	Type C	Type W	Type X	Non sérogroupé
Nombre	7	1	1	1	1	2

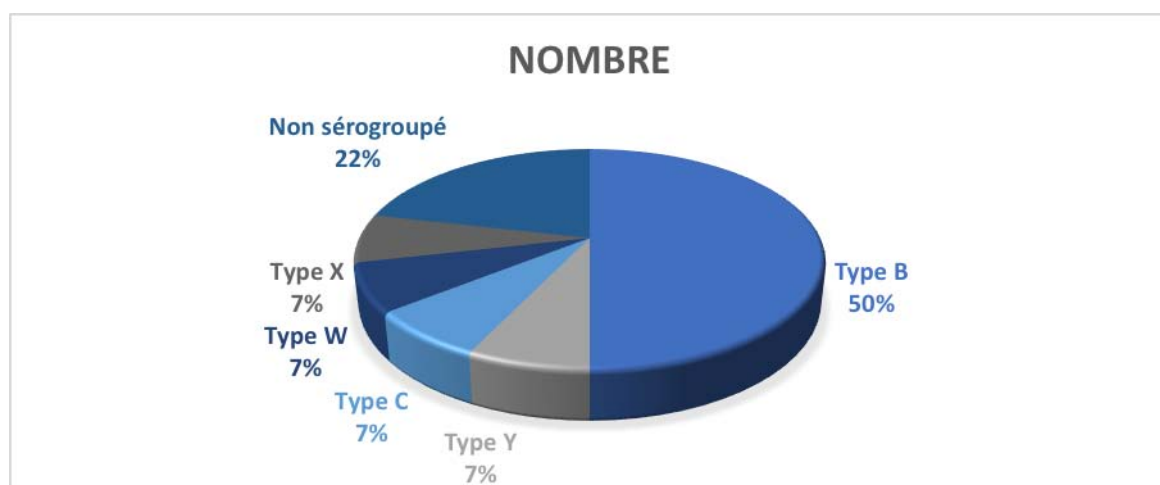


Figure 15 : Sérotypes du méningocoque

3.2. Sérotypes de l'Haemophilus

Dans notre étude nous avons détecté 5 Haemophilus influenza non B

4. Virus :

Dans notre étude nous avons détecté 2 cas d'Entérovirus, 2 cas CMV , 1 cas de VZV et un seul cas de HHV 6 , soit un total de 7 virus détectés.

Tableau XI : Nombre de virus détectés

	Entérovirus	CMV	HHV 6	VZV	HSV-1
Virus	2	2	1	1	1

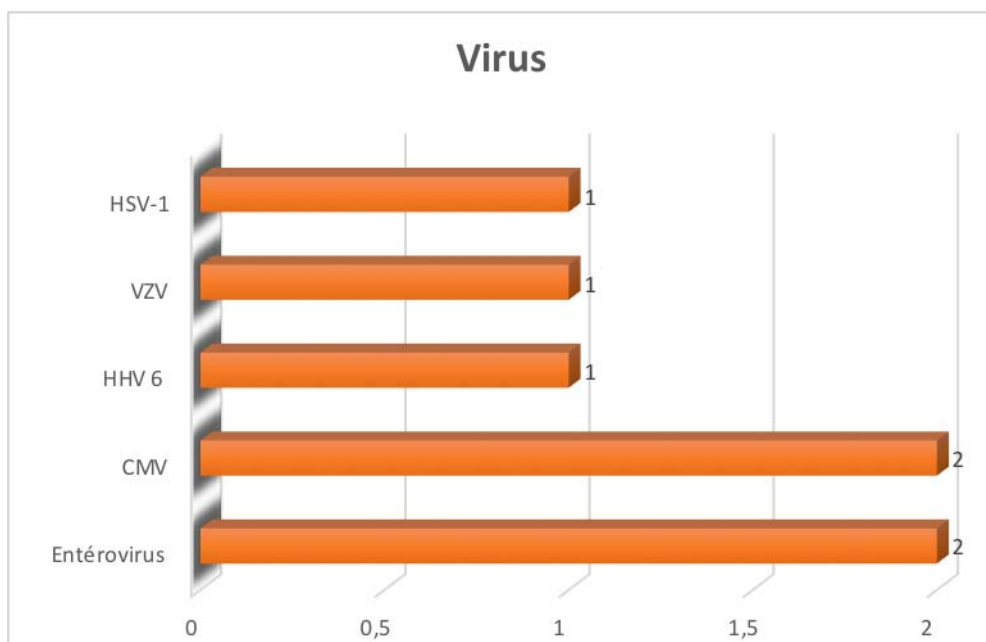


Figure 16 : Nombre de virus détectés.

5. Parasites :

Nous n'avons détecté aucun parasite dans notre étude

6. Pathogènes détectés par la culture :

Dans notre étude nous avons détecté 19 pathogènes par culture soit 50% des pathogènes détectés par les différentes méthodes.

Le pneumocoque était le germe le plus détecté (10/14) soit un taux 71% suivi du méningocoque (7/13) avec un taux de 51% puis du Haemophilus influenzae (2/5) avec un taux de 40%.

Tableau XII : Nombre de pathogènes détectés par Culture

	Pneumocoque	Méningocoque	Haemophilus influenzae
Total	(10/14)	(7/13)	(2/5)

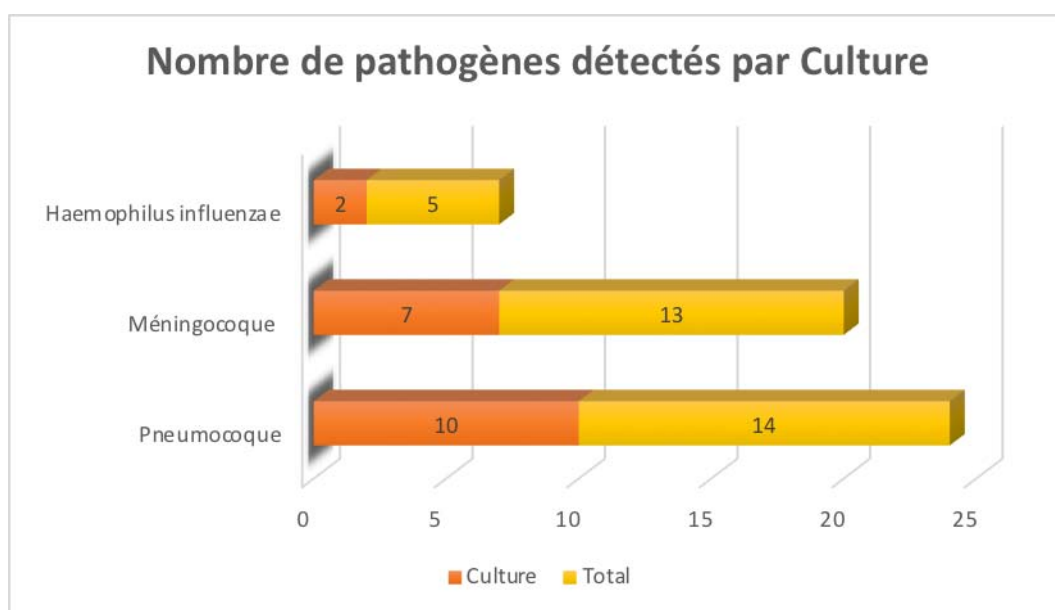


Figure 17 : Nombre de pathogènes détectés par Culture

7. Pathogènes détectés par PCR classique :

Nous avons détecté dans notre étude 24 pathogènes par PCR classique soit un taux de 63%

Tableau XIII : Nombre de pathogènes détectés par PCR classique

	Pneumocoque	Méningocoque	Haemophilus influenza
Nombre Total	(12/14)	(9/13)	(3/5)

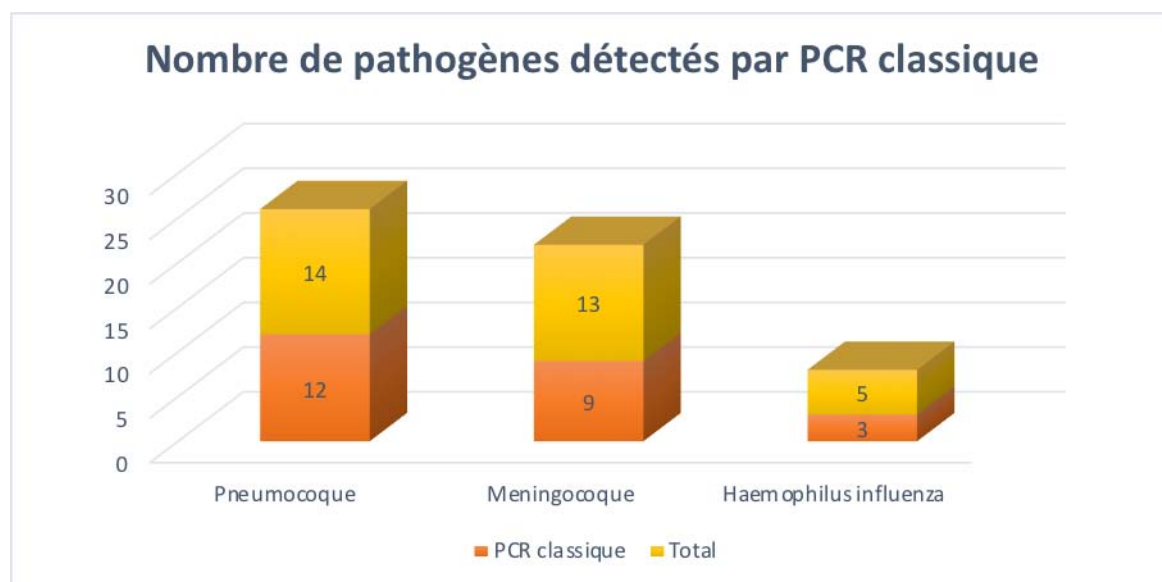


Figure 18 : Nombre de pathogènes détectés par PCR classique

8. Pathogènes détectés par Filmarray :

Nous avons détecté dans notre étude 32 pathogènes par le Panel Filmarray Meningitidis/ Encephalitis soit un taux de 84%.

Tableau XIV : Nombre de pathogènes détectés par Filmarray

	Pneumocoque	méningocoque	Haemophilus influenzae	Enterovirus	CMV	VZV	HHV 6	HSV 1
Nombre Total	(13/14)	(9/13)	(3/5)	(2/2)	(2/2)	(1/1)	(1/1)	(1/1)

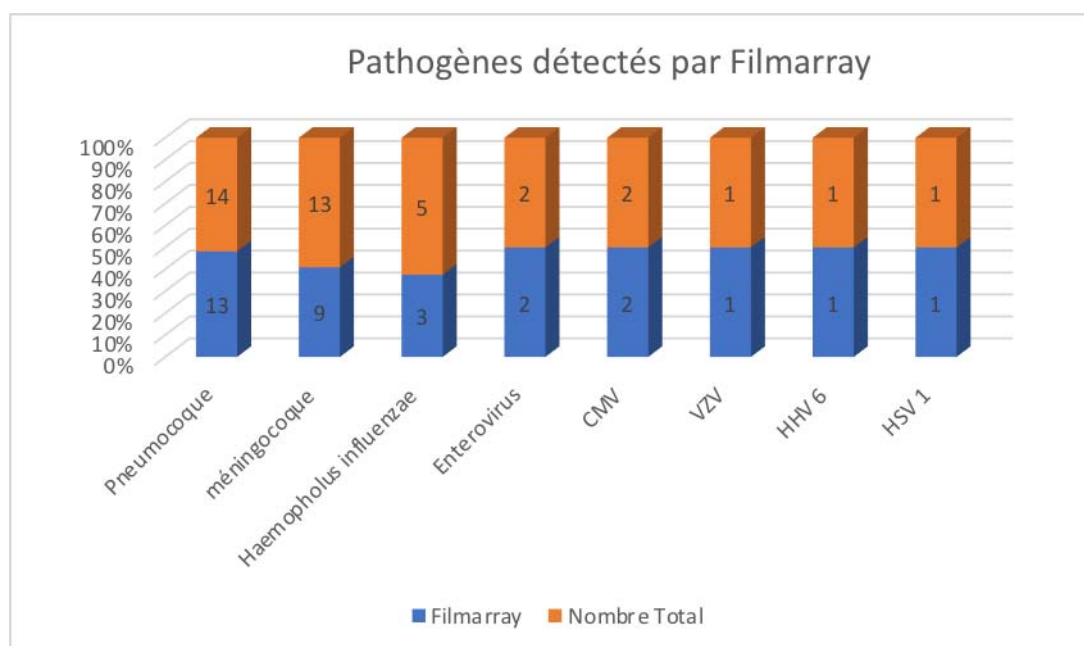


Figure 19 : Nombre de pathogènes détectés par Filmarray

VI. Concordance du Filmarray avec les méthodes conventionnelles:

Dans notre étude nous avons détecté 19 bactéries par culture sur 178 prélèvements soit 10.6% et 25 par Filmarray sur 178 prélèvements avec un taux de 14.6%. Le pourcentage de concordance entre la culture et le Filmarray était de 96%.

Nous avons détectés 25 bactéries par PCR classique soit 14% avec un taux de concordance de 99%

Tableau XV : Concordance du Filmarray avec les méthodes conventionnelles dans la détection des bactéries.

Pathogène détecté	Culture	Filmarray	PCR classique	Total n=178			Concordance	
				Culture	PCR classique	Filmarray	Culture	PCR classique
Pneumocoque	10	13	12	10 (5.6%)	12(6.7%)	13(7%)	96%	99%
Méningocoque	7	9	9	7(4%)	9 (5%)	9 (5%)	98%	100%
Haemophilus influenzae	2	3	3	2(0.8%)	3 (1%)	3(1%)	99%	100%
Total	19	25	26	19(10.6%)	25 (14%)	26 (14.6%)	96%	99%

VII. Utilisation du Filmarray sur des prélèvements testés négatifs par les autres méthodes :

Nous avons détecté 2 pneumocoque , 2 méningocoque et 1 Haemophilus dans des prélèvements testés négatifs par les autres méthodes.

Tableau XVI : Prélèvements négatifs par culture et PCR classique détectés par Filmarray

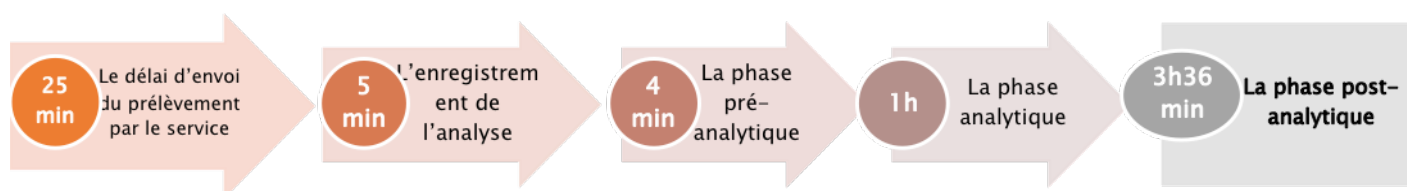
Nombre de patients	Culture	PCR Classique	Filmarray
2	Négatif	Négatif	Pneumocoque
2	Négatif	Négatif	Méningocoque
1	Négatif	Négatif	Haemophilus influenzae

VIII. Délai de rendu du résultat :

Dans notre étude nous avons mesuré les délais de rendu des résultats par FilmArray®. Le délai médian mesuré était de : 5h 10 min pour le panel Meningitidis/Encephalitis FilmArray®.

Différentes étapes sont réalisées avant de rendre le résultat, du prélèvement au rendu, il faut prendre en compte :

- Le délai d'envoi du prélèvement par le service ;
- L'enregistrement de l'analyse ;
- La phase pré-analytique (préparation de l'échantillon, de la cassette) ;
- La phase analytique (analyse par le système FilmArray®) ;
- La phase post-analytique (communication du résultat, validations techniques et biologiques).



A decorative rectangular frame with ornate, swirling corner pieces. The word "Discussion" is centered within the frame in a bold, black, sans-serif font.

Discussion

I. Caractéristiques Épidémiologique :

1. Méningite bactérienne : [12]

L'incidence des méningites bactériennes varie considérablement d'un pays à l'autre, selon le développement, les conditions socio-économiques, l'âge et de nombreux autres facteurs. Le tableau 1 indique les germes responsables de méningites les plus fréquemment rencontrés dans chaque tranche d'âge.

Dans les pays industrialisés, les méningites bactériennes affectent la population à un taux moyen de 5 à 10/100000 habitants. La tranche d'âge la plus atteinte est la période néonatale, avec un taux d'incidence de 0,4/1 000 naissances, soit 2 à 10 % des infections néonatales.

Tableau XVII : Germes rencontrés au cours des méningites bactériennes, selon l'âge.

Bactéries	Nouveau-né	Nourrisson	Enfant, adolescent, adulte jeune	Adulte
<i>H. influenzae b</i>		X		x
<i>N. meningitidis</i>		X	x	
<i>S.pneumoniae</i>		X	x	x
<i>L. monocytogenes</i>	x			x
<i>M. tuberculosis</i>	x	X	x	x

Dans les pays en développement, l'incidence des méningites bactériennes est très différente de celle des pays industrialisés, puisque le taux d'incidence global peut-être estimé à 50/100000, soit 10 fois plus que dans les pays industrialisés.

Les informations sont souvent fragmentaires, en raison de la faiblesse des structures sanitaires et l'incidence est variable d'une région à l'autre et d'une année à l'autre dans le cas d'épidémies.

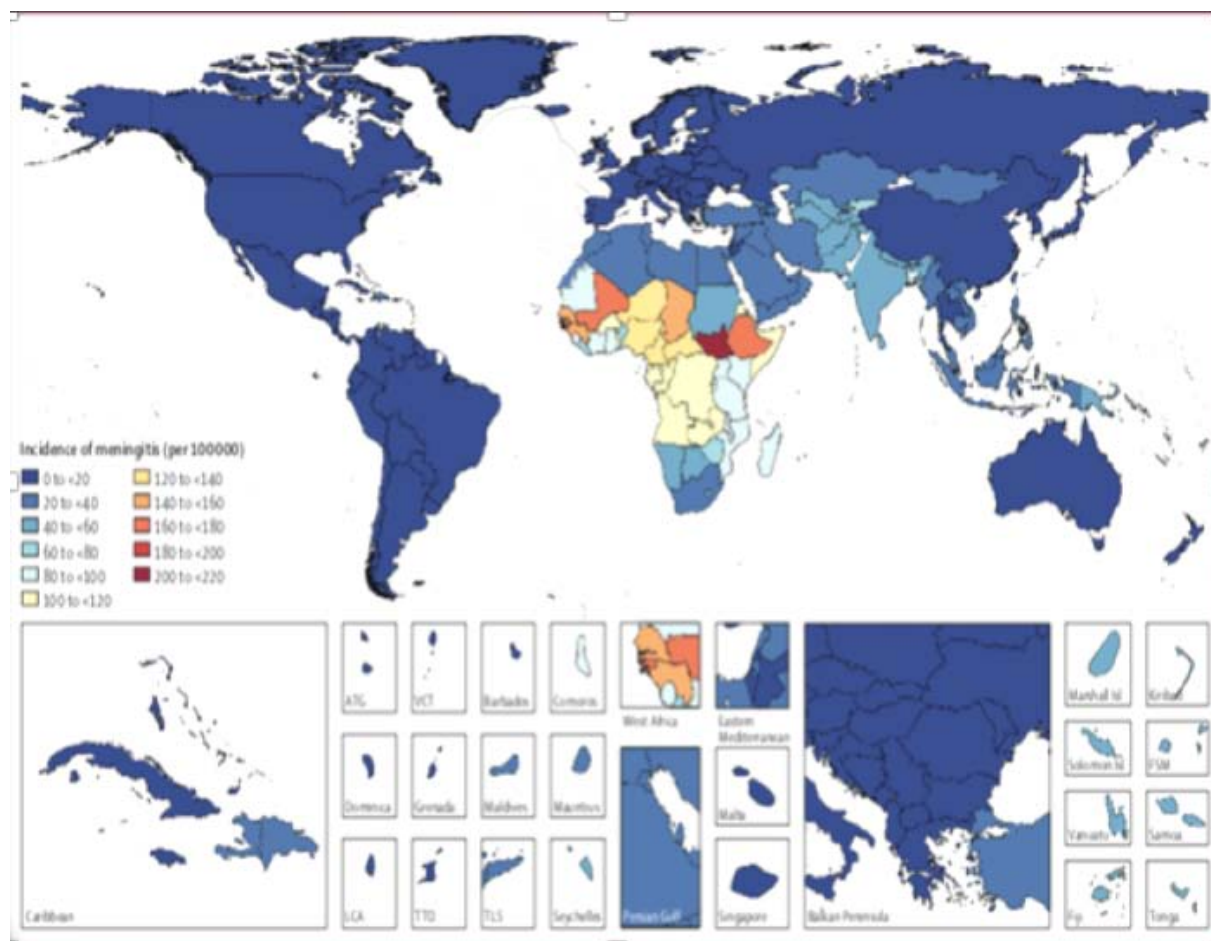


Figure 20 :Incidence des méningites par 1 00000 habitants selon la localisation pour les deux sexe ,2016[13]

Au Maroc les germes les plus fréquemment rencontrés sont en premier le Pneumocoque (48,71%), vient ensuite le Méningocoque (32,05%) et l'Hib avec (19,23%). (66).

