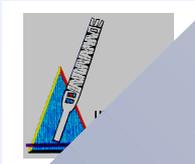


Ministère de l'Enseignement
et de la Recherche Scientifique

République du Mali

Un But – Une Foi



F

STRATEGIE DE SURVEILLANCE DE LA MENINGITE AU LABORATOIRE NATIONAL DE REFERENCE DE L'INRSP AVANT L'INTRODUCTION DU VACCIN CONJUGUE.

devant le jury composé de (M.P.O.S.)

Président
Juge
Co- directeur de these
Directeur de these

**MAHAMEDOU
DIALLO
DIARRA
BOUGOUDOGO**

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail :

A DIEU

LE tout Puissant, le miséricordieux, de m'avoir donné la santé et le courage de venir au bout de ce travail. Que sa bénédiction et sa protection soient sur tous.

Amen !

A son PROPHETE MOHAMED paix et salut sur Lui.

A ma grand mère feu **ZOMBOU ARWALO** in memoriam

J'aurai voulu que tu sois là aujourd'hui pour goûter aux fruits de tes bénédictions et de tes prières mais hélas. Que ton âme repose en paix. Amen !

A mon père ABDOU IRKONANAN

Vous êtes un père adorable, social, respectueux et respectable
Ton dévouement pour le travail bien fait, ton sens élevé des valeurs sociales, ton respect pour la moralité et la dignité humaine font de toi un père exemplaire.
Aucun mot ne pourra exprimer mes sentiments à ton égard.
ce travail est le fruit de ta sagesse et de tes principes qui m'ont toujours guidé. Il concrétise l'un de tes vœux les plus chers. Que DIEU te garde encore longtemps à nos cotes. Amen !

A ma mère ADIZATOU YORO

Tu es pour nous un exemple de maman.

Ton sens du respect pour le travail bien fait nous a toujours guidés.

Ton courage et ton amour inconditionnel envers tes enfants et les enfants des autres nous ont toujours accompagnés.

Merci d'être à mes côtés à chaque épreuve de la vie

REMERCIEMENTS

A mon oncle ISSA IRKONANAN

Aucun mot ne pourra exprimer mes sentiments envers toi
J'ai trouvé auprès de toi la tendresse paternelle sans pareille.
Tes conseils de tous les jours ne m'ont jamais fait défaut.
Merci d'avoir cru en moi. votre soutien de tous les jours m'ont permis de
réaliser ce travail.
Trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

A ma tante AMINTA SAMBA

L'attention, la coopération et la complicité dont j'ai bénéficié auprès de vous
ont fait de moi celui que je suis aujourd'hui.
Puisse tu trouver en ce travail qui aussi le fruit de non seulement tes peines, mais
aussi surtout de tes bénédictions.
Puisse Allah vous accorder de nombreuses jours de vie encore. Amen !

A mes frères et sœurs

Bintou Haouwa , Fatoumata, Boubacar, Ahmadou, Zeinaba Aminta, Hamidou
, Alhousseini, Samba

Restons unis et solidaires. Vous m'avez donné gout à la vie familiale par votre
profond respect envers moi, votre disponibilité et votre assistance perpétuelle à
ma vie.

Voici le résultat de votre travail. Trouvez ici l'expression de ma plus grande
sympathie.

A mes oncles et tantes paternels et maternels

Merci pour tout les sacrifices consentis à mon egard

A la famille Kone à Kalaban coura

Merci pour votre hospitalité, votre accueil chaleureux et votre encouragement de
tous les jours.

A la famille Youssouf Traore au Point-G

Merci pour votre hospitalité.

A mes meilleurs amis Dr Aboubacar Halidou et Bazzi Abdoulaye

Pour tous les moments de galères que nous avons connues ensemble et pour l'amitié inconditionnelle. Vous êtes des frères pour moi..Restons unis et solidaire.

A mes amies

Julien ouologuem, Mamadou Balam, Ténoussé Saye, Bere, Ousmane Traore
Sarmoye Traore

Nous sommes restés ensemble durant ces durs moments de galères.
Courage et abnégation pour vos carrières.

A tout le personnel du laboratoire de Bactériologie de L'INRSP

Merci pour votre disponibilité et votre patience.

A Dr Malick Traore

.

Au personnel de l'officine Yaye Diakité

Merci pour les moments de convivialités, de cordialité et de travail passés en votre compagnie.

.

A mes camarades de promotion particulièrement la pharma home

En souvenir des bons moments passés ensemble. Recevez ici toute ma reconnaissance.

A ma Femme Dr Diallo Mariam Koné

Les mots pour te remercier n'existent dans aucune langue

Tu es une femme exemplaire qui sait ce que veut dire un mari

A chaque ligne de cette thèse j'ai pensé à toi

Et sans ton dévouement et tes encouragements de tous les jours ce travail ne verra le jour

Que dieu nous donne longue vie avec succès et bonheur

Merci d'être à mes coté dans chaque épreuve de la vie.

**HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY
A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY**

Professeur SOUNKALO DAO,

**Maître de conférence à la Faculté de Médecine, de Pharmacie
et d'Odonto- Stomatologie (FMPOS),**

**Président de la Société Malienne de Pathologie Infectieuse
(SOMAPIT),**

-Membre de la société Africaine des Maladies Infectieuses

**-Membre de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue
Française (SPILF).**

Investigateur clinique au CeReFo sur la tuberculose /VIH.

Cher Maître, vous nous faites un insigne d'honneur en acceptant malgré vos multiples occupations de présider le jury de cette thèse.

Hommes aux qualités scientifiques importantes, nous avons été séduits par la simplicité, la clarté et la rigueur de vos enseignements, En plus de vos connaissances scientifiques, votre sens social de la vie mérite le respect.

Soyez rassuré cher Maître de notre gratitude et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur SOULEYMANE DIALLO ;

Pharmacien Biologiste, Colonel des forces armées du Mali

**Chef de service du laboratoire d'Analyses Médicales du CHU
Gabriel TOURE,
Maître Assistant en Bactériologie et Virologie à la Faculté de
Médecine, de Pharmacie et d'Odonto- Stomatologie.**

C'est un grand honneur pour nous, cher Maître, de vous compter parmi nos juges. La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail témoigne sans équivoque de votre disponibilité et de votre aimabilité.

Votre simplicité, votre générosité et votre dévouement sans limite à l'égard des étudiants sont des qualités qui font de vous un exemple à suivre.

Recevez ici cher Maître notre profonde gratitude et notre respectueuse sympathie.

**A NOTRE MAITRE ET CO- DIRECTEUR DE THESE
Mr Seydou Diarra, chef de service de bactériologie, virologie
de L'INRSP**

Cher Maître, nous ne cesserons jamais de vous remercier pour la confiance que vous avez placée en nous pour effectuer ce travail. Les mots me manquent pour vous exprimer combien cela fut un plaisir de travailler avec vous. Vous nous avez inspiré, Votre simplicité, votre compétence et surtout votre rigueur scientifique sont des atouts qui nous ont fascinés et dont nous avons bénéficié tout au long de notre formation. Vous n'avez ménagé aucun effort pour la belle réalisation de ce travail qui, également, est le vôtre.

Cher Maître, trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre sincère reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur FLABOU BOUGODOGO ;

**Maître de conférence agrégé en Bactériologie et Virologie à la
Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto- Stomatologie,**

**Directeur Général de l'Institut National de Recherche en Santé
Publique,
Responsable des cours de Bactériologie et Virologie à la
Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto- Stomatologie,
Chevalier de l'Ordre du Mérite de la Santé.**

Cher Maître, vous nous avez fait honneur en acceptant la réalisation de cette thèse dans votre service. En plus de votre statut de chercheur confirmé et aguerri, nous avons vite apprécié vos immenses qualités humaines et scientifiques. Vos remarques et suggestions ont sans doute contribué à l'amélioration de ce travail.

Votre simplicité et votre disponibilité font de vous un Maître respecté et admiré de tous.

Soyez assuré, cher Maître, de notre sincère admiration et de notre profonde gratitude. Nous vous réitérons tous nos remerciements.

SIGLES ET ABREVIATIONS

° C = Degré Celsius

µg: microgramme

Ag = Antigène

CO₂ = Dioxyde de carbone

CRMT : Centre Régional de Médecine Traditionnelle de Bandiagara

DAP= Département Administration et du Personnel (DAP),

DDR= Département de Diagnostic et de Recherche Biomédicale

DF= Département Formation

DMT= Département Médecine Traditionnelle,

DSC=Département Santé Communautaire

GBS = Streptocoque groupe B

H₂O₂ = Eau oxygénée

Hib = *Haemophilus influenzae* type *b*

HITC= hypertension intra crânien

INRSP = Institut National de Recherche en Santé Publique

L4 = 4^e vertèbre lombaire

L5 = 5^e vertèbre lombaire

LCR = Liquide céphalo-rachidien

LPS = Lipo Polysaccharide

MCS = Méningite Cérébro-Spinale

MDSC= « MULTI DISEASE SURVEILLANCE CENTRE »

MH2 = Mueller Hinton 2

ml : millilitre

mm = millimètre

NAD : Nicotinamide Adénine Diphosphate ou facteur 5

Nm = *Neisseria meningitidis*

Nm A = *Neisseria meningitidis* groupe A

Nm W135/Y= *Neisseria meningitidis* groupe W135/Y

Nm W135= *Neisseria meningitidis* groupe **W135**

Nm X= *Neisseria meningitidis* groupe **X**

Nm Y= *Neisseria meningitidis* groupe **Y**

NT= Non Testé

ORL : Oto Rhino Laryngologie

PCR : Polymerase Chain Reaction

pH = potentiel d'hydrogène

PL : Ponction lombaire

PME : Protéine de Membrane Externe

QSP = Quantité suffisante pour

S p = *Streptococcus pneumoniae*

S.P.V : **Supplément Polyvitaminé**

SDS-PAGE= Dodécyl Sulfate de Sodium-Polyacrylamide Gel Electrophoresis

SFM = Société Française de Microbiologie

ST : séquence-type

T-I: Trans Isolate

UI = Unité Internationale

X : Facteur 10

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I: Répartition des patients selon le sexe.....	38
TABLEAU II: Répartition des patients par tranche d'âge.....	38
TABLEAU III: Répartition des LCR de janvier 2009 à Avril 2010.....	39
Tableau IV: Répartition des prélèvements en fonction de la qualité	39
TABLEAU V: Répartition des prélèvements en fonction du traitement antibiotique reçu avant la ponction lombaire.....	39
TABLEAU VI : Qualité des prélèvements par formation sanitaire en fonction du lieu de prélèvement	40
TABLEAU VII : Répartition des LCR par Région administrative du Mali et le District de Bamako de janvier 2009 à avril 2010 selon leur positivité	41
TABLEAU VIII : Répartition des germes isolés après culture de janvier 2009 à avril 2010.....	42
TABLEAU IX: Répartition des germes isolés par district sanitaire des régions et le District de Bamako	43
Tableau X: Espèces bactériennes identifiées de Janvier 2009 à avril 2010 par région administrative et le District de Bamako.....	44
Tableau XI : Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010 par district sanitaire des régions et le District de Bamako.....	46
<u>Tableau XI-1</u> : Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010 dans le District de Bamako.....	46
<u>Tableau XI-2</u> : Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010 par district sanitaire dans la région Kayes.....	47
<u>Tableau XI-3</u> : Répartition des germes isolés par district sanitaire dans la région Koulikoro.....	47

<u>Tableau XI- 4</u> : Répartition des germes isolés par district sanitaire dans la région Sikasso.....	48
<u>Tableau XI-5</u> : Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010 par district sanitaire dans la région Mopti.....	48
<u>Tableau XI- 6</u> : Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010 par district sanitaire dans la région de Tombouctou.....	49
<u>Tableau XII</u> : Répartition des sérogroupes de <i>Neisseria meningitidis</i> dans le District de Bamako et dans les Régions du Mali.....	50
<u>Tableau XIII</u> : Espèces bactériens identifiés selon les mois de l'année.....	52
<u>Tableau XIIV</u> : Répartition des espèces bactériennes identifiées par tranche d'âge.....	54
<u>Tableau XV</u> : Répartition des espèces bactériennes identifiées selon le sexe des patients.....	57

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coloration de Gram de <i>Neisseria meningitidis</i>	11
Figure 2: Culture de <i>Neisseria meningitidis</i>	12
Figure 3: Coloration de Gram d' <i>Haemophilus influenzae</i> b.....	13
Figure 4: Culture d' <i>Haemophilus influenzae</i> b.....	14
Figure 5: Coloration de Gram de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	15
Figure 6: Culture de <i>Streptococcus pneumoniae</i> sur gélose au sang.....	16
Figure 7: Matériel nécessaire au recueil du LCR.....	19
Figure 8: Mode de ponction lombaire.....	19
Figure 9 : Trans-Isolate.....	33
Figure 10 : Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010.....	42
Figure 11 : Répartition des différents germes isolés de Janvier 2009 à Avril 2010.....	45
Figure 12: Répartition des germes identifiés en provenance de l'ensemble des districts de notre pays	51
Figure 13 : Evolution des différentes étiologies bactériennes selon les mois de l'année.....	53
Figure 14: Répartition des espèces bactériennes identifiées par tranche d'âge.....	55
Figure 15: Répartition des espèces bactériennes identifiées selon le sexe des patients.....	57

PLAN

Introduction et Objectifs

Généralités

Méthodologie

Résultats

Commentaires et Discussion

Conclusion et Recommandations

Références Bibliographiques

Annexes

SOMMAIRES

1. INTRODUCTION	1
-objectif général.....	4
-objectifs spécifiques.....	4
2. GENERALITES.....	5
2.1. DEFINITION DE LA MENINGITE.....	5
2.2. HISTORIQUE	5
2.3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	6
2.4. TYPOLOGIE DES MENINGITES PURULENTES.....	8
2.5. SIGNES CLINIQUES	8
2.6. AGENTS PATHOGÈNES	10
2.6.1. <i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i>	10
2.6.2. <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i>	13
2.6.3. <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> (PNEUMOCOQUE)	15
2.7. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	18
2.8. LA SURVEILLANCE MICROBIOLOGIQUE	21
2.9. SURVEILLANCE DES CAS AVANT L'INTRODUCTION DU VACCIN CONJUGUE	23
2.9.1. DÉFINITION STANDARD DE CAS	23
2.9.2. CAS PROBABLE	23
2.9.3. CAS CONFIRMÉ.....	23
2.9.3.1. SEUILS D'INTERVENTION EPIDEMIOLOGIQUE	23
2.9.3.2. SEUIL D'ALERTE	23
2.9.3.3. SEUIL ÉPIDÉMIQUE	24
2.9.4. RÔLE DU LABORATOIRE DANS LA SURVEILLANCE.....	24

3. MÉTHODOLOGIE	26
3.1 LIEU ET TYPE D'ÉTUDE.....	26
3.1.1 LIEU D'ÉTUDE.	26
3.1.2 TYPE ET PERIODE D'ETUDE.....	28
3.2. ECHANTILLONNAGE et POPULATION D'ETUDE	28
3.3. PRELEVEMENT ET TRANSPORT DES LCR	28
3.4. ANALYSE DU LCR	29
3.4.1. EXAMEN MACROSCOPIQUE	29
3.4.2. EXAMEN MICROSCOPIQUE.....	29
3.5. RECHERCHES D'ANTIGÈNES SOLUBLES.....	30
3.6. CULTURE.....	32
3.6.1. CAS DU PRELEVEMENT DANS LE TUBE.....	32
3.6.2. CAS DU LCR INOCULE DANS LE TRANS-ISOLATE(T-I)	32
3.7. IDENTIFICATION.....	33
3.8 .CONSERVATION DES SOUCHES.....	34
3.9 ANTIBIOGRAMME.....	34
3.10. CONTRÔLE DE QUALITÉ	35
3.11. MATÉRIELS UTILISES.....	35
3.12. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	37
4. RESULTATS.....	38
4.1- CARACTÉRISTIQUES SOCIO DÉMOGRAPHIQUE DES CAS DE MÉNINGITES CONFIRMÉES AU LABORATOIRE.....	38
4.2. NATURE DES GERMES ISOLÉS.....	41
4.3. FRÉQUENCE DES ESPECES BACTERIENNES.....	51
5. SENSIBILITÉ DES GERMES ISOLÉS AUX ANTIBIOTIQUES.....	58

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	59
7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	68
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	70

1- INTRODUCTION et OBJECTIFS

- INTRODUCTION

Les méningites purulentes se définissent comme étant des inflammations aiguës ou chroniques des méninges cérébrales ou médullaires par des bactéries pyogènes [1].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), pendant les 20 dernières années, environ 800 000 cas de méningite ont été déclarés au niveau de la ceinture méningitique de Lapeyssonnie [2].

