

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

**UN peuple - Un But - Une Foi**

UNIVERSITE DES SCIENCES DES  
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES  
DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE ET  
D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024

N° .....

## **Thèse**

# **Apport de l'instrument FilmArray dans le diagnostic rapide ( par approche syndromique par PCR) des urgences infectieuses : Sepsis, Méningites et Encéphalites**

Présentée et soutenue publiquement le 23/11/2024 devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

**Par Mr FARADJI H ARBY**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**(DIPLOME D'ETAT)**

## **Jury**

**Président : M. Ibrahima Guindo, Maitre de conférences**

**Membre : M. Garan Dabo , Maitre de conférences**

**Membre : M. Mahamadoun Coulibaly, Maitre de conférences**

**Directeur :M. Seydina Alioune Beye, Maitre de conférences**

## **DEDICACES**

Humblement, avec tout mon amour et ma profonde reconnaissance, je dédie cette thèse :

### **À l'Éternel Dieu tout puissant**

Le miséricordieux, l'omniscient, l'omnipotent qui m'a accordé la santé, la détermination, l'endurance et la force pour la réalisation de ce travail. Louange à lui seul pour sa clémence et sa miséricorde. Je le prie de bénir la connaissance acquise et de me permettre d'en apprendre encore plus pour pouvoir secourir au mieux les personnes dans le besoin.

### **À la mémoire de mon père Hamma Chabane Arby,**

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

### **À ma mère Youmma Kalifa,**

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

**À mes Frères et soeurs, Diaouré, Vieux, Anna, M'barka, Inna, Haseye, Sidi Boubacar et Baba Sorro,**

Vous avez toujours été présents pour me protéger et me soutenir dans tout ce que j'entreprends. J'étais toujours entourée par votre amour, fiertés et générosité. Je sais que vous attendez ce jour-là avec impatience, je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et de mon amour pour vous. Puisse Dieu vous préserver du mal, vous accorder santé et bonheur, et garder vos enfants.

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

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

**À mes chers amis, et collègues**

**Madouss Bah Niaré ,Dr. Adé, Le grand Dr. Ivan Tamko, Dr.Kouma, Dr. Diall , Dr.André, Int.Doumbia, Dr.Geye,Dr Mami La maman, le grand Sidibé et Sagara,**

Je n'imagine pas une seconde comment aurait été mes études sans vous à mes côtés. Vous êtes bien plus que des amis, vous êtes mes sœurs et mes frères. Vous n'imaginez même pas, combien votre présence et vos encouragements m'ont été d'un grand soutien. Vous avez toujours été à l'écoute toujours prêts à convertir les moments de déceptions en moments d'exploits. En témoignage de mon amour et mon respect je vous dédie cette thèse. Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé et de longue vie. Puisse notre amitié perdurer malgré la distance. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

**A nos partenaires**

**On vous remercie pour votre accompagnement tout au long de cette étude :Biomerieux, Bio7 Mali et surtout a Dr Sangaré.**

**Au Pr Youssouf COULIBALY :**

Ce fut un réel honneur de faire partir de vos élèves, Votre amour de la droiture, du respect de la vie humaine, du travail bien fait et votre rigueur sont les qualités qui m'ont marqué à jamais. Grâce à vous j'ai compris que l'essentiel de la médecine se résume dans l'amour et le respect absolu de la vie humaine. Plus qu'un

enseignant vous êtes un père éducateur, un modèle à suivre. Vous nous avez formé pendant les staffs enrichis, non seulement sur le plan professionnel mais aussi sur le plan développement personnel. À vos côtés j'ai bien compris que la première victoire de l'homme, c'est la victoire sur soi-même. Merci infiniment pour vos enseignements. Que le Seigneur vous bénisse à perpétuité.

#### **A Docteur DICKO Hammadoun :**

C'est un grand honneur que vous nous avez fait en nous acceptant comme élève. Votre bonne humeur et votre joie de vivre contagieuse facilitent notre formation et font de vous un maître exemplaire. Merci pour votre disponibilité et tous les enseignements reçus. Que Dieu vous donne ce que votre cœur désire.

#### **A Docteur Seydina Alioune BEYE :**

Les mots nous manquent pour exprimer tout le bien que nous pensons de vous. Tout au long de ce travail, vous avez forcé notre admiration tant par vos talents scientifiques que par vos multiples qualités humaines. Votre éloquence dans l'enseignement, votre sens aigu du travail bien accompli, du respect et de la discipline font de vous un modèle. Nous saisissons l'occasion pour vous rendre un vibrant hommage. Cher maître, nous avons été impressionnés par votre rigueur, votre humanisme. Votre disponibilité malgré votre emploi de temps chargé. Vous nous avez beaucoup appris, nous vous disons merci pour tout. Que Dieu vous bénisse.

#### **A Docteur Boubacar DIALLO :**

De par votre disponibilité, votre abord facile, votre souci du bien-être de vos élèves, votre courage, votre rigueur vous avez été d'un grand soutien pour la réalisation de ce travail. Avec vous nous avons appris que rien ne vaut un travail bien fait et que le bien être du patient prime sur tout. Votre dévotion pour la cause des malades force l'admiration. Merci pour l'enseignement prodigué, pour tous vos conseils et votre encouragement. Vous avez toujours su trouver les mots justes pour me reconforter et me redonner le courage de continuer dans ces nombreux moments où j'étais épuisée. Merci pour votre patience et pour votre compréhension. Que le Seigneur vous accorde santé, succès, prospérité, longévité et vous facilite la réalisation des projets qui vous tiennent à cœur.

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

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

**HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

## **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY :**

### **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY**

#### **❖ Professeur : Ibrahima GUINDO**

- Pharmacien microbiologiste ;
- Maître de conférences agrégé bactériologie –virologie à la faculté de pharmacie ;
- Point focal national de la résistance aux anti-microbiens (RAM) ;
- Directeur générale du laboratoire de bactériologie- virologie de l'institut national de santé publique (INSP) ;
- Point focal de la Covid 19 de l'institut national de santé publique (INSP).

#### **Honorable Maître,**

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme président du jury malgré vos multiples occupations.

Votre rigueur scientifique, votre enseignement de qualité et votre simplicité font de vous un grand maître admiré de tous.

Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

## A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

### **Professeur COULIBALY Mahamadoun**

- Maître agrégé à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS) ;
- Chef de département d'Anesthésie-Réanimation du CHU Mère-enfant « Luxembourg » ;
- Membre de la Société d'Anesthésie-Réanimation d'Afrique Francophone (SARAF) ;
- Membre de la Société d'Anesthésie Réanimation et de Médecine d'Urgence (SARMU-Mali) ;
- Membre de la Société Marocaine d'Anesthésie Réanimation (SMAR) ;
- Membre de la Société de Réanimation de la Langue Française (SRLF) ;

Membre de la Fédération mondiale des sociétés d'anesthésiologistes

Cher maître,

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail, malgré votre agenda très chargé. Votre humilité, votre courtoisie, votre sens d'écoute et vos qualités scientifiques indéniables font de vous une personne exceptionnelle. Très accessible et humble, vous nous avez marqué par votre rigueur et votre sens du travail bien fait. Que DIEU vous bénisse et vous accorde longue vie cher maître.

## **A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY**

### **Maitre des conf GARAN DABO**

- Maitre agrégé à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS) ;
- Médecin Infectiologue ;
- Praticien hospitalier à l'Hôpital du Mali ;
- Membre de la Société Africaine de Pathologies Infectieuses (SAPI) ;
- Membre de la Société Malienne de contrôle de Résistance aux Antiimicrobienne ;

Cher maître,

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail, malgré vos multiples occupations. Votre simplicité, la clarté, et la rigueur de vos enseignements ; en plus de vos connaissances scientifiques, votre sens social de la vie mérite le respect. Très accessible, vous nous avez marqué par votre rigueur et votre sens du travail bien fait. Que DIEU vous bénisse et vous accorde longue vie cher maître.

## **A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THÈSE :**

### **Docteur Seydina Alioune BEYE**

- Maître agrégé à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS) ;
- Chef de service d'anesthésie réanimation à l'hôpital mère enfant Mohamed V
- Membre de la Société d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence du Mali (SARMU-Mali)
- Membre de la Société de Réanimation de langue française (SRLF)

Cher Maître,

Tout au long de ce travail nous avons apprécié vos grandes qualités scientifiques et humaines, vos enseignements et surtout votre sens élevé de la responsabilité. Votre rigueur dans le travail, votre disponibilité et votre souci constant pour l'excellence font de vous un exemple à suivre.

Nous sommes fières d'être comptée parmi vos élèves.

# **SIGLES ET ABRÉVIATIONS**

**AC. CLAV.** : Acide Clavulanique

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ATB** : Antibiotique

**SDRA** : Syndrome Détresse respiratoire aigüe

**ARN** : Acide ribonucléique

**BGN** : Bacille gram négatif

**BCID** : Blood culture identification

**BLSE** : Bêtalactamases à spectre élargi

**C°** : Degré Celsius

**CA-SFM** : Comité de l'antibiogramme de la Société Française de microbiologie

**CAZ** : Ceftazidime

**CD** : Cluster de différenciation

**CGP** : Cocci gram positif

**CHU** : Centre hospitalier universitaire

**CINQ** : Comité sur les infections nosocomiales du Québec

**CLED** : Cystine Lactose Electrolyte Déficient

**CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice

**CO<sub>2</sub>** : Dioxyde de carbone

**CTX-M** : Cefotaximases -Munich

**CTX** : Céfotaxime

**C2G** : Céphalosporines de 2eme génération

**C3G ème génération** : Céphalosporines de 3ème génération

**DIC** : Coagulation intravasculaire disséminée

**DIV** : Dispositif intra-vasculaire

**EARS-Net** : Réseau européen de surveillance de la Bêtalactamases à spectre élargi

**EPC** : Entérobactéries productrices de carbapénémases

**FOXP3** : Forkhead box P3

**H** : Heure

**HMIMV** : Hôpital militaire des instructions Mohamed V

**H2** : Dihydrogène

**IL** : Interleukine

**INR** : International Normalized Ratio

**KG** : Kilogramme

**L** : Litre

**LBP** : Protéine de liaison au lipopolysaccharide

**LCS** : Liquide cephalospinal

**LED**: Light Emitting Diode

**LPS**: Lipopolysaccharide

**Mg** : Milligramme

**MIN** : Minute

**ML** : Millilitre

**MLS** : Macrolides Lincosamides Streptogramines

**MM** : Millimètre

**MMHG** : Millimètre de mercure

**MODS** : Défaillance multi-viscérale

**N** : Nombre

**NDM** : Les myotonies non dystrophiques

**NF B** : Facteur Nucléaire kappa B

**N2** : Azote

**PAM** : Pression artérielle moyenne

**PAS** : Pression artérielle systolique

**PCR** : Réaction en chaîne par polymérase

**PCT** : Procalcitonine

**PLP** : Protéines liant les pénicillines

**PNN** : Polynucléaires neutrophiles

**RV** : Rapport de vraisemblance

**SI** : Séquence d'insertion

**SOFA** : Sepsis Organ Failure Assessment

**SP** : Species plurimae

**SPS** : Polyanétholsulfonate de sodium

**SRIS** : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

**TLR** : Récepteur de type Toll

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale

**TSS** : Syndrome de choc toxique

**UFC** : Unité faisant colonie

## Liste des tableaux et figures :

Tableau I : les examens biologiques : .....	6
Tableau II : les examens biologiques : .....	7
Tableau III : nouveaux critères diagnostiques ont été élaborés .....	13
Tableau IV : Score SOFA .....	15
Tableau V: Rapports de vrai semblance de certains paramètres à la positivité d'une hémoculture .....	20
<i>Tableau VI</i> : Score de Shapiro [49] .....	21
Tableau VII : Caractéristiques socio démographiques de la population d'étude	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Le syndrome méningé était le plus prédominant avec 87%	
Tableau XI : Motif d'admission .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XI : Répartition des patients selon les antécédents.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XI : Les Constantes à l'admission .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XI : Diagnostic clinique.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XII : Profil cyto bactériologique des LCR.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XIII : Répartition des patients selon la structure .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XIII : Répartition des différents traitements probabilis dans le M/E	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XIII : Pathogène identifier par le FilmArray dans les LCS et Hémocultures...	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XIII : Les pathogènes détectés par la culture dans les LCS et Hémocultures ..	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XIII : Répartition des différents traitements probabilis dans le M/E	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XIII : Pathogène identifier par le FilmArray dans les LCS et Hémocultures...	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XIII : Les pathogènes détectés par la culture dans les LCS et Hémocultures .	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XIII : Les pathogènes détectés par le FilmArray et leurs taux de positivité dans les LCS et Hémoculture.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XIII : Délai de rendu des résultats de la culture dans le LCS et Hémoculture	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XIII : Délai de rendu des résultats de FilmArray dans le LCS et Hémoculture .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau XIII : Répartition de l'évolution des patients suite aux résultats le PCR Film Array .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>



## Liste des figures :

Figure 1 : principales causes de méningite ou méningo-encéphalite en fonction de l'aspect du LCS [2].....	8
Figure 2 : Prise en charge thérapeutique chez les enfants [8] .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 3 : Schéma de la physiopathologie du sepsis A) modèle classique, seules les interactions .....	18
Figure 4 : Niveau de risque .....	20
Figure 5 : Procédures de prélèvement direct des flacons d'hémoculture [50].....	25
Figure 6: Démarche diagnostique et thérapeutique initiale devant un syndrome septique [47] .....	32
Figure 1 : Motif d'admission.....	37
Figure 2 : Répartition des patients selon les antécédents .....	38
Figure 3 : diagnostic clinique .....	40
Figure 4 : délai de positivité d'hémoculture avec la PCR film Array .....	41
Figure 5 : positivité selon les germes identifiés par le PCR.....	42
Figure 6 : délai de rendu de l'antibiogramme .....	42
Figure 7 : Aspect du liquide LCS .....	48
Figure 8 : Délai de rendu des résultats de la culture dans le LCS et Hémoculture .....	50
Figure 9 : Délai de rendu des résultats de FilmArray dans le LCS et Hémoculture .....	50

## Table des matières :

<b>I. INTRODUCTION :</b> .....	1
1-Objectif général : .....	3
2-Objectifs spécifiques : .....	3
<b>III. GENERALITE</b> .....	4
1. Méningite et la méningo-encéphalite .....	4
1.1. Définitions .....	4
1.2. Clinique [2] : .....	4
1.3. Diagnostic paraclinique : [6] .....	6
1.4. Diagnostic étiologique : .....	7
1.5. Orientation étiologique et prise en charge thérapeutique : .....	8
2. Bactériémies : .....	9
2.1. Définitions : .....	10
2.2. Bactériémie physiologique : .....	10
2.3 Sepsis : .....	12
2.4. Choc septique : .....	15
2.5. Physiopathologie : .....	16
<b>4. Diagnostic positif :</b> .....	19
4.1. Anamnèse : .....	19
4.2. Clinique : .....	19
5. Paraclinique : .....	21
5.1. Intérêt de la procalcitonine dans la prédiction d'une bactériémie : .....	21
5.2. Intérêt de l'hémoculture dans le diagnostic des bactériémies : .....	22
5.4. Intérêt de la biologie moléculaire : .....	29
6. Traitement : .....	30
6.2. Moyens : .....	30
6.3. Indications : .....	31
<b>VI- Matériels et Méthodes :</b> .....	34
<b>V. Résultats :</b> .....	36
<b>VI. commentaires et discussion :</b> .....	53
<b>VII. Conclusion :</b> .....	60
<b>VIII. Recommandations :</b> .....	61
<b>IX. Référence :</b> .....	62

# **INTRODUCTION**

## **I. INTRODUCTION :**

Les infections du système nerveux central comme les méningites et encéphalites représentent actuellement un véritable challenge diagnostique et thérapeutique du fait d'une mortalité, de séquelles et d'un coût socio-économique important. Elles peuvent être dues à divers micro-organismes tels que bactéries, virus, et parasites, champignons ?

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'environ un million de nouveaux cas sont notifiés chaque année en Afrique avec une létalité de 10%. reference

Dans les milieux à ressources limitées, les diagnostics de laboratoire appropriés sont souvent rares et les connaissances sur l'étiologie des maladies infectieuses sont limitées. Un diagnostic erroné, un traitement incorrect et une utilisation excessive d'antibiotiques sont des conséquences potentielles, en particulier pour les infections virales.

Au Mali, ces infections restent non documentées et/ou sans étiologie microbiologique retrouvée malgré les différentes techniques microbiologiques classiques qui existent pour détecter ces microorganismes. Cependant, parmi celles-ci un certain nombre sont peu sensibles et/ou peu spécifiques et consomment du temps pour des résultats pas toujours juste ce qui va engendrer une surconsommation d'antibiotiques tant en pratique de ville qu'en milieu hospitalier. Cette antibiothérapie inappropriée expose à l'émergence des résistances bactériennes avec un risque de surmortalité intra-hospitalière.

Cette problématique souligne la nécessité d'orienter la prescription des antimicrobiens au cours d'une suspicion d'infection, par des stratégies d'antibiothérapie de courte durée et guidée par l'utilisation initiale des nouveaux tests diagnostiques moléculaires et l'évolution clinique des malades.

Le développement de nouvelles techniques de diagnostic moléculaire visant à déterminer le profil épidémiologique de ces infections permettra une identification d'agents infectieux et une rationalisation de la prescription des antibiotiques. Le diagnostic moléculaire par approche syndromique, apparait comme une technique de choix pour établir le diagnostic moléculaire des agents pathogènes d'une manière simultanée avec des résultats rendus dans un délai très court.

Comme la méningite constitue une urgence diagnostique et thérapeutique, il existe différentes techniques d'innovation type « point of care » pour le diagnostic des infections du système nerveux, ceci, pour améliorer le résultat de ces tests. Parmi ces innovations technologiques, il y a le PCR type FilmArray® dont la principale détection est basée sur le PCR multiplex. Le panel peut détecter dans un système automatisé jusqu'à 14 agents pathogènes responsables de méningite et d'encéphalite en seulement une heure.

Le laboratoire d'Analyses Médicales Bio7 a été doté récemment de ce nouvel appareil. Ceci favorisera la détection rapide des agents pathogènes et contribuera à l'identification des bactéries et/ou virus impliqués et de limiter l'administration d'antibiotique et contribuer ainsi à la réduction de la durée d'hospitalisation des patients.

