



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

Année : 2021

Thèse N° : 079

Apport de la PCR par approche syndromique dans le diagnostic des méningites et encéphalites infectieuses

THÈSE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/06/2021

PAR

Mlle. KHADIJA BENLAAGUID

Née Le 05 février 1993 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

PCR Multiplex – Méningite – Encéphalite infectieuse

JURY

Mr. S.YOUNOUS
Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Mme. N.SORAA
Professeur de Microbiologie-virologie

Mme. N.TASSI
Professeur des Maladies Infectieuses

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

[سورة النمل ١٩]

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

"الإمام علي بن أبي طالب"



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

— Frida Kahlo



Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

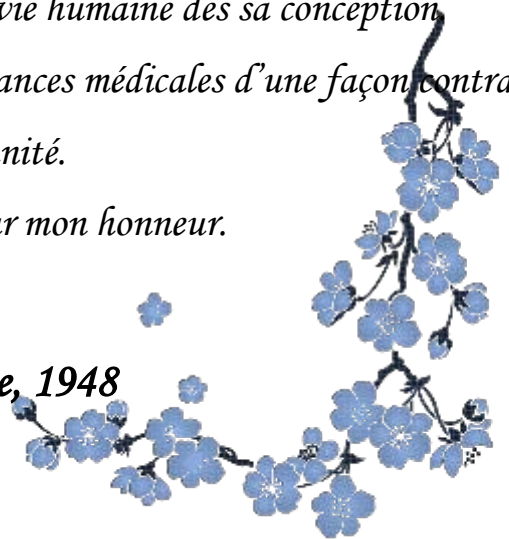
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillofaciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillofaciale	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 IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique

ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgiemaxillo faciale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique

AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAJHOUJI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice etplastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie- virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordinationbio- organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie

EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie- mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 01/02/2021





Dedéee ce modeste travail

A



Tout d'abord à ALLAH

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

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

Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي بِنِعْمَتِهِ تَتِمُّ الصَّالِحَاتُ

À la mémoire de mon cher frère Moulay Ahmed,

Tu nous as quitté si tôt. J'aurais tant aimé que tu sois présent, j'espère que tu es fier de moi. En sachant que de là-haut tu veilles constamment sur nous, puisse ton âme repose en paix. Que Dieu, le tout puissant, te couvre de sa sainte miséricorde et t'accueille dans son éternel paradis.

À mes chers parents, Mina et Abdelkader,

Aucun mot ne saurait exprimer mon éternelle reconnaissance envers vous. Merci de m'avoir soutenue, accompagnée et chérie dans les plus beaux moments comme dans les plus douloureux.

Merci de m'avoir inculqué l'humilité, la générosité et la résignation, valeurs que j'espère retransmettre à mon tour. Je ne vous remercierai jamais assez pour vos innombrables sacrifices. Merci, mes chers parents, d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Que ce modeste travail, qui est avant tout le vôtre, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu puisse vous accorder bonheur, santé et longue vie. J'espère vous rendre fière.

À mes Frères et sœurs, Mjid, Hamid, Abdelouahab, Fatíha, Fatíma ezzahra, et Badr,

Vous avez toujours été présents pour me protéger et me soutenir dans tout ce que j'entreprends. J'étais toujours entourée par votre amour, fiertés et générosité. Je sais que vous attendez ce jour-là avec impatience, je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et de mon amour pour vous. Puisse Dieu vous préserver du mal, vous accorder santé et bonheur, et garder vos enfants. All of the memories, the laughs, the arguments, the fun, and the sorrows cross my mind day and night. If I had to do it all over again, I'd do it in a heartbeat. You are the lens through which i see my childhood, my present and my future, I love you All.

À mes oncles et tantes, cousins et cousines, neveux, nièces, aux membres de ma famille, petits et grands,

J'aurai aimé pouvoir citer chacun par son nom. Merci pour vos encouragements, votre soutien tout au long de ces années. En reconnaissance à la grande affection que vous me témoignez et pour la gratitude et l'amour sincère que je vous porte.



À la mémoire de mes grands-parents,

J'aurai aimé que vous soyez à mes côtés ce jour... Mais le destin en a décidé autrement... J'espère que vous êtes fiers de moi ... Je vous aime. Que vos âmes reposent en paix...

À mes chers amis, et collègues

*Dr.AmalHabchane, Dr.FadouaIjim, Dr ChaïmaeHaïdala,
Dr.IslamElaaskri, Prof.AbderrahmaneMadi, Dr.Khaled*

Je n'imagine pas une seconde comment aurait été mes études sans vous à mes côtés. Vous êtes bien plus que des amis, vous êtes mes sœurs et mes frères. Vous n'imaginez même pas, combien votre présence et vos encouragements m'ont été d'un grand soutien.

Vous avez toujours été à l'écoute toujours prêts à convertir les moments de déceptions en moments d'exploits. En témoignage de mon amour et mon respect je vous dédie cette thèse. Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé et de longue vie. Puisse notre amitié perdurer malgré la distance.

Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

*A tous mes animaux de compagnie : Rocky, Torinto, Crona,
Wolfy,lapino, Ricko, mes mignons chats, Mario, luchi et les
autres.....*

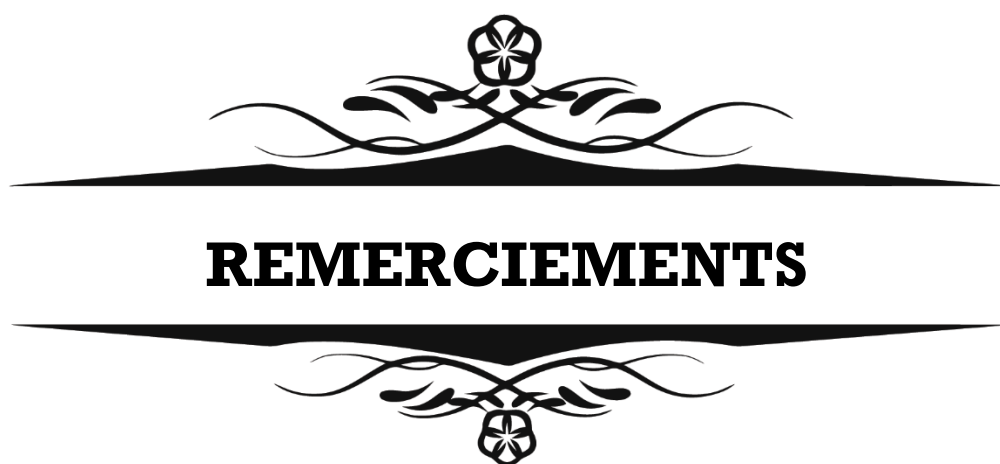
Grace à votre présence à mes côtés, je suis là aujourd'hui, grâce à vous j'ai appris la patience, l'amitié, l'amour éternelle, grâce à votre amour j'ai dépassais les moments difficiles et sombres de ma vie. Je vous aime beaucoup.

*À tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la
maternelle jusqu'à ce jour.*

*À tous les ami(e)s, confrères et consœurs de la Faculté de
Médecine et de Pharmacie de Marrakech.*

*À tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement
omis de citer...*

*À tous les malades : QUE DIEU NOUS AIDE À APAISER
VOS SOUFFRANCES...*



REMERCIEMENTS



**A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE : PROFESSEUR
S.YOUNOUS**

Je suis très touchée par l'honneur que vous me faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Je vous remercie pour le temps que vous y avez consacré malgré tous vos engagements.

J'ai toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compétence et votre disponibilité à chaque fois que vous étiez sollicité. Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de mon estime et de mon profond respect.

**A MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE : PROFESSEUR
N. SORAA**

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et de m'avoir fait confiance, Votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines m'ont profondément marquée, et seront toujours pour moi un modèle et un exemple lors de l'exercice de ma profession. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Je vous remercie infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidée avec rigueur et bienveillance. J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée.

A MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE : PROFESSEUR N. TASSI

Je vous remercie pour votre grande amabilité ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de le juger. Qu'il me soit permis, cher maître, de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.



Abréviations



Liste des abréviations

AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AM	: Aspect macroscopique
AP-HP	: Assistance publique – Hôpitaux de Paris
ATB	: Antibiotique
AVCI	: Accident vasculaire cérébral ischémique
BGN	:Bacille gram négatif
BGP	:Bacille gram positif
C3G	:Céphalosporine troisième génération
CGP	:Cocci gram positif
CHU	:Centre Hospitalier Universitaire
CMI	:Concentration minimale inhibitrice
CMV	:Cytomégalovirus
CRP	:C-reactiveprotein
ED	: Examen direct
EMC	:Etat de mal convulsif
EUCAST	:European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EUR	: Euro
EV	:Entérovirus
FMEP	:FilmmarrayMeningitidis/Encephalitis Panel
HHV6	: Human herpesvirus 6
HSV1	: Herpès simplex virus 1

HSV2	: Herpès simplex virus 2
HTIC	: Hypertension intracrânienne
IRC	: Insuffisance rénale chronique
LAL	: Leucémie aigue lymphoblastique
LAM	: Leucémie aigüe myéloblastique
LCR	:Liquide céphalo-rachidien
LYM	:Lymphocyte
M	:Méningite
M/E	:Méningite/Encéphalite
ME	:Méningo-encéphalite
NN	:Nouveau-né
OMS	:Organisation mondiale de la Santé
PC	:Paralysie cérébrale
PCR	: Polymerase Chain Reaction:
PED	: Pédiatrie
PL	: Ponction lombaire
PNN	:Polynucléaire neutrophile
PNM	: Pneumocoque
Réa	: Réanimation
SAUV	: Service d'aide d'urgence vital
Sd	: Syndrome
TAT	: Turn-around time

Tb	: Trouble
TBK	: Tuberculose
TTT	: Traitement
Urg	: Urgence
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine
VZV	: Virus zona varicelle



PLAN



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET METHODES	4
I. Nature de l'étude	5
II. Echantillon analysé	5
III. Critères d'inclusion	5
IV. Recueils des données	5
V. Etude cytot bactériologique du LCR au laboratoire	7
VI. Diagnostic par PCR M/E	10
VII. Etude statistique	19
RÉSULTATS	20
I. Profil épidémiologique des patients ayant bénéficié d'une PCR M/E	21
1. Caractéristiques générales des patients prélevés	21
2. Age	22
3. Sexe	24
4. Services demandeurs	26
II. Profil Clinique des patients ayant bénéficié d'une PCR M/E	28
1. Renseignements cliniques	28
2. Antécédents pathologiques	29
3. Symptomatologie clinique	32
III. Profil cytot bactériologique des LCR traités par PCR M/E	34
1. Aspect macroscopique	34
2. Cytologie	35
3. Biochimie	37
4. Examen direct	37
5. Culture	39
IV. Traitement probabiliste	41
V. Evaluation des performances du diagnostic par approche syndromique	44
A. Taux de positivité	44
1. Prévalence générale	44
2. Répartition selon le type des pathogènes	44
B. Répartition des différents agents pathogènes détectés par PCR Filmarray	45
1. Répartition selon les tranches d'âge	45
2. Répartition selon le sexe	47
3. Répartition selon le service d'hospitalisation	48
4. Répartition selon les motifs d'hospitalisation	50
5. Répartition selon l'étude cytot bactériologique et biochimique du LCR	50
6. Répartition selon le statut immunitaire	53
VI. Concordance de la PCR Filmarray avec les méthodes conventionnelles	55
VII. Utilisation d'autres méthodes sur des prélèvements testés négatifs par le panel FMEP	56
VIII. Prise en charge thérapeutique après documentation de l'infection	57
IX. Evolution	57
X. Délai de rendu du résultat	57
XI. Cout du panel FMEP en comparaison avec les autres méthodes standards	58

DISCUSSION	60
I. La méningite et la méningo-encéphalite	61
1. Définitions	61
2. Clinique	61
3. Diagnostic paraclinique	64
4. Diagnostic étiologique	66
5. Orientation étiologique et prise en charge thérapeutique	67
II. Discussion des résultats	69
1. Profil épidémiologique des patients ayant bénéficié d'une PCR M/E	69
2. Profil clinique des patients prélevés ayant bénéficié d'une PCR M/E	71
3. Profil cyto bactériologique des patients ayant bénéficié d'une PCR M/E	75
4. Traitement	80
5. Evaluation des performances du diagnostic par approche syndromique	81
6. Statut immunitaire des prélèvements du LCR positif par PCR M/E	88
7. Evaluation de la concordance du panel Filmarray M/E avec les autres méthodes	89
8. Avantages attendus du panel BiofireFilmarray M/E	92
9. Limites du panel BiofireFilmarray M/E	95
CONCLUSION	98
RÉSUMÉ	101
ANNEXES	108
BIBLIOGRAPHIE	113



INTRODUCTION



Les méningites et les encéphalites infectieuses appartiennent au groupe des grandes urgences diagnostiques et thérapeutiques médicales qui posent un problème de santé publique en terme de morbidité et de mortalité préoccupant à l'échelle mondiale.

En effet, selon l'OMS, le nombre de cas de méningites enregistrées au niveau mondial est en train d'augmenter (2,50 millions cas en 1990 versus 2,82 millions en 2016)[1].

Quant au taux de mortalité, les méningites sont responsables d'environ 290 000 décès par an (3,9/100000) pour toutes les tranches d'âge [1]. Ces infections peuvent également avoir des conséquences graves et des séquelles importantes à long terme, telles que, problèmes de vision, convulsions, déficits neurosensorielles et cognitifs [2].

En outre, les coûts associés à ces infections sont importants, à la fois à court terme en matière d'hospitalisation et de traitement et à long terme en raison de la perte de contributions à la société[3]. En fait, annuellement, près de 20000 hospitalisations sont dues à une encéphalite.[4]

L'agent pathogène responsable de ces infections neuro-méningées peut être une bactérie, un virus ou un parasite. Les méningites virales sont de loin les plus fréquentes 12_19/100000 chaque année au niveau mondial, et le plus souvent moins graves que celles d'origine bactérienne ou d'origine parasitaire. Pour les encéphalites, la plupart sont causées par des virus, et dans 70% des cas, l'étiologie reste inconnue.[4]

L'identification rapide de l'agent étiologique responsable d'une infection du système nerveux central est critique pour la mise en route d'une prise en charge optimale. Elle protège également le patient du risque de toxicité médicamenteuse causée par les prescriptions empiriques des anti-infectieux.

Actuellement, l'orientation étiologique et thérapeutique repose sur l'approche syndromique, c'est une nouvelle méthode de diagnostic des maladies infectieuses qui permet de rechercher simultanément en un seul test l'ensemble des microorganismes les plus fréquemment responsables d'une infection.[5]

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

La plateforme multiplex actuellement disponible (BioFire Filmarray meningitidis) au CHU MOHAMED VI de Marrakech, 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.

Outre la possibilité d'effectuer le diagnostic étiologique (distinction infection virale et bactérienne et identification du pathogène), l'intérêt de l'approche syndromique est 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.

L'objectif de cette étude est d' :

- Etudier le profil épidémiologique du LCR ayant bénéficié d'une PCR Méningites/Encéphalites par approche syndromique.
- Evaluer l'apport de l'approche syndromique dans le diagnostic rapide et ciblé des méningites et des encéphalites infectieuses.
- Orienter le choix d'une attitude thérapeutique adéquate et éviter les prescriptions abusives d'antibiotiques.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Nature de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, effectuée au laboratoire de microbiologie du CHU MOHAMED VI de Marrakech. L'étude a été menée sur deux années allant du 01 /01/ 2018 au 01/01/2020

II. Echantillon analysé :

L'échantillon est le liquide céphalo-rachidien (LCR) prélevé par ponction lombaire dans des tubes secs stériles et étanches.

Cette étude a concerné 380 LCR analysées par PCR Méningites/Encéphalites durant la période allant du 01 janvier 2018 au 01 janvier 2020.

III. Critère d'inclusion:

Toutes les PCR réalisées sur le LCR durant cette période au service de microbiologie du CHU Med VI.

Les PCR ont été réalisées sur des LCR :

- Présentant une cytologie en faveur d'une méningite bactérienne ou virale ou fongique.
Ou
- Sur demande du clinicien.

IV. Recueil des données :

- Le recueil des données a été fait à partir de la base de données du service de microbiologie et des dossiers d'hospitalisation des patients admis aux différents services du CHU Mohammed VI de Marrakech.

- Les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation (Annexes) comportant les données suivantes :
 - Identité du patient :
 - Sexe
 - Age
 - Services
 - Antécédents /Terrain.
 - Renseignements cliniques.
 - Signes cliniques.
 - Signes de gravité.
 - Résultat de diagnostic bactériologique conventionnel :
 - Aspect macroscopique du LCR.
 - Examen direct du LCR.
 - La cytologie du LCR.
 - La biochimie du LCR.
 - La culture.
 - Traitement initial.
 - Résultats de la PCR multiplex.
 - Résultat du genexpert.
 - Attitude thérapeutique après résultat de la PCR.
 - Evolution.

V. Etude cytot bactériologique du LCR au laboratoire :

1. Prélèvement du liquide céphalo-rachidien (LCR):

- L'étude a été faite sur des prélèvements du LCR réalisés par des ponctions lombaires réalisées avec une asepsie rigoureuse. Par trocart adapté (Figure1), recueillie dans un flacon stérile (Figure2), servant respectivement à l'examen biochimique, microbiologique et cytologique.
- L'acheminement du LCR vers le laboratoire a été fait sans délai (moins de 30 minutes).

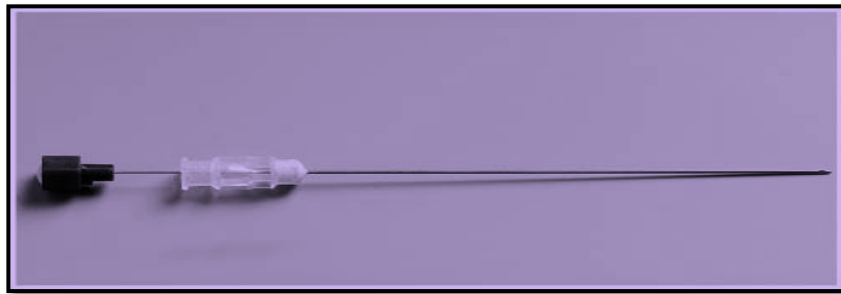


Figure 1:Trocart pour PL



Figure 2: Flacon stérile à LCR

2. Aspect macroscopique :

L'aspect macroscopique du LCR est apprécié à l'œil nu, il a permis de classer le LCR en catégories suivantes :

- LCR normal : aspect macroscopique clair : « eau de roche ».
- LCR trouble : aspect xanthochromique.
- LCR hémorragique : aspect hémorragique.
- LCR « purulent » : aspect blanc grisâtre trouble.

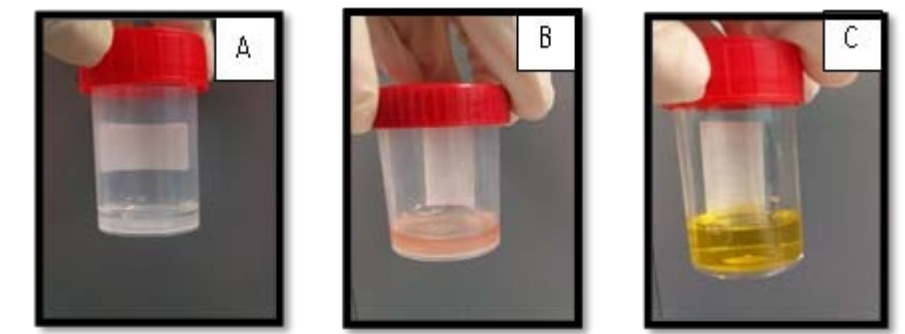


Figure 3 : Différents aspect macroscopiques du LCR. A : Clair, B : Hémorragique, C : Xanthochromique.

3. Cytologie quantitative :

La numération des éléments cellulaires (leucocytes et hématies) a été faite à l'aide de la cellule de Malassez, le résultat est exprimé en éléments par mm³.

4. Cytologie qualitative:

La formule leucocytaire a été établie, après coloration au May-Grunwald Giemsa ou éosine-bleu de méthylène du frottis du culot de centrifugation du LCR.

5. Examen direct :

Il a consisté à réaliser des frottis du culot de centrifugation du LCR sur lame .Ces frottis ont été colorés au Gram, séchés et observés à l'immersion au microscope à l'objectif 100 à l'immersion, et permet de mettre en évidence la présence des bactéries dans le LCR.

6. Mise en culture :

Effectué systématiquement en premier temps afin d'éviter tout risque de contaminations du LCR en utilisant des milieux enrichis permettant la croissance des bactéries exigeantes responsables de méningites bactériennes :

- Gélose au chocolat avec supplément vitaminique (polyvitex) (en aérobie et en atmosphère enrichie en CO₂, incubée à 37°C).
- Gélose au sang, incubée à 37°C sous une atmosphère de 5 à 10 % de CO₂.Ces milieux sont observés après 18 h et 48 h d'incubation à 37°C et conservés 5 jours.
- Un milieu d'enrichissement.

7. Identification :

Cette étape d'identification a été réalisée en se basant sur les caractères macroscopiques, culturels, biochimiques, et antigéniques.

Les automates utilisées au laboratoire de bactériologie pour l'identification bactérienne sont : La spectrométrie de masse (Maldi Tof) et PHOENIX BD.

8. Antibiogramme :

L'étude et l'interprétation de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries identifiées a été faite selon les recommandations du comité français de l'antibiogramme (EUCAST).[6]

La détermination des CMI aux antibiotiques a été faite sur milieu gélosé par les bandelettes E-test (Pneumocoque, Méningocoque, Haemophilus influenzae).

VI. Diagnostic par PCR M/E

Le panel FilmArray Méningite/Encéphalite proposé par BioMérieux, permet la recherche simultanée et rapide, en une heure, de 15 pathogènes différents impliqués dans la méningite et l'encéphalite sur le même échantillon de LCR, soit 7 virus, 6 bactéries et 2 levures (tableau I).

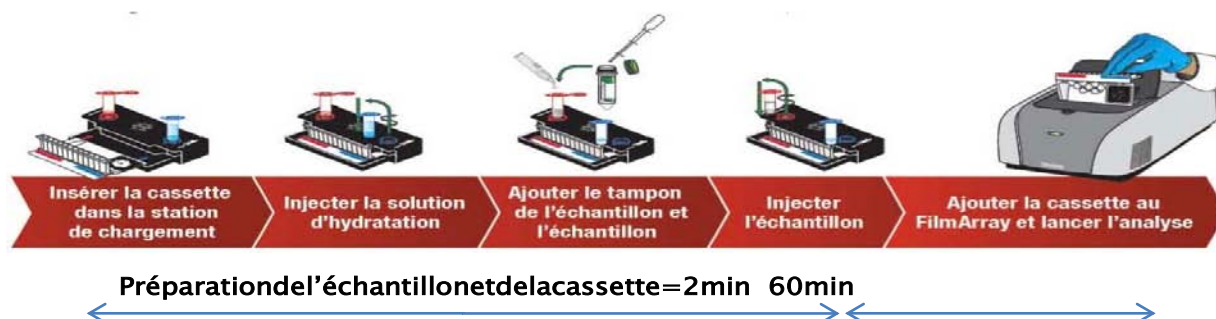
Chaque poche FilmArray est à usage unique. Il inclue tous les réactifs sous forme lyophilisée nécessaires à l'extraction, l'amplification et la détection de l'acide nucléique.

Tableau I : les pathogènes recherchés par le panel Filmarray Méningite/Encéphalite :

Bactéries	Virus	Levures
Escherichia coliK1	Cytomégalo virus (CMV)	Cryptococcus neoformans/gattii
Haemophilus influenzae	Entérovirus	
Listeria monocytogenes	Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	
Neisseria meningitidis	Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	
Streptococcus agalactiae	Human herpes virus 6 (HHV-6)	
Streptococcus Pneumoniae	Human parechovirus	
	Varicella zoster virus (VZV)	

1. Principe :

1.1. Préparation:



Apport de la PCR par approche syndromique dans le diagnostic des méningites et encéphalites infectieuses

La cassette FilmArray (Figure04) 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 (Figure05) a été conçue pour éviter les erreurs, en fournissant des instructions et des indications visuelles sous la forme de flèches de couleur, afin de garantir le chargement correct de la cassette. Elle contient 2 puits : le bleu où on introduit le flacon d'injection d'hydratation et le rouge pour le flacon de l'échantillon.

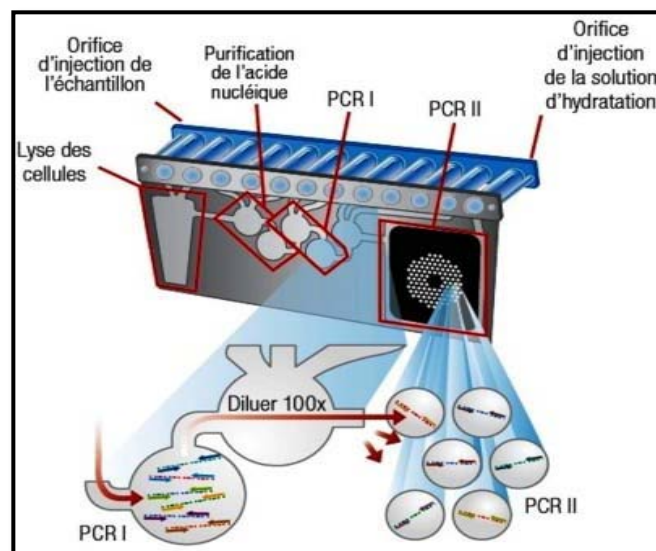


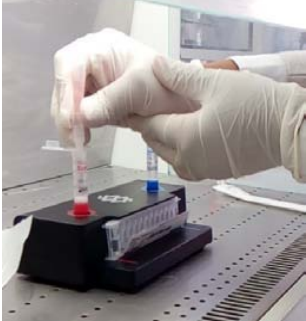
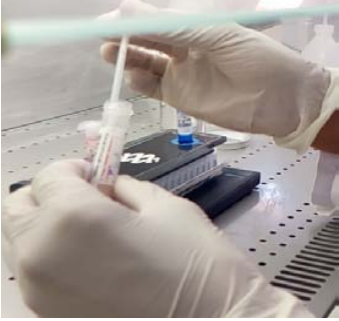
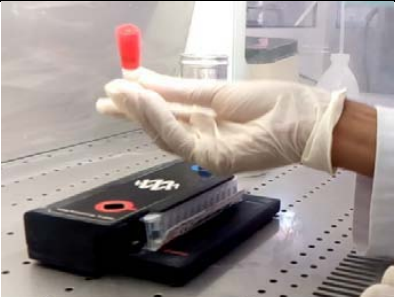
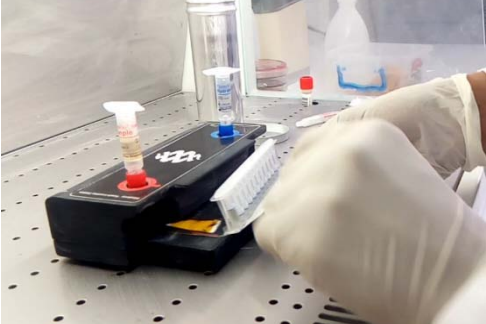
Figure 4 : cassette FilmArray®



Figure 5 : station de chargement de la cassette

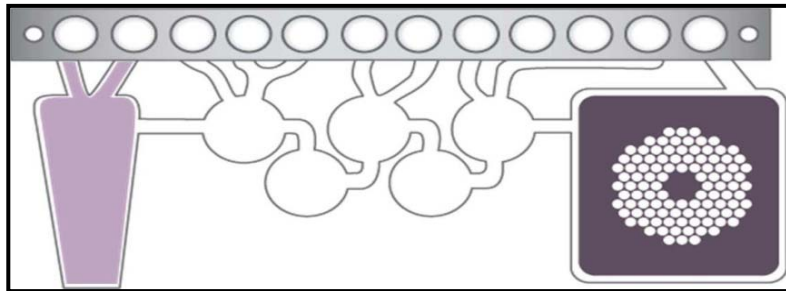
Apport de la PCR par approche syndromique dans le diagnostic des méningites et encéphalites infectieuses

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

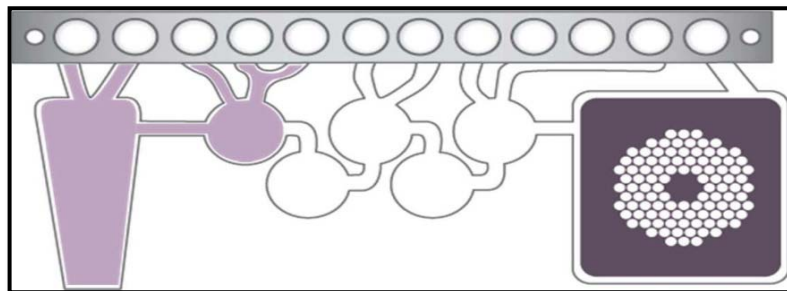
a) La cassette est introduite dans la station de chargement	b) La solution d'hydratation est injectée dans l'orifice d'hydratation de la cassette
	
c) Le tampon d'échantillon est ajouté au flacon d'injection d'échantillon. d) L'échantillon est ajouté au flacon en utilisant la pipette de transfert.	
	
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.
	