Trois espèces bactériennes (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae de type b*) sont responsables de plus de 80% des cas de méningites purulentes [3; 4].

Ces pathogènes sont responsables d'infections invasives comme les septicémies, les pneumonies, les méningites, les otites et autres avec une morbidité et une mortalité importantes chez l'enfant en Afrique. En effet, l'enfant de moins de 5 ans et les nourrissons sont les plus touchés avec une mortalité supérieure à 30% [5].

L'hématome sous-dural et la surdité qui en résultent, sont des complications redoutables [6].

La méningite constitue donc une urgence médicale par les séquelles qu'elle laisse, et par le taux de résistance aux antibiotiques dans nos pays.

Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de l'instauration d'une antibiothérapie efficace [7].

Le laboratoire joue un rôle très important dans la confirmation des cas de méningite, en cas d'épidémie et au cours de la surveillance épidémiologique.

Cette confirmation nécessite une culture de la bactérie responsable, l'identification des sérogroupes et Souvent des génotypes.

Les conditions de travail dans les districts sanitaires ne permettent pas une confirmation au niveau local dans notre pays, d'où la nécessité de transporter les LCR jusqu'au centre national de référence.

Le milieu de transport actuel couramment utilisé est le Trans Isolate (T-I). IL peut être utilisé comme milieu de culture, de conservation et de transport ; permet la culture primaire de *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et d'*Haemophilus influenzae* de type b à partir de prélèvements de LCR et de sang.

On assiste actuellement à une apparition presque chaque année de cas isolés ou à des flambées épidémiques de MCS dans certains pays d'Afrique notamment dans ceux de la ceinture africaine de la peyssonnie.

En 1995 - 1996, 15 pays africains de la ceinture de la méningite ont subi la plus importante épidémie jamais rapportée avec près de 250 000 cas et 25 000 décès, les souches étudiées appartenaient toutes au séro groupe A. Mais, depuis peu, l'épidémiologie s'est modifiée en Afrique. En 2000, une épidémie de MCS due à Nm W135 est rapportée en Arabie Saoudite, Partit de la Mecque (les pèlerins de la Mecque étant alors vaccinés par le vaccin A + C), elle s'est étendue vers l'Europe (Angleterre, France...), l'Afrique (Burkina-Faso, Niger, République centrafricaine, Sénégal, Tchad), l'Océan indien (Ile Maurice), l'Asie (Singapour, Hong Kong). En 2001, quelques dizaines de cas ont été déclarées par l'Arabie Saoudite et dans le monde. Le premier cas de MCS à W135 a été rapporté à Madagascar. En 2002, une première épidémie due au séro groupe W135 s'est déclarée au Burkina Faso, avec près de 13 000 cas et 1 500 décès (létalité : 11,5%). La souche est identique à celle de l'Arabie Saoudite de 2000. En 2006, des épidémies dues à *Neisseria meningitidis* séro groupe W135 ont éclaté au Soudan, au Kenya et en Ouganda. [15]

Le Mali a connu au cours de ces dernières décennies des épidémies de MCS (1969, 1996, 1997, 1998). Les régions de Kayes, Koulikoro, Sikasso, Mopti, Ségou et le district de Bamako ont été touchées. [8]

Pendant l'épidémie de 1997, 11 228 cas ont été relevés, 1 126 sont décédés, soit 10,03% de létalité. **[8]**

On dispose de plusieurs vaccins pour prévenir cette maladie, les vaccins polysidiques qui sont disponibles depuis plus de 30 ans sous forme de plusieurs associations contre les sérogroupes A, C, Y, W135, Vaccin monovalent A, vaccin bivalent AC, vaccin trivalent A, C, W135 ; quadrivalent A, C, Y, W135, vaccin Conjugué anti- méningococcique C.

L'immunité conférée par ces vaccins est encore faible (3 ans), leur coût est très élevé et il existe actuellement une pénurie mondiale des doses, en plus de la variabilité des germes responsables nécessitant les résultats de labo pour leur utilisation rationnelle, leur efficacité dans la prévention se trouve limitée. Ils sont surtout utilisés dans la riposte vaccinale pour juguler les épidémies. **[8]**

Le but de nos travaux est de faire une surveillance épidémiologique des méningites au Mali. Ainsi une surveillance cas par cas est nécessaire.

OBJECTIFS

OBJECTIF GÉNÉRAL

Faire la surveillance épidémiologique des méningites bactériennes au laboratoire avant l'introduction du vaccin conjugué.

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

- Identifier les germes responsables de méningites purulentes ;
- Déterminer la fréquence de chaque espèce bactérienne en fonction du district sanitaire.
- Décrire la sensibilité des germes aux antibiotiques

2- GENERALITES

2-1- DEFINITION DE LA MENINGITE

La méningite est une inflammation aigue ou chronique des méninges et des espaces arachnoïdiens due à un agent pathogène. Une méningite est dite cérébrale, spinale ou cérébro-spinale selon que l'inflammation affecte les méninges de l'encéphale seul, de la moelle épinière seule ou de l'ensemble encéphale moelle épinière. [9]

2-2- HISTORIQUE :

Avant la mise au point des moyens diagnostiques, la méningite était vue comme une fièvre cérébrale, c'est à dire toutes les maladies entraînant une hyperthermie et une perturbation des fonctions cérébrales. [10]

C'est en 1836 que la méningite cérébro-spinale a été décrite pour la première fois avec précision, à l'occasion de l'épidémie qui avait frappé une garnison des basses Pyrénées, et qui avait gagné, lors des déplacements de cette garnison, toutes les villes traversées. [11]

En 1875, le bactériologiste CLEBS mettait en évidence un diplocoque à l'autopsie d'un malade mort de méningite. [12]

En 1887, WEICHSELBAUM de Vienne découvre un diplocoque en grain de café, Gram négatif dans le LCR de sujets atteints de méningite cérébro-spinale et découvre son pouvoir pathogène expérimentalement chez la souris, mais on n'admet pas encore que ce germe soit l'agent de la maladie. [13]

En 1890, QUINKE introduit la ponction lombaire comme moyen diagnostique et thérapeutique.

En 1893, le bactériologiste WANDREMER décrivait le pneumocoque, le bacille d'EBERTH, le streptocoque, et le staphylocoque comme étant les agents pathogènes des méningites purulentes. [12]

En 1903, la méningite cérébro-spinale est rattachée au méningocoque isolé par WEICHSELBAUM en 1887. [13]

En 1906, FLEXNER fabriquait le sérum anti-méningococcique et DOPLER l'administrait par voie intrathécale en 1908. Après les débuts prometteurs de la sérothérapie polyvalente, les échecs se multiplièrent d'année en année.

En 1935, les sulfamides découverts par DOMACK ont été les premiers médicaments anti-bactériens qui ont transformé le pronostic vital et a réduit le pourcentage de séquelles très fréquentes. [13]

En 1938, FLEMING découvre la pénicilline et son introduction thérapeutique est faite en 1941 (après les travaux de FLOREY et CHAIN).

Dès 1948-1949, le chloramphénicol s'est révélé comme un des antibiotiques les plus actifs, remarquable par son excellent pouvoir de diffusion dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Quant à la vaccination, après de nombreux échecs et tâtonnements, elle a connu, durant la dernière décennie, des progrès décisifs avec les vaccins polysaccharidiques mono ou polyvalents et la production de vaccins conjugués.

[13]

2-6- PHYSIOPATHOLOGIE [14].

Un pré requis nécessaire au déclenchement d'une méningite est la pénétration des bactéries dans le LCR par voie hématogène, avec franchissement secondaire de la barrière hémato-méningée [15] La mise en évidence de la bactérie dans les hémocultures avant son apparition dans le LCR appuie cette hypothèse. Les arguments les plus convaincants en faveur d'une origine hématogène des méningites proviennent d'infections expérimentales chez le rat nouveau-né [16] et le singe Macaque [17]

Une fois entrée dans le LCR, la bactérie rencontre peu d'obstacles à son développement. En effet, les éléments responsables de la bactéricidie sérique font défaut dans le LCR car le complément y est quasiment absent même en cas de réaction inflammatoire méningée importante (dégradation in situ par des protéases leucocytaires). La concentration en immunoglobulines y est très basse par comparaison au sang. Ce déficit en anticorps et en

complément contribue au faible pouvoir bactéricide du LCR.

La pénétration des bactéries dans le LCR provoque la production des cytokines qui conditionnent l'ensemble de la cascade physiologique. Cette production des cytokines précède l'apparition de l'exsudat inflammatoire. Des constatations expérimentales montrent que la production de ces cytokines dans le LCR est nécessaire au déclenchement de la méningite. L'injection intra-cisternale de LPS ou des certains composants de la paroi des bactéries Gram positif (peptidoglycane et acide teichoïque) a les mêmes effets que l'administration des bactéries vivantes. Ainsi donc la pauvreté en nutriments du LCR entraîne l'arrêt de la croissance bactérienne, expliquant la lyse bactérienne qui libère les composants bactériens nécessaires au déclenchement de l'exsudat inflammatoire.

L'afflux des polynucléaires dans le LCR est la première conséquence de la libération de cytokines.

La deuxième grande conséquence de la production des cytokines est une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique **[18]**.

L'ensemble des événements survenant au cours d'une méningite bactérienne résulte d'une part de l'afflux des polynucléaires, et d'autre part de l'altération de la barrière hémato-encéphalique **[19]**. L'œdème cérébral qui se constitue progressivement au cours des méningites bactériennes est mixte :

Vasogénique (augmentation de perméabilité de la barrière) et interstitiel (diminution de la résorption du LCR au niveau des villosités arachnoïdiennes).

2-4- TYPOLOGIE DES MENINGITES PURULENTES :

On distingue trois groupes de méningite bactérienne selon le mode de survenue :

- Les méningites primitives :

Elles surviennent chez les patients âgés de deux mois, elles sont presque toujours dues à l'un de ces trois germes : le méningocoque, le pneumocoque et l'*Haemophilus influenzae* (bacille de Pfeiffer).

- Les méningites néonatales:

Elles peuvent être causées par de nombreux germes isolés ou associés parmi lesquels on distingue au premier plan les entérobactéries (*Echerichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Salmonella*), *Listeria monocytogene*, les streptocoques (groupe B très souvent), les staphylocoques...

- Les méningites bactériennes secondaires:

Elles sont d'étiologie diverses à savoir :

Une infection chronique de l'oreille, une malformation congénitale du système nerveux central, un traumatisme crânien, voir un geste neurochirurgical ou une rachicentèse. Les germes en cause sont variés et peuvent être isolés ou associés ; on distingue : les pneumocoques (surtout après déhiscence acquise ou congénitale de la base du crâne), les staphylocoques, les streptocoques, les entérobactéries, les pyocyaniques, les anaérobies.[20]

2-5- SIGNES CLINIQUES :

a- La phase d'incubation: Elle dure 2 - 10 jours.

b- La phase de début : Elle est souvent brutale, marquée par un malaise général, fièvre, frissons, céphalées vives, vomissements faciles en jet, tachycardie, myalgies, l'état de conscience est normal ou on assiste à une légère obnubilation.

A l'examen physique, il y a une hyperesthésie cutanée et une légère raideur de la nuque.

A ce stade, le LCR est souvent opalescent, parfois clair, rarement purulent.

c- La phase d'état : Elle survient après une période d'accalmie trompeuse.

Le tableau clinique est au complet associant 2 syndromes : méningé et infectieux.

✓ Le syndrome méningé : Il se caractérise par un syndrome d'hypertension intra-crânien (HTIC) :

- Céphalées : violentes, en casque associées à une photophobie, des myalgies et des rachialgies.

- Vomissements d'origine cérébrale

- Constipation inconstante.

Les signes physiques:

- Attitude en « chien de fusil » : jambes fléchies sur les cuisses, tête rejetée en arrière ; elle correspond à une contracture méningée qui est parfois discrète et doit être recherchée en mettant en évidence :

- Une raideur de la nuque

- Signe de Brudzinski : Triple flexion des jambes sur les cuisses et des cuisses sur le tronc si on essaye de vaincre la raideur de la nuque, ou encore l'hyper extension ou l'hyper flexion d'un membre à l'hyper-flexion du membre controlatéral.

- Signe de Kernig : correspond à l'impossibilité de faire un angle entre le tronc et les membres inférieurs.

- Autres signes : Hyperesthésie cutanée, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, ROT vifs.

- Le syndrome infectieux : Il est fait de fièvre à 39 - 40°C, pouls en rapport, frissons, langue saburrale, respiration irrégulière, angine ou rhinopharyngite, herpès labial, érythème scarlatiniforme, dans 60% des cas, la présence d'un purpura d'importance variable. [21]

Enfin un prélèvement rhinopharyngé est indispensable pour le malade ainsi que son entourage. [9]

La méningite du nouveau né et du nourrisson est marquée par des céphalées difficiles à apprécier, une hypotonie peut remplacer la contracture donnant la classique nuque molle, cris, gémissements, tension de la fontanelle, cyanose, parfois convulsions.

La PL doit être facile chez l'enfant et pratiquée devant toute symptomatologie inexplicée.

2- 6- Agents Pathogènes :

Les principaux germes responsables de méningites bactériennes sont :

2- 6- 1- *Neisseria meningitidis* (ou méningocoque) :

Neisseria meningitidis est un diplocoque à Gram négatif très adapté et simultanément très dépendant de son hôte humain, unique réservoir de cette espèce. Cette bactérie a la capacité d'échapper aux défenses immunitaires et de coloniser, voir d'envahir, un certain nombre de tissus épithéliaux. Les mécanismes par lesquels le méningocoque passe d'un simple portage rhinopharyngé pour disséminer dans l'organisme sont encore mal connus. Les manifestations cliniques dues au méningocoque vont de la pneumopathie e ; de la méningite au choc septique avec purpura.

L'immunospecificité des polysides capsulaires individualisent le sérogroupe, qui reste le marqueur principal. L'immunospecificité de protéine de membrane externe (PME) définissent les sérotypes (PME de classe 2 ou 3) et les sous types (PME de classe1) le groupement « sérogroupe, sérotype et sous type » définit une formule antigénique et peut être associé aux immunotypes. Avec d'autres marqueurs épidémiologiques tels que les électrotypes, il différencie les souches entre elles avec une très grande précision et permet de suivre leur évolution à travers le monde.

La capacité particulièrement élevée du méningocoque à échanger du matériel génétique sert de support à la grande variabilité des souches. Cette plasmicité du génome permet à la bactérie de s'adapter à son environnement et d'échapper

aux défenses de l'hôte. La variabilité va croissant des sérogroupes A vers C puis B. Le séro groupe A est représentatif des bactéries rencontrées lors des grandes épidémies.

