



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

Année 2020

Thèse N° 103

Les infections invasives bactériennes chez L'Enfant au CHU de marrakech

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/06/2020

PAR

Mr. Anouar EL KHATTAF

Né le 22 Janvier 1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Infections invasives communautaires – Pneumocoque –
Meningocoque – Haemophilus influenzae

JURY

Mr.	S. ZOUHAIR Professeur agrégé de Microbiologie-Virologie	PRESIDENT
Mme.	N. SORAA Professeur agrégé de Microbiologie-Virologie	RAPPORTEUR
Mr.	N. RADA Professeur agrégé de Pédiatrie	} JUGES
Mr.	M. BOURROUS Professeur agrégé de Pédiatrie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني تبت إليك وإني من المسلمين"



Serment d'Hippocrate

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

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

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

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nistrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nistrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

	obstétrique		
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIIAT 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
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anésthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie

	maxillo faciale		
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo facial	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation

	Cardiovasculaire		
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

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

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

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019



DÉDICACES

*Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ;
elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

Marcel Proust.



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes
qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut
pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que*

Je dédie cette thèse ... À

À ma très adorable mère

Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère exceptionnelle Qui m'a donné naissance, qui a attendu avec impatience les fruits de ce long parcours d'endurance.

Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, de ta liberté, de ton cœur et de ton amour.

Tu étais toujours mon refuge qui me prodigue sérénité, soutien et conseils. Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

Je ne te remercierai jamais assez pour ce que tu as fait et ce que tu continues de faire pour moi.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

À la mémoire de mon très cher père

Par ta rigueur, ta droiture et ton dévouement, tu as fait de moi ce que je suis. Tu as toujours été exemplaire à mes yeux ; tu étais et tu resteras à jamais mon idole.

Je te dédie ce travail et puisse Dieu tout puissant vous accueillir en paix et t'avoir dans sa sainte miséricorde. Jamais je ne t'oublierai

À mes très chers frères: Mohammed et Rachid

Merci pour votre amour, votre respect, votre soutien et vos encouragements.

Vous avez toujours cru en moi, et vous m'avez sans cesse motivé pour aller de l'avant.

Vous m'avez toujours donné de votre temps précieux sans aucune plainte. Merci énormément pour votre présence toujours à mes côtés. J'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon amour et mon affection.

Puisse Dieu vous préserver de tout mal, et vous procurer santé, bonheur et réussite. Je vous aime.

À mes très chères sœurs Jamila, Bouchra et Saïda

J'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon amour, ma sympathie et ma grande gratitude.

Je vous suis très Reconnaisant pour le bonheur que vous m'apportez, pour votre aide et vos encouragements. Je vous remercie infiniment.

J'implore Dieu qu'il vous apporte tout le bonheur et toute la réussite et vous aide à réaliser tous vos rêves. Je vous adore !

À la mémoire de mon très cher frère: Morad

Je te dédie ce travail, et puisse Dieu tout puissant t'accueillir en paix et t'avoir dans sa sainte miséricorde. Jamais je ne t'oublierai.

À mes très chers nièces et neveux : Hajar, Yahya, Ibrahim, Samira, Ilyass Je vous aime

Que Dieu vous protège

À la mémoire de mes grands-Parents: Vous me manquez trop. Vous êtes toujours vivants dans mon cœur. Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

*À tous mes chers oncles ; à toutes mes chères tantes, à mes cousins et
cousines :*

*Merci beaucoup pour vos encouragements. Je vous dédie ce travail à
travers lequel je vous exprime tout mon amour et affection. Je vous
souhaite tout le bonheur du monde.*

A tous mes amis

A tous mes collègues

A abdellatif el baz, zouhair aït l'haï ousaïd,

*Ezzidi ayoub, el kiassi marouane, mouad gourti, ahmed ali, ellal errazouki,
bouziane ahmed, taoussi yasser, khlouqi montassir. amine kondah., A
travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.*

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite à tous
beaucoup de réussite dans vos études mais aussi dans tout le rest*

A tous les membres de ma famille, petits et grands

*Aucun mot ne pourra exprimer l'amour et le respect que j'éprouve pour
vous.*

*Je vous remercie pour votre soutien et vos prières qui m'ont toujours
apporté soutien moral et affectif lors des épreuves difficiles de ma carrière.*

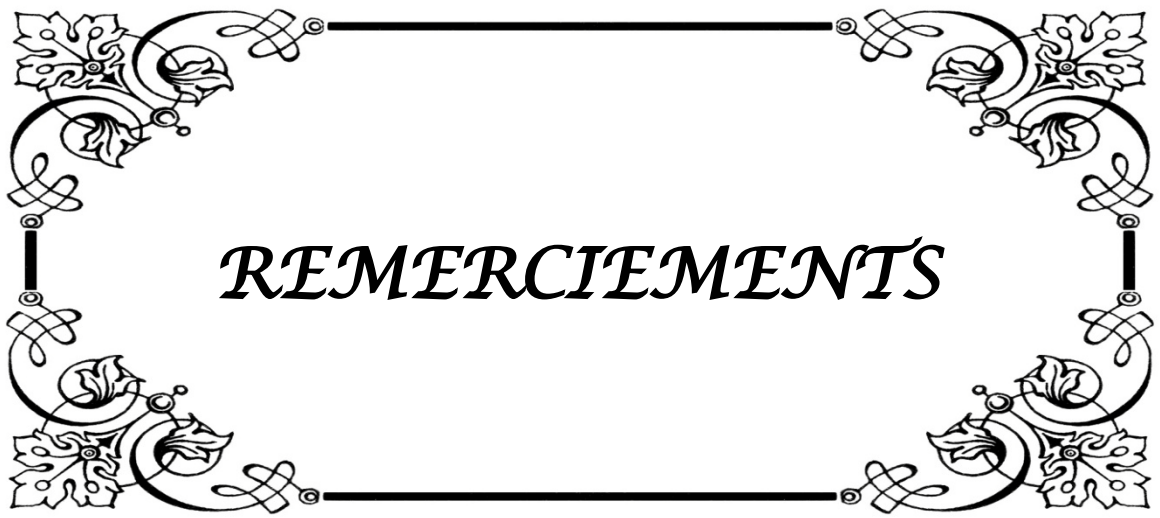
Je vous souhaite une longue vie et une très bonne santé.

A Tous Mes patients.

A Tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

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

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être
humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et
social.*



REMERCIEMENTS

الله

Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

À NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
PROFESSEUR ZOUHAÏR SAÏD
PROFESSEUR AGRÉGÉE DE MICROBIOLOGIE-VIROLOGIE.
CHEF DU SERVICE DE BACTÉRIO-VIROLOGIE ET DE BIOLOGIE
MOLECULAIRE.

HOPITAL MILITAIRE AVICENNE MARRAKECH

Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de cette thèse. Votre sérieux, votre rigueur au travail, ainsi que votre dévouement professionnel sans limites, ils sont pour nous un objet d'admiration et un exemple dans l'exercice de la profession. Veuillez accepter, cher maître, l'expression de notre reconnaissance et de notre profond estime.

À NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
PROFESSEUR SORAA NABILA
PROFESSEUR AGRÉGÉE EN MICROBIOLOGIE-VIROLOGIE
CHEF DU SERVICE DE BACTÉRIO-VIROLOGIE ET DE BIOLOGIE
MOLECULAIRE.

CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH

Vous nous avez honoré par votre confiance en nous confiant cet Excellent sujet de travail.

*Les conseils fructueux que vous nous avez
Prodigué ont été très précieux.*

Nous vous remercions de votre bonté, votre modestie, votre compréhension, votre patience, votre disponibilité, vos encouragements, et de votre sympathie.

Votre sérieux, votre compétence, votre rigueur au travail ne peuvent que susciter notre grande estime et profond respect.

Que vos qualités professionnelles et humaines soient pour nous un exemple à suivre.

Veuillez trouver ici, cher Maître l'assurance de notre reconnaissance et notre profonde admiration.

À NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR
N.SLITINE EL IDRISI

PROFESSEUR AGREGÉ DE NEONATOLOGIE

Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Nous vous remercions de la qualité de votre enseignement et votre gentillesse. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

À Notre cher maître et juge de thèse

Professeur BOURROUS Mounir

Professeur de pédiatrie.

Chef de service des urgences pédiatriques .

CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissant de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, à travers ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

PROFESSEUR NOURDINE RADA

PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR DE PÉDIATRIE

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites

En siégeant dans notre jury. au CHU MOHAMMED VI DE

MARRAKECH

Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de notre haute considération



FIGURES & TABLEAUX

Liste des figures :

- Figure 1** : Répartition des II selon le sexe
- Figure 2** : Fréquence des II selon les tranches d'âge.
- Figure 3** : Fréquence moyenne mensuelle des II
- Figure 4** : Distribution selon les espèces des II (n=248)
- Figure 5** : Evolution des infections invasives chez l'enfant entre 2010 et 2018 (n = 244)
- Figure 6** : Evolution des II entre 2010 et 2018 selon les espèces
- Figure 7** : Evolution des II selon les espèces
- Figure 8** : Fréquence en % des II selon le site infectieux (n=248)
- Figure 9** : Fréquence en % des II a pneumocoque selon le site infectieux
- Figure 10** : Distribution des II a pneumocoque selon les tranches d'âge
- Figure 11** : Répartition des méningites a pneumocoque entre 2010 et 2018 (n=52)
- Figure 12** : Distribution des sérotypes de pneumocoque isolés des méningites (n=52)
- Figure 13** : Evolution des sérotypes responsables des méningites a pneumocoque
- Figure 14** : Impact de la vaccination et évolution de la couverture sérotypique du PCV10 dans les méningites a pneumocoque
- Figure 15** : Fréquence selon le site infectieux
- Figure 16** : Répartition selon les tranches d'âge (n=36)
- Figure 17** : Evolution des méningites a méningocoque entre 2010 et 2018 (n=42)
- Figure 18** : Répartition des sérotypes des méningocoques entre 2010 et 2018
- Figure 19** : Evolution des sérotypes des méningocoques isolés des méningites
- Figure 20** : Répartition des méningites a *H. influenzae* selon l'âge
- Figure 21** : Evolution des infections invasives a *H.influenzae* (n=9)
- Figure 22** : Incidence annuelle des infections invasives a pneumocoque chez l'enfant de moins de deux ans [NCKP]
- Figure 23** : Ceinture africaine de la méningite
- Figure 24** : Répartition mondiale des sérogroupes invasifs de méningocoque
- Figure 25** : Répartition des infections invasives a Hib avant l'introduction du vaccin anti-Haemophilus influenzae type b

Liste des tableaux :

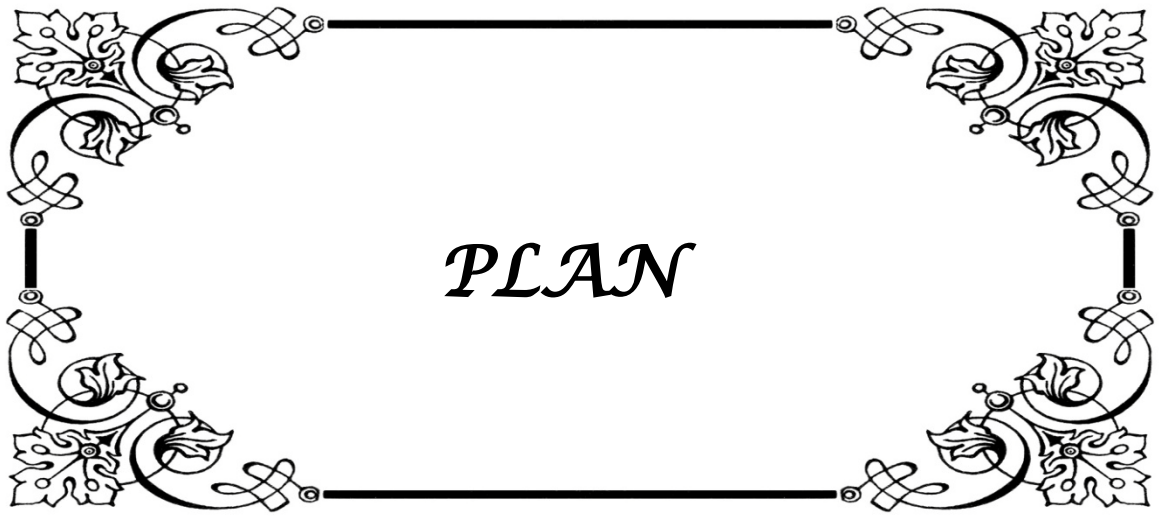
- Tableau I** : Critères d'inclusion dans l'étude
- Tableau II** : Liste des antibiotiques testés
- Tableau III** : Les pathogènes détectés par le panel ME FillmArray
- Tableau IV** : Profil de sensibilité aux antibiotiques des isolats de pneumocoque selon le site infectieux
- Tableau V** : Profil de sensibilité aux antibiotiques des isolats de pneumocoque selon les sérotypes
- Tableau VI** : Fréquence des méningites purulentes à PNO selon les auteurs
- Tableau VII** : Distribution des sérotypes de pneumocoque entre 1994 et 2001
- Tableau VIII** : Distribution des sérotypes de pneumocoque entre 2001 et 2008
- Tableau IX** : Répartition des sérotypes de méningocoque prédominants isolés des méningites selon les pays
- Tableau X** : Répartition de la MDSP selon les pays



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations :

ABC	: Active BacterialCore
ADN	: Acide désoxyribonucléique
CASFM/EUCAST	: Société française de microbiologie
CAT	:Chloramphénicol Acyl Transférase
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CMI	: Concentrations minimales inhibitrices
C2G	: Céphalosporines 2 ^{ème} Génération
C3G	: Céphalosporines 3 ^{ème} Génération
DCI	: Dénomination communes internationales
Hib	: Haemophilus influenzae b
II	: Infections invasives
IIM	: Infections invasives a méningocoque
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LCR	: Liquide cérébrospinal
MNO	: Ménongocoque
MP	: Méningites purulentes
NAD	: Nicotinamide adénine dinucléotide
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymerase chain reaction
PCV	: Vaccinconjugué anti-pneumococcique
PLP	: Protéines liant les pénicillines
PNI	: Programme national d'immunisation
PNO	: Pneumocoque
PRP	: Polyribosylribitol phosphate
PSDP	: Pourcentage de sensibilité diminué aux pénicillines
SDP	: Sensibilité diminué aux pénicillines
VIH	: Virus de L'immunodéficience humaine



PLAN

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
I. Type de l'étude.....	5
II. Critères d'inclusion.....	5
III. Recueil des données.....	5
IV. Diagnostic microbiologique.....	6
1. Examen cyto bactériologique.....	6
2. Diagnostic moléculaire par PCR.....	9
RESULTATS	11
I. Epidémiologie des infections invasives chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2018.....	12
1. Fréquence générale.....	12
2. Distribution mensuelle.....	13
3. Répartition selon les espèces.....	13
4. Evolution des infections invasives entre 2010 et 2018.....	14
5. Fréquence des infections invasives selon le site infectieux.....	15
II. Epidémiologie des infections invasives à <i>Pneumocoque</i> chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2018.....	16
1. Fréquence générale selon le site infectieux.....	16
2. Fréquence selon les tranches d'ages.....	17
3. Evolution du nombre des méningites à <i>pneumocoque</i> entre 2010 et 2018.....	18
4. Distribution des sérotypes de <i>Pneumocoque</i> isolés des méningites.....	18
5. Impact de la vaccination sur l'évolution des <i>pneumocoques</i> isolés des meningitis.....	20
6. Etude de la sensibilité du <i>pneumocoque</i> aux antibiotiques.....	21
III. Epidémiologie de l'infection invasive à <i>Méningocoque</i> chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2018.....	22
1. Fréquence générale selon le site infectieux.....	22
2. Fréquence selon les tranches d'ages.....	22
3. Evolution du nombre des méningites à <i>Méningocoque</i> entre 2010 et 2018.....	23
4. Distribution des sérotypes de <i>méningocoque</i> isolés des méningites.....	24
5. Etude de la sensibilité du <i>méningocoque</i> aux antibiotiques.....	25
IV. Epidémiologie de l'infection invasive à <i>H.influenzae</i> chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2018.....	25
DISCUSSION	27
I. Définition et Généralités.....	28
1. Définition.....	28
2. Physiopathologie des infections bactériennes.....	28
3. Moyens de défense de l'organisme.....	29
II. Rappel clinique et épidémiologique.....	30
1. Infections bactériennes invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	30
2. Infections bactériennes invasives à <i>méningocoque</i>	35

3. Infections bactériennes invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b (Hib).....	39
III. Discussion des résultats.....	43
1. Epidémiologie des infections invasives chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2018.....	43
2. Epidémiologie des infections invasives à <i>Pneumocoque</i> chez l'enfant.....	45
3. Épidémiologie de l'infection invasive à <i>Méningocoque</i> chez l'enfant.....	55
4. Epidémiologie de l'infection invasive à <i>H.influenzae</i> chez l'enfant.....	61
CONCLUSION	64
RESUMES	66
ANNEXE	73
BIBLIOGRAPHIE	78



INTRODUCTION

En 1990, le Fond des nations unies pour l'enfance (UNICEF) a adopté la déclaration universelle des droits de l'enfant, droit à la vie et à la santé [1], Plus d'une décennie après cette déclaration, des millions d'enfants meurent chaque année des suites de maladies infectieuses.

Les infections invasives (II) qui regroupent les méningites, les bactériémies et les infections des liquides de ponctions d'origine bactérienne sont une des principales causes de morbidité sévère et de mortalité chez l'enfant. Parmi les nombreuses espèces bactériennes en cause, trois espèces bactériennes sont à l'origine de maladies qui peuvent être prévenues par la vaccination, *Streptococcus-pneumoniae*, *Haemophilus-influenzae* et *Neisseria meningitidis*.

Parmi ces II, la méningite reste la plus redoutable dans sa forme bactérienne, elle survient chez un patient sain et tue en quelques heures en l'absence de traitement ; et malgré le traitement, 20% des survivants vont garder des séquelles neurologiques permanentes et graves [2], ce taux peut atteindre les 65% dans les pays en développement [3,4]. De plus, bien qu'elle survienne à tout âge, les tranches d'âge les plus touchées sont les enfants de moins de 5 ans et les adolescents [5,6].

Au Maroc, la fréquence des infections invasives à pneumocoque chez l'enfant, et la résistance aux antibiotiques des pneumocoques a conduit le Ministère de la Santé publique Marocain à généraliser à travers le programme national d'immunisation (PNI) la vaccination anti-pneumococcique conjuguée chez les enfants de moins de 2 ans. La disponibilité de ces vaccins dans les centres de santé du Royaume devrait optimiser la couverture vaccinale.

Les Infections invasives méningococciques sont à déclaration obligatoire Au Maroc et constitue toujours un sérieux problème de santé publique.

La surveillance de la méningite à méningocoque constitue une priorité nationale à travers un programme national mis en place depuis 1989 et dont les objectifs principaux visent à contrôler l'incidence, le taux de létalité et les flambées épidémiques de la méningite à méningocoque.

Les II à *Haemophilus influenzae b* ont beaucoup diminué depuis la généralisation de la vaccination en 2007. Cependant, les souches non capsulées commencent à occuper une place importante chez l'enfant et imposent une surveillance particulière.

Le diagnostic de ces II est évoqué devant la clinique et confirmé sur le plan bactériologique par les examens de laboratoire, examen direct, culture et les techniques de biologie moléculaire (PCR). La confirmation bactériologique est importante afin d'établir le diagnostic étiologique de ces II qui comporte l'isolement, l'identification de la bactérie, la détermination du sérotype, le typage des souches et l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des isolats. Le diagnostic moléculaire par PCR permet un Diagnostic rapide et occupe actuellement une place importante dans le diagnostic des méningites.

L'objectif de ce travail était de dresser le profil bactériologique des infections invasives bactériennes documentées chez l'enfant au CHU de Marrakech en incluant les infections invasives documentées notamment les méningites, les bactériémies et les infections des liquides de ponction, causées par *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* sur une période de 8 ans allant de janvier 2010 à décembre 2018.



MATERIEL
&
METHODES

I. Type de l'étude

Cette surveillance a été réalisée à partir des données du Laboratoire de Microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive réalisée au laboratoire de Microbiologie sur une durée de 8 ans : de Janvier 2010 à Décembre 2018.

II. Critères d'inclusion

Les prélèvements ont été réalisés chez les enfants de 0 à 15ans hospitalisés aux différents services de pédiatrie du CHU Mohammed VI de Marrakech entre la période de janvier 2010 à décembre 2018.

Tableau I : Critères d'inclusion

Paramètres	Critère d'inclusion
Age du patient	Inférieur à 15 ans
Services d'hospitalisation	Pédiatrie A, Pédiatrie B ; Réanimation pédiatrique, Néonatalogie; services de Chirurgie infantile (A et B); Hémato-oncologie pédiatrique
Type de prélèvement	Prélèvement à visé diagnostique : Hémoculture, Ponction lombaire, pleurésies.
Germes isolés	Les bactéries incluses: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseriameningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae b</i> .
Date de prélèvement	Du 01/01/2010 jusqu'à 31/12/2018
Nature de l'examen	Examen cyto bactériologique – PCR multiplex

III. Recueil des données

Pour dresser le profil bactériologique de ces infections invasives, une surveillance à partir de la base de données du laboratoire de microbiologie a été réalisée incluant toutes les souches de pneumocoque, de méningocoque et d'Haemophilus influenzae isolées chez les enfants hospitalisés au Pôle pédiatrique Mère Enfant à partir du LCS, des Hémocultures et de la pleurésie.

Une fiche d'exploitation a été élaborée contenant les informations suivantes : La nature de la Bactérie isolée, la date d'isolement, le site de prélèvement, le service concerné et le profil de sensibilité aux antibiotiques testés.

Les données statistiques sur l'antibiogramme ont été exprimées en pourcentage de résistance au sein de l'espèce qui correspond à des probabilités d'échec thérapeutique.

IV. Diagnostic microbiologique

1. Examen cytobactériologique

1.1. Examen direct coloré au Gram

A permis de mettre en évidence la présence des bactéries au niveau des prélèvements en orientant rapidement le diagnostic pour ces sites infectieux stériles. Il a renseigné sur la morphologie des bactéries, leur mode de groupement et sur leur affinité tinctoriale.

1.2. Mise en culture et isolement :

La mise en culture a été faite sur les milieux enrichis gélosés et sur des milieux d'enrichissement pour l'isolement de ces germes fragiles.

1.3. Identification bactérienne:

L'identification bactérienne au niveau du laboratoire s'est basée sur les caractères bactériologiques conventionnels morphologiques, culturels, biochimiques et antigéniques pour la confirmation du genre et de l'espèce.

Cette identification a été complétée par une détermination du sérogroupage par une séro- agglutination des corps bactériens avec des immun- sérums spécifiques.

Les sérogroupes du *méningocoque* recherchés étaient les sérogroupes A, B, C, W et Y.

Le serogroupe b de l'*H.influenzae* a été déterminé par sero- agglutination par un immun- sérum spécifique.

L'identification du *pneumocoque* a été complétée par un serogroupage et un serotypage des isolats par la méthode du Damier avec Pneumotest–latex (StatensSerum Institute antisera, Copenhagen, Danemark).

Le sérotypage a été fait par PCR selon le protocole de typage moléculaire du *pneumocoque*.

Le sérogroupage et le sérotypage des isolats du *Pneumocoque* ont été réalisés en collaboration avec les services de Microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech et le CHU IBN ROCHD de Casablanca.

1.4. Antibiogramme :

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques et la détermination des CMI a été faite selon les normes du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie CASFM – EUCAST.