1.2. Extraction et purification :

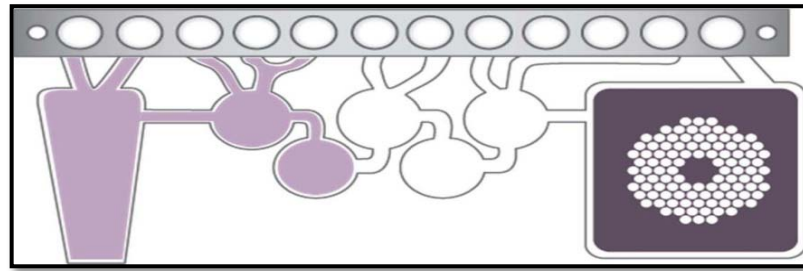
A : Dans un premier temps, FilmArray extrait et purifie tous les acides nucléiques de l'échantillon.



B: 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.



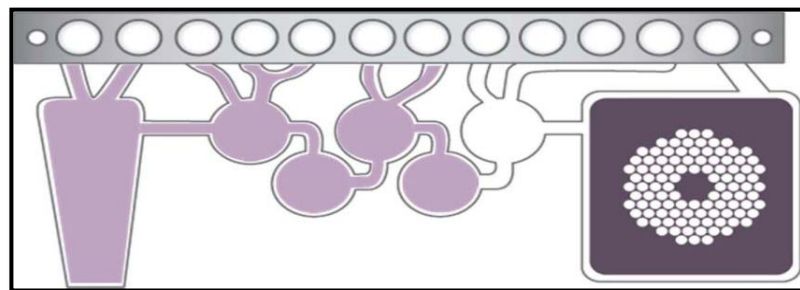
C: Les acides nucléiques capturés par les billes magnétiques se déplacent vers la chambre de purification. Les étapes de lavage permettent d'éliminer les débris cellulaires et viraux.



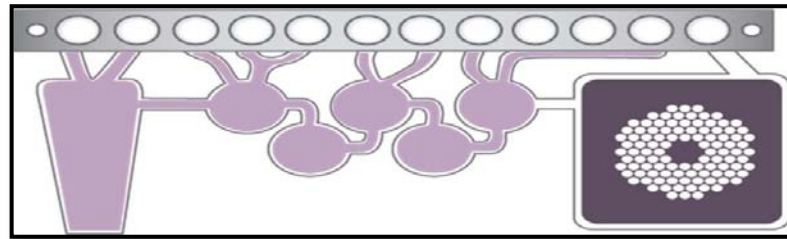
D : Le tampon d'élution permet de séparer les acides nucléiques purs des billes magnétiques.

1.3. Amplification :

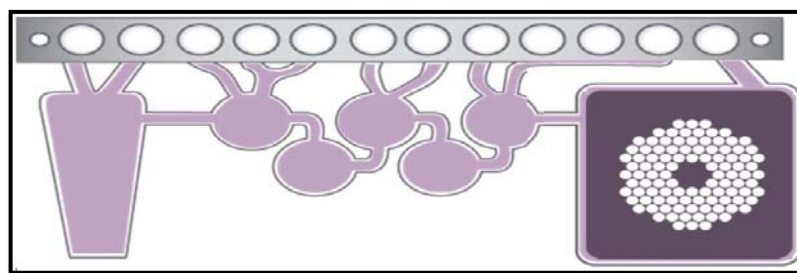
Après l'étape de purification et d'extraction, le FilmArray effectue une PCR «nichée» (nested PCR). La première PCR a pour effet d'enrichir la solution en acides nucléiques présents dans l'échantillon. La deuxième PCR est réalisée à l'aide d'un couple d'amorces spécifiques de chaque cible présente dans un puits défini.



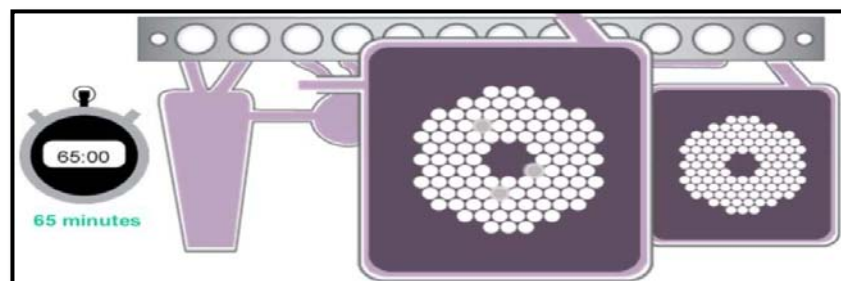
A: Les acides nucléiques se déplacent vers la chambre de la 1^{ère} PCR. L'étape de la transcription reverse est suivie de la PCR multiplex avec des dizaines d'amorces.



B : Les produits de la première PCR sont dilués afin d'éliminer les amorces de PCR restantes



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



1.4. Détection :

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

1.5. 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).

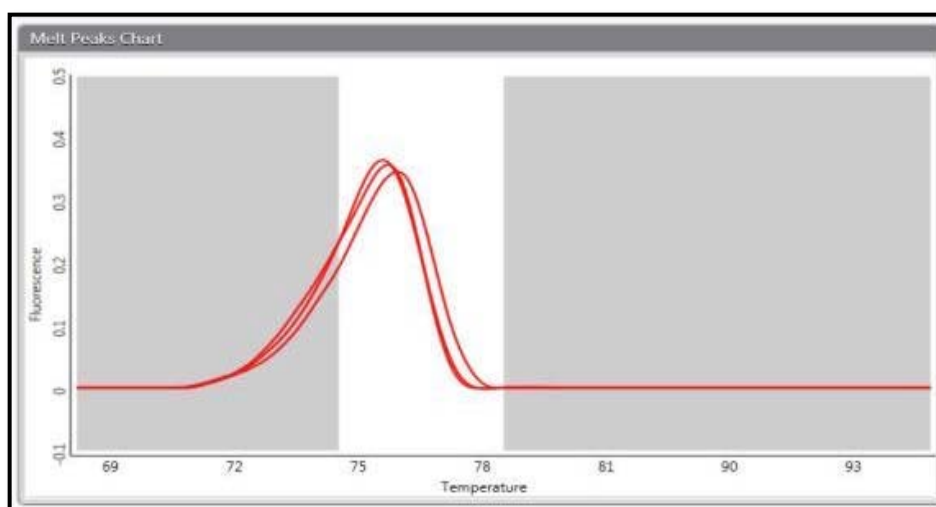


Figure 6 : Courbes de fusion positives.

 FilmArray Meningitis / Encephalitis (ME) Panel - IVD		BIO FIRE® A BIONÉRIEUX COMPANY www.BioFireDx.com	
Run Summary			
Sample ID: XXXXXXXXXX		Run Date: 11 Apr 2021	
Detected: <i>Streptococcus pneumoniae</i> ✓		11:38 AM	
		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		
Run Status:	Completed		
Serial No.:	29430368		
Lot No.:	274620		
Protocol:	CSF v3.0		
Operator:	XXXXXXXXXX		
Instrument:	2FA07418		

Figure 7 : Exemple de Résultat Filmarray® (*Streptococcus pneumoniae*)

 FilmArray		BIO FIRE[®]	
Meningitis / Encephalitis (ME) Panel - IVD		A BIOMERIEUX COMPANY www.BioFireDx.com	
Run Summary			
Sample ID: ███			

Figure 8 : Exemple de Résultat Filmarray[®](Entérovirus)

 FilmArray Meningitis / Encephalitis (ME) Panel - IVD		BIO FIRE A BIOMERIEUX COMPANY www.BioFireDx.com	
Run Summary			
Sample ID: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX		Run Date: 05 Apr 2021 3:33 PM	
Detected: <i>Cryptococcus neoformans/gattii</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>		
Not Detected	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Viruses			
Not Detected	Cytomegalovirus		
Not Detected	Enterovirus		
Not Detected	Herpes simplex virus 1		
Not Detected	Herpes simplex virus 2		
Not Detected	Human herpesvirus 6		
Not Detected	Human parechovirus		
Not Detected	Varicella zoster virus		
Yeast			
✓ Detected	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>		
Run Details			
Pouch:	ME Panel v1.4	Protocol:	CSF v3.0
Run Status:	Completed	Operator:	XXXXXXXXXX (S)
Serial No.:	29430297	Instrument:	2FA07418
Lot No.:	274620		

Figure 9 : Exemple de Résultat Filmarray[®] (*Cryptococcus neoformans*)

VII. Etude statistique :

Le logiciel SPSS v18.0 a été utilisé pour toutes les analyses statistiques. Les variables catégoriques ont été exprimées en fréquences et en pourcentages. Les méthodes statistiques utilisées ont été tout d'abord la description de l'échantillon dans sa globalité par l'étude des moyennes et des fréquences, puis leur comparaison sur le logiciel statistique.

La saisie du texte et les tableaux a été effectuée à l'aide du logiciel Word 2016 format modifiable, ces données ont été traitées au moyen du logiciel Excel qui a aussi été utilisé pour tracer les graphiques



I. Profil épidémiologique des patients ayant bénéficié d'une PCR

M/E

1. Caractéristiques générales des patients prélevés:

Sur une période de 2ans, 2721 prélèvements LCR réalisés, dont 380 ont été analysées par PCR Filmarray Méningite /Encéphalite, soit une prévalence de 14%.

Tableau II: Caractéristiques générales des patients:

Caractéristiques	Nombre /Pourcentage
TOTAL	380
Age, nombre (%)	
<2 mois	26(6.8%)
2_23 mois	28(7.4%)
2_17 ans	92(24.2%)
18_34 ans	83(21.8%)
35_64 ans	128(33.7%)
>64 ans	23(6.1%)
Sexe n° (%)	
Sexe masculin	219(57.6%)
Sexe féminin	161(42.4%)
Renseignements cliniques n° (%)	
Suspicion de la méningite	184(48.4%)
Suspicion de la méningo-encéphalite	196(51.6%)
ATCDS	
Sans	238(62.6%)
Immunodépression	107(28.2%)
Neurologique	10(2.6%)
Neurochirurgie traumatologie	8(2.1%)
Infection bactérienne	5(1.3%)
Infection virale	8(2.1%)
Autres	4(1.1%)

2. AGE :

- L'âge des patients inclus dans cette étude variait entre 1j et 90 ans.
- Moyenne d'âge pour les patients < 24 mois était 5.32 mois.
- Moyenne d'âge pour les patients > 24 mois était 33.23 ans.
- La tranche d'âge entre 35 et 64 ans était la plus représentée.
- Nombre des enfants ≤ 15 ans étaient 138, la tranche d'âge entre 6 et 15 ans était la plus représentée.
- Nombre des adultes > 15 ans étaient 242, la tranche d'âge entre 35 et 64 ans était la plus représentée.

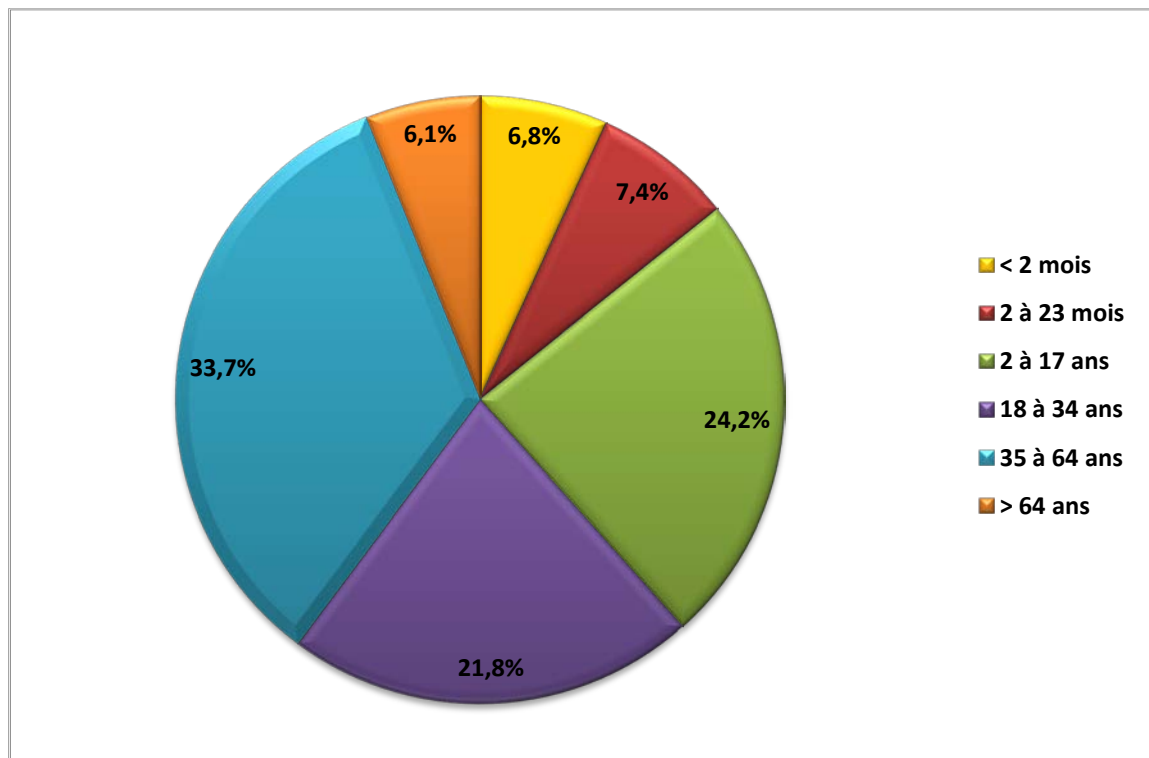


Figure 10: Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tableau III: Répartition des enfants selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	<2 mois	2 à 23 mois	2 à 5 ans	6 à 15 ans
Nombre	26	28	35	49

Tableau IV: Répartition des adultes selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	16 à 17 ans	18 à 34 ans	35 à 64 ans	>64 ans
Nombre	8	83	128	23

- Dans cette série, les adultes ont représenté 63.7%, et les enfants ont représenté 36.3%.

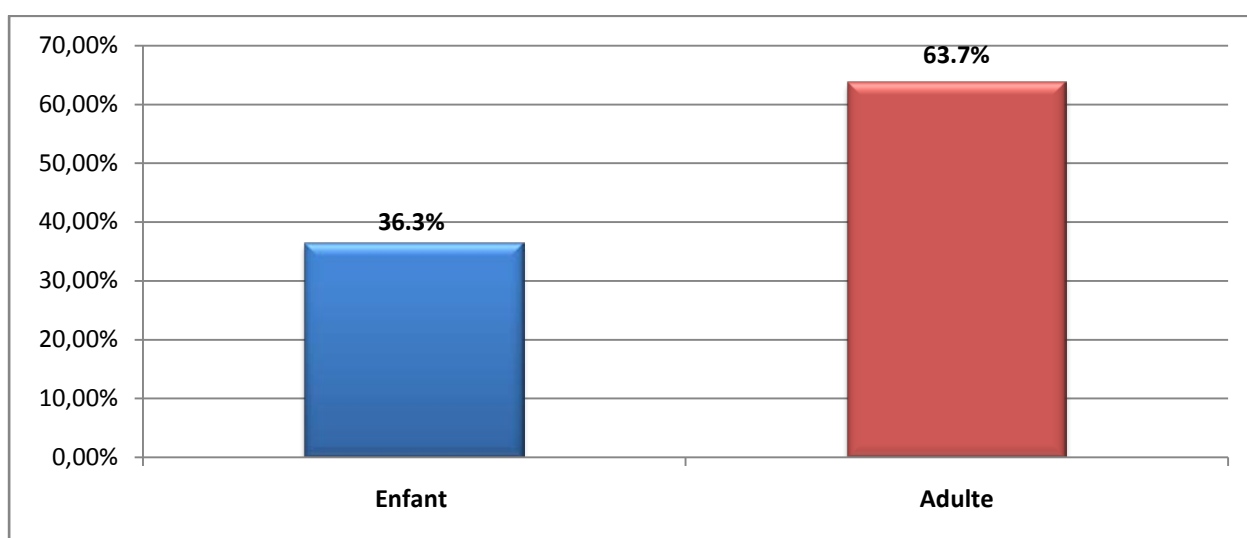


Figure 11 : Répartition des patients selon l'âge

3. SEXE :

Sur les 380 patients :

- ✓ 219 de sexe masculin (57.6%).
- ✓ 161 de sexe féminin (42.4%).
- ✓ Le sexe ratio H/F était de 1.36.

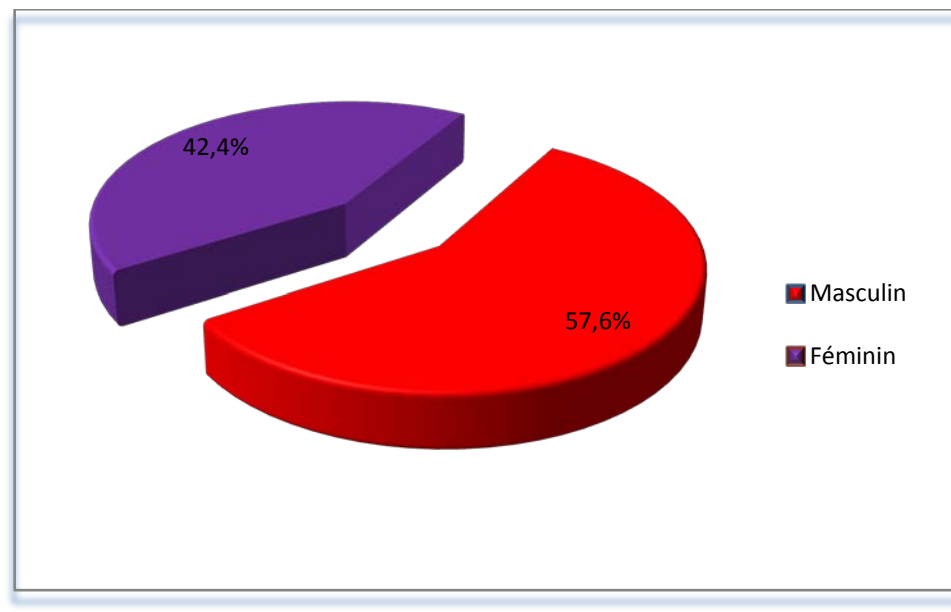


Figure 12: Répartition des patients selon le sexe.

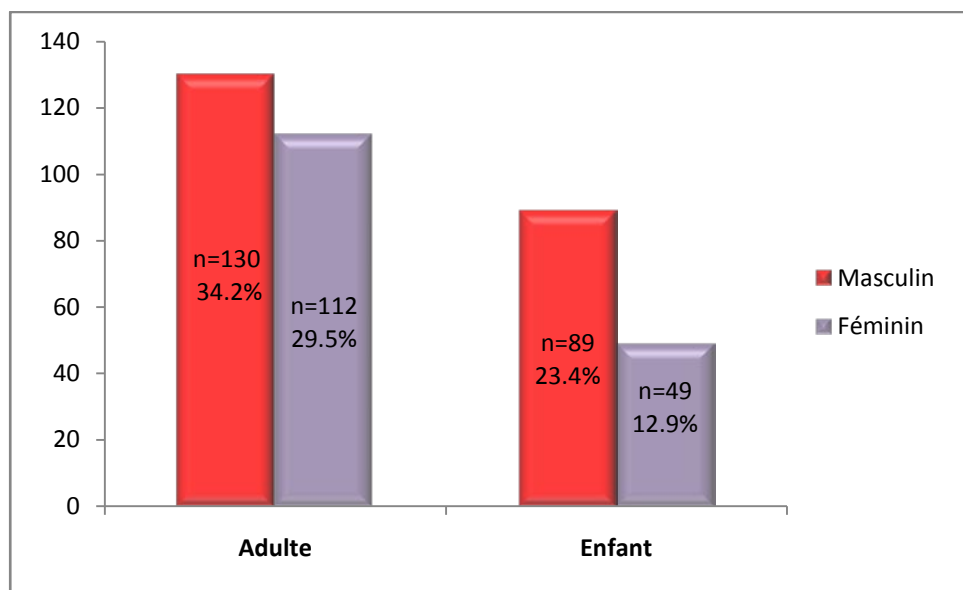


Figure 13: Répartition des adultes et les enfants selon le sexe.

4. Services demandeurs :

Durant la période de cette étude les services les plus demandeurs de la PCR M/E étaient :

- Maladies infectieuses 148 (38.9%).
- Urgence pédiatrique 57(15%).
- Service d'aide d'urgence 30(7.9%).
- Réanimation pédiatrique 26(6.8%).
- Neurologie 24(6.3%).
- Pédiatrie A 18(4.7%).
- Réanimation médicale 17 (4.5%).
- Service d'aide d'urgence vital 15 (3.9%).
- Néonatalogie 11 (2.9%).

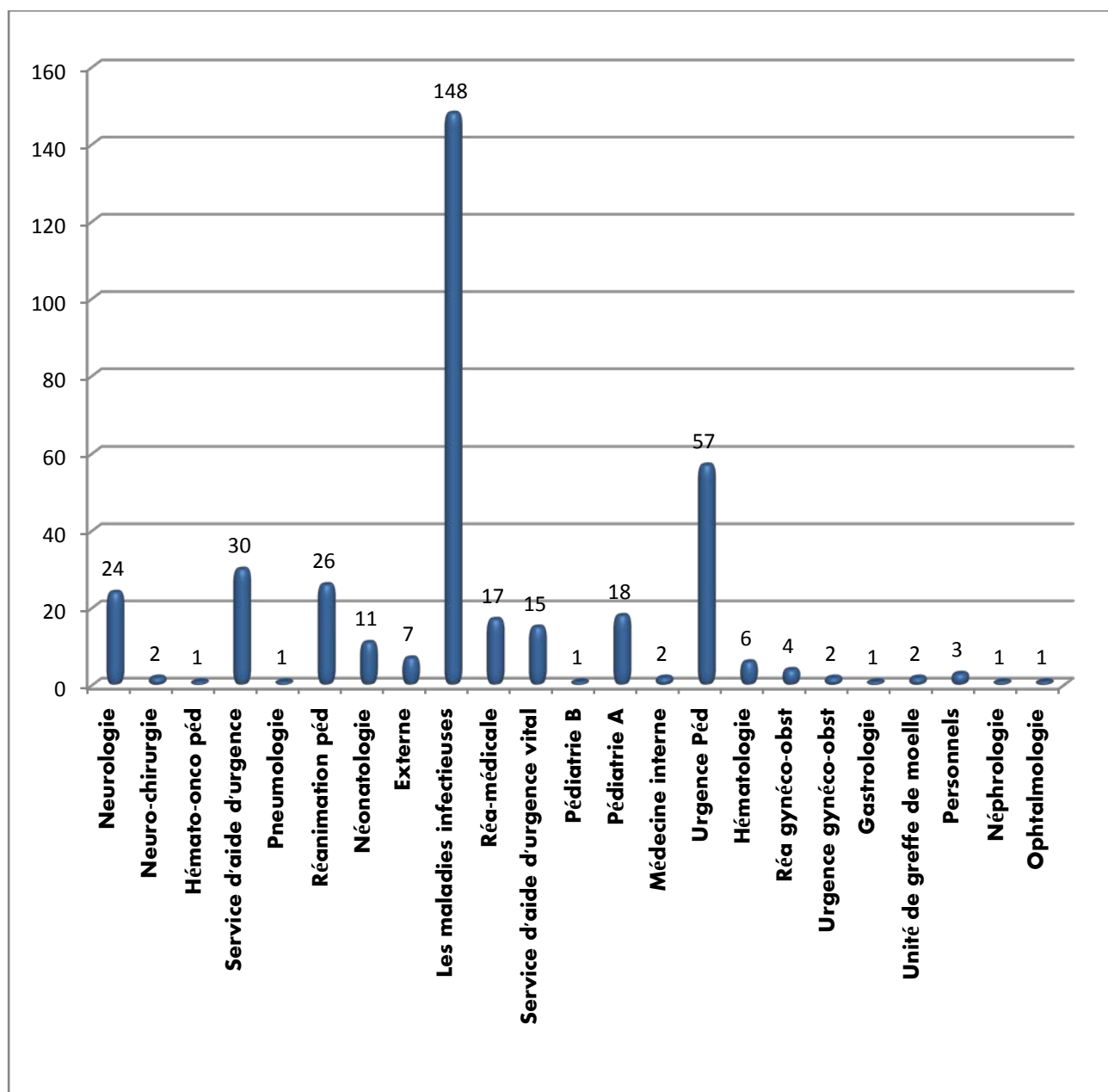


Figure 14: Répartition des patients selon les services demandeurs

II. Profil clinique des patients ayant bénéficié d'une PCR M/E (n=380) :

1. Renseignements cliniques :

Dans cette étude la PCR a été réalisée dans un cadre de suspicion d'une méningite ou méningo-encéphalite et ont été répartis comme suit :

Tableau V: Répartition des patients selon les motifs d'hospitalisation.

Renseignement cliniques	Effectifs	Pourcentage
Méningite	184	48,4%
Méningo-encéphalite	196	51,6%

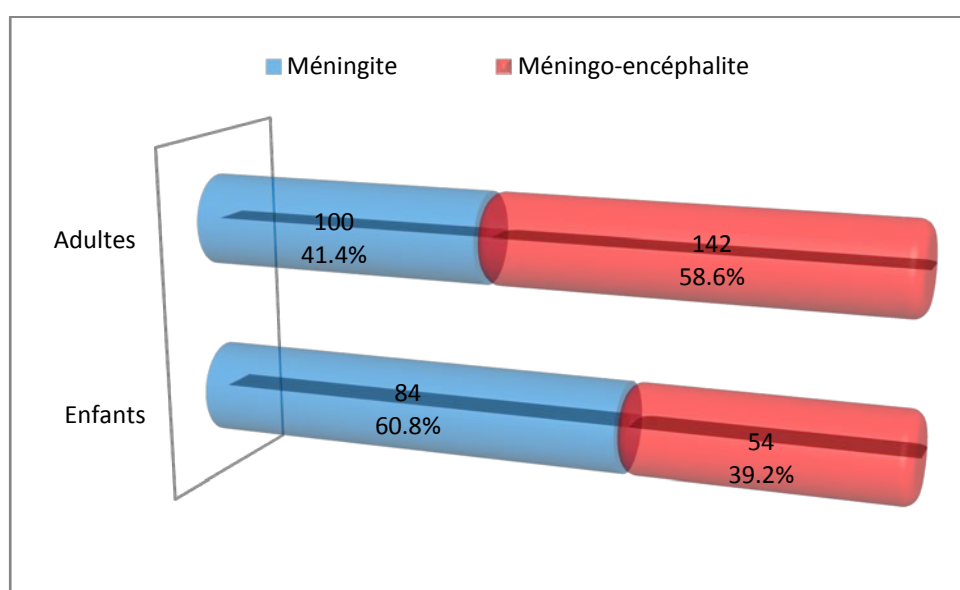


Figure 15: Répartition du motif de réalisation de la PCR (n=380).