Actuellement par les techniques de la biologie moléculaire, *Neisseria meningitidis* peut aussi être classé en fonction de son séquence-type (ST). La PCR (Polymerase Chain Réaction) est le principe le plus utilisé qui consiste à amplifier de l'ADN afin d'obtenir une grande quantité de copies d'une séquence nucléotidique donnée. [23]

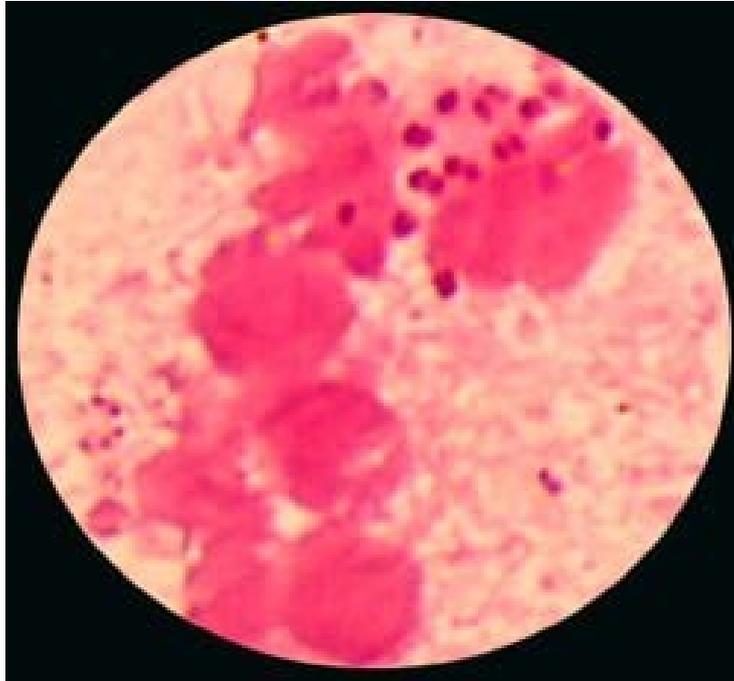


Figure 1: Coloration de Gram de *Neisseria meningitidis* à partir du LCR [7]

Neisseria meningitidis apparaît en diplocoque Gram négatif en grain de café avec présence de nombreux polynucléaires. (**Figure 1**)

Neisseria meningitidis est un germe aérobic strict exigeant pour sa culture des milieux enrichis, Muller-Hinton ou gélose au sang cuit ou gélose chocolat avec une atmosphère humidifiée et enrichie de 5-10 % de CO₂. La température optimale de croissance est de 36°C et pH=7.

Les colonies sont petites, rondes, bombées et luisantes après 24 heures d'incubation. (**Figure 2**)



Figure 2: Culture de *Neisseria meningitidis* [7]

2- 6- 2- *Haemophilus influenzae* :

Haemophilus influenzae est un cocco bacille Gram négatif dont l'homme est le seul hôte naturel. Le genre *Haemophilus* est classé dans la famille des Pasteurellaceae avec les genres *Pasteurella* et *Actinobacillus*.

Bacille à Gram négatif polymorphe, recouvert d'une capsule polysaccharidique qui permet de différencier 6 sérotypes. Les souches responsables de méningites sont en très grande majorité du sérotype b. Il appartient à la flore commensale des voies respiratoires de l'enfant et de l'adulte. La colonisation commence très tôt après la naissance, plus de 80 % des enfants ont rencontré le germe avant l'âge de trois ans. [22]

Haemophilus rassemble des bacilles courts volontiers polymorphes, à Gram négatif, aéro- anaérobie facultatif. Certaines souches présentent une capsule qui est surtout retrouvée dans le cas des bactéries issues de produits pathologiques.

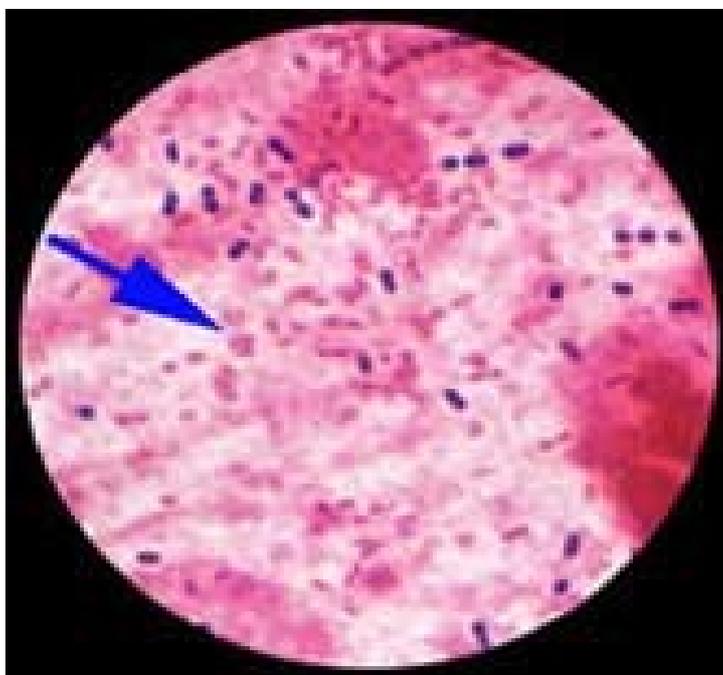


Figure 3: Coloration de Gram d'*Haemophilus influenzae* b [7]

Haemophilus influenzae b est un germe exigeant pour sa culture .Il est aéro-anaérobie facultatif.

Sa croissance est favorisée par des milieux enrichis avec du sang contenant les facteurs x (hémine) et V(NAD), d'où le nom d'hémophile. Cette double exigence, permet de distinguer *Haemophilus influenzae b* d'autres espèces. Le sang frais ne convient pas à la culture car il contient des inhibiteurs du NAD. Sa culture se fait sur la gélose au sang cuit, c'est un germe fragile. Sa croissance est favorisée à 35-37° C.

Après 24 heures d'incubation les colonies sont grisâtres, translucides de 0,5-1mm de diamètre, lisse et légèrement convexes. **(Figure 4)**

Les souches capsulées produisent des colonies tendant à confluer dans les zones où la croissance est dense, contrairement aux souches non capsulées. [23]

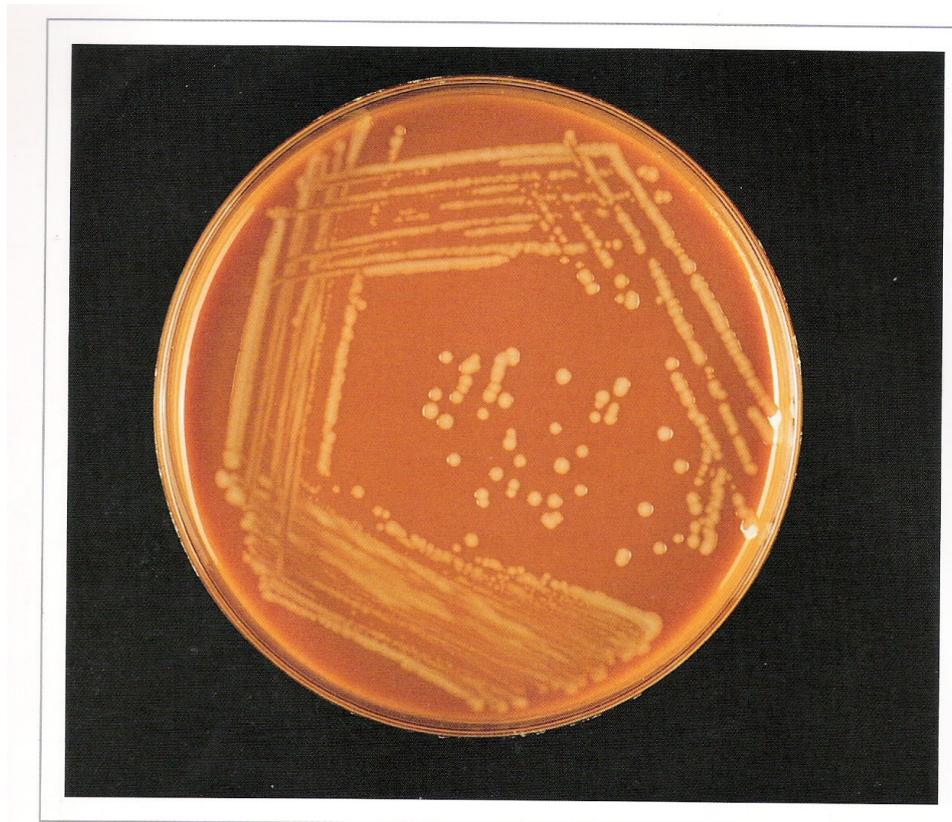


Figure 4: Culture d'*Haemophilus influenzae b* [7]

2- 6- 3- *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) :

Le pneumocoque est un coccus à Gram positif, se groupant en diplocoques ou en courtes chaînettes. **(figure 5)** Les souches virulentes sont capsulées.

Il se développe mal sur milieu ordinaire, et bien sur milieu enrichi au sang, à l'ascite, au sérum. Sur la gélose au sang, les colonies sont petites, translucides à bord net ayant une tendance à confluer. [23] **(figure 6)**

Streptococcus pneumoniae est avant tout responsable d'infections des voies respiratoires supérieures. L'atteinte du parenchyme pulmonaire réalise la classique pneumonie franche lobaire aiguë. La voie hématogène représente le mode habituel de dissémination vers les foyers métastatiques, particulièrement les méninges.

Cependant, dans 10 % des cas, la méningite apparaît à la suite d'une otite. [24]

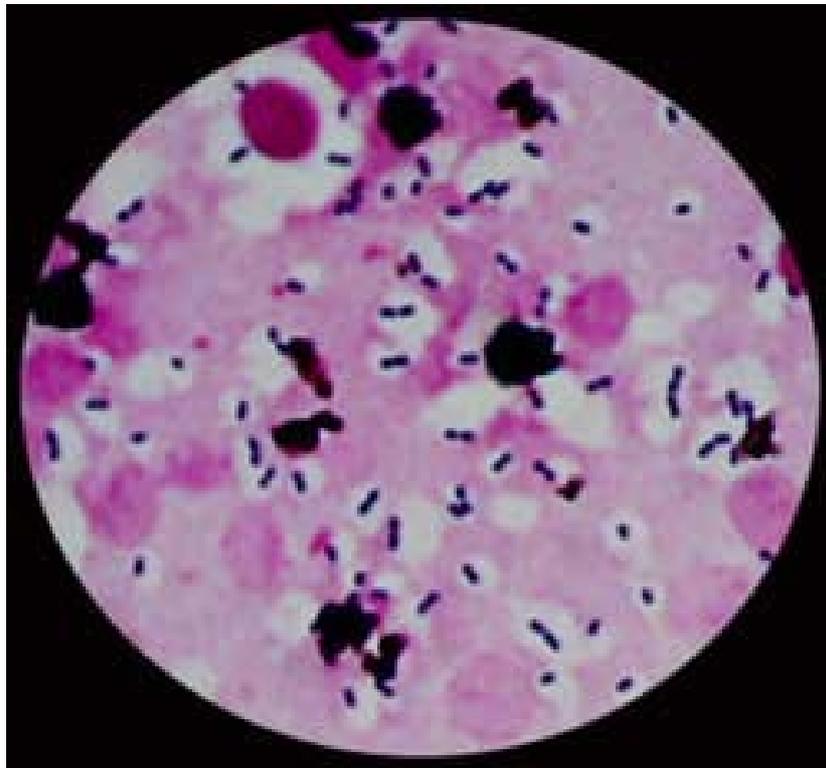


Figure 5: Coloration de Gram de *Streptococcus pneumoniae* [7]

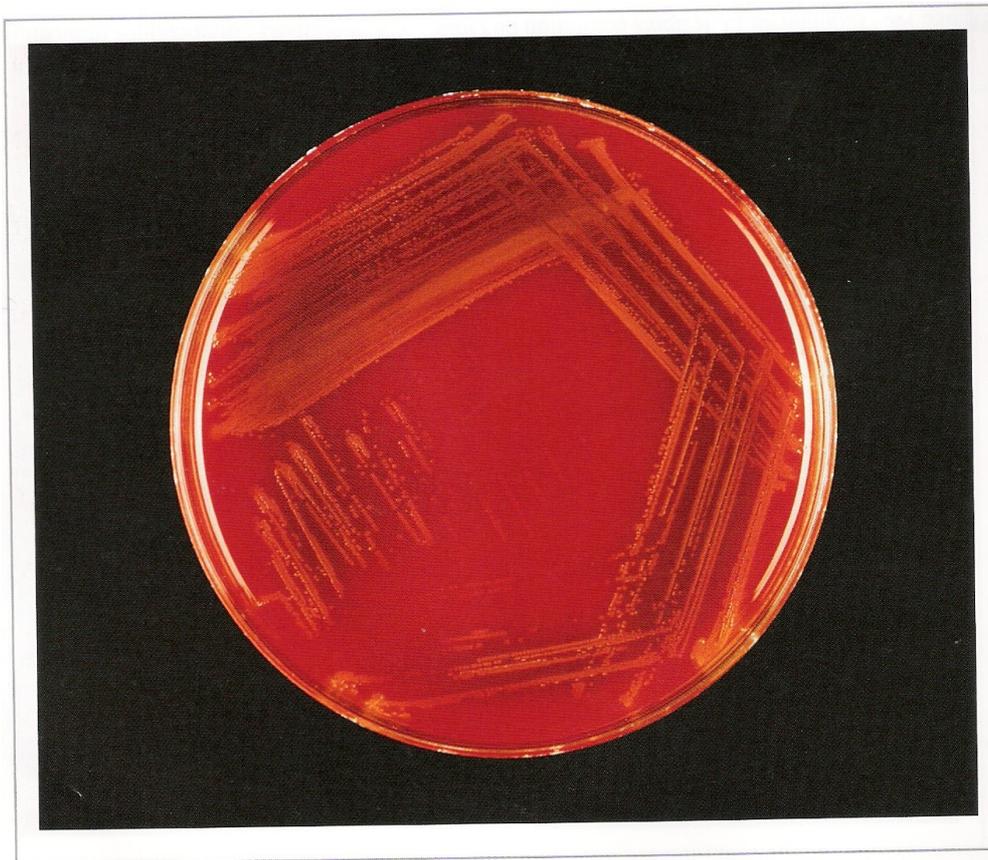


Figure 6: Culture de *Streptococcus pneumoniae* sur gélose au sang [7]

Streptococcus pneumoniae est la première cause de pneumopathie communautaire, d'otite moyenne, et une cause habituelle de bactériémie de l'enfant et du sujet âgé.

C'est la principale cause de méningite bactérienne du jeune enfant et, dans la plupart des pays, la cause la plus fréquente de méningite chez les personnes âgées.

L'identification du germe et le diagnostic bactériologique sont bien codifiés.

Les polysides capsulaires de *Streptococcus pneumoniae* forment une couche

hydrophile perméable qui confère une résistance à l'opsonisation et à la phagocytose et constituent ainsi un facteur essentiel de la virulence. Quarante vingt dix sérotypes capsulaires peuvent ainsi être identifiés à l'aide d'anticorps spécifiques. En France, les sérotypes de souches invasives les plus fréquemment rencontrés sont: 14, 23, 9, 6 et 19. [25]

Le peptidoglycane constituant la paroi de *Streptococcus pneumoniae* est rapidement dégradé au cours de la lyse bactérienne. Ses fragments jouent un rôle essentiel dans l'induction de la réaction inflammatoire en déclenchant la sécrétion abondante de cytokines par les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales. La pneumo lysine, cytotoxine libérée au cours de la lyse bactérienne, contribue au processus invasif en exacerbant la réponse inflammatoire.