Pour chaque souche, la sensibilité a été déterminée par un antibiogramme standard selon la méthode de diffusion des disques en milieu gélosé Mueller–Hinton et complétée par la détermination des CMI sur milieu gélosé par les bandelettes E– tests.

a. Antibiotiques testés :

Tableau II : Liste des antibiotiques testés

Germes	<i>Pneumocoque</i>	<i>Méningocoque</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Antibiotiques testés	Oxacilline* Amoxicilline Cefotaxime Erythromycine Lincomycine Norfoxacine* Levofloxacine Vancomycine Gentamicine	Amoxicilline Céfotaxime Rifampicine Ciprofloxacine Rifampicine	Pénicilline G* Amoxicilline Amoxicilline – acide clavulanique Céfxime Céfotaxime Acide nalidixique * Levofloxacine Gentamicine

b. Règles d'interprétation :

b.1. Pneumocoque

- ❖ Dépistage des souches de sensibilité diminuée aux pénicillines : Les souches sensibles à la pénicilline G (CMI \leq 0,064 mg/L) et/ou présentant un diamètre \geq 20 mm autour du disque d'oxacilline (1 μ g) ont été rendues sensibles aux bêta-lactamines pour lesquelles les valeurs critiques sont listées. Ce test ne peut pas apprécier le niveau de résistance à la pénicilline G ou aux autres bêta-lactamines. En conséquence, notamment en cas d'infection sévère, d'échec clinique ou devant toute souche de sensibilité diminuée, la CMI de l'amoxicilline et de la ceftriaxone a été déterminée.
- ❖ La recherche de la résistance aux fluoroquinolones a été faite à l'aide de la norfloxacine. Toute souche sensible à la norfloxacine, a été catégorisée sensible à la lévofloxacine et à la moxifloxacine. Pour les souches résistantes à la norfloxacine, la sensibilité de la lévofloxacine et de la moxifloxacine ont été mesurées séparément.
- ❖ La résistance aux aminosides : Le *pneumocoque* présente une résistance naturelle de bas niveau aux aminosides mais la synergie reste possible avec les pénicillines ou les glycopeptides en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques. La résistance acquise de haut niveau à la gentamicine, ainsi qu'à la kanamycine, tobramycine, amikacine, et nétilmicine abolit la synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides.

b.2. Haemophilus influenzae

- ❖ Dépistage des souches de sensibilité diminuée aux pénicillines : Les souches sensibles à la Pénicilline G ont été rendues sensibles à toutes les bêta-lactamines pour lesquelles des concentrations et diamètres critiques sont indiqués. Pour les souches résistantes à la Pénicilline G, la recherche de la production de la Bêta-lactamase a été faite:
 - Pour les souches Bêta-lactamase positives: l'ampicilline, l'amoxicilline et la pipéracilline ont été rendues «résistantes»

- Pour les autres bêta-lactamines et pour les souches sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique, les diamètres critiques des molécules destinées à l'usage clinique ont été utilisées.
- Pour les souches résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique, la CMI des molécules destinées à l'usage clinique a été testée.
- Pour les souches bêta-lactamase négative, la CMI des bêta-lactamines destinées à l'usage clinique a été mesurée.
- ❖ La résistance aux fluoroquinolones : L'acide nalidixique a été utilisé pour dépister la résistance aux fluoroquinolones. Les souches catégorisées sensibles à l'acide nalidixique ont été rendues sensibles à la lévofloxacine, à la moxifloxacine, à la ciprofloxacine et à l'ofloxacine. En cas de résistance à l'acide nalidixique, la sensibilité des fluoroquinolones a été testée.
- ❖ La résistance aux macrolides: La corrélation entre les CMI des macrolides et l'efficacité clinique est faible pour *H. influenzae*. Aussi les concentrations et diamètres critiques pour les macrolides et apparentés ont été placés de manière à catégoriser les souches sauvages de *H. influenzae* comme intermédiaires.

b.3. Neisseria meningitidis

La résistance à haut niveau aux pénicillines par production de bêta-lactamase est extrêmement rare. Elle est détectée par une technique chromogénique. La sensibilité diminuée aux pénicillines a été recherchée par la détermination des CMI à la Pénicilline G, Amoxicilline et Céftriaxone.

2. Diagnostic moléculaire par PCR

Le diagnostic moléculaire a été fait sur le LCS par une PCR multiplex par l'automate FilmArray avec le panel MéningiteFilmArray® (ME). Cette technique de PCR effectue simultanément la recherche de 20 virus et 3 bactéries (Tableau III).

L'instrument FilmArray intègre la préparation de l'échantillon, l'amplification, la détection et l'analyse dans un système simple qui nécessite 2 minutes de préparation et une durée totale d'analyse d'environ deux heures.

Tableau III : les pathogènes détectés par le panel ME FilmArray

Virus	Bactéries	Champignons
<ul style="list-style-type: none">· HSV· CMV· Enterovirus· VZV	<ul style="list-style-type: none"><i>Pneumocoque</i><i>Méningocoque</i><i>Haemophilus influenzae</i><i>Streptocoque B</i><i>Listéria monocytogenes</i><i>Escherichia coli K1</i>	<ul style="list-style-type: none"><i>Cryptococcus neoformans</i>

Etude statistique : Les données de chaque patient ont été recueillies sur une fiche et saisies sur Microsoft Excel.



RESULTATS

I. Epidémiologie des infections invasives chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2018

1. Fréquence générale

Durant cette période, 248 infections invasives confirmées bactériologiquement ont été enregistrées tous sites infectieux confondus. L'âge moyen des enfants était de 3 ans. Une prédominance masculine a été retrouvée avec un sexe ratio de 1.2.

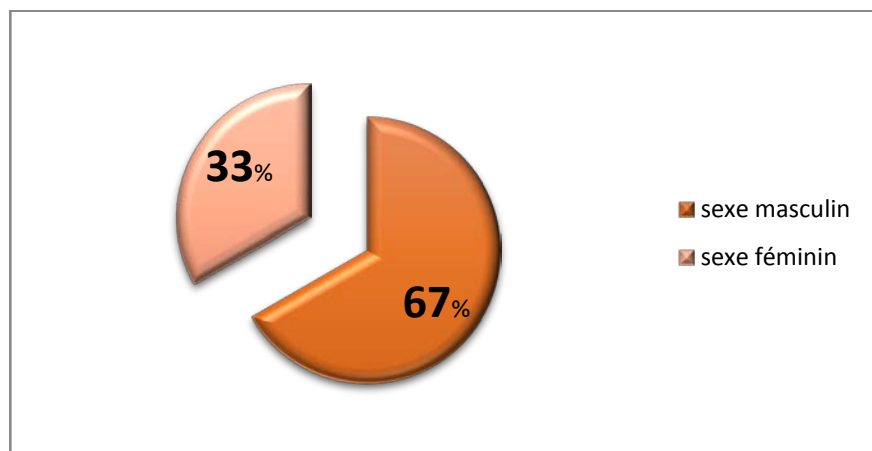


Figure 1: Répartition des infections invasives selon le sexe

Ces II ont touché principalement l'enfant de moins de 4 ans dans 71 % des cas, l'enfant entre 4 et 10 ans dans 25 % et l'enfant de plus de 10 ans dans 4 % des cas. (figure 2)

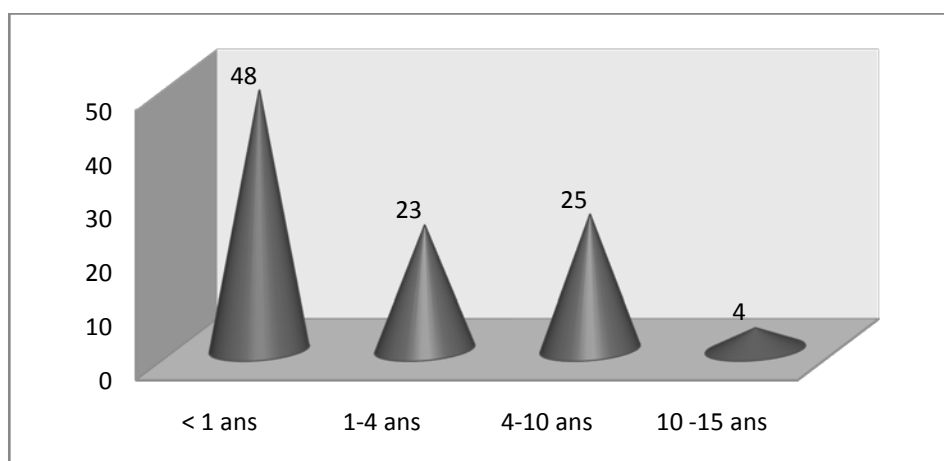


Figure 2: Fréquence des infections invasives selon les tranches d'âges

2. Distribution mensuelle

Concernant la fréquence mensuelle des infections invasives à Marrakech de 2010 à 2018 tous sites infectieux confondus et tout germe confondu, ces II étaient plus fréquentes en hiver et au début du printemps.

Le plus grand nombre de cas a été enregistré durant les mois de Mars, Avril et à partir de Septembre, octobre et décembre. (figure3)

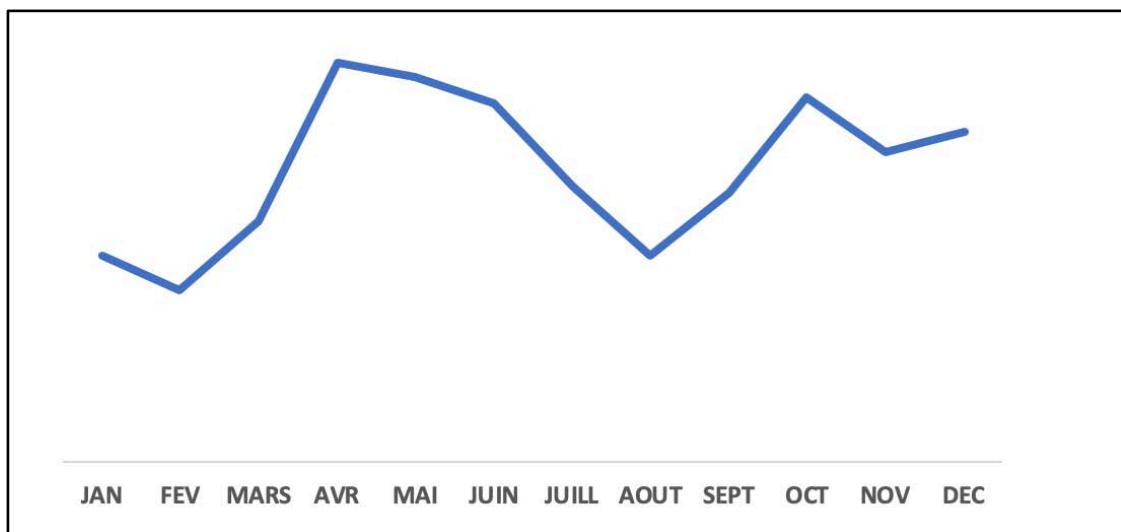


Figure3 : Fréquence moyenne mensuelle des infections invasives

3. Répartition selon les espèces

Ce travail a porté sur 248 souches isolées des infections invasives chez l'enfant. Tout sites infectieux confondus, les II à pneumocoque ont occupé la première place avec 55% au sein de l'ensemble des germes identifiés chez l'enfant sur cette période, suivi par le méningocoque (38%) et l' H.influenzae b(7%) (figure4).

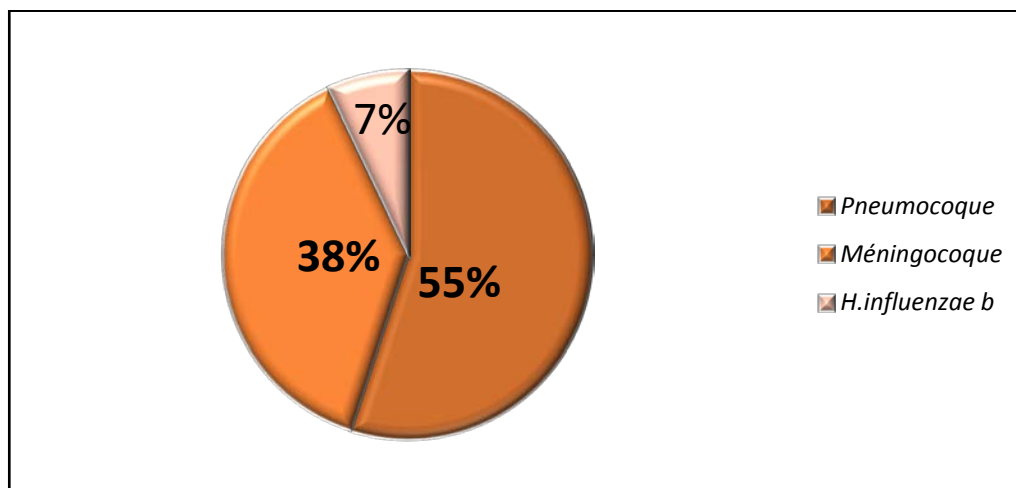


Figure 4:Distribution selon les espèces des infections invasives (n = 248)

4. Evolution des infections invasives entre 2010 et 2018

Toute espèce confondue, l'évolution entre 2010 et 2018 a montré une augmentation de ces II à partir de 2015 et qui a continué jusqu'à 2018.(figure5)

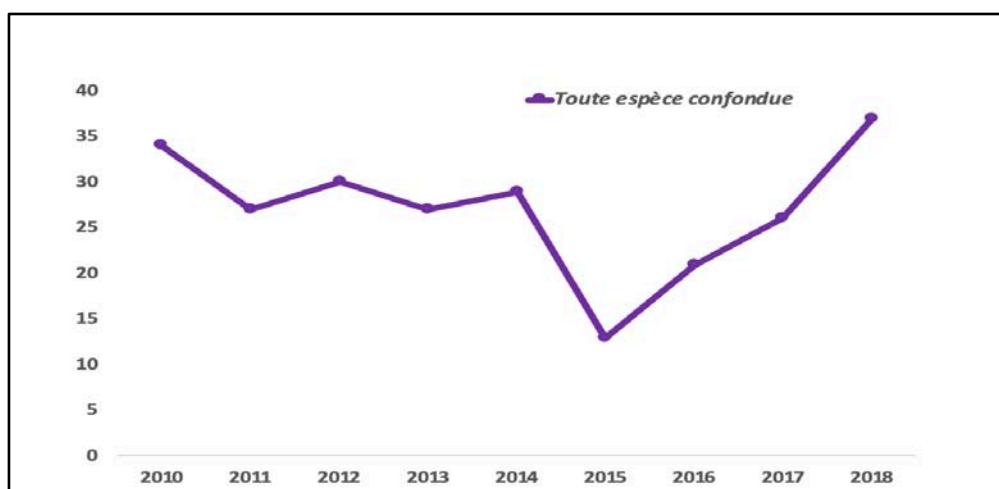


Figure 5 : Evolution des infections invasives chez l'enfant entre 2010 et 2018 (n = 248)

Cette augmentation du nombre d'II retrouvée à partir de 2015 est en rapport principalement avec l'augmentation des II à pneumocoque. Des variations légèrement stables ont été retrouvées pour les II à Méningocoque et à H. influenzae b (figure 6).

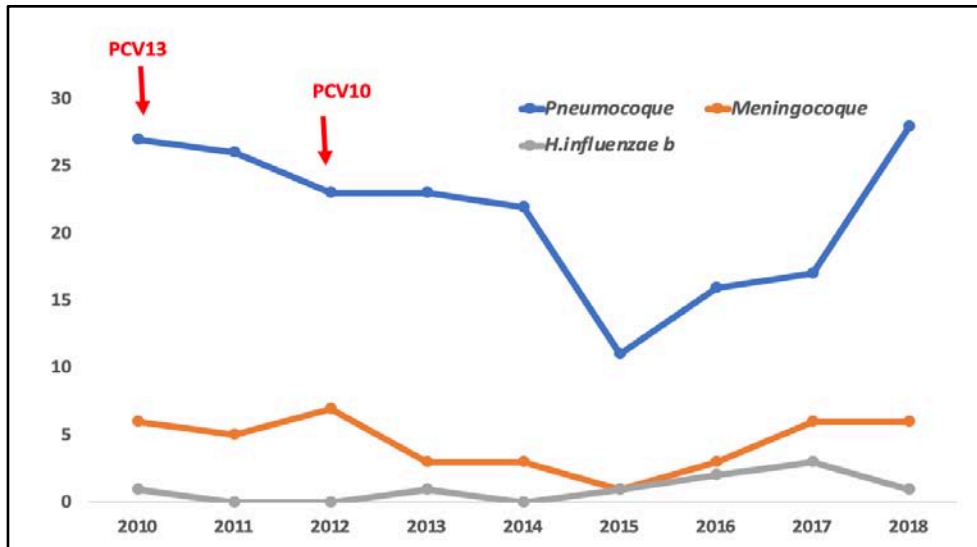


Figure 6 : Evolution des infections invasives entre 2010 et 2018 selon les espèces

Le pneumocoque a dominé largement l'épidémiologie des II chez l'enfant dans notre contexte durant la période d'étude. (figure7)

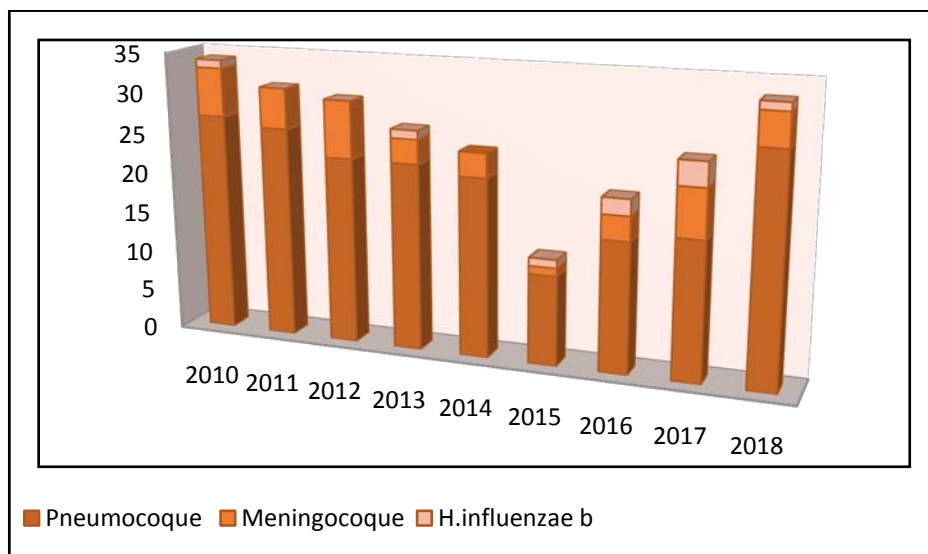


Figure7 : Evolution des infections invasives selon les espèces

5. Fréquence des infections invasives selon le site infectieux

Les sites infectieux les plus représentés étaient les méningites et les bactériémies (figure 8).

Les bactériémies et les pleurésies étaient principalement dominées par le pneumocoque.(figure8)

Le profil des méningites était dominé par le pneumocoque dans 54% des cas, 36% par le méningocoque et 7% par l'H.influenzae b. (figure8)

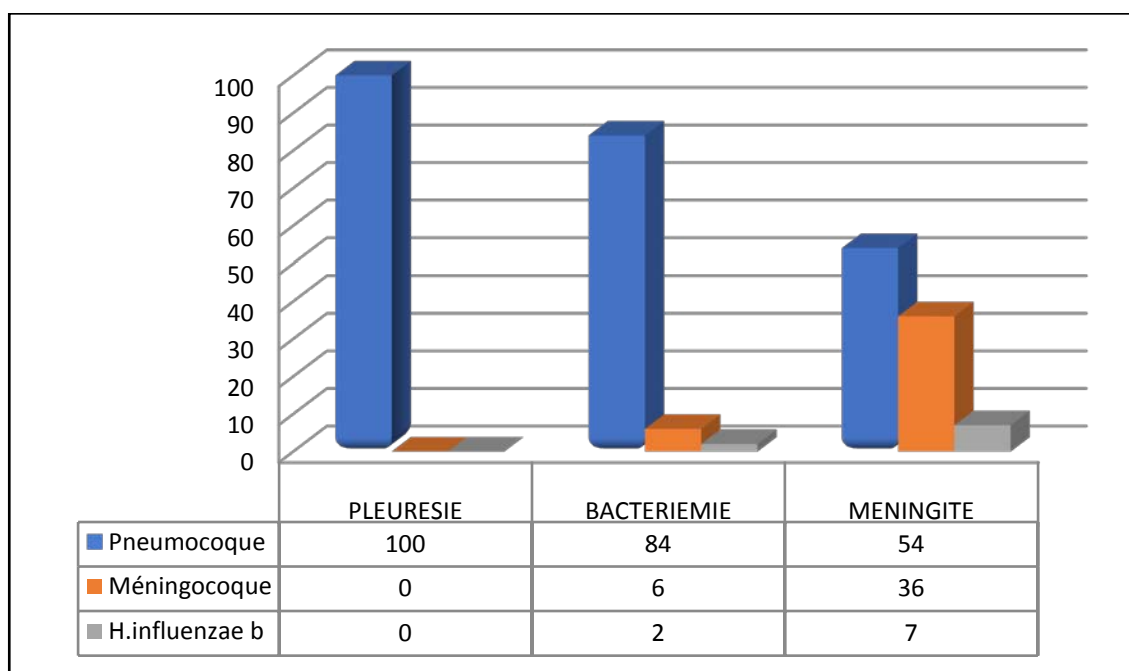


Figure8 : Fréquence en % des infections invasives selon le site infectieux (n = 248)

II. Epidémiologie des infections invasives à Pneumocoque chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2018

1. Fréquence générale selon le site infectieux

Durant cette période, 204 infections invasives à Pneumocoque ont été documentées soit 55% de l'ensemble de ces II occupant ainsi la première place.

Au sein de ces infections invasives documentées, le pneumocoque a été responsable de 84% des bactériémies, 54% des méningites et 100 % des pleurésies.(figure9)

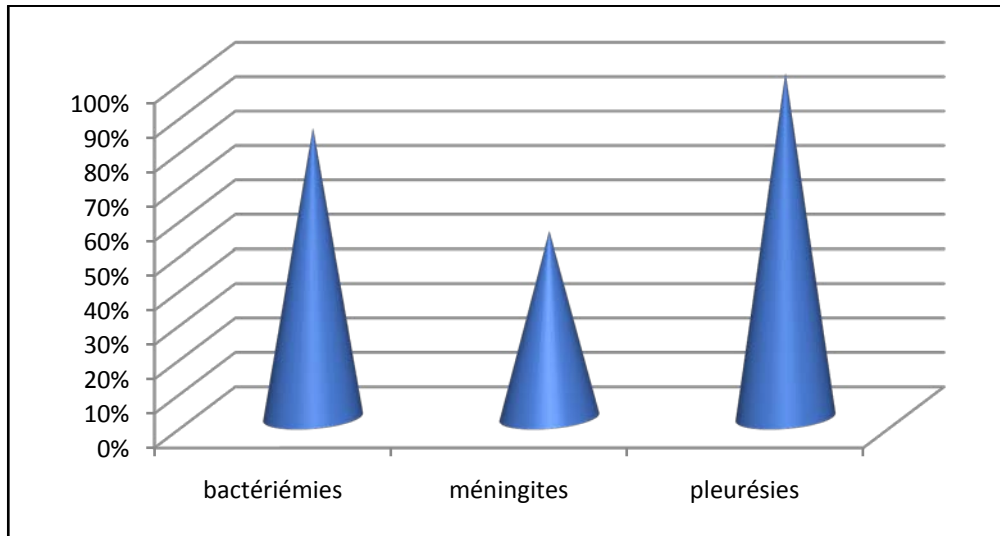


Figure9 : Fréquence en % des infections invasives a pneumocoque selon le site infectieux

2. Fréquence selon les tranches d'ages

Ces II à Pneumocoque ont prédominé chez l'enfant de moins de un an dans 48% des cas suivi par l'enfant de 4 à 10 ans dans 32% des cas, l'enfant entre 1 et 4 ans dans 18 % et l'enfant de plus de 10 ans dans 2 % des cas. Le pneumocoque a touché un peu plus l'enfant de plus de 4 ans sur les dernières années (figure 10)

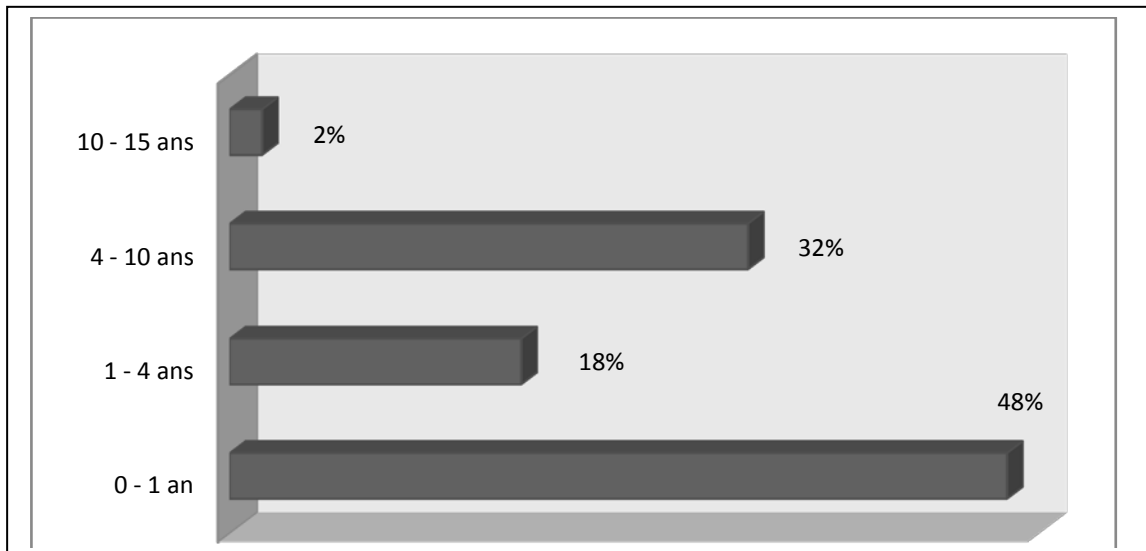


Figure 10:Distribution des infections invasives a pneumocoque selon les tranches d'âge

3. Evolution du nombre des méningites à *pneumocoque* entre 2010 et 2018

Durant cette période, la fréquence des méningites à *pneumocoque* a connu des variations légèrement stables entre 2010 et 2014 puis une augmentation progressive et continue à partir de 2015 de la fréquence de ces méningites (figure 11).