2. Antécédents pathologiques :

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

Tableau VI: Répartition des différents antécédents retrouvés :

Antécédents	Effectifs	Pourcentage
Sans	238	62.6%
Immunodépression	107	28.2%
Neurologique	10	2.6%
Neurochirurgie traumatologie	8	2.1%
Infection bactérienne	5	1.3%
Infection virale	8	2.1%
Autres	4	1.1%

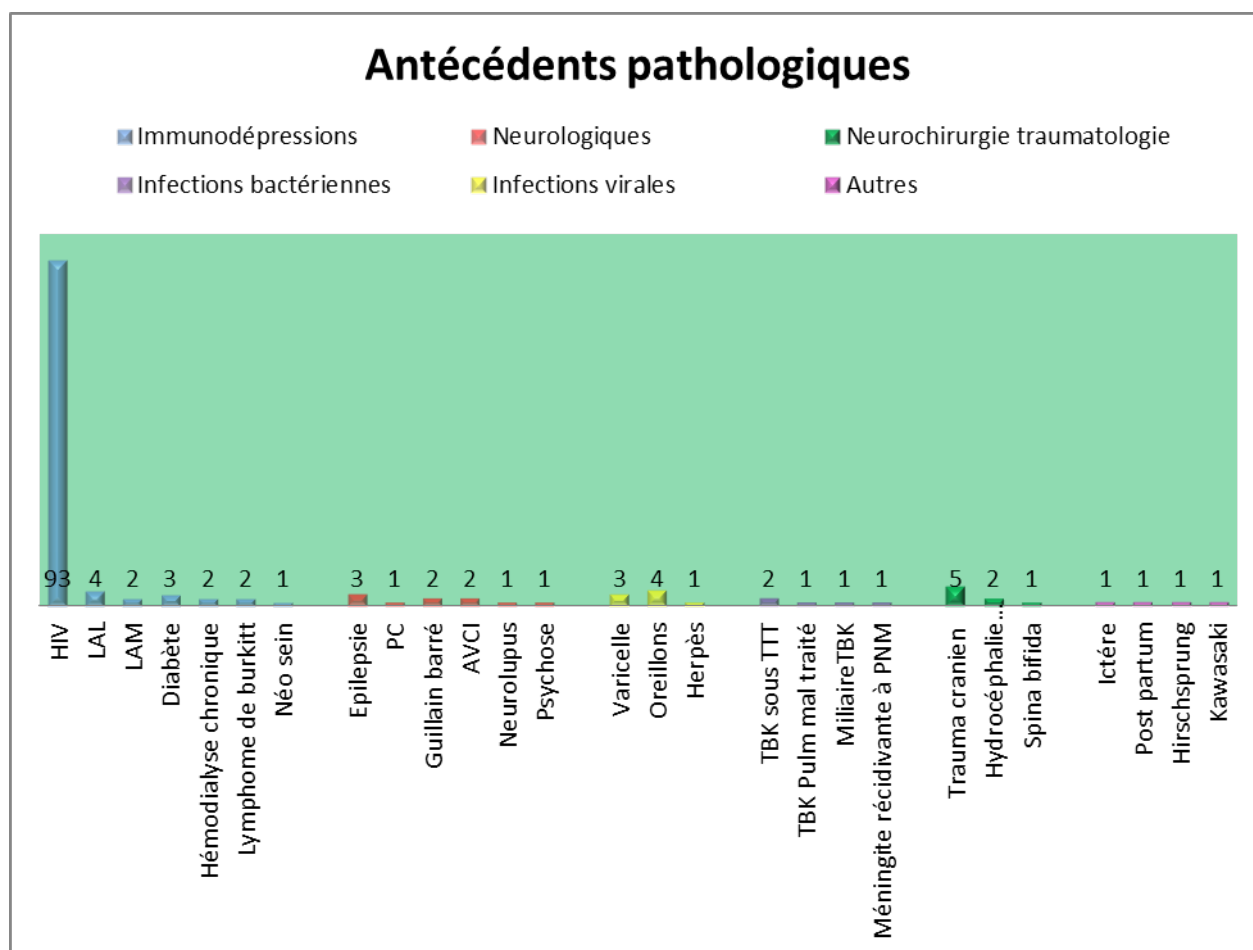


Figure 16 : Répartition des patients selon les antécédents pathologiques

- ✓ Dans cette étude, on a retrouvé des antécédents pathologiques chez n=142 (37.4%) des patients ,59 de ces patients soit (15.5%) avaient une suspicion de méningite, et 83 patients soit (21.9%) avaient une suspicion de méningo-encéphalite.
- ✓ Chez des patients ayant une suspicion d'une méningo-encéphalite, on a noté la présence d'une nette prédominance des antécédents d'immunodépressions, neurologiques, neurochirurgicaux, et des antécédents d'infections tuberculeuses. (figure17)

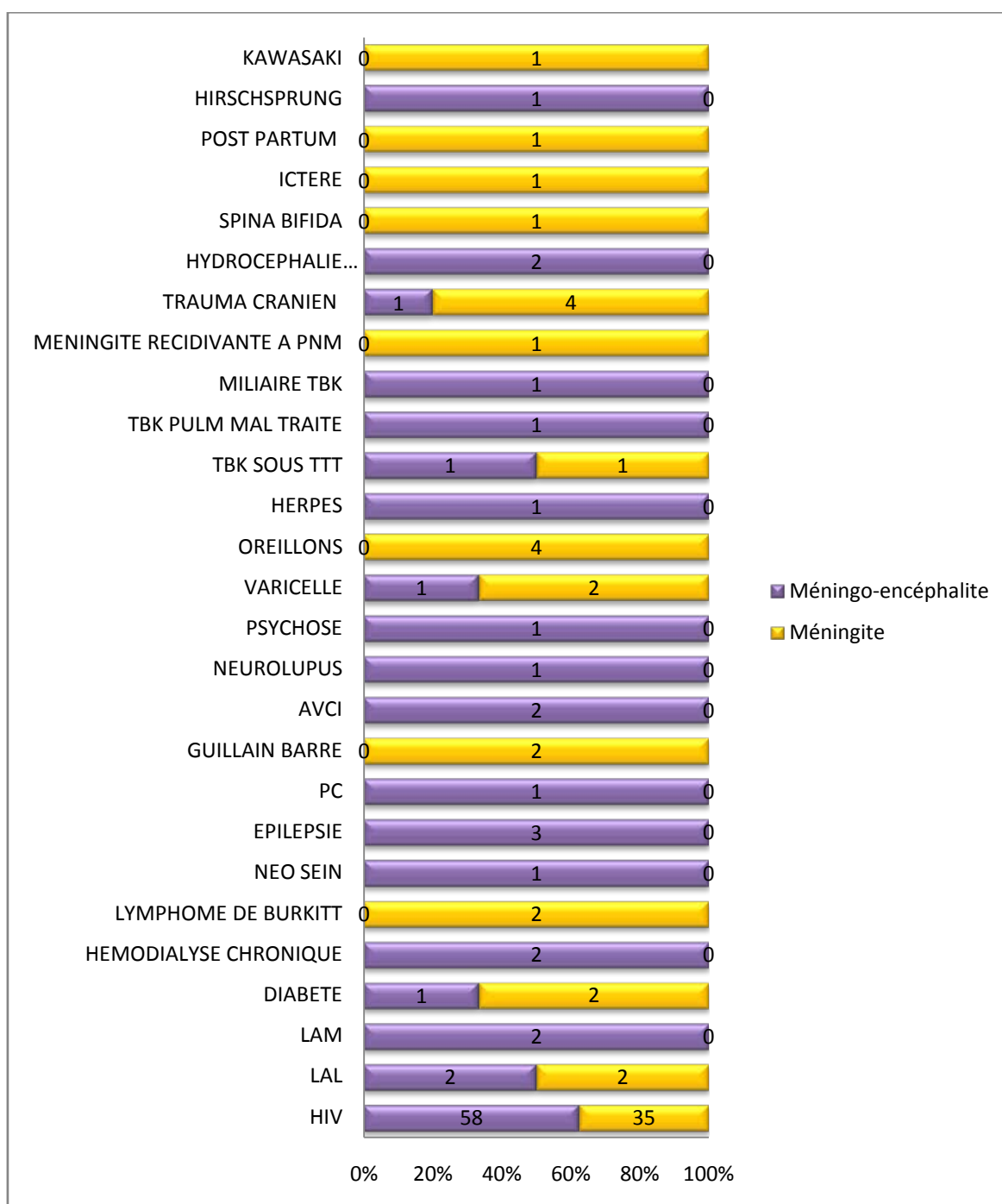


Figure 17: Répartition des antécédents pathologiques selon le motif d'hospitalisation.

3. Symptomatologie clinique :

3.1. Méningite :

La symptomatologie la plus retrouvée c'était la triade méningée : – céphalées, vomissements, raideur de la nuque appelée aussi le syndrome méningé.

Le reste du tableau clinique était fait par d'autres symptômes, qui ont été résumés sur la figure suivante :

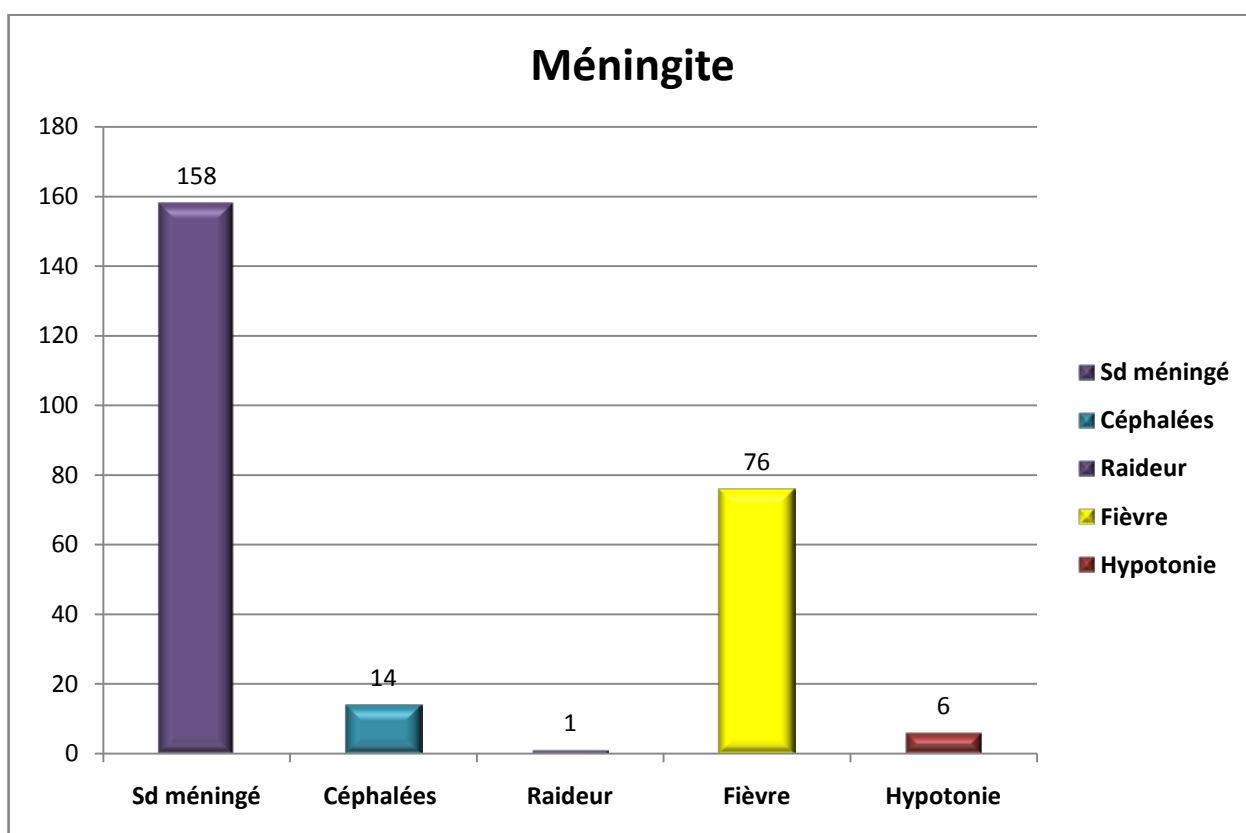


Figure 18 : Répartition des signes cliniques chez les patients ayant bénéficié d'une PCR M/E (n=184).

3.2. Méningo-encéphalite :

Le tableau clinique en cas de méningo-encéphalite était fait de plusieurs symptômes, qui ont été résumés sur la figure suivante :

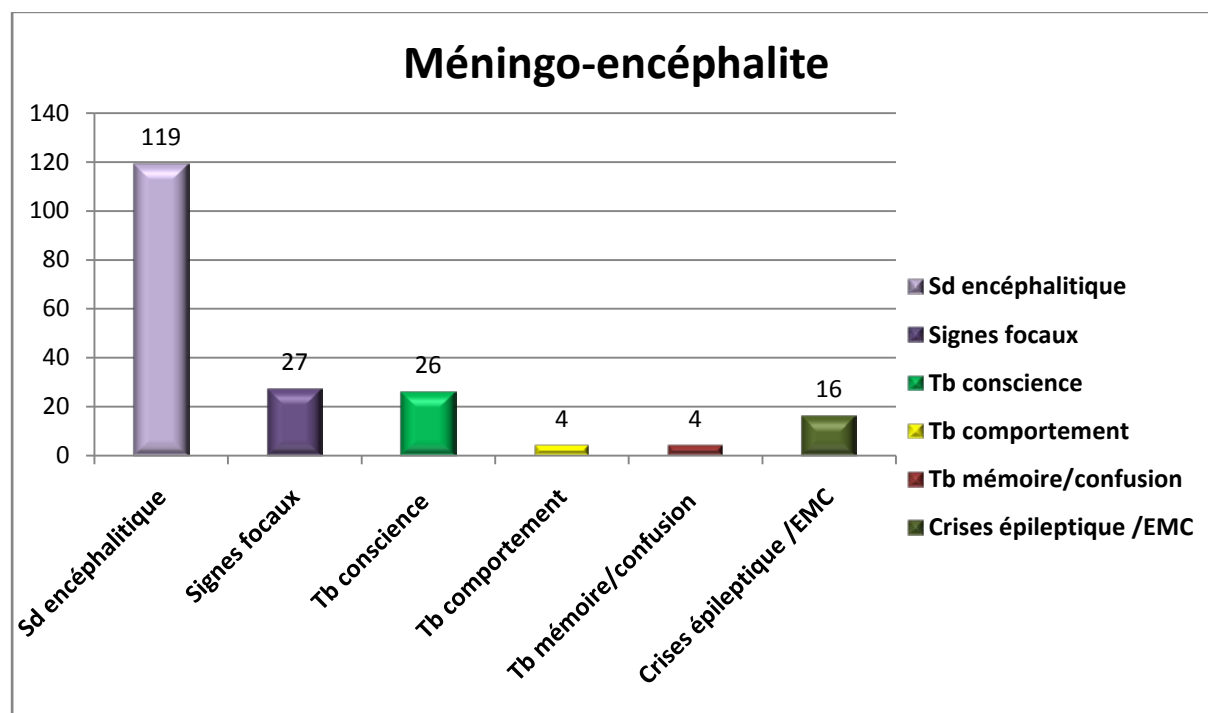


Figure 19 : Répartition des signes cliniques chez les patients ayant bénéficié d'une PCR M/E (n=196).

3.3. Autres signes cliniques :

Dans cette étude, d'autres symptômes et signes cliniques ont été retrouvés en association :

- Des signes digestifs ont été observés chez 10.5% des patients.
- Une pneumopathie a été retrouvée chez 2,4 % des patients.
- Des signes de gravités ont été retrouvés chez 4.4% des patients :(HTIC 3.9%, Purpura fébrile 0.5%).
- Une fièvre a été retrouvée chez 14.7% (N=29) des patients ayant une suspicion de méningo-encéphalite.

III. Profil cyto bactériologique des LCR traités par PCR M/E :

1. Aspect macroscopique :

- Dans cette étude, on a noté une nette prédominance de l'aspect clair du LCR Chez 94.5% des patients, suivi par l'aspect trouble chez 3.7% des patients.

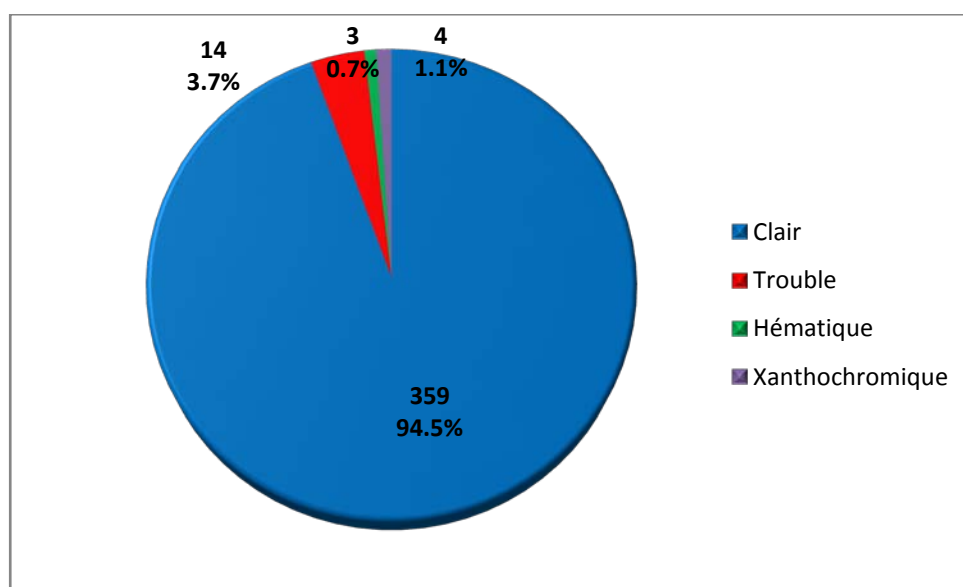


Figure 20: Répartition des différents aspects macroscopiques du LCR (n=380).

- Dans la méningite et la méningo-encéphalite l'aspect clair du LCR était le plus prédominant, suivi par l'aspect trouble, l'aspect xanthochromique, et par l'aspect hématiche.

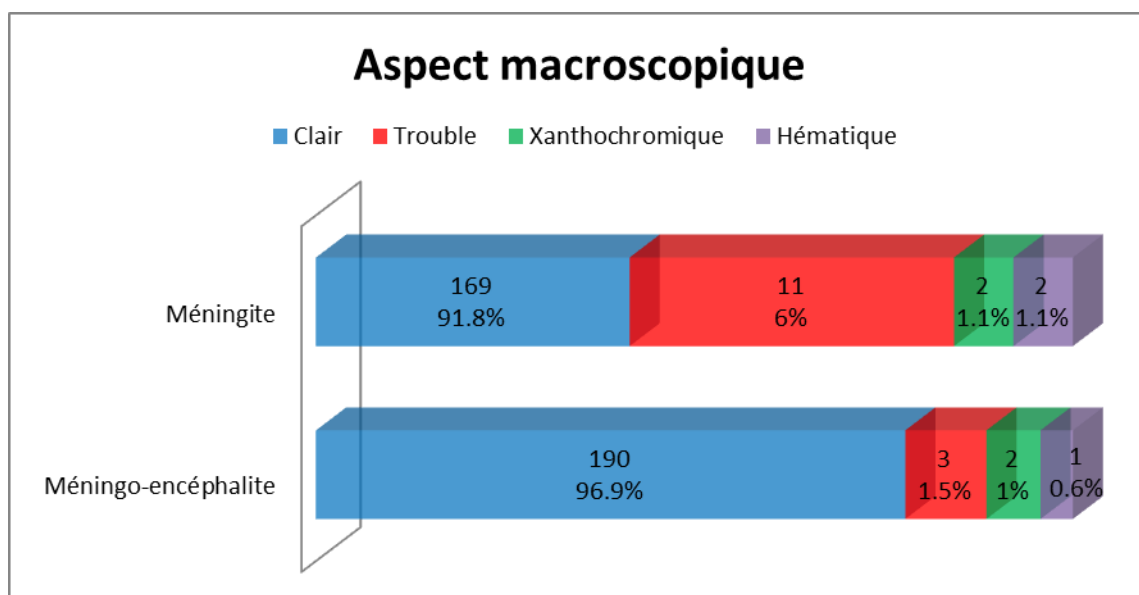


Figure 21: Répartition des aspects macroscopiques du LCR selon le motif d'hospitalisation.

2. Cytologie :

- Dans cette étude, la cytologie a été normale chez 64.1% des patients et élevée chez 35.9%.
- Une cytologie élevée à prédominance lymphocytaire a été observée chez 24.8% des patients, suivi par une cytologie élevée à prédominance PNN chez 9.2% des patients et on a noté une cytologie élevée avec une égalité entre nombre des lymphocytes et PNN chez 1.9% des patients.

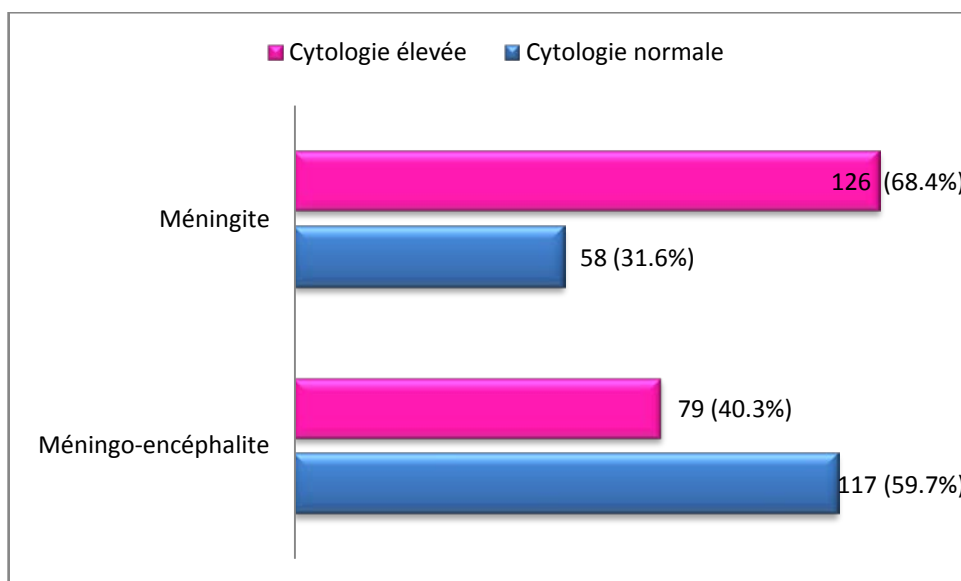


Figure 22: Répartition de la cytologie quantitative du LCR selon le motif d'hospitalisation.

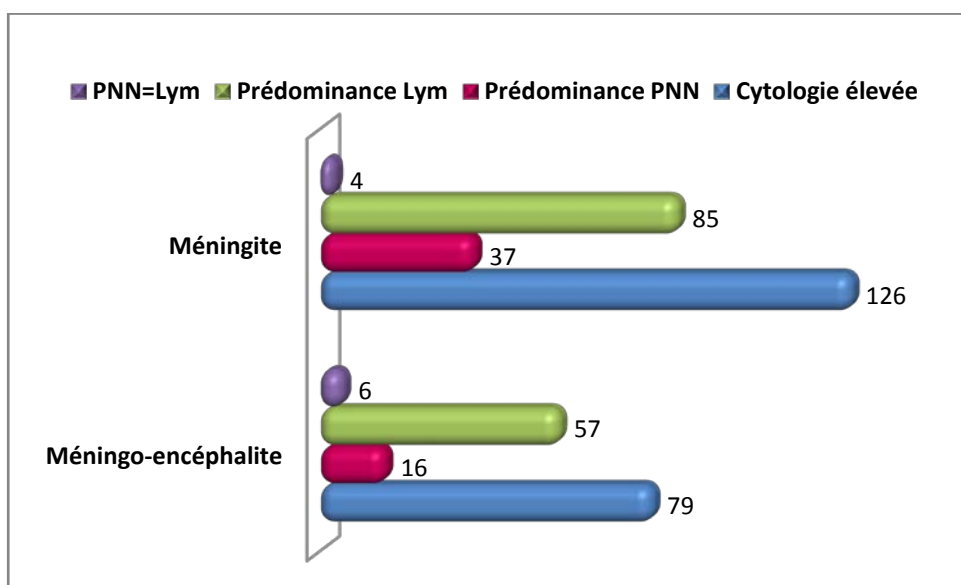


Figure 23: Répartition de la cytologie qualitative du LCR selon le motif d'hospitalisation.

3. Biochimie :

En cas de :

3.1 Méningite :

Sur l'ensemble du LCR ayant bénéficié d'une PCR pour une suspicion de méningite (n=184) :

- La protéinorachie moyenne était de 1.04 g/l. La valeur minimale de ce taux était de 0,08 g/l et la maximale de 8.69 g/l.
- La glycorachie moyenne était de 0,57 g/l. La valeur minimale de ce taux était de 0,005g/l et la maximale de 2g/l.

3.2 Méningo-encéphalite :

Sur l'ensemble du LCR ayant bénéficié d'une PCR pour une suspicion de méningo-encéphalite (n=196) :

- La protéinorachie moyenne était de 0.79 g/l. La valeur minimale de ce taux était de 0.14 g/l et la maximale de 5.4g/l.
- La glycorachie moyenne était de 0,65 g/l. La valeur minimale de ce taux était de 0,002g/l et la maximale de 2.44g/l.

4. Examen direct :

Sur les 380 patients de cette série, 15 (3.9%) d'entre eux présentaient un examen direct du LCR positif.

- L'examen direct a révélé la présence de Cocci Gram négatif (CGN) chez 03 patients, des levures chez 02 patients, et de bacille Gram négatif (BGN) chez 01 patient.
- Chez 9 patients, il a révélé la présence de Cocci Gram positif (CGP).

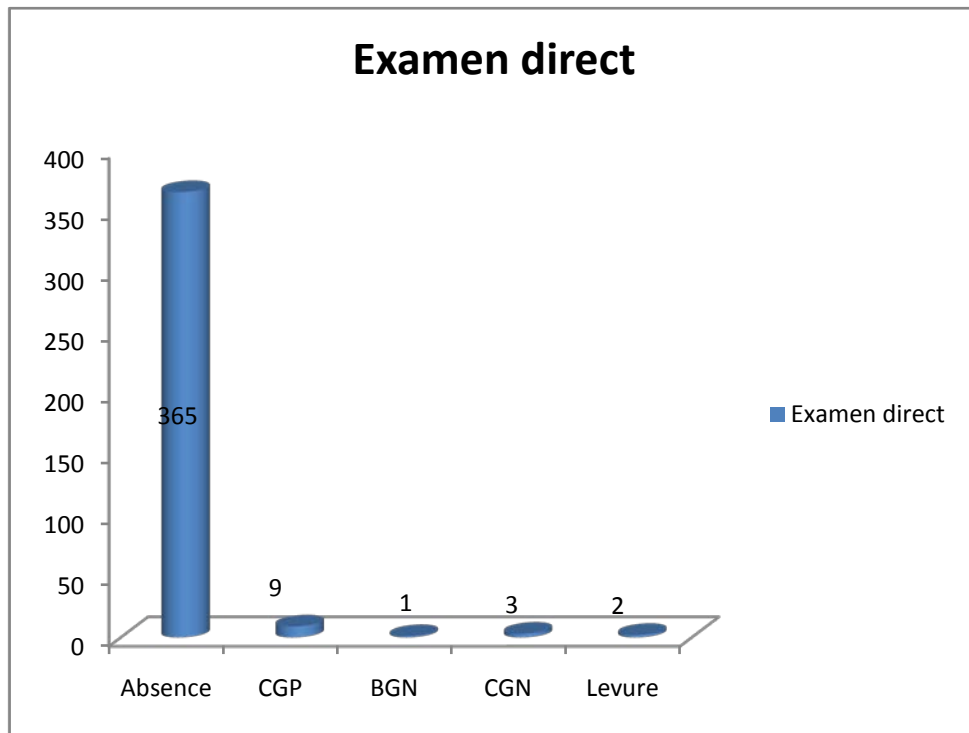


Figure 24: Répartition des patients selon le résultat de l'examen direct.

- ✓ En cas de méningite : 10 patients soit 5.43% ont présenté un examen direct positif du LCR.
- ✓ En cas de méningo-encéphalite : 5 patients soit 2.55% ont présenté un examen direct positif du LCR.
- ✓ On a noté une nette prédominance des Cocci Gram positif dans la méningite et la méningo-encéphalite ($n=6/15$, $n=3/5$) (figure 25).

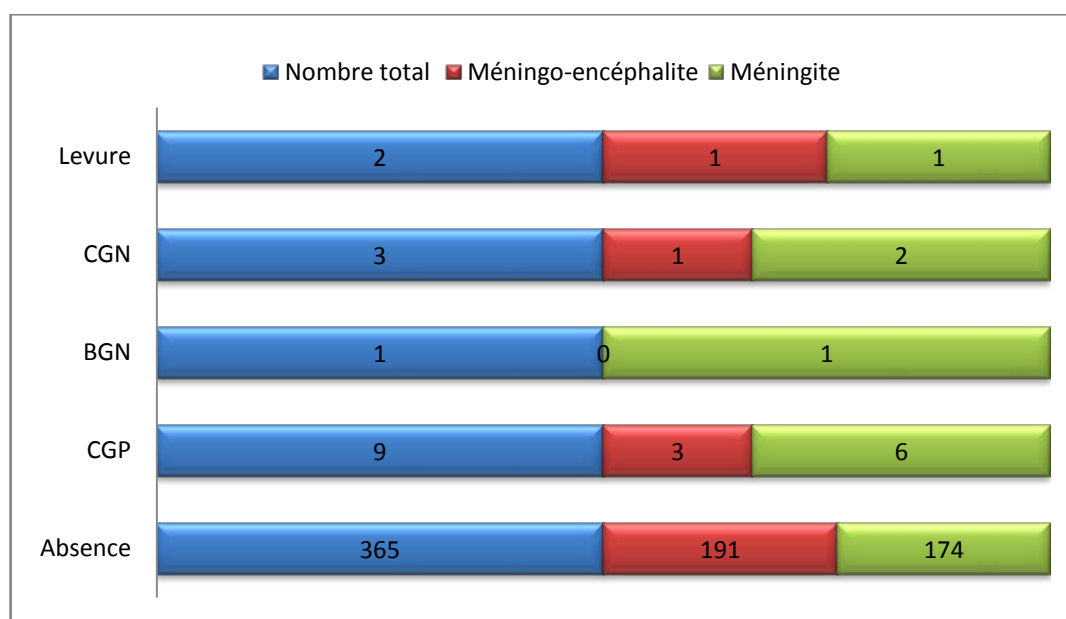


Figure 25: Répartition du résultat de l'examen direct selon le motif d'hospitalisation.

5. Culture :

- ✓ La culture a été positive chez 5.7%(n=22) des patients et a demeuré stérile chez 94,3% (n=358). Elle a révélé la présence du *Streptococcus pneumoniae* pour 05 patients soit (22.7%), suivi par le méningocoque, le cryptocoque, et *Haemophilus influenzae* chez 03 patients respectivement.

