كليـــــــة الـطـب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année : 2021 Thèse N° : 127

Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic étiologique des méningites infectieuses

THÈSE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/6/2021

PAR

Mlle Oumayma AIT OUHSSAIN

Née Le 12 Septembre 1995 à Rabat

L' OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

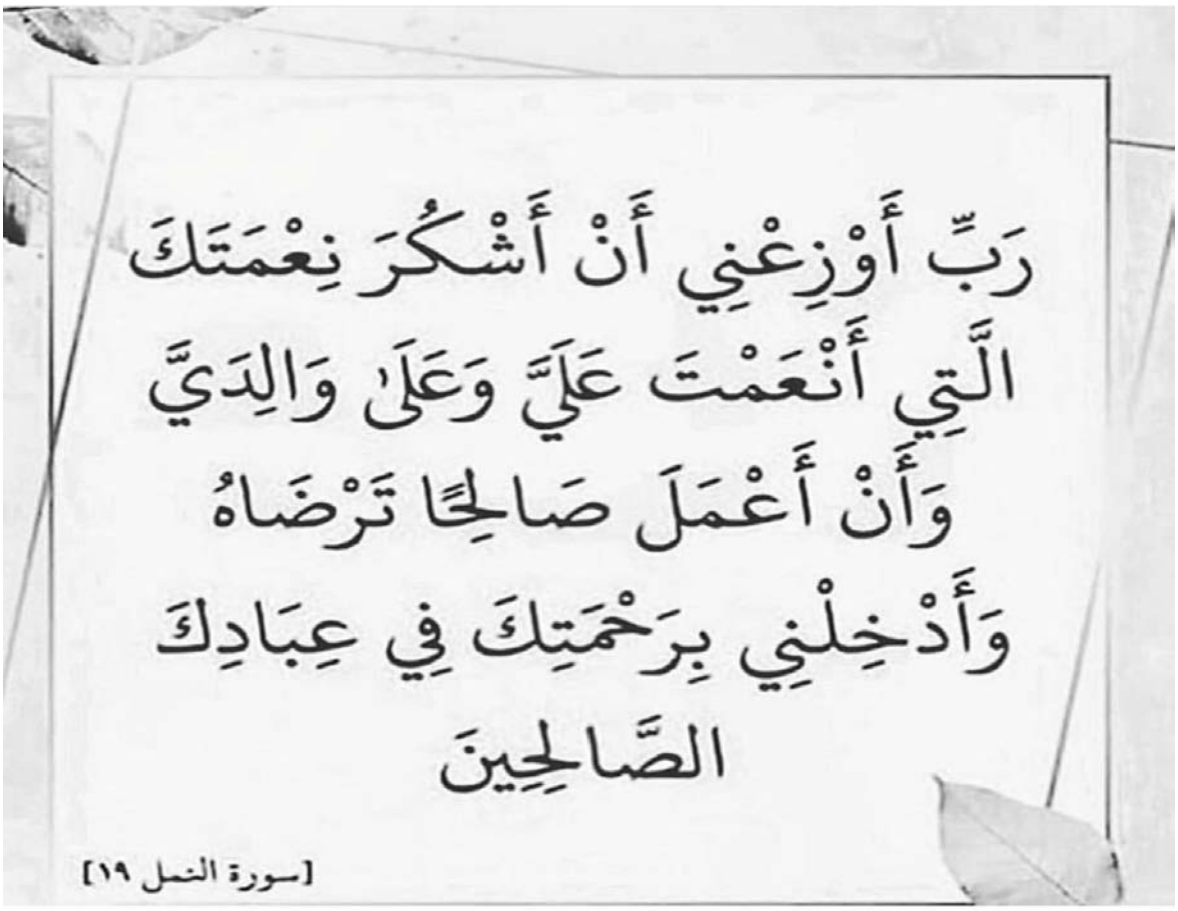
MOTS CLES

Biologie moléculaire, méningite infectieuse, PCR Multiplex, FilmArray, diagnostic.

JURY

Mr.	S.ZOUHAIR Professeur de Bactériologie-Virologie	PRESIDENT
Mme.	L.ARSALANE Professeur de Bactériologie-Virologie	RAPPORTEUR
Mme.	K.ZAHLANE Professeur de Bactériologie -Virologie	JUGES
Mr.	Y.QAMOUSS Professeur d'Anesthésie-Réanimation	JUGES

بسم الله الرحمن الرحيم



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 dés 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

DoyensHonoraires : Pr. Badie AzzamanMEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine ELHOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignementsupérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILIWafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSANTaoufik	Anésthésie- réanimation	FAKHIRBouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUCHADIAbdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgiepédiatrique
ABOULFALAHAbderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANEHoussine	Neurochirurgie
ABOUSSAIRNisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALIImane	Psychiatrie	HACHIMIAbdelhamid	Réanimationmédicale
ADMOUBrahim	Immunologie	HAJJIIbtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgiepédiatrique	HAROUKaram	Gynécologie-obstétrique
AISSAOUIYounes	Anesthésie - réanimation	HOCAROuafa	Dermatologie
AIT AMEURMustapha	Hématologie Biologique	JALALHicham	Radiologie
AIT BENALISaid	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgiepédiatrique
AIT BENKADDOURYassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKIMohammed	Anesthésie-réanimation
AIT-SABImane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMALSaid	Dermatologie	KHOUCHANIMouna	Radiothérapie
AMINEMohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANINajib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATIKhadija	Gastro- entérologie
AMROLamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIETMohamed	Ophtalmologie
ANIBAKhalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANELamiae	Microbiologie –Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKIHamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUADInass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHABNisrine	Neurologie
BAIZRIHicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZIAbdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUIDounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie

BASSIRAhlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDIFatiha	Psychiatrie
BELKHOUAhlam	Rhumatologie	MANSOURINadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISSLaila	Cardiologie	MAOULAININEFadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatologie)
BENCHAMKHAYassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANEAboubakr	Médecinenucléaire
BENELKHAIAT BENOMARRidouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAKYoussef	Anesthésie –réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNISaid Mohammed	Urologie
BENJILALILaila	Médecineinterne	MOUFIDKamal	Urologie
BENZAROUELDounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUFRachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKILAbdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNILahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGARYassine	Chirurgiethoracique
BOUKHIRAAbderrahman	Biochimie – chimie	NAJEBYoussef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRADrissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NARJISSYoussef	Chirurgiegénérale
BOURRAHOUATAicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUSMonir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUIMohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSIMariem	Radiologie
CHAFIKRachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIADMohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIFHassan	Médecineinterne
CHELLAKSaliha	Biochimie- chimie	QAMOUSSYoussef	Anésthésie- réanimation
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANIKhalid	Chirurgiegénérale
CHOULLI MohamedKhaled	Neuro pharmacologie	RADANoureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAISHanane	Anatomiepathologique

DRAISSGhizlane	Pédiatrie	RAJIAbdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	ROCHDIYoussef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARINawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNIRachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTIImane	Rhumatologie	SARFIsmail	Urologie
EL BOUIHIMohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAANabila	Microbiologie – Virologie
ELFEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANIAbderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSINoura	Maladiesinfectieuses
EL HATTAOUIMustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZIJamila	Pédiatrie	YOUNOUSSaid	Anesthésie-réanimation
EL IDRISSI SLITINENadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie –virologie
EL KARIMISaloua	Cardiologie	ZAHLANEMouna	Médecineinterne
EL KHAYARIMina	Réanimationmédicale	ZAOUISanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIBGhizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADIAmra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRIAbdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNILamiaa	Médecineinterne	ZYANI Mohammed	Médecineinterne

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANIAbdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRIAnass	Histologie-embyologie cytogénétique
ALJSoumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecineinterne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgiegénérale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMIMohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBARAKARhizlane	Oncologiemédicale	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BENALIAbdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAIHafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMATarik	Chirurgiepédiatrique
DAROUASSIYoussef	Oto-Rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATIRachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgiegénérale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDIYoussef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMIAdil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAJHOUJI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJIFouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZZakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgiegénérale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTARLamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTEBadr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIHHouda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATIMariam	Néphrologie	OUMERZOUKJawad	Neurologie
DAMIAbdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREKFouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRIMohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
EL FAKIRIKarima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNIAwatif	Parasitologiemycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUIHamza	Anesthésie réanimation	SIRBOURachid	Médecine d'urgence et de Catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgiepédiatrique	WARDAKarima	Microbiologie
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgieréparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRÉTÉÉ LE 01/02/2021

DÉDICACES

Je dédiee ce modeste travail

A

Tout d'abord à ALLAH

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

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

Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي بِنِعْمَتِهِ تَتِمُّ الصَّالِحَاتُ

À mon cher père Hssain AIT OUHSSAIN,

À celui qui m'a indiqué la bonne voie en me rappelant que la volonté trouve les moyens.

Tu es et tu resteras mon premier exemple : l'exemple du courage, du dévouement, de l'honnêteté, de la persévérance et du sacrifice.

Tu m'as appris comment affronter la vie, et c'est grâce à ton enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu m'accomplir.

En ce jour, ta fille espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et couronner tes années de sacrifice et d'espoir.

Aucun mot ne saurait exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude à ton égard.

Pour tous tes encouragements et tout le réconfort qui n'ont cessé de m'épauler, je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.

À ma chère mère Aziza DAHRI,

Aucune dédicace ne pourrait exprimer l'affection et l'amour que je te porte.

Tes sacrifices innombrables et ton dévouement furent pour moi la plus grande des motivations. Merci de m'avoir inculquéles belles valeurs de la vie.

Merci maman de te soucier autant de mon bonheur et de mon bien être, ça a toujours ététa priorité. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Que ce modeste travail soit l'expression des vœux que tu n'as cessés de formuler dans tes prières. Que Dieu puisse t'accorder bonheur, santéet longue vie.

À ma deuxième maman FATIMA DAHRI

Tu n'as pas cessé de me soutenir et m'encourager durant toutes les années
de mes études.
Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur,ton sacrifice et tes efforts.

À mes très chers frères
Marouane et Imrane

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour
votre soutien, votre compréhension et vos encouragements.
Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de mes sentiments les plussincères et les plus affectueux.
Que Dieu le tout-puissant, vous accorde longue vie, prospérité et bonheur.

À Camilia Dabaj

La sœur avec qui j'ai tout partagé pendant huit ans, merci d'être là dans le meilleur comme dans le pire. J'espère que cela ne s'arrêtera jamais.

À ma grande famille
Mes oncles, tantes, cousins et cousines

Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma profonde estime.
Avec tout mon respect et mon amour.

À mes collègues : Soukaina Ait Aissa,Amira Al Assad,Meriem Amendaou,Chaima Ait El qadi,Ayoub Alaoui,Redouane Amezaouro…

Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passés ensemble, des moments qui ont rendu nos études médicales moins pénibles.

Je vous souhaite encore plus de succès et j'espère que notre amitié durera à jamais.

À tousmes enseignants tout au long de mes études.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.

Enfin à tous ceux que j'ai omis involontairement de citer…

REMERCIEMENTS

<u>À Notre Maître Et Président De Thèse</u>
<u>Professeur SAID ZOUHAIR</u>

Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements.
C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions.
Nous gardons un vif souvenir de la simplicité et l'amabilité de votre abord.
Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier.
Veuillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et notre grande estime.

<u>À Notre Maître Et Rapporteur De Thèse</u>
<u>Professeur Lamiae Arsalane</u>

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail et de nous avoir accordé la chance de profiter de vos compétences incontestables ainsi que vos qualités humaines qui valent l'admiration et le respect.
Sans votre clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.
Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.
Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre grand respect.

<u>À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE</u>
<u>PROFESSEUR KAOUTAR ZAHLANE</u>

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.
Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.
Veuillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.

<u>A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE</u>
<u>PROFESSEUR YOUSSEF QAMOUSS</u>

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.
Nous sommes très sensibles à votre accueil très aimable.
Votre compétence et votre sérieux sont pour nous un noble idéal.
Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et notre profond respect.

Au personnel médical et paramédical du laboratoire de Microbiologie de l'HMA de Marrakech

Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail, votre soutien était de grand apport.
Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Aux médecins du service de Microbiologie de HMA.Aux techniciens du laboratoire, et A tout le personnel du Laboratoire.

ABRÉVIATIONS

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

LCR : Liquide céphalo-rachidien

ADN : Acide déoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

M/E : Méningite/encéphalite

CMV : *Cytomégalovirus*

E. Coli : *Escherichia Coli*

HSV : *Virus Herpès simplex*

HHV :*Herpès-virus humain*

VZV : *Virus varicelle-zona*

EV : *Entérovirus*

N. meningitidis : *Neisseria meningitidis*

Hib : *Haemophilus influenzae* type B

EBV : Virus d'*Epstein-Barr*

C. neoformans : *Cryptococcus neoformans*

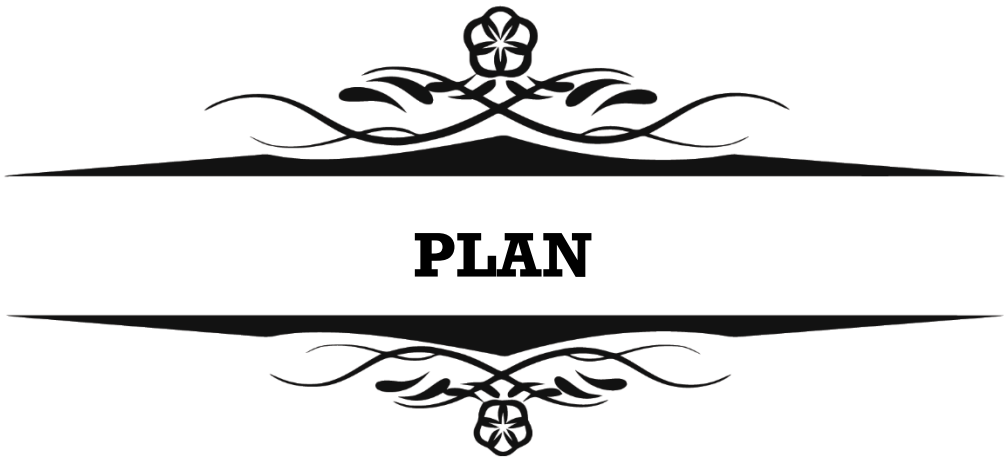
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

UFC : Unité formant colonies

BAAR : Bacille acido-alcoolo-résistant

CMI : Concentration minimale inhibitrice

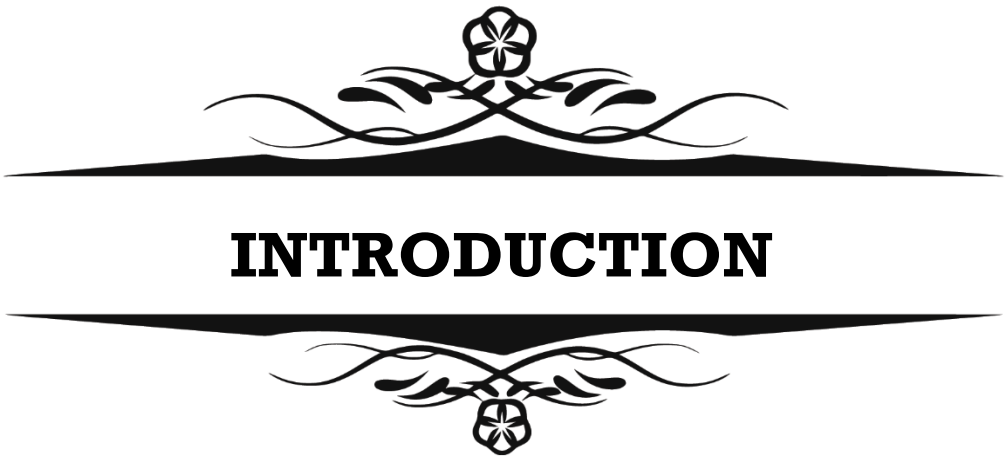
HTIC : Hypertension intracrânienne



PLAN

INTRODCTION 1
MATERIELS ET METHODES 4
I. Matériels 5
1. Présentation de l'étude 5
2. Objectifs de l'étude 5
3. Critères d'inclusion 5
4. Critères d'exclusion 6
5. Recueil des données 6
6. Outils statistiques 7
II. Méthodes : Analyse par PCR du LCR recueilli par ponction lombaire 7
1. Prélèvement 9
2. Préparation 10
3. Principe 14
RESULTATS 19
I. Caractéristiques épidémiologiques des méningites 20
1. Répartition selon les services demandeurs 20
2. Répartition selon le sexe 21
3. Fréquence selon les années 21
II. Evaluation des performances diagnostiques du Panel Méningite/Encéphalite FilmArray 22
1. Taux de positivité total 22
2. Détection de co-infections 23
3. Totalité des pathogènes détectés 24
4. Répartition selon les germes en cause des méningites 25
III. Analyse cytologique des échantillons testés positifs par le panel FilmArray M/E 28
IV. Pathogènes détectés par culture 29
1. Taux de positivité total 29
2. Résultats de l'antibiogramme 30
3. Comparaison et concordance avec le panel M/E FilmArray 31
V. Utilisation de la PCR Multiplex type FilmArray sur des prélèvements testés négatifs par la culture conventionnelle 32
VI. Délai de rendu des résultats 32
DISCUSSION 34
I. Épidémiologie et étiologies 35
1. Méningite bactérienne 35
2. Méningite virale 37
3. Méningite cryptococcique 38
II. Rappel physiopathologique 39
1. Méningite bactérienne 39
2. Méningite virale 42
3. Méningite cryptococcique 43
III. Diagnostic positif 44
1. Anamnèse 44
2. Clinique 44
3. Paraclinique 46

4. Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic infectieux 54
IV. Traitement 59
1. Stratégie initiale 59
2. Méningite aiguë virale 59
3. Méningite aiguë bactérienne 60
4. Méningite cryptococcique 67
V. Evolution 68
1. Méningite aiguë d'origine virale 68
2. Méningite aiguë bactérienne 68
3. Méningite cryptococcique 70
VI. Prévention 73
Discussion de nos résultats 75
I. Apport de la plateforme FilmArray dans le diagnostic des méningites 75
II. Épidémiologie 77
1. Services demandeurs 77
2. Sexe : 78
III. Évaluation des performances diagnostiques du panel Méningite/encéphalite FilmArray® 80
1. Taux de positivité total 80
2. Co-détections 82
3. Détection de pathogènes 82
IV. Analyse cytologique des échantillons testés positifs par le FilmArray Méningite/Encéphalite 88
V. Concordance du test FilmArray Méningite/encéphalite avec les autres méthodes 88
VI. Utilisation de la plateforme FilmArray sur des échantillons testés négatifs par d'autres techniques 90
VII. Avantages du test FilmArray Méningite/encéphalite : 91
1. Rapidité du délai de rendu de résultats 91
2. Performance diagnostique non affectée par la prise préalable d'antibiothérapie probabiliste 92
3. Rationalisation de la prescription d'anti-microbiens 92
4. Raccourcissement des durées d'hospitalisation 93
5. Réduction du coût de la prise en charge 94
VIII. Limites : 95
1. Coût élevé du test FilmArray par rapport aux autres méthodes conventionnelles 95
2. Détection de germes non inclus dans le panel : 95
3. Identification de la sensibilité des pathogènes aux antibiotiques 96
CONCLUSION 97
RESUME 101
BIBLIOGRAPHIE 107



INTRODUCTION

La méningite infectieuse est l'inflammation des méninges qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière due à la pénétration et à la multiplication d'un agent pathogène dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Elle est le plus souvent d'origine virale et bactérienne, les autres causes (parasitaires ou fongiques) étant moins fréquentes.

En général, la cause virale reste le plus souvent d'évolution bénigne. Ce sont les méningites bactériennes qui constituent la pathologie grave et lourde en raison de leur létalité (pouvant aller jusqu'à 50% en absence de traitement) et des séquelles neurosensorielles permanentes qu'elles peuvent engendrer (dans plus de 10% des cas) [1].

De ce fait, la méningite infectieuse est une véritable urgence diagnostique et thérapeutique.

Cependant, la clinique permet rarement de distinguer avec précision les multiples étiologies virales ou bactériennes au cours des méningites parce qu'il n'y a pas de symptôme clinique propre à chaque agent pathogène mais plutôt un syndrome méningé commun.

L'identification précoce des agents pathogènes responsables de méningite s'avère alors d'une importance capitale pour permettre une thérapie rapide, adaptée et efficace afin de réduire la morbidité et la mortalité associées.

Les cultures microbiologiques ont longtemps été reconnues comme la méthode de référence pour diagnostiquer les causes bactériennes, mais ont posé un dilemme diagnostique en raison de leur rendement relativement faible lié aux conditions de stockage et de transport sous-optimales, de la pratique de la culture et / ou du traitement antibiotique administré avant que le spécimen ne soit recueilli d'une part, et de leur temps d'exécution prolongé d'autre part; d'où le besoin de développement de nouvelles démarches diagnostiques répondant aux besoins et attentes des cliniciens.

De plus, le diagnostic des maladies infectieuses était très compartimenté : bactériologie, virologie, parasitologie et mycologie. Les progrès en biologie moléculaire ont permis de réunir l'ensemble de ces disciplines en un minimum d'analyses, il en a découlé une nouvelle notion : l'approche syndromique qui consiste en la recherche simultanée des micro-organismes les plus fréquemment responsables d'une infection qui cause un syndrome. On a identifié différents syndromes pour lesquels des panels ont été constitués, permettant de détecter plusieurs micro-organismes simultanément.

Dans notre contexte, le Panel FilmArray® dédié à la méningite et à l'encéphalite est un dispositif totalement automatisé de diagnostic in vitro destiné à la détection de cibles d'acides nucléiques multiples contenues dans le liquide céphalo-rachidien pour une variété de pathogènes notamment les bactéries, les virus et levures. L'analyse est réalisée sans intervention manuelle dans des cassettes de réactifs spécifiques prêtes à l'emploi.

La PCR, dont la performance n'est pas affectée par l'administration d'une antibiothérapie préalable à la ponction de LCR, permet de détecter de faibles quantités d'ADN bactérien, viral ou mycosique et sa sensibilité n'est pas dépendante de la présence de bactéries vivantes [2]. La recherche multiplex permet en outre de ne pas passer à côté de pathogènes dont les cliniciens n'auraient pas forcément prescrit le test [3], ou de possibles co-infections [4].

Ce travail de thèse a pour objectif de démontrer l'apport de la biologie moléculaire particulièrement le panel FilmArray Méningite/Encéphalite dans le diagnostic étiologique des méningites infectieuses.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Matériels

1. Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive, réalisée sur 115 prélèvements de liquide céphalo-rachidien, provenant des patients cliniquement suspects d'une méningite microbienne, traités au sein du laboratoire de microbiologie- virologie et de biologie moléculaire à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

Ce travail est étalé sur une période de 03 années, de Janvier 2018 au Décembre 2020.

2. Objectifs de l'étude :

a) Objectif principal

Evaluer l'apport du panel Méningite/Encéphalite FilmArray dans le diagnostic des méningites infectieuses.

b) Objectifs secondaires

- Décrire l'aspect épidémiologique des méningites infectieuses durant la période du travail.

- Illustrer les limites du panel Méningite/Encéphalite FilmArray.

3. Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion de notre étude sont les suivants :

Tous les patients cliniquement suspects de méningite infectieuse, ayant bénéficié d'une étude bactériologique classique **ET** d'un test PCR FilmArray M/E du LCR au sein du service de microbiologie- virologie et de biologie moléculaire de l'hôpital Avicenne de Marrakech durant la période de l'étude.

4. Critères d'exclusion :

Sont exclus de l'étude :

- Les prélèvements redondants.
- Les résultats FilmArray invalides.
- Les échantillons de LCR traités uniquement par méthodes conventionnelles.

5. Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé à partir des fiches de résultats de la PCR FilmArray M/E enregistrées sur le logiciel FilmArray de l'automate et des résultats de la cytologie et la culture du LCR enregistrés sur la base de données informatique du service de bactériologie des patients inclus dans l'étude.

Les données étaient recueillies sur une fiche d'exploitation réalisée à cet effet comportant les données suivantes :

- Identité du patient
  - Nom et prénom
  - Sexe
- Année de l'étude du prélèvement
- Service demandeur
- Analyse cytologique du LCR
- Résultats de la culture du LCR
  - Négative
  - Positive : à quel germe
- Résultats de la PCR multiplex (FilmArray)
  - Négative
  - Positive : à quel germe

6. Outils statistiques :

La saisie des textes et des données a été faite sur le logiciel Microsoft Word 2016 et celle des graphiques sur le logiciel Microsoft Excel 2016.

II. Méthodes : Analyse par PCR du LCR recueilli par ponction lombaire :

Les solutions de multiplexage complètes capables de détecter les agents pathogènes bactériens, viraux et fongiques en un seul test ont révolutionné la démarche diagnostique en infectiologie. En effet, FilmArray ® est une solution de PCR multiplexe qui permet la détection de divers pathogènes à partir de différents échantillons cliniques. Il en a découlé la mise en marché de différents panels :

- Le panel FilmArray® Respiratoire permettant l'analyse simultanée de 20 virus et bactéries à l'origine de maladies respiratoires, directement à partir d'écouvillons nasopharyngés.
- Le panel FilmArray® BCID qui permet d'identifier directement à partir d'une hémoculture positive, les 24 pathogènes les plus fréquemment responsables d'infections généralisées et 3 gènes de résistance aux antibiotiques.
- Le panel FilmArray ® Gastro-Intestinal identifiant les 22 causes les plus communes de diarrhées infectieuses, directement à partir d'un échantillon de selles.
- Et dansnotrecontexte,lepanel FilmArray®Méningite/Encéphalite permet l'identification directe, à partir d'un échantillon de liquide céphalo-rachidien, d'agents infectieux responsables de méningites et d'encéphalites.

Le test FilmArray M/E Panel consiste en une extraction automatisée d'acide nucléique, une transcription inverse, une amplification d'acide nucléique et une analyse des résultats en environ 1 h par cycle (c'est-à-dire par échantillon) et ce 24h/24 7J/7, avec seulement 2 minutes de

préparation, le tout dans un système fermé permettant la réduction du risque de contamination. Ce test, réalisable directement à partir d'un prélèvement de liquide céphalo-rachidien (LCR) de faible quantité (200 µl~5 gouttes) permet la détection simultanée de 14 cibles : bactéries, virus et levures (Figure I).

Virus	Bactéries	Levure
• Cytomégalovirus (CMV)	• *Escherichia coli K1*	• *Cryptococcus neoformans / gattii*
• Entérovirus	• *Haemophilus influenzae*	
• Virus herpès simplex 1 (HSV-1)	• *Listeria monocytogenes*	
• Virus herpès simplex 2 (HSV-2)	• *Neisseria meningitidis*	
• Herpèsvirus humain 6 (HHV-6)	• *Streptococcus agalactiae*	
• Paréchovirus humain	• *Streptococcus pneumoniae*	
• Virus varicelle-zona (VZV)		

Figure 1 : Les pathogènes détectés par le panel Méningite / Encéphalite FilmArray® (ME) [5].

Figure 2 : Automate FilmArray BioFire (30cm*20cm*40cm) du service de microbiologie- virologie et de biologie moléculaire de l'Hôpital Avicenne de Marrakech.

1. Prélèvement :

L'étude se fait sur des prélèvements de LCR réalisés par des ponctions lombaires.