La troisième définition consensuelle internationale du sepsis (Sepsis-3) définit le sepsis comme un dysfonctionnement organique potentiellement mortel causé par une réponse dysrégulée de l'hôte à l'infection. Le sepsis survient lorsque la réponse de l'hôte à un agent pathogène infectieux provoque un dysfonctionnement organique potentiellement mortel, se manifestant par une augmentation du score d'évaluation séquentielle des défaillances organiques (SOFA)  $\geq$  2.

Selon des données publiées en 2020, 48,9 millions de cas de sepsis ce qui équivaut à 677,5 cas pour 100 000 personnes selon la norme d'âge. Le sepsis était lié à 19,8% des décès dans le monde, soit 11,0 millions en 2017. Près de la moitié (20 millions) des cas de sepsis dans le monde concernent des enfants de moins de cinq ans. On estime que pour 15 patients hospitalisés sur 1000, les soins se compliqueront d'un sepsis. En 2019, 201 092 décès liés au sepsis ont été enregistrés aux États-Unis, dont les trois quarts chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Dans une étude multicentrique en Chine, 18,3% des patients ont présenté une septicémie, 47,6% un choc septique dont 57,5% de décédés.

## **II. OBJECTIFS**

## **II. Objectifs**

### **1-Objectif général :**

Evaluer l'apport de l'utilisation de la PCR Multiplex selon l'approche syndromique FilmArray dans le diagnostic rapide des urgences infectieuses

### **2-Objectifs spécifiques :**

- ❖ Déterminer son délai de rendu des résultats ;
- ❖ Déterminer son apport sur l'identification microbienne et l'attitude thérapeutique
- ❖ Etablir le profil de l'épidémiologie microbienne
- ❖ Déterminer son impact sur l'évolution des patients

### III. GENERALITES

#### 1. Méningite et la méningo-encéphalite

##### 1.1. Définitions

La méningite et la méningo-encéphalite (ME) sont des infections du système nerveux central.[1]

La méningite est une inflammation des méninges, qui sont les 3 membranes enveloppant l'encéphale et la moelle épinière : la dure-mère, l'arachnoïde et la pie mère [2]

L'encéphalite est, elle, une inflammation du parenchyme cérébral, due à un envahissement direct, sans atteinte méningée (d'origine virale le plus souvent). La réaction inflammatoire qui survient peut être responsable de nécrose, d'ischémie et d'hypertension intracrânienne à l'origine de séquelles voire de décès [2, 3]

Une méningo-encéphalite est une méningite associée à une atteinte du parenchyme cérébral.

La majorité des méningites et des méningo-encéphalites sont d'origine infectieuse, le plus souvent bactérienne ou virale, mais d'autres étiologies sont possibles : cancer métastatique, maladies auto-immunes (sarcoïdose, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, ...), médicaments anti-inflammatoires ou immunomodulateurs (azathioprine, cyclosporine, cytosine arabinoside, AINS, immunoglobulines, ...) [2]

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

##### 1.2. Clinique [2] :

###### ▪ Syndrome méningé :

La symptomatologie des méningites peut varier, en particulier en gravité et en acuité.

Cependant, tous les types de méningites sont associés à une triade de symptômes :

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

###### ▪ Syndrome encéphalitique :

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

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

- ✓ Des troubles neurovégétatifs : anomalies de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la température.
- **Syndrome infectieux**

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

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

- **Signes cliniques de gravité**

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

Tout signe de gravité doit entraîner une hospitalisation en service de réanimation.[4]

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

Une méningite ou une ME doivent être évoquées devant un enfant fébrile avec un syndrome méningé (céphalées, vomissements en jet, raideur de nuque, photophobie). Mais plus le patient est jeune, moins la symptomatologie de la méningite et de la ME est spécifique. Chez le nourrisson, la raideur de nuque peut être absente, remplacée par une hypotonie axiale. De même, un refus alimentaire peut être observé au lieu de vomissements en jet. La présence de manifestations neurologiques associées à de la fièvre, comme une somnolence excessive, une désorientation, un délire aigu ou des convulsions, de même qu'une tension artérielle anormale (signe d'atteinte du tronc cérébral) ou un bombement de la fontanelle, doivent également faire suspecter une ME et mener à des explorations supplémentaires. Chez le sujet âgé, les signes cliniques évocateurs d'une méningite ou ME peuvent être plus frustes et sont inconstants, ce qui rend le diagnostic plus difficile. On retrouve habituellement une altération de l'état général, des céphalées, de la fièvre et une raideur de nuque, associés à un syndrome confusionnel aspécifique ou des troubles de la conscience. [5]

### 1.3. Diagnostic paraclinique : [6]

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

**Tableau I : les examens biologiques :**

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

**Tableau II : les examens biologiques :**

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

#### 1.4. Diagnostic étiologique :

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

	Méningites purulentes	Méningites à liquide clair
<b>Aspect classique du LCS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypercytose &gt; 20/mm<sup>3</sup> et en général &gt; 1 000/mm<sup>3</sup> avec nette prédominance de polynucléaires neutrophiles altérés</li> <li>- Protéïnorachie &gt; 1 g/l</li> <li>- Hypoglycorachie (≤ 40 % de la glycémie)</li> <li>- Lactates le plus souvent augmentés<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypercytose entre 5 à 100/mm<sup>3</sup> et en général &gt; 100/mm<sup>3</sup> à prédominance lymphocytaire ou panachée (lymphocytes et polynucléaires neutrophiles)</li> <li>- Protéïnorachie le plus souvent modérée (&lt; 1 g/l)</li> <li>- Glycorachie normale ou basse selon la cause; si glycorachie basse : penser à <i>Listeria</i> ou tuberculose</li> </ul>
<b>Causes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méningocoque*</li> <li>- Pneumocoque*</li> <li>- <i>Haemophilus influenzae</i>*</li> <li>- Plus rarement : <i>Listeria monocytogenes</i>, streptocoques, bacilles à Gram négatif, staphylocoque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bactériennes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Listériose*</li> <li>- Tuberculose*</li> <li>- Spirochètes (Lyme, syphilis, leptosirose)</li> <li>- Autres : brucellose, mycoplasme, rickettsiose</li> </ul> </li> <li>- Méningite bactérienne débutante ou décapitée</li> <li>- Virales : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Herpès* <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autres : entérovirus*, grippe*, rougeole, oreillons, etc.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Parasitaires : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Accès pernicieux palustre</li> <li>- Autres : toxoplasmose, cysticercose, trypanosomiase, etc.</li> </ul> </li> <li>- Mycosiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cryptocoque</li> <li>- Autres : <i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i></li> </ul> </li> </ul>

\* Causes les plus fréquentes.

<sup>§</sup> Une valeur de lactates dans le LCS < 3,2 mmol/l rend peu probable le diagnostic de méningite bactérienne sans l'éliminer totalement. (Source : CEN, 2019.)

**Figure 1 : principales causes de méningite ou méningo-encéphalite en fonction de l'aspect du LCS [2]**

### 1.5. Orientation étiologique et prise en charge thérapeutique :

#### A. Mesures générales [4]

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



## 2.1. Définitions :

Le sang circulant, normalement stérile, peut être contaminé par des bactéries à la suite d'une blessure, ou à cause d'une certaine perméabilité des parois de l'intestin. Chez des personnes en bonne santé, de tels événements sont parfaitement maîtrisés par le système immunitaire et restent asymptomatiques. Lorsqu'il s'agit d'immunodéprimés ou que les bactéries se retrouvent en quantité importante dans le sang, on parle de septicémie [9].

Ce terme couvre un spectre large de présentations cliniques hétérogènes et de pronostic variable mais dotées de mécanismes physiopathologiques communs. [10] Toutefois le manque de définitions uniformément acceptables a rendu difficile la description et l'interprétation de l'impact épidémiologique de la septicémie sur la population. En 1992, une conférence de consensus parrainée par «the American college of chest physicians» (ACCP) et «the society of critical care medicine» (SCCM) a proposé un ensemble uniforme de définitions pour améliorer le diagnostic au lit du malade, la standardisation des protocoles de recherches, la diffusion et l'application des informations provenant des études cliniques et épidémiologiques. C'est alors qu'ils ont mis en place les premières définitions du syndrome inflammatoire de la réponse systémique (SIRS), de la septicémie et syndrome apparentés [11,12], suggérant ainsi que la septicémie est présente lorsque l'activation systémique des voies inflammatoires est déclenchée par l'infection. Ce modèle estime que la septicémie est causée par une infection qui initie une cascade de réactions de coagulation et de réactions immunologiques (cytokines inflammatoires et éosinophiles) qui se propagent indépendamment du site initial de l'infection [13,9,14].

La septicémie est définie par la coexistence de l'infection et du SIRS mais il n'est pas clairement proposé que l'infection incontrôlée entraîne le développement de SIRS. Par la suite, les définitions de la septicémie et syndromes apparentés ont été révisées par la SCCM, la Société européenne de médecine intensive (ESICM), l'ACCP et les Sociétés d'infections chirurgicales (SIS) [15,16]

## 2.2. Bactériémie physiologique :

Une bactériémie est définie par la présence de bactérie(s) viable(s) dans le sang, authentifiée par l'hémoculture, après élimination d'une éventuelle contamination du prélèvement sanguin [17,18]. Le meilleur indicateur pour différencier une contamination d'une bactériémie réelle est l'identité du germe [19,20]. Le Comité Technique des Infections Nosocomiales et du Conseil Supérieur d'Hygiène et de Santé Publique de la France définit une bactériémie par l'existence d'au moins une hémoculture positive, sauf pour les bactéries suivantes : staphylocoques à coagulas négatif, *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp., *Propionibacterium* sp., *Micrococcus* sp. ou autres bactéries saprophytes ou commensales à potentiel pathogène comparable, pour lesquelles au moins deux flacons d'hémoculture positifs correspondant à des ponctions différentes sont nécessaires [21].

- Une bactériémie peut être transitoire, intermittente ou persistante [22] :
- La bactériémie transitoire dure quelques minutes ou quelques heures, et survient au début d'infections bactériennes aiguës ou après la réalisation de geste invasif, par exemple lors d'interventions dentaires, de biopsie, de cathétérisme percutané, ou après un drainage chirurgical ou le débridement d'une plaie [23]. Une bactériémie transitoire

peut être rencontrée aussi suite à de simples gestes quotidiens tels que le brossage des dents ou mastication [24].

- La bactériémie intermittente est due à une décharge intermittente d'un germe dans la circulation sanguine et elle est souvent associée à une infection focale, telle qu'une pneumonie, une ostéomyélite, une spondylodiscite ou un abcès quel que soit sa localisation.
- La bactériémie persistante est le résultat d'une décharge permanente d'un germe dans la circulation sanguine, elle est rencontrée le plus souvent dans l'endocardite infectieuse et dans les infections intra-vasculaires [23, 25], et peut survenir également de façon permanente pendant les premiers stades des infections bactériennes systémiques, telles la brucellose et la fièvre typhoïde [23].

➤ **Selon le lieu de son acquisition, la bactériémie peut être :**

- Bactériémie communautaire : L'origine de la bactériémie est définie comme communautaire lorsque les hémocultures sont prélevées dans les 48h après l'admission ou plus de 48 heures après l'admission chez un patient présentant des signes d'infection à l'admission ou lors d'une séance de dialyse ambulatoire [26].
- Bactériémie nosocomiale : L'origine de la bactériémie est définie comme nosocomiale lorsque les hémocultures sont prélevées dans un délai de plus de 48h après l'admission chez un patient sans signes infectieux à l'admission. Ou alors dans un délai de moins de 48h après l'admission chez un patient avec une hospitalisation antérieure datant de moins de 7 jours et présentant une bactériémie avec un germe nosocomial, ou chez un patient opéré dans le mois précédent (ou dans l'année si port d'un matériel prothétique) et présentant des signes d'infection du site opératoire. Un épisode est défini comme nosocomial externe lorsque les hémocultures sont prélevées dans un délai de moins de 48h après l'admission chez un patient avec une hospitalisation antérieure dans un autre établissement de soins datant de moins de 7 jours et présentant une bactériémie avec un germe nosocomial [25].

➤ **Selon son origine, on parle de bactériémie :**

Secondaire » à un autre foyer infectieux documenté, ou « primaire » si aucune autre infection n'est diagnostiquée ou s'il s'agit d'une infection liée aux cathéters [27]. Le type secondaire se présente plus fréquemment dans le cadre de bactériémies communautaires.

Les foyers les plus couramment identifiés sont alors respiratoires (20.6%), abdominaux (20.1%) et génito-urinaires (19.8%), mais les bactériémies primaires représentent tout de même 29.2% [28].

Dans le cas des infections nosocomiales, environ 2/3 des cas sont primaires [27], la moitié de ces cas étant en lien avec une origine inconnue et l'autre moitié avec une infection de cathéters [29]. Lorsqu'un foyer est documenté, on retrouve plus souvent une origine respiratoire ou urinaire [30,31]. Concernant les bactériémies liées aux soins, elles sont les plus souvent causées par des cathéters intra-vasculaires, suivis par les foyers urinaires, respiratoires et abdominaux en proportions environ égales [32,33]

## 2.3 Sepsis :

L'origine du terme sepsis provient du mot grec ancien 'σηπω'(sêpsis) qui se réfère à la «décomposition» de la matière animale, végétale ou organique » [34, 35]. Le mot sepsis a été en fait cité dans le poème d'Homère 'Iliade' 700 ans avant J.C. sous forme de 'sepo', qui signifie je 'pourris' [36].

Jusqu'à 1990, le terme de sepsis désignait la présence de micro-organisme(s) pathogène(s) ou de leurs toxines dans le sang ou les tissus [37]. L'amélioration croissante des connaissances autour de la physiopathologie du sepsis durant les années 80's a permis de décrire le sepsis comme un état dérégulé de l'hôte face à l'agression d'un pathogène [38]. C'est alors qu'en 1991 lors d'une conférence internationale de consensus qu'il s'est mis d'accord sur une première définition permettant le diagnostic du sepsis

### 2.3.1. SIRS :

Un patient est atteint d'un SIRS, s'il présente au moins deux des critères suivants :

- Température >38,00 ou <36,00.
- Fréquence cardiaque >90/min.
- Fréquence respiratoire >20 cycles/ min ou une paCO<sub>2</sub> <32mmHG.
- Leucocytes > 12.000/mm<sup>3</sup> ou <4000/mm<sup>3</sup> ou >10% de PNN immatures.

### 2.3.1. Sepsis-2 (2001):

En raison de la faible spécificité par rapport à la grande sensibilité qu'engendraient la définition du sepsis-1, une deuxième conférence de consensus internationale a été tenue en 2001 [30].

Le but était de d'examiner et de réviser les progrès réalisés quant à la dernière conférence de consensus. Il a été retenu dès lors, de garder la définition du sepsis-1 tout en reconnaissant qu'elle présente des limites. Cependant de nouveaux critères diagnostiques ont été élaborés.

**Tableau III : nouveaux critères diagnostiques ont été élaborés**

Etat général	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Température &lt;36 ou &gt;38.3</li> <li>• Fréquence cardiaque &gt;90bat/min</li> <li>• Fréquence respiratoire &gt;20cycles/min ou une <math>paCO_2 &lt; 32mmHG</math>.</li> <li>• Œdème récemment installé</li> <li>• Hyperglycémie en absence de diabète.</li> </ul>
Variables inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucocytes &gt;12.000 ou leucopénie &lt;4000 ou PNN immatures 10%</li> <li>• Protéine C réactive plasmatique (&gt; 2 DS de la valeur normale)</li> <li>• Procalcitonine plasmatique &gt; 2 DS de la valeur normale</li> </ul>
Variables hémodynamiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension artérielle (PAS &lt;90 mmHg, PAM &lt;70 mmHg ou diminution de 40 mmHg de la PAS)</li> </ul>
Dysfonction d'organe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoxémie artérielle (<math>PaO_2 / FiO_2 &lt; 40</math>).</li> <li>• Utilisation de la ventilation mécanique en cas d'insuffisance respiratoire aiguë</li> <li>• Oligurie aiguë (débit urinaire &lt;0,5 mL/kg/h ou &lt;45 mL/h pendant au moins 2h)</li> <li>• Augmentation &gt; 45 <math>\mu mol/L</math> de la créatinine</li> <li>• Anomalies de la coagulation (INR &gt; 1,5 ou TCA &gt; 60 sec)</li> <li>• Thrombocytopénie (plaquettes &lt;100.000/mm<sup>3</sup>).</li> <li>• Iléus intestinal (sons intestinaux absents).</li> <li>• Hyperbilirubinémie (bilirubine &gt; 70 <math>\mu mol / L</math>).</li> </ul>
Anomalies de perfusion tissulaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temps de recoloration &gt;3s</li> <li>• Marbrures</li> <li>• Hyperlactatémie &gt;3mmol/L</li> </ul>

□

Sepsis -3 (2016) :

Au cours des 15 années succédant le sepsis-2, des études cliniques et de nouvelles connaissances sur la physiopathologie du sepsis ont rendu obsolète l'ancienne définition. La nouvelle définition établie en 2016 décrit le sepsis comme un syndrome d'anomalies physiologiques, pathologiques et biochimiques induites par une infection. Il s'agit d'un dysfonctionnement d'organe menaçant le pronostic vital, causé par une réponse dérégulée de l'hôte à une infection. Le dysfonctionnement d'organe -associé à un taux de mortalité supérieure à 10%- peut être mesuré par une augmentation d'un score SOFA (Sepsis Organ Failure Assessment score) de 2 points ou plus [39]. (Tableau III)

Un score qSOFA (quickSOFA) a également été introduit lors du sepsis-3, il permet d'identifier cliniquement les patients présentant une forte suspicion de sepsis et chez qui une dysfonction d'organe devrait immédiatement être recherchée. Ce score est retenu positif en présence d'au moins deux des paramètres suivants [39] :

- Fréquence respiratoire >22 cycles/min.
- Altération de la conscience.
- Pression artérielle systolique  $\leq 100$  mm HG

Tableau IV : Score SOFA

Calcul du score SOFA	0 point	1point	2 points	3points	4points
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	301-400	201 -300	101 et VA	≤100 et VA
Plaquettes x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	101-150	51-100	21-50	≤20
Bilirubine, mg/L (mmol/L )	<12 (<20)	12-19 (20-32)	20-59 (33-101)	60-119 (102-204)	>120 (>204)
Hypotension	PAM≥70mmHG	PAM<70mmHG	Dopamine≤ 5 ou dobutamine (toute dose)	Dopa > 5 ou adrénaline≤0,1 ou noradré ≤ 0,1	Dopamine > 15 ou adré > 0,1 ou noradré >0,1
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatinine, mg/L (μmol/L) ou Diurèse	<12 (<110)	12-19 (110-170)	20-34 (171-299)	35-49 (300-440) ou <500mL/j	>50 (>440) ou<200mL/j

La notion de sepsis sévère définie auparavant dans les conférences de consensus de sepsis- 1 et sepsis-2, a été abandonnée après l'avènement du sepsis-3 [39]. Elle était définie par un état d'infection présumé associée à un degré d'atteinte d'organe [15]. La nouvelle définition permet ainsi de supprimer la confusion en pratique courante entre sepsis et sepsis sévère.