Tableau VII: Répartition de la culture selon le motif d'hospitalisation

	Méningo-encéphalite	Méningite
Culture stérile	188 (49.5%)	170 (44.8%)
Culture positive	8 (2.1%)	14(3.6%)

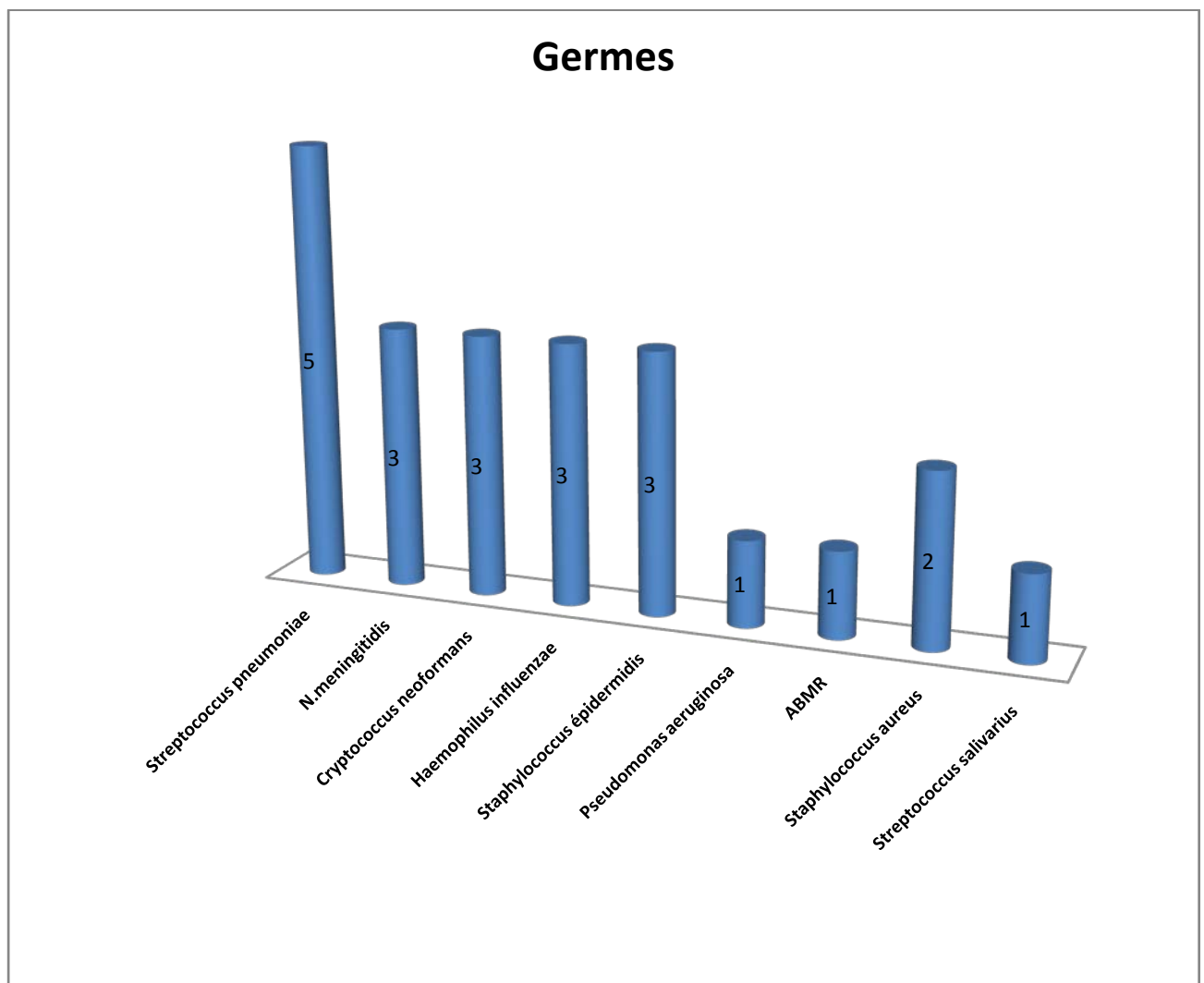


Figure 26:les germes détectés par la culture du LCR.

IV. Traitement probabiliste :

Dans cette étude, un traitement probabiliste été administré chez 210 patients soit 55.2% : 44.2% avec des antibiotiques, 15.2% avec des antiviraux ,40% avec des antibiotiques et des antiviraux, et 0.6% avec des antifongiques.

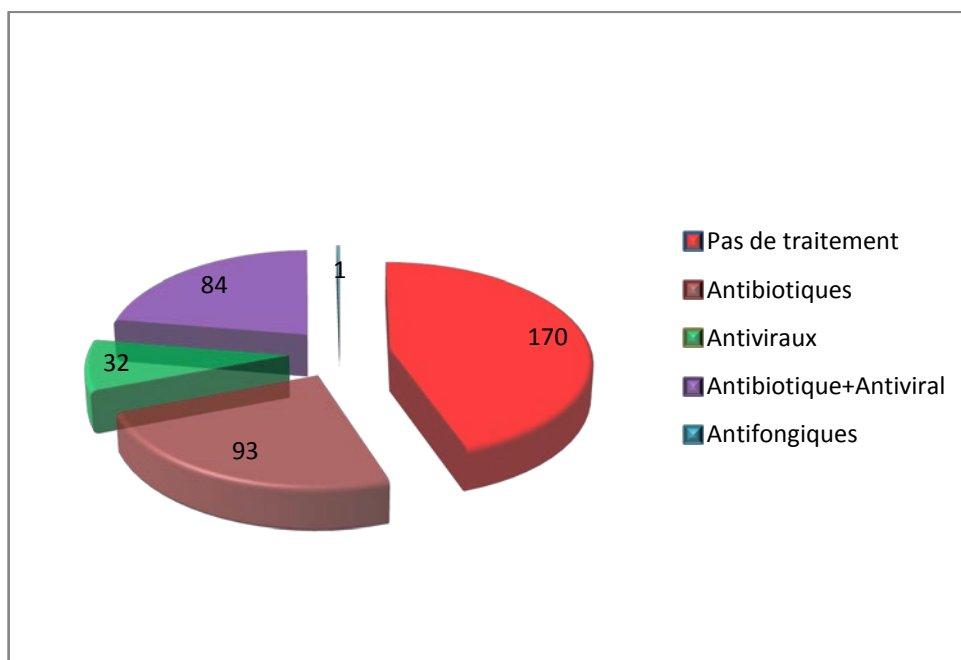


Figure 27:Répartition des différents traitements.

- ✓ Les C3G présentaient l'antibiotique le plus utilisé comme traitement empirique n=63 (67.7%).
- ✓ Céfotaxime présentait la molécule la plus utilisée.

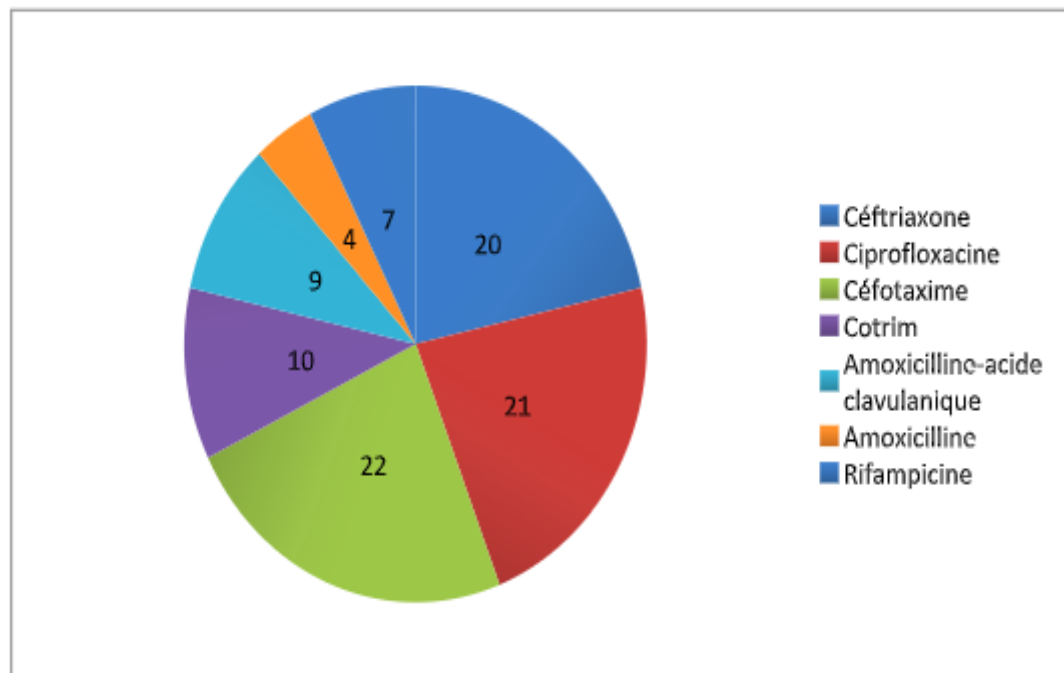


Figure 28:les différentes molécules administrées en antibiothérapie probabiliste

✓ **Enfants :**

45.2% ont reçu un traitement probabiliste. Plusieurs molécules ont été administrées chez ces patients avec une nette prédominance d'aciclovir chez 7.2% des enfants suivi par les C3G avec céfotaxime chez 5%, et céftriaxone chez 2.9%.

✓ **Adultes :**

54.8 %des patients qui ont reçu un traitement probabiliste étaient des adultes. Avec une prédominance de l'association C3G–aciclovir chez 19.3% suivi par aciclovir chez 7.43%.

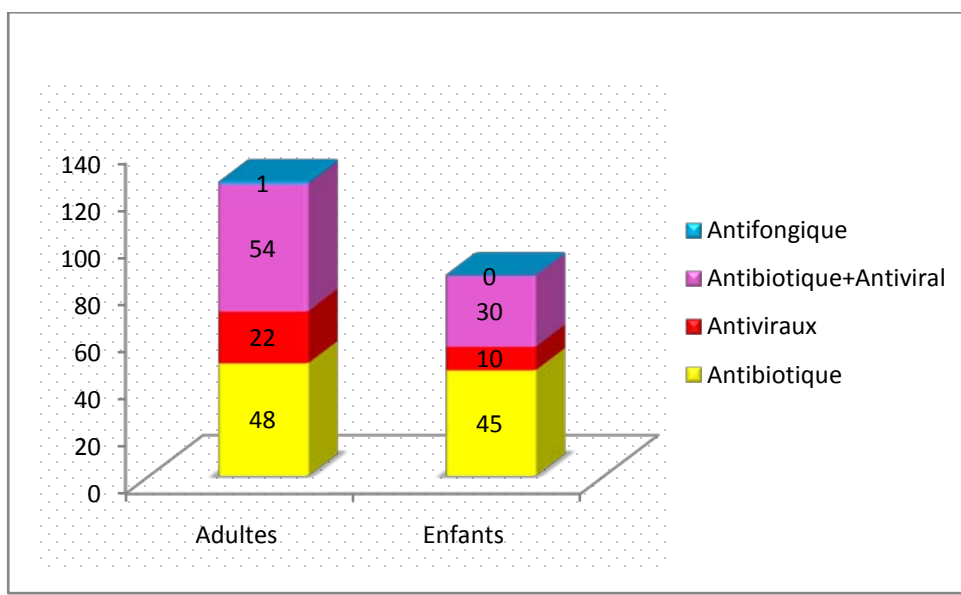


Figure 29: Répartition du traitement probabiliste selon l'âge

- ✓ Chez 210 patients ayant reçu un traitement probabiliste, 29% étaient des immunodéprimés et 28.6% étaient VIH positif.

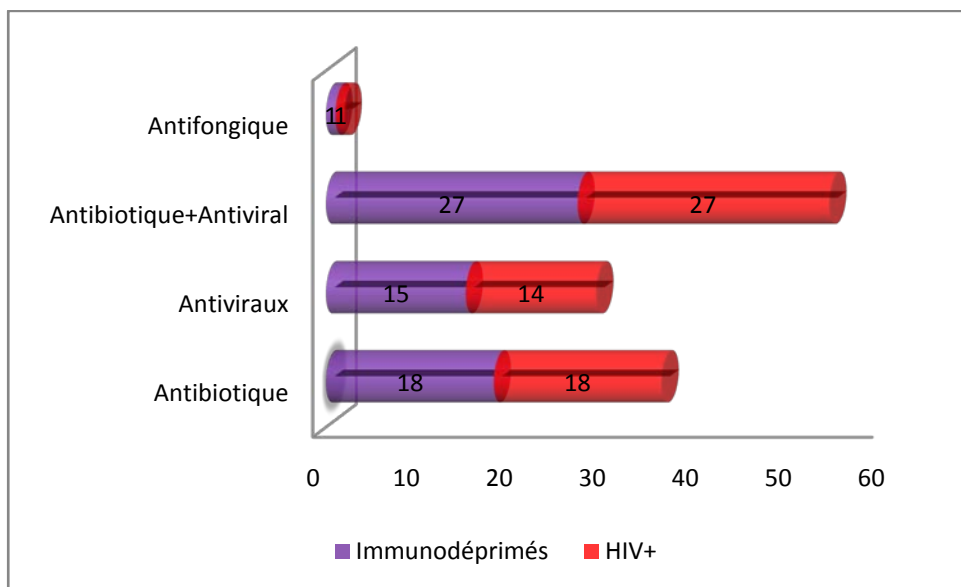


Figure 30: Répartition du traitement probabiliste selon le statut immunitaire

V. Evaluation des performances du diagnostic par approche syndromique :

A. Taux de positivité :

1. Prévalence générale.

Dans cette étude, 63 pathogènes ont été détectés par la PCR soit un taux de positivité globale de 16.6%. Le pneumocoque étant le pathogène le plus détecté (n=20).

2. Répartition selon le type des pathogènes :

Tableau VIII: Répartition selon le type des pathogènes :

Etiologie	Nombre	Taux de positivité
Bactérienne	33	52.3%
Virale	26	41.3%
fongique	4	6.4%

Tableau IX : les pathogènes détectés par Filmarray avec leurs taux de positivité

Pathogène	Nombre de positive	Taux de positivité
HSV 1	5	7.9%
HSV 2	3	4.8%
HHV6	1	1.6%
CMV	7	11.1%
Enterovirus	7	11.1%
VZV	3	4.8%
Streptococcus pneumoniae	20	31.7%
Neisseria meningitidis	7	11.1%
Haemophilus influenzae	5	7.9%
Streptococcus agalactiae	1	1.6%
Cryptococcus neoformans/gattii	4	6.4%

B. Répartition des différents agents pathogènes détectés par PCR Filmarray selon :

1. Répartition selon les tranches d'âge :

47.7% des patients où l'étiologie de la méningite/méningo-encéphalite a été retrouvée par PCR M/E étaient des enfants, et 52.3% étaient des adultes.

Le pneumocoque était prédominant chez toutes les catégories étudiées, chez les nourrissons de moins de 2 mois (25%), entre 2 et 23 mois (22.2%), entre 2 et 15 ans (29.4%), entre 16 et 34 ans (35.7%) , entre 35 et 64ans (37.5%) et pour les adultes de plus de 64 ans, il représentait que (33.3%) de l'ensemble des agents détectés.

Haemophilus influenzae était absent chez les adultes >15 ans alors que Neisseria meningitidis représentait respectivement 22.2% chez les nourrissons entre 2 et 23 mois par rapport à tous les agents détectés dans cette tranche, 23.5% chez les enfants âgés de 2 à 15 ans, 33.3% chez les adultes de plus de 64 ans.

Streptococcus agalactiae était présent seulement chez les NN.L'entérovirus était présent essentiellement chez les enfants (85.7%).HSV1 était présent chez tous les groupes d'âge de plus de 2ans et était prédominant chez les adultes de plus de 64 ans (20%) de l'ensemble des agents détectés.

Cryptococcus neoformans était présent seulement chez les adultes âgés de 35à64 ans.

Apport de la PCR par approche syndromique dans le diagnostic des méningites et encéphalites infectieuses

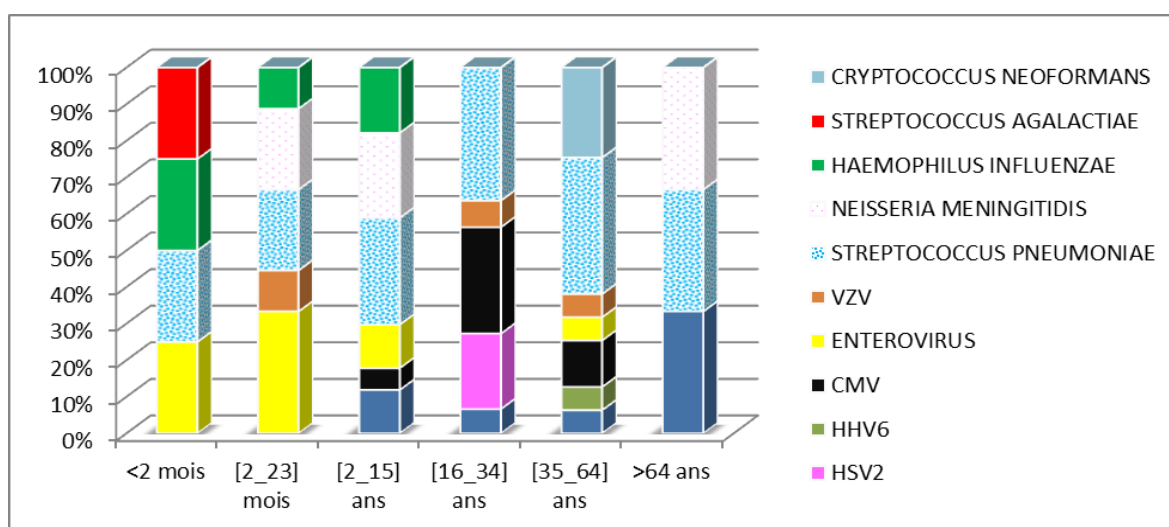


Figure 31: Répartition des agents pathogènes selon les différentes tranches d'âge

Tableau X : Répartition du nombre des pathogènes selon les tranche d'âge

	Nouveau-né	Nourrissons	Enfants	Adultes		
GERMES	<2 mois	[2_23] mois	[2_15] ans	[16_34] ans	[35_64] ans	64 ans
Pneumocoque	1	2	5	5	6	1
Méningocoque	0	2	4	0	0	1
Haemophilus influenzae	1	1	3	0	0	0
Streptococcus agalactiae	1	0	0	0	0	0
Total des Bactéries n=33	3	5	12	5	6	2
HSV1	0	0	2	1	1	1
HSV2	0	0	0	3	0	0
HHV6	0	0	0	0	1	0
CMV	0	0	1	4	2	0
Entérovirus	1	3	2	0	1	0
VZV	0	1	0	1	1	0
Total des Virus n=26	1	4	5	9	6	1
Cryptococcus neoformans	0	0	0	0	4	0
Total des Levures n=4	0	0	0	0	4	0
Total n=63	4	9	17	14	16	3

2. Répartition selon le sexe :

- ✓ Dans cette étude, l'étiologie a été retrouvée chez 57,6% des patients du sexe masculin et chez 42,4% du sexe féminin. Le sexe ratio H/F était de 1.35.
- ✓ On a retrouvé une prédominance de l'étiologie bactérienne et fongique chez les patients du sexe masculin (72.7%,75%), et une prédominance de l'étiologie virale chez les patients du sexe féminin N=15 (57.7%).
- ✓ Le pneumocoque a été le pathogène le plus retrouvé chez les 2 sexes avec une prédominance chez les patients du sexe masculin N=14 (70%). HSV1 était le virus le plus détecté chez les patients du sexe masculin N=4(80%), et le virus le plus retrouvé chez les patients du sexe féminin était le cytomégalovirus N=6 (85.7%) suivi par l'entérovirus N=4 (57.1%).
- ✓ Dans cette série, on a noté une présence du virus HHV6 seulement chez les femmes N=1.
- ✓ Le cryptococcus neoformans a été détecté chez les 2 sexes avec une nette prédominance chez les patients du sexe masculin N=3 (75%).

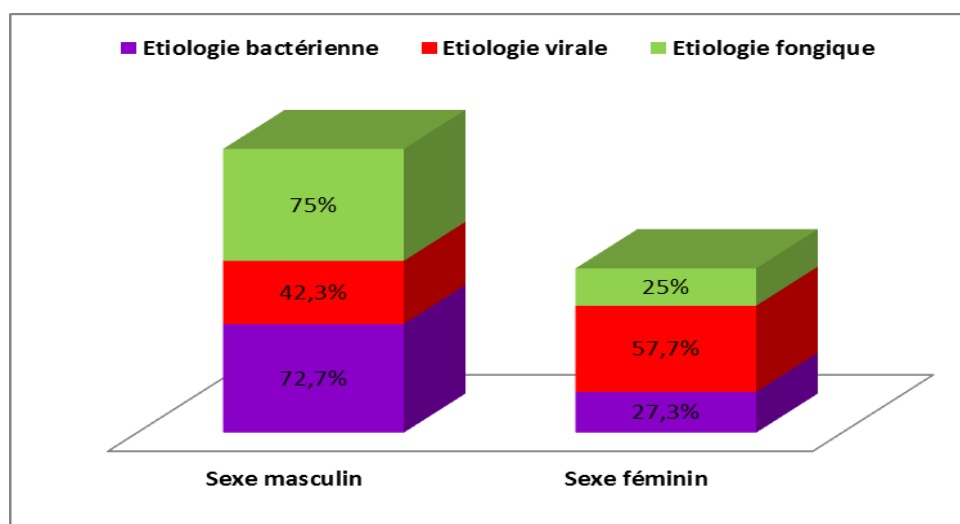


Figure 32: Répartition de l'étiologie selon le sexe

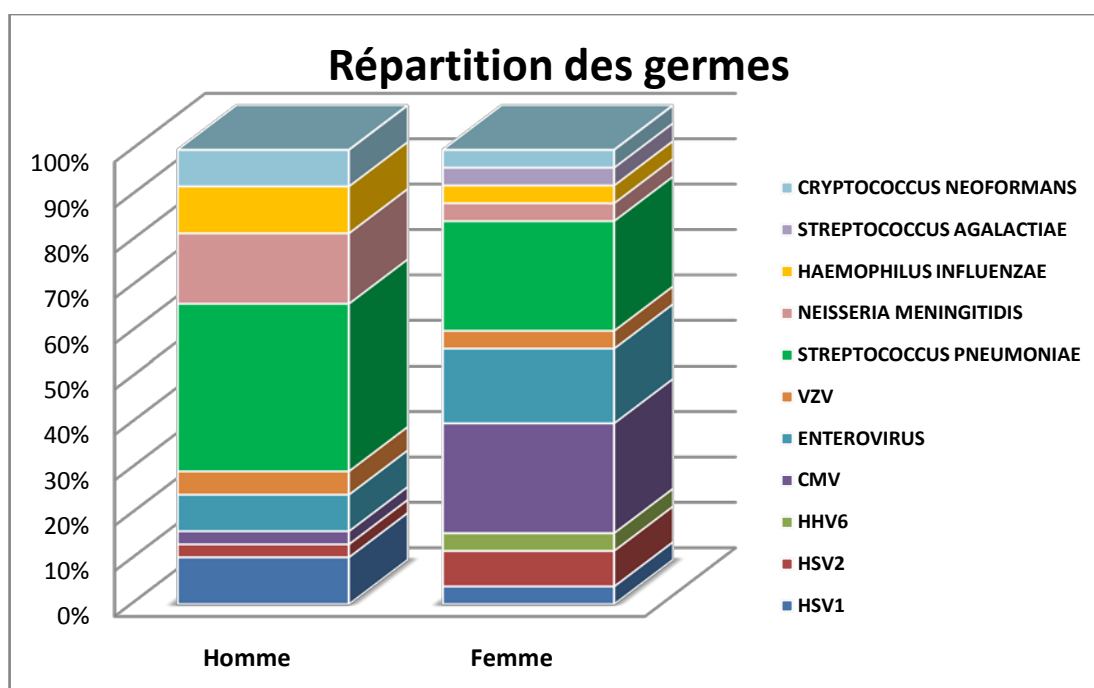


Figure 33: Répartition des pathogènes détectés selon le sexe

3. Répartition selon le service d'hospitalisation :

Dans la présente étude le service des maladies infectieuses rapporte la prévalence la plus élevée par une prévalence de 36.5%. [Figure 34]

Le taux de positivité chez l'enfant dépassait les 41.3% dans les différents services de Pédiatrie, urgence et en réanimation.

L'urgence pédiatrique rapporte la prévalence la plus élevée au sein les services pédiatriques (25.4%).

14.3% des pathogènes ont été détectés dans les services d'urgence adulte (Service d'aide d'urgence, service d'aide d'urgence vitale, urgence gynécologie obstétrique).

Apport de la PCR par approche syndromique dans le diagnostic des méningites et encéphalites infectieuses

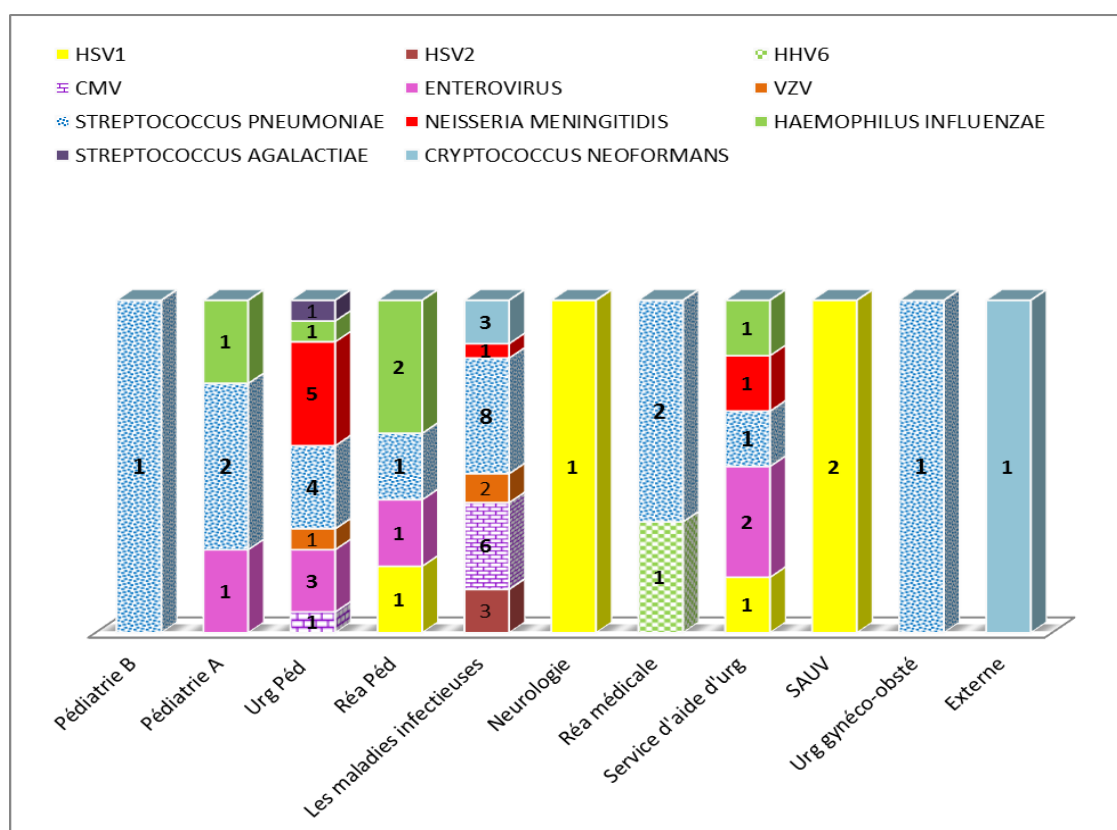


Figure 34: Répartition des agents pathogènes selon les services d'hospitalisation

Tableau XI : Taux de positivité selon les différents services.

Service	Taux de positivité
Pédiatrie B	1.6%
Pédiatrie A	6.3%
Urgence pédiatrique	25.4%
Réanimation pédiatrique	8%
Réanimation médicale	4.7%
Service d'aide d'urgence	9.5%
Service d'aide d'urgence vitale	3.2%
Urgence gynécologie obstétrique	1.6%
Neurologie	1.6%
Les maladies infectieuses	36.5%
Laboratoire externe	1.6%

=41.3%

=14.3%

4. Répartition selon les motifs d'hospitalisation:

- ✓ Dans cette étude, la PCR était positive chez 23.4% (n=43) des patients hospitalisés pour suspicion d'une méningite et chez 10.2% (n=20) des patients hospitalisés pour suspicion d'une méningo-encéphalite.
- ✓ 68.25% des pathogènes ayant été retrouvés chez les cas de la méningite et 31.75% chez les cas de la méningo-encéphalite.

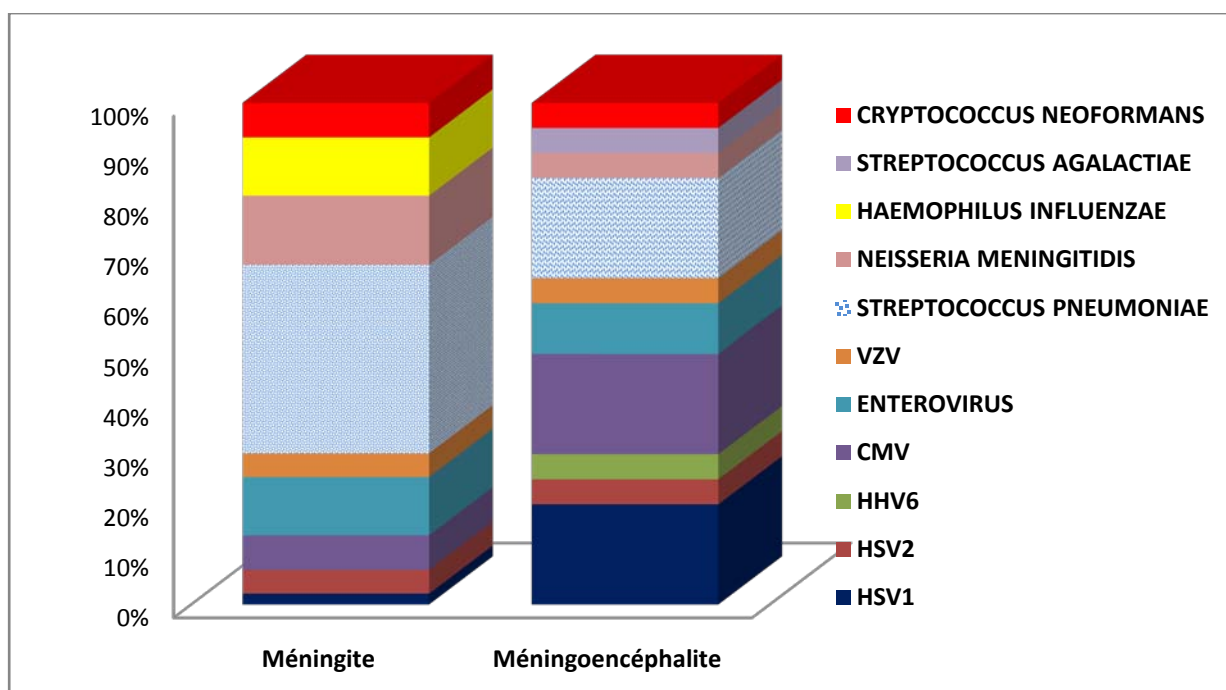


Figure 35: Distribution des différents agents pathogènes selon le motif d'hospitalisation

5. Répartition selon l'étude cyto bactériologique et biochimique du LCR :

5.1. Etude cytologique :

Chez les 63 patients positifs par le panel biofire® méningite/encéphalite, on a retrouvé une hyperleucorachie chez 74.6% (n=47) des patients, et une normoleucorachie chez 25.4% (n=16).