En dehors de toute contre-indication, la ponction lombaire est effectuée dans l'espace interépineux de L3-L4, L4-L5 (Figure 3) ou de L5-S1.

En asepsie stricte et à l'aide d'un trocart adapté, on recueille 2 à 5 ml de LCR dans 3 tubes stériles sans anticoagulant (minimum 10 gouttes par tube) pour l'analyse biochimique, cytologique et microbiologique.

Les tubes bien fermés et étiquetés (portant l'identité du patient, la date, l'heure du prélèvement, et les renseignements cliniques) sont ensuite immédiatement acheminés au laboratoire et doivent être traités en urgence sans délai, à noter qu'il faut toujours conserver un tube de LCR à +4°C pour d'éventuelles analyses complémentaires.

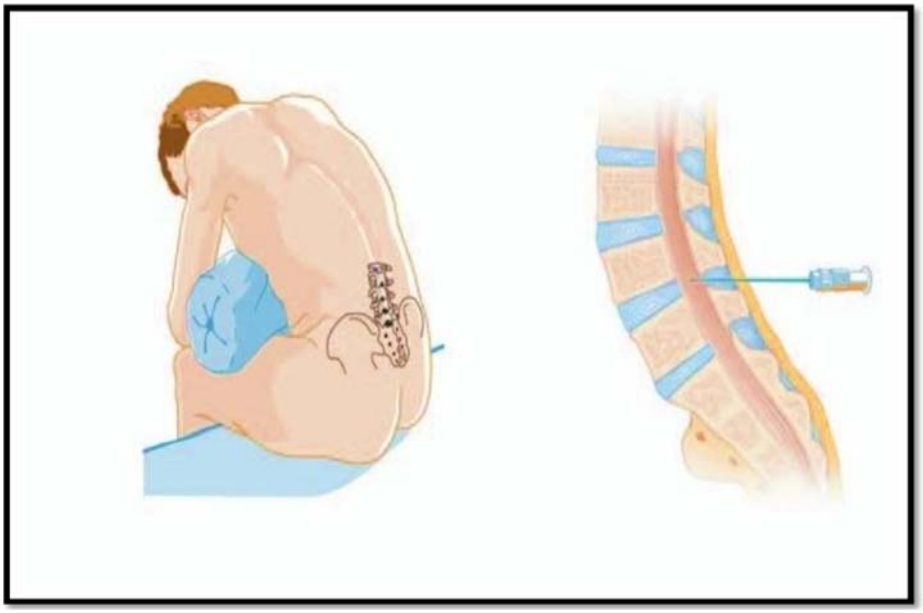


Figure 3 : Ponction lombaire chez le sujet conscient [6].

Figure 4 : Tubes stériles à LCR.

2. Préparation :

La cassette FilmArray® est un système fermé jetable qui contient l'ensemble des réactifs chimiques et enzymatiques nécessaires pour l'extraction, l'amplification et la détection d'acides nucléiques des agents pathogènes présents dans l'échantillon.

La partie rigide de la cassette est divisée en différentes cloisons cylindriques qui contiennent les réactifs et enzymes lyophilisés nécessaires pour l'analyse. La partie souple de la cassette contient plusieurs chambres de réactions qui permettent via l'action de l'automate l'extraction, l'amplification et la détection des acides nucléiques recherchés (Figure 5).

Avant l'analyse,l'utilisateur prépare la cassette en y injectant la solution d'hydratation et 200 µL d'échantillon combiné avec son tampon de lyse. Le temps de manipulation n'est que de 2 minutes.

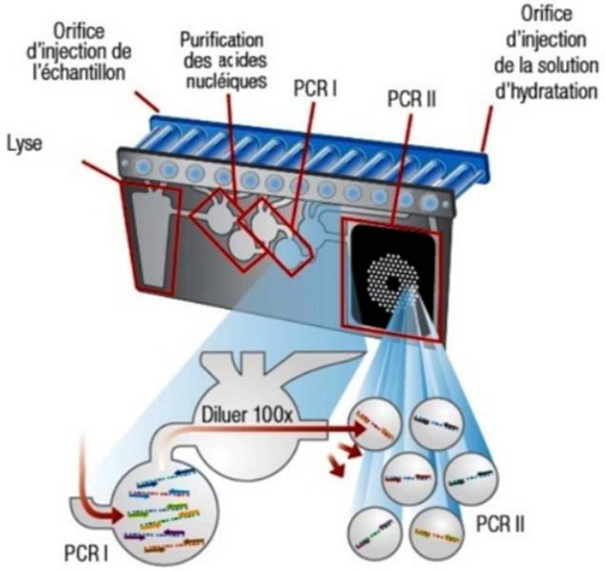


Figure 5 : Représentation schématique d'une cassette FilmArray [5].

La procédure se divise en 5 étapes principales (Figure 7) :

1. La cassette est retirée de son enveloppe sous vide et placée dans la station de chargement (Un portoir en plastique rigide ; Figure 6) et les tubes d'injection d'échantillon (tube rouge) et d'hydratation (tube bleu) sont placés dans le portoir.

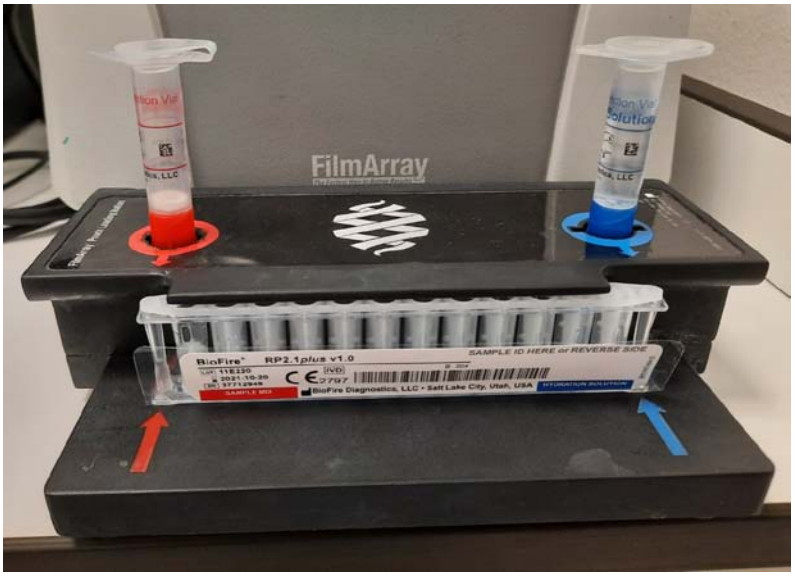


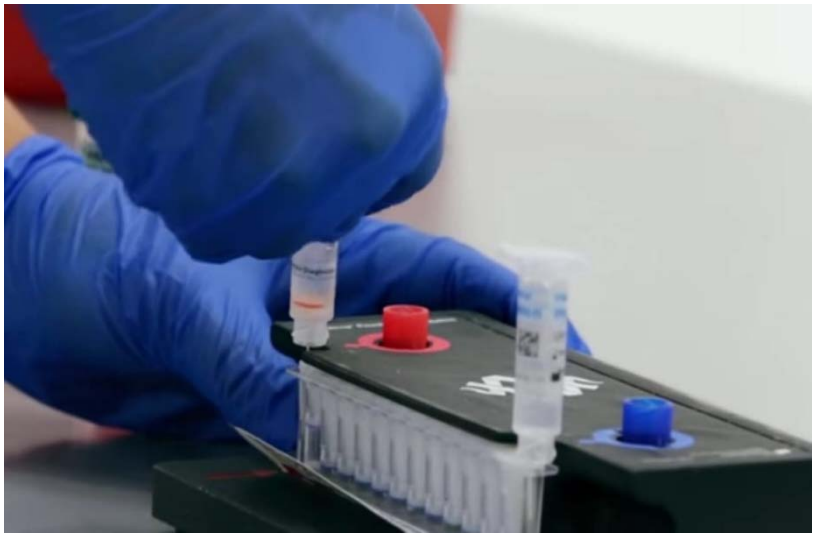
Figure 6 : Station de chargement de la cassette.

2. Les réactifs sont hydratés en injectant la solution d'hydratation dans la cassette au port d'injection à l'aide de l'aiguille du tube d'hydratation. Le portoir doit être utilisé pour dévisser le capuchon qui protège l'aiguille du tube d'hydratation.

3. L'échantillon doit ensuite être préparé. L'ampoule de tampon d'échantillon doit être pincée pour libérer ce dernier.

Une fois fait, le tube (rouge) est ouvert et une quantité donnée d'échantillon est ajoutée au tampon avec la pipette de transfert en plastique fournie. Le tube est refermé et le contenu est mélangé en inversant 3 fois le tube.

4. Le tube contenant l'échantillon est ensuite injecté dans l'orifice d'échantillon de la cassette. Pour ce, on doit dévisser le capuchon qui protège l'aiguille d'injection et insérer celle-ci dans le port d'injection d'échantillon.



5. La cassette est prête alors pour l'analyse automatisée : elle est placée dans l'automate FilmArray et le programme d'analyse est lancé.

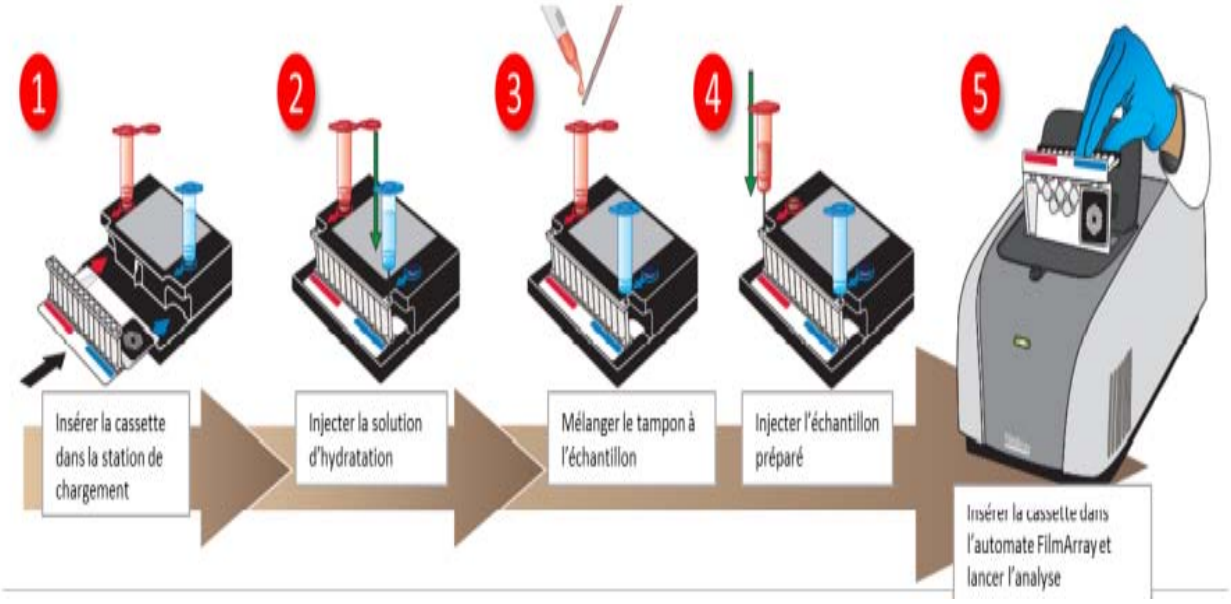


Figure 7 : Sommaire des étapes pour la détection d'agents pathogènes avec l'automate Biofire [7].

3. Principe :

Les processus qui se produisent pendant une exécution de FilmArray sont les suivants (Figure 8,9) :

3.1. Extraction et purification de l'acide nucléique :

Les acides nucléiques sont libérés des cellules par l'action combinée de tampons dénaturants, de billes de céramique et d'un batteur à billes. Une fois lysées, les cellules sont transférées dans un blister contenant des billes magnétiques qui se lie aux acides nucléiques libérés.

Après application d'un aimant et plusieurs lavages, les acides nucléiques sont élués et déplacés vers des sites de PCR pour amplification. Cette étape se produit dans les trois premières cloques de la cassette et dure environ dix minutes.

3.2. Amplification :

Les acides nucléiques alors transférés vers la chambre de PCR vont subir une transcription inverse pour convertir l'ARN viral en ADNc.

Une PCR nichée (Nested-PCR) est ensuite réalisée. Elle consiste en une première amplification multiplexe, puis les produits sont dilués afin de limiter le nombre d'amorces restantes. La mixture est ensuite complétée avec un mix réactionnel de PCR « frais » et aliquotés dans chaque puits de la puce, préalablement préchargés avec un nouveau couple d'amorces, afin de pouvoir réaliser la seconde étape de la PCR nichée. Ces amorces sont destinées pour s'hybrider à des régions contenues à l'intérieur des fragments issus de la première étape multiplexe de la PCR.

Cette seconde étape est quant à elle monoplexe, puisqu'un seul couple d'amorces spécifiques est contenu dans chaque puits. Ce type de PCR a pour but d'éliminer les amplifications non spécifiques que l'on peut rencontrer lors de PCR multiplexes classiques.

Au cours de la deuxième étape de la PCR, LCGreen® Plus, un colorant fluorescent intercalant l'ADN, est incorporé dans l'ADN au fur et à mesure de son amplification.

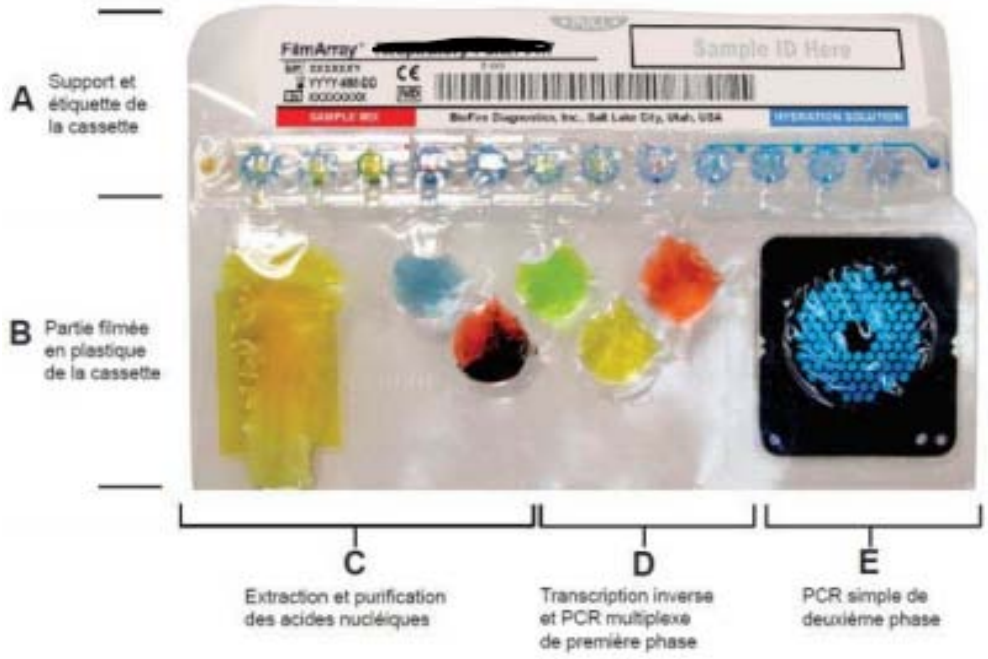


Figure 8: Cassette montrant le siège de chaque étape.

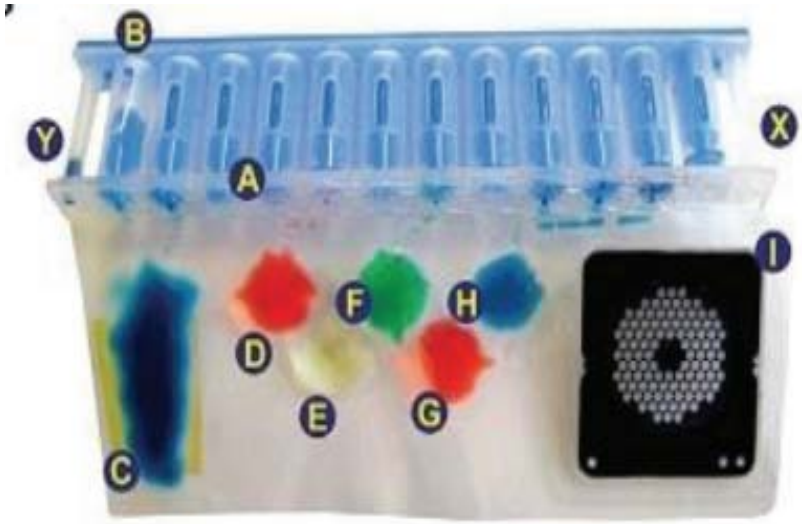


Figure 9 : Cassette remplie avec différents colorants afin de matérialiser tous les compartiments (A :réservoir d'injection, B :piston,C :chambre de lyse, D à H :chambres réactionnelles,I :puits de la puce,Y :port d'injection,X :port d'hydratation).

3.3. Détection :

Après la 2ème étape de la PCR, la température est lentement augmentée et la fluorescence dans chaque puits du réseau est surveillée et analysée pour générer une courbe de fusion de l'ADN du produit amplifié ; cette courbe est la base sur laquelle sont déterminées les réactions positives.

Chaque cible est exécutée en triple, dans trois puits distincts du micro réseau. La courbe de fusion de chaque répliquât individuel pour chaque cible est mesurée après amplification, et une réaction positive est déterminée si la forme et le pic de la courbe de fusion se situent dans des plages préétablies.

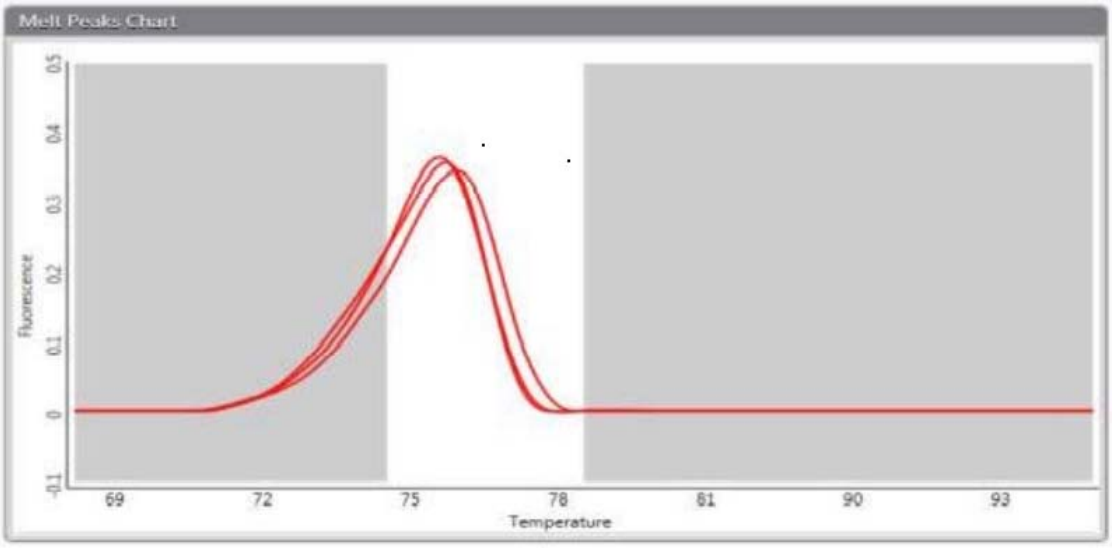


Figure 10 :Courbes de fusion positives.

3.4. Contrôle de qualité :

Le contrôle de l'instrument est effectué automatiquement par le logiciel FilmArray ®. Chaque cassette FilmArray contient deux contrôles internes :

1-un contrôle de processus ARN qui cible un transcrit d'ARN de la levure *Schizosaccharomyces pombe* (lyophilisé dans le sachet et réhydraté lors de l'ajout de l'échantillon, qui a été réalisé à travers toutes les étapes du processus de test).

2-un PCR2 contrôle qui détecte une cible d'ADN séchée dans les puits de la matrice (ce qui garantit que la PCR de deuxième étape est réussie). Les exécutions du FilmArray M/E Panel sont considérées comme valides si l'analyse se termine normalement et les deux contrôles internes sont réussis.

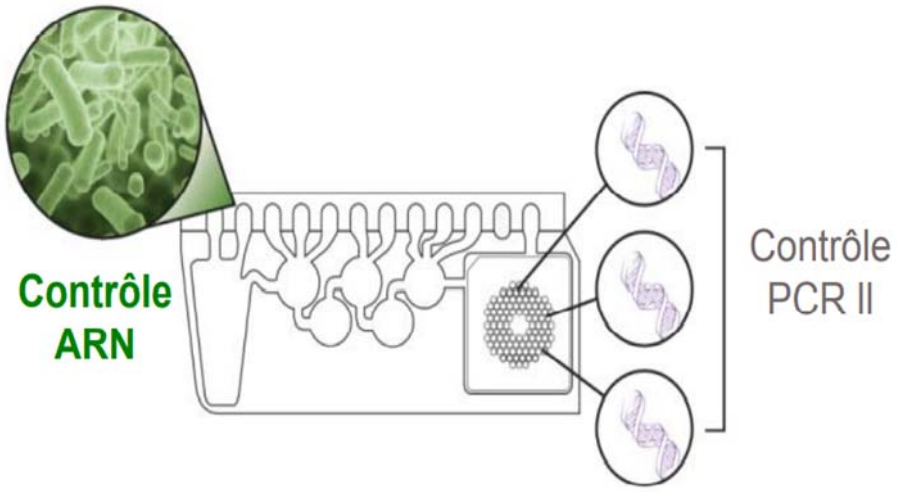


Figure 11 : Schéma montrant les contrôles intégrés du système FilmArray.

3.5. Interprétation :

Le logiciel FilmArray effectue une analyse automatisée des résultats avec chaque cible dans une analyse valide signalée comme « détectée » ou « non détectée ».Si l'un des contrôles internes échoue, le logiciel fournit automatiquement un résultat « invalide » pour tous les analytes du panel.

Ainsi, le logiciel FilmArray fournit un rapport de test simple à comprendre (Figure 12) en une heure ; et la traçabilité des échantillons et des cassettes FilmArray est totale.

FilmArray
Meningitis / Encephalitis (ME) Panel - IVD

BIOFIRE
A BIOMÉRIEUX COMPANY
www.BioFireDx.com

Run Summary

Sample ID:	[redacted]	**Run Date:**	30 Sep 2019 12:09 PM
Detected:	Enterovirus	**Controls:**	Passed

Result Summary

Bacteria	
Not Detected	*Escherichia coli* K1
Not Detected	*Haemophilus influenzae*
Not Detected	*Listeria monocytogenes*
Not Detected	*Neisseria meningitidis*
Not Detected	*Streptococcus agalactiae*
Not Detected	*Streptococcus pneumoniae*
Viruses	
Not Detected	Cytomegalovirus
✓ Detected	Enterovirus
Not Detected	Herpes simplex virus 1
Not Detected	Herpes simplex virus 2
Not Detected	Human herpesvirus 6
Not Detected	Human parechovirus
Not Detected	Varicella zoster virus
Yeast	
Not Detected	*Cryptococcus neoformans/gattii*

Run Details

Pouch:	ME Panel v1.4	**Protocol:**	CSF v3.0
Run Status:	Completed	**Operator:**	[redacted]
Serial No.:	16699636	**Instrument:**	2FA03399
Lot No.:	167718		

Figure 12 : Exemple de résultat FilmArray M/E.

RÉSULTATS

I. Caractéristiques épidémiologiques des méningites :

1. Répartition selon les services demandeurs :

Les échantillons documentés durant la période de l'étude provenaient majoritairement des patients hospitalisés (91.5%) contre (8.5%) des prélèvements externes.

Sur les 105 patients hospitalisés pour suspicion de méningite :

- 34% provenaient des urgences.
- 29 % de la réanimation.
- 17% de la médecine interne.
- 12.5% de la neurologie.
- et 7.5% de la neurochirurgie.

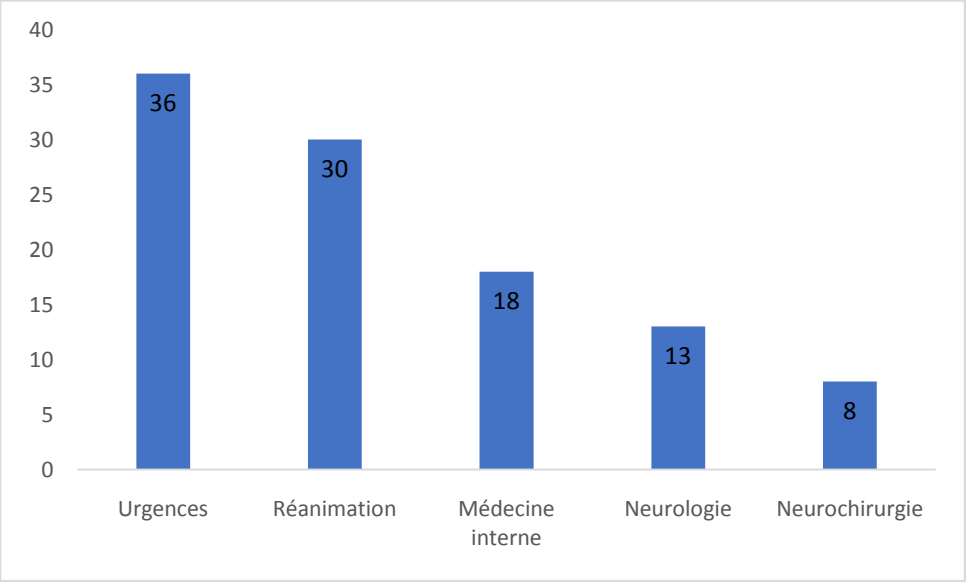


Figure 13 : Répartition des échantillons selon les services demandeurs.

2. Répartition selon le sexe :

Sur les 115 patients inclus dans l'étude :

- 75 étaient de sexe masculin (65%).
- 40 étaient de sexe féminin (35%).
- Le sexe ratio H/F était de 1.87.

On a noté alors une prédominance masculine dans notre série.

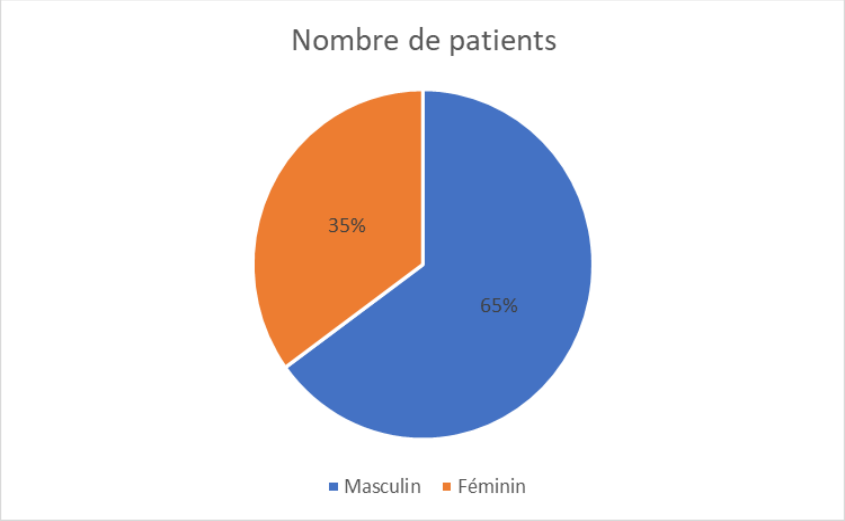


Figure 14 : Répartition des échantillons selon le sexe des patients.