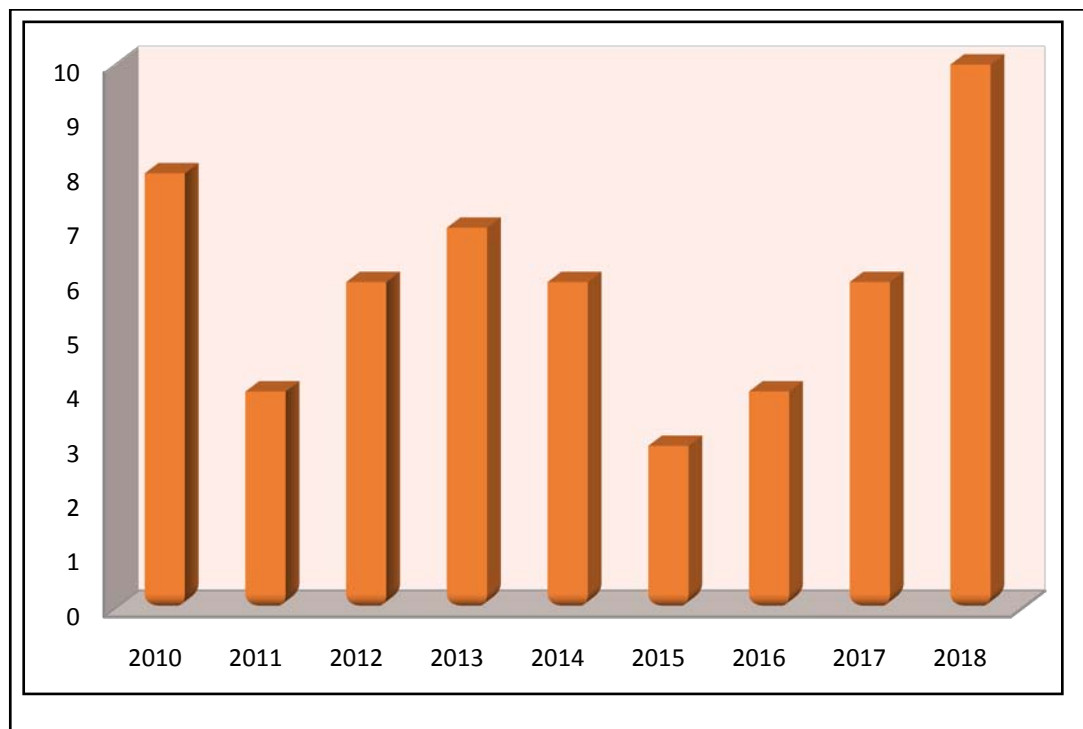


Figure11:Répartition des Méningites à *Pneumocoque* entre 2010 et 2018 (n = 52)

4. Distribution des sérotypes de *Pneumocoque* isolés des méningites

Entre 2010 et 2018, 52 souches isolées du LCS ont été sérotypées. La fréquence relative des différents sérotypes et l'analyse de leur distribution a été réalisée par année d'étude entre 2010 et 2018(figure 12).

Les sérotypes prédominants dans les méningites étaient les sérotypes 23F (vaccinal), 15 (non vaccinal), 19NA NB (non vaccinal), 3 (vaccinal PCV13), 19A (vaccinal PCV 13). (figure12)

Plusieurs autres sérotypes non vaccinaux étaient en augmentation par rapport à 2010, comme les sérotypes 15, 19NA NB, 11A et 12F.

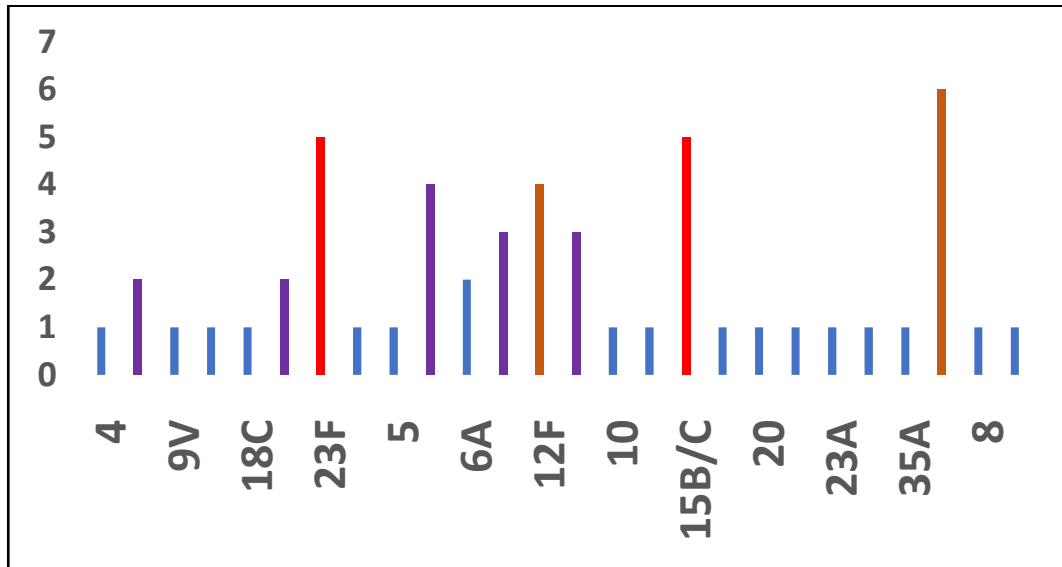


Figure12 : Distribution des sérotypes de Pneumocoque isolés des méningites (n = 52)

L'analyse des sérotypes prédominants dans les méningites à Pneumocoque a montré la regression importante des méningites à sérotype vaccinal entre 2010 et 2018 et l'augmentation des méningites à sérotype non vaccinal à partir de 2015. (figure13)

Les sérotypes du PCV 13 (3,19 A, 6A) se maintiennent entre 2010 et 2018.

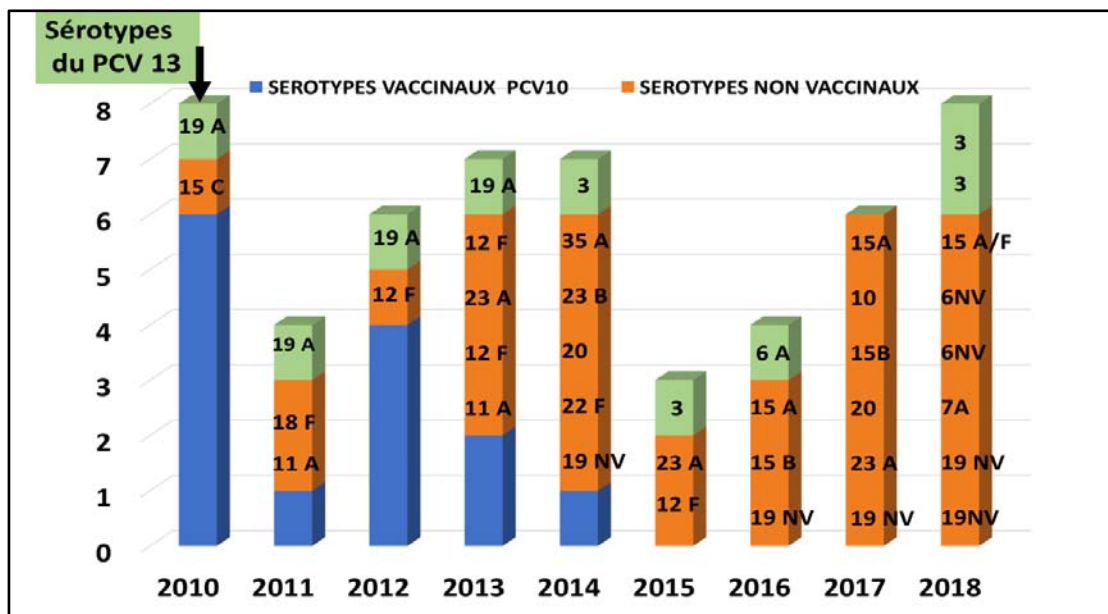


Figure 13: Evolution des sérotypes responsables des Méningites à Pneumocoque

5. Impact de la vaccination sur l'évolution des pneumocoques isolés des méningites

Globalement, entre 2010 et 2018, il n'y a pas eu une diminution de la prévalence des infections invasives à pneumocoque avec une tendance à la hausse depuis 2017. Cependant, une diminution progressive et importante des infections invasives à sérotype vaccinal (PCV10) a été retrouvée sur cette période. (figure14)

Ainsi, on assiste à une diminution des méningites à pneumocoque de sérotypes vaccinaux et un remplacement plus ou moins complet lié à l'augmentation progressive des méningites à pneumocoque de sérotypes non vaccinaux au niveau de toutes les tranches d'âges.

Les sérotypes inclus dans le PCV 13, le3, 19A et le 6A se sont maintenues entre 2010 et 2018. (figure13)

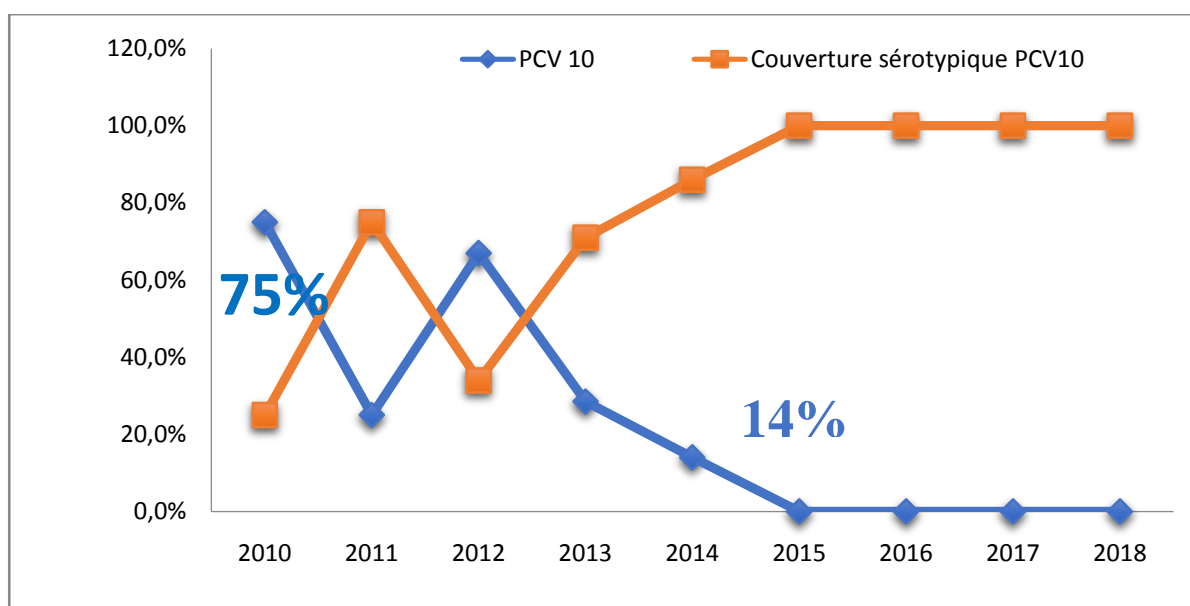


Figure 14 : Impact de la vaccination et l'évolution de la couverture sérotypique du PCV 10 dans les méningites à Pneumocoque

Chez l'enfant, une régression très importante des sérotypes couverts par le PCV10 des méningites a été constatée entre 2010 et 2014 allant de 75% en 2010 à 14% en 2014 avec une disparition des sérotypes couverts par le PCV 10 à partir de 2015. (figure14)

6. Etude de la sensibilité du pneumocoque aux antibiotiques

Les souches de sensibilité diminuée aux pénicillines ont représenté 23% de l'ensemble des isolats (Tableau IV et V). Ces souches ont été retrouvées principalement au sein des sérotypes non vaccinaux. Aucune souche résistante aux C3G n'a été isolée. (Tableau IV).

La fréquence des souches de sensibilité aux pénicillines du Pneumocoque dans les infections invasives a varié en fonction du type de prélèvement, 23% dans les méningites et 18% dans les bactériémies.

La proportion de souches résistantes aux macrolides a été retrouvée principalement parmi les souches de sensibilité diminuées aux bêta-lactamines chez l'enfant, 22% en moyenne. Toutes les souches étaient sensibles au cefotaxime et à la ceftriaxone.

Tableau IV: Profil de sensibilité aux antibiotiques des isolats de Pneumocoque selon le site infectieux

	% de résistance						
	Pénicilline G	Amoxicilline	C3G	Erythromycine	Lincomycine	Gentamicine	Lévofloxacine
Méningites	23%	3%	0%	25%	23%	2%	2%
Bactériémies	18%	1%	0%	20%	19%	1%	0%
Pleurésies	0%	0%	0%	2%	5%	1%	0%

Les souches de Pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines ont été retrouvées principalement chez les sérotypes non vaccinaux.

Tableau V: Profil de sensibilité aux antibiotiques des isolats de *Pneumocoque* selon les sérotypes

Année	Souche de SDP	Souche sensibles aux pénicillines	Sérotypes des souches de SDP
2010	2	8	19A* - 15C
2011	1	4	11A
2012	3	3	14-5-19A*
2013	1	6	12F
2014	3	4	3*-20-23F
2015	-	3	-
2016	-	4	-
2017	2	4	15-10
2018	0	8	-

PSDP : 23 %

III. Epidémiologie de l'infection invasive à *Méningocoque* chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2018

1. Fréquence générale selon le site infectieux

Durant cette période, 42 infections invasives à Méningocoque ont été documentées. Ces II à Méningocoque ont été dominées principalement par les méningites dans 86% des cas suivis par les bactériémies dans 14 % des cas (figure 15).

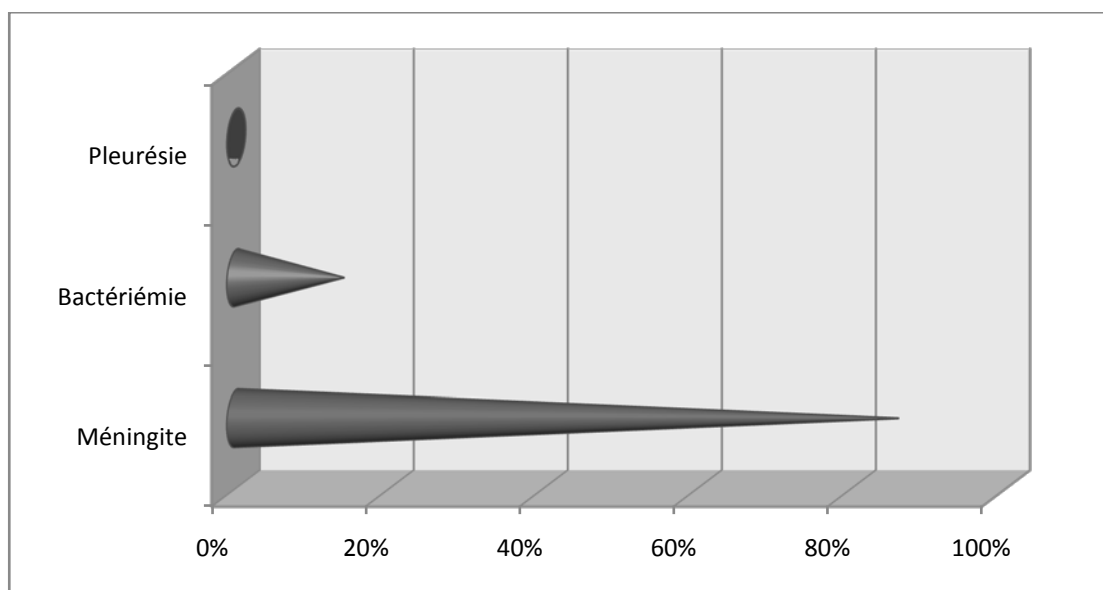


Figure 15 : Fréquence selon le site infectieux

2. Fréquence selon les tranches d'ages

Ces II à MC ont prédominé chez les enfants de moins de un an et de 1 à 4 ans dans 76% des cas. En effet, Ces II ont touché principalement l'enfant de moins de 1 ans dans 48% des cas, l'enfant entre 1 et 4 ans dans 28 % l'enfant entre 4 et 10 ans dans 17 % et l'enfant de plus de 10 ans dans 7 % des cas. (figure 16)

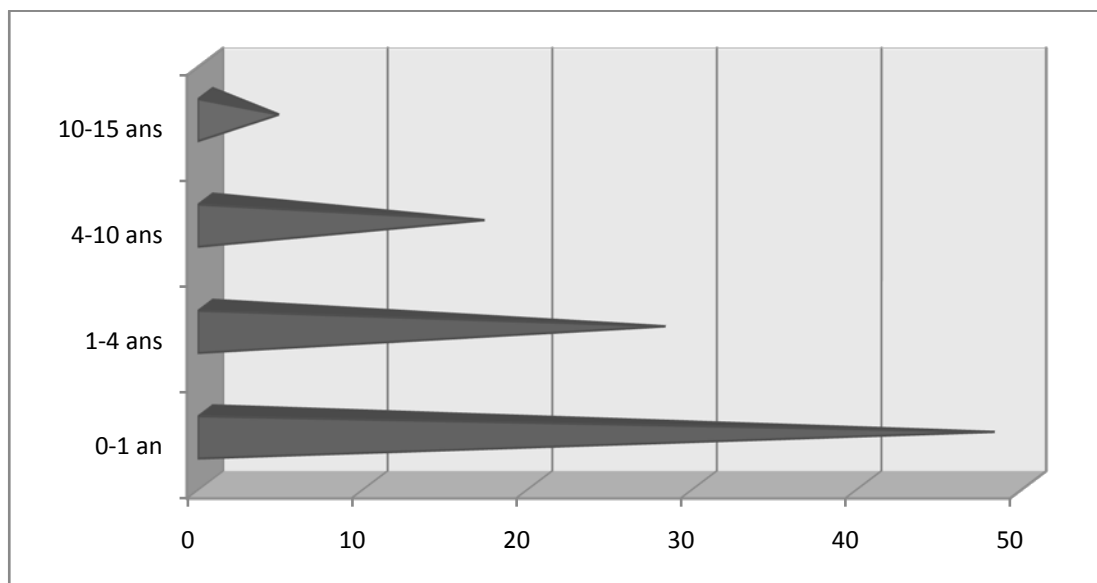


Figure 16 : Répartition selon les tranches d'âges (n=36)

3. Evolution du nombre des méningites à *Meningocoque* entre 2010 et 2018

Les souches ont été isolées dans 86% des cas dans les méningites. L'évolution entre 2010 et 2018 a montré une fluctuation légèrement stable des cas des méningites avec une diminution entre 2017 et 2018. (Figure 17)

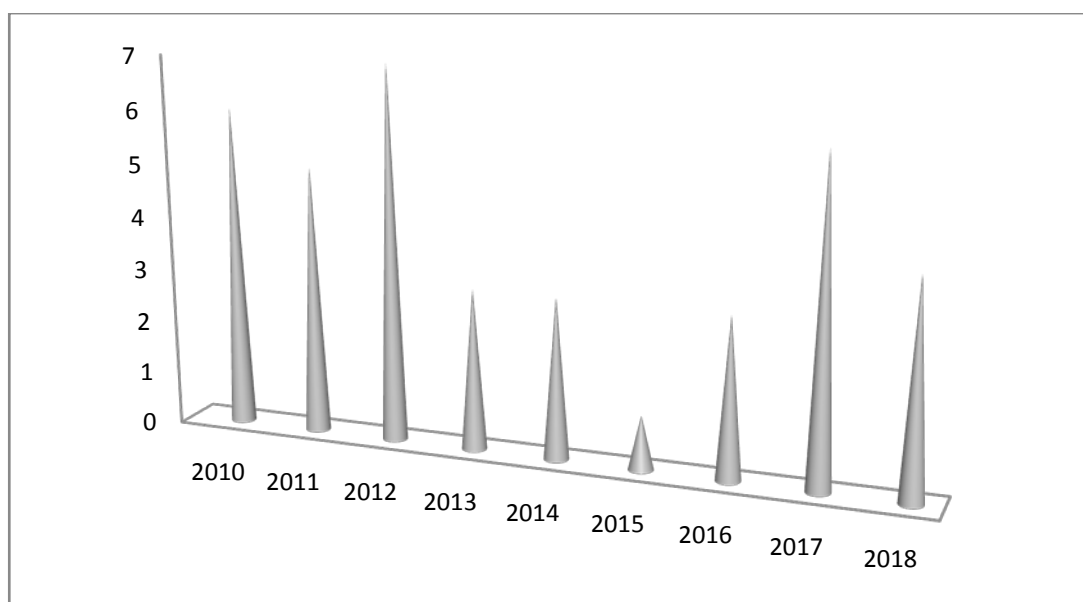


Figure 17: Evolution des méningites a *meningocoque* entre 2010 et 2018(n=42)

4. Distribution des sérotypes de *méningocoque* isolés des méningites

Les infections à *méningocoque* du groupe B ont représenté 91% des infections invasives méningococciques au CHU de Marrakech chez l'enfant.

La répartition par sérotype a montré la prédominance du sérotype B .Les autres sérotype W (4%), C (4%) et A (2%) restaient minoritaires comparativement au sérotype B (Figure18 et 19).

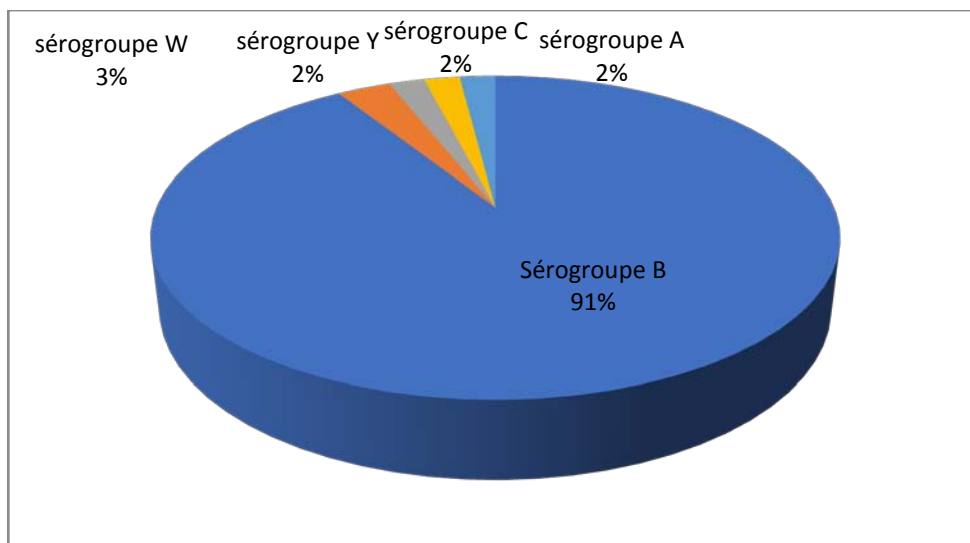


Figure 18 : Répartition des sérotypes des *Méningocoque* entre 2010 et 2018

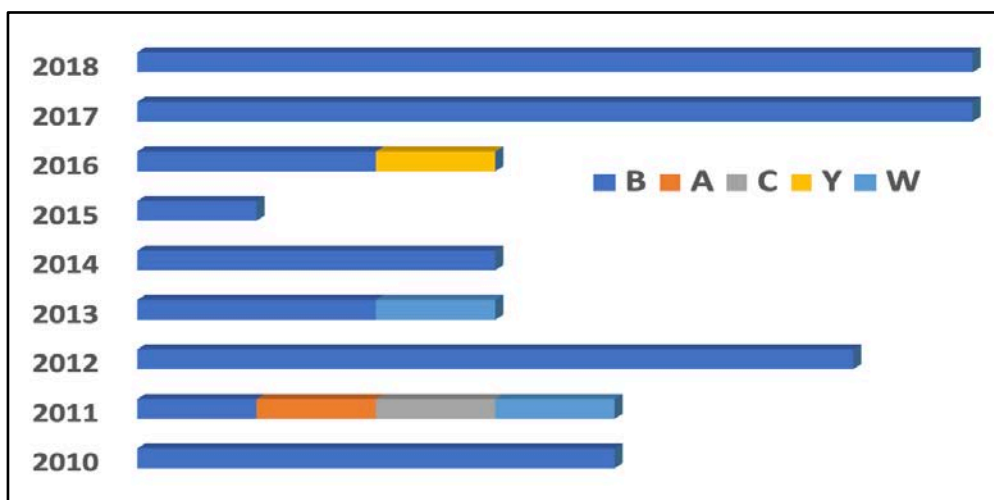


Figure 19 : Evolution des sérotypes des *Méningocoque* isolées des méningites

5. Etude de la sensibilité du *méningocoque* aux antibiotiques

Les souches résistantes à la Pénicilline G ont présenté 4 % de l'ensemble des souches et toutes les souches restaient sensibles aux céphalosporines de troisième génération et aux Fluoroquinolones.