Tableau XII : Répartition de la formule leucocytaire en fonction de l'étiologie.

Etiologie	Hyperleucorachie	Prédominance neutrophilique	Prédominance lymphocytaire	Formule Panachée
Bactérienne	31	20	9	2
Virale	13	2	9	2
Fongique	3	0	2	1
Total	47	22	20	5

5.2. Etude biochimique :

Tableau XIII : Répartition de la biochimie du LCR en fonction de l'étiologie

		Etiologie bactérienne	Etiologie virale	Etiologie fongique
Glycorachie G/L	Minimum	0.002	0.15	0.50
	Maximum	1.76	1.11	0.82
	Moyenne	0.4005	0.460	0.475
Albuminorachie G/L	Minimum	0.41	0.24	0.32
	Maximum	8.69	2.83	0.41
	Moyenne	2.296	0.593	0.285

Tableau XIV : Répartition des LCR positifs en fonction de l'origine infectieuse et biochimie du LCR

Etiologie Biochimie	Virale	Bactérienne	Fongique	Total
Normoglycorachie.Normoprotéinorachie	8	2	2	12
Normoglycorachie.Hyperprotéinorachie	2	7	0	9
Hypoglycorachie.Normoprotéinorachie	12	2	2	16
Hypoglycorachie.Hyperprotéinorachie	4	22	0	26
Total	26	33	4	63

5.3. Aspect macroscopique

- En cas de l'étiologie bactérienne : 75.7% de l'aspect macroscopique était clair, 18.1% était trouble, 3.1% hématique, et 3.1% xanthochromique.
- En cas de l'étiologie virale et fongique, l'aspect macroscopique était 100% clair.

5.4. Examen direct :

On a retrouvé en cas d' :

- Etiologie bactérienne : 81.8%des patients ont présenté un examen direct négatif ,12.1% des cocci gram positif, et 6.1% des cocci gram négatifs à l'examen direct.
- Etiologie virale : 100% des patients ont présenté un examen direct négatif.
- Etiologie fongique : l'examen direct a révélé la présence des levures chez 25% des patients.

5.5. Culture :

En cas :

- D'étiologie bactérienne : la culture était positive chez 27.2% des patients (n=9),(4 pneumocoques, 3 méningocoques, et 2 haemophilus influenzae).
- D'étiologie fongique : la culture était positive chez 50% des patients.
- D'étiologie virale : la culture était stérile chez tous les patients.

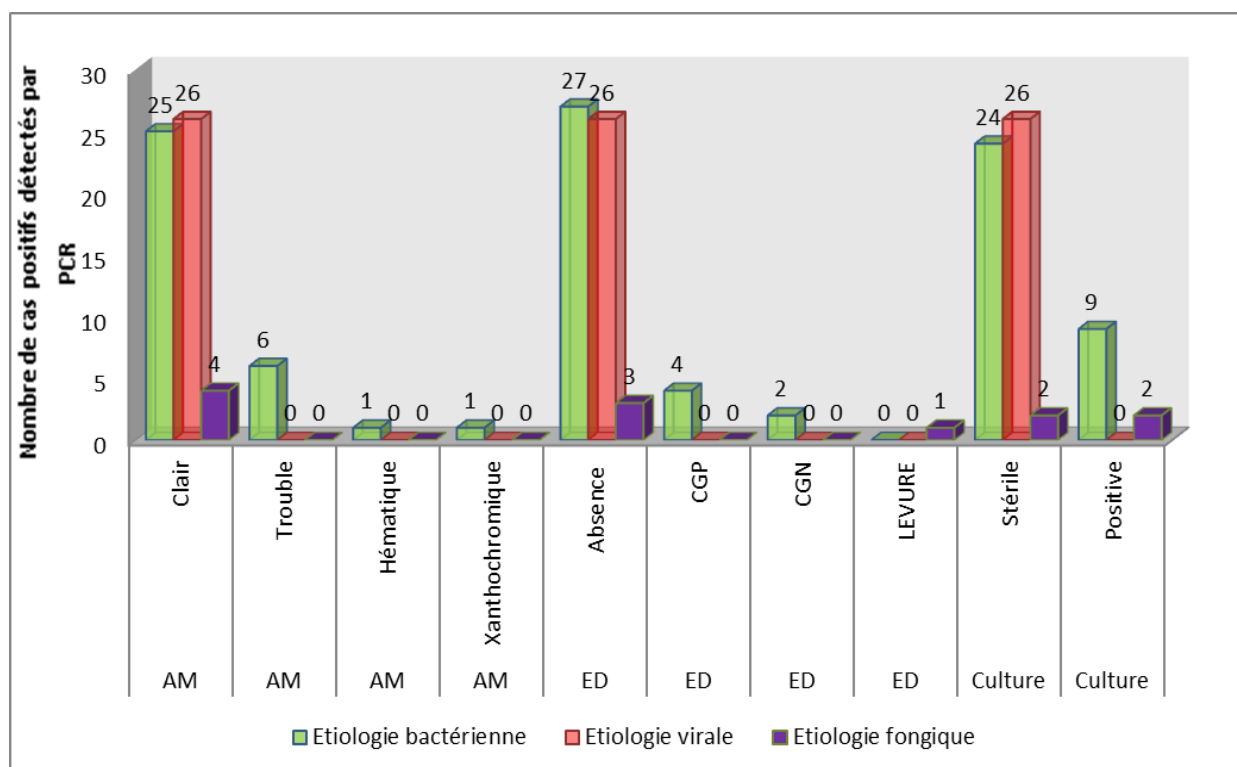


Figure 36 : Répartition de l'étude bactériologique en fonction de l'étiologie.

6. Répartition selon le statut immunitaire

Dans cette étude, parmi les patients ayant des immunodépressions, la PCR Filmarray a été positive seulement chez ceux du VIH+.

27% des pathogènes détectés par la PCR Filmarray étaient retrouvées chez les patients confirmés VIH+.

38.5% de l'ensemble des virus, 9.1% de l'ensemble des bactéries, et 100% de l'ensemble des levures étaient détectés chez les patients VIH+.

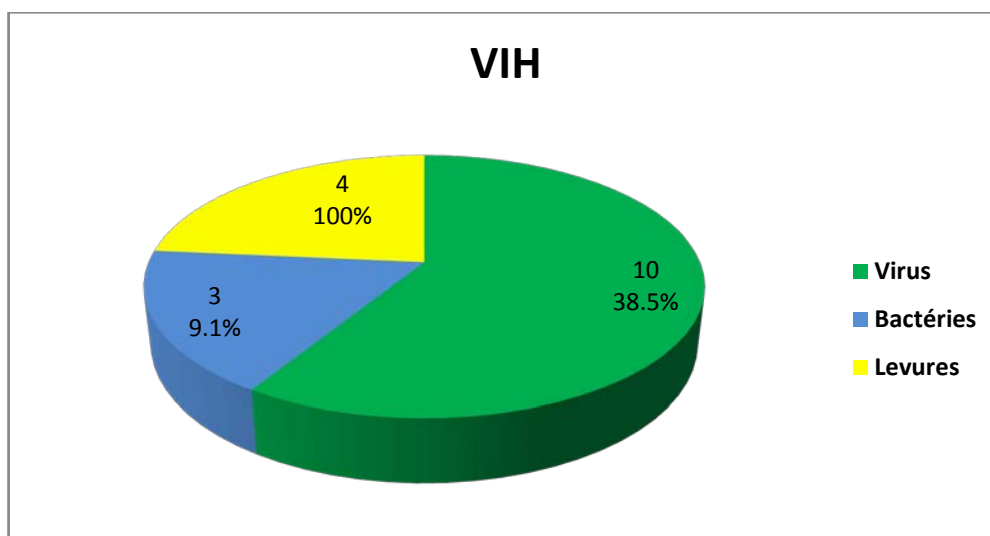


Figure 37: Répartition selon le type de pathogène chez les patients VIH+

CMV (35.3%), cryptococcus neoformans /gattii (23.5%), VZV (11.7%), streptocoque (11.7%) étaient les germes les plus détectés chez les séropositifs VIH.

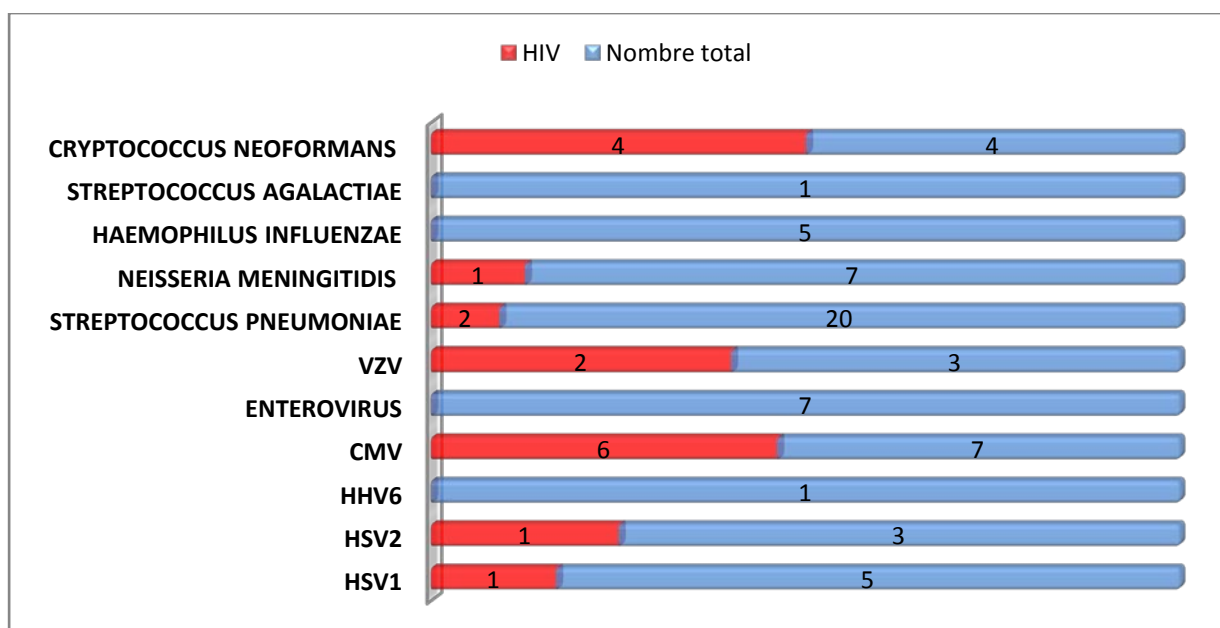


Figure 38 : Répartition selon les pathogènes détectées chez les patients VIH+

VI. Concordance de la PCR Filmarray avec les méthodes

conventionnelles :

Dans cette étude on a détecté 11 bactéries et 3 levures par culture sur 380 prélèvements soit 3.6% et 36 par PCR Filmarray sur 380 prélèvements avec un taux de 9.4%. Le pourcentage de concordance total entre la culture et le Filmarray était de 92.3%.

Tableau XV : Concordance du Filmarray avec les méthodes conventionnelles.

Pathogène détecté	Culture	FilmArray°	Concordance
Streptocoque	16 Négatives	16 Positives	95.2%
	4 positives	4 positives	
	1 positive	1 négative	
Méningocoque	4 négatives	4 positives	100%
	3 positives	3 Positives	
Haemophilus influenzae	3 Négatives	3 positives	83.3%
	2 positives	2 Positives	
	1 positives	1 négative	
Cryptocoque	2 négatives	2 positives	80%
	2 positives	2 positives	
	1 positive	1 négative	
Total	25 négatives	25 positives	92.3%
	11 positives	11 positives	
	3 positives	3 négatives	
	14positives/25négatives	36positives/3négatives	

VII. Utilisation d'autres méthodes sur des prélèvements testés négatifs par le Panel Biofire° Filmarray M/E :

- Suite à la clinique et l'évolution chez 16 patients où le panel biofire M/ME était négative, la PCR BK/GeneXpert a été réalisée chez ces 16 patients de cette série. Elle était négative chez 3 d'entre eux, et positive chez 13 patients.
- Chez trois patients, on a détecté le virus ourlien chez 02 patients, et l'haemophilus influenzae type b chez 01 patient.

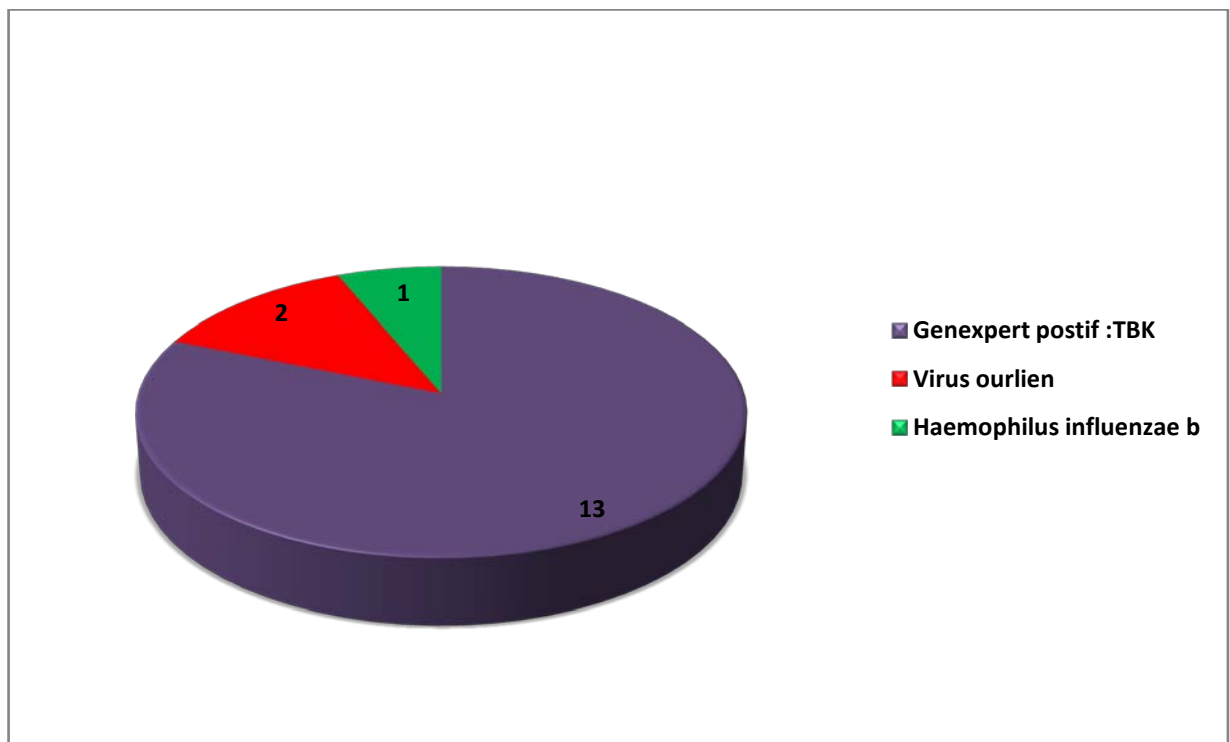


Figure 39: Répartition des germes non détectés par la PCR Filmarray

VIII. Prise en charge thérapeutique après documentation de l'infection:

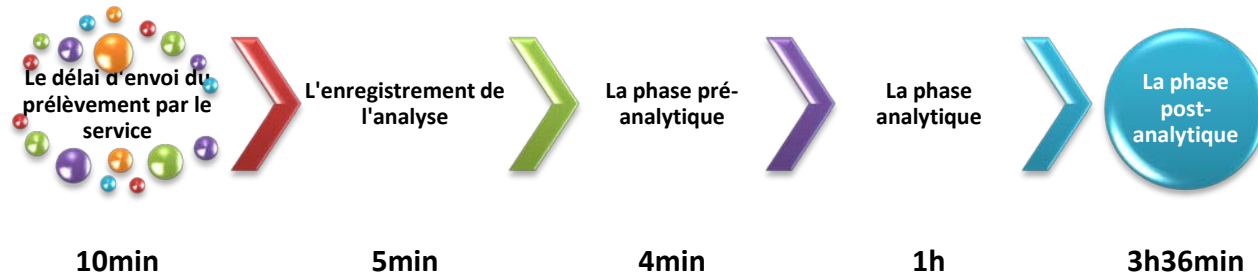
- ✓ Dans cette étude, un traitement probabiliste a été administré chez 210 (55.2%) des patients, chez 13 (3.5%) des patients, la PCR Filmarray M/E a été positive.
- ✓ Chez les patients prélevés, 12.6 % ont reçu une antibiothérapie probabiliste, 7.4% ont reçu d'aciclovir, 7.9% ont reçu de la C3G associée avec aciclovir et 0.3% ont reçu un antifongique.
- ✓ Le traitement a été arrêté chez 80.4% des patients, adapté chez 9.3% et maintenu chez 10.3%.

IX. Evolution :

- ✓ L'évolution a été favorable chez 94.1 % des patients avec une amélioration clinique à la sortie.
- ✓ 2.6% des patients ont nécessité un transfert à la réanimation.
- ✓ 8 patients ont bénéficié d'un contrôle par la PCR Filmarray avant la sortie.
- ✓ 5 cas de décès ont été notifiés sur cette période.

X. Délai de rendu du résultat :

- ✓ Dans cette étude nous avons mesuré les délais de rendu des résultats par FilmArray®. Le délai médian mesuré était de : 4h55 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).



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

Dans le tableau XVI on compare le prix total nécessaire pour le diagnostic d'une méningite entre les méthodes conventionnelles et le Panel Filmarray Meningitis/Encephalitis.

Tableau XVI : Coût de différentes méthodes classiques et le panel FMEP.(Annexe a l'arrêté du ministre de la santé n 1796_03 du 14 Joumada II 1426 (21 juillet 2005)[7].

	Analyse	Coût(DH)
Biochimie	Protéïnorachie	27
	Glycorachie	18
	Chlorurorachie	27
	Glycémie	27
	CRP	90
	Recherche et identification d'antigènes solubles	225
Bactériologie	Cytologie	18
	Examen direct et identification	225
	Culture	81
	Culture sur Löwenstein	59
	Antibiogramme	54
Total technique standard	TOTAL	851
FilmArray		1500



I. Méningite et la méningo-encéphalite

1. Définitions

La méningite et la méningo-encéphalite (ME) sont des infections du système nerveux central.[8]

La méningite est une inflammation des méninges, qui sont les 3 membranes enveloppant l'encéphale et la moelle épinière : la dure-mère, l'arachnoïde et la pie mère [9],[10],[11]

L'encéphalite est, elle, une inflammation du parenchyme cérébral, due à un envahissement direct, sans atteinte méningée (d'origine virale le plus souvent). La réaction inflammatoire qui survient peut être responsable de nécrose, d'ischémie et d'hypertension intracrânienne à l'origine de séquelles voire d'un décès.[12],[11]

Une méningo-encéphalite est une méningite associée à une atteinte du parenchyme cérébral .La majorité des méningites et des méningo-encéphalites sont d'origine infectieuse, le plus souvent bactérienne ou virale, mais d'autres étiologies sont possibles :cancer métastatique, maladies auto-immunes (sarcoïdose, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, ...), médicaments anti-inflammatoires ou immunomodulateurs (azathioprine, cyclosporine, cytosine arabinoside, AINS, immunoglobulines, ...) [10][13]

Dans ce travail, nous ne nous intéresserons qu'aux méningites et méningo-encéphalites d'origine infectieuse.

2. Clinique [13] :

➤ Syndrome méningé :

La symptomatologie des méningites peut varier, en particulier en gravité et en acuité. Cependant, tous les types de méningites sont associés à une triade de symptômes :

- ✓ céphalées, vomissements, raideur de la nuque appelée syndrome méningé (la présentation clinique peut toutefois varier chez les nourrissons et certains patients âgés ou sévèrement immunodéprimés, voir plus loin).

➤ **Syndrome encéphalitique :**

Il peut être présent de manière isolée lors d'une encéphalite ou, le plus souvent, est associé au syndrome méningé (méningo-encéphalite). Il peut comporter :

- Des troubles de la conscience (somnolence, syndrome confusionnel à coma profond).
- Des troubles comportementaux.
- Des signes de focalisation : déficit moteur, paralysie d'un ou plusieurs nerfs crâniens, aphasie, mouvements anormaux (tremblements, myoclonies).
- Des crises d'épilepsie partielles ou généralisées. Peuvent aller jusqu'à un état de mal épileptique convulsif ou le coma.
- Des troubles neurovégétatifs : anomalies de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la température.

➤ **Syndrome infectieux**

En cas de méningite ou ME d'origine infectieuse, les syndromes méningés +/- encéphalitiques sont souvent associés à une fièvre, d'intensité variable selon l'agent pathogène impliqué.

Un ou plusieurs foyers infectieux périphériques doivent également être recherchés : Pneumopathie, foye ORL (otite, sinusite, mastoïdite, rhinopharyngite, angine), infection urinaire, infection digestive (diarrhées), atteinte cutanée, atteinte cardiaque (endocardite, myocardite), et Un purpura fulminans associé.

➤ **Signes cliniques de gravité**

Les signes cliniques de gravité des méningites et méningo-encéphalites sont un purpura fulminans extensif, des troubles graves de la vigilance avec un score de Glasgow < 8, des troubles respiratoires, des troubles végétatifs, des signes d'hypertension intracrânienne ou un choc septique.

Tout signe de gravité doit entraîner une hospitalisation en service de réanimation.[14]

➤ **Particularités sémiologiques chez le nourrisson et le sujet âgé :**

Une méningite ou une ME doivent être évoquées devant un enfant fébrile avec un syndrome méningé (céphalées, vomissements en jet, raideur de nuque, photophobie). Mais plus le patient est jeune, moins la symptomatologie de la méningite et de la ME est spécifique. Chez le nourrisson, la raideur de nuque peut être absente, remplacée par une hypotonie axiale. De même, un refus alimentaire peut être observé au lieu de vomissements en jet. La présence de manifestations neurologiques associées à de la fièvre, comme une somnolence excessive, une désorientation, un délire aigu ou des convulsions, de même qu'une tension artérielle anormale (signe d'atteinte du tronc cérébral) ou un bombement de la fontanelle, doivent également faire suspecter une ME et mener à des explorations supplémentaires.

Chez le sujet âgé, les signes cliniques évocateurs d'une méningite ou ME peuvent être plus frustes et sont inconstants, ce qui rend le diagnostic plus difficile. On retrouve habituellement une altération de l'état général, des céphalées, de la fièvre et une raideur de nuque, associés à un syndrome confusionnel aspécifique ou des troubles de la conscience. [15]

3. Diagnostic paraclinique :[16]

Le Tableau XVII résume les principaux examens biologiques à pratiquer lors d'une suspicion de méningite ou méningo-encéphalite infectieuse

Tableau XVII : les examens biologiques :

Examens		Etiologie bactérienne	Etiologie fongique	Etiologie virale
LCS	Observation macroscopique : (Clair, trouble, hématique, xanthochromique)	✓	✓	✓
	Cytologie : numération et formule (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes)	✓	✓	✓
	Analyse biochimique : protéinorachie, glycorachie, chlorurorachie, lactates.	✓	✓	✓
	Examen bactériologique et mycologique : examen direct et culture, antibio/antifongogramme	✓	✓	
LCS, sérum, autre, ...	Recherche d'antigènes solubles	✓	✓	
LCS, sérum, autre, ...	Détection moléculaire : PCR	✓	✓	✓
Hémocultures		✓	✓	✓
Biopsies cutanées		✓	✓	
Sérologies				✓

	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 40 Examen cytologique et biochimique du LCS et orientation diagnostique:[10]

4. Diagnostic étiologique :

Le diagnostic étiologique est guidé par les résultats du LCS. L'aspect macroscopique et les données de l'analyse cytologique permettent la distinction entre méningites (ou méningo-encéphalites) purulentes (bactériennes) et à liquide clair (bactériennes, virales, parasitaires, ou fongiques) [figure 41].

	Méningites purulentes	Méningites à liquide clair
Aspect classique du LCS	– Hypercytose $> 20/\text{mm}^3$ et en général $> 1\,000/\text{mm}^3$ avec nette prédominance de polynucléaires neutrophiles altérés – Protéïnorachie $> 1\text{ g/l}$ – Hypoglycorachie ($\leq 40\%$ de la glycémie) – Lactates le plus souvent augmentés[§]	– Hypercytose entre 5 à $100/\text{mm}^3$ et en général $> 100/\text{mm}^3$ à prédominance lymphocytaire ou panachée (lymphocytes et polynucléaires neutrophiles) – Protéïnorachie le plus souvent modérée ($< 1\text{ g/l}$) – Glycorachie normale ou basse selon la cause ; si glycorachie basse : penser à <i>Listeria</i> ou tuberculose
Causes	– Méningocoque* – Pneumocoque* – <i>Haemophilus influenzae</i>* – Plus rarement : <i>Listeria monocytogenes</i>, streptocoques, bacilles à Gram négatif, staphylocoque	– Bactériennes : – Listériose* – Tuberculose* – Spirochètes (Lyme, syphilis, leptosirose) – Autres : brucellose, mycoplasme, rickettsiose – Méningite bactérienne débutante ou décapitée – Virales : – Herpès* – Autres : entérovirus*, grippe*, rougeole, oreillons, etc. – Parasitaires : – Accès pernicieux palustre – Autres : toxoplasmose, cysticercose, trypanosomiase, etc. – Mycosiques : – Cryptocoque – Autres : <i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>

* Causes les plus fréquentes.
[§] Une valeur de lactates dans le LCS $< 3,2\text{ mmol/l}$ rend peu probable le diagnostic de méningite bactérienne sans l'éliminer totalement.
(Source : CEN, 2019.)

Figure 41 : principales causes de méningite ou méningo-encéphalite en fonction de l'aspect du LCS[13]

5. Orientation étiologique et prise en charge thérapeutique :

A. Mesures générales[14]

- En urgence en milieu hospitalier dans une unité ayant l'expérience de la prise en charge, et si possible avec une unité de surveillance continue
- Mesures d'isolement infectieux en attente du diagnostic bactériologique.
- Le traitement symptomatique comporte :
 - o antipyrétiques
 - o antalgiques
 - o correction des troubles hydro électrolytiques
 - o traitement antiépileptique si crise épileptique.

B. Critères d'hospitalisation en réanimation ou soins intensifs :[17],[13]

- Score de Glasgow (GCS) $\leq$ 13.
- Ou : Signes neurologiques focaux ou de souffrance du tronc cérébral.
- Ou : Plus d'une crise convulsive ou état de mal.
- Ou : Détresse respiratoire ou une autre défaillance d'organe ou instabilité hémodynamique
- Ou : Purpura extensif.
- Ou : Troubles du comportement incompatibles avec le secteur conventionnel.

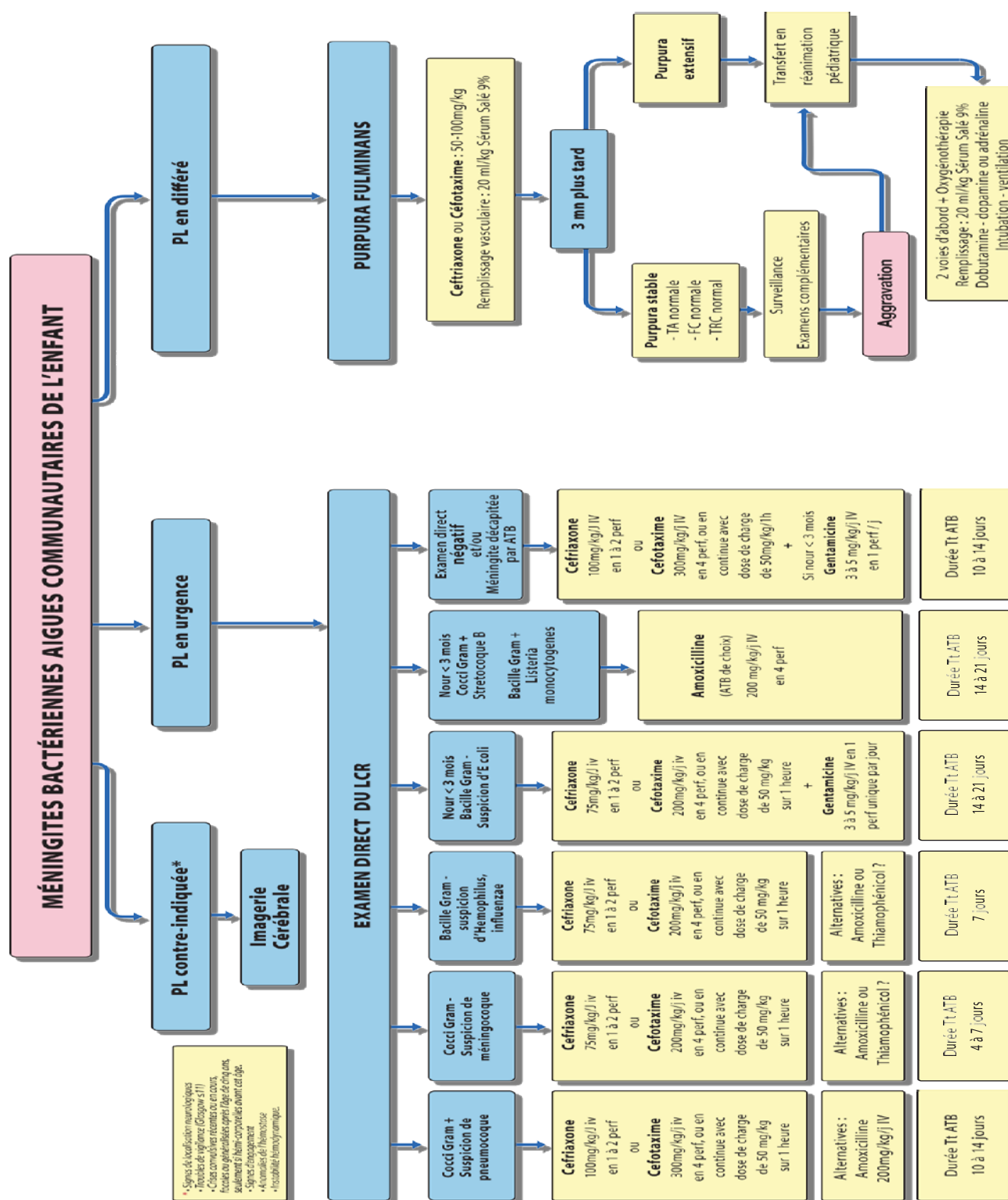


Figure 42: Prise en charge thérapeutique chez les enfants [18]

II. Discussion des résultats :

Ce travail d'épidémiologie et d'évaluation est le premier mené au Maroc sur la population pédiatrique et adulte. Il a permis une première approche d'évaluation des nouvelles techniques de biologie moléculaire disponibles en microbiologie en routine et d'en discuter les limites d'interprétation. En effet, la PCR multiplex est un nouvel outil dans l'arsenal diagnostique des méningites/encéphalites répondant au principe du diagnostic par approche syndromique.