3. Fréquence selon les années :

Au laboratoire de microbiologie de l'HMA de Marrakech, 37 échantillons ont été traités par PCR Multiplex type FilmArray M/E Panel en 2018 (32.5 % des prélèvements étudiés),42 en 2019 (36.5 %) et 36 en 2020 (31 %).

Tableau I : Répartition des échantillons selon l'année.

Année	Nombre d'échantillons
2018	37
2019	42
2020	36

II. Evaluation des performances diagnostiques du Panel Méningite/Encéphalite FilmArray ® :

1. Taux de positivité total :

Parmi les 115 échantillons reçus au laboratoire de microbiologie durant la période d'étude, le panel FilmArray M/E a détecté au moins un agent pathogène dans 26 échantillons, soit un taux de positivité de 22.6 %.

Tableau II : Résultats des échantillons analysés par FilmArray.

Échantillons	Nombre
Positif	26
Négatif	89

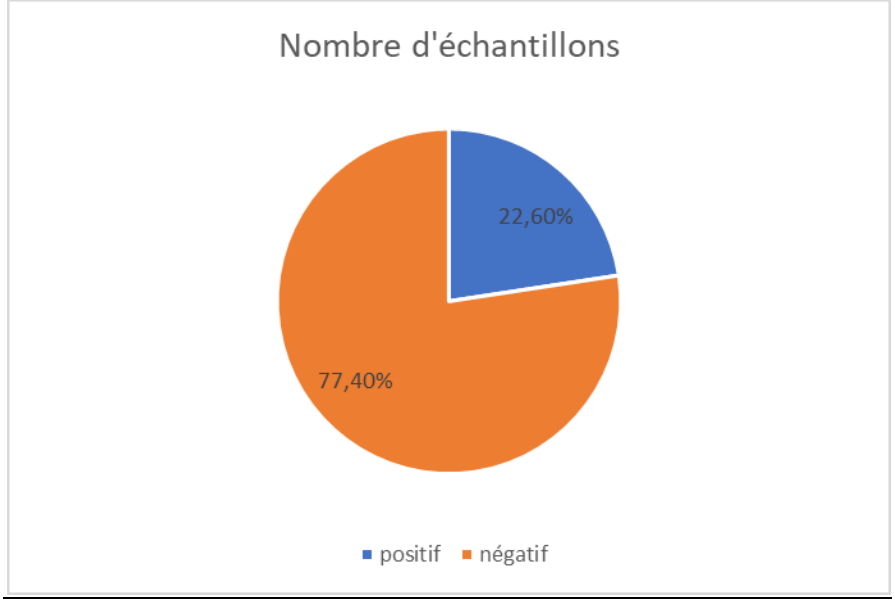


Figure 15 :Taux de positivité par FilmArray des échantillons analysés.

2. Détection de co-infections :

L'analyse des échantillons par le panel M/E FilmArray® a mis en évidence deux agents pathogènes (*CMV et Cryptococcus neoformans/gattii)* dans un échantillon sur 26 ; soit un taux de co-infection de 3.8 %.

Tableau III : Nombre des mono et co-infections détectées par rapport aux échantillons négatifs.

Résultat	Nombre
Négatif	89
Mono-infection	25
Co-infection	01

3. Totalité des pathogènes détectés :

Un total de 27 pathogènes a été détecté dans notre étude, les entérovirus étant le groupe de pathogènes le plus détecté.

Tableau IV : Les pathogènes détectés par FilmArray avec leurs taux de positivité.

Pathogène	Nombre de positif	Taux de positivité
Cytomégalovirus	3	11 %
Cryptococcus neoformans/gattii	1	3.7 %
Virus de l'Herpès Simplex 1	2	7.5 %
Streptococcus pneumoniae	4	15 %
Haemophilus influenzae	3	11 %
Entérovirus	7	26 %
Streptococcus agalactiae	1	3.7 %
E. coli K1	1	3.7 %
Neisseria meningitidis	3	11 %
Virus varicelle-zona	1	3.7 %
Herpès virus humain 6	1	3.7 %

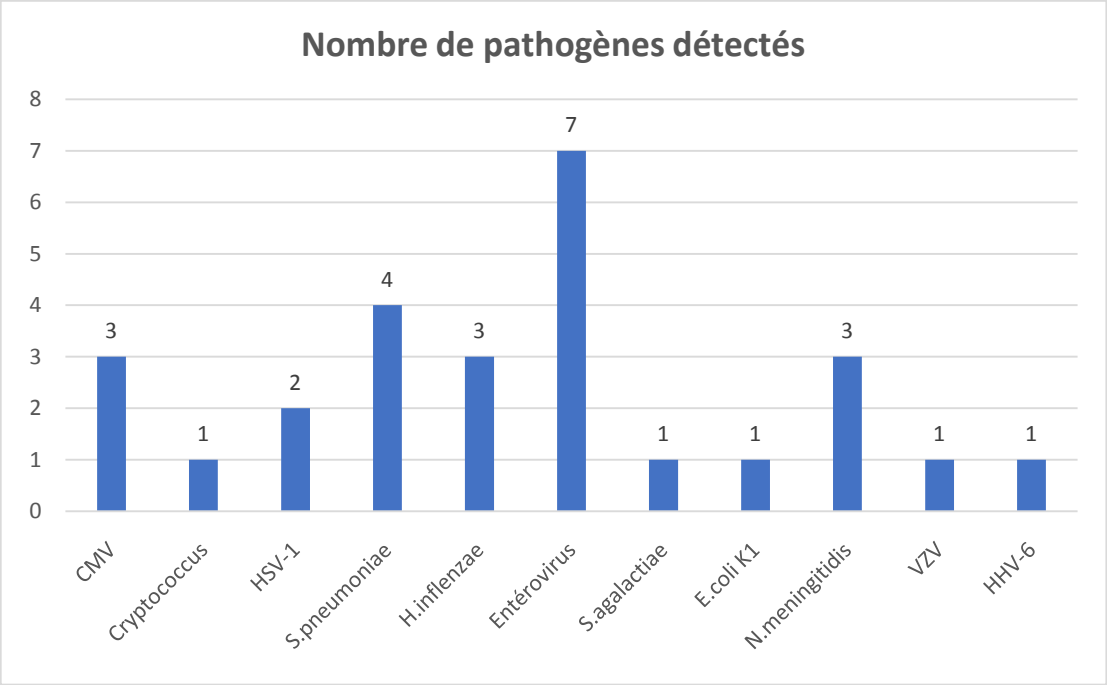


Figure 16 : Pathogènes détectés par FilmArray.

4. Répartition selon les germes en cause des méningites :

a) Répartition selon l'agent pathogène :

Les agents infectieux incriminés dans les méningites incluses dans notre étude étaient prédominés par les virus (52 %), suivis des bactéries (44%) ; les levures sont nettement minoritaires réalisant 4% d'échantillons positifs.

Tableau V: Répartition des méningites infectieuses selon le germe causal.

Type de germe	Nombre détecté
Virus	14
Bactérie	12
Levure	1

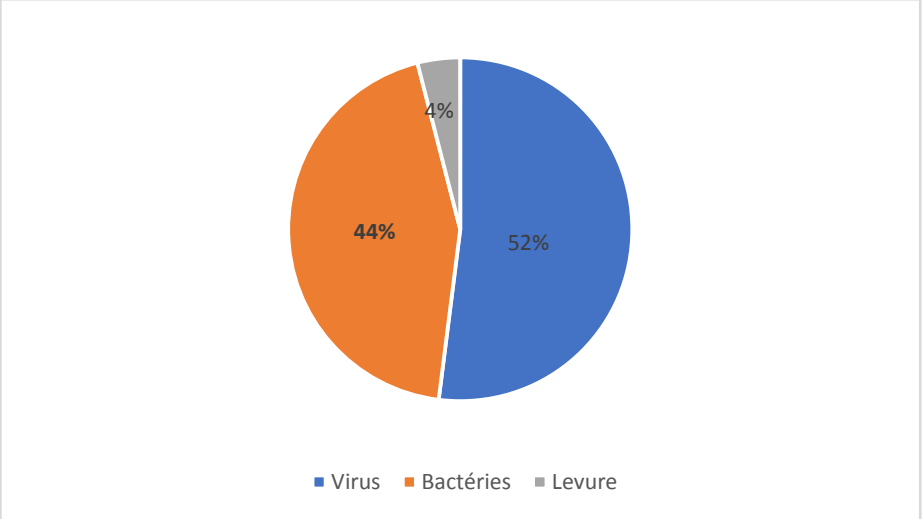


Figure 17 : Répartition des méningites microbiennes selon l'agent causal.

b) Répartition des méningites virales :

Dans notre série, le virus le plus fréquent était le groupe des *entérovirus* avec un taux de positivité de 26 %, suivi du *cytomégalovirus* avec un taux de 11%, puis le *virus Herpès Simplex* 1 avec un taux de 7.5%, enfin *l'Herpès virus humain 6*et le *virus Varicelle-Zona* avec un taux de 3.7 % pour chacun.

Nous avons noté l'absence du *virus Herpès simplex 2* et du *paréchovirus humain*.

Tableau VI : Nombre de détection de chaque virus.

Virus	Nombre détecté
Entérovirus	7
CMV	3
HSV 1	2
VZV	1
HHV-6	1

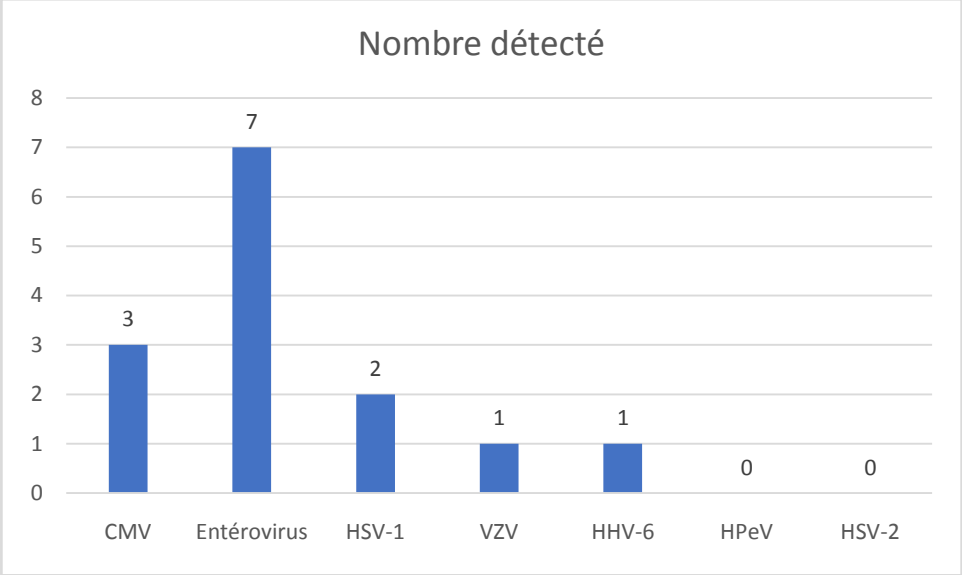


Figure 18 : Nombre de chaque virus détecté par FilmArray ®.

c) Répartition des méningites bactériennes :

Le pneumocoque étaiten tête des bactéries incriminées dans les méningites, avec un taux de positivité de 15 %, suivi au 2ème rang de l'*Haemophilus influenzae* et du méningocoque avec un taux de positivité commun de 11 % ; tandis que le *Streptococcus Agaclatiae* et l'*E. Coli K1* occupaient le 3ème rang avec un taux de positivité de 3.7% pour chacun.

On a noté l'absence de détection du *Listeria monocytogenes* dans notre série d'échantillons durant la période de l'étude.

Tableau VII: Nombre de détection de chaque bactérie.

Bactérie	Nombre détecté
Streptococcus pneumoniae	4
Neisseria meningitidis	3
Haemophilus influenzae	3
Streptococcus agalactiae	1
E. Coli K1	1

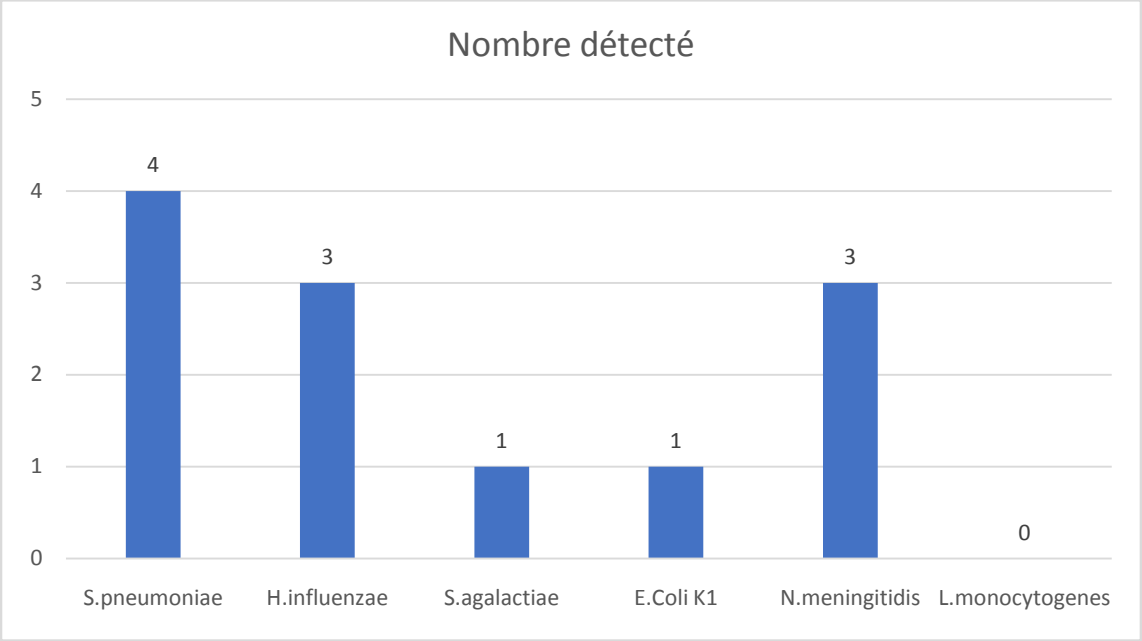


Figure 19 : Nombre de chaque bactérie détectée par FilmArray®.

d) Répartition des méningites fongiques :

Sur les 26 prélèvements avérés positifs par le panel FilmArray M/E, le *Cryptococcus neoformans/gattii* était responsable d'un seul cas de méningite infectieuse.

III. Analyse cytologique des échantillons testés positifs par le panel FilmArray M/E :

Nous avons noté l'absence de pléiocytose dans 3 échantillons des 26 méningites diagnostiquées par PCR Multiplex type FilmArray soit un taux de 11.5 %.

Ces prélèvements acellulaires étaient positifs aux bactéries dans 2 cas : 1 au *Streptococcus Agalactiae* et l'autre à l'*Haemophilus Influenzae* ; le prélèvement restant était positif à l'*Entérovirus*.

IV. Pathogènes détectés par culture :

1. Taux de positivité total :

Dans notre série, 6 agents pathogènes ont été détectés par culture,soit un taux de positivité total de 5.2 %.

Le pneumocoque était le germe le plus détecté, réalisant 50 % des bactéries détectées par culture.

Les autres germes détectés étaient : l'*Acinetobacter Baumannii*, le *staphylococcus aureus* et le *Klebsiella Pneumoniae* : bactéries non incluses dans le panel FilmArray ® Méningite/Encéphalite.

Tableau VIII : Nombre de pathogènes détectés par culture.

Pathogène	Nombre détecté
Streptococcus pneumoniae	3
Acinetobacter Baumannii	1
Staphylococcus aureus	1
Klebsiella Pneumoniae	1

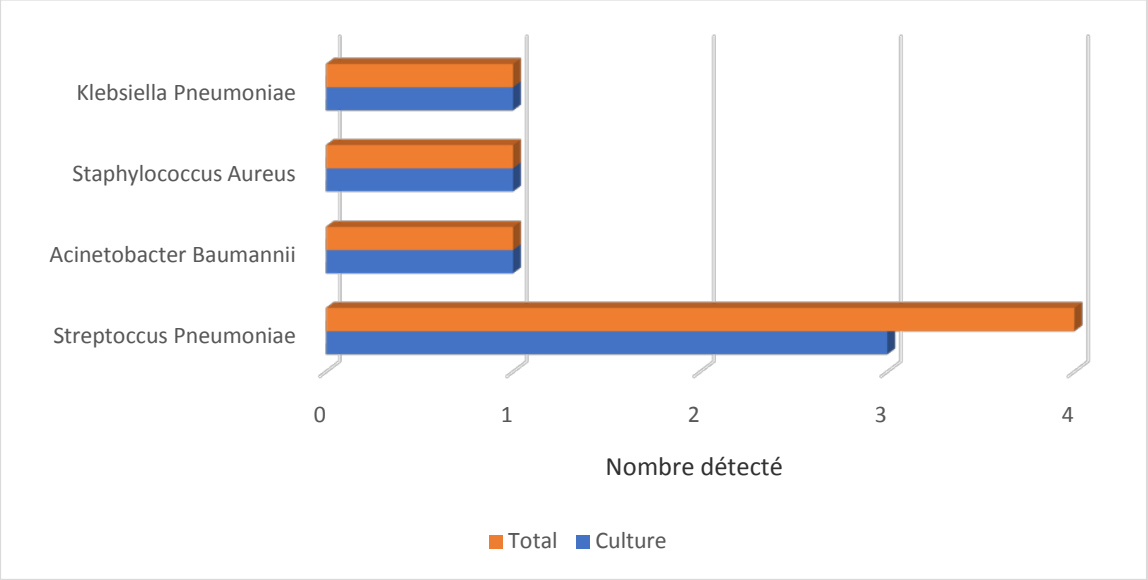


Figure 20 : Pathogènes détectés par culture.

2. Résultats de l'antibiogramme :

On a testé la sensibilité de chacune des souches bactériennes identifiées vis-à-vis de différents antibiotiques sélectionnés en se référant au comité de l'antibiogramme de l'association française et européenne de microbiologie (CASFM/EUCAST).

- Sur les 3 pneumocoques détectés, 2 pneumocoques étaient sensibles à tous les antibiotiques testés y compris toutes les bêtalactamines, alors qu'un seul présentait une résistance à la pénicilline G et à l'oxacilline.
- L'*Acinetobacter baumannii* isolé était résistant aux aminosides et aux quinolones mais sensible à l'imipenème.
- Le seul isolat de *Klebsiella Pneumoniae* était sensible seulement à l'amikacine et à la céfoxitine.
- Le *staphylococcus aureus* était résistant à la méticilline et à la céfoxitine mais sensible à la vancomycine, la linézolide et à la teicoplanine.

3. Comparaison et concordance avec le panel M/E FilmArray :

La PCR multiplex type FilmArray a pu détecter le *cytomégalovirus* sur l'échantillon révélé positif à l'*Acinetobacter Baumannii* par culture.

Tableau IX : Résultats de la PCR multiplex sur les échantillons positifs sur la culture.

Nombre d'échantillon	Pathogène détecté par culture	Résultat du FilmArray sur le même prélèvement
3	*S. Pneumoniae*	*S. Pneumoniae*
1	*Acinetobacter Baumannii*	*Cytomégalovirus*
1	*Staphylococcus aureus*	Négatif
1	*Klebsiella Pneumoniae*	Négatif

En termes de concordance entre la culture et le FilmArray, nous avons obtenu un taux de 98.6 % pour le pneumocoque.

Tableau X : Concordance du FilmArray avec la culture conventionnelle dans la détection des bactéries.

Bactérie détectée	Culture (total :71 prélèvements)	FilmArray	Taux de concordance culture/FilmArray
Pneumocoque	3 (4.2 %)	4 (5.6 %)	98.6 %

V. Utilisation de la PCR Multiplex type FilmArray sur des prélèvements testés négatifs par la culture conventionnelle :

Le FilmArray a permis le diagnostic de 23 méningites infectieuses dont la culture conventionnelle est négative.

Tableau XI : Prélèvements négatifs par culture détectés par FilmArray.

Nombre de prélèvements	Culture	PCR Multiplex type FilmArray
1	Négative	*CMV/cryptococcus*
2	Négative	*CMV*
2	Négative	*HSV 1*
3	Négative	*H. Influenzae*
1	Négative	*S. Pneumoniae*
1	Négative	*S. Agalactiae*
7	Négative	*Entérovirus*
1	Négative	*E. Coli K1*
3	Négative	*N. meningitidis*
1	Négative	*VZV*
1	Négative	*HHV-6*

VI. Délai de rendu des résultats :

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

- Le délai d'envoi du prélèvement par le service (30 minutes en moyenne) ;
- L'enregistrement de l'analyse (5 minutes) ;
- La phase pré-analytique (préparation de l'échantillon, de la cassette) (3 minutes) ;

- La phase analytique (analyse par le système FilmArray®) (1 heure) ;
- Laphase post-analytique (communication du résultat, validations techniques et biologiques) (3 Heures 22 minutes).

Dans notre série, le délai médian de rendu des résultats mesuré était de : 5h pour le panel Méningite/Encéphalite FilmArray®.

DISCUSSION

I. Épidémiologie et étiologies :

1. Méningite bactérienne [8] :

Les méningites d'origine bactérienne sont graves car elles évoluent rapidement et sont associées à un important risque de mortalité. Leur étiologie varie avec l'âge et lagéographie.

Trois bactéries sont responsables de la plupart des méningites bactériennes : leméningocoque (*Neisseria meningitidis*), *Haemophilus influenzae type b* et le pneumocoque *(Streptococcus pneumoniae).*

- **Méningite à méningocoque (Diplocoque Gram négatif) :**

On a recensé au moins 12 sérogroupes de *N. meningitidis* : A, B, C, D, X, Y, Z, W135, 29E, H, I, K, L, chacun étant divisé en sérotypes, sous-types et clones. Près de 90% des infections sont provoquées par les sérotypes (A, B, C et W135) responsables d'épidémies.

La pathogénicité, l'immunogénicité et le potentiel épidémique varient d'un sérogroupe à l'autre et c'est pourquoi l'identification du sérogroupe responsable d'un cas sporadique est capitale pour enrayer une éventuelle épidémie.

Les épidémies touchent fréquemment les populations vivant dans la "ceinture de la méningite" des régions semi-désertiques de l'Afrique subsaharienne, ainsi que dans d'autres pays en développement. Dans les pays développés, des cas sporadiques surviennent de façon épisodique sans caractère véritablement épidémique. Lorsqu'un individu est atteint, des mesures de prophylaxie pour l'entourage du malade sont aussitôt mises en œuvre, pour prévenir tout cas secondaire.

On estime qu'entre 10 et 25 % des gens sont porteurs de *N. meningitidis* en temps normal, mais bien évidemment le taux de portage peut être beaucoup plus important en cas d'épidémie.

La peur que suscitent les infections à méningocoques est justifiée par leur taux élevé de mortalité (entre 5 et 10% même lorsque l'on diagnostique la maladie très tôt et qu'un traitement approprié est institué) et par leur potentiel épidémique.

- **Méningite à pneumocoque (Diplocoque Gram positif généralement capsulé)**

La méningite à pneumocoque concerne toutes les classes d'âge, mais la gravité des infections est plus élevée aux extrêmes de la vie. Elle est associée à une mortalité élevée en particulier chez le nourrisson et la personne âgée. Le poids des infections causées par cet agent pathogène est considérable que ce soit dans les pays en développement ou dans les pays industrialisés. La présence d'une infection à VIH ou d'une autre affection s'accompagnant d'un déficit immunitaire augmente fortement la probabilité de contracter une pneumococcie.

- **Méningite à Haemophilus influenzae de type b (Hib) :**

Haemophilus influenzae type b (Hib) est un coccobacille à Gram négatif qui n'est nocif que pour l'Homme. Les manifestations les plus importantes de l'infection à Hib à savoir les pneumopathies, méningites et autres pathologies invasives, s'observent principalement chez les enfants âgés de moins de 2 ans, en particulier chez les nourrissons.

Les vaccins constituent un instrument de santé publique capable de prévenir la plupart des cas de maladie grave à Hib. L'efficacité des vaccins conjugués anti-Hib contre les pathologies invasives a été clairement mise en évidence dans toutes les régions du monde -notamment au Maroc-où de tels vaccins font désormais partie des programmes de vaccination infantiles systématiques.

Sur le plan national, les méningites bactériennes communautaires sévissent à l'état endémo-sporadique avec émergence de temps à autres de micro-foyers épidémiques de méningite méningococcique dominée par le sérogroupe B. Le taux de létalité varie selon le type de méningite : en moyenne de 8 à 12% par an [9].

Sur le plan mondial, l'incidence de la méningite bactérienne dans les pays occidentaux (Finlande, Pays-Bas et États-Unis) a progressivement diminué au cours des 10 à 20 dernières années : de 3 à 4% par an pour atteindre 0,7 à 0,9 pour 100 000 par an [10].

En France, l'incidence des méningites était de 2,5/100 000 habitants en 2002 et de 2,23/100 000 habitants en 2006 tout âge et tous germes confondus. Chez l'enfant, les incidences sont beaucoup plus élevées que chez l'adulte : 44/100 000 chez les enfants de moins d'un an et 6,9/100 000 chez les un à quatre ans [11].

Dans les pays africains (Burkina Faso et Malawi), les taux d'incidence sont encore nettement plus élevés, de 10 à 40 pour 100 000 personnes par an [10].

2. Méningite virale :

Les virus sont la cause la plus fréquente de méningite aigue [11], mais il est difficile d'avancer des données épidémiologiques précises, compte tenu de l'absence de déclaration obligatoire et d'une sous-estimation en rapport avec leur bénignité.

Au Royaume-Uni, une étude a rapporté une incidence annuelle estimée de la méningite virale chez les adultes à 2,73 pour 100 000 [12]. Cependant, le taux d'hospitalisation de méningite virale chez les personnes âgées de moins de 15 ans était de 13,5 pour 100 000, avec le même taux chez les nourrissons [13].

Dans les pays du Conseil de coopération du Golfe, les données sont limitées ; cependant, une étude récente au Qatar a révélé que la méningite virale est la forme la plus courante d'infection du SNC, l'entérovirus étant la cause la plus fréquente [14].

Les virus en cause les plus fréquents sont :

- **Entérovirus :**

C'est la première cause virale de méningite aigue, puisqu'elle représente environ 80 % des cas où un pathogène est isolé. Ces virus se retrouvent dans le monde entier et atteignent plus

particulièrement les petits enfants. Il s'agit essentiellement d'*Echovirus* (sérotypes 3,4,5,6,7,9,11,21,30) et de virus de *Coxsackie* (sérotypes B1, B2, B3, B5, A9) [15].

- **Virus du groupe Herpès** :

Il s'agit des *virus herpès simplex 1 et 2*, du *cytomégalovirus*, du *virus Epstein-Barr*, du *virus varicelle-zona* et du *virus Herpès-6*. Les virus de ce groupe sont impliqués dans 0.5 % à 3% des méningites non bactériennes [15]. La méningite aigue à *CMV* ou à *EBV* est le plus souvent associée à un syndrome mononucléosique. Les *virus herpès simplex* et *EBV* peuvent être impliqués dans certains cas de méningites récurrentes, également appelées méningites récurrentes de Mollaret [16].