IV. Epidémiologie de l'infection invasive à *H.influenzae* chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2018

Au cours de cette période, 9 souches d'*H. influenzae* b ont été isolées chez l'enfant de moins de 1 an, 7 souches dans les méningites et 2 souches dans les bactériémies. (figure19)

Ces II à *H. influenzae* b ont représenté ainsi 7 % de l'ensemble des II chez l'enfant (figure 2), représentés principalement par les méningites soit 7% des méningites et 2% de l'ensemble des bactériémies enregistrés durant cette période (figure 5).

La tranche d'âge la plus touchée était l'enfant de moins de 8 mois dans 84% des cas. Ces méningites ont été observées soit avant la vaccination chez des enfants n'ayant pas encore reçu la première injection soit après l'injection d'une à 3 doses de vaccin dans un délai de 1 mois. (figure20)

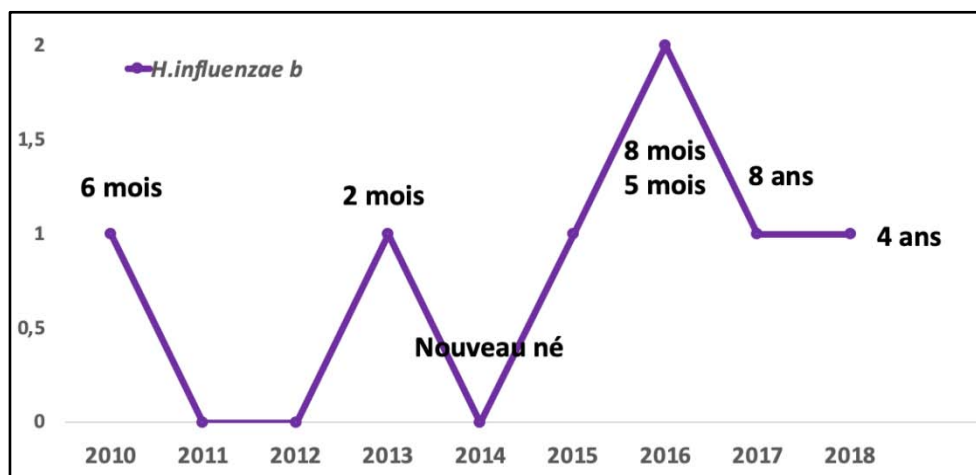


Figure20 : Répartition des méningites à *H.influenzae* selon l'âge

Des fluctuations légèrement stables ont été retrouvées pour ces II à *H. influenzae* entre 2010 et 2018. (Figure 21)

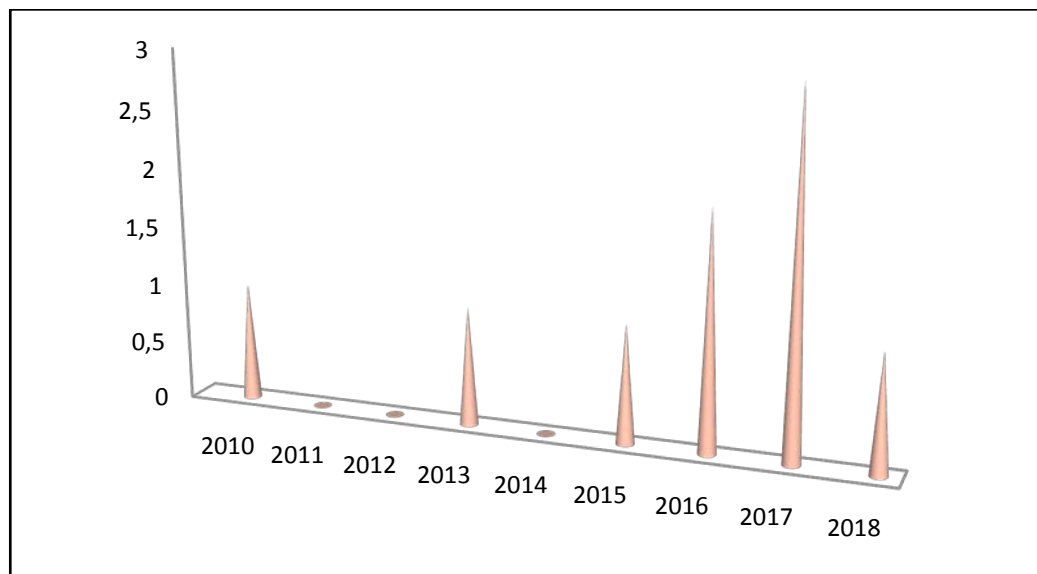


Figure21: Evolution des infections invasives à *H.influenzae*(n=9)

Une seule souche responsable de méningites était productrice de β - lactamase et avait également une sensibilité diminuée aux pénicillines.



DISCUSSION

I. Définition et Généralités

1. Définition

Le terme infection bactérienne invasive est une entité nosologique regroupant les méningites, les bactériémies et les infections des liquides de ponctions, dues essentiellement aux bactéries et dont les manifestations sont fonction de l'organisme atteint.

Ont été définies comme infections invasives, les infections avec isolement dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien de *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (groupe A) et *S. agalactiae* (groupe B). Parmi ces infections invasives il est possible de distinguer depuis 1991 les bactériémies isolées (infections avec isolement dans le sang, sans isolement associé dans le liquide céphalo-rachidien).

La méningite est une inflammation des méninges (fines membranes entourant le cerveau et la moelle épinière) et du liquide céphalo-rachidien (LCR). La méningite est le plus souvent causée par une infection.

La Bactériémie est le passage transitoire ou permanent des bactéries viables dans la circulation sanguine à partir d'un foyer infectieux. La fièvre, les frissons, la tachycardie, et la tachypnée sont les manifestations aiguës communes de la bactériémie. La majorité des cas sont observés chez des patients déjà hospitalisés, dont la plupart ont des maladies ou des modalités de soins pré-existants qui rendent leurs circulations sanguines susceptibles d'invasion.

2. Physiopathologie des infections bactériennes

Les maladies infectieuses contaminent l'Homme soit par : [7]

- Ingestion d'eaux ou d'aliments contaminés (voie digestive).
- Inhalation d'aérosols ou de particules associées à des bactéries (voie respiratoire).
- Inoculation cutanée par contact direct ou indirect (voie cutanée).

- Inoculation de muqueuse directe par la salive ou les sécrétions sexuelles.
- Inoculation transcutanée par les insectes (*Yersinia pestis*, *Rickettsia*, *Borrelia*...), par traumatismes ou manipulations iatrogènes.

L'II due au *Pneumocoque*, *Méningocoque* ou à l'H. *Influenzae* est la conséquence d'un portage au niveau de voies aériennes supérieures.

A l'état normal, les défenses naturelles nous débarrassent rapidement de ces bactéries de portage.

Lorsque l'infection invasive va s'installer, elle va se faire sur plusieurs étapes:

- la translocation de la muqueuse vers le sang,
- la résistance aux défenses de l'organisme,
- la multiplication dans le sang et l'éventuelle traversée de la barrière hémato-méningée avec la multiplication dans le liquide cérébro-spinal.

Le principal facteur de risque est d'être porteur d'une souche vis à vis de laquelle le sujet ne dispose pas d'immunité naturelle ou vaccinale et surtout si elle est hyper invasive.

Seules les souches capsulées sont responsables de ces II. La capsule protège la souche contre la dessiccation, la phagocytose et la bactéricide médiée par le complément, ce qui favorise la colonisation et la transmission.

Les autres facteurs de risque sont représentés par le jeune âge, l'immaturation immunitaire, les infections respiratoires concomitantes qui fragilisent la muqueuse respiratoire et favorisent la colonisation et l'invasion.

3. Moyens de défense de l'organisme

3.1. Défenses non spécifiques

L'organisme a un certain nombre de défenses « naturelles » antimicrobienne, en particulier au niveau de la peau et des muqueuses (la sécrétion de lysozyme, l'acide gastrique, les enzymes intestinales, les sécrétions vaginales).

Cependant ces systèmes non spécifiques ne sont pas entièrement adéquats et des micro-organismes pathogènes peuvent les déborder dans certaines circonstances, par exemple lors d'un traumatisme ou d'une exposition massive à des agents pathogènes. La colonisation de tissus par des agents pathogènes est alors contre carrée par la réponse immune de l'organisme. L'immunité de l'hôte s'exprime par plusieurs mécanismes différents dépendants de lymphocytes spécifiques d'antigènes et de leurs produits.

Les polynucléaires et les macrophages jouent un rôle important dans la défense contre les micro-organismes en particulier les bactéries.[8]

3.2. Immunité spécifique

A la différence des mécanismes de défenses non spécifiques, il faut que les lymphocytes reconnaissent la nature spécifique des substances étrangères qui doivent être attaquées.

Les micro-organismes transportent des molécules étrangères à l'hôte.

Les lymphocytes T peuvent sécréter diverses cytokines qui attirent d'autres cellules inflammatoires et immunitaires et déclenchant ainsi les activités antibactériennes, macrophages en particulier.

Des anticorps peuvent neutraliser des toxines microbiennes et se lier à la surface du micro-organisme pouvant ainsi inhiber leur dissémination.

Le complexe d'attaque de la membrane formée par le complément peut détruire certaines bactéries en particulier les Gram positif.[8]

II. Rappel clinique et épidémiologique

1. Infections bactériennes invasives à *Streptococcus pneumoniae*

1.1. Épidémiologie mondiale

Les affections dues aux pneumocoques constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité partout dans le monde. Ces infections sont en général sporadiques. Les flambées sont

rare mais peuvent néanmoins se produire au sein de populations confinées (crèches, établissements de soins...). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de 800 000 enfants de moins de 5 ans meurent dans le monde chaque année dans les suites d'une infection due aux pneumocoques.

Avant la mise à disposition du vaccin conjugué heptavalent, l'incidence annuelle moyenne des infections invasives à pneumocoques chez les moins de 2 ans était de 44,4/100 000 en Europe, 167/100 000 aux Etats-Unis. En Afrique elle était estimée à 60/100 000 en Afrique du Sud (avant l'épidémie à VIH) à 797/100 000 en Mozambique (les disparités pourraient s'expliquer par les différences dans la constatation des cas et la sensibilité de la surveillance).

Dans de nombreux pays l'usage systématique des vaccins antipneumococciques conjugués a permis un recul spectaculaire des infections invasives à pneumocoques. Dans certains endroits les pneumocoques invasives dues aux sérotypes vaccinaux ont pratiquement disparu même dans les tranches d'âges qui ne sont pas principalement visées par le programme de vaccination (grâce à l'immunité collective) [64,13]. Le pneumocoque ou *Streptococcus pneumoniae* est une bactérie à gram positif. La capsule permet de définir plusieurs sérotypes. Cette dernière est responsable de sa virulence. Il s'agit d'un germe abrité dans le nasopharynx surtout chez les enfants. Les infections à pneumocoques sont à l'origine d'otites, de sinusites, de bactériémies (présence de bactéries dans le sang), de pneumonies et de méningites. Elles sont plus fréquentes chez les enfants [9].

1.2. Habitat

Bactérie strictement humaine commensale des voies respiratoires supérieures. Colonise le rhino-pharynx de 5 à 10 % des adultes et 20 à 50 % des enfants avec des variations saisonnières.

La transmission est strictement interhumaine non épidémique mais le plus souvent la maladie pneumococcique est à point de départ endogène.

1.3. Caractères bactériologiques

Diplocoques lancés en flamme de bougie, gram positif, capsulé et non sporulés, immobiles. Principalement anaérobies tolérants l'oxygène. Bactéries exigeantes qui nécessitent pour

leur croissance des géloses nutritives enrichis au sang frais et des géloses sélectives Les colonies sont alpha hémolytiques parfois muqueuses et se lysent très vite en milieu acide Le pneumocoque est sensible à l'optochine et lysé par les sels biliaires. La capsule de type polysaccharidique permet de classer les pneumocoques en 91 sérotypes certains sont à la base de la vaccination

1.4. Pouvoir pathogène

Dans certains cas, il est capable de traverser les tissus et de donner diverses atteintes. Les infections invasives sont des infections graves dues à ce germe. Il s'agit essentiellement des bactériémies, des méningites et des pneumonies. Il peut aussi entraîner des otites et des sinusites (infections non invasives). Ces infections sont plus fréquentes chez les jeunes enfants, les personnes âgées et les personnes atteintes d'une maladie chronique ou qui ont un traitement diminuant leurs défenses immunitaires.

Les séquelles des méningites sont fréquentes (surdité, handicap moteur lourd...) même après un traitement adapté.

La mortalité des infections invasives à pneumocoques varie de 10 à 30% selon les études. Elle augmente avec l'âge et la présence de comorbidités [11,12,13].

1.5. Diagnostic bactériologique

- ✚ **Prélèvements** Sécrétions bronchiques , LCR, Pus d'otite , Pus de sinusite , Hémoculture..
Etant donné la fragilité du germe , les prélèvements doivent être faits avant antibiothérapie et transportés rapidement au laboratoire.
- ✚ **Le diagnostic est direct** : isolement et identification du germe au site de l'infection. L'identification est basée sur les caractères biochimiques , enzymatiques et antigéniques
- ✚ **Diagnostic rapide** : Les antigènes capsulaires sont libérés dans les produits pathologiques (LCR, sang, crachats, liquide pleural etc) et dans les milieux de culture . Leur détection par agglutination latex constitue une méthode

diagnostique d'appoint intéressante surtout quand le patient a reçu des antibiotiques avant le prélèvement (infection de la cavité).

1.6. Résistance aux antibiotiques

Le Pneumocoque était habituellement sensible à la pénicilline G mais depuis une dizaine d'années, des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline ont fait leur apparition un peu partout dans le monde avec une fréquence atteignant des proportions de 15 à 30%.

Pneumocoque et bêta-lactamines La diminution de la sensibilité est due à une altération des protéines liant les pénicillines (PLP). Cette résistance est croisée entre les bêta-lactamines mais à des niveaux variables selon les molécules. Ainsi, l'Amoxicilline et les C3G injectables ont le plus souvent une meilleure activité que la pénicilline. Par contre, les C3G et les C2G orales ont une activité intrinsèque insuffisante (Cefixime) sur *S.pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Le mécanisme de résistance aux bêta-lactamines repose sur une modification de la cible et non sur la sécrétion de bêta-lactamase : l'utilisation d'inhibiteurs de bêta-lactamase n'a donc aucun intérêt pour le traitement des infections à *S.pneumoniae*.

Pneumocoque et Fluoroquinolones : Seules les quinolones antipneumococques (Lévofloxacine et moxifloxacine) ont, une activité sur le pneumocoque. Il existe cependant des mutants résistants de bas niveau pour lesquels il existe un risque d'échec clinique lors d'un traitement par quinolone. Pneumocoque et autres antibiotiques :

La proportion des souches résistantes à l'érythromycine, au cotrimoxazole et à la tétracycline est influencée par le niveau de la sensibilité à la pénicilline. L'utilisation des macrolides est associée à d'authentiques échecs au cours des pneumonies, otites et sinusites à pneumocoques résistants aux macrolides.

1.7. Vaccination

A partir des années 1970, le début de la vaccination contre le pneumocoque a permis de diminuer le nombre de malades dans les pays riches. En 1977, un vaccin a été commercialisé aux États-Unis contenant 14 valences (protégeant contre 14 sérotypes de la bactérie) puis ce fut en

1981 pour la France. En 1983, une nouvelle génération de vaccin polysaccharidique non conjugué est à disposition protégeant contre 23 sérotypes. Ce dernier est mis à disposition en France en 1987 [13]. Ce type de vaccin possède plusieurs inconvénients. Il n'est pas efficace avant l'âge de 2 ans, il n'est pas capable de supprimer le portage de la bactérie dans la gorge (origine de la transmission interhumaine), la protection conférée est de courte durée et il n'y a pas d'effets de rappel. Il confère néanmoins une couverture large contre différents sérotypes de pneumocoques [11].

Ainsi un nouveau type de vaccin a été commercialisé en 2000 aux Etats Unis et en 2001 en France. Il s'agit des vaccins polysaccharidiques conjugués. Ils sont efficaces chez les enfants de moins de 2 ans et permettent une protection contre le portage de la bactérie. Les premiers vaccins protégeaient contre 7 sérotypes du pneumocoque. En 2010, de nouveaux progrès ont permis de protéger contre 13 sérotypes [11,13,14].

Actuellement, 2 types de vaccins sont disponibles. Le vaccin 13 valents conjugué et le vaccin 23 valents non conjugué. La protection du nourrisson par le vaccin conjugué confère une protection supérieure à 90%.

L'efficacité du vaccin conjugué est prouvée avec une large utilisation aux Etats-Unis depuis 2000 où tous les nourrissons de moins de 2 ans sont vaccinés. Le recul actuel montre une réduction de plus de 90% du nombre d'infections invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans. L'incidence globale des infections graves (tous sérotypes confondus) a été divisée par 4.

L'utilisation du vaccin heptavalent dans plusieurs pays, a montré que la fréquence des infections dues à ces sérotypes vaccinaux a fortement diminué chez les enfants de moins de 2 ans. La vaccination a d'abord été recommandée chez les nourrissons à risque puis a été élargie à tous les nourrissons de moins de 2 ans en 2006. Une augmentation de la fréquence des infections dues à certains sérotypes non contenus dans le vaccin a été observée jusqu'à la disponibilité du vaccin conjugué 13 valents. [11,15,10]

2. Infections bactériennes invasives à méningocoque

La première description de la méningite date du XVIII^{ème} siècle par le médecin écossais R. Whytt. Les premières épidémies apparaissent au XIX^{ème} siècle. La première se déclare à Genève en 1805 puis s'étend en Europe et aux Etats-Unis. Depuis 1840, l'Afrique est victime de flambées régulières. En 1885, le bactériologiste autrichien A. Weichselbaum fait la première description de la bactérie responsable, le méningocoque, en l'isolant dans le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de méningites. A cette époque la mortalité est de 80%. Des progrès thérapeutiques arrivent dès 1914 avec la sérothérapie de S. Flexner et la découverte des antibiotiques (pénicilline) par A. Fleming en 1928 [19]

2.1. Habitat

Bactérie strictement humaine qui ne survit pas dans l'environnement. La seule niche connue est le nasopharynx de l'homme qu'elle colonise chez environ 5 à 15 % d'une population donnée. Dans certaines circonstances favorisant la promiscuité, ce taux de colonisation peut atteindre 40 % (casernes, grands rassemblements ...).

La transmission du méningocoque se fait par des contacts proches et prolongés avec un porteur du germe (toux, postillons...). Certaines personnes sont porteuses de la bactérie mais ne sont pas malades (5 à 10% de la population).

2.2. Caractères bactériologiques

Ce sont des coques à Gram négatif immobiles, en diplocoques à face aplatie ou en tétrades aérobies strictes (mais nécessité d'un enrichissement en CO₂). Ce sont des Bactéries fragiles et sensibles aux variations de température, d'où la nécessité de milieux de culture riches tels que la gélose au sang cuit ou chocolat supplémenté ou non.

La capsule a un rôle essentiel dans la virulence de la bactérie en permettant la résistance à la phagocytose et à l'activité bactéricide du sérum. Toutes les souches virulentes sont capsulées. Les anticorps contre la capsule sont protecteurs et le polysaccharide capsulaire constitue le principe vaccinal.

Au moins 12 sérogroupes différents (A, B, C, X, Y, Z, 29 E, W135...) sont identifiés. Les infections sont dues aux groupes A, B, C et plus récemment W135. Pour le sérotype B, le polysaccharide est de même nature qu'un sucre présent au niveau du cerveau et n'est donc pas immunogène. Le lipooligosaccharide est l'endotoxine bactérienne jouant un rôle important dans le choc septique.

2.3. Pouvoir pathogène

Méningites purulentes, méningococcémie sévères, sepsis, péricardite, arthrite, rhinopharyngites, conjonctivite... Le purpura fulminans (1/3 des infections méningococciques) est le fruit d'une multiplication intensive de la bactérie dans le sang et est responsable d'un choc septique surprenant par la rapidité de son développement et sa sévérité et ceci compte tenu du terrain sous-jacent habituellement sain. Le purpura fulminans reste mortel dans 30% des cas.

Le pronostic est fonction de la précocité d'administration d'un antibiotique. La phase sanguine (2/3 des cas), passera inaperçue et la bactérie franchira la barrière hémato-encéphalique pour donner une méningite qui a un pronostic favorable lorsqu'elle est correctement traitée.

2.4. Diagnostic bactériologique

- ✚ **Pré-lèvements** : LCR, Hémo-culture, Lésions cutanées, Liquide pleural, péricardique, articulaire, Pré-lèvement de gorge
- ✚ **Diagnostic direct** : isolement de la bactérie ou certains de ses facteurs :
 - La présence de diplocoques Gram négatif à l'examen direct du LCR.
 - Culture positive
 - La recherche des antigènes solubles (LCR, sang, urines)
 - La recherche d'ADN bactérien par amplification génique dans le LCR et le sérum

a. Résistance aux antibiotiques

Bactérie généralement sensible à la plupart des antibiotiques mais des résistances acquises ont été rapportées touchant les bêta-lactamines, le chloramphénicol et la rifampicine.

b. Résistance aux β -lactamines :

Diminution d'affinité des PLP : transfert horizontal de gènes modifiés à partir de souches de *Neisseria* non pathogènes moins sensibles : mécanisme fréquent

Production de β -lactamase avec des CMI élevées aux pénicillines dont l'amoxicilline est rare et Les C3G conservent une excellente activité (céfotaxime)

c. Résistance aux Sulfamides :

Résistance découverte en 1963 par modification enzymatique.

d. Résistance au Chloramphénicol:

Résistance exceptionnelle (CMI > 64mg/l), initialement découverte au Vietnam. Production de Chloramphénicol-Acyl-Transférase (CAT).

e. Résistance à la Rifampicine :

Parfois associée à une diminution de la perméabilité de la membrane externe . Elle reste rare, mais fréquente lorsqu'elle est présente (100 fois la CMI d'une souche sauvage).

f. Résistance à la Spiramycine:

Produit de réserve en prophylaxie, liaison au ribosome . L'incubation sous CO₂ conduit à surestimer les résistances aux macrolides.

2.5. Vaccination

Les premiers vaccins apparaissent dans les années 1970. Il s'agissait de vaccins polysaccharidiques non conjugués mis en place par E. Gotschlich. L'armée américaine utilisa le vaccin contre le méningocoque chez toutes ses nouvelles recrues lors de la guerre du Vietnam.

A partir des années 2000, il est mis à disposition les vaccins conjugués, d'abord pour le méningocoque C puis un vaccin tétravalent protégeant contre 4 types de méningocoque (A, C, W, Y) en 2005. Ces vaccins sont efficaces chez le nourrisson de moins de 2 ans et permettent d'avoir une action contre le portage de la bactérie dans la population.