1. Profil épidémiologique des patients ayant bénéficié d'une PCR M/E:

1.1. Age :

Dans cette étude, les enfants représentaient 36.3% et 63.7% étaient des adultes avec une médiane d'âge 33.23ans. Selon de nombreuses études, les adultes représentaient la majorité.

Les résultats d'une étude américaine en 2019 ont rapporté que les adultes représentaient 66.2% avec une médiane d'âge de 58ans[19], une autre étude effectuée au niveau du même pays en 2016, rapporte que les enfants représentaient 41% [20]. Dans une étude menée en Taiwan en 2019, 95.2 % des patients étaient des adultes hospitalisés pour méningite/méningo-encéphalite avec une médiane d'âge de 40ans [21].

Dans ce travail, La tranche d'âge la plus représentée chez les adultes c'était entre 35 à 64ans ceci rejoint les études faites en USA 2016, 522/1560 [20]. Dans une étude menée en Californie en 2019 la tranche d'âge entre 41 et 60 ans était la tranche d'âge la plus concernée [22].

Dans cette étude la majorité des enfants était entre 6 et 15 ans avec un taux de 35.5%, une étude effectuée en Chine en 2019, rapporte que 85,3 % des patients avaient un âge inférieur à 6 ans [23].

1.2. Sexe :

Dans cette étude, une nette prédominance masculine était observée (57.6%). Cette notion, était retrouvée dans la plupart des études. En Liban, 65%[24] des méningites et méningo-encéphalites étaient diagnostiquées chez le garçon, c'était le cas aussi en USA (51%)[20], en Chine 67.6%[23]. Cette prédominance ne fait pas la règle, une étude menée en Espagne a montré une prédominance féminine(61.9%) [25].

Tableau XVIII: comparaison du sexe ratio :

ETUDE	Sexe ratio H/F
Présente étude ,2021	1.36
Liban ,2020 [24]	1.85
USA ,2016 [20]	1.04
Chine ,2019 [23]	2.08
Espagne ,2019 [25]	0.61

1.3. Services demandeurs :

Selon l'OMS, la méningite et la méningo-encéphalite se sont des motifs de consultation fréquents en urgence, en services d'infectieuses et en neurologique [1] ceci nous explique les résultats de cette étude et d'autre études.

Dans cette série les services les plus prescripteurs du test Filmarray étaient les services d'infectieuses, l'urgence pédiatrique et adultes, réanimation et service de neurologie.

En premier on a retrouvé les maladies infectieuses (38.9%), suivi par l'urgence pédiatrique (15%),Service d'aide d'urgence (7.9%),réanimation pédiatrique(6.8%),neurologie(6.3%),pédiatrie A (4.7%),réanimation médicale (4.5%),et service d'aide d'urgence vital (3.9%).

En concordant avec nos résultats, l'étude de Nadira Houhou avait testé 535 LCS, en provenance des Urgences adultes n=143, de la Réanimation n=127, du service des maladies infectieuses n=60 et d'autres services n=162 comme la Cancérologie, la Rhumatologie et la Neurologie. Et quelques prélèvements de la pédiatrie n=43,[26].

Dans l'étude rétrospective de Cailleaux et al en Paris en 2018 les services les plus prescripteurs de ce test et dont l'indication était validée par un binôme microbiologiste /infectiologue étaient le service d'accueil des urgences et le service de neurologie [27].

une autre étude en Californie en 2020 de Precit et al a rapporté que la pédiatrie générale et la réanimation étaient les deux services le plus demandeurs du test Filmarray [N=497 (48.5%), N=234 (22.8%) respectivement] suivi par service pédiatrie N=135 (13.2%), néonatalogie N=115 (11.2%),et par la cardiologie N=18 (1.7%) [28].

2. Profil clinique des patients prélevés ayant bénéficié d'une PCR M/E

2.1. Le motif d'hospitalisation :

Dans cette étude, on a observé chez les patients presque une égalité entre la suspicion de la méningite et la méningo-encéphalite comme motif d'hospitalisation qui représentaient respectivement 48.4% et 51.6%, par contre on a trouvé une prédominance de la suspicion de la méningo-encéphalite (58.6%) chez les adultes et une prédominance de la suspicion de la méningite (60.8%) chez les enfants.

En concordant avec nos résultats, une étude en USA de WILSON et al en 2019 a montré que la méningo-encéphalite était le motif le plus dominant (65.7%)[22]. Cette prédominance ne fait pas la règle, une étude en Chili 2020 a rapporté une prédominance de la méningite chez les adultes (68.75%) [29]. Une étude en UK 2018 a montré une prédominance de la méningite chez les

adultes(57%) [30].Une autre étude en Turquie 2017 a rapporté que 41.8% de la méningo-encéphalite était chez les adultes [31]

Une étude en Polonais en 2020 chez les enfants rejoint les résultats de cette étude avec un taux de la méningite 89% [32], c'était le cas pour une étude en chine en 2017 (52.19%) [33]

2.2. Signes cliniques :

Dans ce travail, les syndromes méningés et encéphalitiques étaient fréquents avec une prédominance de syndrome méningée. Une fièvre isolée était présente chez 34.7 % des patients. Ces symptômes étaient rapportés par de nombreuses études avec une même notion de prédominance et d'autres symptômes ont été également rapportés comme trouble de conscience, crises épileptique ou signes focaux et des vomissements.

Tableau XIX : Comparaison de taux de positivité des signes cliniques :

Signes cliniques	La présente étude, 2021	La Guyane, 2018 [34]	France, 2018 [35]	Corée du Sud ,2020 [36]	Allemagne, 2019 [37]	USA ,2019 [38]	Colombie, 2020 [39]	Népal,2019 [40]
Sd méningée	41.5%	21.3%	43 %	-	-	-	50%	-
Céphalées	3.7%	50%	-	58.2%	-	46%	63%	66%
Raideur	0.3%	-	-	-	-	21%	-	54%
Fièvre	34.7%	71.3%	90%	95.5%	53%	73%	-	72%
Hypotonie	1.6%	-	-	-	-	-	-	-
Sd encéphalitique	31.3%	-	47%	-	-	-	-	-
Signes focaux	7.1%	39.3%	-	-	26%	-	15.2%	-
Tb de conscience	6.8%	72.2%	-	58.2%	-	64%	63%	32%
Tb de comportement	1.1%	58.3	-	10%	-	-	-	-
Tb de mémoire/confusion	1.1	-	-	-	-	-	-	-
Crises épileptique, Emc	4.2%	22.2%	-	36.4%	9%	-	36.9%	-
Signes digestifs	10.5%	-	-	59.1%	-	-	-	-
Pneumopathie	2.4%	-	-	-	-	-	-	-
HTIC	3.9%	5.6%	-	-	-	-	-	-
Purpura	0.5%	-	-	-	-	-	-	5%

2.3. Antécédents pathologiques :

Dans cette étude et comme plusieurs études la majorité des patients ayant bénéficié d'un diagnostic des M/ME par approche syndromique étaient immunodéprimés.

Dans ce travail, 28.2% des patients avaient une immunodépression, (24.5% VIH+ /AIDS, 1.1% LAL, 0.5% LAM, 0.8% diabète, 0.5% hémodialyse chronique, 0.5% lymphome de burkitt, 0.3% néo de sein).

Une étude en Californie, de Wilson et Al en 2019 [22], 40.7% des patients avaient un terrain d'immunodépressions, 10.3% avaient HIV+.

Ainsi une étude en USA en 2017 de Hasbun et Al ,également montré la présence d' HIV/AIDS chez 4,2% des patients ,diabète chez 15.4% ,cancer chez 4.4% ,maladie des reins chez 6% [41].

Alors qu'une étude colombienne de Penata et al a pu démontrer aussi la présence d'une infection HIV chez 7.8% des patients [42]. Une autre étude en Chili a montré que 31.25% étaient des patients immunodéprimés, 18.75% VIH+ ,6.25% IRC en stade de transplantation [29]. une autre étude du HUN KIM en 2017 montrait que 37% des patients bénéficiant d'un diagnostic par approche syndromique étaient VIH positif [43].

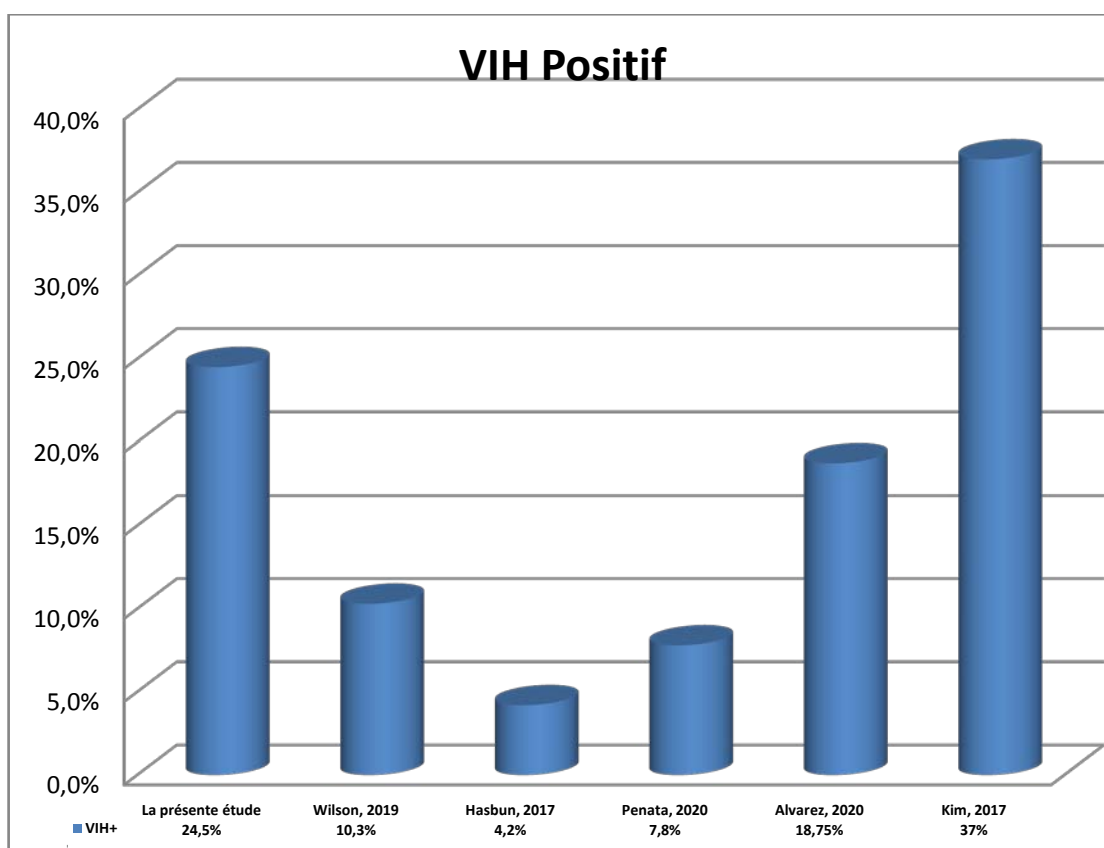


Figure 43 : comparaison selon le statut immunitaire.

3. Profil cyto bactériologique des patients ayant bénéficié d'une PCR M/E :

En pratique, chaque prélèvement du LCR été reçu au laboratoire de microbiologie au CHU de Marrakech a subi les examens de routine. Dans cette étude, chez les 380 patients ayant bénéficié en plus de l'étude cyto bactériologique standard, d'une PCR M/E, on a observé que :

- 94.5% avaient un LCR à aspect clair
- 64.1% avaient une cytologie normale.
- 96.1% avaient un examen direct négatif.
- 94.3% avaient une culture stérile.

On a constaté des résultats semblables chez des plusieurs études.[35],[20],[44].

3.1.Aspect macroscopique :

Dans ce travail ,l'aspect clair était retrouvé avec une nette prédominance dans les deux motifs d'hospitalisation méningite/méningo-encéphalite.Cette notion, était retrouvée dans la plupart des études[45][46][47][48].(Figure:44)

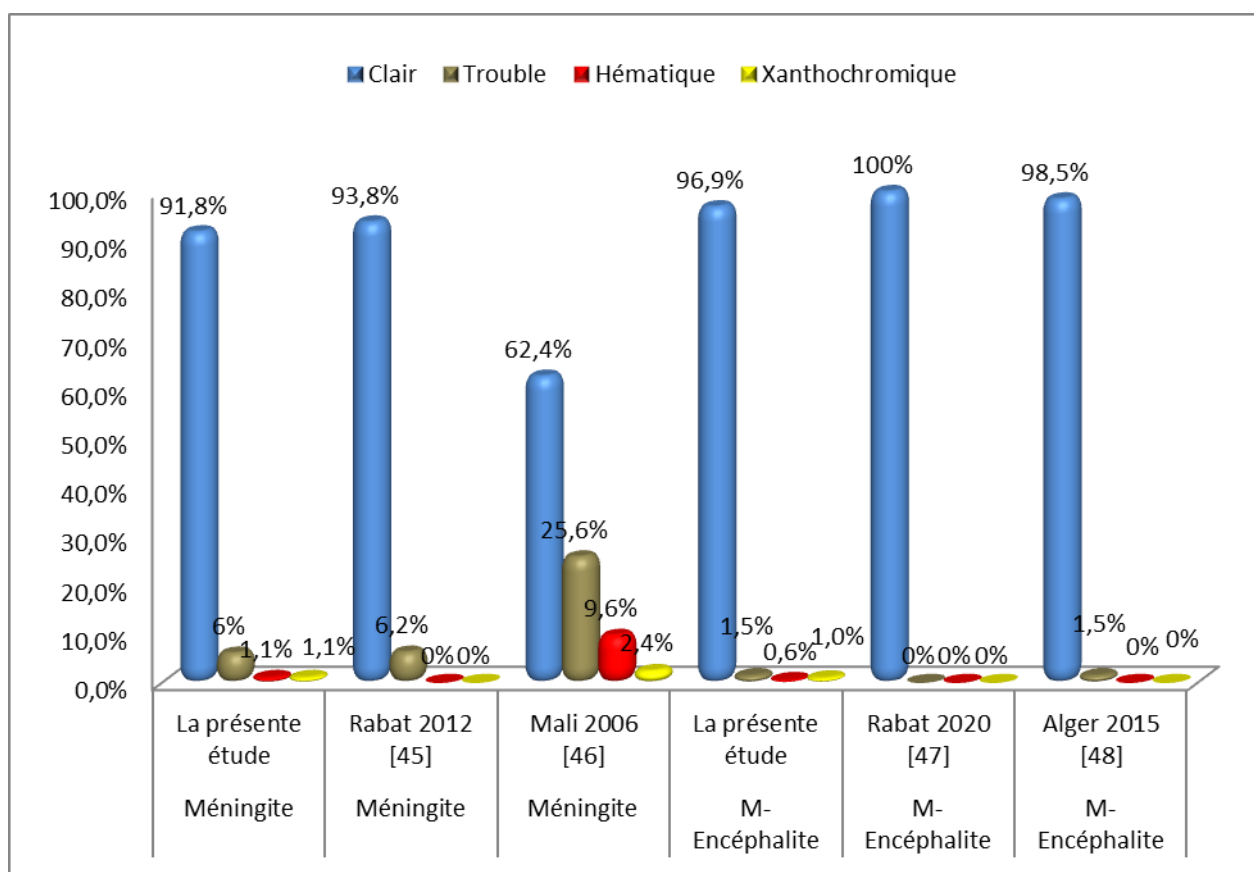


Figure 44 : comparaison des différents aspects macroscopiques

3.2 Cytologie

Tableau XX : comparaison de la formule cytologique

		Hyper-leucorachie	Prédominance neutrophilique	Prédominance lymphocytaire	Formule panachée
Méningite	La présente étude, 2021	68.4%	29.4%	67.4%	3.2%
	USA, 2019 [38]	43%	15%	64%	21%
	France ,2018 [35]	60%	28%	61%	11%
	Rabat ,2012 [45]	28%	60%	40%	–
Méningo-encéphalite	La présente étude, 2021	40.3%	20.2%	72.1%	7.7%
	Vietnam ,2020 [49]	84%	13%	86.5%	0.5%
	Angleterre ,2010 [50]	47%	5%	95%	–

3.3. Biochimie :

Tableau XXI : comparaison de la biochimie

	Auteur, année	Glucorachie g/l	Proteinorachie g/l
Méningite	Etude présente, 2021	0.57 (0.005_2)	1.04 (0.08_8.69)
	Van Gastel et al, 2007[51]	0.58 (0.2_0.963)	1.94 (0.1_12.6)
	Brivet et al ,2005[52]	0.381(0.10_0.72)	2.5 (1_6)
	Richardson et al,2003 [53]	0.30 (0.2_0.945)	4.17 (0.4_13.5)
Méningo-encéphalite	Etude présente, 2021	0.65 (0.002_2.44)	0.79 (0.14_5.4)
	M'benga ,2020[47]	0.52 (0.06_1.3)	0.92 (0.25_2.35)
	Hong et al ,2020 [49]	0.61 (0.34_1.04)	0.7 (0.2_8.9)
	Granerod et al,2010[50]	0.6 (0.49-0.70)	0.6 (0.35-1.2)

3.4. Examen direct :

La coloration de Gram est rapide, simple, fiable. De nombreuses études ont montré que la sensibilité de cette technique varie entre 60 et 97% pour une spécificité qui approche les 100% en l'absence de traitement antibiotique [54],[55]. En cas de traitement précoce, la sensibilité est généralement comprise entre 40 et 60 %, voire moins [56]. L'efficacité de cette technique dépend de la charge bactérienne présente dans l'échantillon qui peut être considérablement réduite en cas de prise d'antibiotique.

Ainsi dans notre étude, seulement 3.9% (N=15) des examens directs positifs ont pu être confirmés par la culture.

Il faut noter qu'à chaque résultat positif de l'examen direct après coloration de Gram correspond une prise en charge immédiate de la suspicion de méningite.

Dans l'étude de Lessing et al, 3161 LCR ont été analysés rétrospectivement. Les auteurs montrent que la sensibilité du Gram par rapport aux LCR avec cultures positives est de 100% pour *S. pneumoniae*, 91,3% pour *H. influenzae* et 76,2% pour *N. meningitidis*[57]. Dans l'étude de Tunkel et

al, la sensibilité du Gram était de 75% pour les LCR prélevés avant traitement et elle était inférieure à 50% pour les LCR prélevés après traitement [58]. Des résultats similaires étaient obtenus dans l'étude de Samra et al. Chez des sujets non traités, 13/18 (72,2 %) étaient positifs au Gram et seulement 2/4 (50 %) pour les sujets ayant reçu un antibiotique. Concernant le groupe des méningites à pneumocoque, 15/22 (68 %) étaient positives à la coloration de Gram [59].

3.5. Culture :

La mise en culture du LCR reste l'examen biologique de référence pour le diagnostic des méningites bactériennes. Positive, la culture confirme le diagnostic, identifie l'agent étiologique, et permet l'étude de sa sensibilité aux antibiotiques ce qui permet d'adapter secondairement le traitement en fonction de la sensibilité observée. Malheureusement, les résultats de cet examen ne sont pas immédiats et nécessitent 24 à 48 heures, parfois plus. Il est par ailleurs difficile d'appréhender la sensibilité de ce test. En effet, la prise d'antibiotique avant la réalisation de la ponction lombaire, justifiée et légale dans certaines formes cliniques comme le purpura fulminans, peut donner une culture négative. Aussi les délais d'acheminement du prélèvement au laboratoire, incompatible avec la survie de germes particulièrement fragiles, et l'inoculum bactérien très faible, sont des raisons pouvant expliquer une culture négative [60].

Tableau XXII : comparaison de la prévalence de la culture

	Les auteurs, année	Culture positive (%)
Méningite	La présente étude, 2021	3.6%
	KABORE ,2012 [45]	2.7%
	EL MAHTAL, 2013 [61]	4.06%
Méningo-encéphalite	La présente étude, 2021	2.1%
	M'benga ,2020 [47]	22.73%
	Hong et al,2020 [49]	22.72%

4. Traitement :

Dans cette étude, un traitement empirique était administré chez (55.2%) des patients : 44.2% avec des antibiotiques, 15.2% avec des antiviraux, 40% avec des antibiotiques et des antiviraux, et 0.6% avec des antifongiques. Multiples études ont rapporté des résultats proches, en France une étude de Cailleaux[27] rapporte qu'un traitement empirique avait été débuté chez 55.7% des patients, une autre étude en France [35] rapporte que des anti-infectieux à dose méningée avaient été débutés dans 53% des cas. En USA [38] le régime le plus prédominant avait comporté l'association des bêta – lactamines avec la vancomycine (70%), 64% des patients ont reçu l'acyclovir [38].

En revanche 43.6% des patients ont reçu un traitement empirique en Corée du sud (32.7%) avec des antibiotiques, 10.9% avec l'acyclovir [36]. En USA un traitement antimicrobien a été débuté chez (59.0%) des patients [19]. En Népal 67% des patients avaient débuté un traitement antibiotique (72% céphalosporine orale) [40].

Une étude rétrospective chez les enfants en USA rapporte [123/145 (85%)] avaient reçu des antibiotiques, et la moitié avaient reçu l'acyclovir [71/145 (49%)] [62].

Tableau XXIII : comparaison de la prévalence de traitement

	Prévalence de traitement	Antibiotiques	Antiviraux
La présente étude ,2021	55.2%	84.2%	55.2%
France, 2020 [27]	55.7%	–	–
France, 2018 [35]	53%	–	–
Corée du sud, 2021 [36]	43.6%	32.7%	10.9%
Usa, 2019 [19]	59%	70%	64%

5. Evaluation des performances du diagnostic par approche syndromique :

5.1. Prévalence générale :

Dans cette étude, 380 patients ont bénéficié en plus de l'étude cyto bactériologique du LCR d'une PCR multiplex sur une période de 2ans. Ces patients ont été pris en charge pour une méningite ou une méningo-encéphalite au niveau des différents services du CHU Mohamed VI. L'infection méningée a été documentée chez 63 patients soit un taux de positivité globale de 16.6%. Des résultats variés ont été rapportés dans la littérature.

Tableau XXIV : Comparaison du taux de positivité des échantillons LCR par PCR M/E

	Population	Taux de positivité	Effectif
Etude présente, 2021	Adulte et Pédiatrique	16.6%	380
Corée du Sud ,2020 [36]	Pédiatrique	46.4%	110
Allemagne, 2020 [63]	Adulte et pédiatrique	32.75%	171
USA ,2019 [19]	Adulte et pédiatrique	6.4%	705
USA,2016 [64]	Pédiatrique	31%	138
Algérie,2019 [65]	Adulte et pédiatrique	43%	119
USA,2016 [20]	Adulte et pédiatrique	8.7%	1560
Afrique du sud,2017 [66]	Pédiatrique	36.1%	292
Taiwan,2019 [21]	Adulte et pédiatrique	14.3%	42
France,2019 [67]	Adulte et pédiatrique	12.6%	708

5.2. Agents pathogènes identifiés :

a. Distribution des agents pathogènes identifiés :

La distribution des agents pathogènes identifiés sur cette étude a montré la prédominance de l'étiologie bactérienne (52.3%). Une étiologie virale a été retrouvée chez 41.3% des patients. L'étiologie fongique a été rapportée chez 6.4% des patients. L'étiologie virale semble de loin la plus incriminée dans les infections méningées, les bactéries viennent en 2ème lieu et les levures en 3ème lieu selon plusieurs études : [20][65][67][68].

Tableau XXV : comparaison de différentes étiologies.

	Etiologie Bactérienne	Etiologie virale	Etiologie fongique
La présente étude	52.3%	41.3%	6.4%
Allemagne, 2020 [63]	53.57%	48.21%	1.79%
USA , 2016 [20]	16.2%	83.8%	3.7%
Algérie, 2019 [65]	34.5%	65.5%	–
France, 2019 [67]	20%	80%	–
Brésil, 2019 [68]	5.7%	40%	0.2%

b. Distribution selon l'agent pathogène identifié sur la PCR M/E.

En cas de suspicion de la méningite ou méningo-encéphalite, et en présence de symptômes non spécifiques, les agents étiologiques classiquement recherchés en première intention sont *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, HSV-1 et 2, EV et VZV. D'autres agents pathogènes peuvent être recherchés en seconde intention, si ces premiers résultats sont négatifs, après concertation entre cliniciens et biologistes[69]. Des études ont montré que l'utilisation du panel BioFire® ME entraînait une augmentation de la fréquence de détection des agents pathogènes habituellement non recherchés en première intention dont la prévalence avait pu être sous-estimée.

Dans cette étude, l'entérovirus et cytomégalovirus étaient les deux principales causes de la méningite virale suivie par HSV1. Le pneumocoque était la principale cause des méningites bactériennes et ça rejoint plusieurs études : [65][67][20][42]. Les méningites bactériennes étaient causées essentiellement par le pneumocoque (Brouwer, van de Beek et al, 2018) [70].

Dans une étude de Tarai et Das[71] en 2019 en nord d'Inde rapporte que l'entérovirus était le pathogène le plus détecté (n = 23), suivi par Varicella Zoster virus (n = 14) et HSV1 (n = 9) cas.

Apport de la PCR par approche syndromique dans le diagnostic des méningites et encéphalites infectieuses

Streptococcus pneumoniae (n =26) était le plus détecté dans les méningites bactériennes (n=17). Et *Cryptococcus neoformans* été retrouvé chez 7 patients.

Tableau XXVI comparaison du taux de positivité des pathogènes par PCR M/E selon les études.

Pathogène	La présente Etude 2021	Algérie 2019 [65]	France 2019 [67]	USA 2016 [20]	Colombie 2020 [42]
HSV 1	7.9%	5.5%	3.2%	2.9%	10.3%
HSV 2	4.8%	–	2.1%	8.8%	4.1%
HHV6	1.6%	13%	8.4%	16.2%	8.2%
CMV	11.1%	2%	1%	4.4%	4.1%
Entérovirus	11.1%	43%	56.9%	37.5%	7.2%
VZV	4.8%	2%	5.3%	5.1%	8.2%
Pneumocoque	31.7%	18%	6.3%	11.8	16.5%
<i>Neisseria meningitidis</i>	11.1%	5.5%	5.3%	–	7.2%
<i>Haemophilus influenzae</i>	7.9%	2%	3.2%	1.5%	6.2%
Human Parechovirus	–	–	1%	8.8%	1.0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1.6%	7%	5.3%	0.7%	1.0%
E. COLI	–	2%	2%	2.2%	7.2%
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	6.4%	–	–	3.7%	11.3%

5.3. Sexe :

La présente étude, rapporte une prévalence des M/ME chez le sexe masculin avec un sexe ratio de 1,35. Au niveau plusieurs études la PCR Filmarray a retrouvé l'étiologie de la méningite et de la méningo-encéphalite chez les hommes plus que les femmes. Le tableau XXVII illustre les résultats de la répartition des prélèvements positifs en fonction du sexe.

Tableau XXVII: comparaison du sexe et sexe ration :

	Sexe masculin	Sexe féminin	Sexe ratio H/F
La présente étude 2021	57.6%	42.4%	1.35
Corée du Sud, 2021 [36]	52.9%	47.1%	1.12
Taiwan ,2019 [21]	66%	34%	1.94
Algérie ,2019 [65]	51%	49%	1.04

5.4.Age :

Les infections neuro-méningées représentaient un motif de consultation fréquent aux urgences pédiatriques. Dans cette étude, 47.7% des patients où l'étiologie de la M/ME a été retrouvée étaient des enfants, et 52.3% étaient des adultes, les enfants entre 2 et 15 ans présentaient la tranche d'âge la plus touchée (27%), suivi par les adultes entre 35 et 64 ans (25.4%), en étude de Leber 19.4% des pathogènes trouvés chez les NN <2 mois, et 6.7% chez la tranche d'âge entre 18 ans et 34 ans.