#### 2.4. Choc septique :

Selon les définitions de Sepsis-1 et Sepsis-2, le choc septique était défini comme un état d'insuffisance circulatoire aiguë caractérisé par une hypotension artérielle persistante inexplicquée par d'autres causes. L'hypotension était définie par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg, une pression artérielle moyenne inférieure à 60 mm Hg ou

une réduction de la pression artérielle systolique de plus de 40 mmHg par rapport à la pression artérielle de base, malgré un remplissage volumique adéquate.

Le choc septique dans le Sepsis-3 représente sous-groupe du sepsis avec des anomalies circulatoires et métaboliques importantes et une mortalité lourde d'environ 40%. Le tableau clinique du choc septique associe un sepsis, une hypotension persistante requérant des vasopresseurs pour maintenir une PAM  $\geq$  65mmHg et une lactatémie  $>2$  mmol/L malgré un remplissage adéquat.

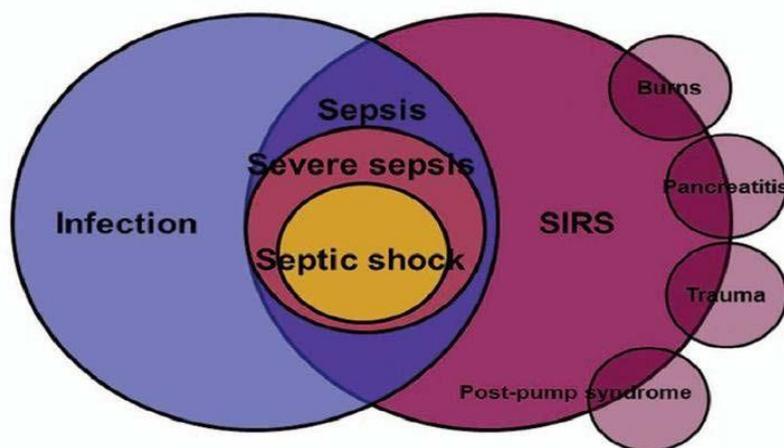


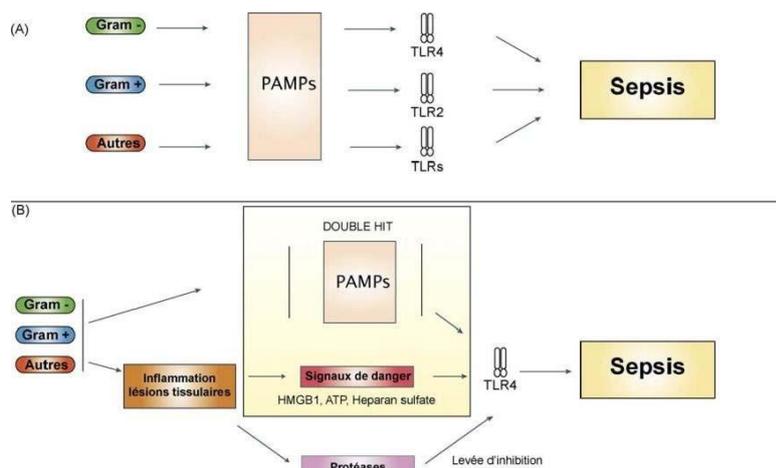
Figure 24 : Relation entre infection, SRIS, sepsis, sepsis sévère et choc septique [14]

## 2.5. Physiopathologie :

La conception classique de la physiopathologie de la septicémie repose en grande partie sur un postulat selon lequel la réaction inflammatoire déclenchée par le pathogène est considérée comme la principale responsable des défaillances d'organes et de la mortalité [40]. Le sepsis sévère et le choc septique reflètent le résultat final des interactions complexes entre micro-organismes pathogènes et l'hôte, exprimant ainsi une réponse inappropriée par ce dernier à cette agression. Le « décalage » de la réponse de l'hôte à l'intensité du stimulus pathogène est l'élément clé qui décrit les événements physiopathologiques dans le choc septique qui aboutit soit à une lésion, soit à un dysfonctionnement d'organe, avec ou sans hypotension. Ce décalage génère un profil immunitaire qui pourrait être principalement pro- inflammatoire (SIRS), mixte (syndrome de réponse antagoniste mixte (MARS)) ou anti- inflammatoire (syndrome de réponse anti- inflammatoire compensatoire (CARs)) [41,16]. Ceci montre que le concept de réaction inflammatoire systémique est indispensable pour le dépistage précoce de la septicémie. Les patients à risque peuvent ainsi déjà être identifiés sur la base de symptômes et signes cliniques et d'examen de laboratoire appropriés, indépendamment des résultats microbiologiques. Les critères de la réaction inflammatoire ne sont pas pour autant spécifiques et ne définissent pas l'étiologie de la réaction inflammatoire systémique [42]

D'un point de vue physiopathologique plus récent, la septicémie chez l'homme a été largement étudiée, mais sa complexité laisse subsister des zones d'ombre. L'infection débute lorsqu'un pathogène dépasse les premières barrières défensives de l'hôte et se multiplie dans les tissus. Afin de contenir l'infection, l'organisme développe une réponse inflammatoire locale puis généralisée face à cette agression microbienne (SIRS). La chronologie de cette réponse est maintenant mieux connue : stimulation de facteurs non spécifiques comme la coagulation, l'activation du système du complément, l'activation et le recrutement de polynucléaires et l'activation des monocytes, cellules cruciales de l'immunité innée. Parmi les fonctions clés mises en jeu, l'expression et la libération des médiateurs pro-inflammatoires est une réponse normale de défense de l'organisme afin d'orchestrer correctement la destruction des microbes, la cicatrisation des lésions tissulaires et la mise en place d'une immunité plus ou moins durable. De façon quasi-concomitante à cette réponse pro-inflammatoire, le système immunitaire suppressif va aussi générer des médiateurs anti-inflammatoires afin de moduler, voire d'arrêter la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires et d'en atténuer les effets tissulaires [43]. Cependant, le rôle du type d'agent pathogène dans cette interaction complexe hôte-pathogène est probablement très important et relativement peu étudié. La pathogénicité de bon nombre de microbes réside dans leurs capacités à résister et neutraliser les mécanismes de défense de l'hôte. De plus, ces mêmes pathogènes sont aussi capables de favoriser et d'utiliser pour leur propre compte les réponses immunitaires innée et acquise [39,36]. De très nombreux composants bactériens, viraux ou parasitaires sont capables de moduler les réponses inflammatoires et les réponses immunes et cette capacité de modulation diffère d'un micro-organisme à l'autre, mais aussi selon les classes voire d'une souche à une autre. Le polymorphisme génétique des agents pathogènes associés au polymorphisme génétique humain et aux différents sites d'infection, rendent ainsi extrêmement complexes l'étude des mécanismes physiopathologiques des états septiques [37]

Au cours des dix dernières années, des avancées majeures ont été réalisées dans la compréhension des interactions entre hôtes et pathogènes. Ces avancées ont abouti à un modèle physiopathologique dans lequel le sepsis est considéré comme étant essentiellement la conséquence d'une réaction inflammatoire exacerbée et déclenchée par des constituants bactériens reconnus par les récepteurs de type Toll (Toll-like receptors : TLRs) (figure 34) Ils sont notamment exprimés par les cellules de l'immunité innée (polynucléaires, monocytes, macrophages, cellules dendritiques) et par les cellules en contact avec l'extérieur (épiderme, épithélia respiratoire et digestif, endothélium) [38,11,15]



**Figure 3 : Schéma de la physiopathologie du sepsis A) modèle classique, seules les interactions**

directes des dérivés bactériens sur les récepteurs de type Toll sont responsables de la réponse immunitaire de l'hôte et de la réaction inflammatoire. B) Des avancées récentes permettent de proposer un modèle plus complexe, dans lequel l'association de plusieurs signaux exogènes (dérivés bactériens) et signaux de danger endogènes déclenchent et entretiennent la réponse immunitaire. La multiplicité des signaux déclencheurs assure ainsi une meilleure régulation de l'activation du système immunitaire. [44]

Les TLRs jouent un rôle majeur dans l'initiation de la réponse inflammatoire précoce en réponse à une infection, mais également dans l'organisation et l'orientation de la réponse immunitaire adaptative en favorisant l'interaction entre les cellules présentatrices d'antigènes

Les lymphocytes T [44, 45, 46]. Les constituants bactériens qui sont identifiés par le système immunitaire inné de l'hôte et décrits comme des modèles moléculaires associés à un pathogène ou pathogen associated molecular patterns (PAMPs) ou plus exactement modèles moléculaires associés à un micro- organisme ou microbial associated molecular patterns (MAMPs), car le mécanisme avec lequel le système immunitaire inné distingue entre les signaux des micro- organismes pathogènes et commensaux n'est pas clair. Les PAMPs comprennent : des composants lipopolysaccharides (LPS) de la paroi cellulaire des bactéries Gram négatives, l'acide lipotéichoïque (LTA) des bactéries Gram positives ainsi que le CpG ADN (ADN bactérien riche en cytosine-phospho-diester- guanosine) et les flagellines bactériennes [47, 48]. Cependant, certaines observations expérimentales, soutenues par les résultats négatifs d'essais cliniques ont permis de faire évoluer ce concept et d'en affiner sa compréhension. Ainsi, la mise en évidence de molécules endogènes agissant comme des signaux de danger a notamment permis de mieux comprendre les mécanismes gouvernant la réponse immunitaire innée au cours du sepsis. Ces signaux, aussi appelés DAMPs (damage

associated molecular patterns) vont stimuler certains récepteurs TLR, de façon synergique avec les dérivés bactériens, pour contrôler, amplifier et prolonger la réponse immunitaire induite par les MAMPs (Figure 3). Ces signaux de danger pourraient permettre d'expliquer la symptomatologie de la septicémie dans des infections à bactéries ne possédant pas de LPS ou dans des infections avec de faibles niveaux plasmatiques de [44]

## **4. Diagnostic positif :**

### **4.1. Anamnèse :**

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

- Le diabète, les pathologies cancéreuses, les patients présentant une déficience d'organe majeure, les granulocytopénies et les pathologies chroniques liées à une défaillance d'un ou de plusieurs organes en général.
- L'utilisation de corticostéroïdes au long cours et des immunosuppresseurs.
- La radiothérapie et les chimiothérapies anticancéreuses agressives.
- L'âge des patients : les sujets âgés sont à risque par rapport au sepsis en raison de leur capacité restreinte à résister à l'infection et de leur propension plus grande à avoir une pathologie sous-jacente. De même, les nouveau-nés sont plus disposés à développer un sepsis.
- L'utilisation croissante de dispositifs médicaux implantables (prothèse, pace-maker) ou encore l'emploi des cathéters et sondes urinaires.
- La large utilisation d'antibiotiques sans discrimination qui favorise la sélection de germes résistants.
- Un facteur probablement prédominant, encore mal compris, le terrain génétique sous-jacent favorisant tant les infections communautaires que les infections nosocomiales.

Et surtout une antibiothérapie récente (risque de décapiter une bactériémie) et la notion d'allergie connue à un antibiotique

### **4.2. Clinique :**

#### **4.2.1. Facteurs prédictifs d'un sepsis :**

##### **a. En fonction du type d'infection :**

L'invasion du sang par un pathogène provient le plus souvent d'une source infectieuse focale s'étant disséminée, moins souvent d'une source primaire non identifiable. Si une endocardite mène toujours à une bactériémie, certains autres types d'infections restent localisés dans la plupart des cas. La source de l'infection nous permet de stratifier les patients en trois groupes : ceux à bas risque (< 14%), à moyen risque (19-25%) et à haut risque (38-69%) de bactériémie.

Tableau XIII: Prédiction de bactériémie en fonction du type d'infection [49]

Niveau de risque	Probabilité prétest de bactériémie
<b>Faible</b> • Cellulite • Patients traités en ambulatoire • Pneumonie acquise en communauté • Fièvre acquise en communauté, avec hospitalisation ultérieure	0,02 0,02 0,07 0,13
<b>Moyen</b> • Pyélonéphrite	0,19-0,25 selon les études
<b>Haut</b> • Sepsis sévère • Méningite bactérienne aiguë • Choc septique	0,38 0,53 0,69

**Figure 4 : Niveau de risque**

**b. Prédiction de bactériémie en fonction de la température et des frissons**

La présence ou l'absence d'état fébrile ne permet pas d'augmenter ou de diminuer la probabilité qu'un patient soit bactériémique. Les frissons et particulièrement solennels semblent plus prédictifs avec des RV+ allant jusqu'à 4,7 pour les frissons solennels [49]

**Tableau V: Rapports de vrai semblance de certains paramètres à la positivité d'une hémoculture**

Symptôme	RV positif	RV négatif
Frissons, patient fébrile	2,2	0,56
Frissons, tous les patients	1,6	0,84
Fièvre subjective	1	0,95
Frissons solennels	4,7	
Température, 37,8° à > 40° C	0,3 à 1,9	0,5 à 1,1

**c. Scores pour la prédiction d'une bactériémie :**

✓ **Score de Shapiro :**

Le score de Shapiro permet de stratifier les patients en :

Bas risque : 0-1 point

Risque intermédiaire : 2-5 points

Haut risque : 6points ou plus

Tableau VI : Score de Shapiro [49]

Critères majeurs	Critères mineurs (1 point chacun)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspicion d'endocardite: 3 points</li> <li>• Température &gt; 39,4° C: 3 points</li> <li>• Cathéter en place: 2 points</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Température 38,3° à 39,3° C</li> <li>• Age &gt; 65 ans</li> <li>• Frissons</li> <li>• Vomissements</li> <li>• Leucocytes &gt; 18 G/l</li> <li>• Déviation gauche &gt; 5%</li> <li>• Plaquettes &lt; 150 G/l</li> <li>• Créatinine &gt; 176 µmol/l</li> </ul>

✓ Score de Jones et Lowes :

Tient en compte les critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), retenu si >ou= 2 critères parmi :

- ✓ Température >38°C ou <36°C
- ✓ Fréquence cardiaque >90bpm
- ✓ Rythme respiratoire >22/min
- ✓ Glycémie>7,7mmol/l
- ✓ Leucocytose>12G /l ou <4G/l ou >10% de formes immatures
- ✓ Altération de fonctions supérieure
- ✓ Temps de recoloration capillaire > 2seconde
- ✓ Lactatémie>2mmol/l

Le score de Jones et Lowes prédit la positivité d'une hémoculture avec une sensibilité de 93 à 96%, si au minimum deux des critères sont présents.

A noter que la spécificité du score de Shapiro et celui de Jones et Lewis étant médiocre, leur utilisation nous permet principalement de renoncer aux hémocultures chez les patients à faible risque, mais n'évite pas les faux positifs [49].

## 5. Paraclinique :

### 5.1. Intérêt de la procalcitonine dans la prédiction d'une bactériémie :

La procalcitonine (PCT) est un marqueur fiable d'un sepsis, tant dans la population adulte que pédiatrique. Son rôle dans la détection d'une bactériémie est de mieux en mieux étudié, avec notamment plusieurs méta-analyses traitant de ce sujet.

Ainsi, il a été démontré que non seulement la valeur de la PCT permet de prédire une bactériémie, mais également – en fonction de son élévation – de suspecter le germe à l'origine de l'infection. Une étude observationnelle, incluant plus de 35 000 patients, a montré qu'avec des seuils allant de <0,5 ng/ml, la PCT a une valeur prédictive négative (VPN) excellente, quel que soit le germe (de 98,4% pour les bactéries Gram positifs à 99,9% pour les anaérobies). La PCT médiane pour les bactériémies à Gram négatifs (germes associés à la plus haute élévation

de la PCT) est à 2,2 ng/ml. En revanche, en l'absence de bactériémie, la médiane s'abaisse à 0,3 ng/ml. La sensibilité de la PCT est constamment supérieure à la spécificité, rendant ce test principalement utile pour exclure une bactériémie, et non pour la confirmer [49].

## **5.2. Intérêt de l'hémoculture dans le diagnostic des bactériémies :**

Le diagnostic de la bactériémie se fait grâce à une hémoculture, prélèvement qui consiste à mettre en culture du sang circulant qui est normalement stérile, afin de pouvoir rapidement détecter et identifier l'agent infectieux responsable

Que l'on ait recours à des hémocultures surveillées de manière manuelle ou automatisée, onensemence généralement deux flacons pour chaque prélèvement, un flacon aérobie et un flacon anaérobie. Puisque l'isolement de bactéries anaérobies dans les hémocultures est en constante diminution, l'opportunité du flacon anaérobie pourrait être discutée, sauf lors de suspicion d'infections à point de départ gynécologique, oto-rhino- laryngologique ou colorectal. Cependant, certaines souches de streptocoques et d'entérocoques ont une croissance facilitée par une atmosphère anaérobie, et de nombreuses bactéries aéro- anaérobies, voire aérobies strictes (*Pseudomonas aeruginosa* en présence de nitrates) peuvent cultiver en anaérobiose. Enfin, le principal gain tient au fait que l'ensemencement du flacon anaérobie double le volume de sang mis en culture [50].