La vaccination conjuguée contre le méningocoque C est recommandée à l'ensemble des enfants. Le vaccin contre les infections invasives à méningocoques B est disponible depuis 2013. Il est généralisé dans certains pays comme l'Angleterre et recommandé dans d'autres pays comme la France dans certaines situations (épidémies et hyper endémie notamment) mais ne fait pas encore l'objet d'une recommandation de prévention généralisée [15,19].

Conséquences

L'efficacité des vaccins conjugués contre le méningocoque C dépasse les 90% chez les nourrissons vaccinés. Dans certains pays européens comme l'Espagne, le Royaume-Uni ou les Pays-Bas, il a été constaté que des taux élevés de couverture vaccinale (plus de 80%) jusqu'à 19 ans réduisaient de façon considérable le nombre d'infections invasives à méningocoques C aussi bien chez les personnes vaccinées que chez les autres. En France, le nombre d'infections à méningocoque C a nettement diminué depuis 2003 en passant de 219 cas annuels à 118 en 2015 [17].

2.6. Épidémiologie Nationale

Selon les données de la surveillance épidémiologique archivées par le programme national de lutte, la part de la méningite à méningocoque a toujours occupé la première place parmi les méningites purulentes. Son incidence au cours des cinq dernières années au Maroc, est restée stable mais assez élevée autour de 3 pour 100 000 habitants. Le sérotype dominant est le B. Le W 135 a été introduit au Maroc en 2000 et depuis cette date, sa prévalence parmi les sérotypes confirmés de méningocoque a oscillé entre 2 et 30% selon les années.

2.7. Épidémiologie mondiale

Dans le monde, 6 sérotypes prédominent dans les infections invasives à méningocoques à savoir le A, B, C, X, W et Y. Ces infections sont fréquemment en situation d'endémie mais peuvent alterner avec de véritables épidémies dévastatrices.

Dans la ceinture africaine de la méningite (qui s'étend du Sénégal à l'ouest jusqu'à l'Ethiopie à l'est), où 300 millions d'habitants sont regroupés, des incidences peuvent atteindre jusqu'à 1000 cas pour 100 000 habitants lors de ces épidémies. Le méningocoque A prédomine mais quelques flambées étaient aussi dues aux méningocoques C et W.

En Europe, le méningocoque B prédomine surtout dans les pays où la vaccination contre le méningocoque C est effective. L'incidence annuelle varie entre 0,2 à 14 cas pour 100 000 habitants. Dans les Amériques, l'incidence varie en 0,3 et 4 cas par 100 000 habitants par an avec une prédominance des sérogroupe B et C.

Les flambées faisant suite au pèlerinage à la Mecque illustrent la façon dont des taux de transmission élevés de méningocoques peuvent voir le jour dans des situations de surpeuplement. En 2001, une flambée due au sérogroupe W a eu lieu et ce germe a été propagé dans plusieurs régions (par exemple la Chine et l'Amérique latine) [18].

3. Infections bactériennes invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib)

La bactérie a été découverte par l'allemand R. Pfeiffer lors de la pandémie de grippe de 1889–1892. Il découvrit le bacille dans la gorge d'un malade qu'il pensa être l'agent de la grippe. La bactérie fut nommée « bacille de Pfeiffer » ou « bacillus influenzae ». Quelques années auparavant, la même espèce avait été observée dans les sécrétions purulentes de sujets atteints de conjonctivite, en Egypte par R. Koch et aux USA par Weeks. Jusqu'à la fin des années 1980, *H. influenzae* de sérotype b était à elle seule responsable de 95 % des infections invasives et bactériémiques survenant chez l'enfant de moins de 5 ans [18–19]

L'*Haemophilus influenzae* est une bactérie qui fait partie de la flore commensale des muqueuses des voies respiratoires . Il s'agit d'une espèce bactérienne modèle de type d'infections bactériennes communautaires . On distingue les souches capsulées dites virulentes et les souches non capsulées dites opportunistes . La souche responsable des infections graves était avant la généralisation de la vaccination, le sérotype capsulé b(Hib).

3.1. Habitat

Commensale de l'oropharynx et du naso pharynx . Le réservoir est strictement humain et la contamination par aérosol se fait à partir des malades et du portage nasopharyngé très fréquent chez le jeune enfant C'est une bactérie fragile transmise directement par voie aérienne.

3.2. Caractères bactériologiques

L'*Haemophilus* présente une morphologie assez caractéristique sous forme de fins cocco bacilles gram négatif extracellulaires , capsulé s ou non , très polymorphes. Ils sont petits et aérobanaérobie facultatif

La culture nécessite des milieux enrichis en facteurs de croissance : gélose au sang cuit (chocolat) + polyvitamines (Exigence en facteur X (hémine) et en facteur V (NAD)).

3.3. Pouvoir pathogène

H. influenzae est responsable d'infections de la sphère ORL . Il est souvent responsable des surinfections des bronchites chroniques et plus rarement de pneumonies chez l'enfant et l'adulte. Des localisations secondaires type ostéo-articulaires sont également décrites Les infections respiratoires courantes sont généralement dues aux souches non capsulées.

Les infections très sévères du nourrisson (méningite, épiglottite) sont essentiellement dues au sérotype b

La capsule exerce une action anti-phagocytaire. Les anticorps anti-capsulaires ont un effet opsonisant protecteur . Transmis passivement au nouveau-né, ces anticorps le protègent jusqu'à l'âge de 6 mois environ . Les anticorps apparaissent progressivement au cours de l'enfance. Chez le grand enfant et l'adulte, la résistance à l'infection est due à l'acquisition d'une forte immunité naturelle à support humoral

3.4. Diagnostic bactériologique

a. Prélèvements:

LCR, exsudat de suppurations (gorge, sinus, oreille) , Expectations et autres prélèvements respiratoires, sang (hémo-cultures)

Le transport doit être rapide en évitant le froid et la dessiccation . A défaut, un milieu de transport (Portagerm) doit être utilisé

b. Diagnostic direct :

Isolement et identification de la bactérie. Cette identification portera aussi sur le sérotype (antigène de la capsule).

La recherche des antigènes capsulaires libérés (solubles) (LCR , pleuro, urines, articulations, sang) est utile dans les infections invasives , les infections paucimicrobiennes décapitées par antibiothérapie intempestive et pour un diagnostic rapide . Mais elle reste peu sensible et peu spécifique et ne concerne que les souches capsulées Hib.

c. Résistance aux antibiotiques

- ✚ **Résistance naturelle** : spiramycine, josamycine, bacitracine, mécilline, oxacilline, Glycopeptides.
- ✚ **Sensibilité intermédiaire** : érythromycine, céphalosporines de 1^{ère} génération (céfalotine)
- ✚ **Sensibles** : aminopénicillines, C2G, C3G, aminoside, fluoroquinolones, triméthoprime, tétracycline, chloramphénicol

Certaines souches peuvent être résistantes à l'ampicilline par production de bêta-lactamases plasmidiques de type TEM 1 ou diminution des affinités des PLP3 ou imperméabilité

d. Pouvoir pathogène :

La bactérie *Haemophilus influenzae* de sérotype b est très répandue. Elle est transmise par les gouttelettes de personnes infectées. Cette bactérie peut entraîner des infections locales comme des otites ou des conjonctivites. Elle peut également se disséminer dans l'organisme par le sang (bactériémie) et provoquer des méningites (infection des enveloppes du cerveau),

des pneumonies ou des épiglottites (infection de l'épiglotte faisant partie du larynx, pouvant entraîner une asphyxie et le décès).

Les méningites à *Haemophilus influenzae* de type b peuvent être mortelles ou laisser de graves séquelles (surdité, cécité) dans environ 15% des cas malgré un traitement antibiotique adapté en milieu hospitalier [11–20].

e. Vaccination :

Le premier vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b a été créé en 1985 par J.B. Robbins. Il s'agit d'un vaccin polysaccharidique conjugué. Il a été intégré au calendrier vaccinal en France en 1992 [15].

Avant la vaccination, l'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib) était responsable de la quasi-totalité des infections invasives survenant chez les enfants de moins de 5 ans. Le spectre de ces infections regroupe les méningites (52% des infections à Hib), les pneumonies bactériémiques (12% des infections à Hib), l'épiglottite (10% des infections à Hib), les bactériémies isolées, les infections ostéo-articulaires et les cellulites infectieuses. En France, avant 1992, les incidences annuelles des infections invasives étaient d'environ 30 cas pour 100 000 enfants de moins de 5 ans [18].

Le vaccin a une efficacité proche de 100%. Depuis 1999, aucun cas de méningite à Hib n'a été identifié dans les pays chez les enfant ayant reçu toutes les doses vaccinales avant 2 ans [22].

Dans les pays où la couverture vaccinale est optimale, et en dehors des quelques échappements à la vaccination pour Hib, les infections sont principalement dues à des souches non encapsulées dites « non-typables » [18].

3.5. Epidémiologie Nationale

H. influenzae est ré gulièrement sensible à de nombreux antibiotiques , mais la ré sistance aux pé nicillines A (ampicilline et amoxicilline) est en augmentation : 3 à 15 % des souches . Des souches de sensibilité diminuée aux pénicillines par modificatio n de la cible commencent à être rapporté e de plus en plus

Dans les infections respiratoires , une résistance de 31% à l'amoxicilline est retrouvée , 16% pour le cotrimoxazole et 48% pour les fluoroquinolones.

3.6. Epidémiologie mondiale

En 2000, avant l'introduction à grande échelle de la vaccination dans les pays pauvres, il y avait au moins 8,13 millions d'infections invasives à Hib et au moins 371 000 décès chez les enfants de moins de 5 ans. En 2013, le nombre de pays pratiquant la vaccination a été multiplié par 3. Tous les pays qui ont intégré à leur calendrier vaccinal le vaccin contre cette bactérie ont vu baisser ces infections d'au moins 90%. La colonisation nasopharyngée a aussi diminué [18].

III. Discussion des résultats

Les objectifs de la confirmation bactériologique sont d'ordre diagnostique et épidémiologique. Ce diagnostic permet de confirmer l'étiologie bactérienne de ces II en identifiant la bactérie en cause pour adapter mieux le traitement. Ces bactéries peuvent être extrêmement virulentes et certaines peuvent être associées à une sévérité accrue de l'infection, ce qui peut influencer la prise en charge du malade.

1. Epidémiologie des infections invasives chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2018

1.1. Fréquence générale

Cette surveillance à partir des données du laboratoires de Microbiologie a permis d'enregistrer 248 cas d'infections invasives confirmées bactériologiquement tout site infectieux confondu. Ces II ont touché principalement l'enfant de moins de 4 ans dans 71 % avec un âge moyen de 3 ans et une prédominance masculine retrouvée. Ce qui diffère des données de la littérature ou L'incidence est plus élevée chez les jeunes enfants [25].

1.2. Distribution mensuelle

D'après la plupart des auteurs [26, 27, 28] ; la survenue des II est plus fréquente pendant la saison froide, ceci est favorisé par plusieurs facteurs notamment la colonisation qui atteint son maximum durant cette période et l'existence d'une infection virale concomitante.

Notre étude a rapporté que les infections invasives étaient plus fréquentes en hiver et au début du printemps. Cette variation saisonnière de ces infections serait en relation avec les infections virales saisonnières qui jouerait un rôle facilitateur. Il est communément admis que ces II surviennent, en même temps ou légèrement décalées dans le temps, avec les épidémies hivernales.

1.3. Répartition selon les espèces

Les II à pneumocoque ont occupé la première place avec 55% des germes responsables des II chez l'enfant, suivi par le méningocoque. Ce résultat rejoint les données rapportées par plusieurs auteurs,[9, 11] ou la prédominance des II à pneumocoque est rapportée avec une régression notable des cas des II à H. influenzae b.

1.4. Evolution des infections invasives

Notre étude a montré une augmentation des II à partir de 2015 et qui a continué jusqu'en 2018 en rapport principalement avec l'augmentation des II à *pneumocoque*. Des variations légèrement stables ont été retrouvées pour les II à *Méningocoque* et à H. *influenza*. Cette évolution se rapproche de celle décrite en France où l'incidence des infections invasives est relativement stable à l'exception de celle des infections à H. *influenzae* qui continue à diminuer depuis 1991. Alors que l'incidence des infections à *pneumocoque* augmente régulièrement de plus de 4% par an depuis 1994[29].

Dans les pays occidentaux et avant l'avènement de la vaccination anti-haemophilus influenzae, la plupart des auteurs ont rapporté que le *PNO* occupait la 3ème place après le *MNO* et l'*Hib* dans l'étiologie des méningites purulentes de l'enfant [30] .

L'utilisation généralisée du vaccin anti-H1b dans les pays occidentaux et dans notre contexte marocain a modifié le profil épidémiologique des infections invasives chez l'enfant, en ayant diminué voire éradiqué celles de l'H1b.

Ainsi, le *PNO* représente actuellement le premier germe responsable des méningites chez le jeune enfant de deux à douze mois [1, 8, 16, 17, 31], il est impliqué dans 60% de ces méningites dans cette tranche d'âge, suivi de *Neisseria Meningitidis* avec une fréquence de 33% ; dans la tranche d'âge de 1 à 2 ans : le *méningocoque* est le premier germe retrouvé avec une fréquence de 56% suivi de *S.pneumoniae* (36%).

1.5. Fréquence des infections invasives selon le site infectieux

Dans cette étude, la méningite et la bactériémie étaient les deux sites infectieux les plus représentés. Les II ont montré un schéma différent selon l'âge de l'enfant. La bactériémie et la méningite étaient plus fréquentes chez les moins de deux ans et les pleurésies chez les enfants plus âgés. [30]

Les données de la littérature confirment également que le germe isolé le plus courant était *S. pneumoniae*, principalement responsable des cas de bactériémie occulte et de pleurésie [29] et que *N. meningitidis* était la principale cause de la méningite rapportée.

2. Epidémiologie des infections invasives à *Pneumocoque* chez l'enfant

Les trois principaux germes responsables des II chez les enfants sont : le *méningocoque* (MNO), le *pneumocoque* (PNO) et *l'Haemophilus influenzae* (HI).

Les infections invasives bactériennes représentent une cause principale de morbidité sévère et de mortalité chez l'enfant. Parmi les bactéries en cause, *Streptococcus pneumoniae*, le *pneumocoque*, joue un rôle majeur et l'on estime à plus d'un million le nombre d'enfants de moins de cinq ans qui, chaque année dans le monde, meurent d'une infection *pneumococcique* (Organisation mondiale de la santé [OMS], 2003).

Dans notre étude, la fréquence des II à *PNO* par rapport à l'ensemble des II dont le germe a été identifié est de 55% des cas. Le *PNO* occupe la 1ère place avant le *MNO* (38%) et *I'Hib* (7%) ; ce qui rejoint les données de plusieurs études [32,33].

2.1. Fréquence générale selon le site infectieux

Les II à *Pneumocoque* sont également fréquentes et graves. Les sérotypes en cause sont préférentiellement des sérotypes « de portage » qui colonisent le rhinopharynx des jeunes enfants et ces souches sont à l'origine de plus de 75 % des infections pneumococques sévères de l'enfant.

Selon BINGEN[32,34,35,36], en France, on estime que le *PNO* est responsable chez l'enfant de moins de 15 ans d'environ 500.000 cas d'OMA, 10.000 cas de pneumonies et 200 cas de méningites par an.

Aux Etats-Unis, le *PNO* est responsable annuellement, tous âges confondus, de 1200.000 cas d'OMA, 500.000 cas de pneumonies et de 5000 cas de méningites suppurées [33].

Dans cette étude, et parmi les infections invasives documentées, le pneumocoque a été responsable de 84% des bactériémies, 54% des méningites et 100 % des pleurésies.

2.2. Fréquence selon les tranches d'âge

Pour les méningites à *PNO*, la majorité survient avant un an dans 48%. Ces pourcentages rejoignent ceux rapportés par plusieurs études : 55% des MP à *PNO* surviennent avant un an et 70% d'entre elles surviennent avant deux ans [26,37, 38].

Le pic de survenue rapporté par BINGEN (26, 37, 38) varie entre 4 et 6 mois, l'âge médian était de 0,8 ans et l'âge moyen était de 2,8 ans avec des extrêmes entre 0 et 16 ans. D'autres études rapportent [39] que l'âge médian était respectivement pour les méningites et les bactériémies de 1 an et 2 ans.

Dans cette série, les méningites à *pneumocoque* ont touché principalement les enfants de moins de 1 an. Ces observations viennent confirmer les constatations faites sur l'absence d'anticorps protecteurs chez le jeune enfant qui reste plus exposé aux infections à *PNO*. En effet, les méningites à *pneumocoque* ont concerné surtout les jeunes nourrissons, en particulier

de moins de 1an, trop jeunes pour être vaccinés ou ayant reçu un nombre insuffisant de doses. Ce pendant ces dernières années, leur fréquence a augmenté chez les plus de 4ans.

Les pleuro pneumopathies sont parmi les causes les plus fréquentes des infections respiratoires basses, ces dernières sont plus fréquentes avant l'âge de un an, selon GAUDELUS [40,41], 30 à 35% des nourrissons sont atteints, puis ce taux décroît pour atteindre 5% à 10 ans.

2.3. Évolution du nombre des méningites à pneumocoque

Dans cette série, le profil des méningites était dominé par le pneumocoque dans 54% et une augmentation progressive et continue à partir de 2015 de la fréquence des méningites à Pneumocoque a été retrouvée.

En effet, dans les pays occidentaux et avant l'avènement de la vaccination anti-haemophilus influenzae b, la plupart des auteurs ont rapporté que le PNO occupait la 3ème place après le MNO et l'Hib dans l'étiologie des MP de l'enfant.

Le tableau ci-dessous (tableauVI) montre la fréquence des MP à PNO par rapport à celle des MNO et Hib rapportée par les différents auteurs.

Tableau. VI : Fréquence des méningites purulentes à PNO selon les auteurs.

Auteurs	Lieu et date		Nbre de MP à germes identifiés	PNO (%)	HI (%)	MNO (%)
Landrieu (42)	France	1986-88	101	9,9	63,3	25,7
Cisse (43)	Dakar	1983-88	221	31,9	42,3	11,2
Choo (44)	Malaysia	1990	58	22,4	50	5,2
Remise (45)	France	1997	25	15,5	25,8	38,2
Morant (46)	Espagne	1998	51	17,7	33,3	49
Eibac (47)	France	1991-03	15332	42,1	12,4	29,9
Hordi (48)	Casa	1980-82	254	31,9	27,3	35,7
Ouzzad (49)	Rabat	1984-88	217	18,8	46,5	29,9
Alaoui (50)	Rabat	1984-92	342	18,2	39,4	33,6
Abid (51)	Casa	1980-99	816	21,8	37,4	35,8
Zouhdi (52)	Oujda	2002-06	79	15,2	65,8	17,7
Mdaghri (53)	Rabat	2000-06	258	21,7	29	37
Notre série	Marrakech	2010-18	102	54	36	7

En effet, des études anciennes effectuées au différents CHU du Maroc entre 1980 et 2006 avant la généralisation de la vaccination anti Hib ont montré une ascension de l'Hib dans l'étiologie causale des MP de l'enfant au fil des années et que le PNO occupait la 3ème place (Tableau VI).

L'utilisation généralisée du vaccin anti-HI dans les pays occidentaux et au Maroc a modifié le profil épidémiologique des infections invasives chez l'enfant, en ayant diminué voire éradiqué celles de l'HI.

Ainsi, le PNO représente actuellement le premier germe responsable des méningites chez le jeune enfant de deux à douze mois. (26,54,55, 39, 56), il est impliqué dans 60% de ces méningites dans cette tranche d'âge, suivi de *Neisseria Meningitidis* avec une fréquence de 33%. Dans la tranche d'âge de 1 à 2 ans, le méningocoque est le premier germe retrouvé avec une fréquence de 56% suivi de *S. pneumoniae* (36%).

2.4. Distribution des sérotypes de *Pneumocoque* isolés des méningitis

Selon une étude faite au CHU Ibn Rochd de Casablanca sur une période de 14 années de 1994 à 2008, les résultats du groupage des isolats invasifs provenant de nourrissons a montré une fluctuation très importante entre les 2 périodes d'étude : au cours de la première période (1994-2001), la distribution des sérogroupes par ordre de fréquence relative était comme suit (Tableau VII)

Tableau VII : Distribution des sérotypes de *pneumocoque* entre 1994 et 2001 [58]

Groupe	5	7	1	6	15	2	19	nt
%	15,6	14	12,5	11	7,8	7,8	6,2	4,6

La distribution des sérogroupes dans la seconde période a montré une modification importante avec l'émergence des sérogroupes les plus souvent associés à une Sensibilité diminuée aux pénicillines (Tableau VIII)

**Tableau VIII : Distribution des sérotypes de pneumocoque
entre 2001 et 2008 [58]**

Groupe	19	23	14	6	5	1	3	9
%	23	17	12	11	9	8	5	3

L'étude des sérotypes de Streptocoque isolés chez le nourrisson au cours des dernières années a montré que le sérotype 23F arrive en tête suivi respectivement du 19F, 14, 19A, 6B, 5, 1, 3, 18C, 24, 9V, 9A, 15, 40 et le 8. Cette évolution de la distribution des sérotypes a eu comme premier impact une modification significative de la couverture théorique du vaccin conjugué 7-valent qui est passé de 28,1 % à 57,7 % en 2008.

Dans cette étude, les sérotypes vaccinaux ont fortement baissé par rapport à la période 2010 - 2014. Les sérotypes du PCV 13 se maintiennent notamment le sérotype 3 et le 19 A. En effet, les serotypes 3, 6A et 19A ne sont plus couverts par le vaccin depuis 2013. Plusieurs autres sérotypes non vaccinaux étaient en augmentation par rapport à 2010, comme les sérotypes 19 NV, 11A, 12F et le 15. Et à partir de 2015, aucun sérotype vaccinal du PCV10 n'a été retrouvé dans les méningites. Par contre, une augmentation du nombre des sérotypes non vaccinaux a été retrouvée avec une grande diversité sérotypique. *Streptococcus pneumoniae* réagit à la pression vaccinale par un phénomène de « commutation de capsule » ou de « remplacement de capsule ».

Le vaccin exerce une pression sur les nouvelles bactéries qui ont commuté et va sélectionner des variants virulents et invasifs. Il y a un remplacement sérotypique majeur qui a été constaté. Cette fluctuation importante peut s'expliquer soit par un phénomène naturel de cycle comme cela a été décrit ailleurs avec le sérotype 1 responsable de périodes de diffusion épidémique, mais aussi par la sélection sous la pression des antibiotiques très utilisés chez la population pédiatrique.

2.5. Impact de la vaccination sur l'évolution des pneumocoques isolés des méningites

L'introduction du vaccin PCV13 en Octobre 2010 et du PCV10 en juillet 2012 dans le Programme national de vaccination du nourrisson a été suivie par une diminution des infections

invasives à pneumocoques entre 2010 et 2015. Cependant une augmentation progressive a été observée à partir de 2015 et qui a continué jusqu'en 2018. Cette augmentation expliquée par l'augmentation progressive des II à pneumocoque de sérotypes non vaccinaux au niveau de toutes les tranches d'âges.

Dans l'organisation de soins du Northern California Kaiser Permanente (NCKP), la surveillance des infections invasives à pneumocoque concerne plus de trois millions de personnes qui relèvent de ce système de soins, dont près de 185 000 enfants de moins de cinq ans. Mise en place dès 1995, cette surveillance a permis de comparer leur incidence, avant et après l'introduction de Prevenar(PCV13) [58].

Depuis avril 2000, la réduction de l'incidence des cas d'infections invasives dues à un sérotype vaccinal a été massive et régulière chez le jeune enfant (Figure22). Dans la période 1996-2000, l'incidence des infections invasives dues à un sérotype vaccinal a varié de 81,7 à 113,8 cas pour 100 000 chez l'enfant de moins de deux ans, et de 42,2 à 59,6 cas pour 100 000 chez celui de moins de cinq ans. Au cours de l'année 2002-2003, aucun cas d'infection invasive due à un sérotype vaccinal n'a été rapportée chez l'enfant de moins de deux ans, tandis que leur incidence chez l'enfant de moins de cinq ans était réduite de 98,8 % [58]. Au vu de ces variations annuelles observées, il n'a pas été observé de variation notable de l'incidence des infections invasives dues à un sérotype non vaccinal, durant les trois années suivant l'introduction de Prevenar (PCV13) (2000-2001, 2001-2002, et 2002-2003). Ainsi, leur incidence variait de 1,5 à 8,8 pour 100 000 chez le nourrisson de moins de deux ans, des taux qui restent dans les limites des fluctuations temporelles observées entre 1996 et 2000. Si ces données ne montrent pas de phénomène de remplacement dans les souches invasives au bout de trois années de vaccination généralisée, il n'en reste pas moins nécessaire de continuer la surveillance des sérotypes impliqués dans les infections invasives à pneumocoques dans la population des enfants.