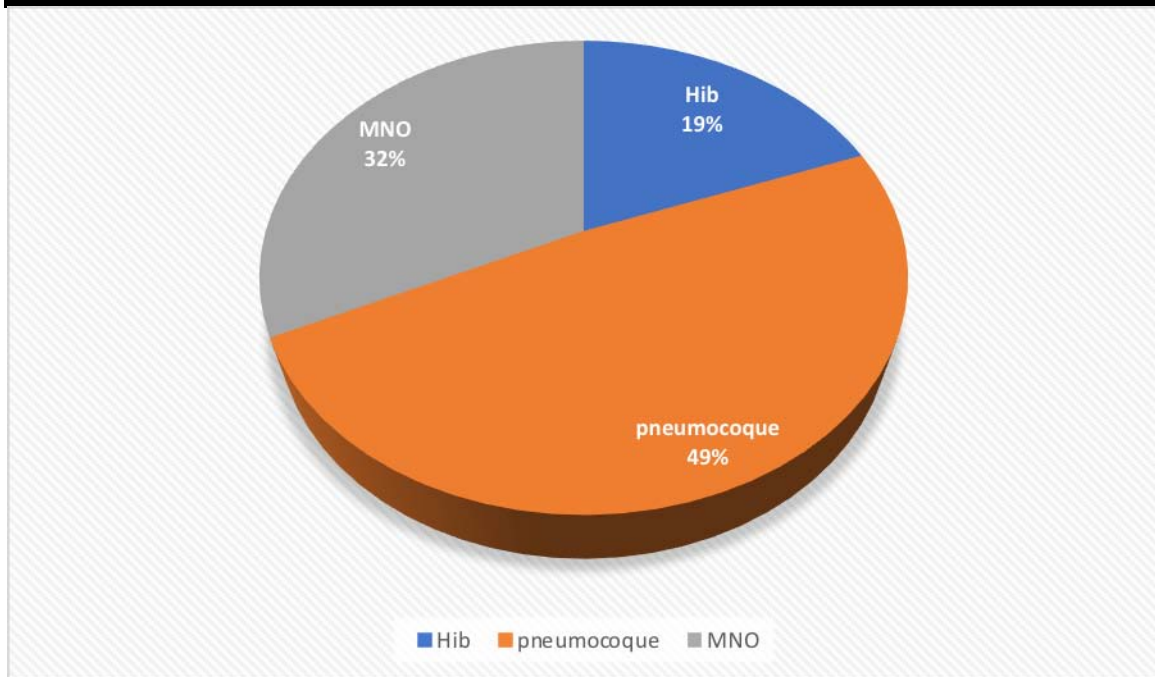


Figure 21 : germes les plus fréquemment rencontrés au Maroc

2. Méningites virales : [14]

Chez l'enfant et l'adulte jeune, les méningites virales sont plus fréquentes que les méningites bactériennes. Le ratio s'inverse chez le sujet > 65 ans. Les méningites virales sont en général bénignes.

Les virus responsables des méningites sont dominés par : [12]

– Les entérovirus (Echovirus, Cocksackie) sont responsables d'environ 80 % des méningites virales identifiées.

On retrouve aussi :

– Le virus des oreillons (Myxovirus parotidis). Sa fréquence diminue depuis la généralisation de la vaccination.

– Les virus du groupe herpès : les herpès 1 et 2, le Cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, les virus varicelle zona et le virus HHV6.

– Le VIH peut aussi être responsable de méningite lors de la primo-infection.

II. Physiopathologie [14]

1. Méningocoque :

Une proportion variable (jusqu'à 50 % pour certains âges) de la population est porteuse asymptomatique (colonisation) de méningocoque au niveau du nasopharynx.

La durée de portage est très variable, de quelques jours à quelques mois. Les souches de portage n'appartiennent habituellement pas aux mêmes clones que les souches invasives.

La contamination est interhumaine directe (la bactérie ne survit pas dans le milieu extérieur) et survient lors d'une exposition proche et prolongée aux sécrétions oropharyngées contaminantes. Dans l'immense majorité des cas, la contamination d'une personne n'entraîne qu'une simple colonisation du nasopharynx, sans autre conséquence.

Exceptionnellement, pour des raisons diverses (virulence de la souche, susceptibilité individuelle, lésions de la muqueuse respiratoire, notamment post-grippales), le méningocoque réalise une bactériémie responsable de localisations méningées.

La majorité des méningites à méningocoque surviennent chez des sujets jeunes, non immuns, venant d'acquérir une souche invasive.

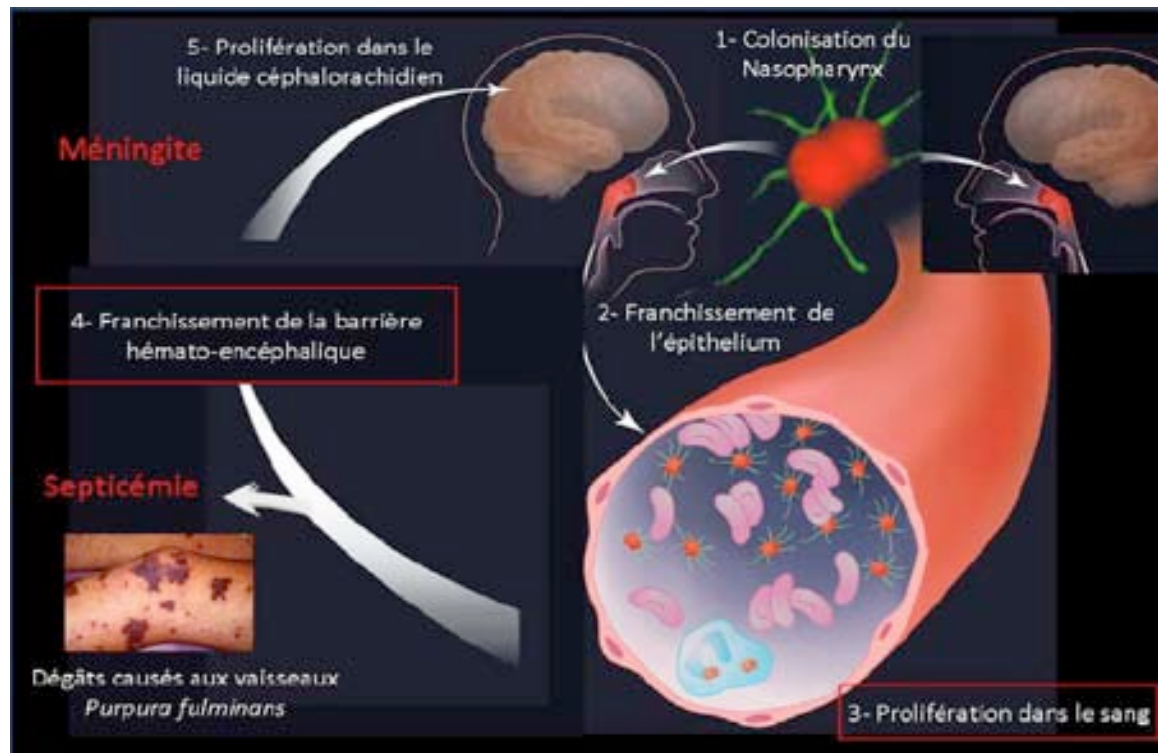


Figure 22: Mode de transmission du méningocoque

2. Pneumocoque :

La bactérie diffuse le plus souvent par contiguïté à partir d'un foyer ORL, ou d'un portage oropharyngé chez les sujets porteurs d'une brèche ostéoméningée. Parfois, elle diffuse par voie hématogène à partir d'un foyer profond (poumon). Pas de transmission interhumaine.

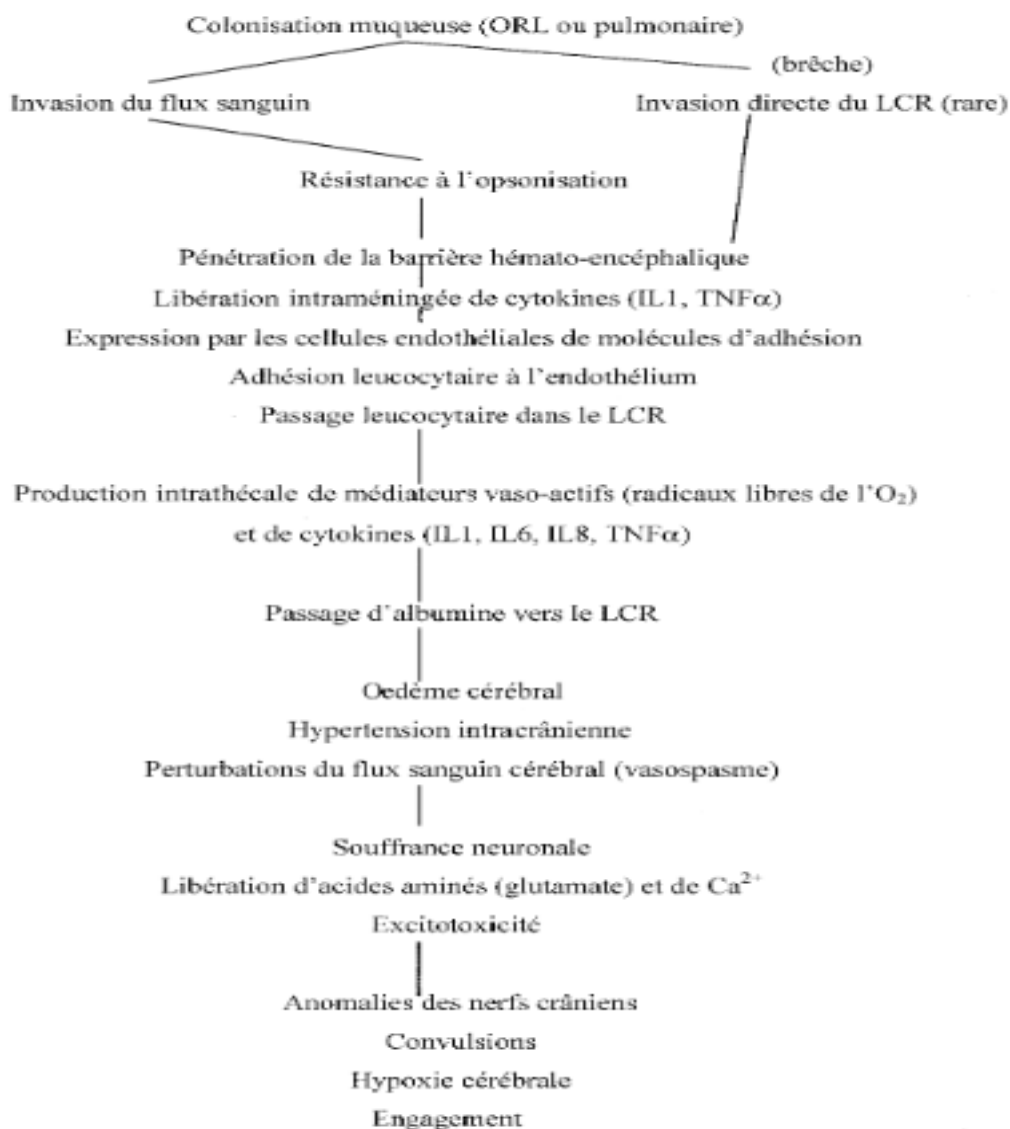


Figure 23: histoire naturelle de la méningite à pneumocoque

3. *Listeria* :

La capacité de *L. monocytogenes* à résister aux conditions environnementales hostiles du tractus digestif (acidité gastrique, sels biliaires, stress osmotique) est un facteur important de pathogénicité. En outre, le bacille sécrète la listériolysine, une toxine engendrant une réponse inflammatoire avec diarrhées. [15][16]

Le germe envahit les entérocytes par phagocytose après liaison de ses protéines de surface (internalines) aux récepteurs des entérocytes. L'internalisation de la bactérie engendre un réarrangement des filaments d'actine du cytosquelette, permettant son déplacement d'une cellule à l'autre sans contact avec le milieu extracellulaire. Selon les modèles animaux, lors des infections systémiques, les monocytes/macrophages et les neutrophiles de la moelle osseuse seraient un réservoir pour l'infection des autres tissus, en particulier le système nerveux central (SNC). [17][16] L'invasion du SNC a lieu de trois manières différentes : par passage de la barrière hémato-encéphalique via des leucocytes infectés, par invasion des cellules endothéliales des micro-vaisseaux cérébraux par des bactéries présentes dans le sang et par migration à l'intérieur des axones des nerfs crâniens. [18][17]

Chez la femme enceinte, comme lors de l'infection intestinale, le passage de la barrière placentaire se fait par interaction entre internalines et récepteurs cellulaires. [19]

Les systèmes immunitaires inné et adaptatif jouent tous deux un rôle important dans le contrôle des infections à *L. monocytogenes*.³ Chez la souris, il a été démontré que les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes NK forment un premier rempart essentiel contre les infections invasives. [20]

Étant donné la capacité de multiplication intracellulaire de *L. mono-cytogenes*, une immunité adaptative cellulaire intacte est essentielle dans la lutte contre l'infection. Le rôle de l'immunité humorale est encore peu clair, mais celle-ci ne semble jouer qu'un rôle mineur en cas de listériose. [18][19] En outre, il n'existe pas d'évidence de l'acquisition d'une immunité après infection. [21]

4. Méningite virale :

L'infection virale des muqueuses respiratoires ou intestinales est suivie d'une multiplication virale dans les amygdales ou le tissu lymphatique intestinal. La dissémination vers le SNC se fait par voie hématogène, voire neurogène.

Après l'invasion des méninges par l'agent infectieux, la réplication dans l'espace sous-arachnoïdien conduit à une réponse inflammatoire. Le niveau des effecteurs pro-inflammatoires (phagocytes, cytokines...) est corrélé à la gravité des symptômes et au pronostic, d'où l'intérêt de la corticothérapie (dexaméthasone) pour certaines méningites bactériennes

III. Diagnostique positif :

1. Interrogatoire : [14]

- Interrogatoire du patient et de son entourage :
 - Antécédents notamment de traumatisme crânien ou de neurochirurgie,
 - Comorbidités.
 - Voyages dans des zones d'endémie.
 - Contage récent.
- Rechercher une porte d'entrée (ORL : otalgie, otoscopie)
- Rechercher un terrain particulier : immunodépression, grossesse... ;
- Rechercher des signes extra-méningés.
- Rechercher une antibiothérapie récente (risque de décapiter une méningite bactérienne).

2. Clinique : [22]

Les méningites se caractérisent par l'association d'un syndrome méningé et d'un syndrome infectieux.

La présentation classique du patient est « couchée en chien de fusil », dos à la lumière.

Les céphalées sont intenses, s'accompagnent de photo-phonophobie et de vomissements. La raideur méningée est caractérisée par une résistance invincible et douloureuse à la flexion passive de la nuque.

Les autres signes d'irritation méningée (signe de Kernig: résistance douloureuse s'opposant à l'extension passive des jambes, hanches préalablement fléchies sur le bassin; signe de Brudzinski : flexion involontaire des membres inférieurs à la

tentative de flexion passive de la nuque) ont une sensibilité faible dans cette pathologie.

La fièvre est rapportée dans 77 à 95 % des cas selon les séries et est parfois accompagnée de signes de sepsis sévère (hypotension, polypnée, encéphalopathie). Ces signes cliniques n'étant ni sensibles ni spécifiques, la ponction lombaire (PL) doit être pratiquée devant toute suspicion diagnostique, en l'absence de contre-indication

Les signes neurologiques centraux sont possibles (trouble des fonctions supérieures, trouble de vigilance, voire plus rarement signe de focalisation) si atteinte encéphalique dans le cadre d'une méningite purulente bactérienne, ou si choc septique. [14]

Reconnaître les signes précoces d'une méningite bactérienne est essentiel et est le pivot central permettant d'en améliorer le pronostic

Une importante étude publiée en 2004 par Van de Beek et al., portant sur 696 épisodes de méningites bactériennes communautaires non tuberculeuses suivis prospectivement d'octobre 1998 à avril 2002, constitue une référence aujourd'hui quant aux différentes manifestations cliniques (Tableau 18) [23].

Tableau XVIII :Manifestations cliniques lors d'une méningite avérée. Étude Van de Beek et al. 2004 [23]

Signes cliniques	Fréquences	
	Méningites non tuberculeuses	Méningites tuberculeuses
Triade fièvre, raideur de nuque, trouble de conscience	21-74 %	—
Fièvre	73-99 %	65-93 %
Raideur de nuque	24-98 %	68-100 %
Troubles de conscience	11-98 %	27-96 %
Céphalées	32-89 %	63-100 %
Signe de Kernig	18-61 %	65-67 %
Signe de Brudzinski	13-61 %	65-79 %
Signes de focalisation	9-37 %	22-83 %
Crises convulsives	5-31 %	6-32 %
Photophobie	8-25 %	—
Nausées, vomissements	22-83 %	27-81 %
Rash cutané	3-51 %	0-4 %
Durée moyenne d'évolution des symptômes avant l'admission (jours)	0-4	10-60

3. Paraclinique :

3.1. Étude du LCR :

A. Procédure : Ponction lombaire [22]

Après examen clinique du malade, à la recherche de signes de localisation neurologique qui imposent une imagerie préalable, ce qui ne doit pas faire différer un éventuel traitement antibiotique.

Sauf urgence, une prémédication voire une anesthésie locale percutanée peut être utile chez les sujets anxieux.

Vérifier l'hémostase, s'il existe un trouble important de l'hémostase, la PL doit être différée jusqu'à obtenir un TP > 50 % et des plaquettes > 50 000/mm³. La correction de troubles de l'hémostase ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement antibiotique en cas de suspicion de méningite purulente ou de purpura fulminans notamment.