### a. Milieux d'hémoculture :

#### ✓ Nature du milieu de l'hémoculture :

Actuellement, quatre milieux sont utilisés comme base [50] :

Trypticase soja pour les flacons SA® (aérobies) et SN® (anaérobies) dépourvus de charbon de l'automate BacT/ALERT® (bioMérieux), les flacons BD Bactec® des automates Bactec® (Becton Dickinson) ainsi que pour les flacons manuels Signal® (Oxoid);

Trypticase soja + cœur-cerveille pour les flacons FA® (aérobies) et FN® (anaérobies) comportant du charbon de l'automate BacT/ALERT® (bioMérieux);

Trypticase soja enrichi en caséine-peptone supplémenté en acides aminés pour les flacons FA Plus® (aérobies), FN Plus® (anaérobies) et PF Plus® (pédiatriques) avec billes polymériques adsorbantes de l'automate BacT/ALERT® (bioMérieux);

Bouillon à base de peptones pour les flacons VersaTREK REDOX® de l'automate VersaTREK® (Trek Diagnostic System).

Tous ces milieux sont supplémentés avec des nutriments et des facteurs de croissance (vitamines, hémine, hydrates de carbone, cystéine, etc.) permettant la culture des microorganismes retrouvés en pathologie humaine.

#### ✓ Conditions physicochimiques et additifs présents dans les milieux [51] :

Quels que soient les systèmes et les flacons utilisés, on joue sur plusieurs facteurs

##### • Pression :

Les flacons utilisés pour les hémocultures sont fabriqués sous pression réduite (sousvide) permettant un ensemencement direct du flacon au travers d'un opercule.

##### • Atmosphère :

La plupart des flacons commercialisés comportent une atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub> afin de favoriser la culture des germes exigeant une atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub> tels que Brucella, Neisseria, Haemophilus, Streptococcus et Campylobacter, ce CO<sub>2</sub> constituant un facteur de croissance ou un facteur de départ pour de nombreuses espèces. En général, l'atmosphère des différents flacons est constituée de gaz tels que CO<sub>2</sub> et O<sub>2</sub> pour les flacons aérobies et CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub> ou N<sub>2</sub> pour les flacons anaérobies.

##### • Anticoagulant :

Le polyanéthol sulfonate de sodium (SPS) est l'anticoagulant le plus couramment utilisé dans les bouillons d'hémocultures. Le SPS possède des activités inhibitrices vis-à-vis de l'activité bactéricide du sérum, de la phagocytose cellulaire, du complément, du lysozyme, ainsi que sur certains antibiotiques tels que les aminosides. Toutefois, une concentration trop importante de SPS peut inhiber la culture de certaines souches de Neisseria spp., de Peptostreptococcus anaerobius ou de Streptobacillus moniliformis.

**• Neutralisation des antibiotiques :**

Pour certains flacons d'hémocultures, les fabricants ajoutent soit des résines adsorbantes de cations (Bactec®), soit du charbon activé (BacT/ALERT®), soit des billes polymériques adsorbantes échangeuses d'ions (BacT/ALERT®), substances qui auraient un effet neutralisant sur les antibiotiques. De toute manière, si le patient reçoit des antibiotiques, il est toujours conseillé de pratiquer le prélèvement à la « vallée », c'est-à-dire juste avant réadministration des antibiotiques, moment où leurs concentrations sanguines sont les plus faibles, ou après avoir pratiqué une « fenêtre thérapeutique ». Les résines interviendraient aussi dans la lyse cellulaire, permettant la libération des bactéries intracellulaires.

b. Prélèvement pour hémoculture :

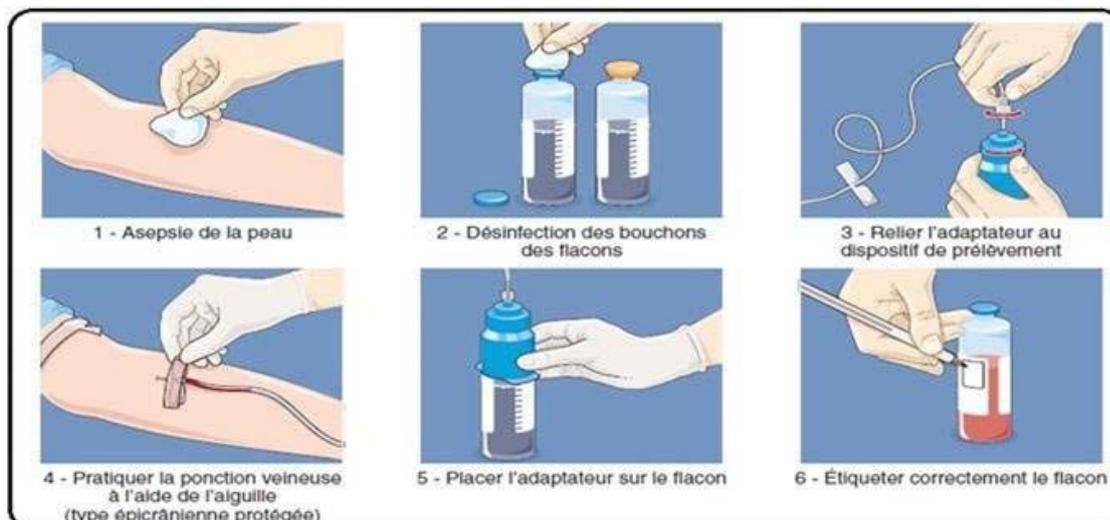
**• Mode de prélèvement :**

Le prélèvement doit être réalisé après une asepsie rigoureuse. Toute contamination par des germes cutanés ou ambiants peut compromettre la culture de la bactérie recherchée et/ou gêner l'interprétation du résultat. Le port de gants est indispensable mais, au préalable, le préleveur doit impérativement se laver les mains avec une solution hydro-alcoolique. L'asepsie de la peau du patient au point de ponction doit être une antiseptie cutanée en cinq temps :

- Détertion avec le savon doux stérile ;
- Rinçage à l'eau stérile ;
- Séchage avec des compresses stériles ;
- Application d'un antiseptique majeur alcoolique (PVPI ou Chlorhexidine);
- Séchage spontané

Le bouchon du flacon d'hémoculture est désinfecté soigneusement avec de la polyvidone iodée. Le système de prélèvement est généralement constitué d'une tubulure munie à chaque extrémité d'une aiguille, l'une servant à pratiquer la ponction veineuse et l'autre l'inoculation du flacon grâce à un adaptateur.

La ponction veineuse constitue la méthode de prélèvement habituelle des hémocultures, les autres sites de ponction, cathéters veineux ou artériels par exemple, augmentant la fréquence des contaminants. Cependant, il faut bien garder à l'esprit que la peau possède une flore bactérienne où l'on retrouve principalement des staphylocoques et apparentés (*Staphylococcus epidermidis*, *S. saprophytiques*, *Micrococcus*, etc.) et des corynébactéries aérobies. Le nombre de bactéries cutanées est estimé entre 10<sup>2</sup> et 10<sup>5</sup> par cm<sup>2</sup>, d'où l'importance d'une asepsie rigoureuse avant le prélèvement pour éviter tout risque de contamination des flacons par ces germes [50]



**Figure 5 : Procédures de prélèvement direct des flacons d'hémoculture [50]**

• **Moment du prélèvement :**

Pour éviter tout faux négatif, il est impératif de pratiquer le prélèvement le plus tôt possible au cours de la maladie et surtout avant toute mise en route d'antibiothérapie. Dans le cas contraire, une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures est recommandée. À l'exception des infections du système vasculaire où la bactériémie est continue, le moment du prélèvement est important car la bactériémie est discontinue, ce qui peut modifier la qualité du prélèvement. Les signes évocateurs sont très variés, notamment en fonction du foyer initial ; toutefois,

On peut retrouver :

- Des fièvres prolongées et inexplicables ou évoluant par pics, signant la présence de bactéries dans le sang
- Une hypothermie notamment pour des septicémies à cocci ou bacilles à Gram négatif
- témoignant d'un état infectieux sévère
- La survenue de frissons, de marbrures ou de sueurs Une splénomégalie ;
- Une suspicion d'endocardite ;
- Tout signe traduisant un trouble de la coagulation sanguine, tel un purpura

• **Nombre et volume des prélèvements :**

Chez l'adulte, un volume de 10 ml constitue donc un minimum et un doublement du volume (20 ml) augmente de 30% la positivité des prélèvements. Deux à trois hémocultures par 24 heures sont généralement suffisantes pour isoler le germe responsable de la bactériémie.

Un grand nombre de prélèvements exposant à une augmentation du risque de contamination, il est recommandé de ne pas dépasser 3 hémocultures par 24 heures, mais aussi maintenant de les

réaliser en un seul et unique prélèvement, les trois à la suite. Chez le nourrisson et l'enfant, la densité bactérienne étant plus élevée (souvent supérieure à 1000 UFC/ml), un volume de 1 à 2 ml est suffisant [50].

• **Acheminement Les hémocultures :**

Les hémocultures doivent être acheminées le plus rapidement possible au laboratoire afin d'être introduites dans l'automate le plus tôt possible. Chaque hémoculture doit être étiquetée correctement et accompagnée d'une demande sur laquelle figureront : nom, prénom et date de naissance du patient; le service d'origine ; la date, l'heure et le mode de prélèvement (veineux direct ou sur cathéter ou autre dispositif) ainsi que la température du patient au moment où il est effectué, sans oublier de mentionner une éventuelle antibiothérapie et la nature de celle-ci.

• **Incubation des flacons :**

Une incubation à 35 °C pendant 7 jours est recommandée pour les systèmes manuels. La lecture est visuelle et doit être réalisée deux fois par jour au cours des 48 premières heures, puis seulement une fois par jour pour les 5 jours suivants. L'observateur va rechercher la présence d'un trouble du milieu provoqué par la croissance bactérienne, d'une hémolyse, d'un coagulum, de colonies au fond du flacon ou de production de gaz. En revanche, pour les systèmes automatisés, une incubation de 5 jours suffit. Au-delà de ce délai, les bactéries détectées sont généralement des contaminants qui étaient en très faible quantité.

**c. Traitement des flacons ensemencés :**

Devant toute suspicion de positivité (système manuel ou automatique), un examen microscopique et une mise en culture sont réalisés sur les flacons [50].

• **Examen microscopique :**

Le bouillon est prélevé de façon aseptique après avoir désinfecté l'opercule du flacon à l'aide d'une seringue et du dispositif fourni par le fabricant. L'examen du bouillon est effectué en deux étapes :

- Etat frais afin d'observer la morphologie et la mobilité des bactéries ;
- Coloration de Gram pour déterminer plus précisément la morphologie des bactéries, cocci ou bacille et leur affinité tinctoriale, caractère à Gram positif ou négatif.

Pour certains germes, on peut avoir recours à d'autres colorations (bleu de méthylène, acridine orange, etc.). Tout résultat positif de l'examen direct doit être communiqué rapidement au clinicien, notamment si plusieurs flacons sont positifs, si l'examen direct est évocateur de Clostridium ou de Neisseria, ou si les patients sont à risque (immunodéprimés, aphasiques, tableaux de choc, etc.). L'examen direct, morphologie et Gram, peut être trompeur et l'orientation initiale pourra être corrigée lors de l'examen direct des repiquages [50].

• **Ensemencement :**

Les repiquages des flacons suspects sont effectués en fonction de l'examen direct. Les cultures étant généralement mono microbiennes, des milieux gélosés non sélectifs seront utilisés : géloses Columbia avec 5% de sang incubées en aérobiose pendant 48 heures et en anaérobiose pendant 5 jours, géloses au sang cuit enrichies placées sous CO<sub>2</sub> pendant 48 heures lorsqu'un *Haemophilus* spp. ou une *Neisseria* spp. sont évoqués. Si à l'examen direct un mélange de bactéries est suspecté, des milieux sélectifs pourront alors être utilisés : la gélose ANC (acide nalidixique-colistine) ou la gélose CAP (colistine-aztréonam) pour isoler sélectivement les bactéries à Gram positif et la gélose CLED pour les bacilles à Gram négatif. Le choix de l'atmosphère (aérobiose, CO<sub>2</sub> ou anaérobiose) pour l'incubation de ces milieux à 37 °C dépend du diagnostic présomptif. Les flacons sont conservés à température ambiante pour un éventuel nouveau repiquage ultérieur si les cultures sont restées négatives

**d. Interprétation des résultats de l'hémoculture :**

✓ **Hémoculture positive :**

L'interprétation des hémocultures positives est simple si le même germe est retrouvé à partir de plusieurs prélèvements et si la clinique est évocatrice. De plus, lorsqu'un pathogène spécifique (*Brucella* spp., *Listeria* spp., *Salmonella* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, Groupe HACEK, *Pasteurella* spp., *Campylobacter* spp., *Bacteroides* spp. et éléments fongiques) est retrouvé, même à partir d'une seule hémoculture positive, l'étiologie de l'infection ne fait aucun doute. En revanche, lorsqu'un germe commensal est isolé sur les deux flacons d'une seule hémoculture ou à partir d'un seul flacon, le bactériologiste doit tenter de faire une distinction entre souillure et véritable infection. Cette interprétation est impossible sans une étroite collaboration avec le clinicien, ce d'autant plus que les germes isolés (dans certains cas *Staphylococcus aureus* et souvent staphylocoques à coagulase négatif, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. et *Propionibacterium* spp.) appartiennent généralement à la flore cutanée et/ou environnementale. Par conséquent, la réalisation d'une hémoculture unique devrait être bannie de la pratique clinique puisque son interprétation en cas de positivité est très délicate. Ce problème se rencontre aussi lorsque le patient est porteur de matériel étranger, cathéter et prothèse, puisque des staphylocoques à coagulase négative, particulièrement *Staphylococcus epidermidis*, sont majoritairement isolés d'hémocultures [50].

✓ **Hémoculture négative :**

Les hémocultures négatives signent le plus souvent une absence réelle de bactéries dans le sang. Cependant, devant un contexte clinique évocateur de sepsis, d'endocardite infectieuse ou de tout autre syndrome infectieux, il faut toujours penser à une fausse négativité. Les causes d'échec de cultures sont nombreuses : prélèvement effectué au moment non optimal, trop tardivement au cours de la maladie ; prélèvement pratiqué sous antibiothérapie ; quantité insuffisante de sang ensemencé ; infection localisée sans bactériémie ; micro-organisme de culture impossible, ou enfin origine non bactérienne. Des repiquages négatifs d'hémocultures peuvent aussi être dus à un micro-organisme de culture difficile, le choix des conditions de subcultures n'étant pas adapté et/ou le temps de culture trop court. En effet, pour certains microorganismes ayant des exigences nutritives particulières, les subcultures pourront se faire sur des milieux différents et en atmosphère adaptée en fonction de la morphologie et du contexte

clinique, notamment pour les bactéries comme *Brucella* spp., *Campylobacter* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., les bactéries du groupe HACEK, ou des bactéries anaérobies [50].

### **5.3. 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.

#### **a. Techniques de la biologie moléculaire :**

- **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 PCR<sup>2</sup>, 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 :**

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) [45]**

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 « polyméras » 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).

#### **5.4. 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 11 jours), de 90% pour le VHC (66 jours 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.).

## **6. Traitement :**

### **6.1. But :**

Les buts du traitement consistent à :

- Stériliser le sang en éliminant le(s) germe(s) pathogène (s)
- Traiter la porte d'entrée
- Eviter la survenue des complications, les prendre en charge dans le cas échéant.
- Traiter les localisations secondaires éventuelles

### **6.2. Moyens :**

#### **6.2.1. Antibiothérapie :**

Elle en est la base, et nécessite une maîtrise de la prescription. Le principe de l'antibiothérapie comme dans toutes les infections sévères bactériennes repose sur une association de deux antibiotiques actifs sur la souche, à bonnes doses, de façon précoce, initialement administrée par voie intraveineuse, pendant au moins trois semaines. Cette antibiothérapie devra être guidée par l'étude du germe in vitro. Le but d'associer plusieurs antibiotiques est :

- ✓ D'obtenir un effet synergique,
- ✓ D'augmenter la vitesse de bactéricidie,
- ✓ D'élargir le spectre d'activité.
- L'association d'antibiotiques présente cependant des inconvénients, à savoir un coût plus élevé, le cumul des effets secondaires des classes médicamenteuses associées, le risque d'émergence de germes de plus en plus résistants à plusieurs classes d'antibiotiques. Le choix de l'antibiothérapie dépend :
  - ✓ Du spectre d'activité contre les bactéries pouvant être responsables de l'infection en cause
  - ✓ Des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamique, laissant prévoir une pénétration adéquate au site de l'infection et une activité suffisante en fonction de la gravité de l'infection
  - ✓ Le moindre risque potentiel d'accident toxique ou allergique
  - ✓ Le minimum de dommage écologique.

### 6.2.2. Moyens de réanimation :

Les différents moyens de réanimation sont :

- ✓ L'oxygénation
- ✓ L'intubation trachéale
- ✓ La ventilation assistée
- ✓ Le cathétérisme veineux central et périphérique
- ✓ La sonde urinaire et naso-gastrique
- ✓ Les catécholamines.

### 6.2.3. Moyens Chirurgicaux :

Ils s'appliquent généralement à la porte d'entrée et éventuellement aux localisations secondaires septiques :

Retrait d'un dispositif intravasculaire infecté, d'une sonde vésicale, ou d'une sonde d'intubation incision d'un abcès, drainage chirurgical, ponction, parage d'une plaie, une escarre.

### 6.3. Indications :

En l'absence de choc septique, le choix de l'antibiotique dans le traitement empirique repose sur la connaissance du site de l'infection qui oriente d'emblée vers un agent pathogène, et de l'épidémiologie locale des agents pathogènes [52], ainsi :

- Si la porte d'entrée est urinaire, faisant évoquer une infection par une bactérie Gram négatif (ex : Escherichia coli) il sera utilisé de préférence l'association : Céphalosporine de 3ème génération (céfotaxime ou ceftriaxone) + gentamicine en parentérale.
- Si la porte d'entrée est cutanée, l'antibiothérapie ciblera avant tout une bactérie Gram positif, telle que le staphylocoque. Les associations seront alors, soit une pénicilline M en IV + gentamicine, soit avec glycopeptides (vancomycine) en IV en cas de suspicion de méticillino-résistance.
- S'il s'agit d'une brûlure cutanée, l'orientation se fera vers le Pseudomonas, le traitement sera l'association ceftazidime+ tobramycine ou ceftazidime + fluoroquinolone.
- En l'absence de tout foyer évident, l'association de préférence sera C3G+ métronidazole.
- La poursuite de l'antibiothérapie sera adaptée en fonction des résultats de l'antibiogramme.