L'habitat naturel de ces bactéries le plus souvent mis en cause dans les méningites primitives (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* b et *Streptococcus pneumoniae*) est l'oropharynx de l'homme. Dans certaines circonstances, encore méconnues, ces bactéries peuvent devenir invasives et être responsables de bactériémies au cours desquelles un ensemencement méningé peut se produire.

Ces agents pathogènes sont des bactéries à multiplication extracellulaire qui, comme la plupart des bactéries de ce groupe, possèdent des attributs qui leur confèrent une résistance aux facteurs non spécifiques de défense et leur permettent de se multiplier dans les tissus de l'hôte.

L'ensemble de ces propriétés est commun à bon nombre de germes à multiplication extracellulaire qui n'expriment pas de spécificité méningée. Cela suppose donc que ces agents pathogènes responsables de méningites possèdent des facteurs spécifiques leur permettant d'envahir les méninges et de créer une inflammation à ce niveau.

2- 7- Diagnostic biologique :

a- Diagnostic direct

Il consiste à une analyse du LCR obtenue par ponction lombaire ou à la mise en évidence de l'agent pathogène dans le sang du patient.

- **Le LCR**

- Technique de la ponction lombaire (PL) :

Avant toute PL il est indispensable de faire un fond d'œil à la recherche d'un œdème papillaire qui est le plus souvent dû à une hypertension intracrânienne (HTIC), signe contre indiquant la PL chez un patient car risque d'engagement des amygdales cérébelleuses dans le trou occipital.

En cas d'HTIC la PL sera pratiquée dans un service de réanimation par voie sous occipitale. [9]

Le malade est soit en position assise en faisant le dos rond, soit sur le côté les genoux fléchis et le dos en arc pour étirer la région lombaire. Il est recouvert de champs opératoires, la zone de la colonne lombaire est désinfectée.

L'espace entre les vertèbres L3 et L4 est palpé avec l'index recouvert d'un gant stérile.

L'aiguille à ponction lombaire est dirigée avec précaution entre les apophyses épineuses, à travers les ligaments inter épineux dans le canal médullaire. [26]

Après le passage du ligament vertébral postérieur, le mandrin de l'aiguille est retiré et le LCR est prélevé dans 3 tubes stériles pour études bactériologique, cytologique et biochimique. Après la PL le patient devra rester en décubitus dorsal pendant douze (12) heures afin d'éviter des céphalées. [9]

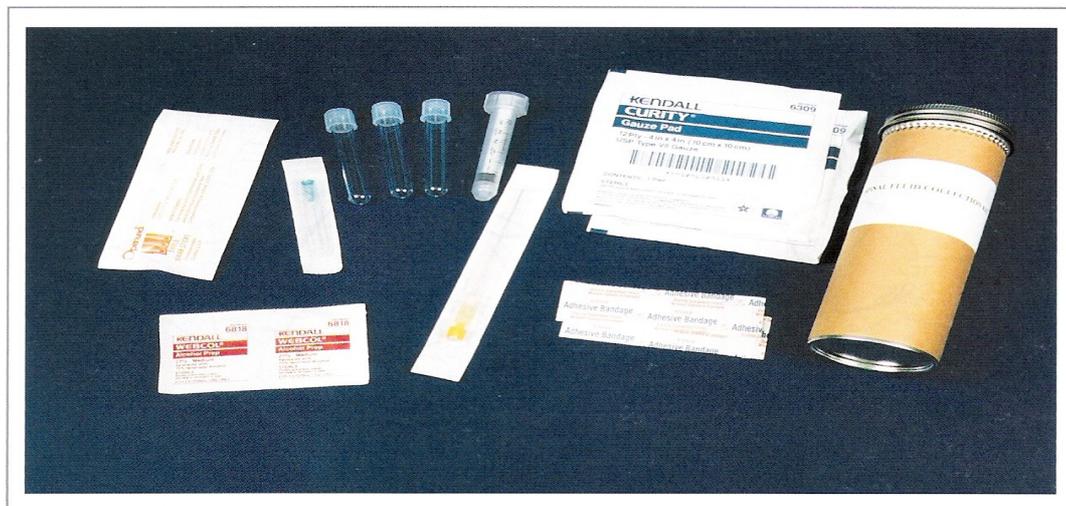


Figure 7: Matériel nécessaire au recueil du LCR [7]

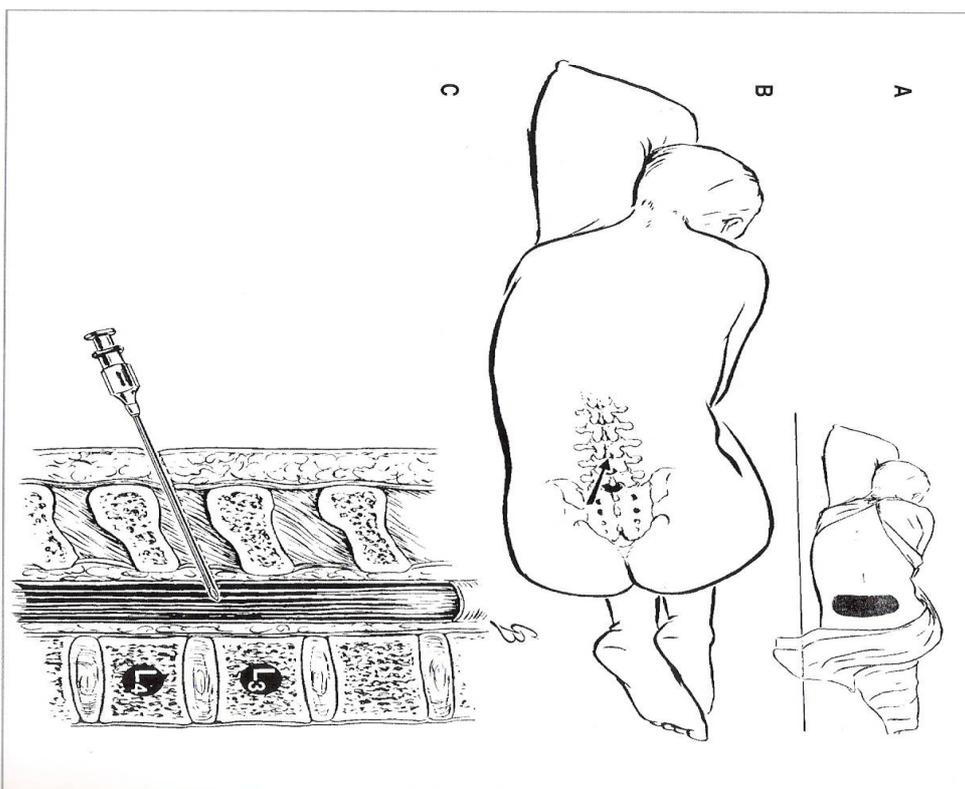


Figure 8: Mode de ponction lombaire [7]

- Aspect macroscopique :

Le LCR normal est incolore, limpide comme de « l'eau de roche ».

Le LCR pathologique peut être soit clair au début de la maladie ou en cas de méningococcémie ; soit louche ; soit trouble ou enfin purulent.

- Aspect microscopique:

Au microscope le méningocoque se présente sous forme de diplocoque à Gram négatif encapsulé ; les deux faces opposées sont légèrement bombées, chaque coque a environ 0,8 à 1 micron de diamètre. Il peut être en position intra et/ou extracellulaire des polynucléaires neutrophiles.

Remarque : En milieu de culture la morphologie du méningocoque change.

Exemple sur gélose au sang après une nuit d'incubation, les colonies de *Neisseria meningitidis* sont rondes, humides, luisantes et bombées.

- Recherche des antigènes (ag) solubles:

Elle se fait par le test d'agglutination au latex qui permet de déterminer le sérotype en cause. L'agglutination qui permet de confirmer le sérotype se fera à la base de l'étude des protéines de la membrane externe dans des laboratoires spécialisés.

- Antibiogramme:

Il se fait par la méthode des disques. Les méningocoques sont sensibles à la plupart des antibiotiques dont la pénicilline à l'exception des sulfamides qui sont le plus souvent inefficaces.

b- Diagnostic indirect :

Il n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de la maladie car les anticorps n'apparaissent que tardivement ; il a un intérêt dans les campagnes de vaccination pour savoir si le vaccin a subi une séroconversion. [9]

2-8- La surveillance microbiologique : [27]

La surveillance épidémiologique a pour but principal d'alerter les autorités sanitaires nationales de la survenue d'une épidémie et de leur fournir les informations nécessaires afin de prendre les mesures d'urgence. A plus long terme, les investigations épidémiologiques devraient permettre d'anticiper les risques d'épidémies et prévoir leur diffusion.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconise une stratégie basée sur :

- Une surveillance des principales souches de Nm associées aux épidémies par une surveillance longitudinale (sur toute la durée de l'épidémie) et une surveillance transversale.
- Une surveillance des souches de Nm à l'origine de la méningite endémique.

Des moyens de circonstances sont utilisés pour la collecte des échantillons prélevés dans les régions éloignées de la capitale.

La surveillance microbiologique intensive demeure une nécessité impérieuse pour identifier rapidement le sérotype de *Neisseria meningitidis* à l'origine de toute

épidémie et pour orienter efficacement le choix du vaccin adapté pour la riposte. La mise en place d'un réseau de laboratoires pour le diagnostic étiologique des méningites bactériennes dans les différentes régions permettrait d'élargir la surveillance au niveau national.

Ces épidémies de méningites peuvent atteindre des proportions énormes, voire 100 à 800 cas pour 100 000 habitants. Dans certaines communautés fermées elles atteignent 1 cas pour 100, tout cela malgré la surveillance et la lutte contre les méningites.

L'OMS a institué une méthode qui utilise des taux d'incidence basés sur la population générale permettant de déterminer le seuil épidémique de la

maladie.

- **PCR**

C'est une technique biomoléculaire permettant un diagnostic quasi certain et sans culture. Elle est basée sur l'amplification génique. Elle permet d'amplifier spécifiquement un fragment d'ADN dans un prélèvement biologique donné (Sang, LCR, urine, liquide articulaire...). Le produit de cette amplification (L'amplicon) peut être visualisé après électrophorèse sur gel d'agarose.

La PCR permet de détecter de l'ADN bactérien même lorsque les bactéries sont mortes. Elle permet l'identification de *Neisseria meningitidis* par l'amplification du gène *crgA*, *Streptococcus pneumoniae* par le gène *lytA* et *Haemophilus influenzae* par le gène *bexA*. Si le diagnostic est positif pour *Neisseria meningitidis*, une 2ème PCR est réalisée pour identifier les sérogroupes B, C, Y/W135 par amplification du gène *siaD* et le séro groupe A par amplification du gène *mynB*. S'il est positif en Y/W135, une 3ème PCR confirmative différencie les deux sérogroupes.

Dans le cas où la première étape est positive en *Haemophilus influenzae*, une PCR de recherche est réalisée pour identifier le type b.

Les difficultés de cette technique sont : une contamination exogène des prélèvements (donnant des faux positifs) et la présence des DNases, enzymes détruisant l'ADN (donnant des faux négatifs).

Les approches de diagnostic par PCR doivent non seulement détecter la présence de l'ADN de *Neisseria meningitidis* (diagnostic étiologique) mais également identifier le séro groupe et même vérifier l'appartenance des souches à un même génotype, lors des cas groupés [28].

2.9. Surveillance des cas avant l'introduction du vaccin conjugué : [29]

2.9.1 Définition standard de cas : [29].

Elle exige la confirmation de chaque cas par le laboratoire.

2.9.2 Cas suspect de méningite : toute personne adulte avec apparition brutale d'une fièvre ($>38,5^{\circ}\text{C}$ de température rectale ou $38,0^{\circ}\text{C}$ de température axillaire) avec un des signes suivants : raideur de la nuque, trouble neurologique ou tout autre signe méningé. Tout nourrisson avec apparition brutale d'une fièvre ($>38,5^{\circ}\text{C}$ de température rectale ou $38,0$ de température axillaire) avec un des signes suivants : raideur de la nuque ou nuque molle, bombement de la fontanelle, plafonnement du regard, convulsion ou tout autres signes méningé.

2.9.2. Cas probable : [29].

Tout cas suspect chez qui la PL ramène un LCR d'aspect macroscopique louche, trouble, purulent ou xanthochromique ou la présence de diplocoques Gram négatif, diplocoques Gram positif, bacilles Gram négatif à l'examen microscopique, ou si le compte de leucocytes est supérieur à 10 cellules/mm^3

2.9.3. Cas confirmé [29].

Tout cas suspect ou probable chez qui l'agent causal (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* b) a été mis en évidence à partir du LCR soit par test d'agglutination, soit par culture ou par PCR.

2.9.3.1 Seuils épidémiologiques:

2.9.3.2 Seuil d'alerte :

- le Seuil d'alerte est défini par un taux d'attaque de 5 cas pour 100 000 habitants par semaine, pour des populations comprises entre 30 000 et 100 000 habitants:

- le Seuil d'alerte est défini par une incidence de 2 cas en une semaine ou une augmentation du nombre de cas comparativement aux années non-épidémiques antérieures, pour les populations de moins de 30 000 habitants:

2.9.3.3 Seuil épidémique :

- le Seuil épidémique est défini par un taux d'attaque de 10 cas pour 100 000 habitants par semaine, pour des populations comprises entre 30 000 et 100 000 habitants.

- le Seuil épidémique est défini par une incidence de 5 cas en une semaine ou un dédoublement du nombre de cas au cours de 3 semaines consécutives, pour une population de moins de 30 000 habitants.

2.9.4 Rôle du laboratoire dans la surveillance : [29]

2.9.4.1 Transport des échantillons :

-Pour la culture :

Les flacons TI contenant du LCR seront envoyés des formations sanitaires vers le district dans les 24 heures après inoculation. Le transport sera fait sans les aiguilles d'aération dans un triple emballage et sans accumulateur de froid.

Le district doit envoyer les flacons TI reçus des formations sanitaires au moins deux fois par semaine au laboratoire de référence. Une fois inoculés, les flacons TI sont maintenus à la température ambiante de la salle.

-Pour la PCR

Un(1) ou deux(2) ml de LCR seront également inoculés aseptiquement dans un cryotube qui sera envoyé en même temps que le flacon TI pour la PCR. Par contre contrairement aux TI, les cryotubes doivent être réfrigérés ou congelés. La PCR permet de détecter les agents pathogènes même en cas de culture négative du TI.

2.9.4.2 Traitement des échantillons :

L'identification de l'agent étiologique est essentielle pour confirmer la nature de l'épidémie et mettre en œuvre les mesures de lutte. Par conséquent, la confirmation par le laboratoire des agents pathogènes doit être de règle au cours de la saison épidémique. Les examens de laboratoire suivants seront effectués en fonction des niveaux (national, régional, district) et des capacités techniques des laboratoires :

- o Coloration de Gram et comptage des cellules : laboratoire du district avec équipement approprié.
- o Tests rapides de détection des antigènes solubles : laboratoire du district, disposant d'une chaîne de froid. L'utilisation de tests (Pastorex et bandelettes) capable d'identifier le *Neisseria meningitidis* W135 est fortement recommandé durant la phase initiale de l'épidémie. Le Pastorex peut être utilisé sur le terrain et réduire de façon substantielle les délais pour la confirmation du germe et la prise de décision rapide
- o Culture et sérogroupage : laboratoire national ou régional de référence.
- o Sensibilité aux antibiotiques : sera effectué pour tout échantillon reçu au niveau du laboratoire national de référence.
- o Détection des ADN des agents étiologiques : par PCR au niveau du laboratoire national de référence.

La PCR peut être utilisé sur les TI dont la culture à été négative.