Hygiène des mains : lavage préalable avec un savon antiseptique, port d'un masque non nécessaire. Installation du malade : étape fondamentale. Choix de la position dépendant de l'état du malade, assise si le malade est conscient ou sans déficit ; couchée si le malade est inconscient ou déficitaire :

- Installation en position assise : malade assis au bord du lit, jambes pendantes, soutenu par un aide, nuque fléchie. (Figure 23). Faire enrouler le dos autour d'un oreiller en rentrant le ventre et sortant le dos sans flexion du bassin qui doit rester droit.

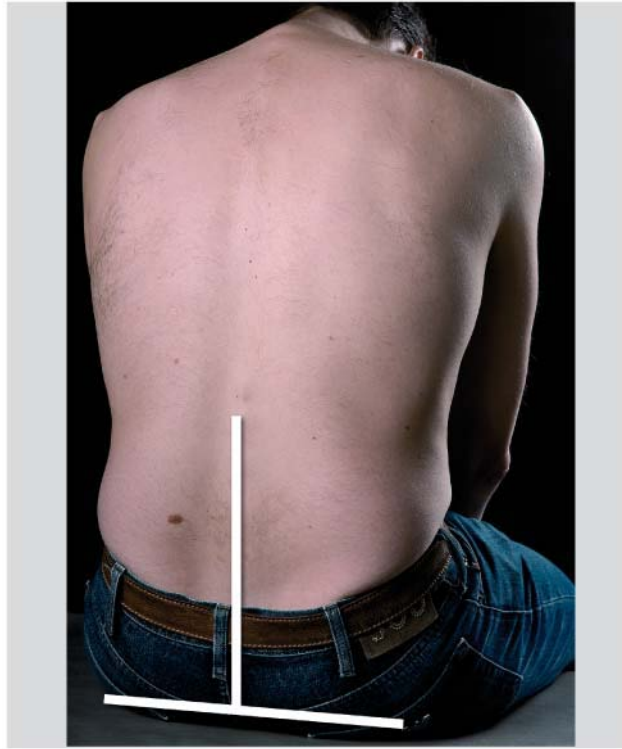


Figure 24 : Position assis au bord du lit, jambes pendantes [24]

- Prendre alors ses repères à la hauteur des crêtes iliaques qui sont au niveau L4-L5. (Figure 24) Repérer sur la ligne médiane les apophyses épineuses.

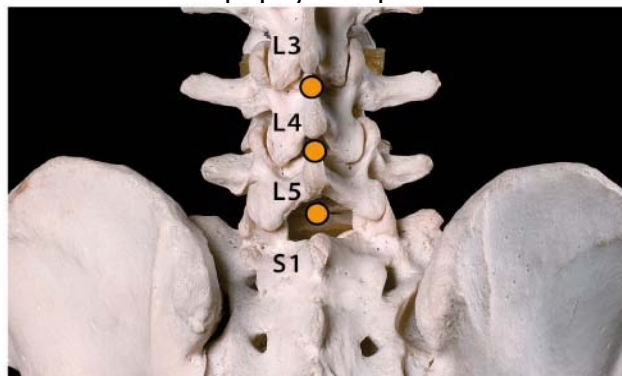


Figure 25 : Espace L3-L4 et l'espace L4-L5 [24]

- Installation en position couchée (Figure 25) : malade couché latéralement, dos au bord du lit, les jambes étant repliées sur le bassin et maintenues par un aide qui maintient également la nuque fléchie et le dos rond. Les épaules doivent être à la même hauteur. Repérer la ligne des épineuses à la hauteur des crêtes iliaque. Désinfection cutanée, large en partant de la zone de ponction de façon concentrique à l'aide de Chlorhexidine (on peut, pour s'aider, désinfecter les crêtes iliaques).

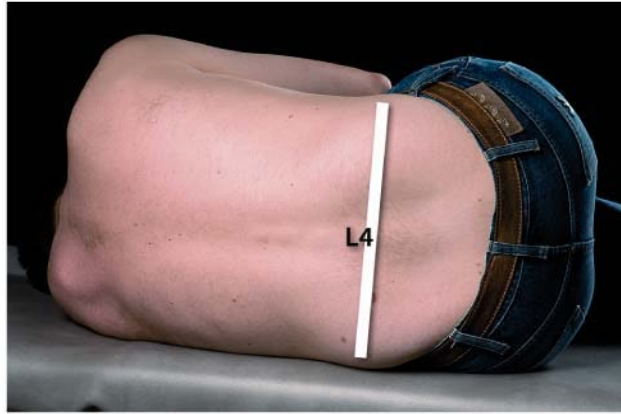


Figure 26 : décubitus latéral (chien de fusil) [24]

Mettre des gants stériles. Désinfecter une seconde fois, reprendre ses repères. Ponction à l'aide d'une aiguille fine, entre deux apophyses épineuses en suivant la direction de l'espace inter épineux, on doit sentir une première résistance (ligament jaune) puis une seconde (dure-mère). Si l'on bute sur un massif osseux, se retirer légèrement sans sortir l'aiguille et prendre un autre angle de ponction. (Figure 26).

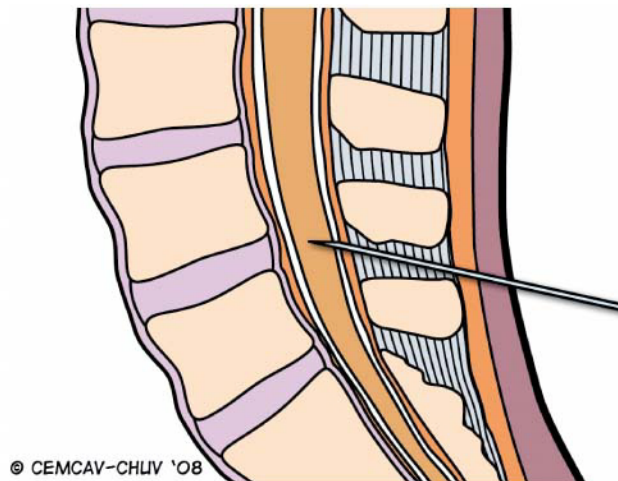


Figure 27 : Espace sous-arachnoïdien [24]

Les aiguilles point-crayon sont considérées comme atraumatiques et leur utilisation diminue significativement les céphalées post PL. Elles nécessitent cependant un introducteur pour traverser la peau.

Prélever 8 à 15 gouttes de liquide par tube, noter son aspect (sanglant, purulent, clair, xanthochromique). Trois tubes sont en général nécessaires.

Surveillance : céphalées (syndrome post-PL ++), apparition de troubles de conscience, d'une asymétrie motrice ou pupillaire, de troubles sphinctériens.

B. L'étude cytologique :

Permet de compter les leucocytes et les hématies.

Le LCR normale présente moins de 5 éléments figurés/mm³.

Dans la méningite bactérienne, il existe une augmentation des éléments à prédominance de polynucléaires neutrophiles dans le LCR généralement supérieur à 100/mm³. Cette corrélation est de 67% dans les études [25].

Dans la méningite bactérienne et tuberculeuse il existe une augmentation des éléments à prédominance de lymphocytes

C. L'étude microbiologique :

La coloration de gram permet d'identifier la bactérie en cause.

Elle a une sensibilité variant de 60 à 97% et une spécificité de 100% en l'absence de traitement antibiotique [26]. La sensibilité passe à 40% s'il y a eu traitement [27]. Une fois confirmé, le LCR est mis en culture afin d'affirmer le diagnostic et de mesurer sa sensibilité aux antibiotiques. Si toutefois, la présomption de méningite bactérienne est forte malgré un examen direct négatif, une PCR méningocoque et pneumocoque peut être effectué.

D. L'étude biochimique

Permet d'apprécier la glycorachie. Sa valeur doit être à 2/3 de la glycémie capillaire. Lors d'une méningite bactérienne et tuberculeuse, le rapport est inférieur à 40% (Se 80% et Sp 98%) [28]. Lors d'une méningite virale le rapport est normal.

La protéinorachie est également élevée dans ces méningites variant selon les études de 0,4g/L à 1,2g/L [27]. Enfin, le taux de lactates dans le LCR est depuis peu recommandé, taux élevé dans les cas de méningites bactériennes (Sp 89%) [29]

Apport de l'analyse syndromique par PCR dans le diagnostic des méningites à Marrakech

	LCS normal	Méningite purulente = prédominance de PNN	Méningite à liquide clair = prédominance de lymphocytes
Macroscopie : turbidité	Clair (eau de roche)	Trouble en général (trouble visible à l'œil nu = cytorachie > 300 éléments blancs/mm ³)	Clair
Éléments (leucocytes) Total et formule	< 5/mm ³ Lymphocytes 60-70 % Monocytes 30-50 % Ni PNN ni hématies	> 20/mm ³ , et en général > 1000/mm ³ PNN > 50 %	5 à 100/mm ³ en général, parfois 100-1000/mm ³ Lymphocytes > 50 %
Glycorachie	> 2/3 x glycémie	≤ 0,4 x glycémie (sensibilité 80 % et spécificité 98 % pour l'étiologie bactérienne)	> 2/3 x glycémie : viral < 0,4 x glycémie : <i>Listeria</i> ou BK
Protéïnorachie	< 0,40 g/L	En général > 1 g/L	Souvent < 1 g/L si viral 1-2 g/L si bactérien
Lactatorachie	< 3,2 mmol/L	> 3,2 mmol/L	< 3,2 mmol/L
Examen direct avec colorations spécifiques (Gram...)	Négatif	Positif dans 60-80 % des cas en l'absence d'antibiothérapie préalable Si négatif , envisager méningite décapitée par antibiotiques, bactérie fragile ou faible inoculum	Négatif si viral Positif dans moins d'un tiers des cas si <i>Listeria</i> ou BK
Étiologie		• méningite bactérienne • 30 % des méningites virales au début (surtout entérovirus)	Le plus fréquent. • normoglycorachique = viral <i>a priori</i>. Toujours rechercher des signes d'encéphalite. • hypoglycorachique = <i>Listeria</i>, BK • 10 % des méningites bactériennes au début

Figure 28 : Résultat de l'examen du LCR [14]

3.2. Autres examens complémentaires : [14]

A. Bilan sanguin :

Parallèlement au prélèvement de sang sur les flacons d'hémocultures, un prélèvement de sang sur deux tubes secs stériles doit être effectué. En effet, dans le sérum peuvent être pratiquées des recherches d'antigènes solubles et/ou des PCR : PCR ciblée sur le méningocoque le plus souvent, éventuellement le pneumocoque en cas de culture négative.

La PCR peut être effectuée sur le sang total, le plasma ou le sérum, exclusivement à partir de tubes n'ayant pas été ouverts ou manipulés, afin d'éviter toute contamination.

B. Antigènes solubles :

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.

Pour le méningocoque, la performance des réactifs agglutinants (détection des antigènes polyosidiques capsulaires) est variable selon le séro groupe en cause [30]. Pour le groupe B (e plus fréquent au Maroc), les résultats sont très décevants ; ils sont un peu meilleurs pour les groupes C, W135 et Y, respectivement 28 %, 3 % et 3 % des isolats [31], mais restent globalement modestes pour l'aide au diagnostic. La sensibilité pourrait être cinq fois supérieure en effectuant un traitement ultrasonique du mélange latex/LCR (ou latex/sérum), suivi d'une observation au microscope de la réaction, mais il faut disposer d'un équipement à ultrasons .[32] Il y a également des problèmes de spécificité, le plus connu étant la communauté antigénique du groupe B avec *Escherichia coli* K1, responsable de méningites néonatales.

Pour le pneumocoque, les antigènes solubles peuvent être recherchés dans le LCR, le sérum et l'urine, au moyen de tests agglutinants, basés sur les antigènes capsulaires. Ces dernières années, est apparu un réactif beaucoup plus sensible que les tests agglutinants : le test immunochromatographique Binax NOW®. Ce test repose sur la détection du polysaccharide C de la paroi bactérienne. La sensibilité et la spécificité de ce test sont proches de 100 % pour les méningites à pneumocoque, comparativement au diagnostic par culture et/ou PCR[33]. Ses performances sont indépendantes des sérotypes de pneumocoques en cause dans les méningites. D'utilisation très simple et rapide, adapté à l'urgence, l'inconvénient de ce test réside dans son coût.

Pour *H. influenzae* de sérotype b, devenu exceptionnel depuis la vaccination, l'antigène soluble b peut être recherché par agglutination, dans le LCR, le sérum ou l'urine. Pour les tests urinaires, particulièrement intéressants en cas d'antibiothérapie préalable, la spécificité du test peut être améliorée en diluant l'urine au 1/8 sans altération de la sensibilité (positivité persistante jusqu'au 1/32).[34]

C. Hémocultures.

Lors d'une méningite, l'infection du LCR fait suite à une bactériémie élevée (> 102 UFC/ml pour le pneumocoque) et pro- longée. Les hémocultures sont positives dans plus de 70 % des cas au cours des méningites à pneumocoque, dans 41 % des cas au cours des méningites à méningocoque. Pour ces dernières, les hémocultures

Apport de l'analyse syndromique par PCR dans le diagnostic des méningites à Marrakech

sont particulièrement utiles car la culture du LCR est négative dans plus de 20 % des cas. La positivité des hémocultures, ainsi qu'un faible taux de leucocytes dans le LCR sont, avec divers paramètres cliniques, deux facteurs associés à un pronostic défavorable.[35]

D. Biopsie :

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

E. Sérologie :

VIH systématique (après information du patient).

Sérologies VDRL-TPHA, Lyme, leptospirose (méningite lymphocytaire).

Le Tableau 19, établi à partir des données de l'Observatoire national des méningites[36], récapitule les performances des différents tests effectués pour le diagnostic microbiologique des méningites à méningocoque et à pneumocoque.

Tableau XIX : Performances des différents tests pour le diagnostic microbiologique (d'après les données 2001-2007 de l'Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant).

Diagnostic : 1879 méningites	709	1170
Positivité des examens en %	Pneumocoque	Méningocoque
Gram LCR +	93%	68%
Culture LCR +	95%	73%
Hémoculture +	77%	41%
Culture négative du LCR	46(6.5%)	312(27%)
En cas de culture négative du LCR, le diagnostic est fait par PCR + dans le LCR	11(24%)	130(41%)
Antigène + dans le LCR	24(52%)	69(22%)
Hémoculture + et > 10 cellules dans le LCR	8(17%)	65(21%)
Gram +	3(6.5%)	22(7%)
Autres		26(8%)

4. Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des maladies infectieuses [37]

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 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 :

- a) Détecter le microbe lui-même (directement par microscopie ou après culture) ou l'une de ses structures moléculaires (protéines ou acides nucléiques)
- b) 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 [38], mais c'est le développement de la PCR au milieu des années 1980 qui démocratisa leur utilisation.

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.[39] [40]

4.1. 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 24 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*).[41]

4.1. Utilisation des méthodes de diagnostic moléculaire

A. 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) [42].

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[42][43].

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[44].

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.

B. 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.[43][45]

- **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[46]. 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.

C. 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. Cette quantification est également utile pour le diagnostic de réactivations de virus latents comme le polyomavirus BK ou le CMV (cytomégalovirus) chez les patients immunodéprimés.[47]

D. 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 eubactérienne 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.

Tableau XX : Exemples de pathogènes pour lesquels une PCR peut être indiquée pour le diagnostic d'une méningite : [48]

<u>Bactéries</u>	<u>Virus</u>	<u>Levures</u>
➤ <i>Escherichia coli</i> K1	➤ Cytomegalovirus (CMV)	➤ <i>Cryptococcus</i>
➤ <i>Haemophilus influenzae</i>	➤ Enterovirus	<i>neoformans/gattii</i>
➤ <i>Listeria monocytogenes</i>	➤ Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	
➤ <i>Neisseria meningitidis</i>	➤ Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	
➤ <i>Streptococcus agalactiae</i>	➤ Human herpes virus 6 (HHV-6)	
➤ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	➤ Human parechovirus	
	➤ Varicella zoster virus (VZV)	

IV. TRAITEMENT :

1. Critères d'hospitalisation d'une méningite :

Les malades atteints de méningite sont presque toujours hospitalisés et, s'il existe des signes de gravité, l'hospitalisation doit être assurée en réanimation. Les signes cliniques de gravité neurologiques, cardiorespiratoires (sepsis, état de choc, polypnée) ou cutanés (purpura extensif) doivent être systématiquement recherchés.

1.1. Troubles neurologiques

➤ Troubles de vigilance

Les troubles de vigilance sont souvent expliqués par une atteinte encéphalique associée à la méningite. La production de cytokines dans les espaces sous-arachnoïdiens induit une inflammation du SNC qui contribue à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, induisant un œdème cérébral et une augmentation de la pression intracrânienne. Les troubles de vigilance rentrent alors dans le cadre d'un syndrome d'hypertension intracrânienne associant céphalées, vomissements, troubles visuels avec œdème papillaire au fond d'œil et parfois paralysie de la sixième paire crânienne (sans valeur localisatrice). Le risque principal de ces complications est l'engagement cérébral secondaire à l'œdème ou à l'hydrocéphalie, mettant immédiatement en jeu le pronostic vital.

➤ Signes de localisation

La constatation d'un déficit d'un membre ou d'un hémicorps, d'une aphasie est le plus souvent la conséquence d'un accident vasculaire ischémique secondaire à une vascularite infectieuse ou à une coagulation intra vasculaire dans les vaisseaux cérébraux (10-15 % des méningites bactériennes), tout particulièrement au cours des méningites à *S. pneumoniae*. L'imagerie cérébrale est alors indispensable. Les thrombophlébites cérébrales sont beaucoup plus rares et sont le plus souvent expliquées par un foyer infectieux de contiguïté (infection ORL par exemple).

Les signes focaux peuvent être expliqués par un déficit postcritique dans le cadre d'une épilepsie partielle. Certains signes focaux suggèrent un engagement temporal : mydriase unilatérale a réactive homolatérale, réactions de décérébration. Enfin, les signes de localisation peuvent être expliqués par un empyème sous-dural ou encore un

abcès cérébral secondaires à la méningite. Ces complications rares (1% des méningites bactériennes) sont au mieux détectées par l'IRM cérébrale avec injection de gadolinium.

➤ **Crises convulsives**

Liées à l'inflammation du cortex cérébral, elles sont présentes dans 15–20 % des cas et peuvent aggraver les troubles de conscience liés à la méningite (coma postcritique) ou évoluer vers un état de mal convulsif. Celui-ci a pour conséquences une hypoxémie (liée à l'encombrement des voies aériennes et à la dysfonction des muscles respiratoires), des troubles neurovégétatifs (instabilité hémodynamique, tachycardie) et une acidose métabolique lactique. Le traitement anticonvulsivant est également susceptible d'accroître la profondeur du coma.

1.2. Troubles cardiorespiratoires

L'hypotension, avec ou sans signes d'hypoperfusion tissulaire, est la conséquence d'une hypovolémie ou d'un état septique grave nécessitant alors une prise en charge spécifique (expansion volémique, vasopresseurs). Les troubles respiratoires (polypnée, désaturation) peuvent être dus à l'inhalation (conséquence des troubles de vigilance ou d'une atteinte des nerfs crâniens), au sepsis associé ou encore à la méningite elle-même (dyspnée périodique de Cheynes–Stokes, traduisant une souffrance diencephalique ou mésencéphalique supérieure).

2. Approche thérapeutique :

La mise en route de l'antibiothérapie au cours des méningites bactériennes est une urgence absolue, le pronostic immédiat et à moyen terme dépendant de sa précocité. De nombreuses études retrouvent une relation statistiquement significative entre un délai d'administration des antibiotiques supérieur à trois heures après l'arrivée aux urgences et un pronostic défavorable[49][50][51][52].