Dans la population âgée de cinq ans et plus qui relève de l'organisation du NCKP, la comparaison de l'incidence des infections invasives, avant et après l'introduction de Prevenar(PCV13), a montré une réduction de l'incidence de 25 % avec la diminution la plus

importante observée chez les 20-39 ans. La baisse atteignait 27 % chez les personnes de plus de 60 ans, chez lesquelles l'incidence des infections invasives pneumococques est la plus élevée [58].

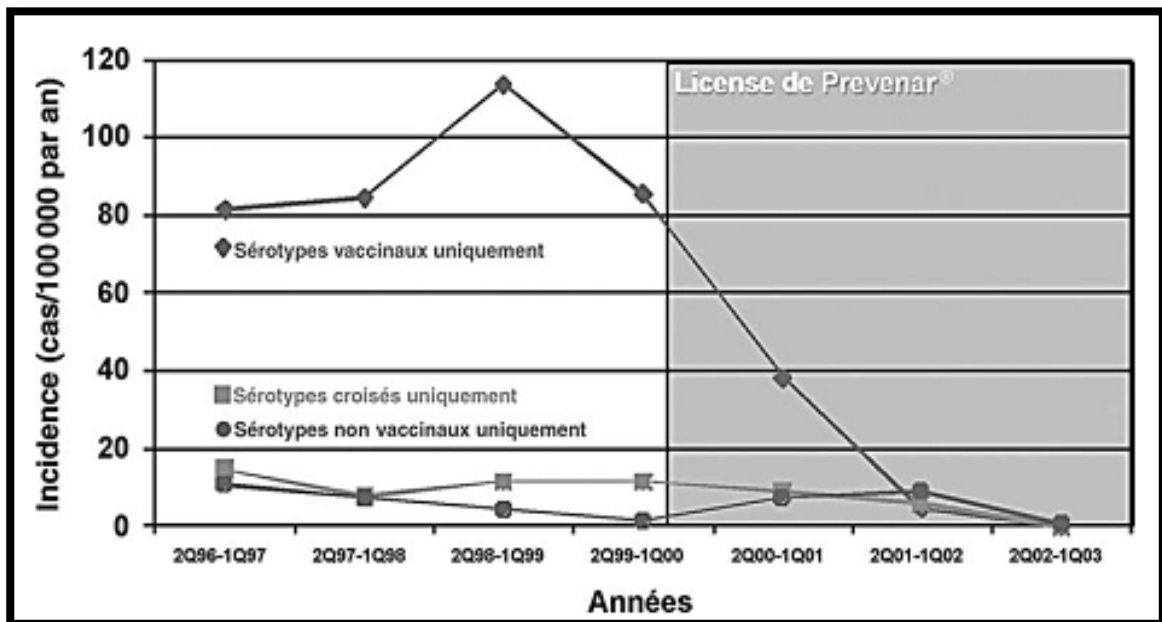


Figure 22: Incidence annuelle des infections invasives à pneumocoque chez l'enfant de moins de deux ans (Northern Californian Kaiser Permanente [NCKP] : avril 1996 à mars 2003).

Depuis 1996, un système de surveillance des infections bactériennes « Active BacterialCore » (ABC), fondé sur un réseau de laboratoires de bactériologie, a été mis en place aux États-Unis par le « Center for Diseases Control and Prevention » (CDC). En 2002, ce réseau couvrait une population de 16 millions de personnes vivant dans sept états et comprenant plus de 430 000 enfants de moins de deux ans. À la fin de l'année 2001, soit 18 mois après l'introduction de Prevenar, l'incidence des infections invasives pneumococques, causées par un sérotype vaccinal, passait de 156,1 à 33,6/100 000 chez l'enfant de moins de deux ans, soit une réduction de 78 % entre 1998/1999 et 2001, et l'incidence des infections invasives dues à un sérotype apparenté (6 A, 9 A, 19 A) diminuait de 50 %, montrant un certain degré d'immunité croisée à l'intérieur d'un même sérotype. Le taux des infections invasives causées par un sérotype non couvert par le vaccin passait de 12,4 à 15,7/110 000, un changement statistiquement non significatif [9]. Les observations du réseau ABC ont aussi confirmé ce qui avait été noté dans le suivi de la population du NCKP : une réduction de 29

% de l'incidence des infections invasives dans la classe d'âge 20–39 ans et de 16,9 % chez les sujets de plus de 65 ans.

Avant la mise à disposition du vaccin conjugué heptavalent, l'incidence annuelle moyenne des infections invasives à pneumocoques chez les moins de 2 ans était de 44,4/100 000 en Europe, 167/100 000 aux Etats-Unis. En Afrique elle était estimée à 60/100 000 en Afrique du Sud (avant l'épidémie à VIH) à 797/100 000 en Mozambique (les disparités pourraient s'expliquer par les différences dans la constatation des cas et la sensibilité de la surveillance). [10,9]

L'efficacité du vaccin conjugué est prouvée avec une large utilisation aux Etats-Unis et en Europe où tous les nourrissons de moins de 2 ans sont vaccinés. Le recul actuel montre une réduction de plus de 90% du nombre d'infections invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans. L'incidence globale des infections graves (tous sérotypes confondus) a été divisée par 4.[10,9]

Dans de nombreux pays l'usage systématique des vaccins antipneumococciques conjugués a permis un recul spectaculaire des infections invasives à pneumocoques. Dans certains endroits, les pneumocoques invasives dues aux sérotypes vaccinaux ont pratiquement disparu même dans les tranches d'âges qui ne sont pas principalement visées par le programme de vaccination.(9,10)

2.6. Etude de la sensibilité du pneumocoque aux antibiotiques

Depuis la description en 1967 en Australie de la première souche de PSDP, la résistance du pneumocoque à la pénicilline G n'a cessé de progresser partout dans le monde avec l'apparition de souches multirésistantes. Des cas d'échecs thérapeutiques lors du traitement des méningites par la pénicilline G ou le céfotaxime ont été décrits [59] notamment en Tunisie [60].

L'isolement de PSDP est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte [61]. En France, le taux de PSDP est de 70 % chez l'enfant, et 48 % chez l'adulte en 1999 [62]. Dans une étude tunisienne multicentrique [63], le taux de PSDP était élevé et classait la Tunisie parmi les pays à haute prévalence de PSDP. Dans la présente étude, faite sur une population pédiatrique, le taux

de PSDP a été de 52,8%, tous prélèvements confondus. Cette résistance élevée du pneumocoque aux antibiotiques en Tunisie pourrait être expliquée par l'automédication et l'absence de politique générale de restriction de l'usage des antibiotiques.

Des différences dans les taux de PSDP sont classiquement décrites entre les souches invasives et non invasives, les souches non invasives étant habituellement plus résistantes [63,61].

Dans notre étude, 23 % des souches invasives étaient des PSDP. Cette diminution de la sensibilité à la pénicilline G s'accompagne d'une diminution de la sensibilité aux autres b-lactamines d'intensité variable selon les molécules. Certaines b-lactamines restent constamment plus actives que la pénicilline G, c'est le cas de l'amoxicilline ou le taux de résistance est de 3% et des céphalosporines de 3e génération ou aucune souche résistante aux C3G n'a été isolée. Ces résultats sont proches des résultats retrouvés par une étude multicentrique nationale et qui montre la présence de 32% des PSDP dans les souches étudiées [64].

Selon une étude nationale faite sur une période de 14 années de 1994 à 2008. Depuis 1998, l'augmentation des pourcentages de PSDP a été beaucoup plus significative parmi les isolats pédiatriques passant de 21,5 % de PSDP chez l'enfant contre 14,5 % chez l'adulte en 1998 à 41 % de PSDP en pédiatrie contre 14 % seulement chez l'adulte en 2008. Ces données sont d'autant plus importantes que les souches pédiatriques sont d'origine invasive dans plus de 72 % des cas [65].

En France, la résistance à l'amoxicilline et aux C3G dans une étude effectuée en 2002 [66] était de 5,8 % pour l'amoxicilline, et 2,9 % pour le C3G.

Les b-lactamines sont certainement les antibiotiques de choix dans le traitement des infections pneumococciques, mais l'apparition de résistances vis-à-vis de cette famille impose de tester la sensibilité d'autres molécules. Parmi elles, les macrolides constituent le traitement de première intention dans les infections pulmonaires et ORL [67]. Mais la résistance du pneumocoque à ces molécules prend actuellement de l'ampleur. Elle est en augmentation rapide et actuellement beaucoup plus importante que la résistance aux b-lactamines dans de nombreux pays du monde [68,69].

Dans notre étude, 25 % des souches étaient résistantes à l'érythromycine. En France, cette résistance est de 70 % pour les souches de pneumocoque isolées chez l'enfant [68] et en Espagne, la résistance aux macrolides est de 44 % [69].

La fréquence de la résistance aux macrolides, ainsi qu'à d'autres antibiotiques, est plus marquée chez les souches de PSDP. Ainsi, dans notre étude, la résistance à l'érythromycine, à la Lincomycine, Gentamicine et Lévoﬂoxacine chez les PSDP était respectivement de 25%,23%, 2% et 2 % .Des résultats similaires ont été trouvés dans d'autres études [70,71].

La gravité de la maladie, associée à une résistance élevée à la majorité des thérapeutiques disponibles, imposent une stratégie préventive efficace. Le vaccin pneumococcique conjugué assure une réponse T-dépendante qui induit une réponse immunitaire forte chez l'enfant âgé de moins de 2 ans [72]. Les sérotypes inclus dans le vaccin (6B, 9V, 18C, 19F et 23F) sont responsables de la majorité des infections respiratoires et invasives chez l'enfant. Ces mêmes sérotypes sont les plus concernés par la résistance aux b-lactamines et représentent la grande majorité des isolats de portage rhinopharyngé chez l'enfant. Ce portage représente le point de départ des infections pneumococciques [73].

Dans notre étude, les sérotypes 23F et 15 étaient les plus fréquents parmi les souches invasives et les PSDP. Des résultats variés ont été observés en France [66], aux Etats-Unis [68] et en Grande Bretagne [74].

Aux Etats-Unis et avant l'introduction du vaccin conjugué en 2000, 80% des infections invasives a pneumocoque étaient causées par les sérotypes inclus dans le vaccin heptavalent. L'introduction de ce vaccin a entraîné une diminution des infections invasives a pneumocoque dans la population cible, mais aussi dans la population non vaccinée par la diminution du portage nasopharyngé des sérotypes vaccinaux [75].

En France, la couverture vaccinale théorique du vaccin était de 70 % pour les méningites de l'enfant de moins de 2 ans et de plus de 80 % pour les PSDP en 2001/2002 (avant son remboursement et sa large utilisation) [76]. La surveillance des sérotypes responsables d'infections invasives chez l'enfant dans la période post vaccinale montre une diminution de

l'incidence des méningites à pneumocoque [77] avec une diminution des sérotypes vaccinaux responsables de ces méningites chez l'enfant âgé de moins de 2 ans [78].

3. Épidémiologie de l'infection invasive à *Méningocoque* chez l'enfant

Les infections invasives à *méningocoque* (IIM) constituent un problème de santé publique, elles demeurent graves et fréquentes. Les nourrissons et les jeunes enfants sont les premières victimes de cette maladie.

L'incidence des IIM varie de quelques cas à plus de 1000 cas pour 100.000 habitants par an dans les différentes parties du monde [79]. La mortalité et la morbidité au cours des IIM restent encore élevées malgré les progrès dans la prise en charge de ces patients, la mortalité peut atteindre 55% au cours des septicémies fulminantes [80].

Les IIM se présentent sous différentes formes cliniques. La méningite à méningocoque est l'entité la plus commune, son pronostic est bon quand elle est traitée précocement et par une antibiothérapie adaptée. A l'inverse, la forme septicémique avec état de choc correspondant classiquement au purpura fulminant est moins fréquente et est d'issue rapidement fatale [81].

3.1. Fréquence générale selon le site infectieux

Durant cette période, Les II à méningocoque ont représenté 38% de l'ensemble des II et ont été dominées principalement par les méningites dans 86% des cas. Une fluctuation légèrement stable des cas de méningites confirmées sur culture a été retrouvée avec une légère diminution des cas entre 2017 et 2018.

Dans la ceinture africaine de la méningite (qui s'étend du Sénégal à l'ouest jusqu'à l'Ethiopie à l'est), où 300 millions d'habitants sont regroupés, des incidences peuvent atteindre jusqu'à 1000 cas pour 100 000 habitants lors de ces épidémies. Le méningocoque A prédomine mais quelques flambées étaient aussi dues aux méningocoques C et W.

3.2. Fréquence selon les tranches d'âges

Diverses études ont objectivé un pic de survenue de la méningite chez le nourrisson âgé de moins d'un an (11,82,83). En France, C. Lévy et al. ont rapporté que de 2001 à 2006, la tranche d'âge la plus touchée était celle de 2 mois à 11 mois, représentant 35% des cas [84].

L'incidence des infections invasives à méningocoque C reste encore élevée (0,20 cas pour 100 000 en 2016) en particulier chez les nourrissons de moins de 1 an témoignant d'une absence d'immunité de groupe. C'est pour cette raison qu'une nouvelle injection est réalisée à l'âge de 5 mois depuis 2017. [11,82,83].

Dans notre série, les nourrissons âgés de moins d'un an représentaient 48% des cas ce qui rejoint les données de la littérature, et contrairement aux données d'une étude faite à Casablanca, qui a montré que la tranche d'âge la plus touchée était celle de 5 à 16 ans, avec 48,15% [85].

Ces résultats pourraient s'expliquer par la généralisation dans notre pays des vaccins contre l'*Haemophilus* introduit dans le programme national d'immunisation depuis janvier 2007 et des vaccins contre le pneumocoque introduit dans le programme national d'immunisation PCV13 depuis 2010 et PCV10 depuis 2012 et qui ont permis de mieux protéger les nourrissons contre les méningites.

3.3. Evolution du nombre des méningites à *Méningocoque*

La surveillance des méningites à méningocoque de l'enfant repose sur l'analyse des données de déclaration obligatoire et sur les données de caractérisation microbiologique des *Méningocoques* [86].

L'incidence des MB est très variable d'un pays à l'autre. Mais globalement dans les pays développés, elle est estimée entre 2,5 et 10 pour 100 000 habitants, alors qu'elle est dix fois plus élevée dans les pays en voie de développement [87].

Au Maroc, l'incidence, selon les données du service d'épidémiologie du ministère de la santé, est de 3 cas/100 000 habitants, ce chiffre paraît très loin de la réalité. En effet chez nous et dans beaucoup d'autres pays, ce ne sont que les méningites à MNO qui sont à déclaration

obligatoire, alors que les méningites à PNO qui sont les plus fréquentes. Dans cette approche, le ministère de la santé a établi une fiche de déclaration de toute méningite aiguë incluant les données nécessaires à des études épidémiologiques plus complètes.[88]

Dans notre étude L'évolution entre 2010 et 2018 a montré une fluctuation légèrement stable des cas des méningites avec une diminution entre 2017 et 2018.

Les flambées faisant suite au pèlerinage à la Mecque illustrent la façon dont des taux de transmission élevés de méningocoques peuvent voir le jour dans des situations de surpeuplement. Par exemple en 2001, une flambée due au sérotype W a eu lieu et ce germe a été propagé dans plusieurs régions (par exemple la Chine et l'Amérique latine). Ces infections sont fréquemment en situation d'endémie mais peuvent alterner avec de véritables épidémies dévastatrices.

3.4. Distribution des sérotypes de méningocoque isolés des méningites

Les souches virulentes possèdent une capsule polysaccharidique dont la diversité antigénique permet de définir 13 sérotypes, mais seuls 6 sérotypes (A, B, C, W135, Y et récemment X) sont potentiellement pathogènes [89,90].

La répartition des sérotypes varie en fonction des pays et des recommandations vaccinales. Dans la présente étude, le sérotype B est le plus fréquent 91%, suivi du C (4%), W (4%) et du A (2%) qui restaient minoritaires comparativement au sérotype B. La prédominance du sérotype B est retrouvée dans d'autres études marocaines [91]. La fréquence de ce sérotype est aussi rapportée dans d'autres pays : Algérie [92], Tunisie [93,94,95], France [96] et Malte [97].

Au Royaume-Uni, avec l'instauration du vaccin anti-méningocoque C, la proportion des méningocoques de groupe B représente 90% [96]. Le méningocoque de sérotype B prédomine également dans d'autres pays: aux Etats-Unis dans la population pédiatrique [98], dans certains pays Asiatiques [99,100] et en Afrique du Sud [101].

Le sérotype A est Le sérotype qui prédomine en Afrique subsaharienne et en Chine [102, 103] et il est responsable d'épidémies cycliques en Afrique sub-saharienne (figure IX) désignée sous le nom de «ceinture africaine de la méningite» [104].

Tableau IX : Répartition des sérotypes de méningocoque prédominants isolé des méningites selon les pays

		Serotypes prédominants		
		A	B	C
Pays	Algérie		X	
	Tunisie		X	
	France		X	
	Malte		X	
	Royaume uni		X	
	Etats unis		X	+/-
	Afrique de sud		X	
	Afrique sub saharienne	X		
	Chine	X		
	maroc		X	
	Notre série		X	

En dehors des épidémies, les IIM sévissent sous forme de cas sporadiques dans l'ensemble du monde, avec des variations saisonnières [102]. En Europe et en Amérique, ce sont les sérogroupes B et C qui prédominent. Cependant au cours de cette dernière décennie on note l'émergence des sérogroupes W-135, X et Y [93,102].

En Europe, le méningocoque B prédomine surtout dans les pays où la vaccination contre le *méningocoque C* est effective. L'incidence annuelle varie entre 0,2 à 14 cas pour 100 000 habitants.[102]

Dans les Amériques, l'incidence varie en 0,3 et 4 cas par 100 000 habitants par an avec une prédominance des sérogroupes B et C.[102]

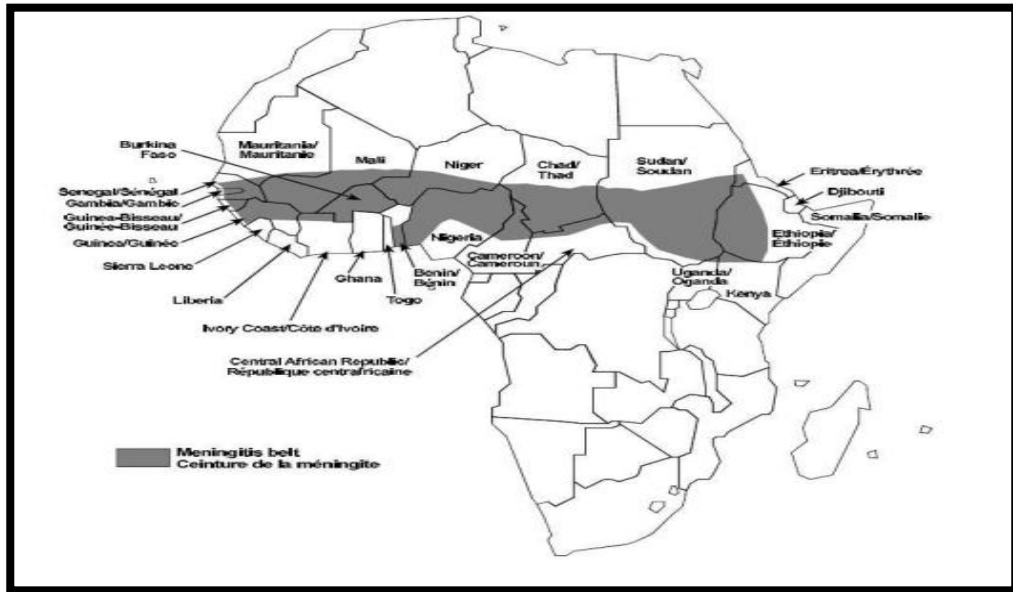


Figure 23 : Ceinture africaine de la méningite

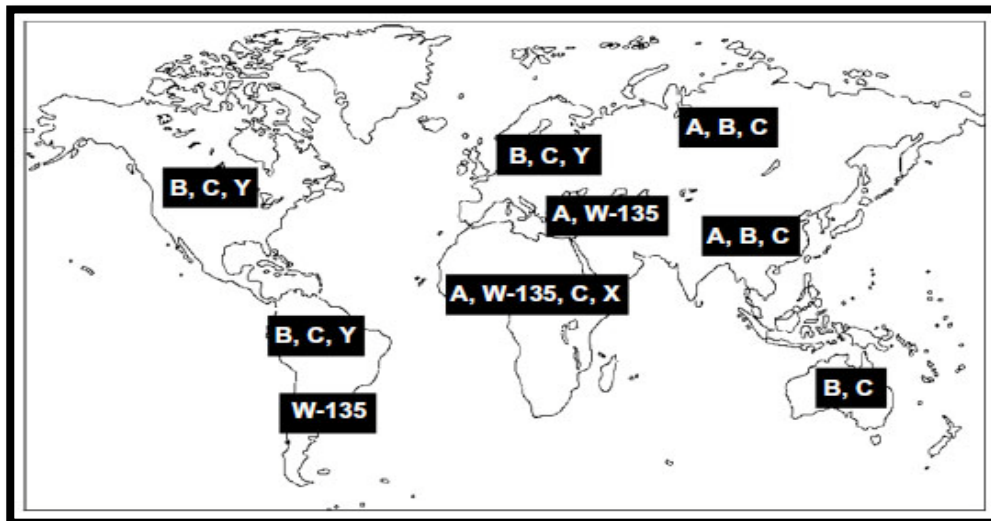


Figure 24 : Répartition mondiale des sérogroupes invasifs de méningocoques [86]

Au Maroc, le sérotype B est le plus fréquent suivi du A. Il n'existait pas de vaccin polysidique contre les méningocoques du sérotype B parce que ce polyside est peu immunogène car il est similaire à un antigène du soi présent sur les cellules neurales.[86] Cette absence du vaccin polysidique contre les méningocoques du sérotype B est partiellement compensée actuellement par l'utilisation des vaccins à base de vésicules membranaires hébergeant l'ensemble des protéines de la membrane externe bactérienne. [86]

Les vaccins disponibles contre les méningocoques des sérogroupes A, C, Y et W135 sont fabriqués à partir des polyosides capsulaires. Au Maroc, les vaccins antiméningocoque C sont recommandés pour certains patients à risque, au contact d'un sujet atteint et en cas d'épidémies.

Les vaccins anti-méningococciques C conjugués utilisés en Angleterre ou aux Pays-Bas ont entraîné par effet direct et indirect une diminution de l'incidence de la maladie et une diminution du portage rhinopharyngé du *méningocoque* de séro groupe C. En Angleterre et au Pays de Galles, la proportion du séro groupe B représente 90% des méningites à méningocoques.

En Europe, le sérotype prédominant est le sérotype C contrairement À notre étude ou on a isolé le sérotype B dans 91% des cas des méningites.

L'évolution du sérotype c en Europe connaissait une variation importante et différente d'une pays a l'autre ,selon l'introduction ou non du Vaccin anti méningococcique dans leur programmes nationaux de Vaccination, ou il y a une diminution des cas des méningites a MNO dans les pays qu'ont introduit le vaccin dans son programme, comme le Royaume-Uni [105,116,107], Espagne [108,106,109], Pays-Bas [110,106], Allemagne[112] et Italie [113,114] ,alors que chez les autres pays qui n'ont pas introduit ce vaccin dans leur programmes nationaux de vaccination, le taux des méningites a *MNO* connaissaient une stagnation du nombre des méningites a *MNO*.

3.5. Etude de la sensibilité du *méningocoque* aux antibiotiques

Les souches de *méningocoque* de sensibilité diminuée à la pénicilline (MDSP) par diminution de l'affinité aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP2) ont été décrites partout dans le monde [102].