En présence d'un choc septique, en plus du traitement antibiotique de base, des gestes d'urgence doivent être exécutés avec plus de rapidité et de précision, chez un malade bien installé à plat sur un lit, jambes légèrement surélevées, il faudra obligatoirement veiller à :

- La perméabilité des voies aériennes à la ventilation,
- L'oxygénation par masque, par sonde nasale, ou ventilation assistée après intubation si nécessaire, sous contrôle de la gazométrie artérielle,
- Le maintien d'une PaO<sub>2</sub> au-dessus de 60mmHg,

- Remplissage vasculaire
- Si l'objectif de PAM supérieure à 65 mmHg n'est pas atteint, le recours aux vasopresseurset en particulier à la noradrénaline est indiqué.
- En fonction du tableau hémodynamique avec en particulier une forte composante de défaillance cardiaque la dobutamine peut être utilisée [61].

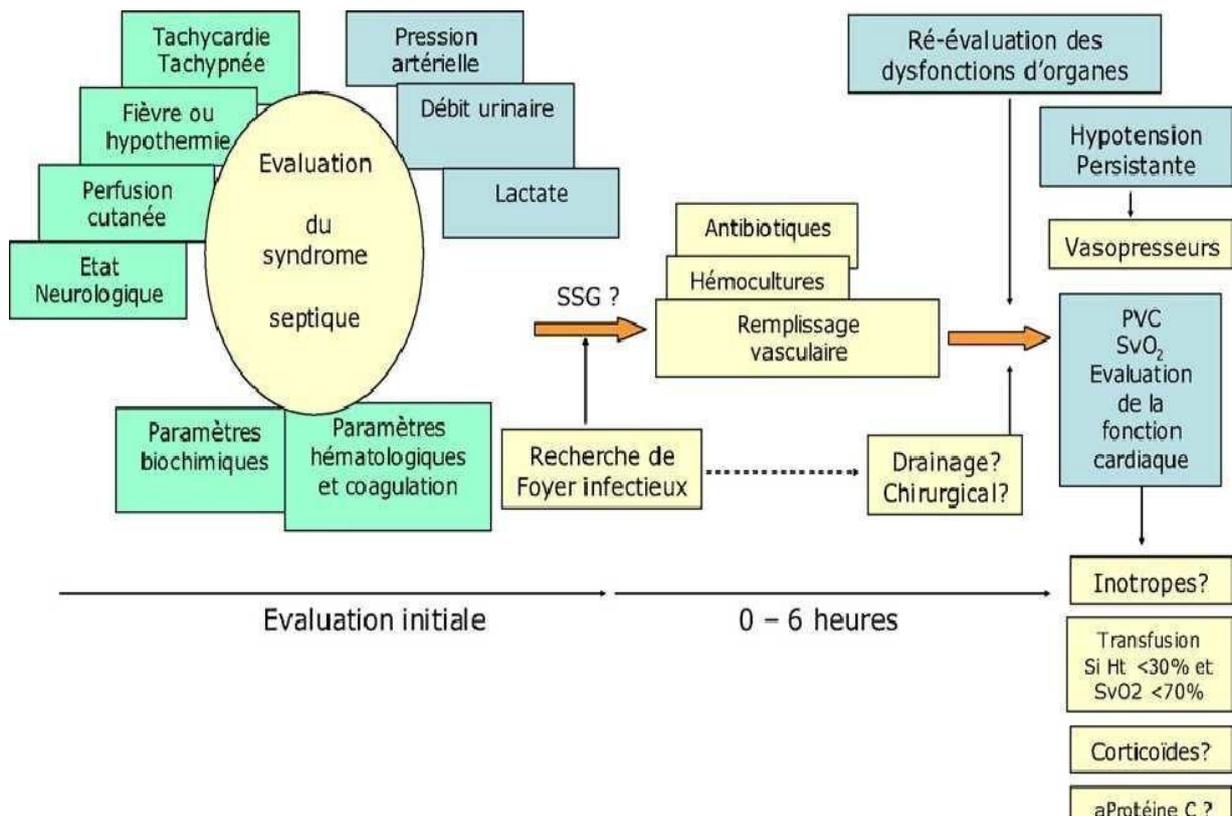


Figure 6: Démarche diagnostique et thérapeutique initiale devant un syndrome septique [47]

# **METHODOLOGIE**

## **VI- Matériels et Méthodes :**

### **VI-1. Pré-Etude :**

Une présentation générale des objectifs et des procédures d'études, du nouvel instrument et de l'interprétation des résultats ont été donnée aux médecins participants. Ainsi une formation utilisateur du personnel laboratoire BIO7 sur la façon d'effectuer l'analyse et la modalité d'interpréter les résultats du FilmArray qui sont générés automatiquement par le logiciel FilmArray et sont signalés comme négatifs ou positifs pour une espèce définie.

### **VI-2. Design d'étude :**

L'étude a été proposée par bioMérieux Cote d'Ivoire au Chef de service Réanimation CHU Point G et le Laboratoire BIO7 Bamako ; ce qui a permis une mise à disposition du Plate – Forme FilmArray et une fourniture gratuite des panels utilisés dans cette étude pour la méthode Moléculaire FilmArray.

### **VI-3. Type d'étude :**

Il s'agissait d'une étude prospective de type descriptive et analytique sur des prélèvements de (LCR et HEMOCULTURE) provenant des patients hospitalisés atteintes d'un syndrome méningé et Sepsis

### **VI-4. Lieu et durée d'étude :**

Elle a été menée du 01 Août au 04 Mars 2024 au laboratoire de BIO7. Le recrutement des participants a été effectué en collaboration avec le service de pédiatrie du Gabriel Toure, le service de la reanimation du point G, de Luxemburg, de Kati et de CNAM,

### **VI-5. Critères d'inclusion :**

Tous les patients avec une suspicion clinique de méningite et sepsis dont un échantillon de LCR et Hémoculture sera disponible pour analyses.

**VI-6. Critères de non inclusion :** Tous les patients chez on ne suspect pas une méningite ou sepsis

### **VI-7. Prélèvement et transport des échantillons :**

Tous les échantillons des personnes suspects de méningites, encéphalites et sepsis ont été prélevés et transportés au laboratoire BIO7.( HEMOCULTURE ET CYTOBACTERIOLOGIE DU LCS)

**VI-8. Au laboratoire :** les échantillons ont été traités par :

#### **A- La méthode conventionnelle :**

En se basant sur les procédures opératoires standards appliqués par laboratoire de BIO7 dans le cadre d'isolement et l'identification des agents pathogènes.

#### **B- La méthode moléculaire FilmArray :**

Tous les échantillons patients suspect inclus dans l'étude sont traités et analysés à l'aide du panel d'identification des agents pathogènes selon les instructions de fabricant sur un système PCR

multiplex FilmArray (bioMérieux) fermé effectue l'extraction d'acide nucléique, la transcription inverse et la PCR imbriquée multiplex, interprète automatiquement les données de la courbe de fusion du point final et fournit le résultat.

## **RESULTATS**

**V. Résultats :**

**Résultats :**

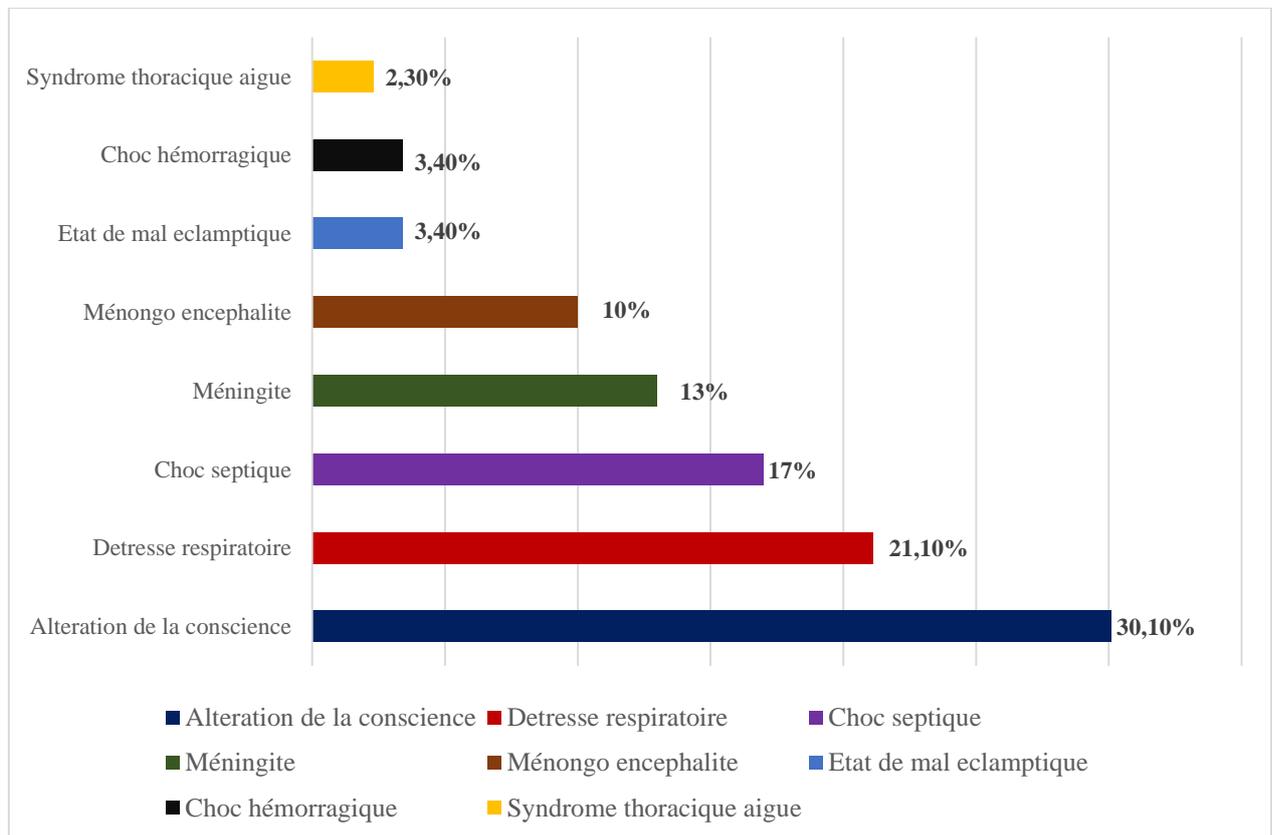
**Au cours de l'étude, 88 patients ont été prélevés, 58 cas d'hémocultures dont 26 positifs au PCR FilmArray et 30 cas de LCR dont 6 positifs au PCR FilmArray.**

**PARTIE DESCRIPTIVE :**

**Tableau VII : Caractéristiques socio démographiques de la population d'étude**

<b>Caractéristiques socio démographiques</b>	<b>Modalités</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Tranche d'âge</b>	5 a 20ans	15	12,5
	20 a 40ans	21	23,2
	40 a 60ans	25	30,4
	<b>60ans et plus</b>	<b>27</b>	<b>33,9</b>
<b>Sexe</b>	Femme	42	46,4
	<b>Homme</b>	<b>46</b>	<b>53,6</b>
<b>Residence</b>	<b>Urbaine</b>	<b>68</b>	<b>92,9</b>
	Rurale	20	7,1
<b>Assurance Maladie</b>	Oui	39	41,1
	<b>Non</b>	<b>49</b>	<b>58,9</b>
<b>Profession</b>	Chauffeur	5	1,8
	Commerçant	11	12,5
	Cultivateur	8	7,1
	Enfant	12	14,3
	Enseignant	7	5,4
	etudiant	10	10,7
	<b>Femme au foyer</b>	<b>23</b>	<b>33,9</b>
	ouvrier	3	5,4
	Pasteur	2	3,6
	Police	2	3,6

Dans notre étude, la tranche d'âge la plus représentée était 60 ans et plus avec un taux de 33,9%, avec une moyenne d'âge de  $36,7 \pm 17,9$  ans et les extrêmes de 5 et de 75 ans. Le sexe masculin était prédominant avec 53,6%. Plus de la moitié des patients n'étaient pas assurés.



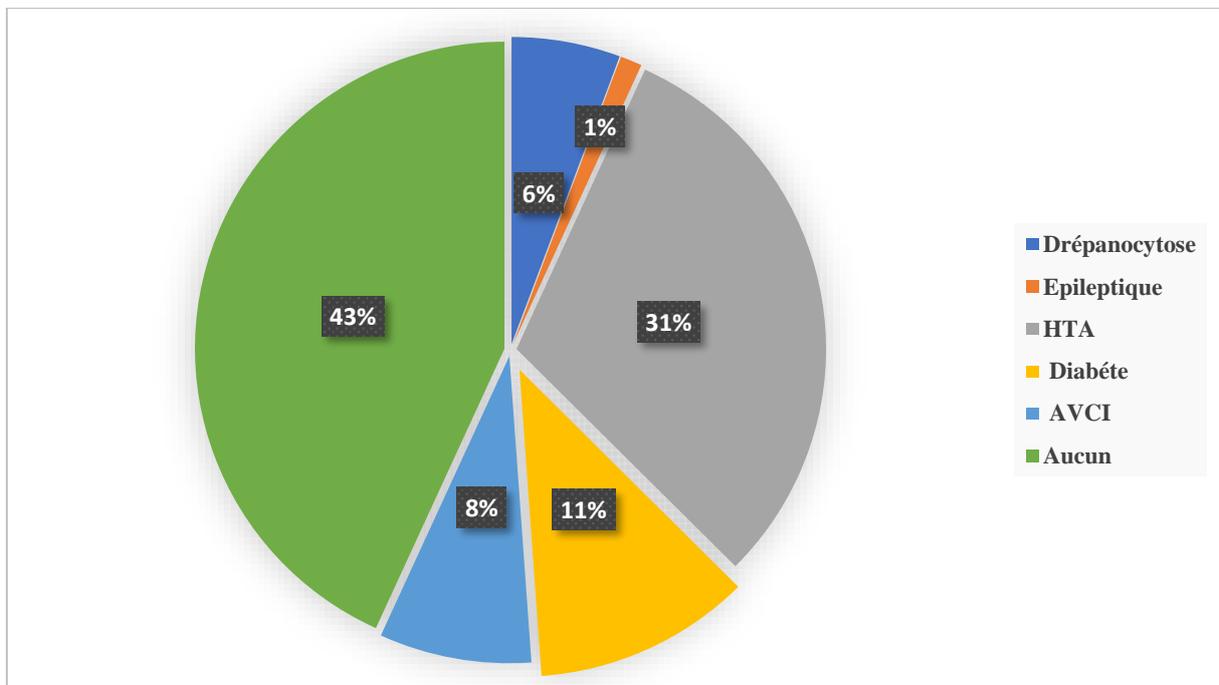
**Figure 7 : Motif d'admission des patients**

L'altération de la conscience était le motif d'admission le plus fréquent avec 30,1% des cas.

**Tableau VIII : Répartition des patients selon le service de provenance**

Service	Effectifs	Pourcentage
Réanimation Point G	44	50,0
Réanimation Luxembourg	33	30,4
Pédiatrie Gabriel Toure	9	16,1
Réanimation Kati	1	1,8
Réanimation CNAM	1	1,8
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>

50% des patients provenaient du CHU Point G suivi du Luxembourg



**Figure 8 : Répartition des patients selon les antécédents**

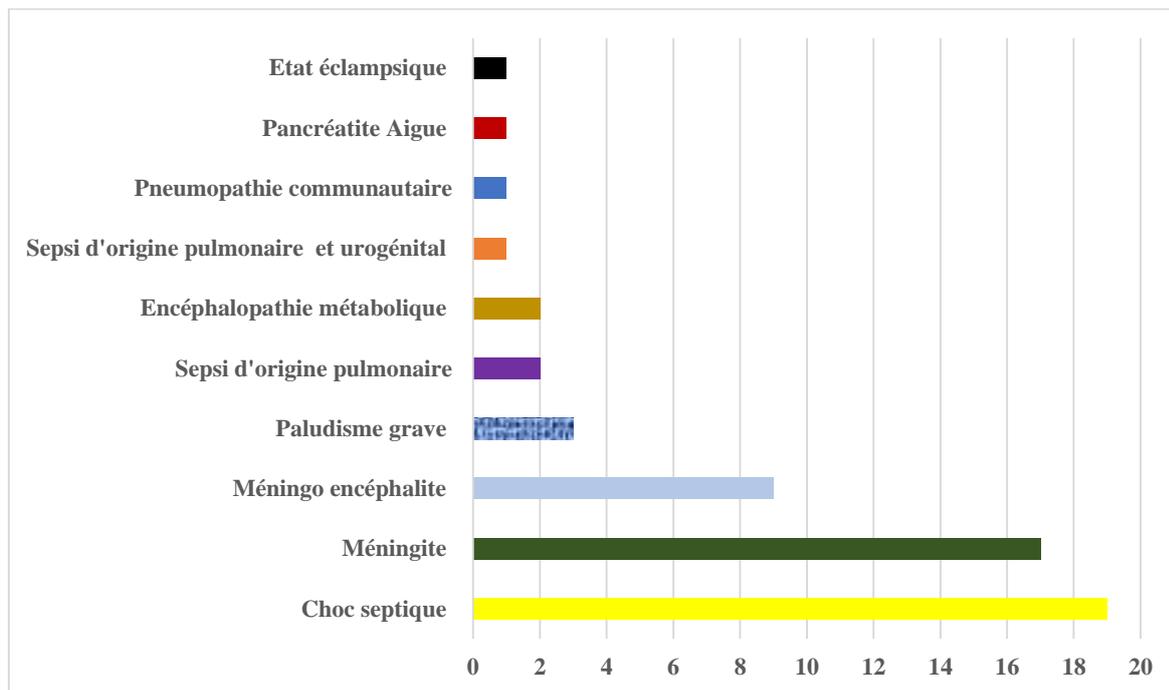
31% des patients étaient hypertendus

**Tableau IX : Les Constantes à l'admission**

<b>Constates</b>	<b>Moalités</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
	= 15	26	29,5
<b>Score de Glasgow</b>	12-14	17	19,3
Glasgow Moyen 10 ± 3	<b>9-11</b>	<b>37</b>	<b>42,1</b>
Glasgow Extreme: 6 et 15	≤ 8	8	9,1
<b>Fréquence Respiratoire</b>	16-20	18	20,5
	<b>21-30</b>	<b>50</b>	<b>64,8</b>
	>30	20	14,8
<b>Saturation pulsée en O2</b>	95-100	32	31,8
	90-94	20	27,3
	<b>&lt;90</b>	<b>36</b>	<b>40,9</b>
<b>Fréquence Cardiaque</b>	<b>&gt;100</b>	<b>75</b>	<b>83,0</b>
	60-100	13	14,8
	<60	0	2,3
<b>PAS</b>	≥ 140	28	31,8
Moyen : 150 ± 90	< 100	16	18,2
Extremes: 60 et 210	<b>100 et 139</b>	<b>44</b>	<b>50,0</b>
<b>PAD</b>	≥90	25	28,4
Moyen : 100 ± 60	<b>50-89</b>	<b>58</b>	<b>65,9</b>
Extremes: 30 et 120	<50	5	5,7
<b>Temperature</b>	<b>&gt;38</b>	<b>65</b>	<b>73,9</b>
	36-38	15	17,0
	<36	8	9,1

Le coma modéré était prédominant soit 42,1% des cas. La tachypnée était retrouvée chez 64,8% des patients. La majorité de nos patients avaient la tachycardes soit 83% des cas. L'hypoxémie sévère était retrouvée chez 40,9%. Une hyperthermie chez 73,9% et une hypotension artérielle chez 65,9% des patients.