Le virus *HHV-6* est identifié par PCR, cependant la positivité de cette dernière n'implique pas obligatoirement sa responsabilité dans l'épisode aigu. Il peut s'agir de l'expression d'une intégration génomique propre à ce virus [17]. L'importance de la charge virale serait discriminante, les valeurs les plus élevées correspondant à une intégration génomique et non à une pathologie [18].

On a noté que la méningite aigue virale est concomitante de la primo-infection par le VIH dans environ : 24 % des cas, témoignant de la diffusion générale du VIH [19].

3. Méningite cryptococcique :

La cryptococcose est une affection fongique cosmopolite grave, due à une levure encapsulée *Cryptococcus neoformans*. Sa gravité est liée à son tropisme pour le système nerveux central [20].

L'incidence de cette infection a considérablement augmenté au cours des 20 dernières années en raison de l'épidémie de VIH et de l'utilisation croissante des thérapies immunosuppressives [21].

La méningite à cryptocoques est une infection opportuniste courante et une maladie définissant le sida chez les patients atteints del'infection à VIH à un stade avancé, en particulier en Asie du Sud-Est et en Afrique australe et orientale [22,23]. La méningite à cryptocoques survient également chez des patients présentant d'autres formes d'immunosuppression et chez des individus apparemment immunocompétents.

Dans les régions d'Afrique subsaharienne où la prévalence du VIH est la plus élevée, la méningite cryptococcique est désormais la principale cause de méningite communautaire, devant *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis* [24,25].

II. Rappel physiopathologique :

1. Méningite bactérienne [26] :

Colonisation muqueuse et passage dans le LCR

Pour développer une méningite purulente, la bactérie doit être capable d'envahir le LCR, de s'y multiplier et d'y produire une inflammation. La première étape est la colonisation de la muqueuse de l'oropharynx par des bactéries qui deviennent, dans certaines circonstances encore méconnues, invasives (essentiellement pneumocoque, méningocoque et Hæmophilus). L'invasion du LCR est alors possible selon deux mécanismes très différents :

- soit une bactériémie, favorisée par l'encapsulation qui permet aux bactéries d'échapper au complément. Les méninges sont alors ensemencées par voie hématogène et le LCR est envahi, après avoir franchi la barrière hémato-méningée, soit directement au niveau de l'endothélium des capillaires méningés, soit par franchissement au niveau des plexus choroïdes. Dans les deux cas, cela fait suite à une phase d'adhésion à l'épithélium par des antigènes spécifiques. C'est le cas des méningites à méningocoque*, Listeria, Haemophilus* et de quelques pneumocoques.

- soit une invasion par contiguïté directe, favorisée par une brèche anatomique (constitutive ou post-traumatique) et/ou une infection de voisinage (mastoïdite, sinusite). C'est le mécanisme préférentiel des méningites à pneumocoque.

Inflammation méningée et altération de la barrière hématoencéphalique

Une fois dans le LCR, les bactéries s'y multiplient facilement, compte tenu de la faiblesse des mécanismes de défense (concentrations faibles d'immunoglobulines et de complément). Sous l'influence de divers facteurs de virulence bactériens (lipopolysaccharide, peptidoglycane, acide techoïque), les macrophages des méninges synthétisent in situ des cytokines, IL-1 et TNF mais aussi IL-6 et IL-8. Ces cytokines induisent l'expression de plusieurs adhésines à la surface des polynucléaires neutrophiles et des cellules endothéliales des veinules méningées, ce qui entraîne l'adhérence des polynucléaires aux cellules endothéliales, puis l'afflux des polynucléaires dans le LCR.

La barrière hématoencéphalique est alors altérée selon plusieurs mécanismes : diminution de son étanchéité (médiée surtout par l'IL-1 en synergie avec le TNF), par l'ouverture des jonctions serrées des capillaires cérébraux, libération par les polynucléaires activés in situ par les cytokines de plusieurs médiateurs (notamment radicaux libres).

La perméabilité augmentée de la barrière hématoencéphalique permet une exsudation d'albumine responsable de l'hyperprotéinorachie observée en clinique, et favorise l'afflux de cellules de l'inflammation qui vont contribuer à majorer la réaction inflammatoire (risque d'œdème cérébral), mais aussi favoriser la diffusion des antibiotiques dans le LCR.

Les événements qui surviennent ultérieurement sont la conséquence de l'afflux des polynucléaires et des altérations de la barrière hématoencéphalique.

L'hypertension intracrânienne est en relation directe avec l'œdème cérébral, mais peut aussi compliquer une hydrocéphalie et/ou une augmentation du débit sanguin cérébral.

L'œdème cérébral est plurifactoriel : réaction vasogénique (altération de la barrière hématoencéphalique), cytotoxicité (substances et médiateurs synthétisés par les bactéries et les polynucléaires neutrophiles), diffusion interstitielle (par défaut de résorption du LCR au niveau des villosités arachnoïdiennes pouvant conduire à une hydrocéphalie).

Enfin, l'inflammation méningée peut aboutir à de profondes altérations vasculaires sur les vaisseaux méningés, réalisant une vascularite qui participe à l'anoxie cérébrale et aux altérations du débit sanguin cérébral.

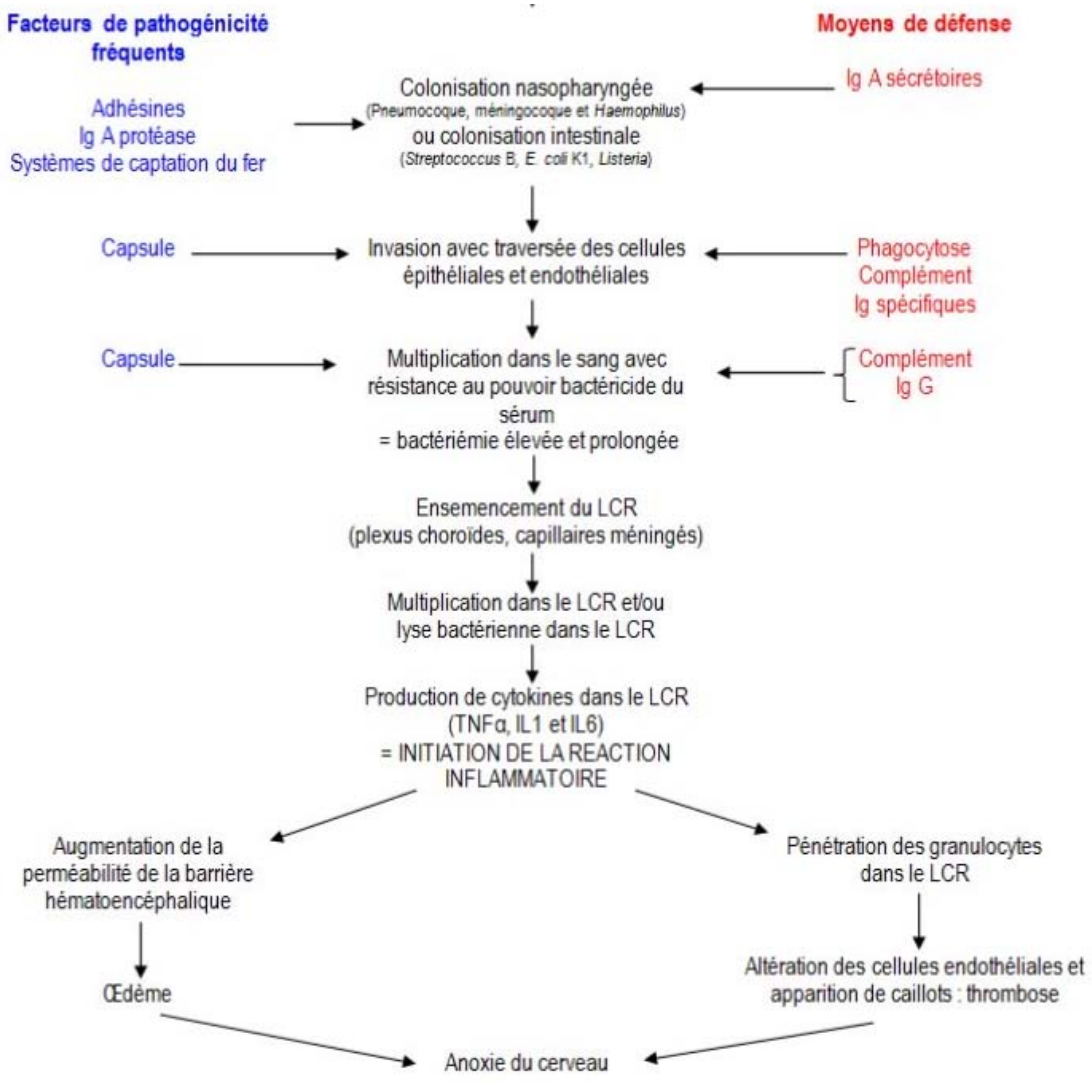


Figure 21 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie des méningites bactériennes.

2. Méningite virale [27] :

- **Phase initiale de l'infection**

Le virus colonise tout d'abord une des muqueuses de l'organisme, en fonction de son tropisme (par exemple muqueuse oro-digestive pour les entérovirus). S'il réussit ensuite à échapper aux mécanismes locaux de défense (mécaniques, chimiques, macrophages, immunoglobulines de type Ig A sécrétoires), il peut alors se répliquer localement au niveau de la porte d'entrée, dans les cellules de la muqueuse, dans les capillaires lymphatiques et dans les cellules endothéliales alentour.

- **Invasion du système nerveux central**

Le virus dissémine ensuite par voie sanguine (phase de virémie) et envahit le parenchyme cérébral en traversant la barrière hémato-méningée par divers mécanismes : infection des cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux, infection des cellules de la glie, traversée de la barrière hémato-méningée dans un leucocyte qui protège ainsi le virus du système immunitaire, infection des cellules épithéliales des plexus choroïdes. Certains virus (Herpès simplex, rage) peuvent atteindre le parenchyme cérébral en remontant les trajets nerveux.

- **Dissémination au sein du système nerveux**

Les virus pénètrent dans l'espace sous-arachnoïdien, via les plexus choroïdes, puis disséminent dans le LCR en infectant les cellules méningées et épendymaires, puis peuvent envahir les cellules cérébrales par contiguïté. Il existe d'autres mécanismes d'invasion du parenchyme cérébral : dissémination extracellulaire entre les cellules cérébrales, transport le long des ramifications axonales ou dendritiques, transport dans les cellules inflammatoires. En réponse au développement viral, l'organisme développe une réponse immunitaire et inflammatoire spécifique, essentiellement médiée par les lymphocytes T (immunité cellulaire prédominante). Il en découle la synthèse de différentes cytokines avec une chronologie variable. Après le développement de la réponse inflammatoire au sein du LCR, les altérations de la

barrière hémato-encéphalique permettent un afflux d'immunoglobulines et de protéines sériques, ainsi qu'une synthèse locale d'immunoglobulines spécifiques du fait de l'afflux de lymphocytes B. Une réaction immunitaire normale permet la guérison. En revanche, c'est en cas de déficit immunitaire que peuvent se développer des infections virales chroniques.

3. Méningite cryptococcique [28] :

- **Mode de contamination et dissémination**

Il existe un consensus sur la notion d'une porte d'entrée habituellement pulmonaire. La porte d'entrée cutanée est possible après une inoculation directe, mais elle est minoritaire. L'infection se produit par inhalation du champignon contenu dans des poussières infectantes.

L'histoire naturelle de l'infection n'est pas encore clairement établie. L'une des hypothèses est que les particules infectantes inhalées se maintiennent dans l'organisme (probablement dans les macrophages alvéolaires) jusqu'à l'apparition d'un déficit immunitaire qui leur permettraient de sortir de cette phase dormante, de se multiplier et de disséminer dans tous les organes après une fongémie. La méningite cryptococcique serait donc le plus souvent due à la réactivation d'une infection latente avec une longue période de latence entre exposition et diagnostic.

- **Facteurs de virulence**

Le facteur de virulence caractéristique de *C. neoformans*, puisqu'il est le seul champignon pathogène à en posséder une, est certainement la capsule polysaccharidique.

Le polysaccharide induit de nombreux effets délétères pour l'hôte, allant de l'œdème cérébral entraînant une hypertension intracrânienne à laquelle est lié le pronostic vital, à des effets immunomodulateurs nombreux (inhibition de la phagocytose, inhibition du chimiotactisme, déplétion en complément, dérégulation de la sécrétion de cytokines, paralysie humorale, induction de cascades de suppresseurs, stimulation de la réplication du VIH in vitro, inhibition de la prolifération des lymphocytes T, interférence avec la présentation de l'antigène).

III. Diagnostic positif :

1. Anamnèse :

L'interrogatoire du patient et de l'entourage recherche les premiers arguments étiologiques, il doit déterminer :

- Lesantécédents médicaux (terrain d'immunodépression, maladie auto-immune, splénectomie),
- Les antécédents neurochirurgicaux (notamment un traumatisme crânien…),
- Les signes fonctionnels extra-méningés,
- Un voyage récent,
- La vaccination,
- Un contage récent,
- Des comportements sexuels à risques,
- Et surtout une antibiothérapie récente (risque de décapiter une méningite bactérienne) et la notion d'allergie connue à un antibiotique.

2. Clinique :

La présentation clinique peut être similaire pour la méningite aseptique et bactérienne, mais les patients atteints de méningite bactérienne sont généralement plus symptomatiques. La fièvre, les céphalées, la raideur de la nuque et la confusion mentale sont des symptômes classiques de la méningite, et une combinaison de deux de ces symptômes survient chez 95% des adultes présentant une méningite bactérienne. Cependant, moins de la moitié des patients présentent tous ces symptômes [29,30].

Le tableau clinique varie avec l'âge. En fait, les patients plus âgés souffrent moins de céphalées et de raideur de la nuque, et plus susceptibles d'avoir un état mental altéré et des déficits neurologiques focaux [30,31] (Tableau XII). Chez les jeunes enfants, on observe des symptômes plus vagues tels que l'irritabilité, l'hypotonie ou l'anorexie [32].

Le délai entre l'apparition des symptômes et la présentation aux soins médicaux a tendance à être plus court dans la méningite bactérienne, 47% des patients se présentant après moins de 24 heures de symptômes [33]. Les patients atteints de méningite virale ont une présentation moyenne de deux jours après l'apparition des symptômes [34].

Tableau XII : Symptômes cliniques en cas de méningite bactérienne selon différentes études :

	Pays-Bas [35]	France [36]	Espagne [37]	Islande [38]	Danemark [39]
Période d'observation	1998-2002	2001-2004	1996-2010	1975-1994	1989-2010
Nombre de patients	696	60	295	119	172
Céphalées	87%	87%	-	-	58%
Nausées /vomissements	74%	-	45%	-	-
Raideur de la nuque (a)	83%	-	69%	82%	65%
Exanthème (« Rash »)	26%	-	20%	52%	-
Fièvre (>38,0 °C) (b)	77%	93%	95%	97%	87%
Altération de l'état mental (c)	69%	30%	54%	66%	68%
Coma	14%	-	7%	13%	16%
Déficits neurologiques focaux	34%	23%	15%	-	21%
Triade (a, b et c)	44%	-	41%	51%	45%

Les résultats de l'examen physique qui peuvent indiquer une irritation méningée comprennent un signe de Kernig positif (résistance douloureuse s'opposant à l'extension passive des jambes, hanches préalablement fléchies sur le bassin), un signe de Brudzinski (flexion involontaire des membres inférieurs à la tentative de flexion passive de la nuque), une raideur de la nuque et une accentuation de la céphalée par secousse (c'est-à-dire une aggravation de la céphalée par rotation horizontale de la tête deux à trois fois par seconde). Ces résultats ont montré une grande variabilité dans leur sensibilité et leur spécificité, et ne sont pas fiables pour exclure une méningite bactérienne[40,41].

3. Paraclinique :

3.1. Étude du LCR :

A. Prélèvement : Ponction lombaire [42] :

C'est l'étude du LCR qui fait le diagnostic de méningite ; elle est au centre de la quête étiologique et doit être effectuée dans l'heure suivant le diagnostic présomptif.

Après avoir éliminé les contre-indications à la PL (Suspicion d'hypertension intracrânienne, infection au site du prélèvement ou trouble de la crase sanguine), la ponction est réalisée au niveau du cul-de-sac lombaire, entre les apophyses L4-L5 ou aux niveaux sous- ou sus-jacents. Le patient, informé à propos du geste, est placé en décubitus latéral (chien de fusil), ou en position assise, jambes pendantes ou repliées.

On utilise une aiguille à mandrin, qu'on avance horizontalement et légèrement du côté crânial.Une fois dans l'espace sous-arachnoïdien, on récolte 2 à 5 ml de LCR(40 à 60 gouttes)dans différents tubes de prélèvement stériles, habituellement 3 ou 4. On peut conserver un tube au frais pour d'éventuelles analyses supplémentaires.

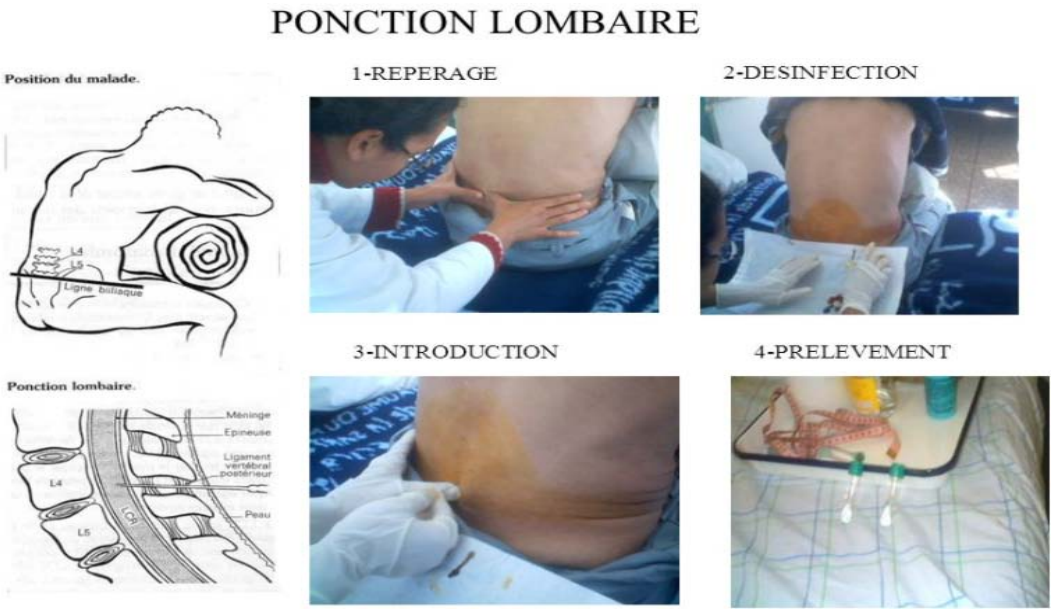


Figure 22 : Déroulement de la ponction lombaire.

B. Aspect macroscopique du LCR :

Le LCR normal est clair, classiquement « eau de roche ».

L'aspect trouble du LCR est directement lié à l'hyperleucocytose présente dans le LCR, ce trouble apparaissant dès la présence de 200 globules blancs par millimètre cube.

Tous les degrés existent depuis la méningite virale à liquide clair, la méningite tuberculeuse avec liquide classiquement dépoli, la méningite bactérienne à liquide franchement trouble et le LCR « eau de riz » de la méningite purulente à méningocoque.

Il est assez rare de retrouver dans les données de la littérature des précisions concernant l'aspect du LCR.

Dans l'étude de Pusponegoro et al., sur les 11 cas de méningites bactériennes prouvées, huit LCR ont un aspect trouble [43]. Dans l'étude de Roca et al., concernant les méningites tuberculeuses, 65 % des LCR ont un aspect normal [44].

C. Cytologie [45] :

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

Classiquement, une méningite purulente se définit par la présence de 500 éléments par mm^3 à prédominance de polynucléaires neutrophiles plus ou moins altérés. L'augmentation des leucocytes supérieurs à 1000 éléments par millimètre cube est présente chez 87 % des patients et 99 % des patients ont plus de 100 éléments par millimètre cube. Il est par ailleurs habituel de compter moins de 100 éléments par mm^3 dans les méningites d'étiologies virales.

Dans l'étude de La Scolea et al., les auteurs montrent une corrélation entre le nombre de polynucléaires neutrophiles et l'inoculum bactérien, 67 % des LCR avec une cellularité importante ont un inoculum bactérien supérieur à 10^3 UFC/ml. De même, lorsque le nombre de UFC/ml est

inférieur à 10^3 UFC/ml, les polynucléaires neutrophiles sont rarement vus à l'examen microscopique du LCR. Néanmoins, il existe des faux négatifs avec des inoculums bactériens élevés sans polynucléaires dans le LCR.

Dans l'étude de Dunbar et al., la plupart des méningites positives en culture ont un Gram positif (87,5 %) et une hyperleucocytose dans le LCR (67,5 %).

Les différentes situations cliniques compliquent cette approche. En effet, la formule cytologique d'une méningite bactérienne traitée précocement par antibiotiques devient en fonction du temps panachée, voire lymphocytaire. Il n'est pas rare dans le cas des méningites à méningocoque d'avoir une cytologie lymphocytaire lorsque la PL est réalisée précocement (au début de la maladie) et l'on estime à environ 10 % le nombre de méningites bactériennes avec prédominance lymphocytaire. De même, de nombreuses méningites bactériennes peuvent se présenter avec un LCR normal si la PL est réalisée très précocement.

D. Biochimie :

- **Glycorachie :**

Classiquement, la glycorachie doit s'interpréter en même temps que la glycémie qui doit être prélevée en même temps. La glycorachie doit correspondre aux deux tiers de la glycémie.

En général, les méningites bactériennes provoquent une baisse de la glycorachie ; toutefois une glycorachie basse n'est pas spécifique des infections bactériennes et elle se rencontre dans de nombreuses situations cliniques. Le rapport entre la glycorachie et la glycémie est le plus souvent employé.

- **Protéinorachie :**

Les taux d'un LCR normal sont donnés à titre indicatif, les techniques de dosage pouvant être différentes.

Dans l'étude de Brivet et al., les auteurs montrent que la protéinorachie élevée est significativement associée aux méningites bactériennes [46].

• **Taux de lactate [47] :**

La Conférence de consensus de 1996 n'avait pas recommandé d'utiliser la mesure du taux de lactate dans le LCR en raison d'une performance diagnostique jugée insuffisante.

Une étude plus récente réalisée sur 180 échantillons couplés de LCR et de sérum a montré que le meilleur des tests diagnostiques « classiques » pour discriminer entre méningite bactérienne et méningite virale était le taux de lactate dans le LCR, en utilisant 3,5 mmol/l comme valeur seuil. Dans cette étude, le taux de lactate dans le LCR reste aussi performant pour l'aide au diagnostic différentiel dans les situations où une antibiothérapie a été administrée avant la ponction lombaire. La performance diagnostique de ce test apparaît supérieure à celle de tout autre marqueur.

	Aspect	**Cellules**	**Protéinorachie**	**Glycorachie**	**Germes**
LCR normal	Limpide, « eau de roche »	< 5/mm³ (adulte)	0,15–0,45 g/L	2/3 de la glycémie	0
Méningite purulente bactérienne	Trouble	> 500/mm³ PNN altérés	Augmentée	Basse	*S. pneumoniae* *N. meningitidis* *H. influenzae*
Méningite virale	Clair	100–500/mm³ Lymphocytaire	Nl ou augmentée	Nl	Entérovirus (Coxsackie)
Méningite tuberculeuse	Limpide ou aspect dépoli	50-300/mm³ lymphocytaire	Augmentée	Basse	*M. tuberculosis*
Méningite listérienne	Clair ou trouble	Formule panachée	Augmentée	Nl ou basse	*L. monocytogenes*

Figure 23 : Orientation étiologique des méningites selon les paramètres cytologiques et Biochimiques du LCR.

E. Microbiologie :

• Examen direct et coloration de Gram [45] :

L'efficacité de cette technique dépend de la charge bactérienne présente dansl'échantillon qui peut être considérablement réduite en cas de prise d'antibiotique.

De nombreuses études ont montré que la sensibilité de cette technique varie entre 60 et 97 % pour une spécificité qui approche les 100 % en l'absence de traitement antibiotique.

En cas de traitement précoce, la sensibilité est généralement comprise entre 40 et 60 %, voire moins.

• Recherche de BAAR [45] :

La recherche de BAAR (coloration de Ziehl-Neelsen ou coloration à l'auramine) n'est pas un examen réalisé systématiquement. La recherche d'une méningite tuberculeuse doit être clairement orientée par le clinicien.

Les résultats sont assez rarement positifs de 10 à 30 %, voire 40 % selon les études.

• Culture (+ Antibiogramme) :

La culture identifie l'agent étiologique et étudie sa sensibilité aux antibiotiques ce qui permet de détecter d'éventuelles résistances et d'adapter secondairement le traitement en fonction de la sensibilité observée.

Les résultats de cet examen ne sont pas immédiats nécessitant 24 à 48 heures parfois plus.

En effet, la prise d'antibiotique avant la réalisation de la ponction lombaire, les délais d'acheminement du prélèvement au laboratoire incompatibles avec la survie de germes particulièrement fragiles, l'inoculum bactérien très faible sont autant de raisons pouvant expliquer une culture négative.

Dans l'étude de Saha et al., les auteurs ont montré,dans une population pédiatrique, que la culture parmi les enfants suspectés de méningites bactériennes était positive dans 236 cas sur 346 (68 %). Parmi ces 346 cas, 32 % avait reçu un traitement antibiotique (111/346) dont 6 % avait encore une culture positive (22/346) [48].

- **Recherche d'antigènes solubles [8],[45] :**

La présence d'antigènes solubles, correspondants aux polysaccharides capsulaires des bactéries dans le LCR des patients atteints de méningites, peut être mise en évidence par un réactif au latex dont il existe plusieurs fabricants.

Les bactéries pouvant être détectées par ce moyen sont :

- ✓ *Neisseria meningitidis* (A, B, C, W135) ;
- ✓ *S. pneumoniae,*
- ✓ *H. influenzae type b ;*
- ✓ *les streptocoques du groupe B ;*
- ✓ et *Escherichia coli sérotype K1* (communauté antigénique avec le méningocoque B).

En effet, cet examen est simple d'exécution et d'interprétation, il est rapide et les résultats ne sont pas ou peu modifiés par un traitement antibiotique préalable. Néanmoins, la fréquence des faux positifs fait qu'un test d'agglutination au latex négatif n'exclut pas une méningite bactérienne, ce qui limite son utilisation en pratique courante.

3.2. Autres examens complémentaires :

A. Hémocultures :

Lors d'une méningite, l'infection du LCR fait suite à une bactériémie élevée (> 10^2 UFC/ml pour le pneumocoque) et prolongée. De ce fait, une hémoculture (au moins) doit être systématiquement prélevée dans tout contexte de syndrome méningé fébrile.

Les hémocultures sont positives dans plus de 70 % des cas au cours des méningites à pneumocoque, dans 41 % des cas au cours des méningites à méningocoque [49].