Dans une étude danoise récente, le risque relatif de mortalité ou de séquelles est de 1,09 pour chaque heure supplémentaire de délai de mise en route de l'antibiothérapie[52].

Dans une étude française, un délai de plus de trois heures entre l'admission à l'hôpital et la mise en route de l'antibiothérapie est associé à un risque relatif de mortalité de 14,12 et un risque relatif de séquelles à trois mois de 2,84[51]. L'antibiothérapie doit donc être instaurée au plus tard dans les trois heures, idéalement dans l'heure suivant l'arrivée à l'hôpital, quel que soit le temps déjà écoulé depuis le début présumé de la méningite (grade B).[27]

Trois situations justifient l'administration immédiate de Ceftriaxone au domicile : Purpura fulminans, suspicion de méningite bactérienne avec impossibilité d'une prise en charge inférieure à 90 min et un état de choc[27]. L'antibiothérapie doit être débutée avant la ponction lombaire s'il existe une contre-indication à sa réalisation, notamment, une anomalie connue de l'hémostase, un traitement anticoagulant efficace, un saignement actif[27]. Il est recommandé de pratiquer une hémoculture avant l'antibiothérapie lors de la prise en charge initiale de ces cas particuliers[27].

La ponction lombaire sera réalisée dès que possible après correction des anomalies. Dans la mesure où la culture du LCR se négative très rapidement après le début de l'antibiothérapie, on peut utiliser les techniques complémentaires immunologiques et la PCR sanguine si besoin. Dans tous les autres cas, le traitement sera adapté à l'examen direct.

2.1. Antibiothérapie initiale des méningites : selon l'examen direct :

L'antibiotique doit être adapté au germe retrouvé à l'examen direct. La 17^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse (tenu en 2008), préconise les différents antibiotiques présentés dans les tableaux V et VI[27].

L'antibiothérapie initiale des méningites bactériennes est guidée par l'examen direct du LCR après coloration de Gram, avec le délai d'une heure à l'obtention des résultats de cet examen direct.

Dans les autres situations, l'antibiothérapie probabiliste initiale comporte une céphalosporine de troisième génération, soit Céfotaxime, soit Ceftriaxone, à doses élevées. La dose de céphalosporine est alors adaptée aux résultats de l'examen direct, en tenant compte d'une éventuelle mise en évidence de bacille Gram positif (remplacement par Amoxicilline et Gentamicine ou adjonction d'Amoxicilline et Gentamicine).[27]

Tableau XXI : Antibiothérapie selon le germe suspecté retrouvé à l'examen direct :

Examen direct positif	Antibiothérapie
Suspicion de pneumocoque (Cocci Gram +)	Céfotaxime : 300 mg/kg/j IV soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure OU Ceftriaxone : 100 mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions
Suspicion de méningocoque (Cocci Gram -)	Céfotaxime : 200 mg/kg/j IV soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure OU Ceftriaxone : 75 mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions
Suspicion de listeria (Bacille Gram +)	Amoxicilline : 200 mg/kg/j IV soit en 4 perfusions, soit en administration continue ET Gentamicine : 3 à 5 mg/kg/j IV en 1 perfusion unique journalière
Suspicion de H. influenzae (Bacille Gram -)	Céfotaxime : 200 mg/kg/j IV soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure OU Ceftriaxone : 75 mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions

Tableau XXII : Antibiothérapie si examen direct non contributif.

Examen direct négatif	Antibiotique
Sans arguments en faveur d'une listériose	Céfotaxime : 300 mg/kg/j IV soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure OU Ceftriaxone : 100 mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions
Avec arguments en faveur d'une listériose (Terrain, apparition progressive de la symptomatologie, atteinte rhombencéphalique (atteinte des paires crâniennes et/ou syndrome cérébelleux).	Céfotaxime : 300 mg/kg/j IV soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure OU Ceftriaxone : 100 mg/kg/j IV en 1 ou 2 perfusions ET Amoxicilline : 200 mg/kg/j IV soit en 4 perfusions, soit en administration continue ET Gentamicine : 3 à 5 mg/kg/j IV en 1 perfusion unique journalière

2.2. Antibiothérapie après la phase initiale :

En cas d'évolution favorable, l'antibiothérapie doit être adaptée aux résultats microbiologiques définitifs selon les critères présentés dans le tableaux VII[27].

Lorsqu'aucune documentation microbiologique n'a pu être obtenue mais que le diagnostic de méningite bactérienne est très probable, l'antibiothérapie initiale est maintenue sur 14 jours tout en envisageant d'autres étiologies[27].

En cas de méningite à pneumocoque d'évolution clinique non favorable à 48-72 heures de traitement et en l'absence d'anomalie à l'imagerie cérébrale, une PL de contrôle est recommandée.

La suite du traitement devra ensuite être discutée de manière multidisciplinaire. Dans ce cas, la C3G est poursuivie à dose maximale, associée éventuellement à de la Rifampicine (10 mg/kg toutes les 12 heures) ou de la Vancomycine (15 mg/kg sur une heure en dose de charge puis 60 mg/kg/j en continue)[27].

Tableau XXIII : Antibiothérapie après la phase initiale.

Bactérie et sensibilité	Traitement antibiotique	Durée totale (jours)
Streptococcus pneumoniae CMI Amoxicilline < 0,1 mg/l	Amoxicilline : 200 mg/kg/j IV en 4 à 6 perfusions ou en continue OU Céfotaxime : 200 mg/kg/j OU Ceftriaxone : 75 mg/kg/j si la CMI de la C3G est < 0,5 mg/l	10 à 14 jours
Streptococcus pneumoniae CMI Amoxicilline > 0,1 mg/l	Céfotaxime : 300 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions ou en continue (ou 200 mg/kg/j si CMI < 0,5 mg/l) OU Ceftriaxone : 100 mg/kg/j en 1 à 2 perfusions (ou 75 mg/kg/j si CMI < 0,5 mg/l)	10 à 14 jours
Listeria monocytogenes	Amoxicilline : 200 mg/kg/j IV en 4 à 6 perfusions ou en continue ET Gentamicine : 3 à 5 mg/kg/j en une perfusion pendant les sept premiers jours	21 jours

Bactérie et sensibilité	Traitement antibiotique	Durée totale (jours)
Neisseria meningitidis CMI Amoxicilline < 0,1 mg/l	Amoxicilline : 200 mg/kg/j IV en 4 à 6 perfusions ou en continue OU Céfotaxime : 300 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions ou en continue (ou 200 mg/kg/j si CMI < 0,5 mg/l) OU Ceftriaxone : 100 mg/kg/j en 1 à 2 perfusions (ou 75 mg/kg/j si CMI < 0,5 mg/l)	4 à 7 jours
Neisseria meningitidis CMI Amoxicilline > 0,1 mg/l	Céfotaxime : 200 mg/kg/jour en 4 perfusions ou en continue OU Ceftriaxone : 75 mg/kg/j IV en 1 à 2 perfusions	4 à 7 jours
Streptococcus agalactiae	Amoxicilline : 200 mg/kg/j IV en 4 à 6 perfusions ou en continue	14 à 21 jours
Escherichia coli	Céfotaxime : 200 mg/kg/jour en 4 perfusions ou en continue OU Ceftriaxone : 75 mg/kg/j IV en 1 à 2 perfusions	21 jours
Haemophilus influenzae	Céfotaxime : 200 mg/kg/jour en 4 perfusions ou en continue OU Ceftriaxone : 75 mg/kg/j IV en 1 à 2 perfusions	7 jours

2.3. Place de la Corticothérapie :

La dexaméthasone est le seul à avoir été étudié. Son action anti-inflammatoire s'exprime si elle est administrée avant l'antibiotique.

Une étude européenne randomisée en double insu et contrôlée contre placebo chez 301 adultes atteints de méningite bactérienne a montré qu'un traitement précoce (avant ou après les antibiotiques) était associé à une réduction significative du risque de mortalité et de séquelles neurologiques à la huitième semaine d'autant plus chez les patients atteints de méningite à pneumocoque[23][53][54].

Son bénéfice n'est par contre pas démontré chez les patients immunodéprimés et les patients dont le diagnostic de méningite bactérienne n'est pas retenu.

La 17e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse recommande ainsi son utilisation[27]:

- Diagnostic microbiologique initial chez l'adulte de méningite à pneumocoque (grade A)
- Absence de diagnostic microbiologique mais décision de traitement antibiotique en raison d'une forte suspicion de méningite bactérienne chez l'adulte correspondant aux situations où la PL ne peut être réalisé avant l'antibiothérapie, si l'antibiothérapie doit être débutée immédiatement après la ponction lombaire car elle montre un liquide trouble ou purulent et/ou le degré d'urgence ne permet pas d'attendre les résultats de l'examen direct du LCR et enfin si malgré un examen direct négatif du LCR, il existe d'autres arguments sur le plan de l'analyse du LCR ou du sang qui conduisent à retenir le diagnostic de méningite bactérienne.

La dose initiale chez l'adulte est de 10 mg toutes les six heures pendant quatre jours. Elle sera arrêtée si une méningite bactérienne est écartée[27].

2.4. Traitement de la porte d'entrée éventuel

L'examen clinique initial doit rechercher une hypoacousie, une otalgie, une otorrhée et comporter un examen otoscopique.

On doit également rechercher un écoulement rhino sinusien. Les portes d'entrées ORL sont présentes dans 25%des cas[54].

Un avis ORL doit être demandé s'il existe une otite moyenne aigue (paracentèse), une mastoïdite (drainage voire chirurgie), un foyer collecté sinusien, ou une otorrhée et une rhinorrhée de LCR[27].

2.5. Autres mesures

Le traitement d'une crise convulsive et la prévention des récives est justifié et fait appel aux antiépileptiques usuels (benzodiazépines). Elle concerne 6 à 13% des patients. Il n'y a par contre aucun intérêt de les mettre en prévention primaire[27]

Une hypertension intracrânienne symptomatique est fréquente et associée à un risque élevé d'évolution défavorable[55]. Le traitement doit donc se focaliser sur la correction d'une pression artérielle basse (remplissage vasculaire, inotropes) et la réduction de la pression intracrânienne. Le Mannitol en bolus unique peut être proposé en cas de situation menaçante[27].

En plus de toutes ces mesures, il faut corriger tous désordres hydro électrolytiques par des apports hydrosodés conventionnels et une surveillance quotidienne de la natrémie et de la diurèse[27].

La fièvre doit être également corrigée.

Enfin, il faut lutter contre l'hyperglycémie. La baisse de la glycémie est recommandée pour être au-dessous de 1,5 g/l (8,3 mmol/l) par une insulinothérapie intraveineuse.[27][56]

V. Mesures de surveillance à court terme :

La 17^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse préconise une surveillance quotidienne et une réévaluation clinique à la 48^{ème} heure de traitement antibiotique.

Une PL de contrôle s'assure de la stérilité du LCR. Elle n'est toutefois non systématique. Il faut en fait la réaliser lorsque le patient évolue défavorablement à 48-72 heures de traitement quelle que soit la bactérie en cause après la réalisation

d'une imagerie cérébrale à la recherche d'un empyème ou d'une complication intracérébrale qui pourraient justifier un geste chirurgical, et à 48 heures chez les patients présentant une méningite à pneumocoque avec une CMI de la céphalosporine $>0,5$ mg/l. Un contrôle peut être effectué à 48–72 heures de traitement pour les méningites à bactéries inhabituelles (autres que pneumocoque, méningocoque, Haemophilus et Listeria)[27].

Un scanner cérébral de contrôle n'est pas systématique et doit être guidé par la clinique. Ainsi, la survenue de signes neurologiques nouveaux (crises convulsives, paralysie, augmentation des céphalées, modification de la vision), la persistance inexpliquée au-delà de 72 heures après le début du traitement d'une fièvre supérieure à $38,5$ °C ou de troubles de la conscience ou de céphalées importantes, doit faire pratiquer cet examen. Il est par contre systématique dans les cas de méningites à pyogènes autre que pneumocoque ou méningocoque.[27]

vi. Facteurs pronostics :

L'élément le plus associé à une évolution défavorable (décès ou séquelles) de la méningite, quel que soit la bactérie en cause, est un état de conscience (évalué par un score de Glasgow) altéré à l'admission du patient.[23][57][58][59]

Une instabilité hémodynamique (hypotension artérielle, tachycardie > 120 /min, état de choc) est également associée à une mortalité plus élevée (34, 36). Un troisième facteur important est l'âge des patients avec un pronostic d'autant plus péjoratif que l'âge est élevé[23][57][59][60].

Enfin, les scores de gravité APACHE et SAPS II sont les autres facteurs de risque neurologiques d'évolution défavorable.[51]

D'autres facteurs pronostiques ont été décrits ponctuellement tels que la présence d'une sinusite ou d'une otite, l'existence d'une pneumopathie et d'une ou plusieurs pathologies chroniques.[23][61][62]

VII. Évolution :

L'évolution immédiate sous traitement peut être marquée par une fièvre prolongée pendant plus de huit jours. Ceci est rapporté dans 18% des cas en cas de méningite à pneumocoque et chez 37% des patients atteints de méningo-encéphalite à *Listeria* (39). Elle est souvent due à une persistance d'un foyer infectieux associé à la méningite (pneumopathie, otite, sinusite). Toutefois, elle n'est pas synonyme d'évolution défavorable.

Le taux de létalité sous traitement est compris entre 11 et 27% selon les études[27][23][63]. Il est toutefois plus faible en cas de méningite à méningocoque (3 à 8 %) qu'en cas de méningite à pneumocoque (22 à 30%)[23]. Elle est de 20% pour les autres bactéries[23]. Les décès surviennent en général dans les 15 premiers jours suivant l'admission du patient à l'hôpital[64]. La létalité est plus élevée en cas de convulsions (41% versus 16%; $p < 0,001$)[65]. Une étude multicentrique prospective menée en France a récemment évalué la létalité et la morbidité et trouve un taux de mortalité de 33% à trois mois, tandis que le taux de guérison sans séquelles était seulement de 44 %[51].

Des séquelles sont présentes à la sortie de l'hôpital chez 13 à 30% des patients[23][57]. Elles sont essentiellement neurologiques (états végétatifs, troubles phasiques, atteinte des nerfs crâniens et notamment une surdité, déficits moteurs). Le taux de séquelles peut atteindre 40% en cas de méningite à pneumocoque (perte d'audition dans 22% des cas) contre 11% en cas de méningite à méningocoque (perte d'audition dans 8% des cas)[23].

Dans l'étude de Van de Beek[23], le risque d'évolution défavorable (décès ou présence de séquelles à la sortie de l'hôpital) était six fois supérieur (95% IC, 2,61 vs 13,91, $p < 0,001$) en cas de méningite à pneumocoque qu'en cas de méningite à méningocoque[23].

À côté des séquelles neurologiques, plusieurs études ont mis en évidence des troubles neuropsychologiques persistant plusieurs années après l'épisode de méningite. Ainsi, de 32 à 73% des patients selon les études peuvent présenter des anomalies neuropsychologiques ou neuropsychiatriques[66]. Ces troubles se manifestent le plus souvent par des troubles de la mémoire, des troubles des

fonctions exécutives et des troubles du sommeil. Leur évolution est imprévisible mais ont tendance à s'améliorer avec le temps[67].

Les récurrences de méningites bactériennes sont exceptionnelles. Elles sont généralement liées à la persistance d'un facteur favorisant (asplénie, otite chronique, brèche méningée, non vaccination antipneumococque) à rechercher et donc traiter[68].

VIII. Prévention :[14]

1. Méningocoque

Situations	Antibioprophylaxie recommandée	Antibioprophylaxie NON recommandée sauf exceptions ¹
Entourage proche		
Milieu familial	Personnes vivant ou gardées sous le même toit	Personnes ayant participé à une réunion familiale
Garde à domicile	Personnes vivant ou gardées sous le même toit	
Milieu extra familial	Flirt Amis intimes	Personnes ayant participé à une soirée ou à un repas entre amis
Collectivités d'enfants		
Structure de garde pour jeunes enfants (crèches, haltes garderies, ...)	Enfants et personnels de la même section	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Centre de loisirs Activités péri scolaires	Amis intimes Enfants ayant fait la sieste dans la même chambre	Voisins de réfectoire Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Centres ou camps de vacances	Amis intimes Enfants ayant dormi dans la même chambre	Voisins de réfectoire Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Milieu scolaire et autres structures apparentées		
Ecole maternelle	Amis intimes Tous les enfants et personnels de la classe	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités Voisins du bus scolaire Voisins du réfectoire
Ecole élémentaire ² Collège ² Lycée ² Internat	Amis intimes Voisins de classe Personnes ayant dormi dans la même chambre	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités Voisins du bus scolaire Voisins du réfectoire
Université	Amis intimes	Cf. «Situations impliquant des contacts potentiellement contaminants» ²

Figure 29: Indications de l'antibioprophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque

Délai de prise en charge :

L'administration de l'antibioprophylaxie est urgente. Elle doit être débutée dans les 24–48 heures suivant le diagnostic, et au plus tard dans les 10 jours après le dernier contact avec le cas index.

L'antibioprophylaxie procure une protection immédiate et concerne tous les sujets contacts identifiés, quel que soit leur statut vaccinal.

L'antibiotique de référence est la rifampicine per os pendant 2 jours :

Il faut prévenir les femmes en âge de procréer de la diminution d'efficacité des contraceptifs oraux et de la nécessité d'utiliser une contraception mécanique pendant la durée du traitement et la semaine qui suit.

La rifampicine peut être administrée chez une femme enceinte ; il faut penser à supplémenter le nouveau-né en vitamine K si le traitement survient dans les 4 jours précédant l'accouchement. En cas de contre-indication et/ou de résistance à la rifampicine, on peut utiliser la Ceftriaxone, ou la ciprofloxacine orale en dose unique.

2. Pneumocoque :

Pas d'isolement ni d'antibioprophylaxie.

Vaccination :

Le vaccin conjugué supprime le portage chez l'enfant, ce qui diminue le risque de méningite.

Antibioprophylaxie au long cours par pénicilline chez les splénectomisés.

Rechercher et traiter les facteurs favorisants (prévention secondaire) :

- Bilan ORL
- Réaliser systématiquement une électrophorèse des protéines plasmatiques (recherche de myélome, d'hypogammaglobulinémie), un dépistage du VIH.
- Recherche d'une brèche ostéodurale à l'imagerie (TDM en coupes millimétriques axiales et frontales avec fenêtres osseuses) si :
 - À l'interrogatoire : antécédent de traumatisme crânien important, surtout si récent, récurrence de méningite bactérienne, antécédents

d'interventions neurochirurgicale / hypophyse / certaines interventions ORL

- À l'examen physique : otorrhée ou rhinorrhée chronique de LCS : claire, unilatérale, favorisée par antéflexion de la tête, de même teneur en glucose que le plasma.

ix. Suivi :

Un suivi de tous les patients au décours d'une méningite bactérienne se doit d'être mis en œuvre (Grade C)[27].

La British Infection Society a émis plusieurs recommandations concernant le suivi des patients après leur sortie de l'hôpital dans sa conférence de consensus de 1999[61].

- Ils conseillent de confier les patients sans séquelles à leurs médecins traitants à la sortie de l'hôpital
- Les patients doivent être informés que des céphalées et une asthénie peuvent persister pendant plusieurs mois après l'épisode aigu
- Un examen audiométrique doit être réalisé en cas de baisse de l'audition
- Une consultation neurologique doit être prévue en externe si un déficit neurologique latéralisé ou des troubles de la conscience surviennent

En France, la 17e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse préconise avant la sortie de l'hôpital ou au plus tard dans les 15 jours après la fin du traitement un examen clinique neurologique et un test auditif ainsi que la recherche de facteurs favorisants (maladie chronique ou immunitaire)[15].