**La symptomatologie clinique la plus représentée était la fièvre**



**Figure 9 : diagnostic clinique**

Le choc septique était le plus représentés avec 30,4%

**Tableau X : examens demandés**

Examen demandé	Effectifs	Pourcentage
Hémoculture	58	65,9
CYTOLOGIE DE LCS	30	34,1
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>

Les examens microbiologiques étaient une hémoculture (58) et du LCR (30)

**Tableau XI : Répartition des différents traitements probabilistes dans le M/E et Sepsis**

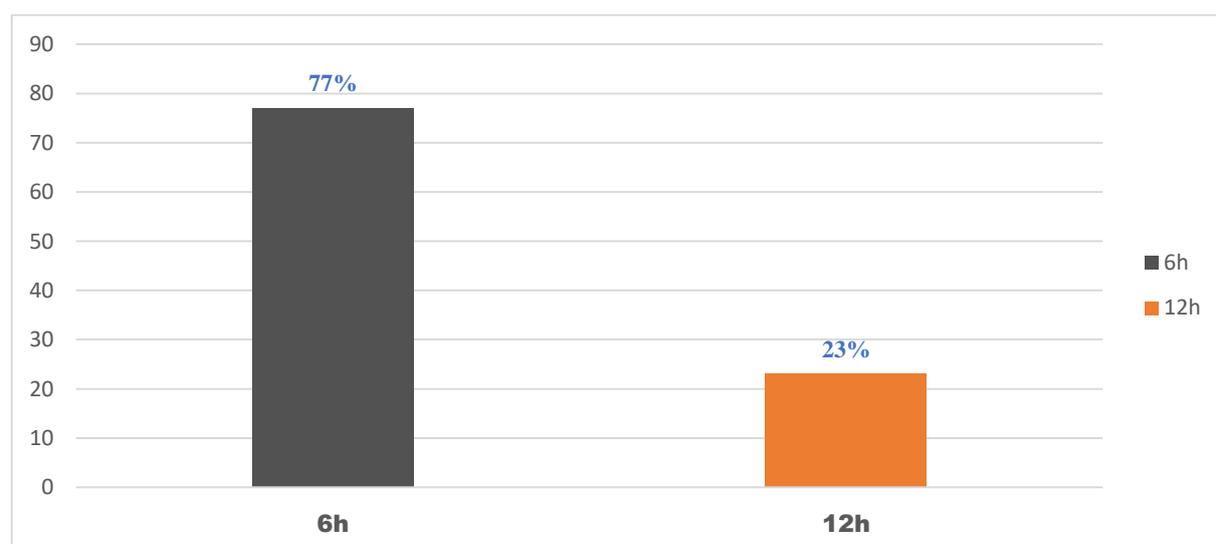
Traitement Probabiliste Sepsis	Molécule	Pourcentage
<b>Antibiotique</b>	Piperacilline/Tazobactam	73,1
	Amikacine	73,1
	Levofloxacine	7,7
	Amoxi acide clavulanique	11,5
<b>Antifongique</b>	Fluconazole	<b>1</b> 3,8

Le traitement antibiotique était probabiliste a 96,2%

**Tableau XII : Pathogène identifier par le FilmArray dans les LCS et Hémocultures**

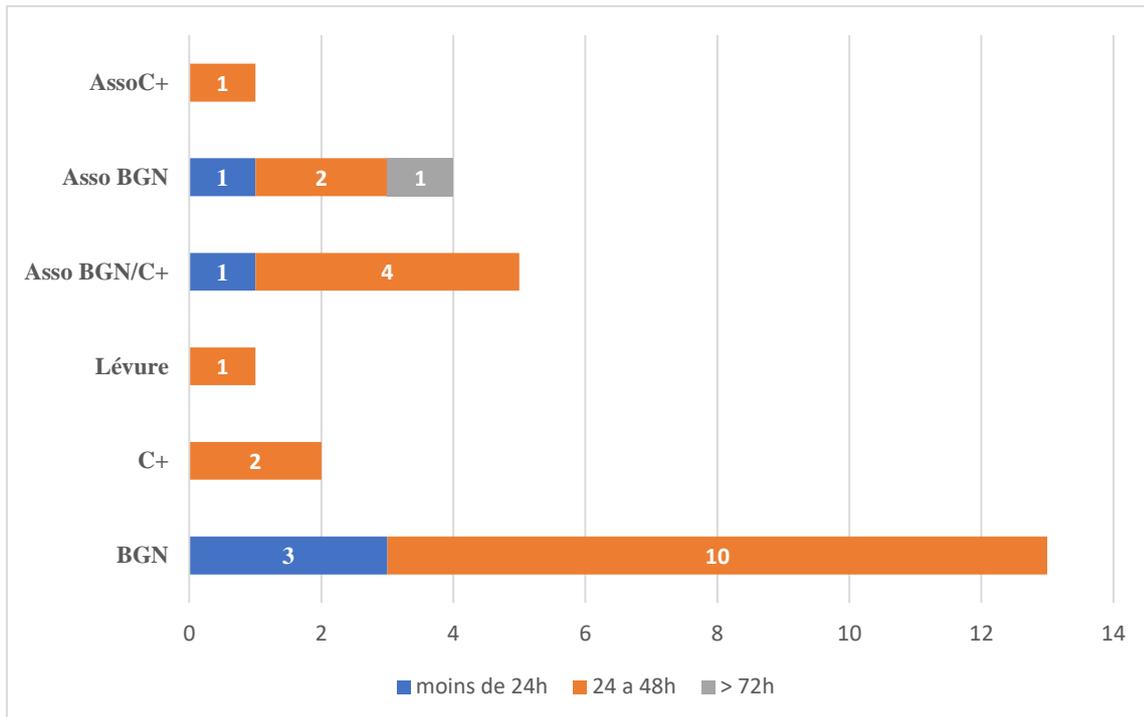
Pathogène	Effectifs	Pourcentage
Bactérie	53	89,3%
Virus	2	7,1
Champignon	1	3,6
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100,0</b>

89,34% des bactéries ont été détectée par le Filmarray

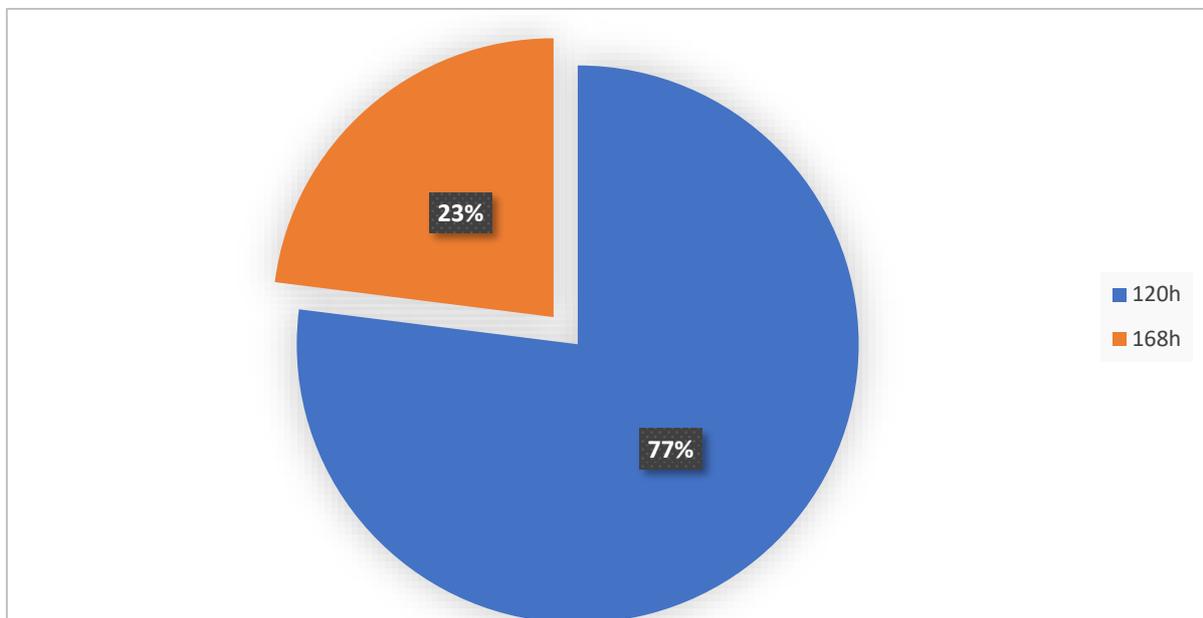


**Figure 10 : délai de rendu des résultats avec la PCR film Array**

77% des résultats ont été transmises en 6h de temps avec le PCR FilmArray



**Figure 11 : positivité** selon les germes identifiés par le PCR



**Figure 12 : délai de rendu des résultats** avec la méthode conventionnelle de l'hémoculture  
77% des résultats ont été transmises en 120h avec la méthode conventionnelle

**Tableau XIII** : les microorganismes détectés par la méthode classique

<b>Famille</b>	<b>Microorganisme</b>	<b>Pourcentage</b>
BGN	Entérobactérie cloacae complex	1.12
	<i>E. coli</i>	6.72
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.8
	<i>Proteus mirabilis</i>	1.12
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	3.36
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.12
COCCI+	<i>Enterococcus faecalis</i>	1.12
	<i>Enterococcus faecium</i>	1.12
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2.8
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1.12
	<i>Staphylococcus Spp</i>	2.24
Levure	<i>Candida albicans</i>	1.12
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1.12
Virus	Human Herpers virus	1.12
	Varicella Zoster Virus	1.12
<b>Total</b>		

E.Coli était le plus represente avec 6.72%

**Tableau XIV** : Identification des gènes de résistance par la méthode PCR

<b>Gènes</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
Oui	22	39,3
Non	34	60,7
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100,0</b>

39,3% des gènes de résistance ont été detectes par le PCR FilmArray

**Tableau XV :** Différentes gènes de résistances identifiées

<b>Gènes de resistanes</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
CTX-M	<b>6</b>	<b>46.2</b>
NDM	2	15.4
CTX-M ET NDM	4	30.8
MecA/C	1	7.7
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100,0</b>

Le gène de résistance CTX-M était le plus représenté avec 46.2%

**Tableau IX :** les différents phénotypes

<b>Phénotypage</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
BLSE	7	26,9
Carbapenemase	2	7,7
BLSE et carbapenemase	6	23,1
SARM	5	19,2
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100,0</b>

Les BLSE étaient plus présent avec 26,9%

**Tableau XVI : les gènes des résistances en fonction du phénotypages**

Phénotypes	Gene résistant (%)					Pv
	CTX-M	NDM	CTX-M et NDM	MecA/C	Aucun	
BLSE	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (26,9)
Carbapenemase	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7,7)
BLSE et carbapenemase	0 (0)	0 (0)	5 (100)	1 (20)	0 (0)	6 (23,1)
SARM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (80)	1(14,3)	5 (19,2)
Aucun	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (85,7)	6 (23,1)
<b>Total</b>	<b>20 (100)</b>	<b>2 (100)</b>	<b>5 (100)</b>	<b>5 (100)</b>	<b>6 (100)</b>	<b>26 (100)</b>

F=47,329, P=0,0001 (P < 0,05) il existe une relation statistique entre le germe de résistance et phénotypage

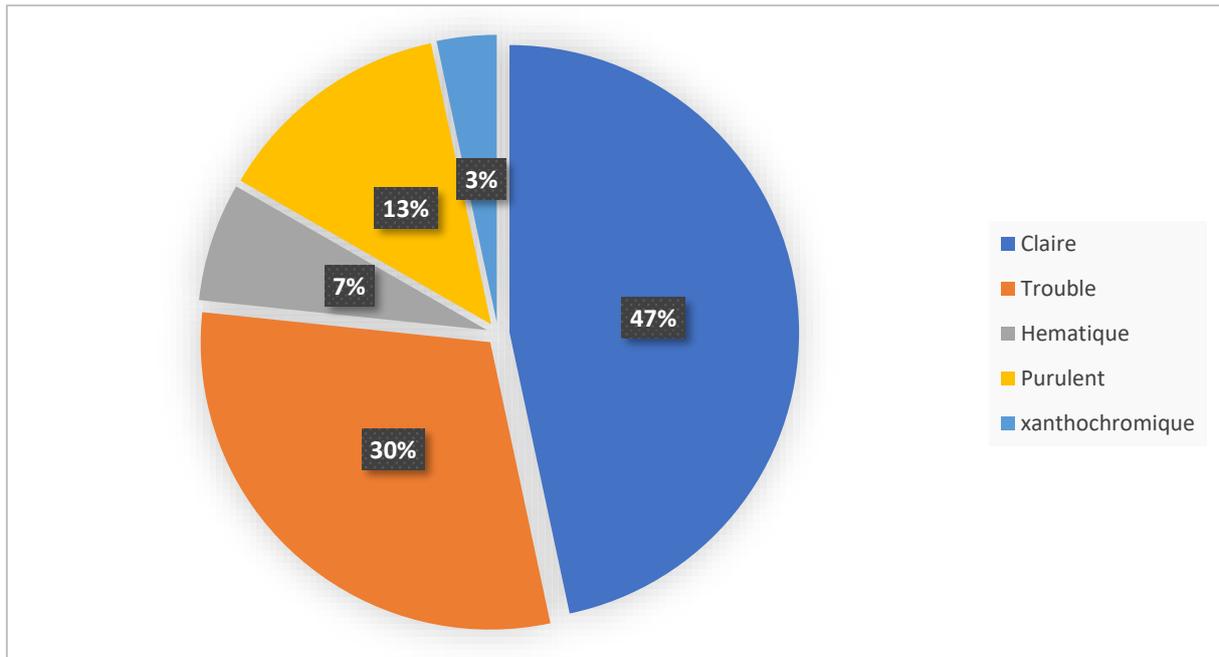
**Tableau XVII : répartitions de l'évolution en fonction du diagnostic**

<b>Diagnostic</b>	<b>Evolution</b>		<b>Total (%)</b>
	<b>Favorable (%)</b>	<b>Non favorable (%)</b>	
Choc septique	13 (65,0)	5 (83,3)	18 (69,2)
Encéphalopathie métabolique	1 (5,0)	0 (0)	1 (3,8)
Etat de mal éclamptique	1 (5,0)	0 (0)	1 (3,8)
Paludisme grave	1 (5,0)	1 (16,7)	2 (7,7)
Pancréatique	1 (5,0)	0 (0)	1 (3,8)
Sepsis d'origine pulmonaire	2 (10,0)	0 (0)	2 (7,7)
Sepsis d'origine pulmonaire et urogénital	1 (5,0)	0 (0)	1 (3,8)
<b>Total</b>	<b>20 (100)</b>	<b>6 (100)</b>	<b>26 (100)</b>

Khi2=2,841, ddl=6 P=0,829 (P>0,05) pas de relation statistique

**Tableau XVIII : les gènes des résistances en fonction de l'antibiotique**

ATB		Germes résistants (%)					P
		CTX-M	NDM	CTX-M et NDM	MecA/C	Aucun	
Vancomycine	Sensible	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (57,1)	3 (42,9)	0,004
Sulfamide	Sensible	3 (33,3)	0 (0)	2 (22,2)	1 (11,1)	3 (33,3)	0,78
Imipenème	Sensible	7 (50)	1 (7,1)	2 (14,3)	1 (7,1)	3 (21,4)	0,029
Gentamicine	Sensible	4 (23,5)	1 (5,9)	3 (17,6)	5 (29,4)	4 (23,5)	0,509
Amikacine	Sensible	6 (35,3)	1 (5,9)	5 (29,4)	1 (5,9)	4 (23,5)	0,05
Cefoxitine	Sensible	6 (66,7)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	2 (22,2)	0,004
Amoxi.AC	Sensible	5 (62,5)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	0,022



**Figure 14 : Aspect du liquide de la cytologie du LCS**

Le liquide clair était plus présent avec 47%

**Tableau XIX : Profil cytochimique des LCS**

Cytobacteriologie des LCS	Modalités	Effectifs	Pourcentage
<b>Cytologie</b>	Predominance Neutrophile	7	23,3
	Predominance lymphocytaire	8	26,7
	Normal	15	50
<b>Biochimie</b>	Protéïnorachie	Maximale	8,69g/l
		Moyenne	1,04g/l
		Minimale	0,08g/l
	Glycorachie	Maximale	4g/l
		Moyenne	0,57g/l
		Minimale	0,005g/l

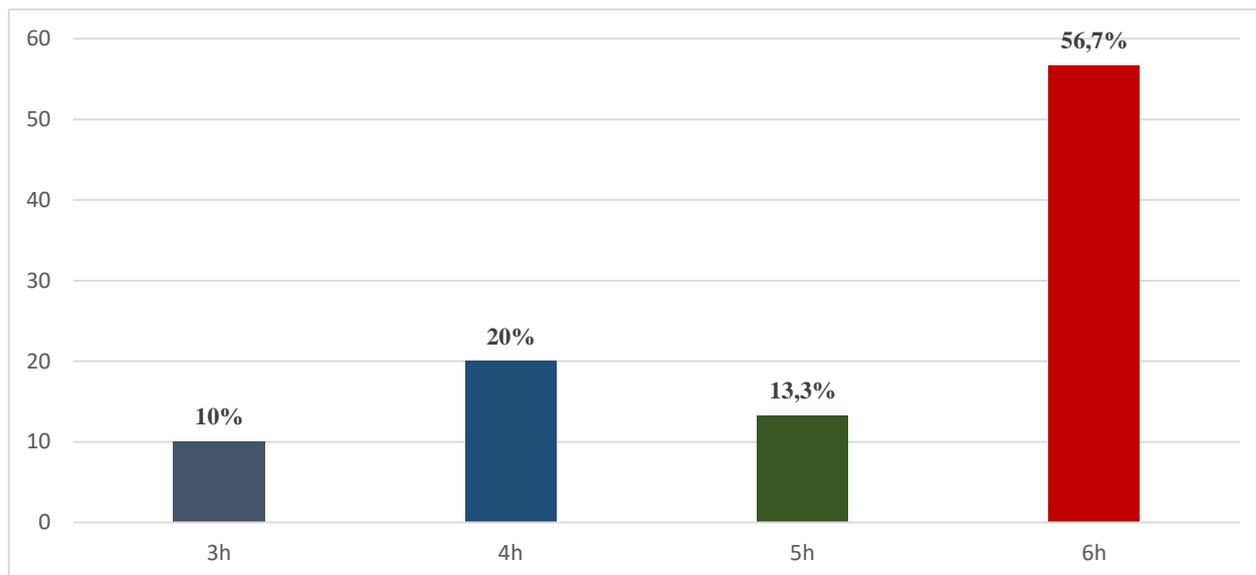
- Dans la méningite et la méningo-encéphalite l'aspect clair du LCS était le plus prédominant avec 46,7%.
- Dans cette étude, la cytologie a été normale chez 50% des patients et élevée chez 50%. Une cytologie élevée à prédominance lymphocytaire a été observée chez 26.7% des patients, suivi par une cytologie élevée à prédominance PNN chez 23.3% des patients.
- La protéïnorachie moyenne était de 1.04 g/l. La valeur minimale de ce taux était de 0,08g/l et la maximale de 8.69 g/l.
- La glycorachie moyenne était de 0,57 g/l. La valeur minimale de ce taux était de 0,005g/l et la maximale de 4g/l.