Notons que plusieurs pays dans la sous région ont maintenant accès à la technologie par PCR. Pour la PCR, les LCR peuvent être conservés dans les cryotubes de préférence à (-20°C) ou dans des tubes secs stériles au réfrigérateur à (+4°C) pour quelques semaines. Ces tubes peuvent être transportés dans des glacières avec accumulateurs de froid au laboratoire national ou régional de référence.

3- MÉTHODOLOGIE

3 - 1 - LIEU ET TYPE D'ÉTUDE

3-1-1- LIEU D'ÉTUDE

L'Institut National de Recherche en Santé publique (INRSP) du Mali est situé dans le quartier hippodrome sur la route de Koulikoro.

Créé par la loi N° 93-014 du 11 février 1993 comme Etablissement Public à caractère Administratif, l'INRSP est passé de ce statut à celui d'Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique par l'Ordonnance N° 06-007/P- RM du 28 Février 2006.

Les missions de l'INRSP se résument comme suit :

- promouvoir la recherche médicale et pharmaceutique en santé publique notamment dans les domaines des maladies infectieuses, néoplasiques et sociales, de la santé familiale, de l'éducation sanitaire, de l'hygiène du milieu, de la biologie clinique appliquée à la nutrition et aux affections endémo-épidémiques, toxicologie médicale et expérimentale, de la bromatologie, de la génétique, de la socio économie, de la médecine et pharmacopée traditionnelle ;
- participer à la formation technique, au perfectionnement et à la spécialisation dans le domaine de sa compétence ;
- assurer la référence dans le domaine de la biologie clinique ;
- assurer la mise au point et la formulation des médicaments traditionnels améliorés ;
- assurer la protection du patrimoine scientifique relevant de son domaine ;
- promouvoir la coopération nationale et internationale dans le cadre des programmes et d'accords d'assistance mutuelle ;
- gérer les structures de recherche qui lui sont confiées.

L'INRSP entretient des relations étroites avec des laboratoires africains et occidentaux. Il reçoit souvent de ces laboratoires des échantillons pour analyse (étude de confirmation ou d'identification). Il arrive que pour les mêmes raisons, l'INRSP aussi adresse à ces laboratoires des échantillons de produits pathologiques.

Des échanges scientifiques ont souvent lieu entre les chercheurs des différents instituts.

Il reçoit aussi des échantillons médicaux en provenance des différentes localités du Mali à des fins d'analyse.

L'INRSP comprend cinq départements et une agence comptable qui sont :

- Département Santé Communautaire (DSC),
- Département Médecine Traditionnelle (DMT),
- Département Formation (DF),
- Département Administration et du Personnel (DAP),
- Département de Diagnostic et de Recherche Biomédicale (DDRB) qui se compose de laboratoires de :

- ❖ Immuno-sérologie
- ❖ Bactériologie
- ❖ Hématologie
- ❖ Biochimie
- ❖ Parasitologie
- ❖ Cytogénétique
- ❖ Anatomo-pathologie.

En outre, l'institut dispose des centres de formation en zone rurale qui sont:

- le centre de Sélingué ;
- le centre de Kolokani ;
- le Centre Régional de Médecine traditionnelle de Bandiagara (CRMT) ;

Le service de bactériologie virologie qui relève du Département de diagnostic et recherche biomédicale a servi de cadre de travail à notre étude.

Il comprend:

- une section de bactériologie générale où sont réalisées les analyses sur les prélèvements de frottis vaginal, de pus (liquide d'ascite, prélèvement urétral, liquide d'épanchement etc...), d'urines, de sang (hémoculture), de coprocultures et les échantillons d'eau ;
- le laboratoire de référence pour la tuberculose ;
- une section de stérilisation et de préparation des matériels de travail (milieux de culture, colorant etc...);
- le laboratoire de référence pour la méningite doté d'équipements adéquats.

3-1-2 TYPE ET PERIODE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude prospective transversale descriptive qui s'est déroulée de Janvier 2009 à Avril 2010.

3- 2 - ECHANTILLONNAGE et POPULATION D'ETUDE:

Tous les cas suspects de méningite ayant bénéficié d'un prélèvement de LCR envoyé à l'INRSP

3- 3- PRELEVEMENT ET TRANSPORT DES LCR

Le LCR prélevé avant tout traitement antibiotique chez les patients suspects de méningite, est transporté, soit dans un tube stérile ou dans le milieu de transport Trans Isolate. Ceux collectés dans le tube sont transportés à l'abri de la lumière et acheminés au laboratoire dans un délai de moins d'une heure. Pour les Trans Isolates le délai est de moins de sept jours pour arriver à l'INRSP.

Chaque prélèvement est accompagné d'une fiche de notification comportant le nom, le sexe, l'âge, la date de prélèvement et le statut vaccinal.

A la réception, la qualité des prélèvements est appréciée. Ainsi un prélèvement est dit adéquat si le T-I est non aéré et protégé à l'abri de la lumière sans

accumulateur de froid ou si le tube de LCR arrive au laboratoire en moins d'une heure et à l'abri de la lumière. Un prélèvement ne remplissant pas ces conditions est dit non adéquat.

3- 4- ANALYSE DU LCR

3 - 4 - 1- EXAMEN MACROSCOPIQUE

Nous avons apprécié à l'œil nu l'aspect du LCR qui peut être :

- clair (eau de roche)
- trouble (louche ou purulent)
- xanthochromique
- hématique

3- 4- 2 - EXAMEN MICROSCOPIQUE

- Si la quantité de LCR ne dépasse pas 1ml, nous faisons la coloration de Gram et la culture sur le LCR non centrifugé.

- Si la quantité dépasse 1 ml, nous transférons une partie du LCR dans un second tube (T2), et le restant (T1) est gardé. On procède comme suit :

- cytologie : elle consiste au dénombrement des éléments cellulaires (hématies et leucocytes) par mm^3 à l'aide de la cellule de Malassez.
- Examen microscopique après coloration de Gram
 - ❖ centrifuger le tube (T1) et le culot est utilisé pour faire le frottis.
 - ❖ sécher le frottis à l'air dans une enceinte de sécurité. Le frottis est coloré au Gram (sèches et observé à l'immersion au microscope à l'objectif 100) afin d'apprécier la morphologie des germes observés :
 - ❖ *Neisseria meningitidis* : se présente sous forme de diplocoque à Gram négatif en grains de café intra ou extracellulaires.
 - ❖ *Streptococcus pneumoniae* : se présente comme des diplocoques à Gram positif lancéolés parfois associés en courtes chaînettes.
 - ❖ *Haemophilus influenzae*: se présente sous forme de petits bacilles ou des coccobacilles à Gram négatif polymorphes.

3- 5- RECHERCHES D'ANTIGENES SOLUBLES (Ag)

Nous avons utilisé le PASTOREX™ MENINGITIS **BIO-RAD** contenant 25 tests constitués de particules de latex sensibilisées par des antisérums spécifiques, permettant par une technique d'agglutination rapide sur carte jetable, de détecter l'antigène correspondant dans le LCR.

- MODE OPÉRATOIRE

Dans le cas d'un LCR très trouble ou présentant une contamination par des globules rouges, nous le centrifugeons durant 5 minutes à 2000/mn et nous recueillons le surnageant.

- chauffer l'échantillon pendant 3 minutes à 100° C (incubateur sec ou bain-marie) puis centrifugé.
- Après, déposer une goutte (40 à 50µl) de surnageant dans chaque cercle de la carte jetable.
- Les réactifs latex ont été bien homogénéisés.
- Une goutte de chaque réactif latex a été déposée dans chaque cercle de la carte jetable en maintenant le flacon en position verticale pour éviter d'éventuelle contamination.
- mélanger les latex à l'échantillon au moyen d'un bâtonnet en changeant de bâtonnet pour chaque latex.
- Et enfin, un léger mouvement de rotation a été donné avant l'observation d'une éventuelle agglutination en moins de 10 minutes.

- LECTURE DES RÉSULTATS

La lecture se fait à l'œil nu et sous un bon éclairage.

Réaction négative : la suspension reste homogène et légèrement opalescente (absence d'agrégats): le prélèvement est dit négatif au LATEX

Réaction positive : apparition d'une agglutination franche (ou d'une agrégation) de particules de latex en moins de 10 minutes. L'intensité d'agglutination et le temps d'apparition sont fonction de la concentration en

antigènes de l'échantillon testé. L'échantillon est dit positif au LATEX et les germes détectables sont : *Nesseria meingitidis* A, C, Y/W135, B/E. coli K1, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptocoque* du groupe B(GBS), *Haemophilus influenzae* b

- LIMITES DU TEST

La technique immunologique au latex permet dans de nombreux cas un diagnostic présomptif du germe en cause. Cependant, la concentration en antigène de l'échantillon peut être inférieure au seuil de détection du kit et donner un résultat négatif dit « faux négatif ». Il est utile, dans ce cas, de répéter le prélèvement ultérieurement. En conséquence, cette technique ne saurait remplacer la culture qui, seule permet la réalisation d'un antibiogramme.

Le diagnostic final, comme pour tout diagnostic biologique, ne peut être pris sur le résultat d'un seul test mais sur un ensemble de données cliniques et de résultat biochimiques, cytologiques et immunologiques.

3- 6- CULTURE

3- 6- 1- Cas du prélèvement dans le tube

Ensemencer directement le prélèvement sur les milieux de culture.

Les milieux sont choisis en fonction du résultat de la coloration de Gram:

- La gélose au sang cuit ou gélose chocolat pour *Haemophilus influenzae b*.
- La gélose au sang pour *Streptococcus pneumoniae*.
- La gélose au sang cuit ou gélose chocolat enrichie avec du poly vitex® ou du supplément G® pour *Neisseria meningitidis*.

Les boîtes ensemencées sont incubées à 37° C sous du CO₂ en atmosphère humide pendant 24-48 heures.

3- 6- 2- CAS DU LCR INOCULE DANS LE TRANS-ISOLATE (T-I)

C'est un milieu utilisé pour le transport du LCR de la périphérie vers le laboratoire national de référence et qui constitue un outil essentiel dans la confirmation biologique de la méningite bactérienne. Ce milieu diphasique (voir figure 9) permet la culture primaire de *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae b* à partir de prélèvement du liquide céphalo-rachidien (LCR).

Il peut être utilisé comme milieu de culture, de conservation, et de transport.

Dès la réception, le flacon T-I est aéré par une aiguille et incubé à 36, 5° C pendant 24 heures. Après 24 heures d'incubation et quand la phase liquide est trouble, on tire une quantité du jus du milieu qui est sert à l'isolement et à la coloration de Gram.



Figure 9: Trans- isolate [12]

2- 7- IDENTIFICATION

D'une manière générale, l'identification du germe se fait comme suite :

✓ Pour *Neisseria meningitidis*:

Observation de l'aspect des colonies apparues ; recherche de l'oxydase ;
Coloration de Gram d'un frottis réalisé à partir des colonies ; détermination du
sérogroupe avec les anti-sérums spécifiques.

✓ Pour *Streptococcus pneumoniae*

Observation de l'aspect des colonies apparues ; recherche de la catalase ;
Coloration de Gram d'un frottis réalisé à partir des colonies ;
Test à l'optochin ; confirmation au latex sensibilisé.

✓ Pour *Haemophilus influenzae type b*

Observation de l'aspect des colonies apparues ; recherche de l'oxydase ;
Coloration de Gram d'un frottis réalisé à partir des colonies ; exigence en
facteurs X et V ; confirmation au latex sensibilisé.

3- 8- CONSERVATION DES SOUCHES

Après vérification de la pureté de la culture, nous ensemençons les souches dans le bouillon glycérimé 15%

Cette méthode consiste à recueillir la totalité de la culture pure de 24 heures avec un écouvillon stérile ou une anse plastique, ensuite déposer la culture dans un Cryotube contenant environ 1ml de bouillon trypticase soja avec 15 à 20% de glycérine et faire tourner l'écouvillon (ou l'anse) pour reléguer les bactéries. Les cryotubes sont conservés dans un congélateur à -80° C.

3- 9- ANTIBIOGRAMME

L'antibiogramme réalisé par la technique de diffusion des disques selon Kirby-Bauer. Le milieu utilisé est la gélose de Mueller Hinton 2 (MH2) selon les recommandations de la Société Française de Microbiologie (SFM) :

- *Neisseria meningitidis* gélose de Mueller Hinton 2 (MH2) au sang frais.
- *Haemophilus influenzae* b gélose de Mueller Hinton 2 (MH2) au sang cuit.
- *Streptococcus pneumoniae* gélose de Mueller Hinton 2 (MH2) au sang frais.

les disques d'antibiotiques utilisés sont :

Chloramphénicol, ampicilline, et Oxacilline (5µg).

La procédure est la suivante :

- préparer une suspension bactérienne à partir d'une culture pure de 18 à 24 heures en eau physiologique de façon à avoir une suspension bien homogénéisée conforme à celle de MacFarland 0,5.
- ensemencer la surface de la gélose à l'aide d'un écouvillon avec la suspension bactérienne.
- déposer ensuite à la surface de la gélose les disques d'antibiotiques de concentration connue. Les géloses contenant la culture et les disques

antibiotiques sont ensuite placées à l'étuve à 37° C en atmosphère humide et enrichie de CO₂ à 10 % pendant 24 heures.

- après 24 heures, faire la lecture par mesure des diamètres des zones d'inhibition à l'aide d'une règle bien graduée.

3- 10- CONTRÔLE DE QUALITÉ

Toutes les souches de méningocoque conservées sont envoyées dans le Trans-Isolate au Centre de Recherche Pluri pathologique de Ouagadougou pour le contrôle de qualité du sérotype. Par ailleurs, pour déterminer le sérotype, le sous-type et la séquence type de ces souches, elles ont été ensuite envoyées par le MDSC « (MULTI DISEASE SURVEILLANCE CENTRE) » à l'Institut de Santé Publique d'Oslo en Norvège. Dans les deux cas de contrôle de qualité pour le sérotype de méningocoque la concordance des résultats était de 100%.

3-11- MATÉRIELS UTILISES

- Hotte
- Boîte de pétri
- Pincettes métalliques
- Anse à usage unique
- écouvillons
- Agitateur
- Pipettes de transfert ou de Pasteur
- Micropipettes
- Cryotubes
- Congélateur à -80° C
- disques d'antibiotique
- Tubes à hémolyse

MILIEUX DE CULTURE

- Gélose au sang frais
- Gélose au sang cuit
- Mueller Hinton 2
- Trans-Isolate
- Bouillon glycéinée (Bouillon cœur cerveau plus 15% de glycérine)
- Eau physiologique
- le traitement de texte a été fait sur Microsoft Word
- Excel pour l'élaboration des graphiques et des tableaux

-CHRONOGRAMME DES ACTIVITES

Période Activités	Janvier 2009	Fevrier 2009	Mars 2009	Avril 2009	Mai 2009	Avril 2010	Octobre 2010	Novembre 2010	Dec 2010
Bibliographie	X	X	X	X	X	X			
Protocole	X								
Formation		X	X						
Echantillonnage	X	X	X	X	X	X			
Rédaction thèse						X	X		
Correction							X	X	
déroulement									X

3.12. Considérations éthiques :

Le protocole a été vu par le comité d'éthique institutionnel de l'INRSP.

Tous les patients participants à l'étude ont bénéficié gratuitement de l'analyse cyto-bactériologique du LCR accompagné d'un antibiogramme complet en cas de culture positive.

3.14. Bénéficiaires des résultats

Constitués par les cliniciens et la direction nationale de la santé pour une prise de décision au niveau des autorités compétentes.