En cas d'hypoacousie profonde, il faut adresser le patient en consultation ORL afin de rechercher une ossification cochléaire débutante. Cette conférence recommande également de recourir à un avis spécialisé pour discuter les explorations immunologiques en cas d'antécédent d'infections bactériennes sévères, de méningites récidivantes ou d'infections à germes inhabituels. Enfin, la recherche de pathologies prédisposant telles que du diabète, un éthyisme

chronique, un cancer, une cirrhose, une hémopathie, une infection par le VIH devrait être systématiquement faite[27].

Un mois après la sortie de l'hôpital, la 17e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse préconise un examen neurologique et la recherche d'une hypoacousie. Si un traitement antiépileptique a été initié à la phase aiguë et qu'aucune nouvelle crise n'est survenue, un EEG doit être pratiqué afin d'interrompre le traitement antiépileptique[27].

A un an de la méningite, la 17e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse insiste sur le fait d'évaluer cliniquement l'audition, l'apparition de séquelles cognitives ou d'un syndrome dépressif. Elle recommande d'améliorer le dépistage et la prise en charge des séquelles tardives et notamment des troubles de l'audition[27].

Discussion de Nos Résultats

A travers ce travail nous avons évalué l'impact de l'utilisation de la technologie FilmArray dans le processus de prise en charge d'une méningite au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech par rapport aux autres méthodes conventionnelles à savoir (examen direct + culture et PCR classique). Ce travail a permis une première approche d'évaluation des nouvelles techniques disponibles en microbiologie et biologie moléculaire.

I. Intérêt de la Plateforme Filmarray Méningitis/Encephalitis dans les infections méningées :

La méningite est l'inflammation des membranes et du liquide céphalo-rachidien respectivement la moelle épinière et le cerveau. En l'absence d'une prise en charge rapide, la méningite est à l'origine de graves complications neurologiques ou de décès en l'espace de quelques heures suivant sa contraction.

La technologie de FilmArrayMC ME Panel (Méningite/Encephalite) (FMEP) permet d'identifier un large spectre de microorganismes associés à ces affections, à l'instar de bactéries, de virus et de levures, dans un temps plus bref que les méthodes classiques, en effet le temps écoulé jusqu'au diagnostic était estimé à 3 heures pour une analyse par FMEP et à 13,3 heures lorsque les méthodes conventionnelles étaient employées.

Pour les cliniciens, le faible volume de prélèvement nécessaire (200 µL) pour la réalisation du test est appréciable [69] [70]

Le nombre de cibles détectées avec BIOFIRE® FILMARRAY® est aussi beaucoup plus important.

En effet la plateforme permet de détecter 14 pathogènes simultanément et en un seul test et prélèvement : [71]

Bactéries:

§ Escherichia coli K1
§ Haemophilus influenzae
§ Listeria monocytogenes
§ Neisseria meningitidis
§ Streptococcus agalactiae
§ Streptococcus pneumoniae
Virus :
§ Cytomégalovirus(CMV)
§ Entérovirus
§ Herpès simplex virus1 (HSV-1)
§ Herpès simplex virus2 (HSV-2)
§ Virus de l'herpès humain de type 6 (VHH-6)
§ Le virus varicelle-zona
§ Paréchovirus humain
Levure :
§ Cryptococcus neoformans/gattii

La plateforme Filmarray Meningitis/Encephalitis Panel permet de fusionner plusieurs méthodes différentes en un seul test qui étaient auparavant réalisés par plusieurs Plateforme à savoir :

- o TAAN Virus Herpès simplex de type 1 ou 2 (Simplex) pour la détection des virus HST 1 et 2
- o VZV PCR Altona® pour la détection du virus zona varicelle
- o Entérovirus TAAN utilisé pour la détection des entérovirus
- o Multiplex 5 (S. pneumoniae, S. agalactiae, L. monocytogenes, H. influenzae type b) pour les méningites bactériennes.
- o Cryptococcus neoformans/gattii qui ne se fait que par sérologie sanguine
- o CMV Qiagen® qui permet de détecter le cytomégalovirus

Tableau XXIV : Sensibilité et spécificité de la technologie FilmArray pour les différents pathogènes

	Sensibilité %	Spécificité %
N meningitidis	100	100
E Coli K1	100	98.9
H influenzae	100	100
S agalactiae	100	100
S pneumoniae	100	99.5
L monocytogenes	-	100
Entérovirus	100	100
HSV 1	100	99.5
HSV 2	100	100
VZV	100	100
CMV	57.9	100
HHV6	91.5	99.5
C neoformans	76.9	100

II. Intérêt de l'approche syndromique pour le clinicien :

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.[72]

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 3 heures pour une analyse par FMEP et à 13,3 heures lorsque les méthodes conventionnelles sont employées [73]

III. Épidémiologie :

1. Age :

La majorité de nos patients étaient âgés de moins de 1 an avec un taux de 54%, ceci rejoint les études faites en France 2009, en Algérie 2014 et en Tunisie 2001 où la tranche d'âge la plus représentée et celle entre 1 mois et 1 an.

Vient ensuite les enfants entre 1 à 5 ans où ils représentaient 36% des patients avec suspicion de méningite, de même, dans les études faites en France, en Algérie et en Tunisie cette tranche d'âge venait en deuxième position.

La tranche d'âge entre 5 et 15 ans ne représentait que 10% de nos patients, ce taux rejoint celui de l'étude faite en Tunisie en 2001, Tandis qu'en France et en Algérie cette tranche d'âge ne représentait respectivement que 3,5% et 4,17%

Tableau XXV : Répartition des méningites selon l'âge

Age	< 1 an	1 à 5 ans	5 à 15 ans
Notre Étude	54%	36%	10%
France (2009) [74]	50%	46,5%	3,5%
Algérie (2014)	58.33%	37.5%	4.17%
Tunisie (2001) [75]	63%	25%	12%

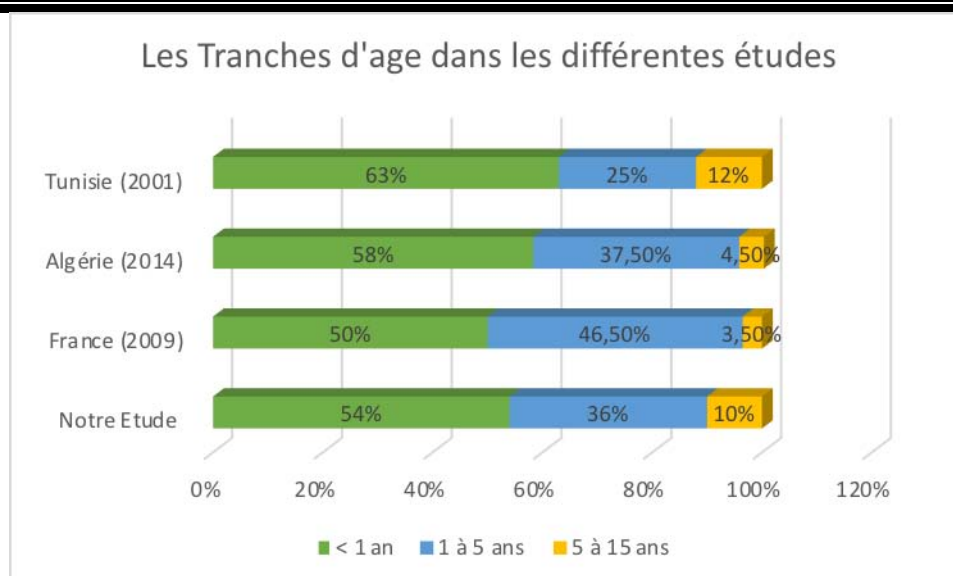


Figure 30 : Répartition des méningites selon l'âge

2. Sexe :

Une nette pré dominance masculine est observ ée dans notre é tude (71%). Cette notion , mal expliqu é e, est retrouv é e dans la plupart des études . En France, plus de 66% des mé ningites est diagnostiquée chez le garçon c'est le cas aussi pour le Ghana avec un taux de 68%, le Dakar (67%) et plus de 59% en Thaï lande [76][77][78][79][80][81]

Tableau XXVI : répartition des méningites selon le sexe

	Sexe Masculin	Sexe Féminin
Notre Étude	71%	29%
Ghana	68%	32%
Dakar	67%	33%
France	66,77%	33,33%
Espagne	61,60%	38,40%
Sigapour	54%	46%
Thailand	59%	41%
Brésil	55%	45%
Sri lanka	59%	41%

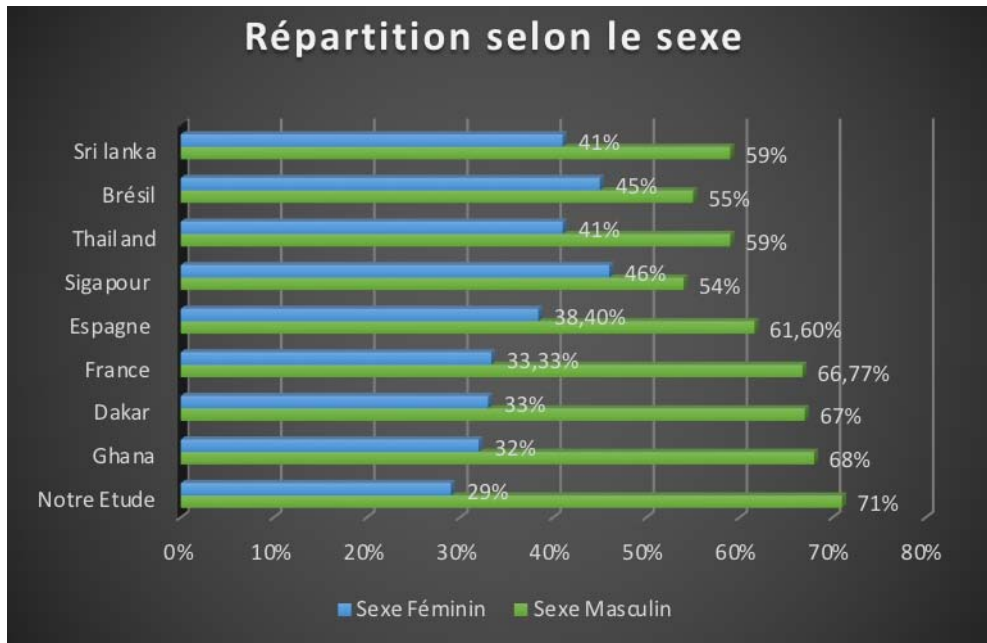


Figure 31 : Répartition des méningites selon le sexe dans les différentes études

3. Vaccination :

Durant notre étude nous avons constaté un taux de vaccination de 91% pour le Pneumocoque et l'Haemophilus, ce taux de vaccination rejoint les taux constatés dans l'étude faite au *Chu de Lille en 2012* [82], au *Chu Mohamed VI de Marrakech en 2018* [83] et l'étude faite par *N.Dash et al. en 2007* [84] aux Émirats arabes avec respectivement un taux de 91%, 95% et 92%.

3% de nos patients étaient soit incomplètement vaccinés ou non vaccinés, le même taux était constaté dans l'étude faite à Marrakech en 2018 et aux Émirats arabes en 2007. Tandis que seulement 1% des patients étaient non vaccinés dans l'étude de Lille 2012.

Le taux de vaccination pour le méningocoque varie d'une étude à l'autre, en effet le taux de vaccination dans notre étude était de 6%, alors qu'il n'était que de 1% dans l'étude faite au Chu de Marrakech en 2018, le Chu de Lille avait un taux plus élevé avec 8% , tandis que le même taux de notre étude était constaté aux Émirats unis à savoir 6% des patients.

Tableau XXVII : Taux de vaccination dans les différentes études.

	PNO+MNO+Hib	PNO+Hib	Aucune
Notre Étude	6%	91%	3%
CHU Mohamed VI Marrakech 2018	1%	95%	4%
CHU de Lille 2012	8%	91%	1%
N.Dash et al. 2007	5%	92%	3%

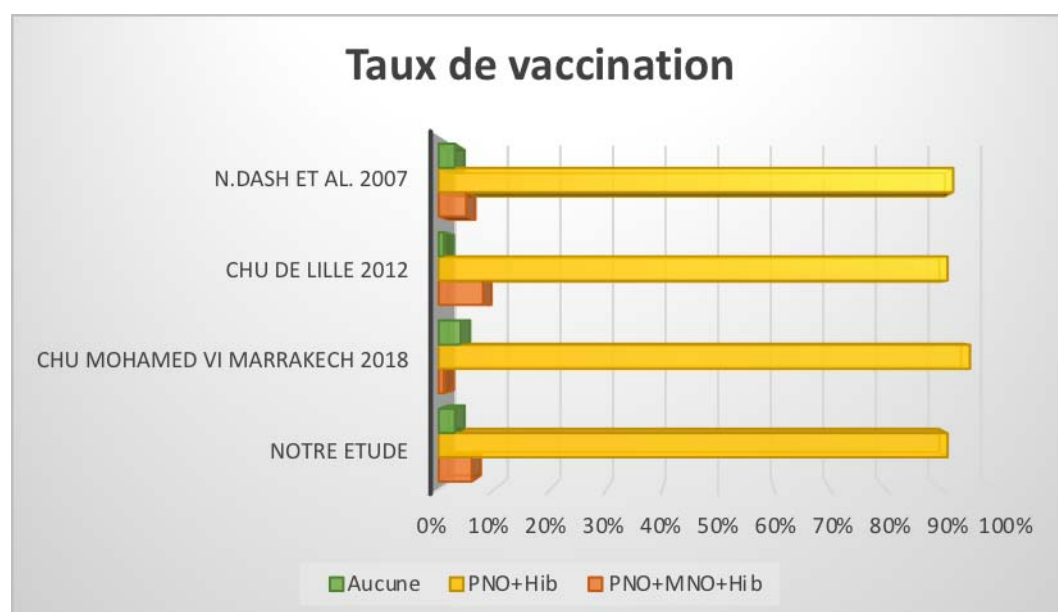


Figure 32 : Taux de vaccination dans les différentes études.

4. Signes cliniques.

Dans notre étude le signe le plus fréquemment retrouvé était la Fièvre avec un taux de 89%, ceci rejoint une étude faite en Algérie en 2014 [85] 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. Mais la Fièvre ne représentait que 72% dans une étude faite en France en 2012.[82]

La triade diagnostic n'était présente que dans 42% des cas dans notre étude , ceci rejoint les données de la littérature , en effet ce même taux est retrouvé dans l'étude faite en France. En Algérie ce taux ne dépasse pas les 40% de même que dans l'étude de van de beek et al.

85% des patients de notre étude avaient en moins deux symptômes de la triade, ce même taux est retrouvé dans l'étude faite en Algérie avec un taux 83%, en France par contre ce taux n'a pas dépassé 73% , ce taux était encore plus important dans l'étude faite par *Van de beek et al.*, en effet il était de 95%

Nous avons constaté que 5% des patients seulement avaient des trouble de conscience (Glasgow < 11) contre 14% des patients en Algérie, 12% des cas dans l'étude de Van de beek et al. Et 25% des cas en France .

Tableau XXVIII : Répartition des signes Cliniques selon les études de la littérature

	Fièvre	Syndrome méningé	Triade	Trouble de conscience	Purpura
Notre Étude	89%	60%	42%	5%	2,50%
Algérie 2014	85%	54%	40%	14%	7%
France 2012	72%	52%	43%	25%	3%
Van de Beek et al.	84%	55%	40%	12%	5%

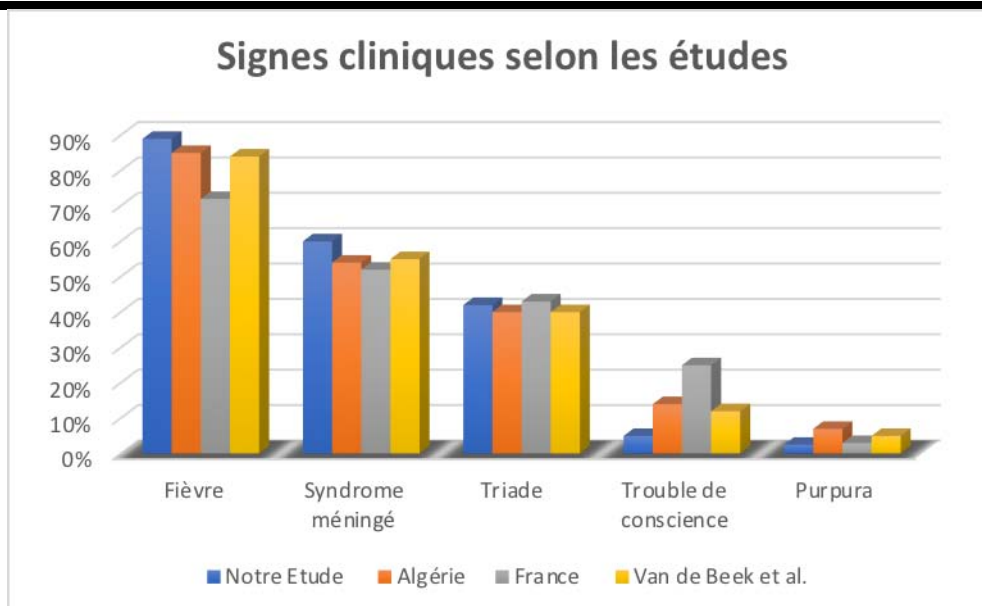


Figure 33 : Répartition des signes cliniques selon les études de la littérature.