Dans l'étude de Van de Beek et al., sur 696 cas de méningites bactériennes prouvées, les hémocultures étaient positives dans 404 cas sur 611 patients prélevés (66 %) [29].

B. Prélèvement sanguin

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

Par ailleurs, l'utilisation de marqueurs biologiques d'inflammation, en particulier de la procalcitonine et la CRP, a été proposée pour faciliter l'orientation du diagnostic initial.

Dans une méta-analyse de 1998, Gerdes et al. ont montré l'intérêt du dosage de la CRP dans les méningites aiguës. La sensibilité et la spécificité de ce test pour identifier les méningites bactériennes des méningites virales est de 92 à 94 %. En revanche, il n'est pas possible dans cette étude de savoir si la CRP apporte de façon indépendante des informations supplémentaires par rapport aux autres paramètres plus classiques[45].

Quant à la procalcitonine, une étude multicentrique de 2007 a montré que ce marqueur, au seuil de 0,5 ng/ml, est le meilleur examen complémentaire pour distinguer aux urgences les

méningites bactériennes et virales, avec une sensibilité proche de 100 % pour les méningites bactériennes[50].

C. Biopsie cutanée :

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

N. meningitidis est mis en évidence à partir de ce type de prélèvement dans 60 % à 80 % des cas, et ce jusqu'à 24 h après le début d'une antibiothérapie [49].

D. sérologie

La sérologie VIH est à demander systématiquement (après information du patient).

Les autres sérologiessont VDRL-TPHA, Lyme, leptospirose (méningite lymphocytaire).

E. Imagerie [51] :

La pratique d'un scanner cérébral avant la PL expose à un retard dans la mise en route d'un traitement adapté et à un risque de négativation des cultures.

En urgence extrême, le scanner n'est utile avant la PL qu'en présence de risques cliniques d'engagement cérébral : signes de localisation neurologiques, signes d'engagement, crises épileptiques dans les 24 heures précédentes, trouble de la vigilance (score de Glasgow inférieur ou égal à 12). Dans ces cas, des hémocultures doivent être prélevées et un traitement antibiotique probabiliste doit être immédiatement mis en route, puis adapté à l'identification du micro-organisme.

Une imagerie (scanner, IRM) est indiquée dans le suivi d'une méningite traitée en cas de complications (aggravation clinique, épilepsie, retard de l'amélioration clinique) et systématiquement en cas de méningite présentant des critères neurologiques ou infectieux de

gravité, de terrain particulier (neurochirurgie, immunodépression) ou de méningite à pneumocoque dans le cadre de la recherche de la porte d'entrée.

4. Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic infectieux

Bien que de nombreuses techniques de microbiologie demeurent traditionnelles (examen direct, culture bactérienne, sérologie, tests biochimiques), la biologie moléculaire a pu s'implanter rapidement dans les laboratoires de microbiologie clinique.

L'étude des agents infectieux à l'aide des outils de biologie moléculaire est ainsi devenue indispensable dans certaines indications.

4.1. Techniques de biologie moléculaire [52] :

- **Séquençage**

Les acides nucléiques sont constitués d'un enchaînement de nucléotides. Leur séquençage consiste donc à déterminer cet enchaînement. À l'origine, ces méthodes ne permettaient de séquencer que de petits morceaux de génome, mais depuis, avec notamment l'arrivée de la PCR2, les techniques ont gagné en rapidité. Aujourd'hui les techniques de séquençage sont même dites « haut débit ». Ce séquençage pourrait permettre de généraliser à tous les secteurs de la médecine l'utilisation des données génétiques, pour pratiquer une médecine plus précise et individualisée.

- **Électrophorèse**

L'électrophorèse est une technique de séparation des molécules en fonctions de leur charge électrique.Le transfert en biologie moléculaire désigne un ensemble de techniques permettant de rechercher la présence d'une molécule déterminée (ADN, ARN, protéines…) dans un milieu. Elles consistent à transférer les molécules à analyser sur un support solide (par exemple une membrane de nitrocellulose ou de nylon) puis à utiliser une sonde spécifique (fragment d'ADN ou d'ARN, anticorps, etc.) de la cible recherchée pour la détection.

- **La PCR (Polymerase Chain Reaction) [52]**

L'amplification en chaîne par polymérisation (PCR) est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique in vitro, qui permet de dupliquer en grand nombre (facteur de multiplication de l'ordre du milliard) une séquence d'acides nucléiques connue à partir d'une faible quantité d'acide nucléique servant de matrice. La PCR est une technologie qui a bouleversé la biologie moléculaire.

C'est une technique basée sur une répétition de cycles de transition de température selon les trois étapes suivantes :

- Dénaturation : séparation des deux brins de l'acide nucléique à amplifier grâce à une température élevée (>95 °C). Cette étape ne vaut que pour l'amplification de l'ADN, l'ARN étant par nature simple brin ;
- Hybridation de l'amorce (fragment d'acide nucléique complémentaire d'un morceau de la séquence à amplifier) sur la séquence à amplifier à une température d'environ 60°C ;
- Elongation de l'acide nucléique grâce à la polymérisation de nucléotides. Cette étape utilise des enzymes appelées « polymérases » et se déroule à 72 °C. Cette technique est automatisée sur des appareils capables de gérer plusieurs cycles de températures : les thermocycleurs. La détection des produits issus d'une PCR peut se faire via une électrophorèse. Les fragments d'acides nucléiques, de charges négatives, migrent sous l'influence d'un champ électrique. En utilisant un agent intercalant comme le bromure d'éthidium et une lampe UV, chaque fragment d'acide nucléique amplifié peut être observé. Bien que la fluorescence soit en partie proportionnelle à la quantité d'acide nucléique amplifié, cette méthode n'est pas quantitative.

Plusieurs autres techniques ont dérivé de la PCR, parmi elles :

- La PCR multiplexe, permettant l'amplification, dans un même tube, de fragments différents d'ADN ;
- La PCR quantitative (ou PCR en temps réel), permettant de calculer, à chaque cycle, la quantité d'acide nucléique amplifié, grâce à l'utilisation de sondes fluorescentes comme le SYBGreen. Cette méthode utilise donc des thermocycleurs particuliers.

- La TMA (Transcription Mediated Amplification)

La TMA est une technique d'amplification isotherme des acides nucléiques. Elle est inspirée des mécanismes naturels de la transcription et emploie deux enzymes successives. La première est une transcriptase inverse (reverse transcriptase ou RT), qui recopie le brin d'acide nucléique servant de matrice en ADNc (dit complémentaire) à partir d'une amorce spécifique. Cette reverse transcriptase dégrade ensuite la matrice grâce à son activité RNase (dégradation d'ARN). La seconde enzyme est une ARN polymérase qui recopie l'ADNc nouvellement synthétisé en ARN de façon exponentielle. Cette technique permet une accumulation d'ARN identiques à un ARN cible (amplification d'un facteur 100 en quelques cycles).

4.2. Intérêt de la biologie moléculaire

Les techniques conventionnelles de détection des pathogènes sont basées sur :

- La culture bactérienne et l'identification de la souche à l'aide d'antibiogrammes ;
- La sérologie qui recherche les anticorps produits par le donneur à la suite du contact avec un agent pathogène (par exemple VIH,CMV, VHB, VHC...) et les anticorps anti-HBs. Ces anticorps sont recherchés par des tests immuno-enzymatiques (Elisa, IF, Western-Blot, EIA, etc.).

Les cultures bactériennes ont l'inconvénient d'être longues à mettre en place et nécessitent des milieux souvent bien particuliers. Certaines souches sont même difficilement cultivables.

En ce qui concerne la sérologie, l'inconvénient majeur réside dans « la fenêtre sérologique ».

C'est le temps pendant lequel tout contact avec un agent pathogène ne pourra pas être connu par la recherche d'anticorps, car leur production ne s'est pas encore mise en place.

L'avantage de la biologie moléculaire est de s'affranchir de ces différentes difficultés afin d'obtenir une réponse plus rapide et au plus près de l'infection. Ainsi, lors de la recherche des ARN des virus VIH, VHC et VHB par biologie moléculaire, la fenêtre sérologique diminue de 50 % pour le VIH (22 jours à 11jours), de 90 % pour le VHC (66jours à 7 jours) et de 45 % pour le VHB (56 jours à 31 jours). Par ailleurs, là où d'autres techniques ne peuvent travailler que sur un nombre limité de type d'échantillons (sang, urines), la biologie moléculaire travaille sur un nombre beaucoup plus important de type d'échantillons (sperme, salive, LCR, etc.).

4.3. Biologie moléculaire dans le diagnostic des méningites :

Pour le diagnostic moléculaire en cas de méningite, on dispose de techniques de PCR simplex ainsi, que de panels syndromiques de type « système nerveux central ».

- **Approche PCR simplex [53]**

La PCR simplex permet de choisir les pathogènes à rechercher en fonction des contextes clinique et épidémiologique : pas de recherche d'*E. coli K1* chez l'adulte immunocompétent, ni de *Cryptocoque* chez le nouveau-né, ni d'*Entérovirus* en cas d'hypo-glycorachie et de syndrome inflammatoire important ; en revanche, la recherche de Toxoplasma chez un patient immunodéprimé avec images évocatrices au scanner (cette recherche n'est pas incluse dans les panels !).

De plus, un extrait d'acides nucléiques permet de faire plusieurs PCR et de les refaire si nécessaire.

Au total, c'est une technique sensible et spécifique, qui permet un diagnostic ciblé en s'aidant des autres paramètres, épidémiologiques, cliniques et biologiques (cytologie du LCR, bilan inflammatoire, etc.).

De plus, elle permet une maîtrise des prescriptions et prend tout son sens dans le cadre de la « médicalisation de la biologie », en permettant de choisir la meilleure PCR pour chaque agent. Ainsi, le coût est moins cher lorsque la prescription est ciblée.

- **Approche PCR syndromique[53]**

Les objectifs de cette approche sont d'obtenir plus rapidement un grand nombre de résultats, afin d'optimiser la prise en charge des patients. Le diagnostic syndromique correspond à une attente des cliniciens, pour un diagnostic plus rapide, facile, analysant de nombreuses cibles simultanément, à faible coût.

Concernant les panels méningites/méningoencéphalites, plusieurs technologies sont disponibles : Seegene kit Meningitis ACE Detection, Pathofinder Meningofinder 2S SMART, BioFire FilmArray kit ME…

En bactériologie, cette approche est supérieure à la culture.

En virologie, les résultats sont équivalents à ceux obtenus avec les PCR multiplexées actuellement utilisées en routine et, en parasitologie, équivalents aux tests immuno-chromatographiques (ICT).

IV. Traitement [8],[15] :

1. Stratégie initiale

Le plus important est la précocité du traitement, fondamental lors des méningites purulentes, où il a été proposé d'administrer immédiatement un antibiotique actif si le LCR était trouble lors de l'examen macroscopique.

Dans le même ordre d'idée, le scanner cérébral peut être indiqué avant la ponction lombaire, mais il ne sera réalisé qu'après injection d'une antibiothérapie empirique. Dans ce cas, l'éventuelle diminution de la pertinence de l'analyse du LCR est sans commune mesure avec le risque du retard à l'antibiothérapie occasionné par le scanner, qui peut avoir des conséquences fatales. Lorsqu'il existe un risque de délai trop important entre le diagnostic au domicile et l'admission à l'hôpital, il est recommandé d'injecter une dose d'une céphalosporine de trois générations au domicile : ceftriaxone 1 g en intraveineuse [15].

2. Méningite aiguë virale

Il n'y a pas d'indication à un traitement antiviral spécifique puisque l'évolution est spontanément bénigne. Le traitement symptomatique est suffisant pour assurer une guérison sans séquelle.

Il faut ajuster minutieusement les apports hydrosodés dans le contexte d'un syndrome inapproprié d'hormone antidiurétique et/ou d'un œdème cérébral. En cas de crises convulsives, on peut utiliser des benzodiazépines et/ou du phénobarbital. Le traitement de la fièvre repose sur le paracétamol. Les méningites soupçonnées et à fortiori confirmées (par PCR dans le LCR) à *HSV* (le plus souvent méningoencéphalites) ou *VZV* requièrent un traitement antiviral : aciclovir intraveineux, 15 mg/kg, trois fois par jour, pour une durée minimale de dix jours [15].

3. Méningite aiguë bactérienne

La mise en route de l'antibiothérapie au cours des méningites bactériennes est une urgence absolue, le pronostic immédiat et à moyen terme dépendent de sa précocité. En clinique, la relation entre le délai à l'antibiothérapie et le pronostic des patients a été démontrée [8].

A. L'antibiothérapie probabiliste de première intention [8] :

Les données épidémiologiques sont fondamentales pour le choix initial, compte tenu des évolutions de sensibilité des bactéries en cause. En effet, cette antibiothérapie doit prendre en compte les données épidémiologiques et cliniques.

Elle doit être démarrée devant un LCR louche et après avoir effectué une ou plusieurs hémocultures si possibles. Les arguments épidémiologiques marocains sont les suivants :

- Pneumocoque, méningocoque et Haemophilus constituent plus de 90% des étiologies des méningites purulentes communautaires. Hib n'est plus l'apanage du nourrisson grâce à la vaccination ;
- Plus de 40% des pneumocoques sont de sensibilité diminuée à la pénicilline chez l'enfant.

Deux céphalosporines de 3ème génération (C3G) : Ceftriaxone et Céfotaxime restent le traitement de référence, et ce dès l'âge d'un mois. En effet, le pourcentage de souches I (intermédiaires) ou R (résistantes) est bien plus faible que pour la pénicilline, le quotient inhibiteur de ces molécules est au moins le double de celui de l'amoxicilline, la toxicité même à forte dose est modérée.

En pratique,

- **La dose de Ceftriaxone à administrer est de :**
  - 100 mg/kg/j en 2 perfusions de 60 minutes dans les 2 premiers jours, ou tout au long du traitement si la souche isolée est un pneumocoque de sensibilité diminuée à la Pénicilline (PSDP) ;
  - elle est de 75 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions si l'orientation va vers un méningocoque, un Hib, ou un streptocoque B. La dose maximale est de 4 g/j chez l'enfant.
- **Le Céfotaxime doit être administré à la dose de :**
  - 300mg/kg/j en 4 fois (avec un maximum de 12 g/j) si la possibilité d'un pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) n'est pas écartée ;
  - à la dose de 200 mg/kg/jour dans les autres cas.

B. L'antibiothérapie en fonction du germe isolé : (Tableau XIII)

L'adaptation du traitement ultérieur repose sur l'identification et la sensibilité de la bactérie et sur l'évolution clinique. Lorsque la culture confirme la responsabilité d'un *N. meningitidis*, d'un *Hib* ou d'un *streptocoque B*, la C3G est poursuivie en monothérapie.

Tableau XIII : Traitement antibiotique des méningites bactériennes communautaires [8].

Bactérie, sensibilité	Traitement antibiotique*	Durée totale (jours)
Streptococcus pneumoniae		
CMI Pénicilline < 0,1 mg/l	De préférence, amoxicilline, 200 mg/kg/j i.v., en quatre à six perfusions ou en administration continue, ou maintien C3G, en diminuant la dose de céfotaxime à 200 mg/kg/j, de ceftriaxone à 75 mg/kg/j si la CMI de la C3G est < 0,5 mg/l	10 à 14**
CMI Pénicilline >0,1 mg/l	ceftriaxone i.v., en une ou deux perfusions : 100 mg/kg/j (ou 75 mg/kg/j si CMI < 0,5 mg/l) **ou** Céfotaxime i.v., en quatre à six perfusions ou en administration continue 300 mg/kg/j (ou 200 mg/kg/j si CMI < 0,5 mg/l)	10 à 14**
Neisseria meningitidis		
CMI Pénicilline < 0,1 mg/l	Amoxicilline ou maintien C3G	4 à 7***
CMI Pénicilline >0,1 mg/l	Ceftriaxone, 75 mg/kg/j i.v., en une ou deux perfusions **ou** Céfotaxime, 200 mg/kg/jour i.v., en quatre perfusions ou en administration continue	4 à 7***
Streptococcus agalactiae	Amoxicilline	14 à 21
Escherichia coli	Ceftriaxone ou Céfotaxime, en association à la gentamicine les deux premiers jours chez le nourrisson de moins de trois mois	21
Haemophilus influenzae	Ceftriaxone ou Céfotaxime	7

** Plutôt dix jours en cas d'évolution rapidement favorable (dans les premières 48 heures) et de pneumocoque sensible à la céphalosporine de troisième génération utilisée (CMI<0.5 mg/l).

*** Plutôt quatre jours en cas d'évolution rapidement favorable (dans les premières 48 heures).

C. Surveillance en cours du traitement [8]

Elle impose une surveillance clinique et biologique. Durant les 48 premières heures, la surveillance à court terme se résume à :

- La surveillance des fonctions végétatives : température, pouls, tension artérielle, fréquence respiratoire et de l'état de conscience ;
- L'examen neurologique biquotidien à la recherche de signes de localisation ;
- La recherche d'autres localisations (arthrite, péricardite, pleurésie, cutanée…) ;
- Ponctions lombaires :

La PL de contrôle à la 48ème heure n'est pas obligatoire sauf pour les souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux ß-lactamines. Cette PL de contrôle va s'assurer de la stérilisation du LCR et de l'augmentation de la glycorachie :

- Une hypo-glycorachie persistante doit faire suspecter une suppuration méningée ou cérébrale non guérie.

- La stérilisation rapide du LCR est l'objectif essentiel. En effet, un retard à cette stérilisation est associé à une fréquence plus élevée des séquelles.

D. Place de la corticothérapie :

Bien que les données théoriques et de nombreux faits expérimentaux soutiennent son utilisation, l'utilité de la corticothérapie n'a été établie que pour la prévention des séquelles auditives dans le cadre des méningites à *H. influenzae* de l'enfant. Son utilité dans le cadre des méningites à pneumocoque et à méningocoque est controversée.

Si une corticothérapie est utilisée, elle doit être précoce. Le protocole proposé est la dexaméthasone IV à la posologie de 0,15 mg/Kg toutes les 6 heures pendant 2 à 4 jours. La première injection est administrée 10 à 15mn avant ou en même temps la 1 ère dose d'antibiotique. La dose initiale chez l'adulte est de 10 mg [8].

E. Traitement symptomatique [8]

a. Traitement des convulsions

Environ 15 à 20% des patients atteints de méningite bactérienne convulsent à la phase précoce de la maladie. Les crises précoces n'ont pas de caractère pronostique péjoratif si elles sont brèves et généralisées.

Le traitement proposé fait appel au phénobarbital et aux benzodiazépines en cas de crise prolongée. Il est systématique dans les formes neurologiques avec coma et/ou convulsions.

b. Apports hydriques

La restriction hydrique n'est plus systématique mais réservée aux cas avec hypertension intracrânienne et à ceux compliqués de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti diurétique (SIADH).

c. Traitement de l'HTIC

Une HTIC symptomatique est fréquente et associée à un risque élevé d'évolution défavorable. Le traitement comprend la correction d'une pression artérielle basse (remplissage vasculaire, drogues inotropes) et la réduction de la pression intracrânienne. Les moyens classiquement préconisés dans les formes sévères sont : surélévation de la tête à 20-30° ; sédation ; ventilation mécanique. Le mannitol en bolus unique peut être proposé en situation immédiatement menaçante.

d. Traitement de la fièvre

La fièvre peut représenter un facteur aggravant de l'HTIC. En effet, elle augmente la pression intracrânienne et le risque de convulsions. Cependant des données expérimentales démontrent que la fièvre est un moyen de défense de l'hôte permettant de limiter la croissance bactérienne. Elle pourrait être relativement respectée (jusqu'à 39°C ou 39,5°C) d'autant que son évolution sous traitement antibiotique représente un précieux élément de surveillance.

Dans les trois premiers jours de l'évolution, une élévation thermique supérieure à 39°C est habituellement contrôlée par les moyens physiques associés aux antipyrétiques habituels (aspirine ou paracétamol). Au-delà du cinquième jour, la fièvre est inhabituelle.

La démarche essentielle est la découverte de son étiologie (arthrite, péricardite, épanchement sous-dural, infection nosocomiale, abcès cérébral ou empyème, otite suppurée…). Une infection virale intercurrente est éventuellement possible.

F. Prophylaxie

- **En cas de méningite à méningocoque**

Les sujets contacts ne sont retenus pour une antibioprophylaxie que si le contact a eu lieu dans les dix jours précédents de diagnostic.

a. L'antibiothérapie [15]

L'antibiotique administré de façon prophylactique pendant deux jours est la rifampicine :

- Adulte : 600 mg, deux fois par jour ;
- Nourrisson et enfant (un mois à 15 ans) : 10 mg/kg (sans dépasser 600 mg), deux fois par jour ;
- Nouveau-né (moins de 1 mois) : 5 mg/kg, deux fois par jour ;

En cas d'impossibilité de prescription de la rifampicine :

- Ceftriaxone par voie injectable, en dose unique ; • adulte : injection unique de 250 mg ; • enfant, nourrisson, nouveau-né : injection unique de 125 mg.

Ou :

- Ciprofloxacine par voie orale, en dose unique ; • adulte : dose unique de 500 mg ; • enfant : dose unique de 20 mg/kg (sans dépasser 500 mg).

Tableau XIV: Chimioprophylaxie antibiotique en cas de méningite à méningocoque.

Antibiotiques	Posologie adulte	Posologie pédiatrique
• Ciprofloxacine*	500 mg p.o. en dose unique	Proscrit
• Rifampicine**	2x600 mg/j p.o. pendant 2 jours	2x10 mg/kg/j p.o. pendant 2 jours
• Ceftriaxone	250 mg i.m. en dose unique	125 mg i.m. en dose unique
* Proscrit chez la femme enceinte. ** Attention aux interactions médicamenteuses, colore toutes les sécrétions en orange.		

b. La vaccination [15]

La vaccination autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque est indiquée en complément de l'antibioprophylaxie lorsque la souche responsable du cas est d'un sérogroupe contre lequel existe un vaccin : actuellement vaccin conjugué C, ou tétravalent conjugué A/C/Y/W135 ou vaccin non conjugué bivalent A + C.

La raison d'une telle adjonction vaccinale est que la survenue d'un cas indique qu'une souche pathogène circule. Malgré l'antibioprophylaxie, il existe un risque de réintroduction de cette souche dans la communauté de vie du cas index. Ainsi la vaccination est proposée (même dans le cas où le malade est décédé) aux sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans son entourage proche (c'est-à-dire sa communauté de vie : en particulier la famille et les personnes vivant sous le même toit ainsi que les amis, les voisins de classe, etc.).

Compte tenu de la durée nécessaire à l'acquisition de l'immunité (environ dix jours) par la vaccination anti-méningococcique, la vaccination doit être réalisée le plus rapidement possible après connaissance du sérogroupe et dans un délai fixé, pour des raisons pratiques et en l'absence de données scientifiquement validées, à dix jours après le dernier contact avec le cas

index pendant sa période de contagiosité. Au-delà de ce délai, il n'y a plus lieu de vacciner du fait d'un retour à un niveau de risque équivalent à celui en population générale.

- **Les méningites à pneumocoque**

Il n'y a pas lieu de prescrire une antibioprophylaxie dans l'entourage d'un cas.

- **Les méningites à Haemophilus**

Elles peuvent être prévenues par la vaccination Hib. Il n'y a pas lieu de prescrire une antibioprophylaxie dans l'entourage d'un cas.

- **Les méningites à Listeria**

Il n'existe pas de vaccin. La prévention collective repose sur la réglementation alimentaire, la prévention individuelle sur les mesures d'hygiène alimentaire simples. Il n'y a pas d'indication d'antibioprophylaxie.

G. Déclaration d'un cas :

La déclaration du cas de méningite doit se faire conformément aux textes réglementaires et législatifs en vigueur (textes de loi et circulaires ministérielles). Elle intéresse toutes les formes de méningite (cas suspects, probables ou confirmés) et a pour principe la collecte et la transmission rapide des données à tous les niveaux en vue d'une action thérapeutique et prophylactique optimale [8].

La déclaration des cas de méningite est une responsabilité partagée entre le clinicien, le biologiste et l'épidémiologiste qui doivent communiquer régulièrement entre eux.

4. Méningite cryptococcique :

Le traitement de cette méningite à *Cryptococcus neoformans* s'effectue en trois phases. La première est la phase d'induction d'une durée de deux semaines et comporte une combinaison d'amphotéricine B liposomal 3 à 4mg/Kg/J et de flucytosine 100 mg/Kg/J.

La seconde est la phase de consolidation par haute dose de fluconazole (800mg/j) pendant quatre à huit semaines. Enfin, la troisième est la phase de prophylaxie secondaire et implique

l'utilisation de fluconazole 200mg/j pendant minimum un an puis sera arrêtée chez les patients sous ART ayant un compte de CD4 ≥ 100/ mm3 et un compte de VIH indétectable (<50 copies/ml) pendant trois mois.

V. Evolution :

1. Méningite aiguë d'origine virale

Quand il s'agit d'une méningite isolée, l'évolution est favorable sans séquelles. Il n'y a pas d'indication à une ponction lombaire (PL) de contrôle [15].

2. Méningite aiguë bactérienne

A. Évolution favorable sous traitement

C'est la règle générale si le traitement est adéquat et précoce. S'il n'existe pas initialement de facteurs de gravité, la régression des signes cliniques est constatée en deux à cinq jours (notamment apyrexie). Dans ces cas, si la première PL a isolé le germe et qu'il est normalement sensible aux antibiotiques, il n'y a pas d'indication à une deuxième PL ou à une imagerie cérébrale [15].

B. Évolution défavorable sous traitement et rechutes

C'est un diagnostic clinique le plus souvent corroboré par une seconde analyse du LCR. Schématiquement, il faut alors discuter et explorer plusieurs éventualités : inadaptation du traitement (dose, durée, résistances, faible passage dans le LCR), persistance de la porte d'entrée infectieuse, immunodépression, présence d'une brèche ostéoméningée.

C. Complications neurologiques

Leur fréquence est estimée à environ 10 à 15 % chez l'adulte atteint de méningite purulente. L'hydrocéphalie aiguë, qu'elle résulte de troubles de la résorption du LCR du fait des phénomènes inflammatoires ou plus rarement d'une sténose de l'aqueduc de Sylvius par

ventriculite, est une indication à la dérivation ventriculaire en urgence en raison du risque d'engagement [15].

Les abcès cérébraux et les empyèmes, en l'absence d'une infection ORL ou d'une endocardite gauche, peuvent très rarement compliquer directement une méningite purulente. En revanche, près de 40 % des empyèmes sous- ou extraduraux s'accompagnent d'une méningite [15].

D. Séquelles et mortalité [54] :

Les méningites bactériennes restent une cause importante de mortalité et de séquelles neurologiques et sensorielles.En effet, le taux de létalité est fonction de l'âge et de la bactérie en cause, oscillant classiquement de 3% à 19% dans les pays développés. Une létalité plus élevée (37%-60%) a été rapportée dans les pays en développement [8].

Chez l'adulte, le taux de mortalité lors d'une méningite à pneumocoque (germe le plus fréquent) varie de 16 à 37 % et les séquelles neurologiques surviennent chez 30 à 52 % des survivants.

Chez l'enfant, le pronostic est globalement meilleur, avec une mortalité de 2 à 15 %, plus élevée pour le pneumocoque. Trois quarts des enfants survivent sans séquelles, 15 % présentent une surdité (10-13 %, jusqu'à 30 % des pneumocoques), plus rarement (3-4 %) un retard mental, une atteinte motrice, une épilepsie.