**Tableau XX : Les pathogènes détectés par le FilmArray dans le LCS**

Pathogène dans le LCS	Effectifs	Pourcentage
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1	23,3
Human Herpersvirus6	1	23,3
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	<b>3</b>	<b>30,1</b>
Varicella Zoster Virus	1	23,3

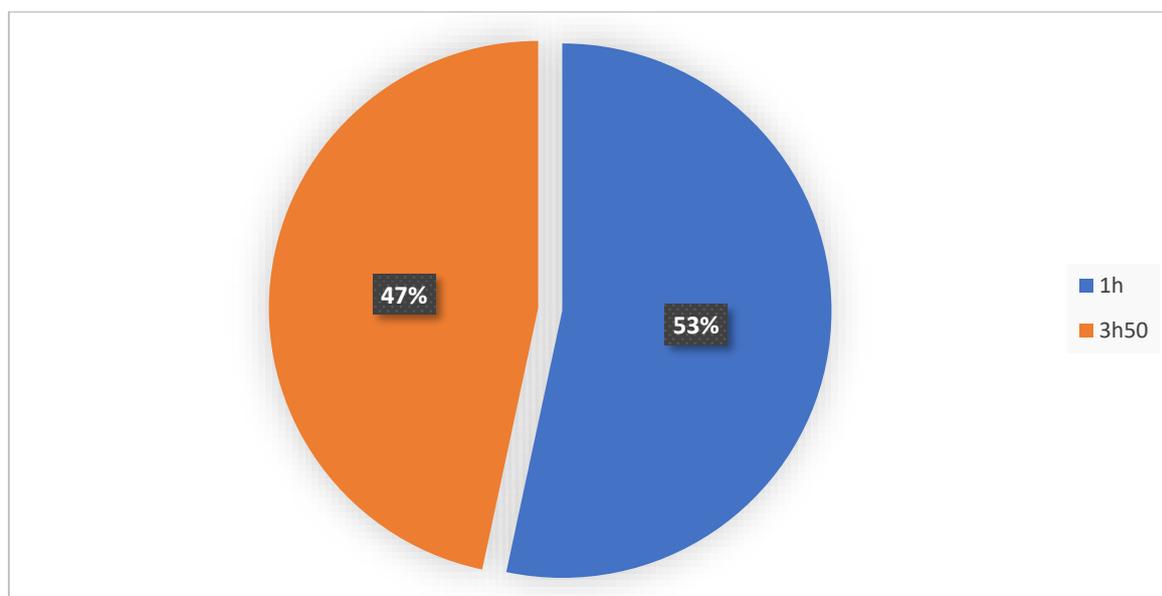
30,1% de Streptococcus Pneumoniae dans le LCS

Étude de l'impact de l'approche syndromique (PCRFILMARRAY) dans le diagnostic rapide des Méningites et les encéphalites



**Figure 13 : Délai de rendu des résultats de la méthode conventionnelle dans le LCS**

Le délai de rendu des résultats par la culture dans le LCS était de 6h en moyen.



**Figure 14 : Délai de rendu des résultats de FilmArray dans Hémoculture**

Délai de rendu des résultats étaient entre 6H à 12H pour l'hémoculture

Étude de l'impact de l'approche syndromique (PCRFILMARRAY) dans le diagnostic rapide des Méningites et les encéphalites

**Tableau XXI : Positivité des examens avec le PCR FilmArray**

<b>Positif</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
Hémoculture	26	62,5
Cytologie du LCS	6	37,5
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100,0</b>

26 hémocultures ont été positif et 6 dans la cytologie du LCS

**Tableau XXII : L'évolution des patients suite aux résultats le PCR Film Array**

<b>Evolution</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
Favorable	51	62,5
Non favorable	37	37,5
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>

62,5% des patients ont répondu favorablement aux traitements suite aux résultats du PCR Film Array

=

## **DISCUSSION**

## VI. Commentaires et Discussion :

À travers cette étude, on a évalué l'impact qu'apporte la recherche simultanée de 28 agents pathogènes par la technologie FilmArray dans le diagnostic étiologique des bactériémies, des méningites et les encéphalites au Mali par rapport aux méthodes 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 bactériémies, des méningites et les encéphalites.

### 1. Renseignement sociaux démographique :

#### ➤ Age :

Dans notre étude la tranche d'âge la plus représentée était 40 ans et plus avec un taux de 33,9%, avec une moyenne de d'âge de  $36,7 \pm 17,9$  ans et les extrêmes allant de 5 et 75 ans. Notre résultat est différent de celui trouvé par Laurence. E et al [53] à Libreville au Gabon dans les Services de Réanimation Polyvalente ou l'âge moyen était de  $21,1 \pm 10,4$  ans. Cela pourrait s'expliquer par la spécificité de notre population en général au Mali.

#### ➤ Sexe :

Le sexe masculin représentait 53,6% contre 46,4% pour le sexe féminin avec un sex ratio H/F de 1,2. Ce résultat est différent de l'étude Marocaine réalisée à l'hôpital militaire de Meknès (H/F=2,1) et proche du résultat retrouvé dans l'étude Ivoirienne (H/F=1,87) [54],[55]. La prédominance masculine a été objectivée également dans d'autres séries mais avec des sexe-ratios différents [56],[57],[48]. Cependant, les deux travaux qu'ont été menées par Lakhe N. et al au Sénégal [54] et par Bitew A. et al en Éthiopie [56] ont notés une légère prédominance féminine avec des sexe-ratios respectivement de 0,79% et de 0,83%.

En effet, la plupart des maladies infectieuses semblent inégalement être réparties entre les deux sexes [58]. Ce dimorphisme sexuel est confirmé par plusieurs études épidémiologiques objectivant une prédominance masculine des patients présentant un sepsis [59]. Toutefois, les différences liées aux expositions professionnelles, au style de vie et aux activités de loisirs sont des raisons plausibles pour expliquer ce dimorphisme entre les deux sexes, il a été démontré que les hormones sexuelles régulent la transcription de nombreux gènes impliqués dans le développement et la maturation des cellules immunitaires, la régulation des réponses immunitaires et la modulation des voies de signalisation immunitaires. Ces différents facteurs peuvent influencer sur la réponse immunitaire aux agents pathogènes [60].

➤ **Assurance maladie et Origine :**

La majorité de nos patients provenait des zones urbaines soit un taux de 92,2% et 7,1% provenait des zones rurales. Cela pourrait s'expliquer par le fait la majorité de nos patients réside dans les quartiers environs de l'hôpital.

Plus de la moitié de nos patients n'était pas assurée ce qui constituait les 58,9% de notre échantillon.

**2. Contexte clinique :**

➤ **Signe clinique :**

Dans cette étude la symptomatologie la plus dominante était le syndrome méningé dans 87,7% des cas, suivi des céphalées avec un taux de 75%, la fièvre avait un taux de 55,4% et la raideur représentait 48,2% de notre échantillon. Ce résultat est comparable à celui trouvé par Mlle Benlaaguid.K [61] dans laquelle les syndromes méningés et encéphaliques étaient fréquents avec une prédominance de syndrome méningée. Une fièvre isolée était présente chez 34.7 % des patients. Ces symptômes étaient rapportés par de nombreuses études avec une même notion de prédominance et d'autres symptômes ont été également rapportés comme trouble de conscience, crises épileptique ou signes focaux et des vomissements.

➤ **Hypothèse diagnostique :**

Comme hypothèse diagnostic le choc septique était la plus représenté dans 33,9% des cas suivi de la méningite avec un taux de 30,4%.

➤ **Structure de requête et examen demandé :**

Le service le plus demandeur du test FilmArray en hospitalier était le CHU du point G avec un taux de 50% de notre échantillon suivi du CHU le Luxembourg avec un taux de 30,4%. Cela pourrait s'expliquer par le fait y a un agent toujours disponible à prendre les échantillons de prélèvements.

**3. Evaluation des performances diagnostiques de la technologie filmArray :**

➤ **Taux de positivité :**

Parmi 56 échantillons, nous avons détecté au moins 1 pathogène dans 32 échantillons grâce au FilmArray soit un taux de positivité de 57,1%. L'analyse moléculaire des hémocultures et le LCR ont permis donc une augmentation significative du taux de positivité par rapport aux méthodes conventionnelles déjà testés dans d'autres publications, notamment grâce à sa sensibilité supérieure et à la variété de pathogènes ciblés par une seule analyse. Le FilmArray a obtenu des résultats remarquables dans l'étude R. Rule et al, avec une sensibilité globale élevée de 96,5% et une spécificité de 99,7%. Par rapport à l'étalon-or, l'hémoculture conventionnelle. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'autres études ([49] ; [62] ; [63] ; [64];[65]).

### ➤ **Co-infection :**

Le FilmArray a la capacité à détecter à la fois des cibles bactériennes et fongiques dans la même analyse. Dans notre série d'échantillons, le test FilmArray a pu détecter 10 échantillons qui contiennent plusieurs agents pathogènes, soit un taux de co-infection de 17,9% de la totalité des infections.

Dans l'étude de Salimnia et al, FilmArray est capable de détecter des organismes dans des cultures mixtes. Parmi les échantillons cliniques prospectifs, (5,2%) contenaient des organismes multiples (deux à quatre) détectables par le FilmArray [49]. Cependant, d'autres études sur le FilmArray ont montré que la présence de plusieurs organismes favorise l'obtention de résultats discordants (86,7) ...

Les hémocultures polymicrobiennes se produisent de plus en plus fréquemment. et sont associées à des taux de mortalité élevés [49]. Il est impératif que les organismes à l'origine des infections polymicrobiennes soient détectés rapidement et avec précision. Bien que les performances du panel BCID BioFire FilmArray performances soient excellentes dans l'ensemble, un certain nombre d'études ont montré que la précision de la détection des organismes dans les cultures

polymicrobiennes n'est pas aussi que dans les cultures monomicrobiennes ([66] ; [63], [64] ;[67]). Ont démontré une sensibilité de 93,8% pour les cultures monomicrobiennes. [67]. Ceci est en contraste avec les cultures polymicrobiennes qui ont démontré une sensibilité plus faible de 87,7% [64]. Les types d'associations peuvent poser un problème d'interprétation et une difficulté dans le choix de mise en place d'un traitement. Le développement d'analyses moléculaires permettant la quantification des pathogènes serait aussi un vrai plus pour palier à ce problème.

### ➤ **Détection de pathogènes :**

Concernant les types d'agents pathogènes détectés dans notre étude, les bactéries étaient prédominantes avec 54% d'échantillons positifs, les levures sont minoritaires avec 7% d'échantillons positifs et les virus représentaient 11% de notre échantillon. Notre résultat concorde avec différentes études [60], [68] et [49], où les agents infectieux responsables de bactériémie sont prédominés par les bactéries réalisant 69.6%, 96.4% et 86.6% des échantillons positifs respectivement ; suivis des levures à 31.4%, 3.6% et 13.4% des échantillons positifs respectivement

### ➤ **Concordance du test FilmArray avec la méthode conventionnelle :**

26 échantillons ont été testés au total la corrélation entre la détection d'agents pathogènes tels que E. Coli par PCR et le résultat de la culture était élevée : 92,8%. Les résultats discordants pouvaient s'expliquer par le fait que l'organisme cultivé n'avait pas de cible sur le panel ou par la détection par PCR de bactéries potentiellement non viables dans l'échantillon.

Une étude récente, réalisée par Kang et al. (2020) a analysé un total de 100 hémocultures positive (Kang et al., 2020). Dans leur étude, le FilmArray a démontré une concordance de 94% de l'identification des organismes par rapport aux méthodes de culture conventionnelles (Kang et al., 2020). [62]

## **4. Impact sur la prise en charge clinique :**

### ➤ **Impact sur le délai de rendu des résultats :**

Dans notre étude nous avons mesuré les délais de rendu des résultats par FilmArray®. Les délais étaient de : 6h pour le FilmArray® vs 120 heures pour la méthode conventionnelle. D'autres études ont obtenu des délais de rendu de résultat relativement similaires aux nôtres avec un temps moyen de 4.10 heures pour le FilmArray® contre 51,28 heures pour la méthode conventionnelle pour l'étude de R.Rule et al et 1 heures vs 24 heures (FilmArray® vs méthode conventionnelle) pour l'étude de Pulido et al. Et 20 heures pour FilmArray vs 120 min pour la méthode conventionnelle dans l'étude de P. Ny. [100 ;98 ;99] Ces résultats montrent l'un des avantages majeurs du FilmArray® : la rapidité d'analyse, qui est un vrai plus, notamment pour la bactériologie.

Il faut rappeler que l'analyse FilmArray® était entrée dans le fonctionnement de routine du laboratoire de l'hôpital avec une réalisation de cette analyse 7j / 7 de 8.30h à 20h, un

prélèvement arrivant la nuit était donc traité le lendemain matin. De même pour une analyse non terminée en fin de poste du technicien de jour, son résultat n'était rendu que le lendemain matin. La rapidité de cette analyse apporte donc un gain majeur pour le diagnostic positif et étiologique des bactériémies, des méningites et les encéphalites. Disciplinés pour lesquelles les examens de routine sont longs à réaliser et un traitement anti-infectieux est susceptible d'être instauré. Il existe un autre apport majeur du FilmArray® grâce à sa rapidité, la proportion de patients sortant avec un résultat complet a augmenté.

### ➤ **Réduction de la durée d'hospitalisation**

Plusieurs études ont montré que la diminution du TAT liée à l'utilisation du panel BioFire® ME, et la communication rapide des résultats du test, qu'ils soient positifs ou négatifs, ont entraîné une réduction de la durée d'hospitalisation, [69].

### ➤ **Adaptation des traitements anti-infectieux :**

Plusieurs études ayant montré une réduction de la durée de traitement antibiotiques (ATB) et une diminution de la durée d'hospitalisation avec l'utilisation du panel BioFire® ME comparé aux unités de soins intensifs privées et publiques d'Afrique du Sud en 2012 a démontré que 54,9% des patients ayant reçu des antibiotiques empiriques étaient traités de manière inappropriée ou inadéquate.

Toutefois, il est important de souligner l'impact de cette technologie sur le bon usage des antibiotiques qui était décrit dans plusieurs études. Selon l'étude sud-africaine de R. Rule le panel FilmArray a clairement fourni des informations précieuses à un stade précoce et a influencé les décisions de gestion. Le panel a permis d'ajuster plus tôt la thérapie antimicrobienne chez 32% des patients. Dans le sous-groupe de patients qui ont bénéficié d'une adaptation du traitement antimicrobien, les résultats du panel FilmArray ont été communiqués en moyenne 2 jours, 8 heures et 55 minutes plus tôt que les méthodes de culture conventionnelles. [70] Une étude récente menée par Verroken et al (2019) a trouvé un impact similaire à la présente étude, avec 31,8% des 110 patients ayant subi un ajustement antimicrobien en réponse aux résultats du FilmArray [65]. La plupart des cas impliquaient l'initiation d'agents antimicrobiens appropriés, suivie d'une désescalade et d'un élargissement de la couverture antimicrobienne [65] Comme dans la présente étude, le temps nécessaire à l'instauration d'un traitement antimicrobien optimal a été considérablement réduit avec FilmArray par rapport aux méthodes conventionnelles (4 heures 39 minutes contre 14 heures 41 minutes, respectivement) [65]

## 5. Limites :

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

- ✓ Coût élevé du test FilmArray par rapport aux autres méthodes conventionnelles
- ✓ 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 BCID comprend un large éventail d'agents pathogènes, une approbation excessive des résultats négatifs, en particulier dans les régions géographiques avec des agents étiologiques inhabituels de méningite, pourrait conduire à des tests inefficaces.