IV. Détection des pathogènes

1. Prévalence des pathogènes responsable d'infection méningé

1.1. Bactéries :

o Pneumocoque et méningocoque :

Dans notre étude les pathogènes les plus fréquents sont *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis* (70% des cas)

Ce même taux de positivité a été remarqué dans l'étude de *Van De beek et al* [86] avec un taux de 80%

Dans une étude faite à l'hôpital d'enfant de Rabat entre 2009 et 2013 un taux de similaire à notre étude a été constaté [87]

Le même taux était le résultat retrouvé aux CHU Mohamed VI de Marrakech en 2010 [88]

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

	Répartition du pneumocoque et méningocoque
Notre Étude	70%
Van de beek et al.	80%
Hôpital des enfants de Rabat	70%
Chu Mohamed VI	71%
France 2012	66%

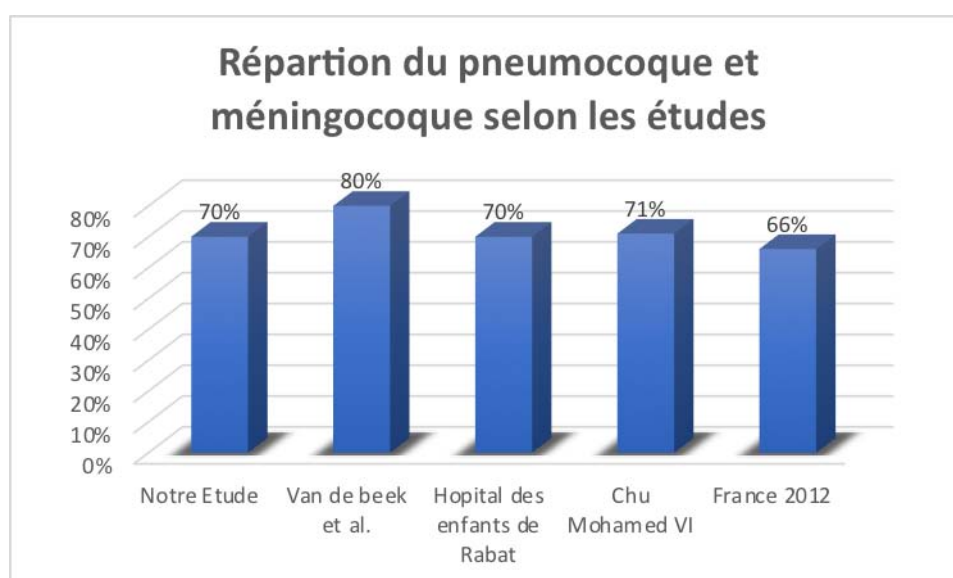


Figure 34 : Taux de positivité du méningocoque et pneumocoque selon les études.

o Haemophilus

L'incidence de l'Haemophilus a diminuée par l'introduction de la vaccination obligatoire

Cependant dans notre étude 5 cas ont été positif pour ce pathogène ce qui représente un taux de 13%

Le même taux a été constaté dans l'étude faite au CHU Mohamed VI en 2010, soit 19.5 % [88]

Dans l'étude réalisée dans l'hôpital des enfants à Rabat entre 2009 et 2013 un taux de seulement 10% été retrouvé [87]

Une étude d'actualisation des données épidémiologiques réalisée en France en 2009, L'*Haemophilus* représenté seulement 3.5% dans pathogènes responsable de la méningite bactérienne.[89]

Par contre en Mozambique en 2007, l'*Haemophilus* représenté 33% des méningites bactérienne

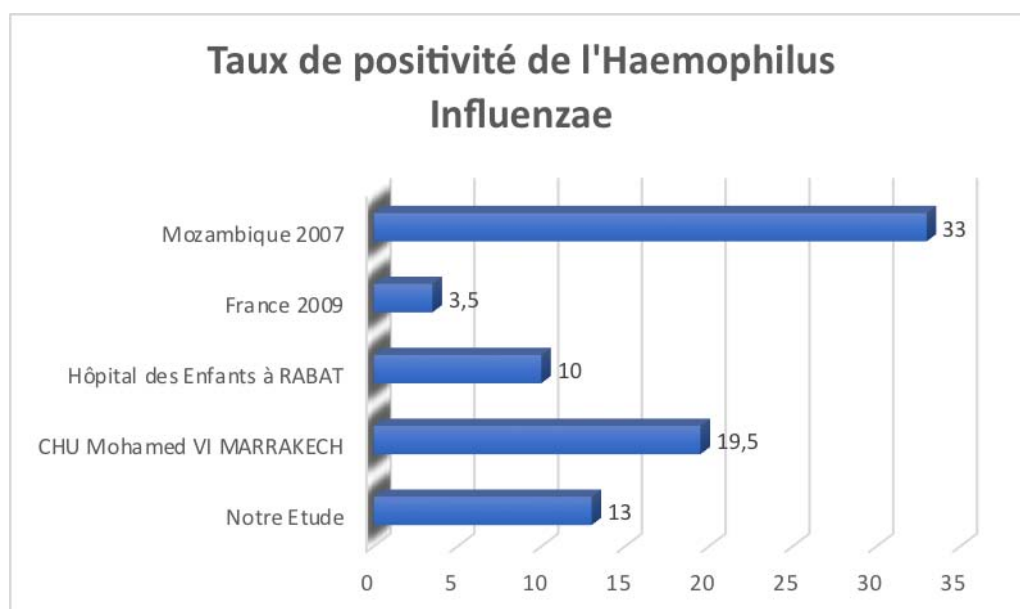


Figure 35 : Taux de positivité de l'Haemophilus selon les études

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%.

1.2. Virus :

Dans notre étude l'entérovirus était le virus le plus détecté avec le Cytomégalovirus (CMV), en effet ils représentaient chacun 28% des virus détecté. L'HSV-1, le VZV et le HHV 6 représentaient 14% pour chacun d'entre eux.

Dans les deux études de F *Frantzidou et al* [90] et celle de L *Kupila et al* [91] les méningites virales sont les plus fréquentes,

Les entérovirus représentés (22% pour l'étude de Frantzidou et 26% pour celle de Kupilla)

Les virus de l'herpès (HSV) (HSV-2 et HSV-1 représentés 15% pour Frantzidou et 17% pour Kupilla

VZV (varicella-zoster virus)) représenté 9% pour Frantzidou et 11% pour Kupila
Notre étude rejoint les deux études précédemment citées.

Tableau XXX : Taux de positivité des virus selon les études

	Entérovirus	VZV	HSV1 / HSV-2
Notre Étude	28%	14%	14%
F Frantzidou et al	22%	9%	15%
L Kupila et al	26%	11%	17%

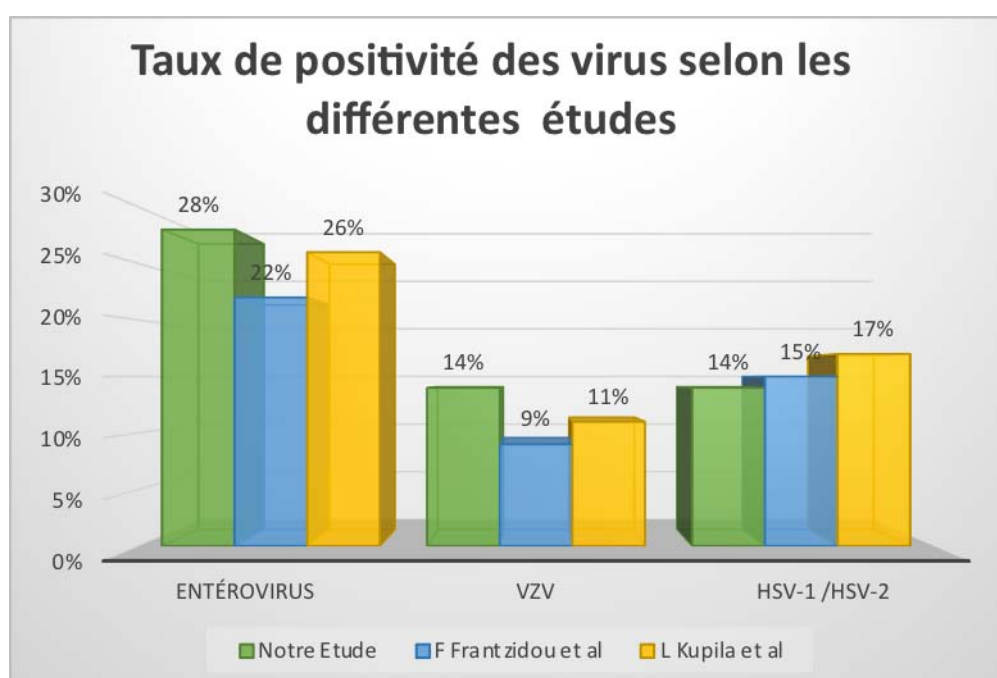


Figure 36 : Taux de positivité des virus selon les études

V. Sensibilité de la plateforme Filmarray Meningitis en comparaison avec les autres méthodes :

1. Bactéries :

Le processus de validation est composé de différentes analyses de LCR simulé contenant deux souches de pneumocoques et d'Haemophilus influenzae entre autres agents pathogènes

La comparaison a été faite entre FMEP et PCR TAAN du CHU Sainte-Justine Canada.[92]

Tableau XXXI : Analyse du liquide céphalo-rachidien simulé avec des agents pathogènes bactériens

Dilution (CFU/ml)	S.pneumoniae		N.meningitidis		H.Influenzae	
	FMEP	HSJ	FMEP	HSJ	FMEP	HSJ
1000	Pos 2/2	Pos 2/2			Pos 2/2	Pos 2/2
100	Pos 1/2	Neg 2/2	Pos 2/2	Pos 2/2	Pos 1/2	Pos 2/2
10	Nég 2/2	Neg 2/2	Neg 2/2	Pos 1/2	Neg 2/2	Pos 1/2

2. Virus :

Des échantillons cliniques de LCR du CHU Sainte-Justine ont été dilués et quantifiés, ensuite testés en un exemplaire grâce à la trousse FilmArrayMC (ME) Panel et comparés aux résultats obtenus au CHU Sainte-Justine

Tableau XXXII : limite de détection du Filmarray pour différents virus comparé au PCR du CHU sainte Justine

Agent pathogène	Échantillons	Concentration	HSJ	FMEP
HSV -1	1	7,08x10 ⁴ c/ml	POS	
	2	7,08x10 ³ c/ml	POS	
	3	708 c/ml	POS	POS
	4	70,8 c/ml	Nég	POS
	5	7,08 c/ml	Nég	Nég
	6	0,708 c/ml	Nég	
HSV-2	1	3,24 x 10 ⁴ c/ml	POS	
	2	3,24 x 10 ³ c/ml	POS	
	3	324 c/ml	POS	POS
	4	32,4 c/ml	Nég	POS
	5	3,24 c/ml	Nég	Nég
	6	0,324 c/ml	Nég	
	7	0,0324 c/ml	Nég	
CMV	1	2,59*10 ⁴ C/ml	POS	
	2	2,59*10 ³ C/ml	POS	POS
	3	259 C/ml	POS	Nég
	4	25,9 C/ml	POS	Nég
	5	2,59 C/ml	Nég	
	6	0,259 C/ml	Nég	
	7	0,0259 C/ml	Nég	
VZV	1	5,73*10 ⁴ C/ml	Pos	
	2	5,73*10 ³ C/ml	Pos	
	3	573 C/ml	Pos	
	4	57,3 C/ml	Pos	
	5	5,73 C/ml	Pos	POS
	6	0,573 C/ml	Nég	POS
	7	0,0573 C/ml	Nég	Nég
Paréchovirus	1	1 / 10	POS	
	2	1 / 100	POS	
	3	1 / 10 ³	POS	
	4	1 / 10 ⁴	POS	POS

III. Concordance du panel FILMARRAY/MENINGITIS avec les autres méthodes:

Dans une étude rétrospective menée auprès d'une population pédiatrique, Messacar et ses collaborateurs [2016] incluent 138 enfants .

Le test conventionnel (TC) consistait en une culture bactérienne dans un milieu solide ou liquide , accompagné e par des tests biochimiques ou la spectrométrie de masse pour identifier les différents germes[95]

Sur un total de 138 échantillons de LCR, 45 (33 %) avaient été rapportés positifs par un test clinique conventionnel et 43 (31 %) par le FMEP , résultant en une concordance de 96 %.

D'autre part, Arora et ses collaborateurs [2017] ont comparés l'analyse de 62 échantillons de LCR d'enfants âgés de 0 à 3 mois avec suspicion de méningite par FMEP , à celle effectuée par les cultures conventionnelles (Les cultures de LCR étaient effectuées en utilisant un milieu de culture standard. Les bactéries détectées étaient identifiées par des méthodes biochimiques standards et par l'analyse des phénotypes de LCR.

La détection de Streptococcus agalactiae a été rapportée chez 5 enfants, aussi bien en utilisant la culture conventionnelle que le FMEP . 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 FMEP, ce qui n'était pas le cas pour les cultures conventionnelles[96]. Une autre étude[97] rétrospective a été réalisée à l'AP -HP en 2016 en coopération entre les hôpitaux Saint Louis , Saint Joseph , Lariboisière et Bichat. 200 LCS (liquide cébro-spinal) congelés ont été testés avec le panel Méningite- Encéphalite BIOFIRE® FILMARRAY®. Les résultats obtenus ont été comparés avec ceux des techniques de routine (Gram, culture et PCR). Les discordances ont été vérifiées à l'aide d'une troisième méthode

- Pour les échantillons positifs en virus, ils ont observés 100 % de concordance, à l'exception des virus l'HHV6 et CMV sur des charges virales faibles , toutes inférieures au seuil de détection du Méningite – Encéphalite BIOFIRE® FILMARRAY®.

- Pour les Bactéries (sauf *Listeria* qui n'a pas été testée), ils ont obtenus 100 % de concordance.
- Pour les cryptocoques, ils ont observés 100 % de concordance quand il s'agissait de dépistage et quelques discordances liées aux traitements
- En résumé, les résultats de cette étude ont montré une sensibilité globale de 89,5%, une spécificité globale de 99,7 % et une concordance avec un kappa de 0,88.

L'évaluation prospective réalisée à Bichat Claude Bernard entre janvier et septembre 2017 [48] concorde avec les résultats des études citées auparavant ;

- En termes de concordance avec les techniques standard, ils ont obtenus 99,8 % pour l'Herpès 1 (HSV1), 100 % pour l'Herpès 2 (HSV2), 99,6 % pour l'Entérovirus (EV), 99,5 % pour la Varicelle (VZV), 99,7 % pour le CMV.
- Pour les Bactéries, sur 353 LCS testés en parallèle avec les méthodes standard, ils ont observés une concordance avec BIOFIRE® FILMARRAY® de 99,4 %. 6 prélèvements ont été trouvés positifs en BIOFIRE® FILMARRAY® dont 4 n'ont pas été confirmés par les techniques standard
- Enfin, pour les cryptocoques, sur 85 LCS testés avec les comparateurs, la concordance a été de 98,7 %. 1 positif en BIOFIRE® FILMARRAY® n'a pas été confirmé avec les techniques standard pour *C. neoformans*.

Une autre étude réalisée par Graf et al en États unis sur une population pédiatrique a conclu en les mêmes valeurs de concordance. 95% de concordance pour les virus et 100% de concordance pour les bactéries soit un total de 96% de concordance.

Leber et ses collaborateurs ont comparés en 2016 la sensibilité, la spécificité et les pourcentages de concordance positifs et négatifs entre le FMEP et les techniques conventionnelles. [98]

La comparaison entre le FMEP et la culture a révélé une sensibilité de 100 % pour la détection d'*E. coli* K1 et de *S. pneumoniae* aussi bien dans les échantillons frais que dans ceux qui avaient été préalablement congelés à -70°C pendant 7 jours avant le prélèvement [98].

Une sensibilité de 100 % a été rapportée chez 9 des 14 agents pathogènes testés : *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*,

Apport de l'analyse syndromique par PCR dans le diagnostic des méningites à Marrakech

cytomégalovirus, virus herpès simplex type 1 et 2, parvovirus humain, virus varicelle-zona, *Cryptococcus gattii*.

La spécificité quant à elle variait de 97,4 % à 100 % aussi bien entre les échantillons frais que congelés. Le pourcentage de concordance positif en comparaison à une PCR avec séquençage bidirectionnel était de 95,7 % [IC95 % : 85,5 à 98,8] pour les entérovirus et de 85,7 % pour le virus humain de l'herpès de type 6[98].

Une différence de 3,4 % était observée chez les spécimens frais et congelés du virus humain de l'herpès de type 6. D'autre part, le pourcentage de concordance négatif variait entre 99,0 et 100 % pour tous les organismes détectés, et ce, indépendamment de l'état frais ou congelé de l'échantillon.

Ces études concordent avec notre étude, en effet nous avons atteint un taux de concordance pour les bactéries de 98% entre le Panel Filmarray Meningitidis/Encephalitis et les méthodes conventionnelles (culture et PCR classique).

Tableau XXXIII : Taux de concordance entre les différentes études.

	Notre Étude	Messacar et al. 2016	Arora et al. 2017	AP-HP 2016	Bichat 2017	Graf	Leber
Bactéries	98	98	99	100	99.4	100	100
Virus	/	99	99	100	99.5	95	96
Parasites	/	/	100	100	98	/	100

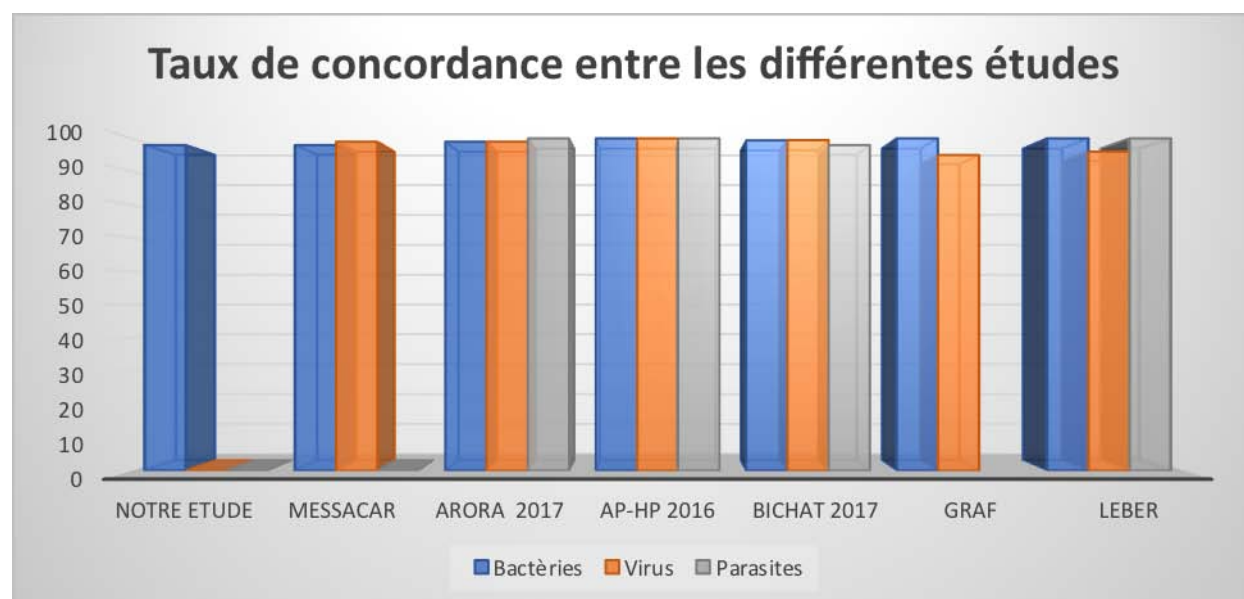


Figure 37 : Taux de concordance en pourcentage selon les études.

VI. Utilisation du FilmArrayMC ME Panel sur des échantillons de LCR testés négatifs par d'autres techniques

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 FMEP[99]. Quatre des vingt échantillons de LCR évalués entérovirus négatifs par PCR en temps réel avaient été rapportés positifs par FMEP. 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.[99]

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

Nombre de Patients	PCR en Temps Réels – HSV 1 et 2	PCR en Temps Réel PAN-EV	Coloration GRAM et Culture Bactérienne	FMEP
13	Négatif	Négatif	Négatif	Aucune Détection
4	Négatif	Négatif	Négatif	EV
3	Négatif	négatif	négatif	HHV-6

D'autre part dans l'étude de Aurora et al. L'analyse par culture é tait négative chez 57 enfants tandis que 4 d'entre eux avaient un ré sultat positif par FMEP. Chez les quatre cas positifs au FMEP, le *Streptococcus agalactiae* é tait détecté dans deux cas et l'*Escherichia coli* K1 dans les deux autres.[96]

De même dans notre étude nous avons détecté 5 pathogènes qui n'étaient pas détectés par les autres méthodes. Chez les 5 cas détectés , le pneumocoque é tait détecté 2 fois, le méningocoque 2 fois et l'*Haemophilus* une seule fois.

Tableau XXXV : Pathogènes détectés par Filmarray dans notre études non détectés par culture .