Dans la présente étude. Les souches résistantes à la Pénicilline G ont présenté 4 % de l'ensemble des souches. Ce chiffre est moins élevé comparé à des études françaises 34% [96], Portugaises 24,6% [115,116], tunisiennes 34% [117] et canadiennes 21,7% [118]. En Espagne, la

fréquence des MDSP est élevée 67% [119]. Cependant, dans d'autres pays les chiffres signalés sont proches de notre situation et on note 3,5% de MDSP en Algérie [120], de même qu'en Italie 10%.(Tableau X)

Toutes les souches restaient sensibles aux céphalosporines de troisième génération et aux Fluoroquinolones. Ces résultats sont proches de ceux rapportés dans la littérature [121,122].

Tableau X : Répartition de la MDSP selon les pays

PAYS	MDSP
France	34%
Portugal	24,6%
Tunisie	34%
Canada	21,7%
Espagne	67%
Algérie	3,5%
Italie	10%
Notre série	4%

4. Epidémiologie de l'infection invasive à *H.influenzae* chez l'enfant

Les manifestations invasives sont rencontrées essentiellement chez l'enfant et sont provoquées par les souches capsulées de type b (défini par le polysaccharide de capsule polyribosylribitol phosphate ou PRP).

La survenue des méningites chez l'enfant a été directement corrélée en l'absence de pouvoir bactéricide du sérum [123] et en celle des anticorps spécifiquement dirigés contre le PRP.

Avant la vaccination, *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) était responsable de la quasi-totalité des infections invasives survenant chez les enfants de moins de 5 ans. Le spectre de ces infections regroupe les méningites (52% des infections à Hib), les pneumonies bactériémiques (12% des infections à Hib), l'épiglottite (10% des infections à Hib), les bactériémies isolées, les infections ostéo-articulaires et les cellulites infectieuses. [124]



Figure 25 : répartition des infections invasives à Hib avant l'introduction du vaccin anti-Haemophilus influenzae type b

En 2000, avant l'introduction à grande échelle de la vaccination dans les pays pauvres, il y avait au moins 8,13 millions d'infections invasives à *Hib* et au moins 371 000 décès chez les enfants de moins de 5 ans. En 2013, le nombre de pays pratiquant la vaccination a été multiplié par 3. Tous les pays qui ont intégré à leur calendrier vaccinal le vaccin contre cette bactérie ont vu baisser ces infections d'au moins 90%. La colonisation nasopharyngée a aussi diminué.

La généralisation de la vaccination anti *Hib* a bouleversé les schémas épidémiologiques reconnus, entraînant une baisse importante de l'incidence des manifestations invasives, en particulier les méningites.

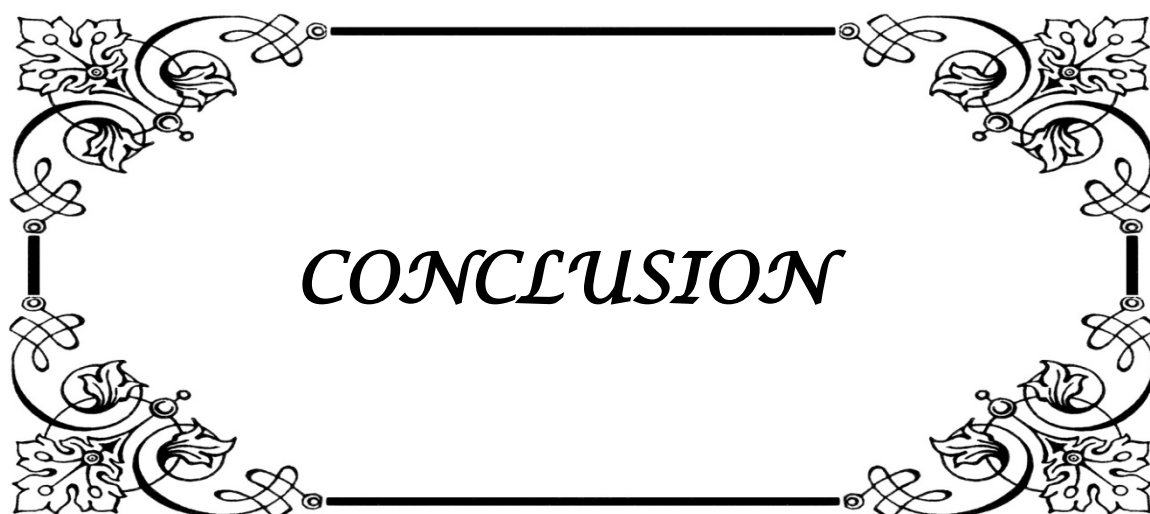
En matière d'infections invasives chez l'enfant, *H. influenzae b* n'occupe plus qu'une place discrète soit 7% des méningites de l'enfant au CHU de Marrakech.

Au cours de la période de notre étude, 9 souches d'*H. influenzae b* ont été isolées chez l'enfant de moins de 1 an, et une souche chez un enfant de 4 ans. 7 souches dans les méningites et 3 souches dans les bactériémies.

Dans les pays où le vaccin anti-*Haemophilus* a été largement diffusé, l'incidence des cas de manifestations invasives a considérablement diminué, allant dans certains cas jusqu'à la disparition des cas de méningites [125,126,127]. La chute du nombre de cas de

méningites s'est accompagnée de la diminution de la circulation de certaines souches invasives et de la diminution de la colonisation par les souches de type b [128, 129].

L'impact sur le portage des souches capsulées d'un type autre que le type b n'a pu être apprécié; ce portage est habituellement faible. Il y a lieu, devant la réduction du portage des souches de type b et la diminution des cas de méningites résultant de la vaccination, de s'interroger sur le rôle que pourraient jouer dans un avenir plus ou moins proche les souches non capsulées ou les types capsulaires actuellement dans l'ombre, en particulier le type f qui occupe une deuxième place loin derrière le type b [125,127].



CONCLUSION

En matière d'infection invasives chez l'enfant au CHU de Marrakech, la problématique se pose principalement avec les méningites à Pneumocoque à sérotype non vaccinal et les méningites à Méningocoque de sérogroupe B.

Une surveillance continue du portage et de l'infection à pneumocoque sera essentielle pour surveiller l'impact de l'utilisation du VCP10 chez les enfants, notamment la détection précoce des sérotypes de remplacement, les tendances en matière de résistance aux antimicrobiens et les effets indirects potentiels.

La diversité géographique des sérotypes et l'évolution de l'épidémiologie du Pneumocoque soulignent l'importance de cette surveillance continue des sérotypes du pneumocoque afin d'orienter les recommandations en matière de vaccins.

La vaccination joue un rôle primordial dans la prévention des II, la généralisation du vaccin anti-Hib dans les pays occidentaux et dans notre contexte marocain a modifié le profil épidémiologique des infections invasives chez l'enfant, en ayant diminué voire éradiqué celles de l'Hib.

La résistance bactérienne constitue un problème majeur de la santé publique créée par l'utilisation accrue de l'antibiothérapie dans les infections invasives et d'autres types d'infections, mais la question qui se pose, est ce qu'on ne peut pas utiliser cette résistance bactérienne dans un but bénéfique ?



Résumé

Introduction: Les infections invasives regroupent les méningites, les bactériémies et les infections des liquides de ponctions. Ces infections représentent une des principales causes de morbidité sévère et de mortalité chez l'enfant.

Objectif : L'objectif principal de notre travail était de déterminer les facteurs de risque d'admission d'un patient obèse en réanimation tout en soulignant les particularités techniques et thérapeutiques chez cette catégorie de patients.

Secondairement, Mettre le point sur les éléments pronostiques chez l'obèse en étudiant :
Les scores de gravité à l'admission, Les complications, La durée de séjour, Et enfin leur impact sur la mortalité.

Matériels et méthodes : Pour dresser le profil bactériologique de ces infections invasives, une surveillance à partir des données du laboratoire de microbiologie a été réalisée incluant toutes les souches de pneumocoque, de méningocoque et d'*Haemophilus influenzae* isolées chez les enfants hospitalisés au Pôle pédiatrique Mère Enfant à partir du LCS, des Hémocultures et du liquide pleural durant la période de janvier 2010 à décembre 2018.

Résultats: Durant cette période, 248 infections invasives confirmées bactériologiquement ont été enregistrées tous sites infectieux confondus. Les II à pneumocoque ont occupé la première place avec 55% des germes responsables des II chez l'enfant, suivi par le méningocoque 38% et l' *H.influenzae* 7%. L'âge moyen des enfants était de 3 ans avec une prédominance masculine et un avec sexe ratio de 1.2. Ces II ont touché principalement l'enfant de moins de 4 ans dans 71 % des cas. La méningite et la bactériémie étaient les deux sites infectieux les plus représentés. Les pleurésies ont représenté 13% de ces II invasives. Ces infections invasives étaient plus fréquentes en hiver et au début du printemps. L'évolution entre 2010 et 2018 a montré une augmentation de ces II à partir de 2015 et qui a continué jusqu'à 2018 en rapport principalement avec l'augmentation des II à pneumocoque.

Concernant les méningites, une prévalence stable des méningites à Méningocoque a été retrouvée avec la prédominance des méningites à Méningocoque de sérogroupe B (81%), une régression importante des méningites à *H. influenzae b* et une augmentation des méningites à pneumocoque entre 2015 et 2018. A partir de 2015, une diminution des méningites à pneumocoque de sérotypes vaccinaux a été constatée avec l'augmentation progressive des méningites à pneumocoque de sérotypes non vaccinaux au niveau de toutes les tranches d'âges.

Conclusion : Ce travail souligne la problématique des II chez l'enfant au CHU de Marrakech qui se pose principalement avec les méningites à méningocoque de sérogroupe b et les méningites à pneumocoque de sérotype non vaccinal. Une surveillance continue du portage et de l'infection à pneumocoque sera essentielle pour surveiller l'impact de l'utilisation du VCP10 chez les enfants notamment la détection précoce des sérotypes de remplacement, les tendances en matière de résistance aux antimicrobiens et les effets indirects potentiels. La diversité géographique des sérotypes de pneumocoques souligne l'importance d'une surveillance continue pour orienter la conception du vaccin et ses recommandations. La surveillance de ces II repose sur les données cliniques, épidémiologiques et microbiologiques et une collaboration clinico biologique est indispensable pour une meilleure prise en charge des patients.

ABSTRACT

Objective: To study the bacteriological profile of documented bacterial invasive infections in children at Marrakech University Hospital including invasive infections caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* b.

Introduction: Invasive infections include meningitis, bacteremia, and puncture fluid infections. These infections are one of the main causes of severe morbidity and mortality in children.

Materials and methods: To establish the bacteriological profile of these invasive infections, a surveillance based on data from the microbiology laboratory was carried out including all strains of pneumococcus, meningococcus and *Haemophilus influenzae* isolated from children hospitalized at the Pediatric Center. Infant from LCS, Hemocultures and pleural fluid during the period January 2010 to December 2018.

Results: During this period, 248 bacteriologically confirmed invasive infections were recorded at any infectious site. Pneumococcal IIs ranked first with 55% of the germs responsible for II in children, followed by meningococcus 38% and *H.influenzae* 7%. The average age of the children was 3 years with a male predominance and one with sex ratio of 1.2. These II mainly affected the child under 4 years in 71% of cases. Meningitis and bacteremia were the two most common infectious sites. Weeds accounted for 13% of these invasive IIs. These invasive infections were more common in winter and early spring. The evolution between 2010 and 2018 showed an increase in these II from 2015 and that continues until 2018 mainly related to the increase in pneumococcal II. Regarding meningitis, a stable prevalence of meningococcal meningitis was found with the predominance of meningococcal serogroup B meningitis (81%), a significant regression of meningitis to *H. influenzae* b and an increase in pneumococcal meningitis between 2015 and 2018 From 2015, a

decrease in pneumococcal meningitis of vaccine serotypes was observed with the progressive increase of pneumococcal meningitis of non-vaccinal serotypes in all age groups.

Conclusion This work highlights the problem of IM in children at the University Hospital of Marrakech which arises mainly with meningococcal serogroup b meningitis and pneumococcal meningitis serotype non-vaccinal. Continuous surveillance of carriage and pneumococcal infection will be essential to monitor the impact of PCV10 use in children, including early detection of alternative serotypes, trends in antimicrobial resistance, and potential indirect effects. . The geographic diversity of pneumococcal serotypes underscores the importance of ongoing surveillance to guide vaccine design and recommendations.

ملخص

تقديم: تشمل العدوى الغازية التهاب السحايا، تجرثم الدم و التهابات سوائل البزل. تمثل هذه الالتهابات أحد الأسباب الرئيسية لمرضاة و وفيات الأطفال الشديدة

الهدف: كان الهدف الرئيسي من عملنا هو دراسة الشكل البكتريولوجي للالتهابات البكتيرية الغازية الموثقة لدى الأطفال في المستشفى الجامعي بمراكش، بما في ذلك الالتهابات الغازية الناجمة عن المكورات العفوية ، المكورات السحائية و المستدمية النزلية

المواد و الأساليب: لرسم الصورة البكتريولوجية لهذه الإلتهابات الغازية، تم إجراء المراقبة باستخدام مبيانات من مختبر الأحياء الدقيقة، بما في ذلك جميع سلالات المكورات الرئوية و المكورات السحائية و الداء المستدمية النزلية المعزولة عن الأطفال الذين أدخلو المستشفى في قطب الأطفال الأم انطلاقا من زراعة الدم، السائل النخاعي الشوكي و السائل الجنبى خلال الفترة الممتدة من يناير 2010 الى ديسمبر 2018.

النتائج: خلال هذه الفترة، تم تسجيل 248 إصابة مؤكدة من الناحية البكتريولوجية عبر جميع المواقع المعدية. كانت المكورات الرئوية في المقام الأول حيث شكلت 55 ٪ من الجراثيم المسؤولة عن التعففات الغازية لدى الأطفال، تليها المكورات السحائية 38 ٪ والمستدمية النزلية 7 ٪.

كان متوسط عمرا الأطفال 3 سنوات مع غلبة الذكور و واحد مع نسبة الجنس 1.2. و قد أثرت هذه التعففات الغازية بشكل رئيسي على الأطفال دون سن الرابعة في 71٪ من الحالات. كان التهاب السحايا و تجرثم الدم هما أكثر المواقع إصابة بالعدوى. تمثل الجنب 13 ٪ من هؤلاء التعففات الغازية. وكانت هذه الالتهابات الغازية أكثر شيوعا في فصل الشتاء و أوائل الربيع. أظهر التطوربي نعامي 2010 و 2018 زيادة في هذا النوع من الالتهابات من عام 2015 والتي استمرت حتى عام 2018 و يرجع هذا أساسا الى زيادة المكورات الرئوية.

فيما يتعلق بالتهاب السحايا، تم العثور على انتشار مستقر لالتهاب السحايا بالمكورات السحائية مغلظة التهاب السحايا بالمكورات السحائية من مجموعة المصلية (81%) ، وتراجع كبير في التهاب السحايا من نوع المستدمية النزلية و زيادة في التهاب السحايا بالمكورات الرئوية بين عامي 2015 و 2018 .

انطلاقاً من عام 2015 ، لوحظ انخفاض في التهاب السحايا بالمكورات الرئوية من الأنماط المصلية للقاح مع الزيادة التدريجية في التهاب السحايا بالمكورات الرئوية من الأنماط المصلية من غير اللقاح في جميع الفئات العمرية.

خاتمة: يسלט هذا العمل الضوء على مشكلة التعفنات الغازية عند الأطفال في المستشفى الجامعي بمراكش الذي ينشأ بشكل رئيسي مع التهاب السحايا بالمكورات السحائية من المجموعة المصلية ب و التهاب السحايا بالمكورات الرئوية من النمط المصلي غير اللقاح. سيكون استمرار مراقبة النقل والعدوى بالمكورات الرئوية ضروريًا لمراقبة تأثير استخدام VCP10 عند الأطفال، بما في ذلك الكشف المبكر عن الأنماط المصلية البديلة، والاتجاهات في مقاومة مضادات الميكروبات والآثار غير المباشرة المحتملة. يؤكد التنوع الجغرافي للأنماط المصلية للمكورات الرئوية أهمية المراقبة المستمرة لتوجيه تصميم اللقاح وتوصياته. وتستند مراقبة هذه التعفنات الغازية على البيانات السريرية ، الوبائية و الميكروبيولوجية والتعاون السريري والبيولوجي ضروري لتحسين إدارة المرضى.



S'agit-il d'un cas secondaire Oui Non, Type de lien avec cas primaire |_____|

Devenir du cas primaire |_____| Ref. cas primaire |_____|

4. Histoire clinique

Date de début des symptômes |___/___/_____| Heure de début |___/___|

L'enfant a-t-il consulté pour ces symptômes ? Oui Non

Si oui, date de l

ère

consultation |___/___/_____|

Lieu de consultation : Hôpital Ambulatoire

Signes cliniques relevés au cours de cette consultation :

Fièvre, Température |_____| °C ; Céphalées Photophobie Nausées Vomissements

Raideur de la nuque Nuque molle Signe de Kernig Signe de Brudzinski Convulsions

Pétéchies/Purpura Bombement de la fontanelle Refus alimentaire Irritabilité

Léthargie Refus alimentaire Diarrhée Autres, préciser |_____|

Tableau évident Oui Non, A-t'il été référé pour ces symptômes ? Oui Non

L'enfant est-il référé par une autre structure sanitaire ? : Oui Non ;

Si oui, Structure référente |_____| date de référence |___/___/_____|

Motif de référence |_____|

A-t'il été hospitalisé dans cette structure ? Oui Non, si oui, durée d'hospitalisation |_____| jours

Une PL a été faite au cours de cette hospitalisation ? : Oui Non

Chimie : |_____|

Cytologie : |_____|

Bactériologie : |_____|

A-t'il été traité dans cette structure ? Oui Non Si oui, préciser en 8

A-t'il reçu une dose ATB pré transfert ? Oui Non, si oui, préciser en 8

Date d'hospitalisation à l'HER |___/___/_____| Heure admission |___/___| Service |_____|

5. Signes cliniques à l'admission à l'HER

Fièvre Hypothermie Température |_____| °C ; Céphalées Photophobie Nausées

Vomissements Raideur de la nuque Nuque molle Signe de Kernig Signe de Brudzinski

Convulsions Pétéchies/Purpura Si purpura, Purpura extensif Purpura nécrotique

Bombement de la fontanelle Refus alimentaire Irritabilité Léthargie Refus alimentaire

Diarrhée Autres, préciser |_____|

Etat de conscience : GCS = |_____| Conscient Conscience altérée Coma,

Temps de recoloration > 3 sec Poids = |_____| Kg z-score indice Poids-pour-âge = |_____|

PAS = |_____| PAD = |_____| mm Hg RC = |_____| batt./min RR = |_____| cycles/min

Etat de choc

Tableau clinique : Evident Atypique

Tableau severe

6. Examen du LCR

PL faite Date PL |___/___/_____|

Aspect du LCR : Clair Trouble Purulent Hématique Traumatique

Cytologie : GR/mm³ = |____| GB/mm³ = |____| PNN% = |____| Lymphocytes% = |____|

Chimie : Glycerachie g/l = |____| Protéinorachie g/l = |____|

Examen direct : |___/___/Date_| ED Résultat ED :

|_____|

Culture : Date C |___/___/_____| Résultat C : |_____|

Antibiogramme PeniG : S I R Amoxicillin : S I R

C3G : S I R Vancomycine : S I R

Antigènes solubles : |___/___/Date_| AS Résultat AS :

|_____|

7. Autres examens à l'admission

NFS faite GR 10⁶/mm³ = |____| GB 10³/mm³ = |____| PNN% = |____|

Lymphocytes% = |____| Plaquettes 10³/mm³ = |____| Hémoglobine g/dl = |____|

VS en mm 1/2 : |____| CRP mg/l = |____| TP % = |____|

Iono fait Glycémie g/l = |____| Urée g/l = |____| Créatinine mg/l = |____|

Hémoculture : Date HC |___/___/_____| Résultat HC :

|_____|

TDM faite |___Date/___TDM| Résultat TDM :

|_____|

ETF faite Date ETF |___/___/_____| Résultat ETF : |_____|

8. Traitement

Antibiotique utilisé en pré transfert (le cas échéant): Oui Non

|_____| Dose |____| date |___/___/_____| Heure |___/___|

Antibiothérapie pré transfert adéquate ? Oui Non

Antibiotiques utilisés en cours d'hospitalisation dans la structure référente : Oui Non, Nombre d'ATB |___|

|_____| Dose journalière |____| début |___/___/_____| Heure |___/___|

|_____| Dose journalière |____| début |___/___/_____| Heure |___/___|

Antibiothérapie au niveau de la structure référente adéquate ? Oui Non

Antibiotiques utilisés en cours d'hospitalisation à l'HER : Oui Non, Nombre d'ATB en 1 ère

intention |___|

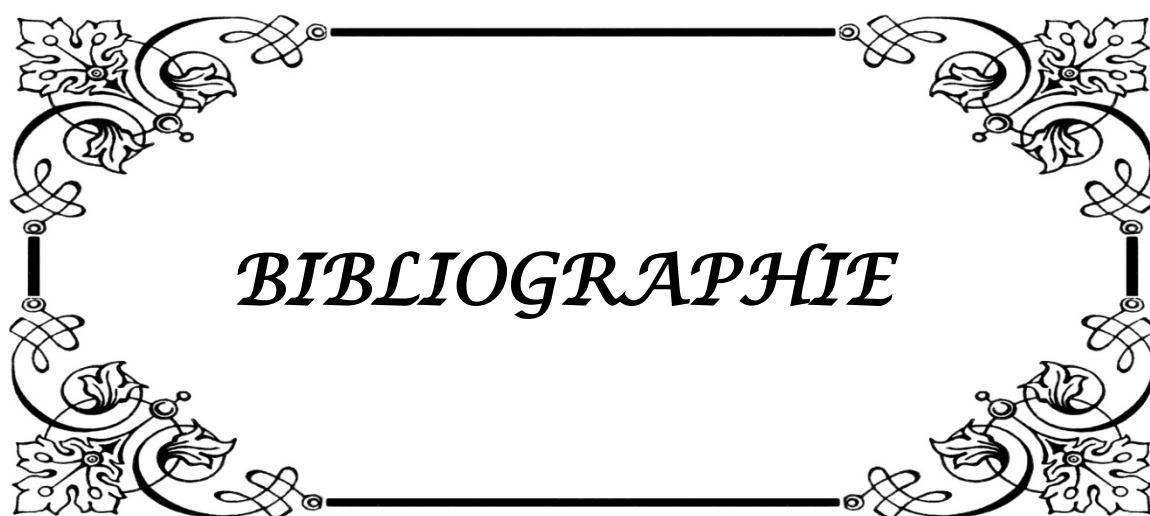
ATB 1 : |_____| Dose journalière |____|

début |___/___/_____| Heure |___/___| Arrêt ATB 1 |___/___/_____|

ATB2 : |_____| Dose journalière |____|

début |___/___/_____| Heure |___/___| Arrêt ATB 2 |___/___/_____|

ATB3 : |_____| Dose journalière |_____|
début |___/___/_____| Heure |___/___| Arrêt ATB 3 |___/___/_____|
Le traitement ATB a-t-il été changé ? Oui Non Motif de changement
|_____|
Antibiothérapie adéquate ? Oui Non



BIBLIOGRAPHIE

1. **Unicef**
Les droits de l'enfant, le droit à la santé , P14.
2. **World Health Organization. Number of suspected meningitis cases and deaths reported. Global situation.**
http://www.who.int/gho/epidemic_diseases/meningitis/suspected_cases_deaths_text/en/index.html, consulté le 25 mars 2013
3. **Sigauque B., Roca A., Sanz S., Oliveiras I. , Martínez M., Mandomanda I. et al.** Acute bacterial meningitis among children, in Manhica rural area in Southern Mozambique. *Acta Trop* 2008; 105: 21–27
4. **Lewagalu Biaukula V., Tikoduadua L., Azzopardi K., Seduadua A., Temple B., Richmond P. et al.**
Meningitis in children in Fiji: etiology, epidemiology, and neurological sequelae. *Int J Infect Diseases* 2012; 16 : 289–95
5. **Moreira M.**
Meningitis. In: *Emergency Medicine Secrets (Fifth Edition)*. United States: Elsevier Mosby; 2011. p: 163–8
6. **World Health Organization. Number of suspected meningitis cases and deaths reported. Global situation.**
http://www.who.int/gho/epidemic_diseases/meningitis/suspected_cases_deaths_text/en/index.html, consulté le 25 mars 2013.
7. **Mothershed EA, Sacchi CT, Whitney AM, et al.**
Use of real-time PCR to resolve slide agglutination discrepancies in serogroup identification of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 320–8.
8. **Wang X, Theodore MJ, Mair R, et al. Meningitidis Pathogens.**
Clinical validation of multiplex Real-Time PCR assays for detection of bacterial. *J Clin Microbiol* 2012 ; 50 : 702–8
9. **Ministère de la santé.**
Guide de la lutte contre les méningites bactériennes communautaires. Maroc: MS; 2010
10. **Larson HJ, Cooper LZ, Eskola J, Katz SL, Ratzan S. Addressing the vaccine confidence gap.** *Lancet*. 6 août 2011;378(9790):526–35.