Outre le type de germe - le risque de séquelles est multiplié par six en cas de pneumocoque - plusieurs facteurs de mauvais pronostic sont décrits dès l'admission : degré de coma, déficit neurologique, atteinte des nerfs crâniens, protéinorachie élevée, taux élevé d'érythrocytes et faible réaction cellulaire dans le LCR.

E. Suivi :

Un test auditif est à réaliser dans les 15 jours, suivi en cas d'hypoacousie d'une consultation otologique avec IRM labyrinthique pour détecter une ossification cochléaire précoce.

Un an après la méningite, le comportement et les compétences cognitives doivent être évalués : intelligence, mémoire, attention et fonctions exécutives, vitesse de réaction, facultés adaptatives, pour mettre en place une rééducation et un soutien scolaire individualisés [54].

3. Méningite cryptococcique

A. Complications [55] :

- **Hypertension intracrânienne**

La moitié des patients infectés par le VIH et atteints de méningite à cryptocoques ont une pression d'ouverture du LCR> 25 cmH2O, avec environ un quart des patients ayant une pression très élevée> 35 cmH2O.

L'hypertension est associée à des symptômes secondaires, comme des maux de tête, des nausées, une diplopie secondaire à une paralysie du sixième nerf crânien et une altération de l'état mental.

Les scintigraphies cérébrales montrent que l'hydrocéphalie est rare dans la méningite associée au VIH, et la physiopathologie est très probablement attribuée au blocage de la réabsorption du LCR par des organismes vivants ou morts, et / ou le dépôt du polysaccharide cryptococcique au niveau des granulations arachnoïdiennes et d'autres sites de réabsorption du LCR.

Sur la base de cette compréhension du mécanisme, des ponctions lombaires thérapeutiques soigneuses sont recommandées pour contrôler une pression élevée du LCR. Le volume maximal sûr de LCR qui peut être drainé lors d'une ponction lombaire n'est pas clair,

mais jusqu'à 30 ml sont fréquemment prélevés chez les patients à haute pression, avec contrôle de la pression après chaque prélèvement de 10 ml.

D'un point de vue clinique, il est bien reconnu qu'une pression élevée du LCR, même si elle est absente lors de la présentation, peut se développer plus tard, malgré la stérilisation du LCR, généralement au cours des deuxième et troisième semaines de traitement antifongique. Ainsi, il est essentiel que la ponction lombaire soit répétée et la pression est mesurée chez les patients qui ne s'améliorent pas ou chez lesquels les symptômes réapparaissent. Les ponctions lombaires thérapeutiques quotidiennes répétées sont suffisante pour contrôler la pression élevée chez la majorité des patients.

- **IRIS cryptococcique**

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immune (IRIS) associé à la méningite cryptococcique est une autre complication courante et potentiellement mortelle. Dans le contexte du VIH, il existe deux formes d'IRIS:

- L'IRIS paradoxal : chez les patients qui répondaient au traitement antifongiqueavant de commencer la thérapie antirétrovirale et quiensuite, ont eu une rechute des symptômes de la méningite cryptococcique après le début du traitement antirétroviral.
- L'IRIS démasqué : chez les personnes qui se présentent avec une méningite cryptococcique pour la première fois après le début du traitement antirétroviral.

B. Mortalité [55] :

En ce qui concerne la méningite cryptococcique associée au VIH en Afrique, les meilleures estimations globales suggèrent une mortalité à 3 mois de 70%, due à une présentation tardive et au manque d'accès aux médicaments, aux manomètres et à une surveillance optimale.

Dans les études prospectives, pour les patients traités par fluconazole, la mortalité à 10 semaines est de 50 à 60%. Bien que le traitement à base d'amphotéricine B soit associé à de meilleurs résultats, dans le cadre des essais, la mortalité à 10 semaines est toujours de 24-42%.

La mortalité reste élevée même dans les milieux riches en ressources: des études aux États-Unis et en France suggèrent que la mortalité à 10 semaines est de 15 à 26% et n'a pas changé depuis la disponibilité du traitement antirétroviral.

Dans une étude américaine, la mortalité à 90 jours chez les patients séronégatifs pour le VIH était de 27% - plus élevée que chez les patients séropositifs pour le VIH. La mortalité élevée chez les patients séronégatifs pour le VIH est potentiellement causée par des retards de diagnostic et des réponses immunitaires dysfonctionnelles [55].

C. Suivi :

Le test du polysaccharide antigène cryptococcique du LCR est inutile, car il peut rester positif en raison de la persistance de l'antigène fongique. Les patients reprennent donc généralement le schéma d'induction avec la poursuite du traitement antirétroviral jusqu'à ce que la stérilité du LCR soit démontrée à travers une culture négative [56].

L'exclusion prudente des autres infections opportunistes et de leurs réactions associées au syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire démasquant (tuberculose et toxoplasmose) est nécessaire.

La prise en charge continue du syndrome inflammatoire de la méningite cryptococcique-reconstitution immunitaire peut impliquer des ponctions lombaires thérapeutiques et, dans certains cas, des corticostéroïdes de courte durée [56].

VI. Prévention

Les vaccins ont un rôle important dans la lutte contre les méningites bactériennes. Il existe des vaccins commercialisés contre *N. meningitidis*, *H. influenzae* et *S. pneumoniae*, mais la

protection offerte par chacun est spécifique de la bactérie et limitée à certains sérogroupes ou sérotypes.

Trois types de vaccins sont particulièrement conseillés :

- ✓ Le vaccin contre *Haemophilus influenzae de type b* : introduit dans le calendrier national de vaccination depuis janvier 2007.
- ✓ Le vaccin conjugué anti-pneumococcique : 2 doses primaires sont administrées idéalement avant l'âge de 6 mois (dès l'âge de 6 semaines). La dose de rappel est administrée le plutôt possible au cours de la 2ème année de vie, de préférence à l'âge de 12 mois, pour assurer une protection efficace à long terme. Une dose complémentaire de vaccin anti-pneumococcique est recommandée à 3 mois (avec un rappel entre 12 et 15 mois) pour les prématurés et les nourrissons à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque [57].
- ✓ Le vaccin anti-méningococcique :

  Les vaccins utilisés dans le cadre du programme national de lutte contre la méningite sont le vaccin bivalent contre les sérogroupes A + C et le vaccin tétravalent contre les sérogroupes A, C, Y et W135. Ils confèrent une immunité de trois à cinq ans lorsqu'ils sont utilisés après l'âge de 2 ans. La vaccination anti-méningococcique A+C est, de plus, conseillée pour les individus de moins de 30 ans devant séjourner dans les zones endémiques.

  Le vaccin tétravalent A, C, Y, W135 est obligatoire pour les pèlerins qui souhaitent se rendre à La Mecque [8].

  Quant au méningocoque B, Bexsero® est le premier vaccin recombinant ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2013, qui a le potentiel d'offrir une large couverture contre de nombreuses souches circulantes du méningocoque B. Il est indiqué

pour l'immunisation active contre des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection méningococcique causée par *N.meningitidis* du groupe B.

Discussion de nos résultats

Àtravers cette étude, on a évalué l'impact qu'apporte la recherche simultanée de 14 agents pathogènes par la technologie FilmArray dans le diagnostic étiologique des méningites microbiennes au sein du Laboratoire de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech par rapport aux méthodes microbiologiques conventionnelles particulièrement la culture. Ce travail a permis alors une estimation du gain potentiel que procure cette innovation dans l'ensemble de la prise en charge des infections neuro-méningées.

I. Apport de la plateforme FilmArray dans le diagnostic des méningites :

La méningo-encéphalite aiguë est une maladie inflammatoire du système nerveux central (SNC) qui peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes. Un diagnostic rapide est essentiel pour l'optimisation des résultats et de l'utilisation des ressources, mais la confirmation d'une étiologie infectieuse est souvent difficile et prend du temps.

Ces dernières années, des tests d'amplification d'acide nucléique (TAAN) (par exemple, PCR en temps réel) ont été développés pour permettre la détection et l'identification rapides d'agents infectieux dans le LCR. Cependant, à ce jour, ces tests ont généralement ciblé un seul (ou parfois deux) pathogène (s), et par conséquent, les prestataires doivent commander un certain nombre de tests ensemble, en fonction de la présentation clinique du patient et d'autres résultats de laboratoire et de radiologie.

Les tests moléculaires multiplex représentent une avancée dans la capacité des laboratoires cliniques à détecter et à identifier rapidement et de manière fiable les causes des maladies infectieuses.

En octobre 2015,le panel FilmArray® Méningite / Encéphalite (ME)(BioFire Diagnostics, Salt Lake City, UT) a été la première PCR multiplex autorisée par la Food and Drug Administration

(FDA) pour l'évaluation d'échantillons de liquide céphalo-rachidien, capable d'identifier 14 de grandes combinaisons d'agents infectieux. Ce nouvel outil de diagnostic rapide a une sensibilité et une spécificité globales élevées pour le diagnostic des méningites avec un délai d'exécution rapide et a le potentiel d'améliorer l'utilisation des ressources pour les patients présentant une suspicion d'infection neuro-méningée.

Le panel FilmArray M/E, entièrement automatisé, détecte et identifie simultanément 14 pathogènes bactériens, viraux et fongiques en environ une heure directement à partir de 200 µl de LCR.

- ✓ Les bactéries sont *Escherichia coli K1, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis, Streptococcus agalactiae* et *Streptococcus pneumoniae.*
- ✓ Les virus sont le *cytomégalovirus, l'entérovirus, le virus herpès simplex 1, le virus herpès simplex 2, l'herpès virus humain 6, le paréchovirus humain* et *le virus varicelle-zona .*
- ✓ Les levures sont *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus gattii*. (Tout en notant que le test ne différencie pas *C. neoformans* du *C. gattii*.)

Plusieurs études ont évalué le test FilmArray pour la détection et l'identification d'agents pathogènes chez les patients pédiatriques et adultes suspects de méningite / encéphalite.

Une grande étude prospective par Leber et al. a évalué 1560 échantillons de LCR et la sensibilité du panel ME variait de 85,7% pour l'herpèsvirus humain 6 (HHV-6) à 100% pour 9 des 14 organismes [58].

La spécificité du panelFilmArray M/E était de 99,2% ou plus pour les 14 organismes [58].

En plus,une méta-analyse récente de Tansarli et Chapin en 2020 a identifié 8 études qui fournissent les données nécessaires pour estimer la performance du Panel FilmArray M/E à travers l'évaluation des résultats discordants entre le ME Panel et les méthodes de référence [59].

La sensibilité des 8 études incluses variait entre 60% et 100%, la plupart des études se situant entre 88% et 94%. Il est à noter que dans la seule étude à faible sensibilité (60%), 2 faux négatifs sur 4 étaient des échantillons positifs pour C. neoformans / gattii provenant de patients déjà sous traitement antifongique [60].

En revanche, la spécificité des 8 études variait entre 88% et 100%.

La valeur prédictive positive du panel FilmArray M/E était de 85,1% et la valeur prédictive négative de 98,7%. En d'autres termes, un résultat de panel positif a 85,1% de chances d'être correct et un résultat négatif à presque 99% de chances d'être correct [59].

II. Épidémiologie

1. Services demandeurs :

Dans notre étude, le service le plus demandeur du test FilmArray M/E panel en hospitalier était le service des urgences (34 % des échantillons traités), suivi du service de réanimation (29%).

De même, dans l'étude américaine de Leber et al.,34 % des échantillons traités provenait des patients aux urgences [58].

Dans l'étude de M. Cailleaux au sein du Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, les services les plus prescripteurs de ce test et dont l'indication était validée par un binôme microbiologiste/infectiologue étaient le service d'accueil des urgences et le service de neurologie [61].

Alors que dans l'étudefrançaise de F. Medina et al., sur les 30 patients inclus dans l'étude, 7 sont hospitalisés en réanimation (23 %) et 23 en médecine (77 %) [62].

2. Sexe :

Dans notre étude, nous avons recensé 35 % de patients de sexe féminin et 65 % de sexe masculin soit un sex-ratio H/F= 1.87. On pourrait lier cette prédominance au fait que la patientèle des structures militaires est majoritairement masculine.

Toutefois,cette notion de prédominance masculine,malgré le fait qu'elle est mal expliquée, est retrouvée dans plusieurs études.

En effet, dans une étude menée sur la région Tanger-Tétouan-Al Hoceima, M. Merabet et al. ont constaté que 57,56% des cas étaient de sexe masculin et 42,44 % étaient de sexe féminin, soit un sex-ratio M/F de 1,36 [63].

Dans le même sens, Kané B. et al.,parleur étude en 2020 à Mali, ont enregistré un sex-ratio était 1,5 en faveur des garçons [64].

Le même sex-ratio H/F (1.54) a été rapporté dans une étude en Inde où 60.7 % des patients étaient de sexe masculin et 39.3 % de sexe féminin [65].

En outre, une étude menée à l'Hôpital Universitaire National de Taiwan a constaté que 25 des 42 patients étaient de sexe masculin soit un sex-ratio de 1.47 [60].

Ceci concorde avec une étude rétrospective multicentrique à Tunis, qui a noté un sex-ratio H/F de 1.76 au sein des patients présentant une méningite purulente [66].

Par contre, Leber et al. n'ont pas objectivé de prédominance liée au sexe dans son étude, en fait il y avait un nombre presque égal d'hommes (51%) et de femmes (49%) [58].

Tableau XV : Sex-ratio des méningites selon les différentes études

Série	Pays	Sex-ratio H/F
Notre étude ; 2021	Marrakech,Maroc	1.83
Merabet et al. ; 2018	Tanger-Tétouan-Al Hoceima,Maroc	1.36
Kané et al. ; 2020	Mali	1.5
Taraï et al ; 2018	Inde	1.54
Lee SH et al. ; 2019	Taïwan	1.47
Hachfi et al. ; 2017	Tunis	1.76
Leber et al. ; 2016	États-Unis	1

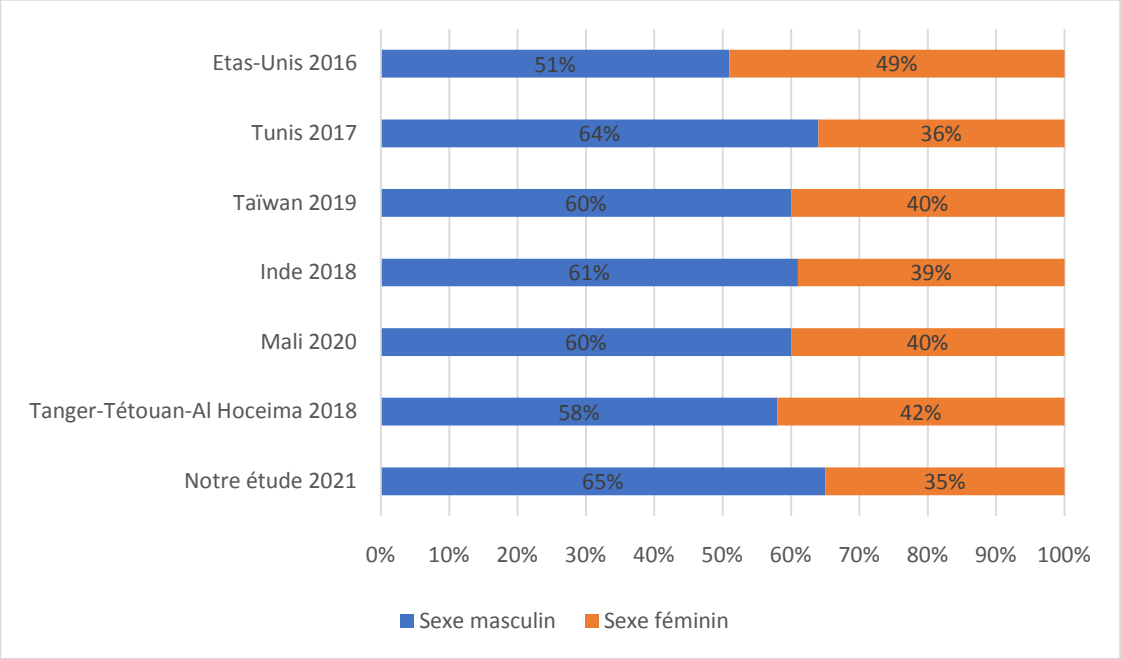


Figure 24 : Répartition des méningites selon le sexe dans différentes études.

III. Évaluation des performances diagnostiques du panel Méningite/encéphalite FilmArray®

1. Taux de positivité total :

Parmi les 115 échantillons inclus dans notre étude, nous avons détecté au moins1 pathogène dans 26 échantillons grâce au panel M/E FilmArray® soit un taux de positivité de 22.6 %.

Ce taux se rapproche de celui constaté dans l'étude de M. Cailleaux où le test FilmArray® était positif dans 33 cas, soit 25,1 % des tests réalisés [61].

Dans des études réalisées sur des échantillons plus larges [58],[65] et [67] (1560, 969,705 échantillons respectivement), des taux de positivité plus faibles ont été enregistrés : 8,7 %,11,6 % et 6.4 % respectivement.

Tandis qu'une étude récente en 2020 en Allemagne a rapporté que 32,75% des échantillons étaient positifs pour le FilmArray M/E. Ce taux est particulièrement élevé vu que l'analyse FilmArray M/E a été limitée aux échantillons de LCR avec une probabilité pré-test élevée de méningite infectieuse : coloration de Gram positive, des échantillons présentant des anomalies cyto-biochimiques ou une forte suspicion d'infection a été communiquée par les cliniciens[68].

Tableau XXII : Taux de positivité global des échantillons par le FilmArray M/E selon les différentes études.

Séries	Pays	Taux de positivité	Total des échantillons
Notre étude 2021	Maroc	22.6 %	115
Cailleaux et al, 2018	France	25.1 %	130
Leber et al, 2016	Etats-Unis	8.7 %	1560
Taraï et Das, 2018	Inde	11.6 %	969
Radmard et al, 2019	Etats-Unis	6.4 %	705
Pfefferle et al, 2020	Allemagne	32.7 %	171

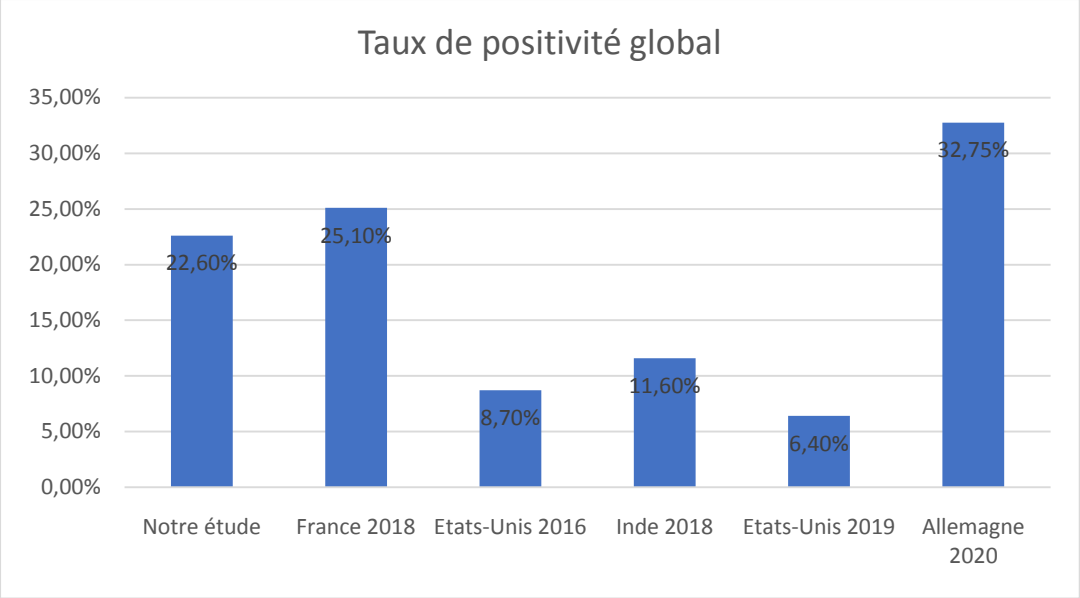


Figure 25 : Taux de positivité global des échantillons par le FilmArray M/E selon les différentes études.

2. Co-détections

Le panel FilmArray M/E a la capacité à détecter à la fois des cibles bactériennes et virales dans la même analyse.

Dans notre série d'échantillons, le test FilmArray a pu détecter 2 agents pathogènes dans le même échantillon : *CMV* et *Cryptococcus neoformans/gattii* ; soit un taux de co-infection de 3.8 % de la totalité des infections.

Dans l'étude de Leber et collaborateurs, les co-détections ont été observées dans cinq spécimens, représentant 3,7% des échantillons positifs (5/136). Les co-détections étaient les suivantes: *S. pneumoniae* et *CMV,S. pneumoniae* et *VZV*, *S. agalactiaeet HSV-2*, *HHV-6* et *HSV-1*, et *EV* et *HPeV.*Toutefois, tous les cinq échantillons présentaient au moins une détection de faux positifs révélée par les tests de comparaison (Culture, PCR virale et fongique) [58].

Des co-détections ont été observées en un seul spécimen pour *VZV* et *Streptococcus pneumoniae* dans l'étude de Tarai et Das. C'est un cas d'un patient de sexe masculin infecté par le VIH dont le liquide céphalorachidien était également positif pour *S. pneumoniae* par FilmArray® avec le *VZV* [65].

L'importance clinique de la double infection dans le SNC n'est cependant pas encore complètement élucidée.Le manque de données sur les co-infections dans le SNC pourrait s'expliquer en partie par le fait que les laboratoires cliniques, jusqu'à présent, n'ont pas systématiquement testé de multiples cibles. L'utilisation accrue des panels syndromiques pour les infections du SNC apportera probablement plus de lumière sur cette question.

3. Détection de pathogènes

Concernant les types d'agentspathogènes détectés dans notre étude, les virusétaientprédominants avec 52% d'échantillons positifs, suivis des bactéries avec 44%, les parasites sont minoritaires avec 4 % d'échantillons positifs.

Notre résultat concorde avec différentes études [58],[67]et [65], où les agents infectieux responsables de méningite sont prédominés par les virus réalisant 83.8%, 80.4% et 54,5% des échantillons positifs respectivement ; suivis des bactéries à 16.2%, 15.21% et 37.2 % des échantillons positifs respectivement ; et des levures en dernier lieu avec 3.7%, 2.17% et 6.93 % des échantillons positifs respectivement.

Par contre, dans l'étude de Pfefferle et coll., le test FilmArray M/E a détecté des bactéries dans 53,6 % des échantillons positifs, des virus dans 48,2% des échantillons positifs et une levure dans le reste des échantillons positifs [68].

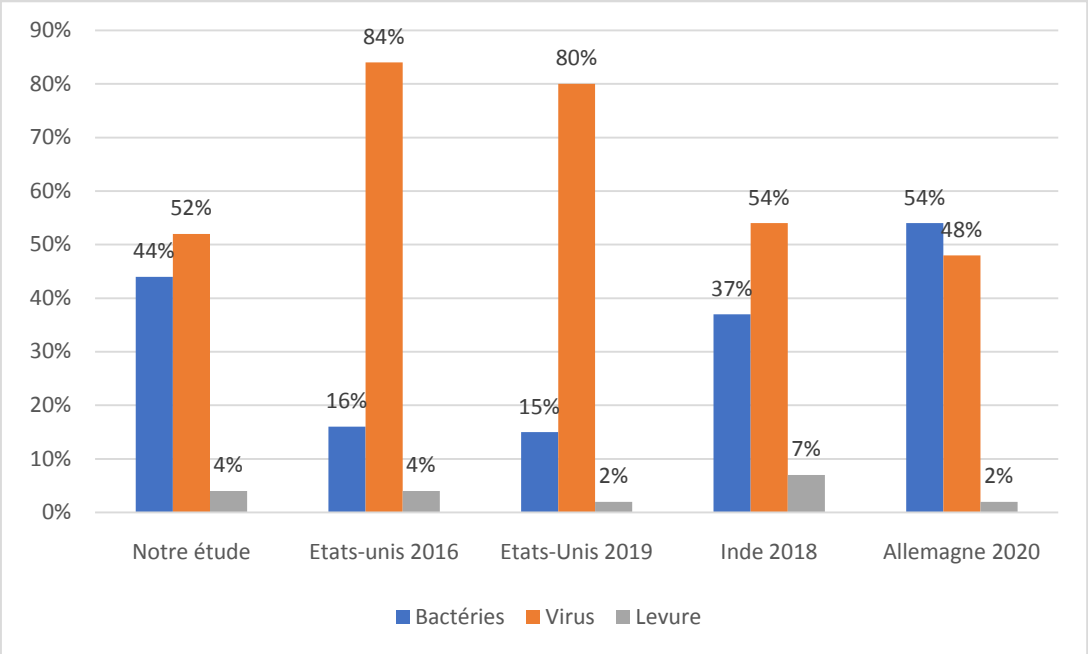


Figure 26 : Répartition des agents pathogènes selon différentes études.

3.1- Bactéries

- **Pneumocoque :**

Le pneumocoque était le plus fréquent parmi les bactéries détectées dans notre étude avec un taux de positivité de 15 %.

Similairement, la multicentrique américaine de Leber et al. et une étude coréenne récente en 2020 ont trouvé que le pneumocoque occupait la première place dans la liste des bactéries détectées par FilmArray M/E avec un taux de positivité de 11.8 % et 13.7 % respectivement [58][69].

Dans le même sens, dans une étude menée en Inde et une autre en Allemagne, le pneumocoque -avec un taux de positivité de 25.7 % et 30.3 % respectivement- était l'agent infectieux le plus incriminé dans les méningites diagnostiquées par test FilmArray M/E [65][68].

Tableau XVII : Taux de positivité du pneumocoque selon les études.

Série	Pays	Taux de positivité du pneumocoque
Notre étude, 2021	Maroc	15%
Tarai et Das, 2018	Inde	25,70%
Park et al, 2020	Corée du sud	13,70%
Leber et al, 2016	États-Unis	11,80%
Pfefferle et al, 2020	Allemagne	30,35%

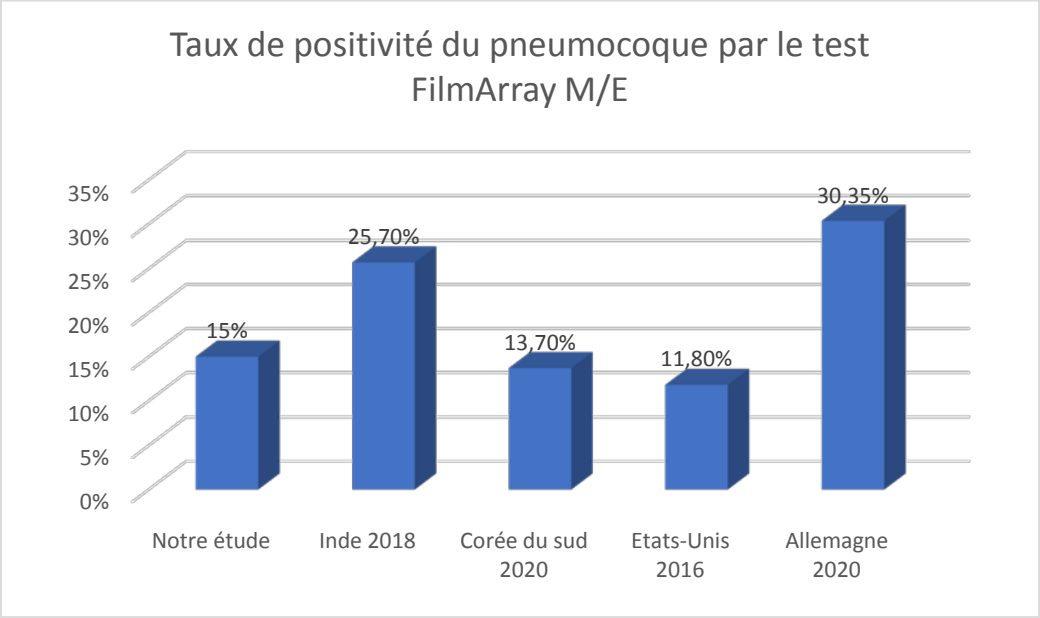


Figure 27 : Taux de positivité du pneumocoque selon différentes études.