4- RESULTATS

4 - 1 – caractéristiques socio-demographiques des cas de méningites confirmés au laboratoire de janvier 2009 à avril 2010

Tableau I: Répartition des patients par tranche d'âge.

Patients/Tranche d'âge	Fréquence	Pourcentage (%)
0 à 11 mois	97	21
1 à 4 ans	105	23
5 à 14 ans	166	36
15 ans et plus	90	20
Total	458	100,0

La tranche d'âge 5-14 ans prédomine avec 36% des cas suivi de la tranche d'âge 1-4 ans avec 23%

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Féminin	157	34
Masculin	301	66
Total	458	100,0

Le ratio est de **1,92** en faveur du sexe masculin

Tableau III : Répartition des LCR de janvier 2009 à avril 2010.

Année	Nombre de LCR / Nombre total de LCR positif	Nombre total de LCR négatif	Nombre total
2009	35(12, 82%)	238(87, 18%)	273(100%)
01/01/au 30/04/10	17(9, 19%)	168(90, 81%)	185(100%)
Total	52(11, 35%)	406(88, 65%)	458(100%)

Seulement 12,82% des LCR étaient positifs en 2009 contre 09,19% durant la période du 1^{er} janvier au 30 avril 2010

Tableau IV: Répartition des prélèvements en fonction de la qualité

Qualité des prélèvements		Total
Non adéquat	Adéquat	
124	334	458
(27,08%)	(72,92%)	100%

Les prélèvements étaient adéquats dans 72, 92% des cas

Tableau V: Répartition des prélèvements en fonction du traitement antibiotique reçu avant la ponction lombaire

Antibiothérapie Avant la PL	Sans antibiothérapie avant la PL	Total
148	310	458
32,31%	67,68%	100%

La ponction lombaire a été faite chez 32,31% des patients avant la PL

Tableau VI : Qualité des prélèvements par formation sanitaire en fonction du lieu de prélèvement

Formation Sanitaire	Prélèvement adéquat	Prélèvement non adéquat	Total
Hopital Gabriel Toure	164	53	217
Hopital Point G	10	03	13
Hopital Mère-enfant	06	03	09
Csref CI	08	02	10
Csref CII	32	07	39
Csref CIII	04	02	06
Csref CIV	04	01	05
Csref CV	04	00	04
Csref CVI	05	01	06
Kayes	13	07	20
Koulikoro	49	18	67
Sikasso	15	07	22
Ségou	00	01	01
Mopti	13	12	25
Tombouctou	04	05	09
Gao	03	02	05
Total	334(72,92%)	124(27,08%)	458(100%)

Tableau VII : Répartition des LCR par Région administrative du Mali et le District de Bamako de janvier 2009 à avril 2010 selon leur positivité

LCR + ou -/ Région ou District	Nombre de LCR négatifs (-)	Nombre de LCR positif (+)	Nombre total de LCR
Bamako	289(71, 36%)	20(37, 73%)	309(67, 46%)
Kayes	17(4, 19%)	03(5, 66%)	20(4, 36%)
Koulikoro	50(12,34)	17(32, 07%)	67(14, 62%)
Ségou	1(2, 47%)	0(0%)	1(0, 22%)
Sikasso	14(3, 45%)	08(15, 10%)	22(4, 80%)
Mopti	22(5, 43%)	03(5, 66%)	25(5, 46%)
Gao	05(0, 24%)	0(0%)	05(1, 10%)
Tombouctou	07(1, 72%)	2(3, 77%)	09(1, 96%)
Total	405(88, 42%)	53(11, 57%)	458(100%)

La majorité des LCR positif était du district de Bamako (37,73%) suivi de la région de Koulikoro (32,07%)

4 - 2- NATURE DES GERMES ISOLÉS

Tableau VIII : Répartition des germes isolés après culture de janvier 2009 à avril 2010

Germes/ Année	Nm A	Nm W135	Nm Y	Nm X	S p	Hib	Autres	Total
2009	24	1	0	0	01	03	6	35
1 ^{er} /01/au30/04/2010	13	0	0	0	01	00	9	23
Total	37	01	0	0	02	03	15	58

Le NmA était prédominant en 2009 soit 24 cas contre 13 cas de Janvier à Avril 2010.

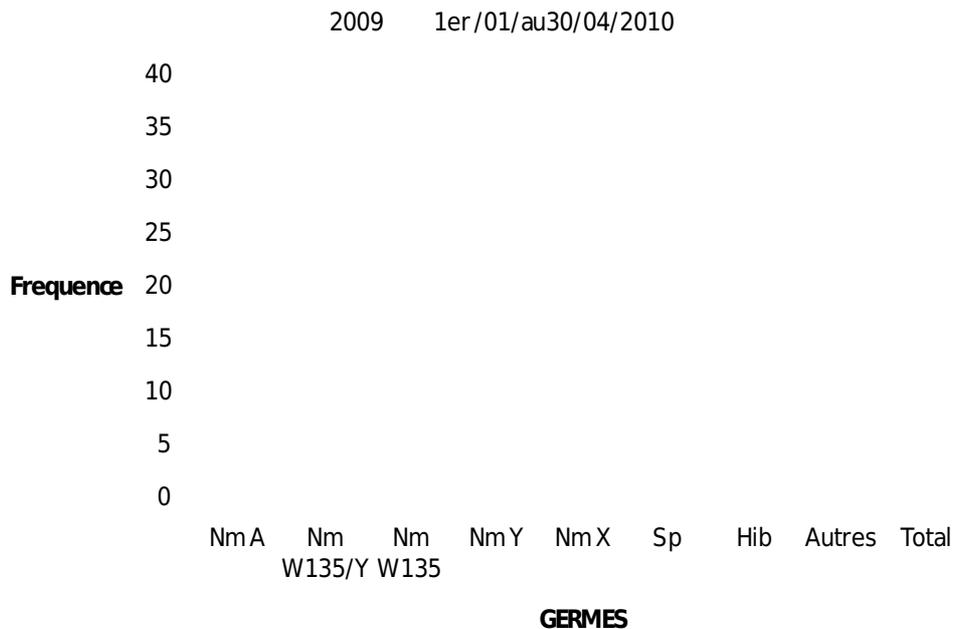


Figure 10: Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010

TABLEAU IX : Répartition des germes en fonction de la positivité de la coloration de Gram, de la Recherche d'antigènes solubles et de la Culture.

Morphologie	Coloration de Gram		Recherche d'ag soluble		Culture	
	Positif	Négatif	Positif	Négatif	Positif	Négatif
Diplocoque Gram (-)	62/75 (84%)	0	60/68 (88,23%)	0	38/4 3 (88,37%)	0
Coccobacille Gram (-)	03/75 (4%)	0	03/68 (4,41%)	0	03/43 (7,14%)	0
Diplocoque Gram (+)	09/75 (12%)	0	05/68 (7,35)	0	02/43 (4,76%)	0
Total	75 (100%)	383	68 (100%)	390	43 (100%)	415

Sur 75 Coloration de Gram, 68 Recherche d'antigènes solubles et 43 Culture positives, les diplocoques Gram (-) [*Neisseria meningitidis*] représente 84%, 88,23% et 88,37% respectivement.

La recherche d'antigène soluble inférieure à la coloration de Gram s'explique par le fait que lorsque la quantité du LCR ne dépasse pas 1ml nous faisons directement le Gram et la culture

**Tableau X: Espèces bactériennes identifiées de Janvier 2009 à avril 2010
par région administrative et le District de Bamako**

Germes / District	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae b</i>	Autres germes	Total
Bamako	16	1	3	4	24
Kayes	3	0	0	0	3
Koulikoro	11	1	0	5	17
Sikasso	5	0	0	3	8
Mopti	3	0	0	0	03
Tombouctou	0	0	0	2	2
Total	38(65,51%)	2(3,45%)	3(5,17%)	15(25,86)	58 (100%)

Le *Neisseria meningitidis* est le germe le fréquemment isolé dans toutes les régions du mali

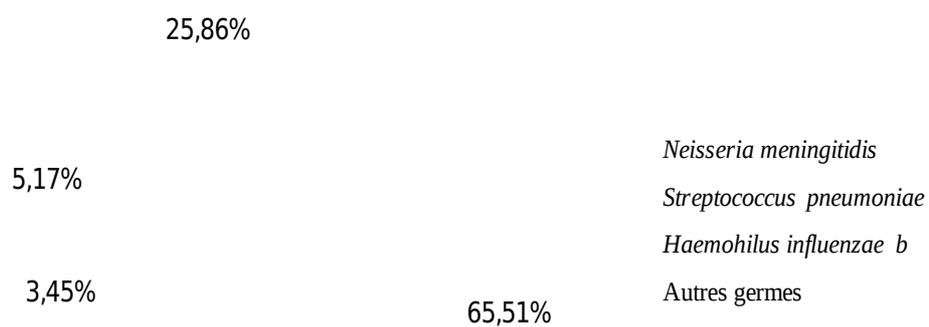


Figure11: Repartition des différents germes isolés

Tableau XI : Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010 par district sanitaire des régions et le District de Bamako

Tableau XI-1 : Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010 dans le District de Bamako

Communes	Nm A	Nm Y	Nm X	S p	H i b	Autres	Total
du District							
Commune1	1	0	0	0	0	2	3
Commune2	13	0	0	0	0	2	15
Commune3	0	0	0	0	0	0	0
Commune4	1	0	0	0	2	0	3
Commune5	1	0	0	0	0	0	1
Commune6	0	0	0	0	0	0	0
Total	16	0	0	0	2	4	22

Neisseria meningitidis a été le sérotype le plus fréquent en commune 2 soit 13 cas

Tableau XI-2: Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010 par district sanitaire dans la région Kayes.

District/Germes	Nm	S p	H i b	Total
sanitaire	A			
Diéma	2	0	0	2
Bafoulabe	1	0	0	1
Total	3	0	0	3

Deux(2) cas de NmA ont été isolés à Diéma contre un seul cas Bafoulabe

Tableau XI-3: Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010 par district sanitaire dans la région Koulikoro

District sanitaire	Nm A	S p	Hi b	Autres	Total
Koulikoro	1	1	0	1	3
Kangaba	1	0	0	0	1
Kati	7	0	0	4	12
Banamba	1	0	1	0	2
Ouelessebougou	1	0	0	0	1
Total	11	1	0	5	17

Le taux le plus élevé de NmA a été observé à Kati (7cas)

Tableau XI- 4: Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010 par district sanitaire dans la région Sikasso.

District sanitaire	Nm	S p	H i b	Autres	Total
Kadiolo	2	0	0	0	2
Kolondièba	3	0	0	1	4
Sélingué	0	0	0	2	2
Total	5(62,5%)	0(0%)	0(0%)	3(37,5%)	8(100%)

Trois (3) cas de NmA ont été isolés à Kolondièba et deux (2) cas à Kadiolo.

Tableau XI-5: Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010 par district sanitaire dans la région Mopti.

District sanitaire	Nm	N m	H i b	S p	Total
Douentza	1	0	0	0	1
Koro	1	1	0	0	2
Total	2(66,67%)	1(33,33%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)

Un(1) cas de NmA a été isolé à Douentza et un seul cas de NmW135 à Koro le seul cas d'ailleurs au Mali pendant notre étude

Tableau XI- 6 : Répartition des germes isolés de janvier 2009 à avril 2010 par district sanitaire dans la région de Tombouctou

Germes / District sanitaire	Nm A	Nm W135	Hib	Sp	Autres	Total
Niafunke	0	0	0	0	2	2
Total	0	0	0	0	2	2

Aucun germe responsable de méningite n'a été isolé à Tombouctou

4 - 3 - FRÉQUENCE DES ESPECES BACTERIENNES

Tableau XII : Répartition des sérogroupes de *Neisseria meningitidis* dans le District de Bamako et dans les Régions du Mali de janvier 2009 à avril 2010

Germes / Districts	Nm A	Nm W135	Nm Y	Total
Bamako	16(43,25%)	0	0	16
Kayes	3(8,11%)	0	0	3
Koulikoro	11(29,73%)	0	0	11
Sikasso	5(13,52%)	0	0	5
Mopti	2(5,41%)	1(100%)	0	3
Total	37(97,36%)	1(2,63%)	0(0%)	38(100%)

Neisseria meningitidis A était le séro groupe le plus fréquent dans toutes les régions du Mali suivi du *Neisseria meningitidis* W135.

Les régions les plus touchées étaient Bamako et Koulikoro.

1(2,63%)

Nm A
NmW135
NmY/W135
NmY
Nm X

37(97,37%)

Figure 12 : Répartition des germes identifiés en provenance de l'ensemble des districts de notre pays :

***Neisseria meningitidis A* était le germe le plus fréquent avec 97,37% des cas.**

Tableau XIII: Espèces bactériens identifiés selon les mois de l'année de janvier 2009 à avril 2010.

Germes/ Mois	Nm	H i b	Sp	Autres	Total
Janvier	2(5,26%)	0(0%)	1(50%)	0(0%)	3(5, 17%)
Février	7(18,42)	0(0%)	0(0%)	1(6,66%)	8(13,79%)
Mars	16(42,10%)	0(0%)	1(50%)	6(40%)	23(39,65%)
Avril	11(28,94%)	0(0%)	0(0%)	7(46,66%)	18(31,03%)
Mai	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Juin	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Juillet	2(5,26%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(3,44%)
Août	0(0%)	1(33,33%)	0(0%)	0(0%)	1(1, 72%)
Septembre	0(0%)	2(66,67%)	0(0%)	0(0%)	2(3,44%)
Octobre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Novembre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Décembre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(6,66%)	1(1, 72%)
Total	38(65,51%)	3(5,17%)	2(3,44%)	15(25,86%)	58(100%)

Le nombre de cas le plus élevée de Nm était observé en Mars, soit 42,10% cas suivi d'avril avec 28,94% des cas.