- ✓ Non-quantification des pathogènes détectés :
- ✓ Identification de la sensibilité des pathogènes aux antibiotiques :

Le test FilmArray BCID n'apporte d'aide quant au choix des molécules anti-infectieuses car il détecte un nombre limité des marqueurs de résistance à savoir :

- mecA- résistance à la pénicilline
- vanA/B-résistance à la vancomycine
- KPC-résistance aux carbapénèmes

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**

## **VII. Conclusion :**

Le panel FilmArray BCID 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, une différence des germes non identifiés à la bactériologie classique il nous a permis d'établir

**VIII. Recommandations :**

A la fin de notre étude, nous recommandons :

- Equiper les laboratoires du PCR FILM Array
- Prevoir le cout de la realisation dans la prise en charge

## IX. Référence :

- [1] P. Pr Aubry, -Alex Bernard Dr Gaüzère, et D. Dr Vandroux., « Orientation diagnostique devant une méningo-encéphalite aiguë infectieuse en zones tropicales », p. 10, 2019.
- [2] Collège des enseignants de neurologie, « Méningites, méningoencéphalites, abcès cérébral chez l'adulte et l'enfant | www.cen-neurologie.fr ». Consulté le: 21 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/meningites-meningoencephalites-abcès-cerebral-ladulte-lenfant>
- [3] Collège des enseignants de médecine intensive – réanimation (CEMIR)., « Préparation ECNi : Méningites et Méningo-Encéphalites chez les Adultes. », www.elsevier.com. Consulté le: 21 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/meningites-et-meningo-encephalites-de-ladulte>
- [4] Ministère de la santé, « Guide de la lutte contre les méningites bactériennes communautaires.Guides-Manuels », juin 2010.
- [5] Trivalle C., « Septicémies, endocardites et méningites chez les sujets âgés », *SAS*, vol. 6, n° 53, 2009.
- [6] H. V. Thien, « Apport des examens microbiologiques au diagnostic des méningites bactériennes aiguës », *EM-Consulte*, vol. 39, n° 7-8, p. 462-467, 2009, doi: 10.1016/j.medmal.
- [7] VIDAL, « Recommandations Méningite aiguë de l'adulte », VIDAL. Consulté le: 21 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/meningite-aigue-de-ladulte-1842.html>
- [8] N. Le Saux, « Lignes directrices pour la prise en charge de la méningite bactérienne présumée ou confirmée chez les enfants canadiens de plus d'un mois », *Paediatr. Child Health*, vol. 19, n° 3, p. 147-152, mars 2014.
- [9] T. van der Poll et S. J. van Deventer, « Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis », *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 13, n° 2, p. 413-426, ix, juin 1999, doi: 10.1016/s0891-5520(05)70083-0.
- [10] R. C. Bone, W. J. Sibbald, et C. L. Sprung, « The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure », *Chest*, vol. 101, n° 6, p. 1481-1483, juin 1992, doi: 10.1378/chest.101.6.1481.
- [11] R. C. Bone *et al.*, « Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine », *Chest*, vol. 101, n° 6, p. 1644-1655, juin 1992, doi: 10.1378/chest.101.6.1644.
- [12] L. Braun, A. A. Riedel, et L. M. Cooper, « Severe sepsis in managed care: analysis of incidence, one-year mortality, and associated costs of care », *J. Manag. Care Pharm. JMCP*, vol. 10, n° 6, p. 521-530, 2004, doi: 10.18553/jmcp.2004.10.6.521.
- [13] T. van der Poll, « Coagulation and inflammation », *J. Endotoxin Res.*, vol. 7, n° 4, p. 301-304, 2001.
- [14] A. Kumar, « An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock », *Virulence*, vol. 5, n° 1, p. 80-97, janv. 2014, doi: 10.4161/viru.26913.

- [15] M. M. Levy *et al.*, « 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference », *Crit. Care Med.*, vol. 31, n° 4, p. 1250-1256, avr. 2003, doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
- [16] Raju. Yadati Sathyanarayana, *Treatment of Sepsis and Related Syndromes in the Elderly: Indian Scenario section 26 Geriatrics chapter 176.*
- [17] T.-D. Huang, L. Poirel, P. Bogaerts, C. Berhin, P. Nordmann, et Y. Glupczynski, « Temocillin and piperacillin/tazobactam resistance by disc diffusion as antimicrobial surrogate markers for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in geographical areas with a high prevalence of OXA-48 producers », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 69, n° 2, p. 445-450, févr. 2014, doi: 10.1093/jac/dkt367.
- [18] H. C. Schønheyder et M. Søgaard, « Existing data sources for clinical epidemiology: The North Denmark Bacteremia Research Database », *Clin. Epidemiol.*, vol. 2, p. 171-178, août 2010.
- [19] M. P. Weinstein *et al.*, « The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 24, n° 4, p. 584-602, avr. 1997, doi: 10.1093/clind/24.4.584.
- [20] D. W. Bates et T. H. Lee, « Rapid classification of positive blood cultures. Prospective validation of a multivariate algorithm », *JAMA*, vol. 267, n° 14, p. 1962-1966, avr. 1992.
- [21] D. H. Exau Eboungabeka., « Les bactériémies au service des maladies infectieuses et tropicales de fann à dakar : étude descriptive de 2013 à 2014 (à propos de 79 cas colligés). », Thèse de médecine, faculte de medecine de pharmacie et d'odonto – stomatologie de dakar., Sénégal (Dakar), 2016.
- [22] L. G. Reimer, M. L. Wilson, et M. P. Weinstein, « Update on detection of bacteremia and fungemia », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 10, 3, p. 444-465, juill. 1997, doi: 10.1128/CMR.10.3.444.
- [23] Harald seifert., *Clinical Infectious Diseases*, vol. 48. in Issue Supplement\_4, vol. 48. 2009. Consulté le: 21 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://academic.oup.com/cid/issue/48/Supplement\\_4](https://academic.oup.com/cid/issue/48/Supplement_4) n°
- [24] N. Fanjeaux., « Endocardite infectieuse d'origine dentaire : mythe et réalités », Thèse doctorat chirurgie dentaire, Universite de Lorraine faculte d'odontologie de Nancy, France (Nancy), 2018.
- [25] D. Horstkotte *et al.*, « Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology », *Eur. Heart J.*, vol. 25, n° 3, p. 267-276, févr. 2004, doi: 10.1016/j.ehj.2003.11.008.
- [26] Centers for Disease Control and Prevention (CDC)., *Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance.*, 2016.
- [27] W. Zingg , P. Eggimann, et D. Pittet, *Acute Bloodstream Infection. Textbook of Critical Care. Chap 132, 6 e éd. Saunders; 2011.*, 6<sup>e</sup> éd. Saunders, 2011.

- [28] J. Vallés, J. Rello, A. Ochagavía, J. Garnacho, et M. A. Alcalá, « Community-Acquired Bloodstream Infection in Critically Ill Adult Patients: Impact of Shock and Inappropriate Antibiotic Therapy on Survival », *Chest*, vol. 123, n° 5, p. 1615-1624, mai 2003, doi: 10.1378/chest.123.5.1615.
- [29] J. Vallés et R. Ferrer, « Bloodstream infection in the ICU », *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 23, n° 3, p. 557-569, sept. 2009, doi: 10.1016/j.idc.2009.04.005.
- [30] M. Garrouste-Orgeas *et al.*, « Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 42, n° 8, p. 1118-1126, avr. 2006, doi: 10.1086/500318.
- [31] H. Wisplinghoff, T. Bischoff, S. M. Tallent, H. Seifert, R. P. Wenzel, et M. B. Edmond, « Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 39, n° 3, p. 309-317, août 2004, doi: 10.1086/421946.
- [32] N. D. Friedman *et al.*, « Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections », *Ann. Intern. Med.*, vol. 137, n° 10, p. 791-797, nov. 2002, doi: 10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007.
- [33] J. Vallés *et al.*, « Health-care-associated bloodstream infections at admission to the ICU », *Chest*, vol. 139, n° 4, p. 810-815, avr. 2011, doi: 10.1378/chest.10-1715.
- [34] M. Moss, « Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 41 Suppl 7, p. S490-497, nov. 2005, doi: 10.1086/432003.
- [35] J. S. H. Botero, M. C. F. Pérez, J. S. H. Botero, et M. C. F. Pérez, « The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century », in *Sepsis - An Ongoing and Significant Challenge*, IntechOpen, 2012. doi: 10.5772/51484.
- [36] D. J. Funk, J. E. Parrillo, et A. Kumar, « Sepsis and septic shock: a history », *Crit. Care Clin.*, vol. 25, n° 1, p. 83-101, viii, janv. 2009, doi: 10.1016/j.ccc.2008.12.003.
- [37] JN. Sheagren, *Shock syndromes related to sepsis. In: Cecil*, 19 edn. Edited. in Textbook of Medicine. Saunders Company, 1992. Consulté le: 21 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20161036684?indexOverride=GLOBAL>
- [38] R. C. Bone, C. J. Fisher, T. P. Clemmer, G. J. Slotman, C. A. Metz, et R. A. Balk, « Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group », *Crit. Care Med.*, vol. 17, n° 5, p. 389-393, mai 1989.
- [39] M. Singer *et al.*, « The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) », *JAMA*, vol. 315, n° 8, p. 801-810, févr. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- [40] F. Daviaud et F. Pène, *Infectiologie en réanimation Edition*, Springer-Verlag. France: Paris, 2013.
- [41] N. S. Ward, B. Casserly, et A. Ayala, « The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients », *Clin. Chest Med.*, vol. 29, n° 4, p. 617-625, viii, déc. 2008, doi: 10.1016/j.ccm.2008.06.010.

- [42] J. C. Marshall, « SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? », *Shock Augusta Ga*, vol. 14, n° 6, p. 586-589, déc. 2000.
- [43] R. C. Bone, C. J. Grodzin, et R. A. Balk, « Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process », *Chest*, vol. 112, n° 1, p. 235-243, juill. 1997, doi: 10.1378/chest.112.1.235.
- [44] A. Tesniere, F. Pène, et J.-P. Mira, « Immunité innée et sepsis : quand le danger vient de l'intérieur... », *Réanimation*, vol. 17, n° 4, p. 379-386, juin 2008, doi: 10.1016/j.reaurg.2008.03.018.
- [45] A. Iwasaki et R. Medzhitov, « Toll-like receptor control of the adaptive immune responses », *Nat. Immunol.*, vol. 5, n° 10, p. 987-995, oct. 2004, doi: 10.1038/ni1112.
- [46] J. M. Blander et R. Medzhitov, « Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells », *Nature*, vol. 440, n° 7085, p. 808-812, avr. 2006, doi: 10.1038/nature04596.
- [47] L. Alexopoulou, A. C. Holt, R. Medzhitov, et R. A. Flavell, « Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3 », *Nature*, vol. 413, n° 6857, p. 732-738, oct. 2001, doi: 10.1038/35099560.
- [48] J.-L. Mege, F. Bretelle, et M. Leone, « Sex and bacterial infectious diseases », *New Microbes New Infect.*, vol. 26, p. S100-S103, nov. 2018, doi: 10.1016/j.nmni.2018.05.010.
- [49] A. J. Blaschke *et al.*, « Rapid identification of pathogens from positive blood cultures by multiplex polymerase chain reaction using the FilmArray system », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 74, n° 4, p. 349-355, déc. 2012, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.013.
- [50] P. Moine, « [Potential benefits of non-anti-infective treatments of septic shock: a critical analysis of literature] », *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, vol. 26, n° 4, p. 370-375, avr. 2007, doi: 10.1016/j.annfar.2007.01.001.
- [51] *The Big Picture : Medicine & Health Science Books*. Consulté le: 21 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.amazon.com/Medical-Microbiology-Big-Picture-LANGE/dp/007147661X>
- [52] A. Robicsek, G. A. Jacoby, et D. C. Hooper, « The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 6, n° 10, p. 629-640, oct. 2006, doi: 10.1016/S1473-3099(06)70599-0.
- [53] E. Laurence *et al.*, « Etiologies of meningitis and meningoencephalitis in intensive care units of Libreville from 2020 to 2021: Méningites et méningo-encéphalites en réanimation polyvalente à Libreville », *Health Sci. Dis.*, vol. 23, n° 7, Art. n° 7, juin 2022, doi: 10.5281/hsd.v23i7.3766.
- [54] A. Lakhe *et al.*, « Bacteremia: Profile and Antibiotic Resistance at the Infectious and Tropical Diseases Clinic in Fann Hospital, Dakar, Senegal », *J. Infect. Dis. Ther.*, vol. 06, janv. 2018, doi: 10.4172/2332-0877.1000348.
- [55] A. Banik, S. H. Bhat, A. Kumar, A. Palit, et K. Sneha, « Bloodstream infections and trends of antimicrobial sensitivity patterns at Port Blair », *J. Lab. Physicians*, vol. 10, n° 3, p. 332-337, 2018, doi: 10.4103/JLP.JLP\_50\_18.

- [56] S. Eshetu, A. Bitew, T. Tadesse, D. Abera, et S. Gizaw, « Multi-Drug Resistance Profile of Bacteria Isolated from Blood Stream Infection at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia », *EC MICRO*, vol. 14, p. 119-126, févr. 2018.
- [57] C. Akoua-Koffi *et al.*, « Epidemiology of community-onset bloodstream infections in Bouaké, central Côte d'Ivoire », *New Microbes New Infect.*, vol. 7, p. 100-104, juill. 2015, doi: 10.1016/j.nmni.2015.06.009.
- [58] F. Campanelli, G. Landoni, L. Cabrini, et A. Zangrillo, « Gender differences in septic intensive care unit patients », *Minerva Anesthesiol.*, vol. 84, n° 4, p. 504-508, avr. 2018, doi: 10.23736/S0375-9393.17.12187-5.
- [59] C. Rhee *et al.*, « Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014 », *JAMA*, vol. 318, n° 13, p. 1241-1249, oct. 2017, doi: 10.1001/jama.2017.13836.
- [60] R. Rule, F. Paruk, P. Becker, M. Neuhoff, J. Chausse, et M. Said, « Diagnostic accuracy of the BioFire FilmArray blood culture identification panel when used in critically ill patients with sepsis », *J. Microbiol. Methods*, vol. 189, p. 106303, oct. 2021, doi: 10.1016/j.mimet.2021.106303.
- [61] K. Mlle. BENLAAGUID, « Apport de la PCR par approche syndromique dans le diagnostic des méningites et encéphalites infectieuses », Thèse de médecine, Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech, Maroc, 2021.
- [62] H. Salimnia *et al.*, « Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel: Results of a Multicenter Controlled Trial », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 54, n° 3, p. 687-698, mars 2016, doi: 10.1128/JCM.01679-15.
- [63] O. Altun, M. Almuhayawi, M. Ullberg, et V. Ozenci, « Clinical evaluation of the FilmArray blood culture identification panel in identification of bacteria and yeasts from positive blood culture bottles », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 51, n° 12, p. 4130-4136, déc. 2013, doi: 10.1128/JCM.01835-13.
- [64] T. R. Southern *et al.*, « Implementation and performance of the BioFire FilmArray® Blood Culture Identification panel with antimicrobial treatment recommendations for bloodstream infections at a midwestern academic tertiary hospital », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 81, n° 2, p. 96-101, févr. 2015, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.11.004.
- [65] J. Pardo, K. P. Klinker, S. J. Borgert, B. M. Butler, P. G. Giglio, et K. H. Rand, « Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 84, n° 2, p. 159-164, févr. 2016, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.10.023.
- [66] M. Fhooblall, F. Nkwanyana, et K. P. Mlisana, « Evaluation of the BioFire® FilmArray® Blood Culture Identification Panel on positive blood cultures in a regional hospital laboratory in KwaZulu-Natal », *Afr. J. Lab. Med.*, vol. 5, n° 1, p. 411, 2016, doi: 10.4102/ajlm.v5i1.411.
- [67] C.-M. Kang *et al.*, « Rapid identification of bloodstream bacterial and fungal pathogens and their antibiotic resistance determinants from positively flagged blood cultures using the BioFire FilmArray blood culture identification panel », *J. Microbiol. Immunol. Infect. Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*, vol. 53, n° 6, p. 882-891, déc. 2020, doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.018.

- [68] M. Micó *et al.*, « Efficacy of the FilmArray blood culture identification panel for direct molecular diagnosis of infectious diseases from samples other than blood », *J. Med. Microbiol.*, vol. 64, n° 12, p. 1481-1488, déc. 2015, doi: 10.1099/jmm.0.000180.
- [69] Y. Mina *et al.*, « Clinical benefits of FilmArray meningitis-encephalitis PCR assay in partially-treated bacterial meningitis in Israel », *BMC Infect. Dis.*, vol. 19, n° 1, p. 713, août 2019, doi: 10.1186/s12879-019-4348-x.
- [70] M. Paolucci, M. P. Landini, et V. Sambri, « Conventional and molecular techniques for the early diagnosis of bacteraemia », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 36 Suppl 2, p. S6-16, déc. 2010, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.11.010.

## **RESUME**

## Résumé :

Les méningites et les encéphalites infectieuses représentent actuellement un véritable challenge diagnostique et thérapeutique du fait d'une mortalité, de séquelles et d'un coût socio-économique important, La bactériémie 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'impact de la méthode multiplex FilmArray dans le diagnostic et la prise en charge des Bactériémies ; Méningites et les encéphalites au Malien.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective de type descriptive et analytique qui a été réalisée sur 56 prélèvements provenant de patients cliniquement suspects de bactériémies ; méningites et des encéphalites analysés par méthodes classiques et par le PCR FilmArray. Ce travail a duré 27 mois de Janvier 2020 à Mars 202

**Résultats :** Durant la période de l'étude, 56 échantillons ont été documentés. Les prélèvements provenaient en grande partie des patients hospitalisés au niveau du service de la réanimation du CHU Point G avec un taux de 50% de notre échantillon suivi du service de la réanimation du CHU le Luxembourg avec un taux de 30,4%. Une prédominance masculine a été notée avec une sex-ratio H/F de 1.2. Le taux de positivité par le FilmArray de 57,1%. Nous avons détecté un taux de co-infection de 17,9%. Une étiologie bactérienne a été retrouvée chez 54% des patients, prédominée par le E. Coli avec un taux de positivité de 23,1%., les levures sont minoritaires avec 7% d'échantillons positifs et les virus

représentaient 11%. Le délai de rendu de résultat était de : 6 heures pour le panel FilmArray 120 heures pour les méthodes conventionnelles.

**Conclusion :** Le panel FilmArray BCID et le panel M/E 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.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette faculté, et de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes condisciples si j'y manque.

**Je le Jure !!**