- ***Haemophilus influenzae***

Le vaccin anti-HiB a considérablement réduit l'incidence de l'infection à L*'Haemophilus influenzae.*

Toutefois, 3 échantillons ont été positifs à ce germe dans notre étude réalisant un taux de 11%.

Des taux plus faibles ont été communiqués dans l'étude de Leber et celle Tarai et coll. : 1.5 % et 5.9% respectivement des échantillons positifs [58][65].

Par ailleurs,aucun *H. Influenzae* n'a été détecté dans une étude en 2020 [69].

- ***Neisseria meningitidis***

Nous avons enregistré 3 méningocoques dans notre série,réalisant 11 % des échantillons positifs au FilmArray M/E.

Ce taux est approchant de celui rapporté dans une étude allemande en 2020 (9 %) [68].

Cependant, plusieurs études ont noté l'absence de détection du *N. meningitidis* dans leurs échantillonnages [58][69].

- ***Streptococcus Agalactiae et E. Coli k1***

Dans notre étude, le FilmArray M/E a mis en évidence autant de S. Agalactiae que d'E. Coli ; chacun à un taux de positivité de 3.7 %.

Différentes études ont communiqué des taux de positivité de l'E. Coli approximatifs à 2 % [58] [68,79].

Pour le S. agalactiae, les taux de positivité rapportés dans la littérature variaient de moins de 1 % à 5.9 % [58][65] [68,69].

➢ *Listeria Monocytogenes*

On a noté l'absence de détection du *L. Monocytogenes* dans notre série.

Ceci concorde avec une étude américaine et coréenne où aucune listériose méningée n'a été diagnostiquée par le FilmArray M/E [58][69].

3.2- Virus :

➢ *Entérovirus*

Dans notre étude, le groupe des *entérovirus*est l'agent infectieux le plus détecté, en effet ilreprésentait26 % des germes détectés.

Ceci rejoint les résultats des deux études de Leber et al. et celle de Park et al., où le groupe des *entérovirus* était le plus détecté parmi tous les germes du panel FilmArray M/E [58][69].

Dans le même sens, d'autres études [65],[68] ont noté que les *entérovirus* étaient en tête des virus détectés, étant en cause de la positivité de 22.8 % et 19.6 % respectivement.

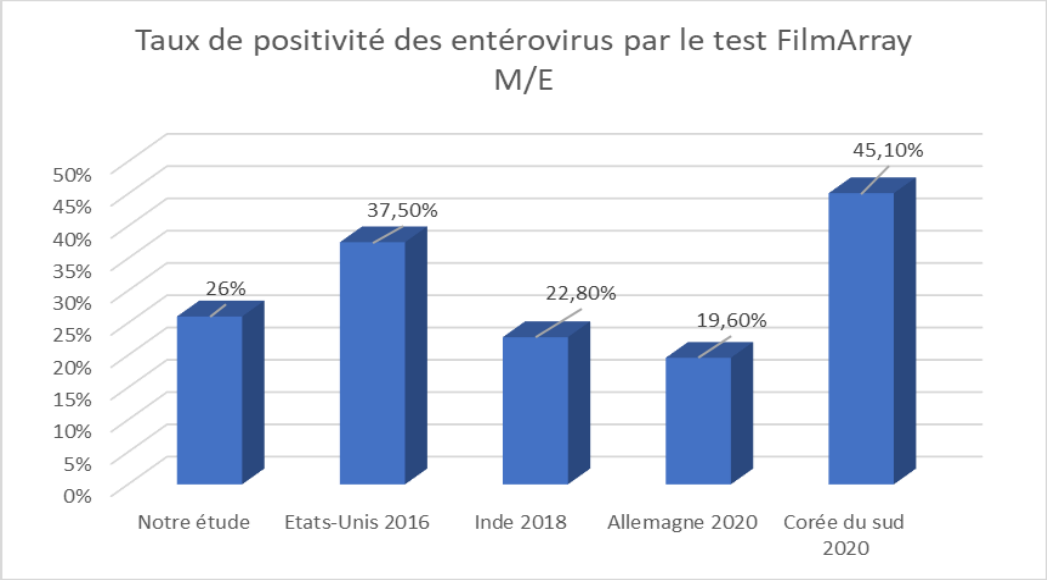


Figure 28 : Taux de positivité des entérovirus selon différentes études.

- *CMV*

Dans notre série, le *CMV* occupait la deuxième place parmi les virus détectés avec un taux de 11 %.

Ceci discorde avec les résulats de plusieurs études qui ont rapporté des taux plus faibles de détection du*CMV* [58][65].

A cela s'ajoutent deux études, plus récentes en 2020, qui ont observé l'absence de *CMV* parmi les virus détectés par le test FilmArray M/E.

- *HSV-1*

Le taux de *l'HSV-1*, positif à 7.8 % dans notre étude, varie d'une étude à l'autre ; en effet,Tarai et al. ont communiqué un taux de positivité de 8.9 % tandis que Leber et al. ont rapporté un taux de positivité de 2.9 % [58][65].

- *HHV-6* et *VZV*

Le taux de positivité de l'*HHV-6* dans notre étude (3.7%) est réduit par rapport aux taux communiqués par différentes études [58] [68,69] (16.2 %, 7 % et 11.8 %).

Quant au *VZV*, positif dans notre série dans 3.7 % des cas, est détecté à des taux variables selon les études [58][65][68], enregistrant des pourcentages de 5.1, 14 et 9 %.

IV. Analyse cytologique des échantillons testés positifs par le FilmArray Méningite/Encéphalite :

Nous avons noté l'absence de pléiocytose dans 11.5 % des échantillons révélés positifs par la PCR Multiplex type FilmArray M/E; il s'agissait de prélèvements positifs pour l'*enrérovirus* dans un cas,pour l'*H. Influenzae* dans un autre cas et pour le *S. agalactiae* dans le troixième cas.

Dans une étude menée au CHU de Nîmes en France en 2019, 8,2 % des patients avec un diagnostic de méningite infectieuse par le test FilmArray M/E avaient un LCR acellulaire [70].

Des taux encore plus élevés de patients avec un résultat FilmArray M/E positif et un LCR acellulaire ont été rapportés dans la littérature : 15 % des nouveau-nés avec une étiologie bactérienne [71], 45,5 % de la population pédiatrique avec un résultat FilmArray M/E viral [72], presque 40 % des nourrissons *EV*-positifs et plus de 90 % des nourrissons *HPeV*-positifs [73].

Bien que la pléocytose puisse être prédictive de la méningite bactérienne chez les patients immunocompétents non traités en dehors de la période néonatale, elle manque considérablement de sensibilité pour prédire l'infection méningée dans d'autres situations.

V. Concordance du test FilmArray Méningite/encéphalite avec les autres méthodes :

Dans notre étude, le test de comparaison est la culture conventionnelle. Cette dernière a pu détecter 3 pneumocoques sur les 4 échantillons positifs à ce germe par le FilmArray, soit un taux de concordance de 98.4%. Les échantillons révélés positifs aux bactéries autres que le pneumocoque par le FilmArray étaient négatifs à la culture.

Selon la multicentrique de Leber et al., les valeurs prédictives négatives et positives du FilmArray ME panel sont respectivement de 99,9 et 95,2% par rapport à la culture [58].

Dans une étude rétrospective menée auprès d'une population pédiatrique, Messacar et ses coll. ont rapporté que 33% des échantillons analysés étaient positifs par un test clinique conventionnel (une culture bactérienne dans un milieu solide ou liquide, accompagnée par des tests biochimiques ou la spectrométrie de masse pour identifier les différents germes) et 43 (31 %) par le FilmArray M/E, résultant en une concordance de 96 % [74].

Toutefois, des discordances ont été observées au sein des échantillons analysés. Six d'entre eux présentaient une divergence de résultats, dont 2 des 4 entérovirus détectés par le test conventionnel étaient faux négatifs avec le FilmArray M/E. Deux échantillons positifs pour l'*entérovirus* ou *virus herpès simplex* étaient négatifs lorsqu'ils étaient testés conventionnellement. Par ailleurs, deux échantillons dans lesquels une co-détection d'*entérovirus* simultanément *au S. Agalactiae* dans l'un ou au *virus herpès simplex* dans l'autre avait été rapportée, ne contenaient que l'*entérovirus* lorsqu'ils étaient analysés une nouvelle fois avec le FilmArray [74].

Une autre étude rétrospective réalisée à l'AP-HP (Assistance publique-Hôpitaux de Paris) en 2016 en coopération entre les hôpitaux Saint Louis, Saint Joseph, Lariboisière et Bichat a analysé 200 échantillons de LCR congelés avec le panel Méningite/Encéphalite BIOFIRE® FILMARRAY®. Les résultats obtenus ont été comparés avec ceux des techniques de routine (Gram, culture et PCR). Les discordances ont été vérifiées à l'aide d'une troisième méthode. Pour les échantillons positifs en virus, une concordance de 100 % a été observée, à l'exception des virus l'*HHV6* et *CMV* sur des charges virales faibles, toutes inférieures au seuil de détection du Méningite-Encéphalite BIOFIRE® FILMARRAY®. Pour les bactéries (sauf *Listeria* qui n'a pas été testée), la concordance était de 100 %. Pour les cryptocoques, nous avons observé 100 % de concordance quand il s'agissait de dépistage et quelques discordances liées aux traitements. En résumé, les résultats de cette étude ont montré une sensibilité globale de 89,5%, une spécificité globale de 99,7 % [75].

À cela s'ajoute les résultats de l'évaluation prospective réalisée à Bichat Claude Bernard en 2017, le taux de concordance du FilmArray M/E avec les techniques standard pour les virus variait de 99,5 % pour le *VZV* jusqu'à 100 % pour l'*HSV-2*. Pour les bactéries, une concordance de 99,4 % avec les méthodes standard a été observée. Enfin, pour les cryptocoques, la concordance a été de 98,7 % [76].

VI. Utilisation de la plateforme FilmArray sur des échantillons testés négatifs par d'autres techniques :

Dans une étude bi-centrique prospective française, le panel FilmArray ME a mis en évidence 3 *entérovirus*, 1 *VZV* et 1 *Haemophilus influenzae* dont l'analyse en microbiologie conventionnelle (Examen direct et culture) était négative [62].

Dans le même sens, l'étude allemande de Pfefferle et ses coll. en 2020 a rapporté que la culture bactérienne n'a montré aucune croissance après la période d'incubation pour 3 échantillons positifs à *l'E. Coli*, au *S. Pneumoniae* et au *S. Agalactiae* au test FilmArray ME [68].

Ceci concorde avec l'étude américaine de Radmard et coll. qui ont conclu que le FilmArray s'est avéré efficace pour détecter l'étiologie bactérienne dans les cas de méningite dans lesquels la culture du LCR était négative [67].

Une autre étude menée au CHU de Nîmes en France, a trouvé que le panel FilmArray Méningite /Encéphalite a détecté 25 % des cas de méningite bactérienne non diagnostiqués par culture [75].

Nos résultats rejoignent ces études ; en effet, nous avons noté que le FilmArray M/E a pu détecter différents agents pathogènes dans 23 échantillons testés négatifs à la culture. On pourrait attribuer ce résultat à l'administration d'antimicrobiens empiriques avant l'échantillonnage par ponction lombaire, stérilisant efficacement l'échantillon de LCR ou au

moins réduisant la charge microbienne à des niveaux inférieurs à la détection possible en utilisant les techniques de culture conventionnelle.

VII. Avantages du test FilmArray Méningite/encéphalite :

1. Rapidité du délai de rendu de résultats :

Selon une étude rétrospective coloradienne ;le temps écoulé jusqu'au diagnostic par FilmArray, évalué comme le temps à partir de la réception de l'échantillon de LCR jusqu'à l'identification des microorganismes, était estimé à 3 h dont 2 h dédiées pour le transport de l'échantillon et 1 h pour l'analyse. Par ailleurs, pour la détection d'agents pathogènes par méthode conventionnelle, le temps écoulé était significativement plus élevé qu'en utilisant le FilmArray ME (>13 heures) [74].

En outre, dans une étude prospective française, Houhou a enregistré un délai de rendu de résultats compris entre 1h25 et 48h avec BIOFIRE® FILMARRAY®,ce délai est inférieur à 3heures pour 66 % des cas ; alors qu'il était antérieurement de 19h à 5 jours avec les méthodes standard [76].

Par ailleurs, S.Radmard et al. ont comparé en 2018 le temps nécessaire pour le diagnostic d'une méningite entre les méthodes conventionnelles et le panel BioFire FilmArray Méningite/Encéphalite. Ils ont constaté un temps médian nécessaire de 27h pour les méthodes de routine contre seulement une médiane de 1h30 min pour le FilmArray [67].

Dans notre étude nous avons mesuré les délais de rendu de résultat par FilmArray®. Le délai médian mesuré était de : 5h pour le panelFilmArray® Méningite/Encéphalite contre 48 h pour les méthodes conventionnelles.

Tableau XVIII : Délai de rendu de résultats du FilmArray ME par rapport à celui de la microbiologie conventionnelle.

	Notre étude	Messacar et al. (2016)	Houhou (2017)	Radmard et al. (2019)
FilmArray M/E Panel	5 heures	3 heures	1h25 min-48 H	1h30 min
Méthodes conventionnelles	48 heures	13.3 heures	19 heures-5 jours	27 heures

2. Performance diagnostique non affectée par la prise préalable d'antibiothérapie probabiliste :

Dans une étude rétrospective coréenne évaluant les performances diagnostiques du panel FilmArray M/E chez une population pédiatrique suspecte de méningite microbienne,on a rapporté que, parmi les enfants qui ont reçu des antibiotiques empiriques avant le test LCR, le taux de détection était significativement plus élevé par le FilmArray M/E que par le test conventionnel (28,6 versus 0%) [69].

3. Rationalisation de la prescription d'anti-microbiens :

Dack et al. et Chang et al. ont mené des études observationnelles rétrospectives de l'impact de la mise en œuvre du panel BioFire méningite-encéphalite sur l'utilisation des antimicrobiens. Les deux n'ont pas objectivéde diminution statistiquement significative de l'utilisationd'antimicrobiens [77, 78].

Dans une autre étude observationnelle avant et après la mise en œuvre du panel FilmArray Méningite/Encéphalite, Radmard et ses coll. ont appris que malgré un délai d'exécution rapide de 1,5 h, le délai médian de réduction ou d'arrêt du traitement antimicrobien était de 26,5 h, 25% des patients restant sous traitement empirique24 à 48 h après les résultats négatifs du panel. Radmard et coll. n'ont pas comparé ces résultats à la période pré-PCRmultiplex et ont

noté qu'en raison denombreux facteurs associés à l'utilisation d'antimicrobiens, ils ne pouvaient pas évaluer l'apport du panel FilmArray ME dans la gestion des antimicrobiens [67].

Par contre, M. Cailleaux et collaborateurs ont montré que, grâce à la réalisation du test FilmArray M/E panel chez les patients suspects de méningite inclus dans l'étude, les traitements ont pu être adaptés en médiane 3 jours plus rapidement que lors de l'utilisation de la stratégie diagnostique classique. Son utilisation a permis une diminution des prescriptions d'anti-infectieux non adaptés et de limiter les prescriptions d'examens complémentaires superflus [61].

Une étude prospective en 2018, comparant la performance du panel FilmArray et celle de la microbiologie conventionnelle dans l'étude des LCR pour le diagnostic de M/E infectieuses, a démontré que, sur les 30 patients inclus dans l'étude, 12 adaptations thérapeutiques ont été faites dès j1 après analyse par biologie moléculaire [62].

Ceci concorde avec les résultats d'un essai observationnel français en 2020 qui ont montré que l'utilisation du panel FilmArray Méningite/Encéphalite a conduit à un arrêt précoce des antimicrobiens empiriques dans 32% des cas [79].

De même, Houhou a constaté à travers son étude prospective que les résultats négatifs confirmés plus tôt grâce au FilmArray M/E permettent une baisse de consommation des antibiotiques et des antiviraux et une instauration plus facile des corticoïdes [76].

4. Raccourcissementdes durées d'hospitalisation :

Suite à l'amélioration des délais de rendu des résultats et l'orientation thérapeutique précoce, une baisse des durées moyennes de séjours est permise grâce au panel FilmArray Méningite/Encéphalite. Ceci a été montré dans une étude menée au Canada en 2019 [80].

Une autre étude de cohorte en 2020, sur l'impact du test FilmArray M/E sur la prise en charge de patients suspects d'infection méningée à l'Hôpital Général Pédiatrique Sainte Sophie

en Grèce, a montré que la durée médiane du séjour chez les cas et les témoins était de 5 et 8 jours, respectivement [81].

En effet, plusieurs études ont montré que le FilmArray est rentable avec une réduction du temps d'hospitalisation grâce à l'identification rapide de l'agent étiologique [61] [82-83].

Dans le sens contraire, Dack et al.suggèrent qu'il n'y a pas de différence entre la durée du séjour ou la durée des antimicrobiens dans les cas présumés de méningite évalués avec des méthodes traditionnelles par rapport au panel BioFire® ME.Les raisons invoquées pour la poursuite éventuelle des antimicrobiens comprennent les préoccupations des cliniciens concernant la mortalité ou la méconnaissance des performances de la nouvelle technologie FilmArray [78].

5. Réduction du coût de la prise en charge

Il a été proposé récemment que la mise en œuvre du FilmArray ME Panel dans le diagnostic de routine peut aider à réduire les coûts d'utilisation directe des antimicrobiens et pourrait réduire les coûts de diagnostic [61] [82-83].

En effet, une étude menée au Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph en 2020 a prouvé que l'utilisation systématique du test PCR multiplex FilmArray® Méningite/Encéphalite a permis une réduction des frais de gestion estimée à 201 € par patient [79].

Identiquement, Posnakoglou et ses coll., en évaluant l'impact de l'approche syndromique dans la prise en charge des patients suspects de méningites, ont objectivé une réduction du coût d'hospitalisation grâce à l'utilisation du test diagnostique FilmArray panel Méningite/Encéphalite estimée moyennement à 480 € [81].

VIII. Limites :

L'analyse comparative entre la PCR Multiplex type FilmArray Panel M/E et les méthodes microbiologiques traditionnelles a permis l'identification de quelques limites de son utilisation :

1. Coût élevé du test FilmArray par rapport aux autres méthodes conventionnelles

2. Détection de germes non inclus dans le panel :

Une limitation évidente de toute approche de test de panel moléculaire syndromique est le nombre limité de pathogènes inclus dans le panel. Même si le panel FilmArray ME comprend un large éventail d'agents pathogènes, une approbation excessive des résultats négatifs, en particulier dans les régions géographiques avec des agents étiologiques inhabituels deméningite, pourrait conduire à des tests inefficaces.

- **Méningites nosocomiales :**

Dans l'étude de Pfefferle et coll. en 2020, des agents pathogènes qui ne sont pas inclus dans le panel ont été détectés par des tests de comparaison dans 10 échantillons: *Bacillus subtilis*, *Staph. à coagulase négative*, *Staphylococcusaureus* et *Klebsiella pneumoniae* se sont développés sur des milieux de culture, tandis que le virus *BK* et *Streptococcus pyogenes* ont été détectés par PCR [68].

Par ailleurs, dans notre étude, 3 cas de méningites nosocomiales dues aux : *Klebsiella pneumoniae,Staphylococcus aureus* et *Acinetobacter baumannii* (bactéries non intégrées dans le panel FilmArray M/E) ont été diagnostiquées grâce à la culture.

- **Méningite tuberculeuse :**

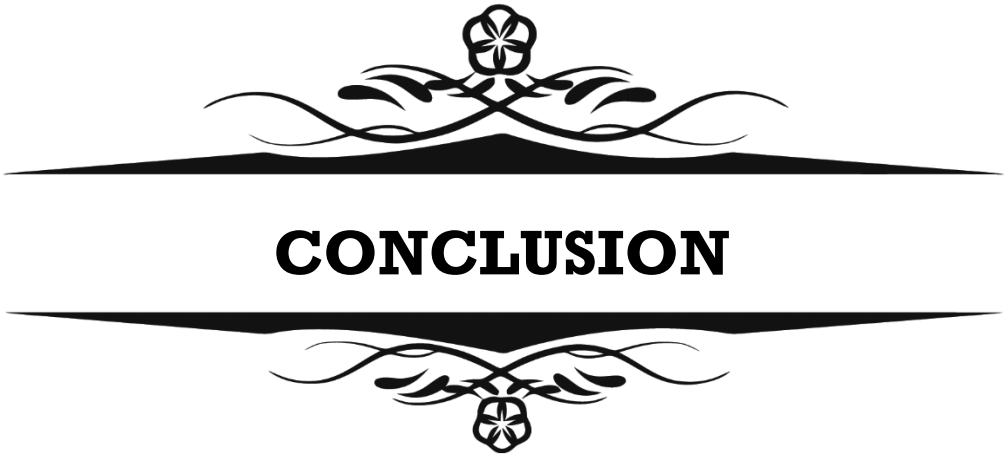
La méningite tuberculeuse reste une forme commune des infections du système nerveux central dans plusieurs pays en voie de développement où la tuberculose est endémique

notamment au Maroc. Elle constitue la forme la plus grave de l'infection par le *Mycobacterium tuberculosis*. En effet,le retard de diagnostic et de traitement de la méningite tuberculeuse est un grand facteur de la forte mortalité observée avec cette pathologie.

3. Identificationde la sensibilité des pathogènes aux antibiotiques

Le test FilmArray Méningite/Encéphalite n'apported'aide quant au choix des molécules anti-infectieuses car il ne détecte pas de marqueurs de résistance.

De ce fait, la culture doit être maintenue car c'est le seul moyen de caractériser les souches circulantes, élément essentiel à la surveillance de la résistance aux antibiotiques, à l'établissement de données épidémiologiques et à la mise au point de vaccins.



CONCLUSION

Malgré les progrès réalisés dans le diagnostic et le traitement des infections, les méningites restent une cause importante de mortalité et de morbidité. L'issue des patients suspects de méningite repose sur un diagnostic rapide et fiable de l'agent pathogène en cause.

Notre travail a été réalisé sur 115 échantillons de LCR prélevés de patients suspects de méningite et analysés au sein du service de microbiologie- virologie et de biologie moléculaire de l'hôpital Avicenne de Marrakech entre Janvier 2018 et Décembre 2020, et a permis d'évaluer l'impact de l'utilisation d'une PCR multiplex type panel FilmArray® Méningite /Encéphalite dans le diagnostic des méningites en la comparant aux méthodes diagnostiques conventionnelles.

L'ensemble des résultats de notre étude a permis de mettre en évidence de nombreux avantages liés au diagnostic des méningites par approche syndromique en utilisant la plate-forme FilmArray panel Méningite/Encéphalite :

- Rapidité de l'analyse :
    - Amélioration nette des délais de rendu de résultat.
    - Instauration ou adaptation thérapeutique précoce et donc la diminution de la prévalence de résistance bactérienne.
    - Amélioration du pronostic des méningites.
- L'approche syndromique ciblant divers agents pathogènes a permis :
    - La détection de pathogènes associés et donc de co-infections non suspectées.
    - La confirmation d'une étiologie et l'exclusion d'une autre.
- Performance analytique élevée :
    - Sensibilité et spécificité globales élevées.
    - Robustesse diagnostique non altérée par la prise préalable d'antibiothérapie probabiliste.
    - Détection d'agents pathogènes sur des échantillons testés négatifs par les techniques classiques.
    - Amélioration de la prise en charge globale des méningites.

Toutefois, on a relevé des limites qui sont à considérer pour l'utilisation optimale de cette technologie :

- Coût élevé du test FilmArray en comparaison avec les autres techniques.
- Détection d'agents pathogènes absents dans le panel.
- Détermination du profil de sensibilité et de résistance des bactéries détectées.

Ainsi, le panel FilmArray Méningite/Encéphalite ne devrait pas être utilisé comme un outil diagnostique autonome indépendamment de la culture ; en effet, ces deux méthodes sont complémentaires et devraient être réalisées en synergie pour améliorer le diagnostic et éventuellement la prise en charge des méningites infectieuses.

RÉSUMÉ

RESUME

La méningite infectieuse est une pathologie grave potentiellement mortelle, elle est associée à un grand nombre d'hospitalisation, un coût élevé et à une surconsommation d'antibiotiques. Une rapide identification des pathogènes en cause est cruciale pour diminuer le fardeau sanitaire.Le développement récent des nouveaux tests de diagnostic rapide par PCR multiplexe à visée syndromique, capables de détecter plusieurs pathogènes en quelques heures, a entraîné un changement de paradigme en microbiologie et en pratique clinique.

Objectif : Notre étude vise à évaluer l'apport du panel FilmArray Méningite/Encéphalite dans le diagnostic et la prise en charge des méningites infectieuses en le comparant à la culture conventionnelle,tout en soulignant l'épidémiologie des agents pathogènes en cause.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective qui a été réalisée sur 115 prélèvements de LCR provenant de patients cliniquement suspects de méningite et analysés par méthodes classiques et par le test FilmArray M/E panel. Ce travail est réalisé au sein du laboratoire de microbiologie- virologie et de biologie moléculaire à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech et qui a duré 36 mois de Janvier 2018 à Décembre 2020.

Résultats : Durant la période de l'étude,115 échantillons ont été documentés.

Les prélèvements provenaient en grande partie des patients hospitalisés au niveau de différents services de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (91.5%) contre 8.5 % de prélèvements externes. Le service le plus demandeur était le service des urgences (34%). Une prédominance masculine a été notée avec un sex-ratio H/F de 1.87. Le taux de positivité par le panel FilmArray M/E était de 22.6 %. Nous avons détecté une association de *CMV* et *Cryptococcus neoformans/gattii dans* un seul échantillon, soit un taux de co-infection de 3.8 %. Une étiologie virale a été retrouvée chez 52% des patients, prédominée par le groupe des *entérovirus* avec un taux de positivité de 26 %. Une étiologie bactérienne a été retrouvée dans 44 % des patients, prédominée par le *streptococcus pneumoniae* avec un taux de positivité de 15 %. L'étiologie cryptococcique a été retrouvée dans 4 % des patients, correspondant au cas de co-infection avec le *CMV*. Nous avons enregistré des échantillons de LCR acellulaire dans 11.5 % des prélèvements révélés positifs par le test Filmarray Méningite/Encéphalite. Nous avons détecté 6 bactéries par culture dont 3 ne font pas partie des cibles du panel FilmArray M/E incriminées dans des méningites nosocomiales ; les 3 restants correspondaient à des pneumocoques; le taux de concordance pour le pneumocoque était alors de 98.6 %. Nous avons détecté 23 cas de méningite de diverses étiologies par le panel FilmArray M/E dans des échantillons testés négatifs par culture. Le délai médian de rendu de résultat était de : 5 heures pour le panel FilmArray® Méningite/Encéphalite contre 48 heures pour les méthodes conventionnelles.