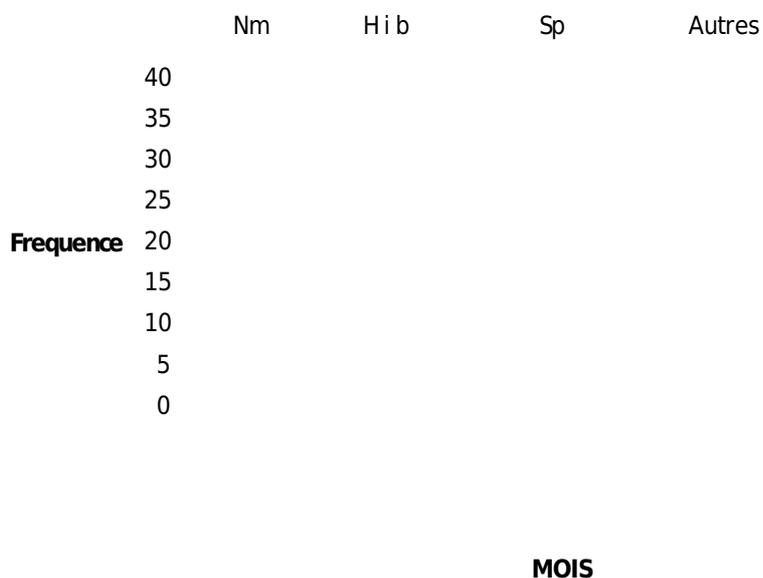


Figure 13: Evolution des différentes étiologies bactériennes selon les mois de l'année de janvier 2009 à avril 2010

Tableau XIV : Répartition des espèces bactériennes identifiées par tranche d'âge

Germes/ tranches âge	N mA	S p	H i b	NmW135	Autres	Total
0 à 11 mois	1(2,70%)	1(50%)	3(100%)	0(0%)	3(20%)	8(13,79%)
1 à 4 ans	4(10,81%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(20%)	7(12,06%)
5 à 14 ans	20(54,05%)	1(50%)	0(0%)	1(100%)	5(33,33%)	27(46,55%)
15 ans et plus	12(32,43%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	4(26,67%)	16(27,58%)
Total	37(63,79)	2(3,44%)	3(5,17%)	1(1,72%)	15(25,86%)	58(100%)

La tranche d'âge 5-14ans était la plus touchée par NmA ; par contre le Hib n'a été isolé que dans la tranche d'âge 0-11mois

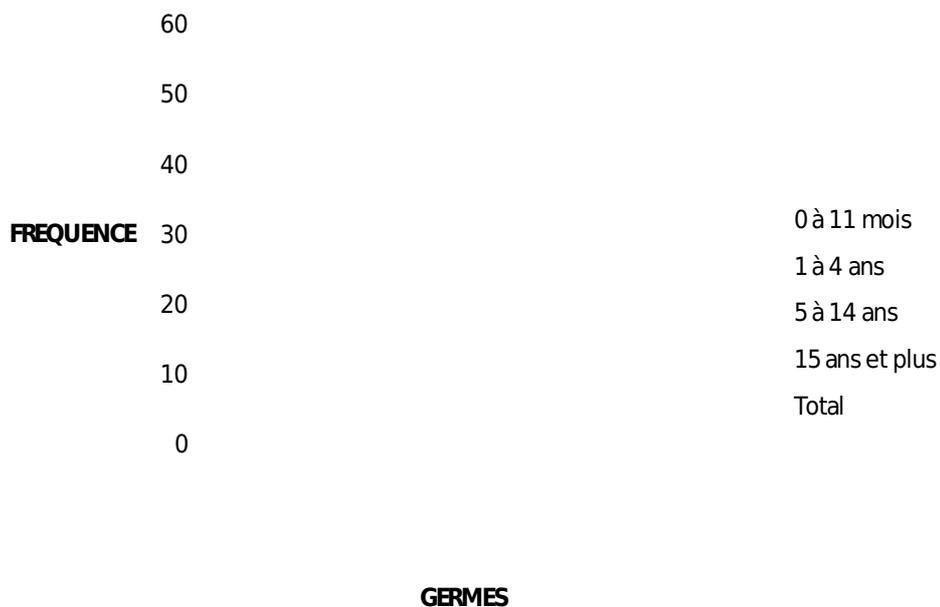


Figure14 : Répartition des espèces bactériennes identifiées par tranche d'âge

Tableau XV : Répartition des espèces bactériennes identifiées selon le sexe des patients.

Germes/ Sexe	N mA	NmW135	S p	H i b	Autres	Total
Masculin	16(43,24%)	0(0%)	2(100%)	2(66,67%)	7(46,67%)	27(46,55%)
Féminin	21(56,75%)	1(100%)	0(0%)	1(33,33%)	8(53,33%)	31(53,44%)
Total	37(100%)	1(100%)	2(100%)	3(100%)	15(100%)	58(100%)

NmA était plus fréquent chez le sexe féminin par contre le Sp n'a touché que le sexe masculin

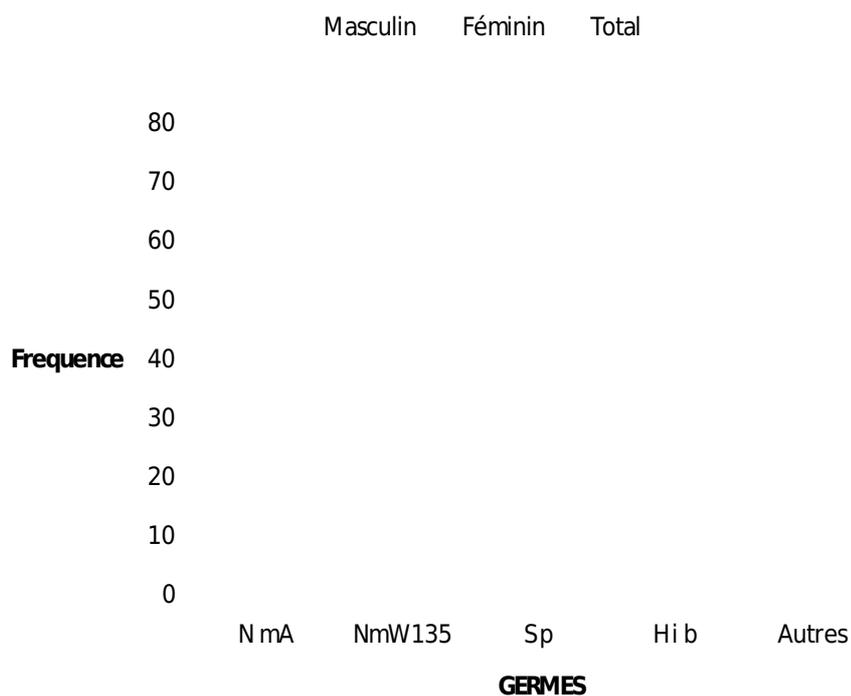


Figure 15: Répartition des espèces bactériennes identifiées selon le sexe des patients.

5-SENSIBILITÉ DES GERMES ISOLÉS AUX ANTIBIOTIQUES :

Sensibilité de *Neisseria meningitidis* aux antibiotiques

	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Ampicilline	12(57,14%)	1(4,76%)	8(38,09%)	21(100%)
Chloramphénicol	25(86,20%)	4(13,79%)	0(0%)	29(100%)
Ceftriaxone	10(50%)	3(15%)	7(35%)	20(100%)
Oxacilline (1µg)	14(45,16%)	0(0%)	17(54,83%)	31(100%)

86,20% de nos souches de *Neisseria méningitidis* étaient sensibles au chloramphénicol, 45,16% à l'Oxacilline contre 50% et 57,14% pour le Ceftriaxone et le l'ampicilline respectivement.

Sensibilité de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques

	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Chloramphénicol	2(100%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
Oxacilline (1µg)	2(100%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)

100% de nos souches de *Streptococcus pneumoniae* était sensibles au chloramphenicol et à l'oxacilline

-Sensibilité d'*Haemophilus influenzae b* aux antibiotiques

	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Ampicilline	3(100%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)
Chloramphénicol	3(100%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)
Ceftriaxone	3(100%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)
Oxacilline (5µg)	2(66,67%)	0(0%)	1(33,33)	3(100%)

100% de nos souches d'*Haemophilus influenzae* étaient sensibles au chloramphénicol, à la Ceftriaxone et à l'ampicilline par contre 66,67% étaient sensibles à l'Oxacilline .

6-COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

-Cadre d'étude :

Notre étude prospective transversale descriptive portant sur tous les cas de méningites confirmés au laboratoire de Bactériologie de l'INRSP durant la Période du 1er janvier 2009 au 30 avril 2010. Durant cette période nous avons recensé 458 cas de LCR provenant de toutes les localités du Mali.

La plupart des études faites sur les méningites au Mali ont été menées à Bamako ou dans une région du pays surtout en situation épidémique.

- Provenance des LCR

Sur 458 LCR recensés durant la période de notre étude la majorité provenait du district de Bamako avec 67% des cas suivi de la région de Koulikoro avec 15% des cas. Cela peut s'expliquer par le fait que l'acheminement est plus facile et moins cher. Les districts sanitaires ne figurant dans les tableaux n'ont pas fait d'inclusion durant notre étude.

Cela fut rapporté par plusieurs auteurs comme **Mariam K. [54]** dont l'étude s'est déroulée en 2001 (plus de 90% provenait de HGT), de **Coulibaly. S [36]** en 2003-2004 avec 125 prélèvements de LCR dont 77,6% provenaient de l'hôpital Gabriel Toure et de **Korotoumou T. [23]** dont l'étude s'est déroulée de 1996-1999, avec 1615 prélèvements de LCR dont 955 proviennent du service de Pédiatrie de l'hôpital Gabriel Toure, suivi du Lazaret des Roches de même **Koumare B. et al [40]** durant la période 1976-1991 dont les LCR provenaient essentiellement du service de Pédiatrie de l'hôpital Gabriel Toure et du Lazaret. Pendant la période d'étude de Korotoumou et celle de Koumare et al les adultes étaient admis au Lazaret des Roches, les enfants au service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Toure.

Le district de Bamako et la région de Koulikoro ont présenté le plus grand nombre de cas de méningite à méningocoque avec respectivement 42,10% et 28,94% des cas.

Un seul cas de Nm W135 a été isolé à Koro dans la région de Mopti. Cela peut s'expliquer par la position géographique de Koro par rapport au Burkina Faso ou ce sérotype est très fréquemment isolé.

- Qualité des prélèvements

Nos prélèvements étaient adéquats dans 72,92% des cas cela est proche des résultats de **Coulibaly. A [33]** qui a obtenu 94,65% d'adéquats en 2005, 67,71% en 2006 et 89,88% en 2007.

La ponction lombaire a été faite chez 32,31% des patients avant la PL, cela peut jouer sur la qualité des résultats à la culture.

-Nature des germes isolés

Durant notre étude sur les 458 cas de LCR reçus nous avons isolé les espèces bactériennes suivantes: *Neisseria meningitidis* (65,51%), *Haemophilus*

influenzae type b (5,17%) *Streptococcus pneumoniae* (3,45%) et autres germes avec 25,86% (principalement *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter Spp*) on retrouve les mêmes principaux germes comme dans les études de Talhata.H [30] en 2000-2001 à l'hôpital du point G, de Traore. K [23] en 96-99 à l'INRSP et de Samake.T [31] au C.V.D Gabriel Toure. Dans notre étude le méningocoque occupait le 1^{er} rang avec 65,51% des cas.

Nos résultats confirment ceux de Sidibé. D en 1990[33] qui a montré une prédominance du méningocoque soit 39,66% suivi du pneumocoque 30,17% et de *Haemophilus influenzae b* 26,73%

TRAORE. K [23] à l'INRSP en 1999 a aussi montré que le méningocoque occupait la première place avec 69,84% suivi du pneumocoque (16,44%) et du *Haemophilus influenzae* type b (13,20%).

KANE. A.M [32] en 1994-1998 a placé le méningocoque en première position avec 57,19% suivi d'*Haemophilus influenzae b* 23,91% et du pneumocoque 18,57%

COULIBALY. A [33] en 2008 à l'INRSP a également montré que *Neisseria meningitidis* occupe la première place soit 46,72% suivie de *Streptococcus pneumoniae* 29,91%, puis *Haemophilus influenzae b*, soit 18,04% et la plus faible 5,33% pour autres germes.

Par contre GOITA.D en 2000-2004 [34] à l'INRSP a trouvé une prédominance de *Streptococcus pneumoniae* avec 47,3% suivi de *Haemophilus influenzae* type b (32,5%) et le méningocoque occupait la troisième place avec 17,6%.

SOKONA. H [35] a aussi trouvé que *Haemophilus influenzae* type b occupait la première place avec 45,32% suivi du pneumocoque (30,37%) et du méningocoque (24,29%) ;

De même SAMAKE.T [31] en 2003 au CVD- Gabriel Toure a trouvé que *Haemophilus influenzae* type b occupait la première place avec 38,8% suivi du *Streptococcus pneumoniae* (25,9%) et du méningocoque (2,5%) ;

COULIBALY.S en 2003-2004 [36] à l'INRSP trouve que le *Streptococcus*

Pneumoniae occupe la première place avec 41,6% suivi de l'*Haemophilus influenzae* b avec 33,33% et enfin *Neisseria meningitidis* avec 23,07%.

Dans notre étude les sérogroupes de meningocoque isolé étaient, le meningocoque A et le meningocoque W135

Ainsi sur les 38 souches de meningocoque isolés 97,37% (37 cas) étaient des meningocoque A, 2,63% (1 cas) étaient des meningocoques W135.

Dans l'ensemble nous avons constaté que le meningocoque w135 était la deuxième cause de méningite à meningocoque après le meningocoque A qui prédominait largement. Cette prédominance du meningocoque A est caractéristique de la ceinture africaine de méningite ou les épidémies de méningites à meningocoque sont causées par le meningocoque A.

Nos résultats concordent avec ceux de KANE. AM [32] qui dans son étude a montré que le meningocoque W135 occupait la deuxième place après le meningocoque A.

Par contre THERA. D [37] a montré une prédominance du meningocoque C par rapport au meningocoque A en 1988 et 1989 à Bamako. Ainsi il a obtenu 20,56% pour le meningocoque C contre 1,86% pour le meningocoque A en 1988 et 25,13% pour le meningocoque C contre 1,06% pour le meningocoque A en 1989.

-Répartition saisonnière:

Nous avons constaté que les méningites sévissent en toute saison de l'année avec un pic de janvier à avril et Juillet pour *Neisseria meningitidis*.

L'Haemophilus influenzae type b est surtout présent en Aout et septembre.

Quand au *Streptococcus pneumoniae* on constate une présence en Janvier et Mars ceux-ci est différent des résultats de SAMAKE .T[31] qui avait constaté une prédominance de l'*Haemophilus influenzae* type b tout au long de l'année. Une prédominance de *Streptococcus pneumoniae* en Février, Mars et Avril et une présence de *Neisseria meningitidis* en Mars et Mai.

Cette répartition saisonnière des méningites est caractéristique des pays de la ceinture méningitique de Lapeyssonnie ou des flambées épidémiques ont lieu de janvier en juin avec un pic en mars-avril-mai.

Ces résultats sont semblables à ceux de GOITA. L [38] et SEYDI. M et coll. - [39] qui ont montré que les méningites purulentes sévissent en toute saison mais culminent un pic pendant les mois les plus chaud de l'année.

De même KOUMARE. B et al [40] ont également signalé une prédominance du méningocoque en mars, avril et mai, *Haemophilus influenzae* b en Juillet , Aout, Septembre et Octobre et la coexistence d'*Haemophilus influenzae* b et de *Streptococcus pneumoniae* en en Novembre, Decembre et Janvier.

-Fréquence des espèces bactériennes selon l'âge et le sexe

Dans notre étude le sexe ratio était de 1,92 avec une prédominance masculine et la tranche d'âge 5-14 ans était la plus touchée par le méningocoque avec 54,05% ; *Haemophilus influenzae* b n'a touché que la tranche d'âge 0-11mois, pendant que *Streptococcus pneumoniae* a été isolé dans la tranche d'âge 0-11mois et 5-14 ans ceux ci sont très proches des résultats de Coulibaly A.[33] qui a eu des résultats similaires

Ceux- ci confirment les résultats d'AMARI. N [41] qui a montré que la tranche d'âge 5-14ans était la plus touchée par les méningites à méningocoque avec 37,3% des cas.

La prédominance de la méningite chez cette tranche d'âge de 5-14 ans peut s'expliquer par l'irrégularité à la vaccination et la sensibilité aux infections ORL.

Dans l'ensemble nous avons constaté que le méningocoque est une affection de tous les âges comme dans les études de Traore K. [23]

Par contre ABDOU. H [1], a trouvé une prédominance du méningocoque chez les enfants de 1-11 mois avec 56,4%.

Nos résultats sont conformes à ceux de KONATE. M [43], ABDOU. H [1], et GOITA. L [38] qui ont obtenu une prédominance des cas de méningites chez le sexe masculin par rapport au sexe féminin

par contre DEMBELE. A [42] a montré une prédominance du sexe féminin avec 52,5% contre 47,5% pour le sexe masculin.

KANE. A. M. [32] a montré que le méningocoque W135 était la deuxième cause de méningite à méningocoque après le méningocoque A.

Ainsi il a trouvé le méningocoque W135 était responsable dans 14,3% des cas de méningite à méningocoque en 2001, 15% en 2002 et 40% de janvier en mai 2003. Ceux-ci confirment nos résultats avec 2,63% pour W135 après le méningocoque A avec 97,37%.