11. **Nicolas P, Norheim G, Garnotel E, Djibo S, Caugnant DA.**
Molecular epidemiology of Neisseria meningitidis isolated in the African meningitis Belt between 1988 and 2003 shows dominance of sequence type 5 (ST-5) and ST-11 complexes. J Clin Microbiol 2005 ; 43 : 5129-35
12. **Haslett C, Chilvers E R, Hunter J A, Boon Davidson A N A.**
Médecine interne principe et pratique traduite de la 18è édition anglaise Maloine P123-124
13. **Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.**
Les recommandations 2015.
Disponible sur: (http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFMV2_220715.pdf) (consulté le 13/07/2015)
14. **Réseau canopé – Les infections respiratoires aiguës: L'histoire [Internet]. Corpus 2014.** [cité 5 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.reseau-canope.fr/corpus/video/les-infections-respiratoires-aigues-l%E2%80%99histoire-205.html>
15. **Pneumocoque: Streptocoque Pneumoniae [Internet]. [cité 5 mars 2018].**
Disponible sur: bacterioweb.univ-fcomte.fr/cours_dcem1/pneumocoques.htm
16. **Santé publique France. Planète vaccination. 2017.**
17. **Santé publique France. Dossiers thématiques, Infections invasives d'origine bactériennes [Internet]. 2017 [cité 1 mars 2018].**
Disponible sur: invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC
18. **Santé publique France. Dossiers thématiques, Infections invasives à méningocoques. Aide mémoire [Internet]. 2013 [cité 11 mars 2018].**
Disponible sur: invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Aide-memoire
19. **Gaüzrière B-A, Aubry P. La pandémie de grippe espagnol de 1918-1919 à la Réunion.**
20. **Médecine et Santé Tropicales. 2015;(25):13-20.**
21. **Vaccination info service.fr. Les maladies et leurs vaccins. Méningites et Septicémies à Méningocoques [Internet]. 2018 [cité 15 mars 2018].**
Disponible sur: vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/meningites-et-septicemies-a-meningocoque

22. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Vaccination vaccins et produits biologiques. Note de synthèse: Position de l'OMS concernant les vaccins [Internet]. [cité 14 déc 2017].**
Disponible sur: www.who.int/immunization/documents/positionpapers/fr/
23. **Bactériologie médicale collection azay P 61–63, 1997 Presses Universitaires de Lyon, France.**
24. **Vaccination info service.fr. Les maladies et leurs vaccins. Méningites, Pneumonies et Septicémies à Pneumocoque [Internet]. 2018 [cité 12 janv 2018].**
Disponible sur: vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/meningites-pneumonies-et-septicemies-a-pneumocoque
25. **Wang X, Theodore MJ, Mair R, et al. Meningitidis Pathogens.**
Clinical validation of multiplex Real-Time PCR assays for detection of bacterial. J Clin Microbiol 2012 ; 50 : 702–8
26. **BINGEN E.**
Le pneumocoque en pédiatrie. La revue du praticien. Médecine générale. 2005 ; Vol : 19 ; n : 7 ; 1187–89
27. **FLORET**
Les infections à pneumocoque chez l'enfant : état des lieux.
Le Pédiatre ; 2001 ; n : 187 ; 3–10.
28. **BINGEN E.**
Impact du vaccin pneumococcique conjugué sur les pneumopathies en pédiatrie.
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique ; 2005 ; 45 : 521
29. **Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Holtzman C, Harrison LH, et al.**
Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. Lancet Respir Med 2016; 4:399–406.
30. **Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al.**
Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 2013;32:203–207
31. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Vaccination vaccins et produits biologiques. Note de synthèse: Position de l'OMS concernant les vaccins [Internet]. [cité 14 déc 2017].**
Disponible sur: www.who.int/immunization/documents/positionpapers/fr/

32. **BINGEN E.**
Place du pneumocoque en pathologie infectieuse pédiatrique *Pathol. Biol.* ; 2002 ; 50 ; 374-79
33. **FLORET**
Les infections à pneumocoque chez l'enfant : état des lieux. *Le Pédiatre* ; 2001 ; n : 187 ; 3-10.
34. **GAILLAT J.**
Épidémiologie des infections systémiques à streptococcus pneumoniae.
Presse Med. 1998 ; 27 ; 59-116
35. **BOURRILLON A. BINGEN E.**
Stratégies thérapeutiques des méningites à pneumocoques à la pénicilline en pédiatrie.
Méd. Mal. Infect. , 2002 ; 32 :55-60
36. **OLIVIER C., COHEN R. , BEGUE P., FLORET D.**
Bacteriology outcome of children with cefotaxime - or ceftriaxone - susceptible and nonsusceptible streptococcus pneumoniae meningitis.
Pediatr. Infect. Dis. J., 2000; 19: 1015-7.
37. **BENGEN EDOUARD, LEVY C., DE LA. ROQUE F., BOUCHARD M.**
Méningites à pneumocoque de l'enfant en France: âge de survenue et facteurs de risques médicaux. *Archive de Pédiatrie*, 2005 ; vol : 12 ; n : 7 ; 1187-89
38. **BENGEN EDOUARD.**
Physiopathologie des infections à pneumocoque en pédiatrie. *Mt. Pédiatrie* ; 2005 ; Vol : 8 ; n : 4 ; 248-54.
39. **WEIL OLIVIER CATHERINE**
Les infections invasives à pneumocoque chez l'enfant.
Médecine et enfance, 2001, Vol : 21, 541-44
40. **GAUDELUS J., BALU L., BAILLY BOTUHA C., TISSERON MAURY B.**
Vaccin pneumococcique conjugué. *Mt. Pédiatrie* ; 2005 ; Vol. 8 ; 4 ; 261-66.
41. **WRIGH AL., TAUSSIG L., RAY G.,**
The tucsson children"s respiratory study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Epidemiol* 1989; 129; 1232-46

42. **BINGEN E.**
Place du pneumocoque en pathologie infectieuse pédiatrique
Pathol. Biol. ; 2002 ; 50 ; 374-79
43. **CISSE M.F, SOW H.D., OUAGRE A.R.et al.**
Méningites bactériennes dans un hôpital pédiatrique à Dakar.
Médecine tropicale, 1989, 3 : 265-9
44. **CHOO k., E. ADIFFIN, AHMAD T. Et al.**
Pyogenic meningitis in hospitalised children in Kelantan Malaysia.
Annals of tropical pediatrics, 1990, 10 (1) : 88-9
45. **OLIVIER REMISE**
Méningite à *Haemophilus influenzae* chez l'enfant ; à propos de 25 observations. Thèse de doctorat de médecine, Amiens, France , 1997, n :25.
46. **MORANT A., DIEZ J., GIMENO C. et al.**
Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in the Valencia community, Spain.
Acute diseases study group. Rev. Neurol., 1998, 26 (149) : 34-7
47. **OUZZAD O.**
Méningites purulentes chez l'enfant.
Thèse de doctorat de médecine, Rabat, Maroc, 1993, n : 256.
48. **ZOUHDI M.**
Méningites purulentes chez le nourrisson à Oujda : à propos de 79 cas.
Thèse de doctorat de médecine, Rabat, Maroc, 2007, n : 178.
49. **OUZZAD O.**
Méningites purulentes chez l'enfant.
Thèse de doctorat de médecine, Rabat, Maroc, 1993, n : 256.
50. **ALAOUI M.A.**
Méningites purulentes de *Haemophilus influenzae* chez l'enfant : à propos de 135 cas. Thèse de doctorat de médecine, Rabat, Maroc, 1993, n : 37
51. **ABID A.**
Méningites purulentes à *Haemophilus influenzae* b chez l'enfant : à propos de 305 cas. Thèse de doctorat de médecine, Casa, Maroc, 2000, n : 273.

52. **ZOUHDI M.**
Méningites purulentes chez le nourrisson à Oujda : à propos de 79 cas.
Thèse de doctorat de médecine, Rabat, Maroc, 2007, n : 178.
53. **siham darfouf, A.A. mdaghri**
les infections invasives a pneumocoque, a propos de 46 cas colliges a l'hopital d'enfant de rabat ,
54. **BINGEN EDOUARD.**
Physiopathologie des infections à pneumocoque en pédiatrie. Mt Pédiatrie ; 2005 ; Vol : 8
n : 4 ; 248-54
55. **CATHERINE DOITE, EDOUARD BINGEN**
Incidence thérapeutique des modifications de sensibilité des germes responsables de méningites bactériennes communautaires en Pédiatrie (hors période néonatale).
Annales de Med. Int. Vol : 153, n : 5, 329-37
56. **DE BENOIST A .C. et al.**
Infections invasives à Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes, méningocoque, pneumocoque, streptocoques groupe A et groupe B en France ne 1991-97, Evolution 1991-97.
Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 1999 ; 15.
57. **N. Elmdaghri*, M. Benbachir*, J. Najib**, H. Belabbes***
Les infections invasives à pneumocoque chez l'enfant au Maroc :résistance aux antibiotiques et fluctuation des sérotypes responsables avant introduction des vaccins conjugués,
58. **Black S, Shinefield H, Bacter R, Austrian R, Bracken L,Hansen J, et al.**
Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in northern California Kaiser Permanente. Pediatr Infect Dis J 2004;23:485-9.
59. **AppelbaumPC.**
Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: an overview. Clin Infect Dis 1992;15:77-83
60. **Smaoui H, Ammari L, Thabet L, et al.**
Echec thérapeutique au céfotaxime d'une méningite a S. pneumoniae résistant a ` la pénicilline chez l'enfant : a ` propos d'un cas. Rev Maghr Pediatr 2002;XII-III:153-6

61. **Bingen E.**
Place du pneumocoque en pathologie infectieuse pédiatrique. *Pathol Biol (Paris)* 2002;50:374-9.
62. **Demachy MC, Faibis F, Artigou A, et al.**
Enquête épidémiologique sur la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* observatoire régional de Brie : résultats 1999-évolution 1997/1999. *Med Mal Infect* 2001;31: 629-32.
63. **Mahjoubi-Rhimi F, Kechrid A, Boutiba I, et al.**
Sensibilité aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* en Tunisie : résultats d'une étude multicentrique (1998-1999). *Tunis Med* 2003;81:167-71
64. **K;ZEROUALI ,**
6ème congrès de la SOMIPEV, Marrakech 7 avril 2018.
65. **N. Elmdaghri*, M. Benbachir*, J. Najib**, H. Belabbes*.**
Les infections invasives à pneumocoque chez L'Enfant au Maroc: résistance aux antibiotiques et fluctuation des sérotypes responsables avant introduction des vaccins conjugués, 1994-2008
66. **Decousser JW, Pina P, Viguier F, et al.**
Invasive *Streptococcus pneumoniae* in France: antimicrobial resistance, serotype, and molecular epidemiology findings from a monthly national study in 2000 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3636-9
67. **Ip M, Lyon DJ, Yung RW, et al.**
Macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1578-80
68. **Farrell DJ, Jenkins SG, Reinert RR.**
Global distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes isolated from paediatric patients during 1999-2000 and the in vitro efficacy of telithromycin and comparators. *J Med Microbiol* 2004;53:1109-17.
69. **García-Suárez Mdel M, Villaverde R, Caldevilla AF, et al.**
Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive and non-invasive pneumococcal isolates in Asturias, Spain. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:299-305
70. **Dias R, Louro D, Canic ,a M.**
Antimicrobial susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Portugal over an 11-year period. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50: 2098-105

71. **Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al.**
Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343:1917-24.
72. **Thabet F, Tilouche S, Tabarki B, et al.**
Mortalité par méningites à pneumocoque chez l'enfant. Facteurs pronostiques à propos d'une série de 73 observations. *Arch Ped* 2007;14:334-7.
73. **Bingen E.**
Place du pneumocoque en pathologie infectieuse pédiatrique. *Pathol Biol (Paris)* 2002;50:374-9.
74. **Clarke SC, Scott KJ, McChlery SM.**
Serotypes and sequence types of pneumococci causing invasive disease in Scotland prior to the introduction of pneumococcal conjugate polysaccharide vaccines. *J Clin Microbiol* 2004;42:4449-52
75. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).**
Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008; 57: 144-8.
76. **Georges S, Perrocheau A, Laurent E, et al.**
Infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France en 2001-2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2004;34:165-8.
77. **Bingen E, Levy C, Varon E, et al.**
Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:191-9
78. **Dubos F, Marechal I, Husson MO, et al.**
Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in northern France. *Arch Dis Child* 2007;92:1009-12
79. **D.A. Caugan, G. Tzanakaki et P. Kriz (2007).**
Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS, Microbiol. Rev.*, 31, 52-63.
80. **D.J. Hill, N.J. Griffiths, E. Borodina et M. Virji (2010).** Cellular and molecular biology of *Neisseria meningitidis* colonization and invasive disease. *Clinical Science*, 118, 547-564.

81. **D. Stephens (2007).**
Conquering the Meningococcus. FEMS. Microbiol. Rev., 31, 3-14.
82. **Dubos F.**
Point sur la vaccination contre le pneumocoque : les recommandations en 2013. 2013.
83. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).**
Vaccination vaccins et produits biologiques. Note de synthèse: Position de l'OMS concernant les vaccins [Internet]. [cité 14 déc 2017]. Disponible sur: www.who.int/immunization/documents/positionpapers/fr/
84. **Lévy C., De La Rocque F., Cohen R.**
Actualisation de l'épidémiologie des méningites bactériennes de l'enfant en France. Méd Mal Infect, 2009; 39: 419-31
85. **ouhadi Z, Harrak A, Lahlimi M, Ailal F, Adnane F, Najib, et al.**
Les méningites bactériennes chez l'enfant : étude prospective de 85 cas. Arch Pediatr2008;15:923-1019
86. **Guide marocain de vaccinologie,**
P180, Caractéristiques des méningites à méningocoque de l'enfant au Maroc
87. **Martijn W, Diederik B, Lodewijk S, Johannes B.**
Clinical features, complications and outcome in adults with pneumococcal meningitis: A prospective case series. Lancet Neurol2006;5:123-29
88. **N, Rada, Y, Meghraoui.**
Les méningites bactériennes au service de pédiatrie du CHU Mohammed VI, 2018
89. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).**
Vaccination vaccins et produits biologiques. Note de synthèse: Position de l'OMS concernant les vaccins [Internet]. [cité 14 déc 2017]. Disponible sur: www.who.int/immunization/documents/positionpapers/fr/
90. **Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France du 16 mai 2002 (2002).**
Définition des cas d'infections invasives à méningocoque dans l'entourage desquels une prophylaxie doit être envisagée et qui doivent être notifiées à l'autorité sanitaire. (http://www.sante.gouv.fr/cshpf/a_mt_160502_meningo_defcas)

91. **K. Zerouali, N. Elmdaghri, M. Boudouma et M. Ben Bechir (2002).** Serogroups, serotypes, serosubtypes and antimicrobial susceptibility of *Neisseria meningitidis* isolates in Casablanca, Morocco. *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.*, 21, 483–485.
92. **H. Tali–Maamar et K. Rahal (2003).** Etude de souches de *Neisseria meningitidis* isolées en Algérie entre 1992 et 2001. *Med. Mal. Infect.*, 33, 640–643
93. **D. Stephens, B. Greenwood et P. Brandtzaeg (2007).** Epidemic meningitis, meningococemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*, 369, 2196–2100
94. **S. Mezghani–Maalej, M. Kassis, F. Mahjoubi–Rhim, J. Damak et A. Hammami (2006).** Bactériologie des méningites communautaires à Sfax. *Med. Mal. Infect.*, 36, 105–110.
95. **R. Battikh, C. Borgi, I. Labben, N. Ben Abdelhadi, A. Jbali, F. M'sadek, B. Louzir, M. Ben Moussa, F. Barguelli, M. Ferjani et S. Othmani (2008).** Méningites communautaires de l'adulte, étude de 70 cas. *Rev. Tun. Infectiol.*, 2, 9–21.
96. **C. Levy, F. De La Rocque et R. Cohen (2009).** Actualisation de l'épidémiologie des méningites bactériennes de l'enfant en France. *Med. Mal. Infect.*, 39, 419–431.
97. **M.S.G. Muscat, N. Calleja, J. Haider, S.J. Gray, J.M. Melillo, J. Mamo et P. Cuschieri (2009).** Invasive meningococcal disease in Malta: an epidemiological overview, 1994–2007. *J. Med. Microbiol.*, 58, 1492–1498
98. **Active bacterial core surveillance (ABCs) (2006–provisionnel) (2007).** Report emerging infections program network, *Neisseria meningitidis*, <http://www.cdc.gov/2007>.
99. **P.L. Tuan, Y.C. Huang, C.H. Chiu et T.Y. Lin (2009).** Invasive pediatric *Neisseria meningitidis* infections. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 42, 427–432
100. **C.S. Chiou, J.C. Liao, T.L. Liao, C.C. Li, C.Y. Chou, H.L. Chang, S.M. Yao et Y.S. Lee (2006).** Molecular epidemiology and emergence of worldwide epidemic clones of *Neisseria meningitidis* in Taiwan. *BMC. Infect. Diseases.*, 6, (25), 1–8.

101. **G.B. Coulson, A. Von Cottberg, M. Du Plessis, A.M. Smith, L. De Gouveia, K.P. Klugman et GERMS-SA (2007).** Meningococcal disease in South Africa, 1999–2002. *Emerg. Infect. Dis.*, 13, 273–28
102. **S. Nadel et J.S. Kroll (2007).** Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care. *FEMS. Microbiol. Rev.*, 31, 71–83.
103. **S. Nadel et J.S. Kroll (2007).** Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care. *FEMS. Microbiol. Rev.*, 31, 71–83.
104. **J.H. Jorgensen, S.A. Crawford et K.R. Fiebigler (2005).** Susceptibility of *Neisseria meningitidis* to 16 Antimicrobial agents and characterization of resistance mechanisms affecting some agents. *J. Clin. Microbiol.* 43, 3162–3171
105. **Gray SJ, Trotter CL, Ramsay ME, Guiver M, Fox AJ, Borrow R, et al.** Epidemiology of meningococcal disease in England and Wales 1993/94 to 2003/04: contribution and experiences of the Meningococcal Reference Unit. *J Med Microbiol* 2006;55(Pt 7):887–96
106. **Borrow R, Abad R, Trotter C, van der Klis FR, Vazquez JA.** Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. *Vaccine* 2013;31(41):4477–86.
107. **Mooney JD, Christie P, Robertson C, Clarke SC.** The impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in Scotland. *Clin Infect Dis* 2004;39(3):349–56
108. **Larrauri A, Cano R, Garcia M, Mateo S.** Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 2005;23(32):4097–100
109. **Garrido-Esteba M, Leon-Gomez I, Herruzo R, Cano R.** Changes in meningococcal C epidemiology and vaccine effectiveness after vaccine introduction and schedule modification. *Vaccine* 2014;32(22):2604–9.
110. **BINGEN E.** Le pneumocoque en pédiatrie. *La revue du praticien. Médecine générale.* 2005 ; Vol : 19 ; n : 7 ; 1187–89.

111. **Hellenbrand W, Elias J, Wichmann O, Dehnert M, Frosch M, Vogel U.**
Epidemiology of invasive meningococcal disease in Germany, 2002–2010, and impact of vaccination with meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect* 2013;66(1):48–56.
112. **BEGUE P.**
Bénéfices et risques des vaccinations *Haemophilus influenzae* et pneumocoque. *Réalités Pédiatriques* ; 2006 ; 108 : 9 – 17
113. **Stefanelli P, Fazio C, Neri A, Boros S, Renna G, Pompa MG, et al.**
Changing epidemiology of Infant Meningococcal Disease after the introduction of meningococcal serogroup C vaccine in Italy, 2006–2014. *Vaccine* 2015;33(31):3678–81.
114. **de Waure C, Miglietta A, Nedovic D, Mereu G, Ricciardi W.**
Reduction in *Neisseria meningitidis* infection in Italy after Meningococcal C conjugate vaccine introduction: a time trend analysis of 1994–2012 series. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(2):467–73
115. **P. Stefanelli, A. Carattoli, A. Neri, C. Fazio et P. Mastrantonio (2003).**
Prediction of decreased susceptibility to penicillin of *Neisseria meningitidis* strains by real-time PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 41, 4666–4670.
116. **E. Ferreria, R. Dias et A. Canic (2006).**
Antimicrobial susceptibility, serotype and genotype distribution of meningococci in Portugal, 2001–2002. *Epidemiol. Infect.* 134, 1203–1207.
117. **A. Saguer, H. Smaoui et A. Kechrid (2006).**
Typage phénotypique et étude de la sensibilité aux antibiotiques de *Neisseria meningitidis* isolées à l'Hôpital d'Enfants de Tunis (Mars 1994 – février 2004). *Tun. Med.*, 84, 730–733.
118. **Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al.**
Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737–46
119. **Pascal A., Joyanes P., Martinez L. M., Suárez A. I., Perea E.J. (1996).**
Comparison of broth microdilution and E-test for susceptibility testing of *Neisseria meningitidis*. *J. Clin. Microbiol.*, 34, 588–591.
120. **HORDI B**
Méningites purulentes à *haemophilus influenzae* : à propos de 42 cas. Thèse de doctorat de médecine, Rabat, Maroc, 1983 n : 171.

121. **J.H. Jorgensen, S.A. Crawford et K.R. Fiebigler (2005).**
Susceptibility of *Neisseria meningitidis* to 16 antimicrobial agents and characterization of resistance mechanisms affecting some agents. *J. Clin. Microbiol.* 43, 3162–3171.
122. **S.T. Hedberg, H. Fredlund, P. Nicolas, D. A. Caugant, P. Olcén et M. Unemo (2009).**
Antibiotic susceptibility and characteristics of *Neisseria meningitidis* isolates from the African meningitis belt, 2000 to 2006: Phenotypic and Genotypic Perspectives. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 53, 1561–1566.
123. **Gaüzère B-A, Aubry P.**
La pandémie de grippe espagnol de 1918–1919 à la Réunion. *Médecine et Santé Tropicales.* 2015;(25):13–20. Vaccination info service.fr. Les maladies et leurs vaccins. Méningites et Septicémies à Méningocoques [Internet]. 2018 [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/meningites-et-septicemies-a-meningocoque
124. **Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).**
Avis relatif à l'âge optimal de vaccination par le BCG et à la pertinence de pratiquer une intradermo réaction préalable. 2017 p. 8.
125. **Kayal S, Degand N.**
Après 20 ans de vaccination efficace, que reste-t-il des infections à *Haemophilus influenzae*? *mt pédiatrie.* 2010;16(2):10.
126. **Gaüzère B-A, Aubry P.**
La pandémie de grippe espagnol de 1918–1919 à la Réunion. *Médecine et Santé Tropicales.* 2015;(25):13–20.
127. **Desvignes V, Martin-Lebrun E.**
Pédiatrie ambulatoire. Doin. 2015. 442 p. (Progrès en Pédiatrie).
128. **M.Lemarchand¹M.Lefebvre¹M.Kempf²S.Gibaud¹B.Letourneau³J.Coutherut¹F.Raffi¹**
Apport de la biologie moléculaire pour le diagnostic des infections invasives à méningocoques
129. **Varon E, et al**
Potentiel de maladie invasif des pneumocoques avant et après la mise en œuvre du vaccin conjugué 13-valent contre le pneumocoque chez les enfants.. *Vaccine.* 2015

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

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

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

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

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

دراسة التعفنات الغازية البكتيرية عند الأطفال في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/06/11

من طرف

السيد أنوار الخطاف

المزاداد في 22 يناير 1992 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التعفنات الغازية المجتمعية – المكورات الرئوية – المكورات السحائية – المستدمية النزلية

اللجنة

الرئيس	السيد	س. الزوهير
		أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة
المشرف	السيدة	ن. صراع
		أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة
الحكام	السيد	ن. راضي
		أستاذ مبرز في طب الأطفال
	السيد	م. بو الروس
		أستاذ مبرز في طب الأطفال