Conclusion : La PCR multiplex type FilmArray Méningite/Encéphalite à visée syndromique est un outil de diagnostic simple, rapide et fiable permettant la mise en œuvre d'une stratégie thérapeutique précoce et adaptée et l'amélioration de l'ensemble du parcours de soins. Toutefois, compte tenu de l'importance de l'antibiogramme, l'utilisation des tests moléculaires devrait être réalisée en complément de la microbiologie conventionnelle. Par ailleurs, les résultats devraient toujours s'interpréter en fonction du contexte clinico-épidémiologique et en association avec l'ensemble des examens biologiques.

ABSTRACT:

Meningitis is a vital issue and is associated with a large number of hospitalizations, high cost and overuse of antibiotics. Rapid identification of the pathogens involved is crucial in reducing the health burden. The recent development of new syndromic multiplex PCR rapid diagnostic tests capable of detecting multiple pathogens within hours has brought a paradigm shift in microbiology and clinical practice.

Objective : Our study aims to assess the contribution of the FilmArray Meningitis / Encephalitis panel in the diagnosis and management of infectious meningitis by comparing it to conventional culture, while highlighting the epidemiology of the pathogens involved.

Methods : This is a retrospective study that was carried out on 115 CSF samples from patients clinically suspected of meningitis and analyzed by conventional methods and by the FilmArray M / E panel test. This work is carried out in the microbiology-virology and molecular biology laboratory at the Avicenne Military Hospital in Marrakech and which lasted 36 months from January 2018 to December 2020.

Results: During the study period, 115 samples were documented.

The samples mainly came from patients hospitalized in different departments of the Avicenne Military Hospital in Marrakech (91.5%) against 8.5% from external samples. The most demanding service was the emergency department (34%). A male predominance was noted with an M / F sex ratio of 1.87. The positivity rate by the FilmArray M / E panel was 22.6%. We detected a combination of *CMV* and *Cryptococcus neoformans / gattii* in a single sample, ie a co-infection rate of 3.8%. A viral etiology was found in 52% of patients, predominantly the *enterovirus* group with a positivity rate of 26%. A bacterial etiology was found in 44% of patients, predominantly *Streptococcus pneumoniae* with a positivity rate of 15%. Cryptococcal etiology was found in 4% of patients, corresponding to the case of co-infection with *CMV*. We recorded cell-free CSF samples in 11.5% of the samples revealed positive by the Filmarray Meningitis / Encephalitis test. We detected 6 bacteria per culture, 3 of which are not part of the FilmArray M / E panel targets ; the 3 remaining samples corresponded to pneumococci ; the concordance rate for *pneumococcus* was then 98.6%. We detected 23 cases of meningitis of various etiologies by the FilmArray M / E panel in samples tested negative by culture. The median result rendering time was: 5 hours for the FilmArray® Meningitis / Encephalitis panel versus 48 hours for the conventional methods.

Conclusion: The Syndromic Meningitis / Encephalitis FilmArray-type multiplex PCR is a simple, rapid and reliable diagnostic tool allowing the implementation of an early and adapted

therapeutic strategy and the improvement of the entire course of care. However, given the importance of the antibiogram, the use of molecular tests should be carried out in addition to conventional microbiology. Furthermore, the results should always be interpreted according to the clinico-epidemiological context and in association with all laboratory tests.

ملخص

يعدالتهابالسحايامشكلةحيويةويرتبطبعددكبيرمنحالاتالاستشفاءوارتفاعالتكلفةوالإفراطفياستخداممالمضاداتالحيوية.

يعدالتعرفالسريععلىمسبباتالأمراضالمعنيةأمرًاحاسمًافيتقليلالعبءالصحي.

أحدثالتطورالأخيرفيالاختباراتالتشخيصيةالسريعةوبالضبطتفاعلالبوليميرازالتسلسليالقادرةعلىاكتشافمسبباتالأمراضالمتعددةفيغضونساعات،نقلةنوعيةفيعلمالأحياءالدقيقةوالممارسةالسريرية.

الهدف: تهدفدراستنا إلىتقييممساهمةلوحةFilmArrayمنالتهابالسحايا / التهابالدماغفيتشخيصوإدارةالتهابالسحاياالتعفنيمنخلالمقارنتهابالزراعةالجرثوميةالتقليدية،معتسليطالضوءعلىالخاصياتالوبائيةلمسبباتهذهالتعفنات.

الطريقة: هذهالدراسةاستطلاعيةبأثررجعيتمإجراؤهاعلى 115 عينةمنالسائلالدماغيالنخاعيمنمرضىشتبهبسريرًافيإصابتهمبالتهابالسحاياوتمتحليلهابالطرقالتقليديةوباختبارتقنية FilmArray M E /. تمتنفيذهذاالعملفيمختبرعلمالأحياءالدقيقةوعلمالفيروساتوالبيولوجياالجزيئيةفيمستشفىابنسيناالعسكريفيمراكشوالذياستمر 36 شهرًامنيناير 2018 إلىديسمبر 2020.

النتائج: خلالفترةالدراسة،تمتوثيقوجمع 115 عينة.

جاءتالعيناتبشكلرئيسيمنالمرضىالمعالجينفيأقسامختلفةمنمستشفىابنسيناالعسكريبمراكش (91.5٪) مقابل 8.5٪منالعيناتالخارجية. وكانتالخدمةالأكثرطلبًاهيقسمالطوارئ (34٪).لوحظوجودغلبةللذكورحيثسجلتنسبة1.87 بينالجنسين. بلغتنسبةالإيجابيةلتقنيةFilmArray M / E 22.6٪. اكتشفناتواجدكلمنCMVو / Cryptococcus neoformans gattiiفيعينةواحدة،أيمعدلإصابةمشتركةيبلغ 3.8٪.تمالعثورعلىمسبباتبكتيريةفي 44٪منالمرضىمعظمهابكتريا Streptococcus pneumoniaeبنسبةايجابية 15٪.تمالعثورعلىمسبباتفيروسيةفي 52٪منالمرضى،معظمهممنمجموعةالفيروساتالمعوية بنسبةإيجابية 26٪. فيحينتمالعثورعلىخميرةyrCsuccocotp في 4٪منالمرضى،وهومايطابقحالةالعدوىالمشتركةمعفيروسCMV.سجلناعيناتالسائلالدماغيالشوكيالخاليةمنالخلايافي 11.5٪منالعيناتالتيتمالكشفعنهاإيجابيةبواسطةاختبارFilmArrayلالتهابالسحايا / التهابالدماغ.

- تمالكشفعن 6 بكتيرياعبرطريقةالزراعةالتقليدية، 3 منهاليستمستهدفةمنطرفلوحة FilmArray.أماالبكتيرياالثلاثةالمتبقيةفكانتعبارةعنمكوراترئوية؛ ومنه فمعدلالتوافقبينالتقنيتينبالنسبةالمكوراتالرئوية 98.6٪ . اكتشفنا 23 حالةمنحالاتالتهابالسحايامنمسبباتمختلفةبفضللوحة FilmArray M / Eفيعيناتتماستنتاجهاسلبيةعنطريقالزراعة.كانمتوسط وقتعرضالنتيجة: 5 ساعاتللوحةالتهابالسحايا / التهابالدماغFilmArray® مقابل48ساعةللطرقالتقليدية.

خلاصة: إنتفاعلالبوليميرازالمتسلسلمننوع / M FilmArray

Eأداةتشخيصيةبسيطةوسريعةوموثوقةتسمحبتنفيذاستراتيجيةعلاجيةمبكرةومكيفةمنأجلتحسينمسارالرعايةبالكامل.
ومعذلك،ونظرًالأهميةاختبارحساسيةالبكتيريااللمضاداتالحيوية،يجبإجراءالاختباراتالجزيئيةبالتكاملمعالطرقالتقليديةالمعتمدةفيعلمالأ
حياءالدقيقة. علاوةعلىذلك،يجبدائمًاتفسيرالنتائجوفقًاللسياقالسريرياللوبائيمعالأخذبعينالاعتبارنتائجمختلفالاختبارات.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Organisation mondiale de la santé (OMS)**
https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis(consulté le 10/03/2020)
2. **Bryant PA, Hua YL, Zaia A et al.,**
Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. Am J Clin Microbiol**, 2004** ; 42 : 2919-25.
3. **Hemmert A. et al.,**
Comprehensive testing of CSF specimens using the FilmArray® ME panel identifies viral infections overlooked using current clinical practises, Poster, ECCMID**, 2015**
4. **Demogines A. et al.,**
Multi-center clinical evaluation of a multiplex Meningitis/Encephalitis PCR panel for simultaneous detection of bacteria, yeast and viruses in cerebrospinal fluid specimens, Poster, ASM**, 2015**
5. **FilmArray ME Panel (Méningite-Encéphalite)** -
Diagnostic Clinique | bioMérieux France (biomerieux.fr) (consultés le 12/03/2021)
6. **knein H.**
Méningites bactériennes aiguës. Thèse de médecine N°203. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, **2015**
7. **Institut national de santé publique du Québec (inspq)**
guide_pratique_labo_h5h7_bf.pdf (inspq.qc.ca) (consulté le20/03/2021)
8. **Guide de la lutte contre les méningites bactériennes communautaires,** MS, Maroc, **2010**
9. **Stratégie sectorielle de santé 2012-2016** (ministère de la santé) ; Mars **2012**
10. **Matthijs C Brouwer 1, Diederik van de Beek**
Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis ; Feb **2018**
11. **A. Perrocheau, S. Georges, E. Laurent**
Épidémiologie des méningites bactériennes en France en 2002.Rev Prat, 54 (**2004**), pp. 945-950.
12. **McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, Geretti AM, Michael BD, Beeching NJ, McKee D, Scarlett P, Hart IJ, Mutton KJ, Jung A, Adan G, Gummery A, Sulaiman WAW, Ennis K, Martin AP, Haycox A, Miller A, Solomon T, UK Meningitis Study Investigators.**
Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. Lancet Infect Dis. **2018** Sep; 18(9):992-1003.
13. **Martin NG, Iro MA, Sadarangani M, Goldacre R, Pollard AJ, Goldacre MJ**
Hospital admissions for viral meningitis in children in England over five decades: a population-based observational study. Lancet Infect Dis. **2016** Nov; 16(11):1279-1287
14. **Ben Abid F, Abukhattab M, Ghazouani H, Khalil O, Gohar A, Al Soub H, Al Maslamani M, Al Khal A, Al Masalamani E, Al Dhahry S, Hashim S, Howadi F, Butt AA**
Epidemiology and clinical outcomes of viral central nervous system infections. Int J Infect Dis. 2018 Aug; 73():85-90.

15. **STAHL JP.**
Méningites aigues. EMC. Neurologie **2013** ; 10(1) :1-11 [Article 17-160-C-10]

16. **Corey L, Spear PG.**
Infections with Herpes simplex viruses. N Engl J Med **1986 ;** 314 :749-57.

17. **Ward KN, Leong HN, Thiruchelvam AD, Atkinson CE, Clarck DA.**
Human herpesvirus 6 DNA levels in cerebrospinal fluid due to primary infection differ from those due to chromosomal viral integration and have implications for diagnosis of encephalitis. J Clin Virol **2011 ;** 45 : 1298-304.

18. **Kawanuraa Y, Sugataa K, Ihita M, Miharac T, Mutohc T, Asanoa Y et al.**
Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. J Clin Virol **2011 ;** 51 :12-9.

19. **Kahn JO, Walker BD.**
Acute human immunodeficiency virus type1 infection. N Engl J Med **1998** ;339 :33-9.

20. **Ming, D. K., & Harrison, T. S.**
Cryptococcal meningitis. British Journal of Hospital Medicine**,** 78(8), C125-C127**. (2017).**

21. **Casadevall A, Perfect JR**
Cryptococcus neoformans. Washington, DC: ASM Press**. (1998)**

22. **Holmes CB, Losina E, Walensky RP, Yazdanpanah Y, Freedberg K**
Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in Sub-Saharan Africa. Clin Infect Dis, 36, 652-662. **(2003)**

23. **Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Saengwonloey O, Nelson K**
Clinical presentation and risk behaviors of patients with acquired immunodeficiency syndrome in Thailand, 1994-1998: Regional variation and temporal trends**. (2001)** Clin Infect Dis, 32, 955-962

24. **Hakim JG , Gangaidzo IT, Heyderman RS et al.**
Impact of HIV infection on meningitis in Harare : a prospective study of 406 predominantly adult patients. AIDS, 14, 1401-1407.

25. **Gordon SB, Walsh AL, Chaponda M et al.**
Bacterial meningitis in Malawian adults : pneumococcal disease is common, severe, and seasonal. Clin Infect Dis, 31, 53-57. **(2000)**

26. **Join-Lambert O, Morand PC, Carbonnelle E, Coureuil M, Bille E, Bourdoulous S, et al.**
Mechanisms of meningeal invasion by a bacterial extracellular pathogen, the example of Neisseria meningitides. P Neurobiol **2010**; 91 :130—9.

27. **Bruneel F, Wolff M**.
Méningites aiguës. Encycl Med Chir Neurol 17-160-C-10 (**2000**, Elsevier-Masson Ed.),

28. **Dromer, F., & Lortholary, O.**
Cryptococcose. EMC - Maladies Infectieuses, 1(1), 21-37. **(2004)**

29. **Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M.**
Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis [published correction appears in *N Engl J Med*. **2005**; 352(9): 950].

30. **Wang AY, Machicado JD, Khoury NT, Wootton SH, Salazar L, Hasbun R.**
Community-acquired meningitis in older adults: clinical features, etiology, and prognostic factors. *J Am Geriatr Soc*. **2014**; 62(11):2064-2070.

31. **Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J.**
Community-acquired bacterial meningitis in older people.
J Am Geriatr Soc. **2006**; 54(10):1500-1507.

32. **Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr.**
Bacterial meningitis in children. **2003**

33. **Ihekwaba UK, Kudesia G, McKendrick MW.**
Clinical features of viral meningitis in adults: significant differences in cerebrospinal fluid findings among herpes simplex virus, varicella zoster virus, and enterovirus infections. *Clin Infect Dis*. **2008**; 47(6):783-789.

34. **Steiner I, Benninger F.**
Update on herpes virus infections of the nervous system. *Curr Neurol Neurosci Rep*. **2013**; 13(12):414.

35. **Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M.**
Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis.N Engl J Med. **2004**;351(18):1849-59.

36. **Dauchy FA, Gruson D, Chêne G, Viot J, Bebear C, Maugein J, Bézian MC, Dutronc H, Dupon M.**
Prognostic factors in adult community-acquired bacterial meningitis: a 4-year retrospective study. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. **2007**; 26(10):743-6.

37. **Domingo P, Pomar V, Benito N, Coll P.**
The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982-2010). J Infect. **2013**; 66(2):147-54.

38. **Sigurdardóttir B, Björnsson OM, Jónsdóttir KE, Erlendsdóttir H, Gudmundsson S.**
Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. Arch. Intern. Med. **1997**; 157(4):425-30.

39. **Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schønheyder HC, Nielsen H.**
Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: a Danish retrospective population-based cohort study. Scand J Infect Dis. **2014**; 46(6):418-25.

40. **Waghdhare S, Kalantri A, Joshi R, Kalantri S.**
Accuracy of physical signs for detecting meningitis: a hospital-based diagnostic accuracy study. *Clin Neurol Neurosurg*. **2010**; 112(9) :752-757.

41. **Nakao JH, Jafri FN, Shah K, Newman DH.**
Jolt accentuation of headache and other clinical signs: poor predictors of meningitis in adults.*Am J Emerg Med*. **2014**; 32(1):24-28

42. **Stéphane Chevallier1, Matteo Monti1, Peter Vollenweider, Patrick Michel**
Rev Med Suisse **2018**; volume 4. 2312-2318

43. **Pusponegoro HD, et al.**
Epidemiologic study of bacterial meningitis in Jakarta and Tangerang: preliminary report. Pediatr Infect Dis J **1998** ; 17(Suppl. 9):S176-8.

44. **Roca B, Tornador N, Tornador E.**
Presentation and outcome of tuberculous meningitis in adults in the province of Castellon, Spain : a retrospective study. Epidemiol Infect **2008** :1-8.

45. **E. Carbonnelle**
Apport des examens biologiques dans le diagnostic positif, la détermination de l'étiologie et le suivi d'une méningite suspectée bactérienne.Médecine et maladies infectieuses 39 **(2009)** 581-605

46. **Brivet FG, et al.**
Accuracy of clinical presentation for differentiating bacterial from viral meningitis in adults: a multivariate approach. Intensive Care Med **2005**; 31 :1654-60.

47. **B.Hoen**
Diagnostic différentiel entre méningite bactérienne et méningite virale : apport des examens non microbiologiques. Médecine et Maladies Infectieuses. Volume 39, Issues 7-8, July-August **2009**, P 468-472

48. **Saha SK, et al.**
Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis: implications for treatment and measuring disease burden. Pediatr Infect Dis J **2005**; 24 :1093-8.

49. **H.Vu Thien**
Apport des examens microbiologiques au diagnostic des méningites bactériennes aiguës.Médecine et Maladies Infectieuses. Volume 39, Issues 7-8, July-August **2009,** Pages 462-467

50. **Dubos, F., et al.**
Distinction des méningites virales et bactériennes de l'enfant aux urgences.Journal Européen Des Urgences, 20(1), 43-44. .**2007**.03.225

51. **D.Béqueta, T.de Brouckerb**
Indication de l'imagerie cérébrale dans la prise en charge initiale et le suivi de la méningite bactérienne aiguë communautaire (en dehors de la recherche spécifique d'une porte d'entrée).Médecine et Maladies Infectieuses. Volume 39, Issues 7-8, July-August **2009.**

52. **Frenkian-Torres, A., & Toledo, M.**
La biologie moléculaire en diagnostic infectieux. IRBM News, 35(2), 42-53. **(2014).**

53. **Option/Bio, 28(569-570), 17-20.**
Diagnostic moléculaire : PCR simplex ou approche syndromique **(2017).**

54. V. des Portes
Quel suivi à long terme pour quels patients ? Séquelles des méningites bactériennes chez l'enfant et chez l'adulte : incidence, types, modes d'évaluation.Médecine et Maladies Infectieuses.Volume 39, Issues 7–8, July–August 2009, Pages 572–580

55. Williamson, P. R., Jarvis, J. N., Panackal, A. A., Fisher, M. C., Molloy, S. F., Loyse, A., & Harrison, T. S. (2016).
Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy.

56. Ming, D. K., & Harrison, T. S. (2017).
Cryptococcal meningitis. British Journal of Hospital Medicine, 78(8), C125–C127.

57. Mohammed BOUSKRAOUI
Le Calendrier Vaccinal en 2016. 4ème Congrés National SOMIPEV Marrakech, du 25, 26 et 27 Mars 2016

58. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, et al.
Multicenter evaluation of BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens.J Clin Microbiol. 2016; 54:2251-2261.

59. Tansarli GS, Chapin KC.
Diagnostic test accuracy of the BioFire(R) FilmArray(R) meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2020 ; 26 :281-290.

60. Lee SH, Chen SY, Chien JY, Lee TF, Chen JM, Hsueh PR.
Usefulness of the FilmArray meningitis/encephalitis (M/E) panel for the diagnosis of infectious meningitis and encephalitis in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2019.

61. M. Cailleaux, B. Pilmis, J. Lourtet, J. Nguyen, C. Couzigo, A. Mizrahi, A. Le Monnier
Impact de l'utilisation d'une PCR multiplex type FilmArray® dans le diagnostic des infections suspectées du système nerveux central à l'hôpital (2018)

62. F. Medina, A. Belkacem, J.Breuil, E.Hernandez, M.Tchir, A.Raffetin, S.Dellion, P.Caraux-Paz, O.Patey
Diagnostic rapide des méningites et encéphalites infectieuses par PCR multiplex : bilan dans un groupement hospitalier général. Médecine et Maladies Infectieuses. Volume 48, Issue 4, Supplement, June 2018,

63. M. Merabet, R. Aouragh, A. Idrissi
Les méningites bactériennes aigues communautaires chez les enfants de moins de 5 ans à la région Tanger-Tétouan-Al Hoceima (Maroc) 2006-2015 : Profil épidémiologique, clinique et biologique.

64. Kané B , Abdou M , Koné O , Dembélé G , Wélé Diallo K , Fané B , Sangaré A . Coulibaly M, Togo B
Causes des méningites bactériennes chez les enfants de 1 mois à 15 ans dans le service de pédiatrie de l'hôpital du Mali de 2012 à 2018.

65. **Tarai, B., & Das, P.(2018).**
FilmArray® meningitis/encephalitis (ME) panel, a rapid molecular platform for diagnosis of CNS infections in a tertiary care hospital in North India: one-and-half-year review.

66. **W. Hachfi et al.**
Résultats de l'étude multicentrique : Les méningites purulentes communautaires de l'adulte. 27ème congrès de la STPI, le 5 mai **2017**

67. **S. Radmard, S. Reid, P. Ciryam, A. Boubour, N. Ho, J. Zucker et al.**
Clinical Utilization of the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) Assay. Front Neurol. **2019** Mar 26 ; 10 :281

68. **Susanne Pfefferle, Martin Christner, Martin Aepfelbacher, Marc Lütgehetmann, Holger Rohde**
Implementation of the FilmArray ME panel in laboratory routine using a simple sample selection strategy for diagnosis of meningitis and encephalitis.BMC Infect Dis**.2020** Feb 22;20(1):170.

69. **Park, S. E., Lim, T. J., Nam, S. O., Chang, C. L., Byun, S. Y., Ko, A., … Lee, Y.-J. (2020).**
Clinical utility of the FilmArray meningitis/encephalitis panel in children at a tertiary center in South Korea. Brain and Development.

70. **A. Boudet, A. Pantel, M-J. Carles, H. Boclé, S. Charachon, C. Enault, R. Stéphan, L. Cadot, J-P. Lavigne, H. Marchandin**
A review of a 13-month period of FilmArray Meningitis/Encephalitis panel implementation as a first-line diagnosis tool at a university hospital. PLoS One. **2019** Oct 24; 14(10) :e0223887

71. **Lumley SF, Pritchard D, Dutta A, Matthews PC, Cann K.**
Multiplex PCR reveals high prevalence of enterovirus and HHV6 in acellular paediatric cerebrospinal fluid samples. *J Infect*. **2018** ; 77(3) :249-257.

72. **Naccache SN, Lustestica M, Fahit M, Mestas J, Dien Bard J.**
One year in the life of a rapid syndromic panel for meningitis/encephalitis: a pediatric tertiary care facility's experience. *J Clin Microbiol*. **2018;**56 : 10.1128

73. **Blaschke AJ, Holmberg KM, Daly JA, Leber AL, Dien Bard J, Korgenski EK, et al.**
Retrospective evaluation of infants aged 1 to 60 days with residual cerebrospinal fluid (CSF) tested using the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) panel. *J Clin Microbiol*. **2018**; 56 : 10.1128

74. **Messacar K, Breazeale G, Robinson CC, Dominguez SR.**
Potential clinical impact of the FilmArray Meningitis Encephalitis Panel in children with suspected central nervous system infections. Diagn Microbiol Infect Dis **2016**; 86(1): 118-20."

75. **Le Goff,**
"Apport de l'approche syndromique : Application aux méningo - encéphalites" **2016.**

76. **HOUHOU N.**
Evaluation prospective des performances du panel Méningite Encéphalite BIOFIRE® FILMARRAY®.**(2017)**

77. **Chang D, Okulicz JF, Nielsen LE, White BK.**
A tertiary care center's experience with novel molecular meningitis/encephalitis diagnostics and implementation with antimicrobial stewardship. Mil Med. **2018**; 183 : e24-e27

78. **Dack K, Pankow S, Ablah E, Zackula R, Assi M.**
Contribution of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel : assessing antimicrobial duration and length of stay. Kans J Med. **2019;** 12 :1-3.

79. **Cailleaux M, Pilmis B, Mizrahi A, Lourtet-Hascoet J, Van JN, Alix L, Couzigou C, Vidal B, Tattevin P, Le Monnier A**
Impact of a multiplex PCR assay (FilmArray®) on the management of patients with suspected central nervous system infections.Eur J Clin Microbiol Infect Dis. **2020** Feb; 39(2):293-297.

80. **G. DiDiodato, N. Bradbury**
Cerebrospinal Fluid Analysis With the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Molecular Panel Reduces Length of Hospital Stay in Patients With Suspected Central Nervous System Infections.Open Forum Infect Dis., 6 (**2019)**

81. **Posnakoglou, L., Siahanidou, T., Syriopoulou, V., & Michos, A. (2020).**
Impact of cerebrospinal fluid syndromic testing in the management of children with suspected central nervous system infection. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.

82. **D.K. Soucek, L.E. Dumkow, K.M. VanLangen, A.P. Jameson**
Cost Justification of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Versus Standard of Care for Diagnosing Meningitis in a Community Hospital.J Pharm Pract., 32 (**2019),** pp. 36-40

83. **Duff S, Hasbun R, Balada-Llasat JM, et al.**
Economic analysis of rapid multiplex polymerase chain reaction testing for meningitis/encephalitis in adult patients. Infection. **2019**; 47:945-953.

أقْسِم بِالله العَظِيم

أن أراقبَ الله في مِهْنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّةِ أطوَارهَا في كل الظروف والأحَوال باذلة وسْعِي في استنقاذها مِن الهَلاكِ والمرَضِ والألَم والقَلَق.

وأن أحفَظَ لِلنَاسِ كرَامَتهُم، وأسْتر عَوْرَتهُم، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلة رِعَايَتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسَخِّرَه لِنَفْعِ الإنْسَان ..لا لأذَاه.

وأن أُوَقّرَ مَن عَلَّمَني، وأُعَلّمَ مَن يَصْغرَني، وأكون أخًا لِكُلِّ زَميلٍ في المِهنَةِ الطِّبِّيَة

مُتعَاونِينَ عَلى البرِّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيمَاني في سِرّي وَعَلانيَتي، نَقِيَّة مِمّا يُشينهَا تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيدا

كليـــــــــة الـطـب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

سنة 2021 أطروحة رقم 127

مساهمة البيولوجيا الجزيئية في تشخيص مرض التهاب السحايا التعفني

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم2021/06/28

من طرف

السيدة أميمة ايت احسين

المزدادةفي1995/09/12 بالرباط

لنيل شهادةالدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التهابا السحايا -تفاعل البلمرة المتسلسل - فيلماري -تشخيص.

اللجنة

السيد	س.الزوهير أستاذفي علم البكتيريا و الفيروسات	الرئيس
السيدة	ل.أرسلان أستاذةفي علم البكتيريا و الفيروسات	المشرف
السيدة	ك.زحلان أستاذةفي علم البكتيريا و الفيروسات	الحكام
السيد	ي.قاموس أستاذ في التخدير والإنعاش	