- **Etiologie bactérienne :**

- **Le pneumocoque** était retrouvé chez toutes les catégories étudiées prédominant chez les adultes entre 35 et 64ans (37.5%) ca rejoint l'étude de Leber et AL en 2016[20].
- **Haemophilus influenzae** était absent chez les adultes >15 ans dans cette série. Même résultat rapporté par l'étude d'Algérie[65]. L'étude de Lebera rapporté un cas de HI chez les nourrissons entre 2 mois et 2 ans et un cas chez les adultes entre 35 et 64 ans.
- **Neisseria méningitidis** représentait respectivement 22.2% chez les nourrissons entre 2 et 23 mois par rapport à tous les agents détectés dans cette tranche, 23.5% chez les enfants âgés de 2 à 15 ans, 33.3% chez les adultes de plus de 64 ans.
- **Streptococcus agalactiae** était présent seulement chez les NN moins de 2 mois (n=1), or dans l'étude de Leber était présent uniquement chez les adultes plus de 65 ans (n=1). L'étude de Chemsî et Benomar, 2015 sur les infections bactériennes néonatales précoces a révélé une

concordance avec nos résultats. Le *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli* sont les deux principales étiologies bactériennes, responsables respectivement d'environ 60 % et 30 % des cas [72]. et son origine est une contamination du liquide amniotique par des germes provenant du tractus génital (Six et al., 2014) [73].

- **Etiologie virale :**

- **L'entérovirus** était présent essentiellement chez les enfants <15ans (85.7%) et prédominant chez les nourrissons moins de 2 ans, cette notion de prédominance était rapporté par l'étude de **Leber**[20] et par une étude en Algérie [65] Les résultats obtenus sont comparés à ceux obtenus lors de l'étude de **Lagae et al, 2016**[74] sur les infections néonatales précoces à entérovirus où il était détecté chez les nouveau-nés dans 30% des cas.

L'étude de **Crom et AL, 2016** [75] sur les infections à entérovirus, prouve que la fréquence et la gravité des infections à ce dernier sont inversement proportionnelles à l'âge du sujet. L'absence de pléiocytose chez certains nouveau-nés peut être expliquée par une immaturité immunologique, les cytokines nécessaires au recrutement des leucocytes sur le site infectieux n'étant pas encore suffisamment développées (**Yun et al, 2012**)[76]. Et ceci rejoint les résultats de cette série où nous avons détecté l'entérovirus dans la tranche d'âge entre 35 et 64 ans chez un immunodéprimé (HIV+)

- **HSV1** était présent chez tous les groupes d'âge de plus de 2ans et était prédominant chez les adultes de plus de 64 ans (20%) de l'ensemble des agents détectés. cette notion de prédominance était rapportée par multiples études : [65][21][77]
- **VZV** était présent avec prédominance chez les adultes (n=2). L'étude de **Leber** avait rapporté la présence de VZV seulement chez les adultes (n=7)[20].

- **Etiologie fongique :**
 - **Cryptococcus neoformans** était présent seulement chez les adultes âgés de 35 à 64 ans et VIH+.
 - En Leber 2016, était prédominant chez la même tranche d'âge. Plusieurs études ont retrouvé le levure chez des adultes jeunes et surtout séropositifs [78],[79],[80].

5.5. Services demandeurs :

La méningite et la méningo-encéphalite se sont des motifs de consultation fréquents en urgence, ceci nous explique la prévalence élevée retrouvé au niveau des services d'urgence pédiatrique et adultes.[81][82]

Dans cette étude, le service des maladies infectieuses a rapporté la prévalence la plus élevée 36.5% suivi par l'urgence pédiatrique 25.4% et par l'urgence adulte 14.3%. En Algérie, les LCR positifs par PCR appartiennent à des patients provenaient en majorité des urgences (pédiatriques et adultes) :66.66%, et 8% du service des maladies infectieuses.[65]

Une autre évaluation prospective des performances du panel Méningite-Encéphalite BIOFIRE® FILMARRAY® par le Dr Nadira HOUHOU, biologiste médicale au laboratoire de virologie du CHU Bichat Claude Bernard à Paris en 2017 a montré la répartition des positifs par services demandeurs suivante : 12,6 % pour les LCS en provenance des Urgences, 4,7 % pour la Réanimation, 8,3 % pour le service des maladies infectieuses, 25,6 % en Pédiatrie et 4,7 % pour les autres services. [26]

En ce concerne les services de réanimations, dans la présente étude, la prévalence était 12.7% (8% en réanimation pédiatrique et 4.7% en réanimation médicale), l'étude d'Algérie et Canada étaient les plus proche de nos résultats. Le tableau XXVIII illustre les résultats de la répartition des prélèvements.

Tableau XXVIII : comparaison des admissions en réanimation :

	La présente étude 2021	Corée du Sud 2021 [36]	Canada 2019 [83]	Algérie 2019 [65]	Paris 2017 [26]
Admission en réanimation	12.7%	2%	9.4%	11.84%	4.7%

5.6. Etude cytologique :

Dans cette série, Chez les 63 cas positifs par le panel biofire° méningite/encéphalite, on a retrouvé une hyperleucorachie chez 74.6% (n=47) des patients, et une normoleucorachie chez 25.4% (n=16). En Tunisie une étude de Haddad rapporte que 77% des patients avaient une cytologie élevée, 23% avaient une cytologie normale et 23% culture stérile [84]. Ainsi l'étude de Messacar et al a rapporté une hyperleucorachie chez 24% des échantillons positifs par le panel filmarray [64]. En Algérie, presque la totalité 49/51 des cas positifs avaient une hyperleucorachie. [65]

La méningite bactérienne est caractérisée par une prédominance neutrophile, les méningites virales et fongiques sont caractérisées par une prédominance lymphocytaire. C'était le cas dans cette étude, La formule leucocytaire était à prédominance neutrophile dans 20/31 cas des méningites bactériennes alors que dans 9/13 cas des méningites virales étaient à prédominance lymphocytaire ainsi dans 2/3 cas des méningites fongiques étaient à prédominance lymphocytaire. Ces résultats concordent avec les données de la littérature : [65][85][86].

5.7. Culture :

Dans cette série, la culture n'était positive que pour 11/63 LCR soit 17.46% .Cette faible sensibilité était retrouvée chez la majorité des études intéressées par d'évaluer le panel Filmarray M/E.

Tableau XXIX : comparaison de la prévalence de la culture.

	Prévalence
La présente étude, 2021	17.46%
Mina et al ,2019 [87]	20%
Pfefferle ,2020[63]	5.11%
Messacar,2016 [64]	1%
Park et al,2021 [36]	5.88
Larfi et Bouchireb,2019 [65]	4%

6. Statut immunitaire des prélèvements du LCR positif par PCR M/E :

Dans le monde, 75.7 millions [55.9 millions–100 millions] de personnes ont été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie (fin 2019)38,0 millions [31,6 millions–44,5 millions] de personnes vivaient avec le VIH en 2019, 1.7 millions [1,2 millions–2,2 millions] de personnes sont devenues nouvellement infectées par leVIH en 2019.690 000 [500 000–970 000] de personnes sont décédées de maladies liées au sida en 2019.32,7 millions [24,8 millions–42,2 millions] de personnes décédées de suite de maladies liées au sida depuis le début de l'épidémie (fin 2019).[88]

Au Maroc, en fin 2017, le nombre des personnes vivant avec le VIH est estimé à 20.000, dont 8000 femmes (40%). Le nombre d'enfants de moins de 15 ans est inférieur à 1000. Les nouvelles infections VIH ont connu une diminution de 1500 en 2004 à 990 en 2017 soit une baisse de 34%. Les décès, ont connu une baisse de 30% passant de 690 en 2011 à 480 en 2017.[89]

Avec l'émergence de l'infection VIH/SIDA les infections opportunistes ne cessent d'augmenter. Parmi ces dernières, les méningites occupent une place importante tant sur le plan morbidité que mortalité. et ça nécessite une prise en charge adéquate et rapide des méningites et des encéphalites.

Alors dans la présente étude, 27% des pathogènes détectés par la PCR Filmarray sont retrouvées chez des patients séropositifs VIH, cytomégalovirus (35.3%), cryptococcus neoformans/gattii (23.5%), VZV (11.7%), streptocoque (11.7%) étaient les germes les plus détectés. Ainsi une étude en Colombie a retrouvé 19,5% chez les séropositifs VIH.

C. neoformans/gattii (n=8), VZV (n=4), CMV (n=3) étaient les plus fréquemment détectés chez les patients séropositifs [42]. Une autre étude chez des patients VIH positif en Guinée, en 2015 rapportait la détection de cryptococcus (58%), streptocoque (16%), méningocoque (16%), et haemophilus influenzae (16%) [90]

Des résultats variés ont été rapportés dans la littérature, constatant que le cryptococcus neoformans, le pathogène le plus détecté chez les patients immunodéprimés [91][92][93], ainsi en une étude en Uganda en 2016, FilmArray Meningitis/Encephalitis panel a détecté chez des patients séropositifs VIH, 57% des cryptocoques, 7% des virus (CMV n=2, VZV n=2, HSV6 n=1) et 1% des bactéries (streptocoque n=1) [94].

7. Evaluation de la Concordance du panel FILMARRAY/MENINGITIS avec les autres

méthodes:

- Une étude rétrospective a été réalisée à l'AP –HP en 2016 [26] 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.

➤ **Leber et ses collaborateurs** [20] ont comparés en 2016 La sensibilité, la spécificité et les pourcentages de concordance positifs et négatifs entre le FMEP et les techniques conventionnelles.

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*, cytomégalovirus, virus herpès simplex type 1 et 2, paréchovirus 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 [20].

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

et 100 % pour tous les organismes détectés , et ce , indépendamment de l'état frais ou congelé de l'échantillon

- L'évaluation prospective réalisée à **Bichat Claude Bernard** entre janvier et septembre 2017 [95] 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 standards.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 standards pour *C. neoformans*.
- Une autre étude réalisée par **Graf et al** en États-Unis en 2017 [96]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.
- 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, accompagnée par des tests biochimiques ou la spectrométrie de masse pour identifier les différents germes.[64]
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]** [97] 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

- Ces études concordent avec **cette étude**, en effet nous avons atteint un taux de concordance pour l'étiologie bactérienne de 94.1% et pour l'étiologie fongique de 80% entre le Panel Filmarray Meningitidis/Encephalitis et les méthodes conventionnelles.

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

8.1. Réduction du Temps pour obtention des résultats (TAT) :

Un avantage majeur de l'utilisation du panel BioFire® ME en pratique clinique était la réduction du temps pour l'obtention des résultats depuis le prélèvement du LCS, dans cette étude le temps était estimé à 4h55min contre 42h pour les méthodes conventionnelles.

Tableau XXX : Le BioFire® ME montre une réduction du délai de rendu de résultat (TAT)

Publication	Pays, nombre d'échantillons	TAT (Techniques classiques vs BioFire®ME)
La présente étude	Maroc, n=380	42 vs 4h55min
Powell[98]	USA, n=138	119,6 vs 3,9 heures
Messacar[64]	USA, n=138	13,3 vs 3 heures
O'Brien [99]	Australie, n=65	6,0 vs 2,0 jours
S.Radmard et al [19]	USA, n=705	27 vs 1.30 heures
Lopez Amor et al [25]	Espagne, n=21	45,1 vs 2,9 heures

Cette réduction du TAT (turn-around time) était retrouvée dans toutes les études, bien que les valeurs de temps d'obtention des résultats (TAT) soient très hétérogènes selon les centres. Pour l'étude australienne, le TAT avec BioFire® ME reste élevé mais cela s'explique par l'organisation du système hospitalier et la séparation totale du laboratoire et des unités médicales.

Un intérêt majeur du panel BioFire® ME est qu'il peut être utilisé lors de la permanence des soins (week-end et nuit) en raison de sa facilité d'utilisation : cela peut expliquer une partie de la diminution du TAT mise en évidence dans les différentes études.

8.2. Réduction de la durée d'hospitalisation

Plusieurs études ont montré que la diminution du TAT liée à l'utilisation du panel BioFire® ME, et la communication rapide des résultats du test, qu'ils soient positifs ou négatifs, ont entraîné une réduction de la durée d'hospitalisation. Bien que non significative statistiquement, les travaux de Mina et al. ont montré une tendance vers la réduction de la durée d'hospitalisation lorsque le panel ME est utilisé comme outil de diagnostic (10 ± 4 jours vs. 17 ± 9 jours, $p=0,065$)[87].

Tableau XXXI : modification de la durée d'hospitalisation après utilisation du BioFire®ME

Publication	Population	Pays	Réduction
O'Brien[99]	Pédiatrique	Australie	-2j
McNabb[100]	Adulte	USA	-1.5j
DiDiodato[83]	Adulte	Canada	-1.5j
Posnakoglou[101]	Pédiatrique	Grèce	-2j

8.3. Adaptation des traitements anti-infectieux :

Plusieurs études ayant montré une réduction de la durée de traitement antibiotiques (ATB) et une diminution de la durée d'hospitalisation avec l'utilisation du panel BioFire® ME comparé aux

méthodes conventionnelles. Cet avantage est lié à la diminution du temps pour l'obtention des résultats. Le Tableau XXX montre ces résultats.

Après l'avènement de la PCRm, un changement significatif a été rapporté entre la prise en charge initiale et l'attitude thérapeutique ultérieure en ce qui concerne la prescription d'antibiothérapie surtout chez les enfants

Dans cette étude le traitement empirique été arrêté chez 80.4% des patients, adapté chez 9.3% et maintenu chez 10.3%. Une étude en Espagne a montré que l'utilisation du panel BioFire® ME entraînait une modification des traitements anti-infectieux reçus par les patients dans près de la moitié (43,8%) des cas.[25] Une autre étude de Mina et al en 2019 a mis en évidence une réduction globale de la durée du traitement anti-infectieux, une utilisation plus fréquente d'antibiothérapie ciblée, à spectre étroit ($78 \pm 11\%$ vs. $40 \pm 9\%$, $p=0,03$) et une réduction du nombre de traitements prophylactiques initiés (4/8 (50%) vs. 1/23 (4%), $p=0.01$) lors de l'utilisation de ce panel en routine par rapport à un groupe contrôle.[87]

8.4. Données médico-économiques

DiDiodato et al ont montré que l'utilisation du panel BioFire® ME permettrait de générer une économie potentielle de 1578€ par patient.[83]

McNabb et al ont également estimé une réduction des coûts de 78,956\$/an (70 857€) soit 354\$ (316€) pour chaque panel BioFire® ME utilisé (223 au total) par rapport aux méthodes de routine. Cette diminution s'explique par la réalisation des tests syndromiques directement sur site, et une diminution des examens précédemment sous-traités. Soucek et al ont trouvé une réduction des coûts liés aux traitements anti-infectieux grâce à l'utilisation du panel BioFire® ME [100]

En Europe, Posnakoglou et al ont rapporté une réduction des coûts d'hospitalisation de 370€/patient (1412€ vs 1042€) avec l'utilisation de BioFire®ME.[101]

Enfin, Duff et al. ont réalisé en 2018 une étude par modèle économique sur population pédiatrique suspectée de méningite avec le panel BioFire® ME[102]. L'objectif de cette étude était de comparer les coûts entre le groupe de patients testés uniquement lorsque le LCR était anormal (hyperleucocytose) (TT – Target Testing) et le groupe testé systématiquement (TA– Testing all) avec BioFire® ME et de les comparer au groupe standard of care (SOC) sans BioFire®. Ils ont trouvé une économie par patient par rapport au SOC (EUR) de TT : -3 123€ et TA : -1 935 €

Une étude similaire a été réalisée par Duff et al. en 2019, sur population adulte, dont les résultats diffèrent légèrement, l'économie par patient par rapport au SOC (EUR) était de TT : -728 € TA : -1 986 €.[103]

8.5. Impact sur la mortalité :

Dans cette étude on a constaté 5 décès/380 patients, mais on n'a pas des résultats concernant l'impact du Filmarray sur la mortalité. Trois études qui se sont intéressées à l'impact de l'utilisation du panel BioFire® ME sur la mortalité : aucune n'a montré de différence statistiquement significative de la mortalité par rapport à celle observée avec l'utilisation des stratégies diagnostiques classiques.[25],[98],[87].

9. Limites du Panel BIOFIRE® FILMARRAY® Méningitis/Encephalitis :

9.1. Faux négatifs :

Nos résultats ont démontré que chez 16 patients dont Filmarray était négatif, on a détecté 13 *Mycobacterium tuberculosis*, 2 virus herpés, et 1 *Haemophilus influenzae* type b, et ceux-ci s'expliquent par le fait que le *M.tuberculosis* et le virus herpés ne sont pas inclus avec les agents pathogènes cibles.

En ce qui concerne l'*Haemophilus influenzae*, deux hypothèses pouvant expliquer cette fausse négativité : la première est le seuil de dilution et la deuxième c'est la chronicité de l'infection avec utilisation des antibiotiques.

L'étude de Pfefferle et al en 2020, a détecté chez 10 échantillons, par des tests comparateurs des agents pathogènes qui ne sont pas inclus dans le panel, et ces germes sont : le *M.tuberculosis*, *S. aureus*, *klebsiella pneumoniae* et *Staphylocoques* à coagulase négative.[63]

Plusieurs études ont retrouvés des résultats concordant avec nos résultats[26][43][20]. Quoique La composition du panel BioFire® ME est perfectible. Tout d'abord, il n'inclut pas les agents pathogènes responsables de méningites et méningo-encéphalites chroniques. Ce choix est volontaire de la part de BioFire Diagnostics qui a choisi de positionner son panel pour les syndromes à caractère aigu.[104]

Concernant les cibles virales, le panel est surtout adapté à l'épidémiologie de l'Europe et l'Amérique du Nord. Il aurait été intéressant d'inclure certains arbovirus dans le panel, à l'exemple du virus de l'encéphalite japonaise, du West-Nile virus ou encore du virus Toscana. Ces 3 arbovirus causent des encéphalites, des méningites et méningo-encéphalites en Asie, Afrique Sub-Saharienne et dans le bassin méditerranéen, respectivement[105],[106].

9.2. Coût du panel

Une des principales objections à l'utilisation du panel BioFire® ME en routine est son coût. En France son prix public est de 160 EUR avec tarif dégressif en fonction de la quantité de tests BioFire® commandés (tous tests confondus) et peut descendre à 91 EUR/panel ME. (Source : bioMérieux)[5].

À l'échelle mondiale, le prix du panel varie en fonction de la situation économique du pays. À noter que ce prix est le prix de vente direct, tout test acheté par l'intermédiaire d'un distributeur est vendu à un prix supérieur.

Dans la présente étude le coût du test est 150 euros vs 85.1 euros le coût des techniques standards. Ce coût est supérieur à celui des tests syndromiques compétiteurs, et à celui des techniques utilisées en routine jusqu'ici pour le diagnostic des méningites et méningo-encéphalites.

9.3. Autres limites :

- Impossibilité de savoir la sensibilité du pathogène détecté aux antibiotique et le degré de sa résistance.
- L'existence de faux négatifs fréquents pour certaines cibles comme le cryptocoque.
- La pathogénicité des germes détectés.
- Le panel syndromique BioFire® Méningite/Encéphalite ne peut remplacer à ce jour les techniques diagnostiques classiques, mais doit être utilisé en fonction du contexte clinique, l'orientation étiologique de la cytologie.



CONCLUSION



Le diagnostic syndromique, et plus particulièrement le panel BioFire Meningitis/Encephalitis, a le pouvoir de modifier le paradigme de prise en charge des méningites et méningo-encéphalites.

Cette étude souligne l'importance de cette approche syndromique dans la confirmation rapide des étiologies des méningites communautaires et des méningo-encéphalites au CHU de Marrakech. Leur diagnostic rapide et efficace a permis la mise en place d'un traitement adapté en évitant la prescription inutile des antibiotiques et les antiviraux. De plus, son utilisation raisonnée peut permettre sans surcoût une amélioration de la prise en charge des patients.

La PCR FilmArray M/E permet la recherche concomitante de 14 agents infectieux fréquemment impliqués dans ces pathologies à partir d'un prélèvement de LCS en seulement 1 heure. La technologie FilmArray-ME se présente comme un outil de choix permettant d'améliorer le diagnostic étiologique des infections méningées, de réduire le délai de rendu des résultats, d'augmenter la fréquence de détection de certains agents pathogènes, avec plusieurs bénéfices sur la prise en charge du patient en termes de mise sous traitement anti-infectieux, une meilleure gestion de traitement anti-infectieux (optimisation ou arrêt), et un impact médico-économique (diminution de la durée d'hospitalisation et les coûts liés aux soins des patients). L'optimisation des traitements anti-infectieux induite par l'utilisation de ce test pourrait également permettre de limiter le développement de la résistance aux traitements anti-infectieux, sujet majeur de préoccupation à l'heure actuelle.

Toutefois, il existe encore des freins à l'adoption de ce nouvel outil, parmi lesquels son coût, l'existence de faux négatifs fréquents, risque de non-détection d'un pathogène non ciblé par le Panel, non détermination du profil de sensibilité et de résistance des bactéries diagnostiquées, et seuil de détection élevé pour certains virus par rapport aux autres plateformes de détection.

Le panel syndromique BioFire Meningitis/Encephalitis ne peut remplacer à ce jour les techniques diagnostiques classiques, une bonne connaissance en ce qui concerne l'utilisation et l'interprétation de ces tests innovants et onéreux de la part des cliniciens est nécessaire et donc les sociétés savantes devraient réfléchir à comment positionner ces techniques dans le parcours de soins pour être totalement efficaces et plus accessibles devant une demande justifiée et démontrer leur impact pronostique et économique.



RESUME

RÉSUMÉ:

Les méningites et les encéphalites infectieuses représentent actuellement un véritable challenge diagnostique et thérapeutique du fait d'une mortalité, de séquelles et d'un coût socio-économique important. L'objectif de cette étude est d'étudier le profil épidémiologique des LCS ayant bénéficiés d'une PCR M/ME en évaluant l'apport de l'approche syndromique dans le diagnostic rapide et ciblé des méningites et des méningo-encéphalites au CHU de Marrakech.

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de deux ans de Janvier 2018 à Janvier 2020, incluant tous les patients ayant bénéficié de la réalisation du PCR Filmarray® dans un contexte de suspicion de méningite ou de méningo-encéphalite. La détection des virus, bactéries et levure a été faite par le système filmarray® avec le Panel Méningite /Encéphalite FilmArray® (ME).

Durant la période étudiée, 380 LCS ont bénéficié d'une PCR soit 14% de l'ensemble des LCS reçus. Ont été inclus 184(48.4%) suspicions de méningites et 196 (51.6%) suspicions de méningo-encéphalite. La moyenne d'âge était de 33.23 ans (extrêmes : 1 jour-90 ans) avec une prédominance masculine (sexe ratio H/F : 1,36). Les adultes ont représenté 63.69% des cas. 28.2 % des patients étaient immunodéprimés dont 24.4% étaient HIV positif.

Les patients provenaient principalement du service des maladies infectieuses (38.9%) suivi par l'urgence pédiatrique (15%), Service d'aide d'urgence (7.9%) et réanimation pédiatrique (6.8%). Les signes cliniques les plus retrouvés étaient : syndrome méningé (41.5%), fièvre (34.7%), syndrome encéphalitique (31.3%). Un traitement probabiliste été administré chez 210 soit 55.2% des patients, dont a été instauré chez 28.5% des patients HIV positif. Les C3G étaient l'antibiotique le plus utilisé (67.7%).

Le test Filmarray était positif chez 63 patients, soit 16.6% des tests réalisés, dont 47.7% des tests positifs étaient chez des enfants, et 27% chez des patients immunodéprimés (HIV+) avec une prédominance masculine (sexe ratio H/F : 1,35). La prévalence la plus élevée a été retrouvée au

Apport de la PCR par approche syndromique dans le diagnostic des méningites et encéphalites infectieuses

service des maladies infectieuses (36.5%). L'étiologie bactérienne a dominé le profil dans 52.3% des cas suivi par l'étiologie virale (41.3%) et fongique (6.4%). Le pneumocoque était l'agent pathogène le plus identifié (31.7%). Le taux de concordance globale entre le panel Biofire Filmarray et culture était de 92.3%, pour l'étiologie bactérienne, il était de 94.1%, et pour l'étiologie fongique, il était de 80%.

Chez 16 patients dont la PCR était négatif, on a détecté 13 *Mycobacterium tuberculosis*, 2 virus herpés, et 1 *Haemophilus influenzae* type b.

Grace à la réduction du temps pour l'obtention du résultat, qui y est estimé à 4h55 min pour le panel FilmArray® Meningitidis/Encephalitis contre 42h pour les méthodes conventionnelles, le traitement empirique a été arrêté chez 80.4% des patients, adapté chez 9.3% et maintenu chez 10.3%.

Cette étude souligne l'importance de cette approche syndromique dans la confirmation rapide des étiologies des méningites communautaires et des méningo-encéphalites au CHU de Marrakech. Leur diagnostic rapide et efficace a permis la mise en place d'un traitement adapté en évitant la prescription inutile des antibiotiques et les antiviraux. De plus, son utilisation raisonnée peut permettre sans surcoût une amélioration de la prise en charge des patients.

ABSTRACT:

Infectious meningitis and encephalitis currently represent a real diagnostic and therapeutic challenge because of the high mortality rates, severe sequelae and important socio-economic burden. The objective of this work is to study the epidemiological profile of cerebrospinal fluid (CSF) samples that were tested with M/ME PCR by evaluating the contribution of the syndromic approach in the rapid and targeted diagnosis of meningitis and meningoencephalitis at the Marrakesh University Hospital.

This is a retrospective study conducted over two years, from January 2018 to January 2020, including all patients who benefited from CSF Filmarray® PCR tests in the context of suspected meningitis or meningoencephalitis. Detection of viruses, bacteria and yeast was performed by the filmarray® system with the FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel (ME).

During the study period, 380 CSF samples were tested by PCR, i.e. 14% of all received CSF samples. There were 184 (48.4%) suspected meningitis cases and 196 (51.6%) suspected meningoencephalitis cases. The average age was 33.23 years (extremes: 1 day –90 years) with a male predominance (sex ratio M/F: 1.36). Adults represented 63.69% of the cases. 28.2% of the patients were immunocompromised of which 24.4% were HIV positive.

The tested patients were mainly from the infectious disease department (38.9%), followed by the pediatric emergency department (15%), the emergency department (7.9%) then the pediatric intensive care unit (6.8%). The most common clinical signs were meningeal syndrome (41.5%), fever (34.7%), and encephalitic syndrome (31.3%). Probabilistic treatment was administered to 210 patients, i.e., 55.2% of the total number of patients. Third-generation cephalosporins were the most commonly used antibiotic (67.7%).

The Filmarray tests were positive in 63 patients, i.e. 16.6% of the performed tests. 47.7% of the positive tests were in children and 27% in immunocompromised patients (HIV+), and the majority of

them were males (sex ratio M/F: 1.35). The highest prevalence was found in the infectious disease department (36.5%). Bacterial etiology was the most predominant (52.3% of cases), followed by viral (41.3%) and fungal (6.4%) etiologies. Pneumococcus was the most identified pathogen (31.7%). The overall concordance rate between the Biofire Filmarray panel and culture was 92.3% (94.1% for bacteria and 80% for fungi).

Out 16 Filmarray-negative patients, *Mycobacterium tuberculosis* was detected in 13 patients, mumps virus in 2, and type b *Haemophilus influenzae* in 1.

Thanks to the reduction in the result obtaining time, which is estimated to be 4h55 min for the FilmArray® Meningitidis/Encephalitis panel versus 42 hours for the conventional methods, the empirical treatment was stopped in 80.4% of patients, adapted in 9.3% and maintained in 10.3%.

This study highlights the importance of the syndromic approach in the rapid etiological diagnosis of community-acquired meningitis and meningoencephalitis at the University Hospital of Marrakesh. Rapid and effective diagnosis of these infections allowed appropriate treatment implementation and avoiding unnecessary antibiotic and antiviral prescriptions. In addition, its rational use can allow an improvement in patient management without additional cost.

ملخص:

يمثل التهاب السحايا والتهاب الدماغ المعديين في الوقت الراهن تحديًا تشخيصيًا وعلاجيًا حقيقيًا بسبب معدلات الوفيات المرتفعة والعواقب الشديدة والعبء الاجتماعي والاقتصادي المهمين . الهدف من هذا العمل هو دراسة الملف الوبائي لعينات السائل الدماغي النخاعي التي تم اختبارها باستخدام M/ME PCR من خلال تقييم مساهمة النهج التلازمي في التشخيص السريع والمستهدف لالتهاب السحايا والتهاب الدماغ في المستشفى الجامعي بمراكش. هذه دراسة استعدادية أجريت على مدى عامين ، من يناير 2018 إلى يناير 2020 ، واهتمت جميع المرضى الذين استفادوا من اختبارات عينات السائل الدماغي النخاعي بواسطة PCR Filmarray® في سياق اشتباه التهاب السحايا أو التهاب الدماغ . تم إجراء الكشف عن الفيروسات والبكتيريا والفطريات بواسطة نظام filmarray® باستخدام قائمة FilmArray® لالتهاب السحايا / التهاب الدماغ (ME).