Nombre de patients	Culture	PCR Classique	Filmarray
2	Négatif	Négatif	Pneumocoque
2	Négatif	Négatif	Méningocoque
1	Négatif	Négatif	<i>Haemophilus influenzae</i>

VII. Avantages attendus du Panel BIOFIRE® FILMARRAY® Méningitis/Encephalitis :

1. Temps nécessaire pour le diagnostic entre Filmarray et méthodes conventionnelles

Dans l'étude *Messacar et al 2016*, le temps écoulé jusqu'au diagnostic , é valué comme le temps à partir de la réception de l'échantillon de LCR jusqu'à l'identification des microorganismes , é tait estimé à 3 h dont 2 h pour le transport de l'échantillon et 1 h pour son analyse à l'aide du FMEP . Par ailleurs , pour la détection d'agents pathogènes par méthode conventionnelle , le temps écoulé jusqu'au diagnostic de 13,3 h é tait significativement plus élevé qu'en utilisant le FMEP ($p < 0,001$)[95]

Une autre étude menée par *le Dr Nadira Houhou du CHU Bichat Claude Bernard à Paris* a constaté que le délai de rendu des résultats antérieurement de 19h à 5 jours

Apport de l'analyse syndromique par PCR dans le diagnostic des méningites à Marrakech

avec les méthodes standard , est maintenant compris entre 1h25 et 48h avec BIOFIRE® FILMARRAY® (Le temps d'analyse avec Méningite –Encéphalite BIOFIRE® FILMARRAY® : 65 min) [48]

Une autre étude faite par *le centre d'éducation et recherche et le laboratoire de microbiologie de barie canada* [100] a constaté la réduction de la durée d'hospitalisation des malades de 1,5 jours comparativement si le diagnostic était fait seulement par méthodes conventionnelles.[101]

S.Radmard et al. Ont comparés en 2018 à l'université Médicale de Irvin Colombie le temps nécessaire pour le diagnostic d'une méningite entre les méthodes conventionnelles et le panel BioFire FilmArray Méningite/Encéphalite. Ils ont constaté un temps médian nécessaire de 27h pour les méthodes de routine contre seulement une médiane de 1h30 min pour le FMEP[102]

Dans notre étude nous avons mesuré les délais de rendu de résultat par FilmArray®. Le délai médian mesuré était de : 5h 10 min pour le panel Meningitidis/Encephalitis FilmArray® contre 42h pour les méthodes conventionnelles.

Tableau XXXVI : Temps nécessaire pour le diagnostic d'une méningite pour les différentes méthodes

	Notre Étude	CHU Bicha	Barie Canada	Messacar 2016	Sara 2018
Méthodes conventionnelles	42h	36h	24h	28h	27h
Panel FMEP	5h	3h	2h25min	3h	1,5h

Temps nécessaire pour le diagnostic d'une méningite pour les deux méthodes en heures

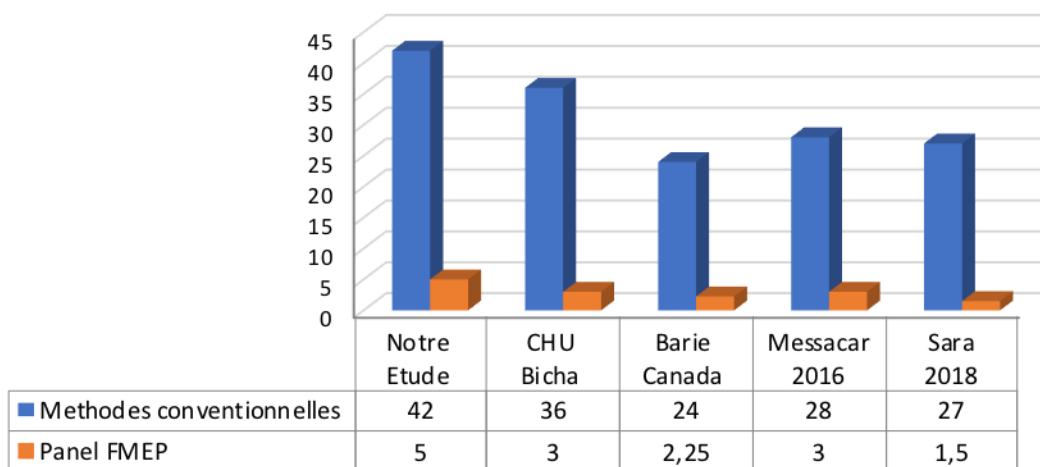


Figure 38 : Comparaison du temps nécessaire pour le diagnostic d'une méningite entre Le filmArray et les méthodes conventionnelles

Parcours d'un prélèvements de LCR réalisé à l'hôpital Bichat Claude Bernard à Paris, avant et après introduction du Panel Filmarray Meningitis/Encephalitis. [103]

Avant l'introduction du Panel FMEP

Ponction lombaire

	Biochimie	Protéïnorachie	Quelques heures
		glycorachie	
		lactates	
	Bactériologie	Examen direct	Quelques heures
		cytologie	
		ag pneumocoque	
		culture	24 à 48 heures
		PCR	0,5 à 2 jours
		Méningocoque	
		pneumocoque	
	Virologie	PCR	
		HSV-1 /2, VZV	24 h
		EV	Quelques heures

Après l'introduction du Panel FMEP

Ponction lombaire			
	Biochimie	Protéinorachie	Quelques heures
		glycorachie	
		lactates	
	Bactériologie	Examen direct	Quelques heures
		cytologie	
		ag pneumocoque	
		culture	24 à 48 heures
Avec Filmarray ME		PCR	0,5 à 2 jours
		Méningocoque	
		pneumocoque	
		Listéria, strepto B, E.coli	
Diagnostic étiologique avancé d'au moins 3 jours	Virologie	PCR	
		HSV-1/2, VZV	24 heures
		EV	Quelques heures
		CMV, HHV-6	

Quelques heures

2. Coût du panel FMEP en comparaison avec les autres méthodes :

Une étude [103] réalisé par l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) [104] a comparé le prix total nécessaire pour le diagnostic d'une méningite entre les méthodes conventionnelles et le Panel Filmarray Meningitis/Encephalitis.

Tableau XXXVII :coût des différents méthodes Filmarray et méthodes classiques

	Analyse	Coût(€ hors taxe)
FilmArray		139
Virologie		
	PCR HSV1 /HSV2 /VZV	37,7
	PCR CMV	20
	PCR Entérovirus	58,33
	PCR HHV-6	24,35
	Total	140,45
Bactériologie		
	identification spectro de masse	1,18
	antigène pneumocoque	27
	PCR Méningo/Pneumo	36,79
	Total	65
Parasitologie		
	Direct, culture et antigénémie	12,48
Total technique standard		218

3. Rationaliser la prescription des antibiotiques :

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.

L'étude de *M.cailleaux et ses collaborateurs en 2018 en France* [105] est une étude prospective sur 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.

VIII. Les limites du Panel BIOFIRE® FILMARRAY® Méningitis/Encephalitis :

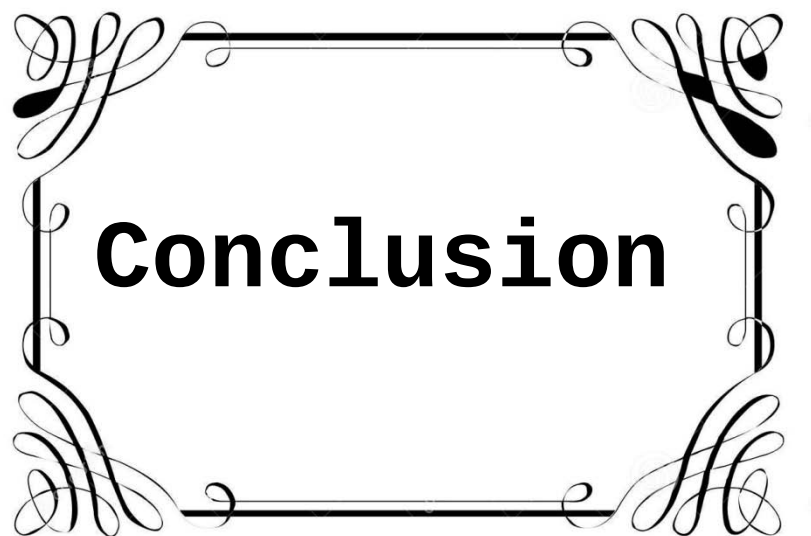
L'analyse comparatif entre le panel Filmarray M/E et les autres méthodes a permis l'identification de quelques limites de son utilisation.

Parmi ces limites qui sont peu nombreuse on peut citer :

- La non détection des pathogènes non inclus dans le panel
- Impossibilité de savoir la sensibilité du pathogène détecté aux antibiotique et le degré de sa résistance
- La non détection de certains virus en deçà d'un seuil de dilution

Cependant le panel Filmarray Meningitis/Encephalitis reste très sensible pour la majorité des pathogènes responsables des infections méningées, mais ne peut remplacer la culture.

En effet les deux méthodes doivent être réalisés en synergie car ce sont deux méthodes complémentaires.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical flourishes at each corner. Inside the frame, the word "Conclusion" is written in a bold, black, sans-serif font.

Conclusion

La méningite est l'inflammation des membranes et du liquide protéogéant respectivement la moelle épinière et le cerveau. En l'absence d'une prise en charge rapide, la méningite est à l'origine de graves complications neurologiques ou de décès en l'espace de quelques heures suivant sa contraction.

Notre travail a été réalisé sur 178 prélèvements de LCR provenant de patients admis aux différents services de Pédiatrie de l'hôpital Mère-Enfant du CHU Mohamed VI de Marrakech entre avril 2019 et Décembre 2019 et a permis une étude comparative entre les méthodes conventionnelles et le Panel BioFire Filmarray Meningitis/Encephalitis.

Cette étude a permis de mettre en évidence de nombreux avantages liés au diagnostic des Méningites par approche syndromique en utilisant le Filmarray.

□ Sensibilité analytiques élevées :

- Recherche des principaux pathogènes responsables des méningites, dont certains ne sont pas détectables par les techniques conventionnelles du laboratoire.
- Apport d'une assurance au clinicien dans son diagnostic

□ L'approche syndromique dans le diagnostic des infections méningées a permis :

- Amélioration du diagnostic étiologique : gain en sensibilité, réduction du délai diagnostique, disponibilité accrue des résultats aux cliniciens
- Meilleure maîtrise du risque infectieux viral (isolement, traitement antiviral)
- Minimiser l'exposition aux antibiotiques et réduire le taux de résistance bactérienne en cas de méningite virale
- Améliorer le parcours de soins

□ Rapidité de l'analyse :

- Amélioration nette des délais de rendu de résultat.
- Instauration rapide d'une antibiothérapie ou des antiviraux.

Cependant , certains paramètres sont à prendre en compte afin d'exploiter au mieux les performances de cette technique :

- Risque de non détection d'un pathogène non ciblé par le Panel
- Non détermination du profil de sensibilité et de résistance des bactéries diagnostiquées
- Seuil de détection élevé pour certains virus par rapport aux autres plateformes de détection
- Coût élevé par rapport aux autres méthodes conventionnelles :
 - Toutefois même si le coût direct de l'analyse est plus élevé que les méthodes de routine, les experts consultés par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux de Canada pour une étude comparative du Filmarray avec les méthodes classiques ont conclu que compte tenu du court temps de réponse attendu, une prise en charge plus rapide des patients pourrait être observée
 - Cela permettrait notamment de réduire les coûts liés à l'admission et à l'hospitalisation des patients de même que ceux liés aux traitements médicamenteux qu'ils pourraient recevoir. Ainsi, les experts sont d'avis que ces réductions de coûts pourraient être plus importantes que les coûts liés à l'introduction du Panel.

Le Panel BioFire Filmarray Meningitis/Encephalitis ne pourra remplacer la culture pour le diagnostic des méningites, mais leur synergie représentera un atout majeur dans le diagnostic rapide et la prise en charge des infections méningées

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "Résumé" is centered within the frame in a bold, black, sans-serif font.

Résumé

RESUME:

Objectif : l'objectif de notre étude est d'évaluer l'apport du panel FilmArray Meningitidis/Encephalitis dans le diagnostic et la prise en charge des méningites infectieuses en milieu hospitalier.

Matériels et méthodes : Ce travail est une étude prospective à visée descriptive, qui a été réalisé sur 178 prélèvements de LCR provenant des patients admis aux différents services de pédiatrie ayant une forte suspicion de méningite. Ce travail est réalisée au sein du laboratoire de microbiologie– virologie et de biologie moléculaire à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech et qui a duré 8 mois de Mai 2019 à Décembre 2019

Résultat :

- Durant cette période d'étude, nous avons pu colliger 178 malades âgés de 1 mois à 14 ans avec une moyenne d'âge de 3 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle entre 1 mois et 1 an.
- Une prédominance masculine a été notée 59% avec un sexe ratio H/F de 1.43.
- Les échantillons documentés durant cette période provenaient en grande partie des urgences pédiatriques (89%) suivi par le service de Pédiatrie A (10%) et la Réanimation Pédiatrique en dernière position avec seulement 1% des patients.
- 91% de nos patients étaient vaccinés pour le Pneumocoque et l'Haemophilus et 3% n'ont reçus aucune vaccination.
- Le tableau clinique est fait de plusieurs symptômes, dominé par la fièvre 92% , suivi par le syndrome méningé 60%. La triade (Fièvre + trouble de conscience/céphalées + Syndrome méningé) n'était retrouvée que dans 42% des cas.
- le taux de positivité dans notre étude était de 19%.
- Dans notre étude nous avons détecté 14 cas de pneumocoque , 13 cas de méningocoque et 5 cas d'Haemophilus influenzae. Dans notre série nous avons détecté 7 méningocoque type B, 1 de type Y, 1 de type C, 1 de type W , 1 de type X et 2 non sérogroupé.
- Nous avons détecté 2 cas d'Entérovirus, 2 cas CMV , 1 cas de VZV et un seul cas de HHV 6 , soit un total de 7 virus détectés.
- Dans notre étude nous avons détecté 19 bactéries par culture sur 178 prélèvements soit 10.6% et 25 par Filmarray sur 178 prélèvements avec un taux de 14.6%. Le pourcentage de concordance entre la culture et le Filmarray était de 96%.

Nous avons détectés 25 bactéries par PCR classique soit 14% avec un taux de concordance de 99%

– Nous avons détecté 3 pneumocoque , 4 méningocoque et 1 Haemophilus dans des prélèvements jugés négatifs par la culture.

–le délai médian de rendu de résultat était de: 5h10 min pour le panel FilmArray® Meningitidis/Encephalitis contre 42h pour les méthodes conventionnelles.

Conclusion :

Les résultats de cette étude montrent que le panel FilmArray Meningitidis/Encephalitis est adapté au diagnostic des Méningites infectieuses, il est presque similaire aux techniques conventionnelles en termes de performances diagnostiques et supérieur au niveau de la rapidité. Au niveau clinique, cette technique apporte un bénéfice en permettant de documenter microbiologiquement la majorité des cas de méningites infectieuses dans un délai très court, permettant l'instauration d'un traitement adapté dans les plus brefs délais. Toutefois, la culture demeure indispensable pour la détection des résistances bactériennes. En effet la détection des gènes de résistance par PCR serait plus adaptée.

Abstract:

Objective: the objective of our study is to assess the contribution of the FilmArray Meningitidis / Encephalitis panel in the diagnosis and management of infectious meningitis in hospitals.

Materials and methods: This work is a prospective study with descriptive aim, which was carried out on 178 CSF samples from patients admitted to the various pediatric departments with a strong suspicion of meningitis. This work is carried out in the microbiology-virology and molecular biology laboratory at the Avicenne Military Hospital in Marrakech and which lasted 8 months from May 2019 to December 2019

Result:

- During this study period, we were able to collect 178 patients aged 1 month to 14 years with an average age of 3 years. The most represented age group was between 1 month and 1 year.
- A male predominance was noted 59% with a sex M / F ratio of 1.43.
- The samples documented during this period came mainly from pediatric emergencies (89%) followed by the Pediatrics A service (10%) and Intensive Pediatric care service came in last position with only 1% of patients.
- 91% of our patients were vaccinated for Pneumococcus and Haemophilus and 3% received no vaccination.
- The clinical symptomatology is made of several symptoms, dominated by fever 92%, followed by meningeal syndrome 60%. The triad (Fever + Altered state of consciousness / headache + Meningeal syndrome) was only found in 42% of the cases.
- the positivity rate in our study was 19%.
- In our study we detected 14 cases of pneumococcus, 13 cases of meningococcus and 5 cases of Haemophilus influenzae. we detected 7 meningococcus type B 1 type Y, 1 type C, 1 type X and 2 were not serogrouped.
- We detected 2 cases of Enterovirus, 2 cases CMV, 1 case of VZV and 1 case of HHV 6, for a total of 7 viruses detected.
- In our study, we detected 19 bacteria by culture on 178 samples or 10.6 % and 25 by Filmarray on 178 samples with a rate of 14.6%. The percentage of agreement between the culture and the Filmarray was 96%. We also detected 24 bacteria with classic PCR. The percentage of agreement was 99%.
- We detected 3 pneumococcus, 4 meningococcus and 1 Haemophilus in samples considered negative by the culture.

–the median time for result rendering was: 5h10 min for the FilmArray® Meningitidis / Encephalitis panel against 42h for conventional methods.

Conclusion: The results of this study show that the FilmArray Meningitidis / Encephalitis panel is suitable for the diagnosis of infectious Meningitis, it is almost similar to conventional techniques in terms of diagnostic performance and superior in terms of speed. At the clinical level, this technique brings a benefit by making it possible to microbiologically document the majority of cases of infectious meningitis within a very short time, allowing the establishment of an adapted treatment as soon as possible. However, culture remains essential for the detection of bacterial resistance. Indeed, the detection of resistance genes by PCR would be more suitable.

ملخص

تشخيص وعلاج التهاب السحايا الجرثومي في الوسط **الهدف**: الهدف من دراستنا هو تقييم اسهام تقنية فيلماري في الاستشفائي

المواد والطرق:

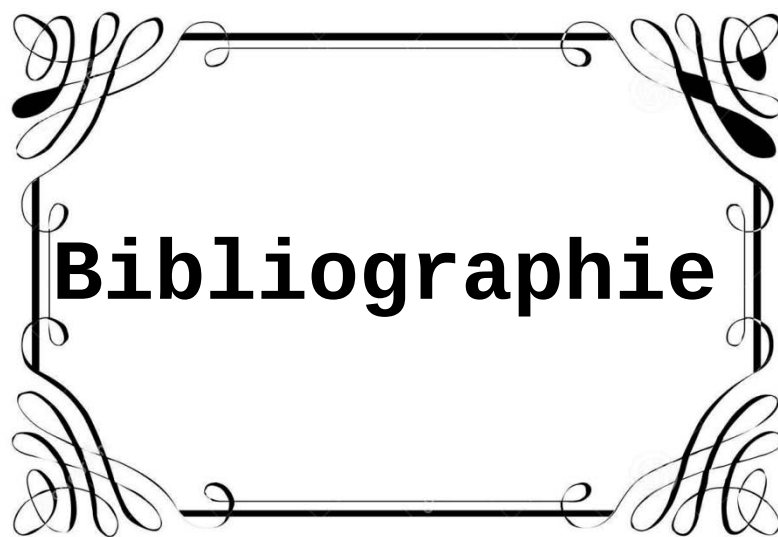
هذا العمل عبارة عن دراسة استطلاعية بهدف وصفي، والتي أجريت على 178 عينة من السائل النخاعي في مختلف اقسام طب الأطفال مع وجود اشتباه قوي بالتهاب السحايا الجرثومي والتي اجريت أ في مختبر علم الأحياء الدقيقة والبيولوجيا الجزيئية بمستشفى ابن سينا العسكري في مراكش. امتد هذا العمل على مدار 07 أشهر، من ماي 2019 إلى دجنبر 2019.