خلال فترة الدراسة، تم اختبار 380 عينة من السائل الدماغي النخاعي بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) ، أي 14٪ من جميع عينات السائل الدماغي النخاعي المستلمة. كان هناك 184 (48.4٪) حالة التهاب سحايا مشتبه بها و 196 (51.6٪) حالة التهاب دماغي مشتبه بها . كان متوسط العمر 33.23 سنة (الحدود القصوى: يوم واحد -90 سنة) مع غلبة الذكور (نسبة الجنس M / F: 1.36). ويمثل الكبار 63.69٪ من الحالات. 28.2٪ من المرضى يعانون من نقص المناعة ، 24.4٪ منهم مصابون بفيروس نقص المناعة البشرية.

كان معظم المرضى المختبرين من قسم الأمراض المعدية (38.9٪) ، يليه قسم طوارئ الأطفال (15٪) ، قسم الطوارئ (7.9٪) ثم وحدة العناية المركزة للأطفال (6.8٪). الأعراض الأكثر شيوعًا كانت المتلازمة السحائية (41.5٪) والحمى (34.7٪) ومتلازمة التهاب الدماغ (31.3٪). تم إعطاء العلاج الاحتمالي لـ 210 مريضاً، أي 55.2٪ من العدد الإجمالي للمرضى. كان الجيل الثالث من السيفالوسبورينات هو المضاد الحيوي الأكثر استخداماً (67.7٪).

كانت اختبارات Filmarray إيجابية عند 63 مريضاً، أي 16.6٪ من الاختبارات التي تم إجراؤها. كانت 47.7٪ من الاختبارات الإيجابية عند الأطفال و 27٪ منها عند المرضى الذين يعانون من نقص المناعة، وكان معظمهم من الذكور (نسبة الجنس M / F: 1.35). تم العثور على أعلى معدل انتشار في قسم الأمراض المعدية (36.5٪). كان الأصل البكتيري هو الأكثر انتشاراً (52.3٪ من الحالات) ، يليه الفيروسي (41.3٪) ثم

الفطري (6.4%). كانت المكورات الرئوية هي سبب التعفن الأكثر انتشارا (31.7%). كان معدل التوافق الكلي بين قائمة Biofire Filmarray والزراعة الجرثومية 92.3% (94.1% للبكتيريا و 80% للفطريات). من بين 16 مريضاً كانت نتائج Filmarray سلبية لديهم، تم اكتشاف بكتيريا السل الفطري عند 13 مريضاً ، وفيرس النكاف عند اثنين منهم ، وبكتيريا النزلة النزفية من النوع ب عند مريض واحد.

بفضل تقليص وقت الحصول على النتيجة، والذي يقدر بـ 4 ساعات و 55 دقيقة لقائمة FilmArray® Meningitidis/Encephalitis مقابل 42 ساعة للطرق التقليدية، تم إيقاف العلاج التجريبي عند 80.4% من المرضى، وتم تكييفه عند 9.3% منهم والمحافظة عليه عند 10.3% منهم.

تسلط هذه الدراسة الضوء على أهمية النهج التلازمي في التشخيص السببي السريع لالتهاب السحايا والتهاب الدماغ المكتسب من المجتمع في المستشفى الجامعي بمراكش . سمح التشخيص السريع والفعال لهذه العدوى ببدء العلاج المناسب وتجنب وصفات المضادات الحيوية ومضادات الفيروسات غير الضرورية . بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يسمح استخدامه العقلاني بتحسين العناية بالمرضى دون تكلفة إضافية.



Apport de la PCR par approche syndromique dans le diagnostic des méningites et encéphalites infectieuses

I. Identité

N° Dossier:.....

Date d'admission__/__/__

- Sexe : M F
- Age : ... An Mois.... J
- Service :

II. Antécédents:

- pathologie sous-jacente Oui ☐ Non ☐
- Type de terrain : Diabète ☐ Traumatisme crânien ☐ VIH ☐ Épilepsie ☐
 Leucémie ☐ Contage tuberculeux ☐ Oreillons ☐ Varicelle ☐
- Autres :

III. Renseignements cliniques

Suspicion de la méningite ☐ Suspicion de la méningo-encéphalite ☐

Autres

IV. Signes cliniques:

- Mode de début : Aigue ☐ Chronique ☐
- Sd méningé ☐ céphalées ☐ fièvre ☐ hypotonie ☐ raideur ☐
- Sd encéphalitique ☐ tb de comportement ☐ tb de conscience ☐ signes de focalisation ☐
- Autres :

V. Signes de gravités:

	OUI	NON
• Score de GLASGOW (GCS) ≤ 13 .	☐	☐
• HTIC	☐	☐
• Etat de choc	☐	☐
• Instabilité hémodynamique.	☐	☐
• Purpura extensif.	☐	☐
• Autres :		

VI. Résultat de diagnostic bactériologique conventionnel :

➤ **Aspect macroscopique du LCR:**

Clair ☐ Trouble ☐ Xanthochromique ☐ Hématique ☐

➤ **La cytologie du LCR :**

- (GB/MM 3) :
- PNN oui ☐ non ☐ pourcentage :
- Lymphocyte oui ☐ non ☐ pourcentage :

➤ **La biochimie du LCR :**

- Protéïnorachie:G/L
- Glycorachie :G/L

Apport de la PCR par approche syndromique dans le diagnostic des méningites et encéphalites infectieuses

- **Examen direct :** oui ☐ non ☐
- Gram positif ☐ Gram négatif ☐ Bacilles ☐ Cocci ☐
- **Culture :**
- Positive ☐ Négative ☐ Non interprétable ☐
- Si positive, agents pathogènes retrouvés :.....
- Recherche du Bk : oui ☐ non ☐
- **Réalisation de l'antibiogramme:** Oui ☐ Non ☐
- Résultat :.....

VII. Traitement initiale :

- ☐ Probabiliste : oui ☐ non ☐
- ☐ Antibiotique ☐ Antivirus ☐ Antifongique ☐
- ☐ Molécules : C3G ☐ autres ☐
-

VIII. PCR FILMARRAY M/E

- Demandée : Oui ☐ Non ☐
- Présence des germes : Oui ☐ Non ☐
- Agents pathogènes retrouvés :.....

IX. Résultat du Genexpert:

- Présence du BK : Oui ☐ Non ☐

X. Attitude thérapeutique après résultat de PCR :

- | | Oui | Non |
|---|-----------------------|-----------------------|
| • Changement de traitement | ☐ | ☐ |
| • Continuer le même traitement après résultat | ☐ | ☐ |
| • Arrêt de traitement initial | ☐ | ☐ |

XI. Evolution et complication :

- | | Oui | Non |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| • Guérison : | ☐ | ☐ |
| • Complications : | ☐ | ☐ |

BIBLIOGRAPHIE

1. **Stuart J.**
Defeating meningitis by 2030.OMS.2020; 68.
2. **Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I.**
Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. mai 2010;10(5):317-28.
3. **Portnoy A, Jit M, Lauer J, Blommaert A, Ozawa S, Stack M, et al.**
Estimating costs of care for meningitis infections in low- and middle-income countries.Vaccine. 7 mai 2015;33:A240-7.
4. **Tack DM, Holman RC, Folkema AM, Mehal JM, Blanton JD, Sejvar JJ.**
Trends in Encephalitis-Associated Deaths in the United States, 1999-2008.Neuroepidemiology. 2014;43(1):1-8.
5. **Biomérieux site.**
FilmArray Approche Syndromique. BioMérieux France.
6. **CASFM / EUCAST**
Société Française de Microbiologie.V1.2 Octobre 2020.
7. **Ministère de la santé.**
Annexe a l'arrêté du ministre de la santé n 1796_03 du 14 jourmada II 1426 (21 juillet 2005) Fixant la nomenclature des actes d'analyses de biologie médicale.
8. **Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère, Dr David Vandroux.**
Orientation diagnostique devant une méningo-encéphalite aiguë infectieuse en zones tropicales.Médecine tropicale.2019;10.
9. **Facmeduniv-oran**
Anatomie des Méninges .Fév 2019.773.
10. **Wiki-sides:**
Méningites, méningoencéphalites chez l'adulte et l'enfant.sidesanté.2018;item148.
11. **Fondation Hopale**
Méningite / Méningo-encéphalite. ProgNeurologie.2019.1
12. **Collège des enseignants de médecine intensive – réanimation (CEMIR).**
Méningites et méningo-encéphalites de l'adulte. Elsevier Connect.2019;(46) UE 6 / ITEM 148,
13. **Collège des Enseignants de Neurologie.**
Méningites, méningo-encéphalites chez l'adulte et l'enfant. Collège des Enseignants de Neurologie 2020.
14. **Ministère de la santé**
Guide de la lutte contre les méningites bactériennes communautaires.Guides-ManuelsJuin 2010;83
15. **Trivalle C.**
Septicémies, endocardites et méningites chez les sujets âgés. Elsevier Masson SAS. 2009;(53)-6
16. **Vu Thien H.**
Apport des examens microbiologiques au diagnostic des méningites bactériennes aiguës. Médecine Mal Infect. 1 juill 2009;39(7):462-7.

17. VIDAL.

Recommandations Méningite aiguë de l'adulte VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

18. SOMIPEV.

Principes de la prise en charge des méningites bactériennes chez les enfants. DEPLIANT. 2019; p1

19. Radmard S, Reid S, Ciryam P, Boubour A, Ho N, Zucker J, et al.

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

20. 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*. sept 2016;54(9):2251-61.

21. Lee SH, Chen S-Y, Chien J-Y, Lee T-F, Chen J-M, Hsueh P-R.

Usefulness of the FilmArray meningitis/encephalitis (M/E) panel for the diagnosis of infectious meningitis and encephalitis in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 1 oct 2019;52(5):760-8.

22. Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, Arevalo S, Yu G, Neuhaus J, et al.

Clinical Metagenomic Sequencing for Diagnosis of Meningitis and Encephalitis. *N Engl J Med*. 12 juin 2019; p14.

23. Du B, Hua C, Xia Y, Li J, Xie Y, Tao Y, et al.

Evaluation of the BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for the detection of bacteria and yeast in Chinese children. *Ann Transl Med*. sept 2019;7(18):1414.

24. Tabaja H, Sharara SL, Abi Aad Y, Beydoun N, Tabbal S, Makki A, et al.

Varicella zoster virus infection of the central nervous system in a tertiary care center in Lebanon. *Médecine Mal Infect*. 1 mai 2020;50(3):280-7.

25. López-Amor L, Escudero D, Fernández J, Martín-Iglesias L, Viña L, Fernández-Suárez J, et al.

Diagnóstico de meningitis/encefalitis en UCI con sistema de PCR múltiple. ¿Es tiempo de cambio? *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(3):246-53.

26. HOUHOU N.

Approche syndromique BIOFIRE® FILMARRAY® : performances et bénéfices Évaluation prospective des performances du panel Méningite-Encéphalite BIOFIRE® FILMARRAY® par le Dr Nadira HOUHOU, biologiste médicale au laboratoire de virologie du CHU Bichat Claude Bernard à Paris. PUBLI-BIOMERIEUX. octobre 2017, -SB235_V9.

27. Cailleaux M, Pilmis B, Mizrahi A, Lourtet-Hascoet J, Van J-CN, Alix L, et al.

Impact of a multiplex PCR assay (FilmArray®) on the management of patients with suspected central nervous system infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 févr 2020;39(2):293-7.

28. Precit MR, Yee R, Pandey U, Fahit M, Pool C, Naccache SN, et al.

Cerebrospinal Fluid Findings Are Poor Predictors of Appropriate FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Utilization in Pediatric Patients. *J Clin Microbiol* . 24 févr 2020;58(3).

29. Alvarez JC, Alvarez J, Sr JT, Mellado P, Miranda H, Ferrés M, et al.

Varicella-Zoster Virus Meningitis and Encephalitis: An Understated Cause of Central Nervous System Infections. *Cureus*. 20 nov 2020 ; 12(11).

30. **McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, Geretti AM, Michael BD, Beeching NJ, et al.**
Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 1 sept 2018;18(9):992-1003.
31. **Kahraman H, Tünger A, Şenol Ş, Gazi H, Avcı M, Örmən B, et al.**
Investigation of bacterial and viral etiology in community acquired central nervous system infections with molecular methods. *Mikrobiyol Bul.* juill 2017;51(3):277-85.
32. **Toczyłowski K, Bojkiewicz E, Barszcz M, Wozinska-Klepadlo M, Potocka P, Sulik A.**
Etiology, Clinical Presentation and Incidence of Infectious Meningitis and Encephalitis in Polish Children. *J Clin Med.* 22 juill 2020;9(8).
33. **Ai J, Xie Z, Liu G, Chen Z, Yang Y, Li Y, et al.**
Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study. *BMC Infect Dis.* 14 juill 2017;17(1):494.
34. **Roux A, Houcke S, Sanna A, Mathien C, Mayence C, Gueneau R, et al.**
Clinical Features, Diagnosis, and Outcome of Encephalitis in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* 17 déc 2018;100(2):452-9.
35. **Medina F, Belkacem A, Breuil J, Hernandez E, Tchir M, Raffetin A, et al.**
Diagnostic rapide des méningites et encéphalites infectieuses par PCR multiplex : bilan dans un groupement hospitalier général. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 2018;48(4, Supplement):S121.
36. **Park SE, Lim TJ, Nam SO, Chang CL, Byun SY, Ko A, et al.**
Clinical utility of the FilmArray meningitis/encephalitis panel in children at a tertiary center in South Korea. *Brain Dev.* 1 févr 2021;43(2):234-43.
37. **Eichinger A, Hagen A, Meyer-Bühn M, Huebner J.**
Clinical benefits of introducing real-time multiplex PCR for cerebrospinal fluid as routine diagnostic at a tertiary care pediatric center. *Infection.* 1 févr 2019;47(1):51-8.
38. **Soucek DK, Dumkow LE, VanLangen KM, Jameson AP.**
Cost Justification of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Versus Standard of Care for Diagnosing Meningitis in a Community Hospital. *J Pharm Pract.* 1 févr 2019;32(1):36-40.
39. **Díaz KMO, Piedrahíta JAA, Brochero OFS, Granada DO, Barón LM, Bonilla IC, et al.**
Impact of the Film Array Meningitis/Encephalitis panel in adults with meningitis and encephalitis in Colombia. *Epidemiol Infect.* ed 2020 ;148.
40. **Säll O, Thulin Hedberg S, Neander M, Tiwari S, Dornon L, Bom R, et al.**
Etiology of Central Nervous System Infections in a Rural Area of Nepal Using Molecular Approaches. *Am J Trop Med Hyg.* juill 2019;101(1):253-9.
41. **Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, Bozzette S, et al.**
Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in the United States, 2011–2014. *Clin Infect Dis.* 1 août 2017;65(3):359-63.

- 42. Peña A, Mesa S, Leal A, Castaño T, Bustamante J, Sigifredo O, et al.**
Molecular diagnosis of meningitis and meningoencephalitis with an automated real-time multiplex polymerase chain reaction in a tertiary reference complex in Medellín, Colombia. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2020;62.
- 43. Kim TH, Minejima E, Spellberg B, Shulman I, Holtom P, Kang T, et al.**
Evaluation of the FilmArray Meningitis/Encephalitis Molecular Panel in a Tertiary Care Public County Hospital. *Open Forum Infect Dis*. 1 oct 2017;4(suppl_1):S596-S596.
- 44. Jarrin I, Llioret Linares C, Champion K, Lopes A, Delcey V, Sellier P, et al.**
Méningites à liquide clair : une étude rétrospective monocentrique dans un hôpital parisien. *Rev Médecine Interne*. déc 2013;34:A176.
- 45. Kabore BJL.**
Données bactériologiques de l'analyse d'un liquide céphalo rachidien dans un service de bactériologie à l'HMIMV. Thèse Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat n°46 – 2012.
- 46. Sétie Coulibaly.**
Evaluation d'un milieu de transport du LCR pour la confirmation des méningites bactériennes. Thèse Doctorat en Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bamako 2006.
- 47. M'benga L-JK.**
Méningites infectieuses à liquide clair : Expérience du centre de virologie, des maladies infectieuses et tropicales de l'HMIMV. Thèse Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat n° 03– 2020.
- 48. Zait H, Arrache D, Madani K, Bentaiba K, Beradi K, Achir I, et al.**
Vingt-quatre cas de cryptococcose diagnostiqués au laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU Mustapha d'Alger (2002–2015). *J Mycol Médicale*. 1 sept 2015;25(3):237.
- 49. Hong NTT, Anh NT, Mai NTH, Nghia HDT, Nhu LNT, Thanh TT, et al.**
Performance of Metagenomic Next-Generation Sequencing for the Diagnosis of Viral Meningoencephalitis in a Resource-Limited Setting. *Open Forum Infect Dis*. 1 mars 2020 ;7(ofaa046).
- 50. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al.**
Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 1 déc 2010;10(12):835-44.
- 51. Van Gastel E, Bruynseels P, Verstrepen W, Mertens A.**
Evaluation of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of pneumococcal and meningococcal meningitis in a tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. sept 2007;26(9):651-3.
- 52. Brivet FG, Ducuing S, Jacobs F, Chary I, Pompier R, Prat D, et al.**
Accuracy of clinical presentation for differentiating bacterial from viral meningitis in adults: a multivariate approach. *Intensive Care Med*. déc 2005;31(12):1654-60.

- 53. Richardson DC, Louie L, Louie M, Simor AE.**
Evaluation of a rapid PCR assay for diagnosis of meningococcal meningitis. *J Clin Microbiol.* août 2003;41(8):3851-3.
- 54. Karandanis D, Shulman JA.**
Recent survey of infectious meningitis in adults: review of laboratory findings in bacterial, tuberculous, and aseptic meningitis. *South Med J.* avr 1976;69(4):449-57.
- 55. Lauer BA, Reller LB, Mirrett S.**
Comparison of acridine orange and Gram stains for detection of microorganisms in cerebrospinal fluid and other clinical specimens. *J Clin Microbiol.* août 1981;14(2):201-5.
- 56. Carbonnelle E.**
Apport des examens biologiques dans le diagnostic positif, la détermination de l'étiologie et le suivi d'une méningite suspectée bactérienne. *Médecine Mal Infect.* 1 juill 2009;39(7):581-605.
- 57. Lessing MP, Bowler IC.**
The value of cerebrospinal fluid enrichment culture in the diagnosis of acute bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* janv 1996;15(1):79-82.
- 58. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al.**
The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3):303-27.
- 59. Samra Z, Shmueli H, Nahum E, Paghis D, Ben-Ari J.**
Use of the NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* avr 2003;45(4):237-40.
- 60. Degraeve A, Clemente M, Huttner B, Rutschmann O.**
Syndrome méningé fébrile au service des urgences : prise en charge. *Rev Med Suisse.* 2016 ;12 : 1310-5.
- 61. EL MAHTAL K.**
Apport de l'examen cyto bactériologique de liquide céphalo-rachidien au diagnostic de la méningites bactériennes. *Licence en Sciences & Techniques : Biologie & Santé FST-USMA Fes* 2013;48
- 62. Blaschke AJ, Holmberg KM, Daly JA, Leber AL, Dien Bard J, Korgenski EK, et al.**
Retrospective Evaluation of Infants Aged 1 to 60 Days with Residual Cerebrospinal Fluid (CSF) Tested Using the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel. *J Clin Microbiol.* juill 2018;56(7).
- 63. Pfefferle S, Christner M, Aepfelbacher M, Lütgehetmann M, Rohde H.**
Implementation of the FilmArray ME panel in laboratory routine using a simple sample selection strategy for diagnosis of meningitis and encephalitis. *BMC Infect Dis.* 22 févr 2020;20(1):170.
- 64. Messacar K, Breazeale G, Robinson CC, Dominguez SR.**
Potential clinical impact of the film array meningitis encephalitis panel in children with suspected central nervous system infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1 sept 2016;86(1):118-20.

65. Larfi, Bouchireb.

Etiologies des méningites et des méningo-encéphalites communautaires: Apport de la PCR multiplex. Master domicilié au Laboratoire de Biotechnologie, Environnement et Santé, Blida, 2019.

66. Khumalo J, Nicol M, Hardie D, Muloiwa R, Mteshana P, Bamford C.

Diagnostic accuracy of two multiplex real-time polymerase chain reaction assays for the diagnosis of meningitis in children in a resource-limited setting. PLOS ONE. 27 mars 2017;12(3):e0173948.

67. Boudet A, Pantel A, Carles M-J, Boclé H, Charachon S, Enault C, et al.

A review of a 13-month period of FilmArray Meningitis/Encephalitis panel implementation as a first-line diagnosis tool at a university hospital. PLOS ONE. 24 oct 2019;14(10):e0223887.

68. Domingues RB, Santos MV dos, Leite FBV de M, Senne C.

FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) panel in the diagnosis of bacterial meningitis. Braz J Infect Dis. 1 nov 2019;23(6):468-70.

69. F. Joalland et al E.

Jusqu' où aller dans le bilan étiologique des méningites et méningo-encéphalites lymphocytaires ? EM-Consulte. juin 2018; p. S33-S34.

70. Brouwer MC, van de Beek D.

Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. Curr Opin Infect Dis. 2018;31(1):78-84.

71. Tarai B, Das P.

FilmArray® meningitis/encephalitis (ME) panel, a rapid molecular platform for diagnosis of CNS infections in a tertiary care hospital in North India: one-and-half-year review. Neurol Sci. 1 janv 2019;40(1):81-8.

72. Bidet P, Mariani-Kurkdjian P, Bonacorsi S.

Méningites néonatales. Rev Francoph Lab. 1 mars 2015;(470):55-63.

73. Anne six et al E.

Infections materno-fœtales à *Streptococcus agalactiae*. EM-Consulte. juin 2014, p706-714

74. Lagae E et al. Lagae E et al.

Infections néonatale précoce à Entérovirus : quand faut-il y penser ? Med Liège. 2016; 71(2):78- 82.

75. De Crom SCM, Rossen JWA, van Furth AM, Obihara CC.

Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. Eur J Pediatr. 2016;175:1023-9.

76. Yun KW, Choi EH, Cheon DS, Lee J, Choi CW, Hwang H, et al.

Enteroviral meningitis without pleocytosis in children. Arch Dis Child. oct 2012;97(10):874-8.

77. Piccirilli G, Chiereghin A, Gabrielli L, Giannella M, Squarzone D, Turello G, et al.

Infectious meningitis/encephalitis: evaluation of a rapid and fully automated multiplex PCR in the microbiological diagnostic workup. New Microbiol. avr 2018;41(2):118-25.

78. Van Spil WEE, Nooijen S, de Jong PYP, Aliredjo RP, de Sévaux RGL, Verhave JC.

Cryptococcal meningitis. Ned Tijdschr Geneesk. 2015;159:A8478.

79. Jn D, S Q, Lt T, Ph T, Ad V, Nh T, et al.
Comparative genomics of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* associated with meningitis in HIV infected and uninfected patients in Vietnam. *PLoS Negl Trop Dis* .14 juin 2017 ;11(6).
80. Badali H, Alian S, Fakhim H, Falahatinejad M, Moradi A, Mohammad Davoudi M, et al.
Cryptococcal meningitis due to *Cryptococcus neoformans* genotype AFLP1 /VNI in Iran: a review of the literature. *Mycoses*. déc 2015;58(12):689-93.
81. Ramgopal S, Noorbakhsh KA, Pruitt CM, Aronson PL, Alpern ER, Hickey RW.
Outcomes of Young Infants with Hypothermia Evaluated in the Emergency Department. *J Pediatr*. juin 2020;221:132–137.e2.
82. Delannoy Q, Pean-de-Ponfily G, Mesnil C, Severin C, Robert J, Plaisance P, et al.
Validation of the Bacterial Meningitis Score in adults consulting at an emergency department: a retrospective multicentric study. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med*. déc 2020;27(6):447-53.
83. DiDiodato G, Bradbury N.
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* .1 avr 2019 ;6(ofz119).
84. Haddad-Boubaker S, Lakhal M, Fathallah C, Bouafsoun A, Kharrat M, Khemiri M, et al.
Molecular diagnosis of bacterial meningitis by multiplex real time PCR in Tunisian children. *J Infect Dev Ctries*. 30 avr 2018;12(04):235-43.
85. McGill F, Griffiths MJ, Solomon T.
Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. avr 2017;30(2):248-56.
86. Heckenberg SGB, Brouwer MC, van de Beek D.
Bacterial meningitis. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1361-75.
87. Mina Y, Schechner V, Savion M, Yahav D, Bilavsky E, Sorek N, et al.
Clinical benefits of FilmArray meningitis–encephalitis PCR assay in partially–treated bacterial meningitis in Israel. *BMC Infect Dis*. 13 août 2019;19(1):713.
88. ONUSIDA
Fiche d'information _Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida. *Factsheet*. Nov 2020;1–7
89. Ministère de la santé du Maroc
Stratégie nationale sur les droits humains et le VIH/SIDA 2018_2021. *Guides Manuels*. 2020
90. Traoré FA, Cissoko Y, Tounkara TM, Sako FB, Mouelle AD, Kpami DO, et al.
Causes of lymphocytic meningitis in people with HIV admitted to the Infectious Disease department of Conakry. *Med Sante Trop*. mars 2015;25(1):52-5.
91. Girerd R, Viala-Gastan C, Renelleau B, Lignereux A, Pianetti C, Borgherini G.
Cryptococcose neuro-méningée : y penser en dehors du VIH. *Presse Médicale*. 1 mai 2016;45(5):548-50.

92. **Kammalac Ngouana T, Dongtsa J, Kouanfack C, Tonfack C, Fomena S, Mallié M, et al.**
Cryptococcal meningitis in Yaoundé (Cameroon) HIV infected patients: Diagnosis, frequency and *Cryptococcus neoformans* isolates susceptibility study to fluconazole. *J Mycol Med*. mars 2015;25(1):11-6.
93. **Lasso FA, Zamora Bastidas TO, Potosí García JA, Díaz Idrobo B.**
Cryptococcal cerebellitis in no-VIH patient. *Colomb Med*. 30 juin 2017; 48(2):94-7.
94. **Rhein J, Bahr NC, Hemmert AC, Cloud JL, Bellamkonda S, Oswald C, et al.**
Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1 mars 2016;84(3):268-73.
95. **E. Biofire and C. Bernard.**
Actualités performances et bénéfices, ". 2018. vol. 1, no. Figure 2, pp. 6-13.
96. **Graf EH, Farquharson MV, Cárdenas AM.**
Comparative evaluation of the FilmArray meningitis/encephalitis molecular panel in a pediatric population. *Diagn Microbiol Infect Dis*. janv 2017;87(1):92-4.
97. **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*. juill 2017;36(7):685-7.
98. **Powell K, Revolinski S, Gible A, Daniels A, Wainaina JN, Huang A.**
A Single-center, Quasi-experimental Study to Evaluate the Impact of a Multiplex Polymerase Chain Reaction System Combined with Antimicrobial Stewardship Intervention on Time to Targeted Therapy in Patients with Suspected Central Nervous System Infection. *Open Forum Infect Dis*. 4 oct 2017;4(Suppl 1):S8.
99. **O'Brien MP, Francis JR, Marr IM, Baird RW.**
Impact of Cerebrospinal Fluid Multiplex Assay on Diagnosis and Outcomes of Central Nervous System Infections in Children: A Before and After Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. sept 2018;37(9):868-71.
100. **McNabb KM.**
Implementation of a Rapid Molecular Meningitis Panel. *New Hanover Regional Medical Center*. 11 août 2017;1
101. **Posnakoglou L, Syriopoulou V, Siahianidou T, Atmatzidou E, Syriopoulos T, Michos A.**
A Prospective Cohort Study Regarding the Impact of Biofire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis (FA) Panel in Children with Suspected Central Nervous System Infection. *Open Forum Infect Dis*. 23 oct 2019;6(Suppl 2):S509.
102. **Duff S, Hasbun R, Ginocchio CC, Balada-Llasat J-M, Zimmer L, Bozzette SA.**
Economic analysis of rapid multiplex polymerase chain reaction testing for meningitis/encephalitis in pediatric patients. *Future Microbiol*. mai 2018;13:617-29.

- 103. Duff S, Hasbun R, Balada-Llasat J-M, Zimmer L, Bozzette SA, Ginocchio CC.**
Economic analysis of rapid multiplex polymerase chain reaction testing for meningitis/encephalitis in adult patients. *Infection*. déc 2019;47(6):945-53.
- 104. BIOMERIEUX**
BIOFIRE FILMARRAY Meningitis/Encephalitis (ME) Panel – clinical diagnostics products
bioMérieuxClinical Diagnostics.
- 105. Sule WF, Oluwayelu DO, Hernández-Triana LM, Fooks AR, Venter M, Johnson N.**
Epidemiology and ecology of West Nile virus in sub-Saharan Africa. *Parasit Vectors*. 13 juill 2018;11(1):414.
- 106. Relich RF, Abbott AN.**
Syndromic and Point-of-Care Molecular Testing. *Adv Mol Pathol*. nov 2018;1(1):97-113.



أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِهِ وَسَعْيِي فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلَقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتَرْعَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ ..لَا لِأَذَاهِ.
وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ
الطَّبِّيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

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

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَ الْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا



مساهمة تفاعل البلعمة المتسلسل بواسطة النهج التلازمي في تشخيص التهابات السحايا والتهابات الدماغ

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/06/08

من طرف

الآنسة خديجة بن لعكيد

المزودة في 05 فبراير 1993 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

تفاعل البلعمة المتسلسل - التهاب السحايا - التهاب الدماغ

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكم

ي. يونس

أستاذ في الإنعاش والتخدير

ن. صراع

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة و الفيروسات

ن. الطاسي

أستاذة في الأمراض التعفن

السيد

السيدة

السيدة