النتائج:

- خلال فترة الدراسة هذه ، تمكنا من جمع 178 مريضاً تتراوح أعمارهم بين شهر واحد و 14 عاماً بمتوسط عمر 3 سنوات .وكانت الفئة العمرية الأكثر تمثيلاً هي ما بين شهر واحد وسنة واحدة.
- لوحظت غلبة للذكور 59 ٪ مع معدل جنسي ذ/أ بنسبة 1.43
- العينات الموثقة خلال هذه الفترة شكلت بصفة رئيسية من قسم الحالات المستعجلة (89 ٪) يليه قسم الأطفال أ (10%) فقسم الطوارئ ب(1%).
- تتكون الصورة السريرية من عدة أعراض ، يهيمن عليها الحمى 92 ٪ ، تليها متلازمة السحايا 60 ٪. تم العثور على ثالث (حمى + اضطراب الوعي / الصداع + متلازمة السحائية) فقط في 42 ٪ من الحالات.
- 19 ٪ كان معدل الإيجابية في دراستنا
- في دراستنا تم اكتشاف ١٤ حالة من المكورات الرئوية و ١٣ حالة من المكورات السحائية و ٥ من المستدمية النزلية ب.
- اكتشفنا حالتين من فيروس Enterovirus وحالتين من فيروس CMV، حالة واحدة من فيروس VZV وحالة واحدة من فيروس HHV-6. ما مجموعه 7 حالات فيروسية.
- اكتشفنا 3 حالت من المكورات الرئوية، 4 حالات من المكورات السحائية وحالة واحدة من لمستدمية النزلية ب في عينات اعتبرت سلبية بواسطة الزرعية الجرثومية.
- كان متوسط وقت تقديم النتائج: 5 ساعات و 10 دقائق للوحة / FilmArray® Meningitidis
- Encephalitis مقابل 42 ساعة للطرق التقليدية.

الخاتمة:

تظهر نتائج هذه الدراسة أن لوحة FilmArray Meningitidis / Encephalitis مناسبة لتشخيص التهاب السحايا المعدية، وهي تشبه تقريباً التقنيات التقليدية من حيث الأداء التشخيصي وتتفوق من حيث السرعة .على المستوى السريري، تحقق هذه التقنية فائدة من خلال تمكينها من توثيق معظم حالات التهاب السحايا المعدية في غضون فترة زمنية قصيرة للغاية ، مما يسمح بإبدء علاج ملائم في أقرب وقت ممكن .ومع ذلك، لا تزال الزرعية الجرثومية ضرورية للكشف عن المقاومة البكتيرية .في الواقع، فإن اكتشاف جينات المقاومة بواسطة PCR سيكون أكثر ملاءمة.



Bibliographie

1. Centres for disease control and prevention USA

Disponible sur: "<http://www.cdc.gov/meningitis/index.html>"

2. "Lozano R, Naghavi M, Foreman K

Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **2012**; 380:2095–128."

3. "Akweongo P, Dalaba MA, Hayden MH, Awine T, Nyaaba GN,

The Economic Burden of Meningitis to Households in Kassena–Nankana District of Northern Ghana. *PLoS ONE* 8(11): **2013**–e79880."

4. "Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al.,

Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since **2000**. La."

5. "Luksic I, Mulic R, Falconer R, Orban M, Sidhu S, Rudan I.,

Estimating global and regional morbidity from acute bacterial meningitis in children : assessment of the evidence. *Croat Med J.* **2013** Dec 28;54(6):510–8."

6. "Chavez– Bueno S, McCracken GH Jr.,

Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am.* **2005** Jun;52(3):795–810 , vii."

7. Matthijs C. Brouwer, Allan R. Tunkel and Diederik van de beek

"Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, 23(3):467."

8. "Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE,

Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med* 2011; 364:**2016**–25."

9. A. M. Amine,

"Approche syndromique dans le diagnostic des infections respiratoires en milieu hospitalier," Thèse Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat n° 264– **2018**.

10. "Ponction lombaire – Revue Médicale Suisse."

[Online]. Available: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-177/Ponction-lombaire>.
[Accessed: 17-Oct-2019].

11. **"Sterile Culture Tube with cap."** .
12. **D. Strasbourg,**
"Méningites bactériennes," pp. 1-28, **2012**.
13. **Zunt JR, Kassebaum NJ, Blake N,**
"Global, regional, and national burden of meningitis, **2016**."
14. **I. Pilly, L.Cmit**
"Méningites, méningo-encéphalites chez l'adulte et l'enfant. **2016**."
15. **"SB Barbuddhe T. Chakraborty**
Listeria as an enteroinvasive gastrointestinal pathogen. Curr Top Microbiol Immunol **2009** (337)."
16. **"RD Sleator D Watson C Hill**
The interaction between Listeria monocytogenes and the host gastrointestinal tract. Microbiology **2009** (155)."
17. **"DA Drevets MS. Bronze**
Listeria monocytogenes: epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. FEMS Immunol Med Microbiol **2008** (53)."
18. **"B. Lorber GL Mandell JE Bennett R Dolin**
Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed In 2010."
19. **"C ** Charlier-Woerther M. Lecuit**
Listériose et grossesse. Presse Med **2014** (43)."
20. **"LA Zenewicz H. Shen**
Innate and adaptative immune responses to Listeria monocytogenes: a short overview. Microbes Infect **2007** (9)."
21. **"F * Allerberger S. Huhulescu**
Pregnancy related listeriosis: treatment and control. Expert Rev Anti Infect Ther **2015**

(13).”

22. S. M. Ouédraogo

“Méningites bactériennes aiguës à recherché d’antigène soluble positive au CHU de Sourô-Sanou de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso),” *Med. Sante Trop.*, vol. 22, no. 4, pp. 412–416, **2012**.

23. “Van deBeek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M.

Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* **2004**; 351:1849–59.”

24. S. Chevallier, M. Monti, P. Michel, and P. Vollenweider,

“Ponction lombaire,” *Rev. Med. Suisse*, vol. 4, no. 177, pp. 2312–2318, **2008**.

25. “La Scolea LJ, Jr Dryja D.

Quantification of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* **1984**; 19(2):187–90.”

26. “karandanis D., Shulman JA.

Recent survey of infectious meningitis in adults: review of laboratory findings in bacterial, tuberculous, and aseptic meningitis. *South Med J* **1976**; 69(4):449–57.”

27. “17e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l’exclusion du nouveau-né), SPILF. *Reanimation* (**2009**) 18, 353—365.”

28. “Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Sceld WM et al.

Practice guidelines for management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* **2004**; 39: 1267–84.”

29. “Viallon A, Pouzet V , Zeni F, Tardy B., Guyomarc’h S

Rapid diagnosis of the type of meningitis (bacterial or viral) by the assay of serum procalcitonin. *Press Med* **2000** Mar 25; 29(11):584–8.”

30. “Taha MK, Alonso JM.

Le diagnostic microbiologique des infections à méningocoques. De l’identification rapide aux typages moléculaires. *Med Ther Pediatr* **2002**;5:197–202.”

31. "Parent du Chatelet I, Taha MK, Lepoutre A, Lévy-Bruhl D.

Les infections invasives à méningocoques en France en 2006. Bull Epidemiol Hebd 2007;51-52:437-41."

32. "Gray SJ, Sobanski MA, Kaczmarek EB, Guiver M, Marsh WJ, Borrow R, et al. Ultrasound-enhanced latex immunoagglutination and PCR as complementary methods for non-culture based confirmation of meningococcal disease. J Clin Microbiol 1999;37:1797-801."

33. "Saha SK, Darmstadt GL, Yamanaka N, Billal DS, Nasreen T, Islam M, et al. Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. Implications for treatment and measuring disease burden. Pediatr Infect Dis J 2005;24: 1093-8."

34. "Saha SK, Baqui AH, El Areefin S, Qazi S, Billal DS, Islam M, et al.

Detection of antigenuria for diagnosis of invasive Haemophilus influenzae type b disease. Ann Trop Paediatr 2006;26:329-36."

35. "van de Beek D, De Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004;351:1849-59."

36. "LévyC.,BingenE,deLaRocqueF,VaronE,AlonsoJM,DabernathH,etal.

Méningites bactériennes de l'enfant : données de l'Observatoire national de 2001 à 2007. In : 27e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti Infectieuse ; Paris ; 2007."

37. "Dumoulin, A.,

Diagnostic moléculaire des maladies infectieuses pour la pratique ambulatoire. Revue médicale Suisse, 2014. 10: p. 1866-1870."

38. "Southern, E.M.,

Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. J Mol Biol, 1975. 98(3): p. 503-17."

39. "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."

40. "Mullis, K.,

Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. Cold

Spring Harb Symp Quant Biol, 1986. 51 Pt 1: p. 263–73.”

41. **“Pascal Cherpillod, L.K., Yves Thomas, Manuel Schibler,**

Nouveaux virus : mythe, fantasme ou réalité ? Revue médicale Suisse, 2014. 10: p. 1004–1007.”

42. **“ Alexis Dumoulin,**

A quoi sert la sérologie en pratique ambulatoire ? Médecine & Hygiène, 1999. 57: p. 747–753.”

43. **“Lienhard, R.,**

Pièges en sérologie infectieuse. revue médicale Suisse, 2011. 7: p. 1964–1967.”

44. **“Urs Karrer, D.N.,**

Virus d'Epstein–Barr et mononucléose infectieuse. Forum Médicale Suisse, 2014. 14: p. 226–232. 171.”

45. **“Meylan, P.,**

Infections à virus de l'herpès simplex : mise à jour pour le praticien. revue médicale Suisse, 2011. 7: p. 886–893.”

46. **“Dormond, L.**

Multiplex real–time PCR for the diagnosis of malaria: correlation with microscopy. Clin Microbiol Infect, 2011. 17(3): p. 469–75.”

47. **“Egli, A.**

Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant. Nephrol Dial Transplant, 2007. 22 Suppl 8: p. viii72–viii82.”

48. **E. Biofire and C. Bernard,**

“A ctualités performances et bénéfices,” vol. 1, no. Figure 2, pp. 6–13, 2018.

49. **“Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).**

Les méningites purulentes communautaires. 9e Conférence de consensus en thérapeutique anti–infectieuse. Mal Infect 1996 ; 26 : 952–73.”

50. **“Wolff M.**

Traitement antibiotique des meningites purulentes de l'adulte. Med Mal Infect 1996 ;

26 : 1094–101.”

51. **“Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin–nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospe.”**
52. **“Koster–Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN.**

Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect* **2008**; 57: 449–54.”
53. **“Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K.**

Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1. 36) Van de Beek D, de Gans J. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *Drugs* **2006**; 66: 415–27.”
54. **“Bingen E, Levy C, Varon E**

Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2008**; 27(3):191–9.”
55. **“Minns RA, Engleman HM, Stirling H.**

Cerebrospinal fluid pressure in pyogenic meningitis. *Arch Dis Child* **1989**; 64: 814–20.”
56. **“Dellinger RP, Carlet JM, Masur H**

Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* **2004**; 32(3); 858–73.”
57. **“Weisfelt, M., D. van de Beek, L. Spanjaard, J. B. Reitsma, and J. de Gans.2006.**
Community–acquired bacterial meningitis in older people. *J. Am.Geriatr. Soc.* 54:1500–1507.”
58. **“Wei–An Lai, Shu–Fang Chen, Nai–Wen Tsai, Chiung–Chih Chang, Wen–Neng Chang, et al.**

Clinical characteristics and prognosis of acute bacterial meningitis in elderly patients over 65: a hospital–based .”
59. **“Hosoglu S, Ayaz C, Geyik MF, Kokoglu OF, Ozen A.**

Acute bacterial meningitis in adults: analysis of 218 episodes. *Ir J Med Sci* **1997**; 166 : 231–4.”
60. **“Sigurdardottir B, Bjornsson OM, Jonsdottir KE, Erlendsdottir H, Gudmundsson S.**

Acute bacterial meningitis in adults. A 20 year overview. Arch Intern Med **1997**; 157: 425–30.”

- 61. “Ostergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S.**

Clinical presentation and prognostic factors of Streptococcus pneumoniae meningitis according to the focus of infection. BMC Infect Dis **2005**; 5: 93.”

- 62. “Kastenbauer S, Pfister HW.**

Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. Brain **2003**; 126: 1015–25.”

- 63. “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.”

- 64. “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.”

- 65. “Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, Spanjaard L, Koelman JH, Reitsma JB, et al.**

Seizures in adults with bacterial meningitis. Neurology **2008**; 70:2109–15. (Epub 2008).”

- 66. “Hoogman M, van de Beek D, Weisfelt M, de Gans J, Schmand B.**

Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry **2007**;78:1092–6.”

- 67. “Schmidt H, Cohrs S, Heinemann T,**

Sleep disorders are long-term sequelae of both bacterial and viral meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry **2006**; 77: 554–8.”

- 68. Salih Hoşoğlu, Celal Ayaz, Adnan Ceviz,**

“meningitis: a 6-year experience in adult patients. J Infect **1997**; 35: 55–62.”

- 69. “Graf EH, Farquharson MV, Cardenas AM.**

Comparative evaluation of the FilmArray meningitis/encephalitis molecular panel in a pediatric population. Diagn Microbiol Infect Dis **2017**;87(1):92–4.”

70. **"Hanson KE, Slechta ES, Killpack JA, Heyrend C, Lunt T, Daly JA, et al.**

Preclinical assessment of a fully automated multiplex PCR panel for detection of central nervous system pathogens. *J Clin Microbiol* **2016**;54(3):785-7."

71. **"BioFire Diagnostics. FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel –**

Manuel d'utilisation. Assistance client et support technique pour les clients en dehors des États-Unis. Salt Lake City, UT : BioFire Diagnostics, LLC; 2016. Disponible à : <https://www.>"

72. **J. Le Goff,**

"Apport de l'approche syndromique : Application aux méningo - encéphalites," **2015.**

73. **I. national d'excellence en Santé and et services sociaux Québec,**

"TAAN multiplexe de 14 agents pathogènes pour un diagnostic de méningite ou d'encéphalite à partir du liquide céphalo-rachidien D'ENCÉPHALITE À PARTIR DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN," pp. 1-33, **2018.**

74. **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.**

75. **M. S. Soltani**

"Épidémiologie des méningites à *Haemophilus influenzae* en Tunisie," *East. Mediterr. Heal. J.*, vol. 11, no. 1-2, pp. 14-27, **2005.**

76. **Varon E.,**

"Actualisation de l'épidémiologie des méningites bactériennes aiguës chez l'adulte en France. *Clin Inf Dis* **2009**;39:432-444."

77. **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."

78. **Camara B, Faye M, Diouf F, Gueye-Diagne R, Diagne L, Cissé Met al.**

"Méningite pédiatrique à *Haemophilus influenzae* b à Dakar. *Clin Inf Dis* **2007**;37:753-757."

79. **M. P. Georgina T,**

- "A etiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Inter J Antimicro Ag* **2007**;29;621–629."
- 80. K. B. Koh Cheng T, Chia Yin C, Winston Yong M, Paul E,**
"Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Singapore children, 1994–2003. *Vaccine* **2007**;25;6482–6489."
- 81. Supachai R, Sophie T, Supami C, Charung M, Damien J,**
"Prospective population–based incidence of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Thailand. *Vaccine* **2004**;22;975–983."
- 82. 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**.
- 83. 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**.
- 84. R. A. Smego,**
"Epidemiology of meningitis in Al–Ain , United Arab," no. March 2006, pp. 309–312, **2007**.
- 85. U. Abou, B. Belkaid,**
F. D. E. Medecine, and D. D. E. Pharmacie, "Mémoire de fin d ' étude," pp. 2014–2015, **2015**.
- 86. "MT Fitch D. van de Beek**
Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis* **2007** (7)."
- 87. 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**.
- 88. K.RAJI**
"EPIDEMIOLOGIE DES MENINGITES A MARRAKECH," Thèse Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine de Marrakech n° 115 –**2014**.

89. "Lee Harrison H, Caroline L, Trotter M, Mary E.

Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* **2009**;27S:B51–B63."

90. "F Frantzidou F Kamaria K Dumaidi

Aseptic meningitis and encephalitis because of herpesviruses and enteroviruses in an immunocompetent adult population. *Eur J Neurol* **2008** (15)."

91. "L Kupila T Vuorinen R Vainionpää

Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* **2006** (66)."

92. C. S.-J. : hôpital mère enfant de Montréal,

"Disponible : <https://www.chusj.org/>."

93. CHUL et Centre mère–enfant Soleil | CHU de Québec–Université Laval,

Disponible : [https://www.chudequebec.ca/centre-hospitaliers/centre-hospitalier-de-universite-laval-\(chul\).aspx](https://www.chudequebec.ca/centre-hospitaliers/centre-hospitalier-de-universite-laval-(chul).aspx)

94. "CHU Sainte–Justine : hôpital mère enfant de Montréal."

[Online]. Available: <https://www.chusj.org/Accueil>. [Accessed: 11–Dec–2019].

95. "Messacar K, Breazeale G, Robinson CC, Dominguez SR.

Potential clinical impact of the FilmArray Meningitis Encephalitis Panel in children with suspected central nervous system infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2016**;86(1):118–20."

96. "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 FilmArray Meningitis/Encephalitis panel. *Pediatr Infect Dis J* **2017**;3."

97. "Le Goff et al.,

36e RICAI (Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti–Infectieuse) , 2016."

98. "Leber AL, Everhart K, Balada–Llasat J–M, Cullison J, Daly J, Holt S, et al.

Multicenter evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol*

2016;54.”

99. “Launes C, Casas-Alba D, Fortuny C, Valero-Rello A, Cabrerizo M, Munoz-Almagro C.

Utility of FilmArray meningitis/encephalitis panel during outbreak of brainstem encephalitis caused by enterovirus in Catalonia in 2016. *J Clin Microbiol* 2017;55(1):336–8.”

100. “Royal Victoria Regional Health Centre.”

Disponible sur : <https://www.rvh.on.ca/SitePages/main.aspx> .

101. G. DiDiodato and N. Bradbury,

“Cerebrospinal fluid analysis with the biofire filmarray meningitis/ encephalitis molecular panel reduces length of hospital stay in patients with suspected central nervous system infections,” *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 6, no. 4, pp. 1–3, 2019.

102. S. Radmard

“Clinical Utilization of the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) Assay,” *Front. Neurol.*, vol. 10, 2019.

103. P. Laboratoire, C.Lariboisi, P. Iame

“Impact et place des tests syndromiques rapides” 2018.

104. “Assistance Publique – Hôpitaux de Paris ;

Disponible : <https://www.aphp.fr/>.”

105. M. Cailleaux

“Impact de l'utilisation d'une PCR multiplex type FilmArray® dans le diagnostic des infections suspectées du système nerveux central à l'hôpital,” *Médecine Mal. Infect.*, vol. 48, no. 4, pp. S121–S122, Jun. 2018.

قسم الطب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 56

سنة 2020

مساهمة التحليل التلازمي بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل في تشخيص التهابات السحايا بمراكش الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/02/25
من طرف

السيد أمين منصف

المزاد في 1993/03/15 بآسفي

طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التهابات السحايا – تفاعل البلمرة المتسلسل – فيلماري – طب الأطفال
اللجنة

الرئيسة

ن. سراع

السيدة

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة والفيروسات

المشرف

س. الزوهير

السيد

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة والفيروسات

ن. راضي

السيد

أستاذ في طب الأطفال

غ. ضريس

السيدة

أستاذة في طب الأطفال

م. بو الروس

السيد

أستاذ في طب الأطفال

الحكام