Par contre TAHA. M.K and al [44] ont trouvé que méningocoque A et le méningocoque W135 étaient en égalité de prévalence (38%) en 2001 au Burkina Faso et au Niger.

Dans une étude, FONKOUA. M-C and al [45] ont trouvé que 1,37% des méningocoques étaient des méningocoques W135 au Burkina Faso en 1980, 4% à Dakar et 3% à Niamey en 1981 et 1982, 7% en Gambie en 1984 et 1985 et 2 souches de méningocoque W135 ont été isolées au Mali en 1993 et 1994.

-Sensibilité des germes aux antibiotiques

L'étude de la sensibilité a été faite par la méthode des disques sur la gélose de MUELLER - HINTON additionnée de sang de mouton pour *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*, la gélose chocolat pour et *Haemophilus influenzae* additionnée de S.P.V. et pour toutes les autres souches c'est la gélose de MUELLER - HINTON.

L'interprétation en sensible, intermédiaire et résistant a été faite conformément aux recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie [46].

-Sensibilité de *Neisseria meningitidis* aux antibiotiques

En France, les chercheurs de l'institut Pasteur ont constaté en 1998 une sensibilité de *Neisseria meningitidis* à une gamme d'antibiotiques tels que : les pénicillines, les céphalosporines, les tétracyclines et les quinolones [47].

Nos souches ont été sensibles au Chloramphénicol (86,20%) et l'Ampicilline Ceftriaxone et Oxacilline (57,14%) ; ceux-ci est proche des résultats de Samake.T [31] qui a eu 100% de sensibilité pour le Ceftriaxone et l'ampicilline et 87.5% pour le Chloramphénicol.

Neisseria meningitidis était toujours sensible à l'ampicilline, la céfalotine, la péfloxacin, l'érythromycine et au chloramphénicol [48].

Une équipe de Butaré avait constaté en 2000 que *Neisseria meningitidis* était sensible aux aminosides, à la Péfloxacin, à l'Acide nalidixique, à l'Oxacilline et à l'Erythromycine [49].

-Sensibilité d'*Haemophilus influenzae* aux antibiotiques

Haemophilus influenzae était habituellement sensible à l'Ampicilline, aux céphalosporines de deuxième et de troisième génération, aux aminosides, au chloramphénicol, aux tétracyclines, aux sulfamides, à la Rifampicine et aux quinolones [50]

Nos souches étaient sensibles au Chloramphénicol 100%, à l'Ampicilline 100%, Ceftriaxone et Oxacilline

MIGLIANI et coll. avaient montré une sensibilité conservée d'*Haemophilus influenzae* aux céphalosporines de troisième génération et aux quinolones, une moyenne à la gentamicine et une médiocre à l'amoxicilline et au chloramphénicol [51] ce qui est peu différent de nos résultats SAACOU au Niger avait constaté qu'*Haemophilus influenzae* était largement sensible au chloramphénicol et à la ceftazidime, ce ci est très proche de nos résultats [52].

-Sensibilité de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques.

100% de nos souches étaient sensibles au chloramphenicol et à l'oxacilline Une sensibilité diminuée à l'ampicilline a été rapportée en France en 1998 par BARON et coll.

NKURIKIYINFURA à Butaré a rapporté que *Streptococcus pneumoniae* était sensible à 100 % : à la Pénicilline G, aux Tétracyclines. Cette sensibilité était assez bonne à l'oxacilline et à l'Erythromycine [49] ce ci est proche de nos résultats.

SAACOU en 1999 - 2000, a montré que *Streptococcus pneumoniae* restait très largement sensible aux antibiotiques utilisés en thérapeutique. Dans une autre étude en 2000 - 2001, il avait rapporté une sensibilité à 96 % au chloramphénicol et 93 % à l'ampicilline [52]

MIGLIANI et coll. à Antananarivo, au cours de la période 1998 - 2000 avait constaté une sensibilité conservée de *Streptococcus pneumoniae* vis-à-vis de la pénicilline G, du chloramphénicol et des aminosides [51].

Le céfotaxime avait une très bonne activité sur *Streptococcus pneumoniae* même ceux de sensibilité diminuée à la pénicilline [53].

7-Conclusion et recommandations

Conclusion :

Au terme de cette étude nous aboutissons aux conclusions suivantes :

Sur 458 LCR reçu 11,35% était positif à la culture et au latex contre 88,42% de négatif.

Les germes responsables de méningites ont été par ordre de fréquence :

- *Neisseria meningitidis*
- *Haemophilus influenzae b*
- *Streptococcus Pneumoniae*

Au vu de ces résultats il est nécessaire d'introduire le vaccin conjugué A dans tous les districts sanitaires du pays.

Les districts sanitaires les plus affectés étaient:

Bamako, Kayes, Koulikoro, Sikasso, Mopti

Neisseria meningitidis était sensible au Chloramphénicol, à l'Oxacilline, ampicilline et Ceftriaxone.

Haemophilus influenzae était sensible au Chloramphénicol, l'Ampicilline, Ceftriaxone et Oxacilline.

Streptococcus Pneumoniae était sensible au Chloramphenicol et à l'Oxacilline

Nous avons par ailleurs pu constater que les résultats obtenus au laboratoire de référence de l'INRSP sont très satisfaisant, mais qu'il y avait encore place pour une amélioration. C'est un défi que nous devons relever.

RECOMMANDATIONS

Aux autorités sanitaires du pays

- Introduire le vaccin conjugué le plus rapidement possible
- Equiper les districts sanitaires des moyens de transport pour l'acheminement des LCR

Aux personnels sanitaires

- Ponctionner tout cas suspect de méningite avant tout traitement antibiotique et envoyer au laboratoire le plus rapidement possible.
- Acheminer les prélèvements dans les bonnes conditions

Au Directeur de l'INRSP

- Renforcer la surveillance des cas de méningite en instaurant une équipe de permanence.
- Publier les résultats obtenus dans les revues scientifiques.
- Augmenter le nombre du personnel qualifié pour le traitement des échantillons de LCR.
- Instaurer une comparaison entre les résultats de la culture et ceux de la PCR.

8-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- **ABDOU H.** Méningite purulente du nourrisson : Aspect clinique, bactériologique et Évolutif des méningites purulentes du nourrisson et de l'enfant dans le service de Pédiatrie IV de l'hôpital Gabriel Touré. Thèse Méd. Bamako, 2000, N°52
- 2- **OMS** : Guide sur la lutte contre la méningite à méningocoque en Afrique, Brazzaville, Février 1995,40p.
- 3- **OMS** : Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque. Guide pratique, édition fondation Mérieux 1995 ; 72p.
- 4- http://www.Afro.who.int/hib/manuel/afro-hib_mbp-fr.pdf consulté le 20 Mars 2010
- 5- **MARIANI E., KURKDJAN P. et COLL.** Infection à Haemophilus en Pédiatrie. Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier, Paris), Pédiatrie, 4-260-10, Maladies infectieuses, 8-017-F-15 1998 ,6p.
- 6- **DABERNA H.** Infections à Haemophilus <http://www.chu-rouen.fr/ssf/pathol/haemophilusinfection.html> Pr. h.Daberna (faculté de Médecine Toulouse-purpan), Novembre 2002.
- 7- **OMS** : Technique de laboratoire pour le diagnostic des méningites à Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae et Haemophilus influenzae b. P 1, 73, 74, 76, 77, 78,79.
- 8- **AUBRY P.** La méningite cérébrospinale à méningocoque- <<http://www.emc.consult.com>> consulté le 25 novembre 2009 à Bamako.

- 9- BADANG AFD.** Etude rétrospective de la méningite cérébrospinale de 1996 à 2000 dans le district de Bamako. Thèse de médecine, Bamako 2002.-101p ; 82.
- 10- DRAME M.** Formes contagieuses des méningites purulentes (à propos de 200 cas) Thèse Méd, Abidjan 1980.
- 11- KYELEN THERESE.** Les méningites cérébro-spinales en Haute- volta Thèse Med, Dakar 1984.
- 12-- Niantao A.** Etude prospective sur l'épidémiologie de la méningite cérébrospinale au Mali Thèse Médecine Bamako 1977, N°10.
- 13- DUVAL J, SOUSSY CJ.** Antibiothérapie (bases bactériologiques pour l'utilisation des antibiotiques) Masson 3^{ème} ed, Paris 1985, 175.
- 14- INSERM.** Méningites bactériennes. Stratégie de traitement et de prévention. Paris: INSERM 1996, 167p.
- 15-GRENNWOOD B.M, GRENNWOOD A.M, BRADLEY A.K, WILLIAMS K, HASSAN-KING M, SHENTON F.C et al.** Factors influencing susceptibility to meningococcal disease during an epidemic in Gambia, West Africa. J Infect 1987; 4: 167-84.
- 16- NASSIF X, MATHISON J C, WOLFSON E, KOZIOL J A, ULEVITCH R J SOM.** Tumor necrosis factor alpha antibody protects against lethal Meningococcaemia. Mol Microbiol 1992; 6 : 591-7.
- 17- AMOSS HL, EBERSON F.** Experiments on the mode infection in epidemic meningitis. J Exp Med 1919; 29 : 605-18.
- 18- QUAGLIARELLO V J, LONG W J, SCHELD W M.** Morphologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat. Temporal sequence and role of the encapsulation. J Clin Invest. 1986; 77 : 1084-95.
- 19- TUNKEL AR, SCHELD WM,** 1993. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis Clin Microbiol Rev 1993; 6: 118-36.
- 20- PICHARD E.** Maladies infectieuses, 4^{ème} édition, Angers ; 1999 : 337p.

21- Méningites purulentes-<http://www.medinfo.com> consulté le 04 janvier 2010 à Bamako.

22- DOUMBIA. F. H. DIALLO

Etude de séquelles neurosensorielles des méningites purulentes (service pédiatrie hôpital Gabriel TOURE). Thèse Méd., Bamako 1992, n°18

23- **TRAORÉ K.** : Etude bactériologiques des méningites purulentes au laboratoire de référence de l'INRSP de 1996 à 1999 .Typage des souches de *Neisseria meningitidis*. Thèse en Pharmacie 2000, Numéro 33.

24- **WENGER JD, HIGHTOWER AW, FAGKLAM RR.** et coll. Bacterial meningitis in the United States, 1986: Report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990, 162: 1316-1323

25- TUNKEL A, ROSSER SW, HANSEN EJ, SCHELD WM

Blood-brain barrier alterations in bacterial meningitis: development of in vivo model and observations of the effects of lipopolysaccharide.

In Vitro Cell Biol 1991, 27 113-120.

26- **OMS GENÈVE.** Techniques de laboratoire pour le diagnostic des méningites à *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. WHO/CDS/CSR/EDC/99.7. Département maladies transmissibles

27 **OMS.** Lutte contre les épidémies des méningites à méningocoque. Genève : OMS, 1999. 92 p.

28- TAHA MK, ACHMAN M, ALONSO JM, GRENWOOD B,

RAMSAY M, FOXA et al. Serogroup W135 meningococcal disease in hadj pilgrims. *Lancet* 2000; 356 : 23-30.

29- Procédures opérationnelles Standard pour la Surveillance Renforcée de la Méningite en Afrique, OMS, AOÛT 2009.

30- **HAÏDARA T. M:** étude cyto-bactériologique du liquide céphalo-rachidien à Bamako à propos de 1415 cas. Thèse Pharm. 2002. 59P N°2

- 31- SAMAKE. T** : Pratique de l'examen cyto bactériologique du LCR au laboratoire d'analyse médicales de l'Hopital Gabriel Toure : aspect méthodologique ; Thèse Pharm. 2004 ; 109p N°7
- 32-KANE. A.M** Aspects épidémiologiques et bactériologiques des méningites purulentes au Mali de 1979 à 1999.
- 33- COULIBALY. A,** Etude clonale des souches de *Neisseria meningitidis* de 2005 à 2007 au Mali. Thèse Pharmacie, Bamako, 83p, 2008, N°76
- 34-GOITA. D,** Emergence du méningocoque W135 en Afrique : cas du Mali du 1er Janvier 2000 au 30 Juin 2004. Thèse Médecine, Bamako, 2005, 66p, N°152
- 35- SOKONA. H,** Etude épidémiologique et bactériologique des méningites purulentes dans le district de Bamako (à propos de 360 prélèvements)
Thèse de Pharmacie, Bamako, 1988 N°14
- 36- COULIBALY. S** : Evaluation d'un milieu de transport du LCR pour la confirmation des méningites bactériennes. Thèse de Pharmacie, Bamako, 2006, 57p, N°64
- 37 -THERA. D** : Etude épidémiologique et bactériologique des méningites purulentes dans le district de Bamako (à propos de 360 prélèvements)
Thèse de Pharmacie, Bamako, 1989 N°11
- 38 -GOITA. L** : Les méningites purulentes de l'enfant : fréquence, aspects clinique, étiologique, thérapeutique, et évolutif Thèse de Médecine Bamako 2003 N°77,
- 39- SEYDI. M, SOUMARE. M, SOW.A.T, NDOUR. C.T et COLL**
Aspects cliniques, bactériologiques et thérapeutiques des méningites Cérébro-spinales à Dakar. Méd Trop 2002 ; 62, 2 :137-140
- 40 - KOUMARE. B, BOUGOUDOGO. F, CISSE. M, DOUMBIA. T, KEITA. M.M** Aspects bactériologiques des méningites purulentes dans le district de Bamako. Bull. Soc. Exo 1993; 83: 136-140
- 41- AMARI. N** : Planification et gestion des soins de santé lors des épidémies : cas de l'épidémie de méningite au Mali (février-juin 1996)

Thèse de Pharmacie, Bamako, 1998, N°175

42- DEMBELE. A : Méningites purulentes du nouveau-né de 0- 60 jours de vie dans le service de Réanimation pédiatrique de l'Hôpital Gabriel Touré.

Thèse de Médecine, Bamako, 2001, N°74

43-KONATE. M : Epidémiologie moléculaire de méningite à méningocoque au Mali (Partie III) : Dynamique du portage rhino-pharyngé dans la collectivité autour d'un patient. Thèse de Pharmacie, Bamako, 1992, N°19

44- TAHA. M.K, PARENT DU CHATELET. I, SCHLUMBERGER. M, SANOU. I, DJIBO. S, CHABALIER. F and al

Neisseria Meningitidis serogroups W135 and A were equally prevalent among meningitis cases occurring at the end of 2001 epidemics in Burkina Faso and Niger Journal of Clinical Microbiology, 2002, 40, 3: 1083-1834

45- FONKOUA. M.C, TAHA. M.K, NICOLAS. P, CUSIN. P, ALONSO. J.M, BERCION. R and al . FONKOUA. M.C, TAHA. M.K, NICOLAS. P, CUSIN. P, ALONSO. J.M, BERCION. R and al: Recent increase in Meningitis caused by *Neisseria meningitidis* serogroups A and W135, Yaounde, Cameroun. Emerging Infectious Diseases 2002, 8, 3:1-6

46- ACAR J, CARRET G, CAVALLO J D, CHARDON H, CHAOUTET P, COURVALIN P ET al. Communiqué 1999 du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie 1999 ; 31

47- BARON D. Antibiothérapie des méningites bactériennes de l'adulte dans le service d'urgence Hôtel - Dieu Nantes .Med Mal Infect 1996 ; 26 : 28-30.

48- SOKONA H. Étude épidémiologique et bactériologique des méningites purulentes dans le district de Bamako. Thèse Pharm. Bamako,1989, N°11.

49- NKURIKIYINFURA JB et BAYINGANA C. Étude de l'activité des antibiotiques sur les germes isolés au service de bactériologie du Laboratoire Universitaire de Butaré de 1991 à 2000 69- A propos de 8047 souches.

www.santetropicale.com.

50- BERCHE P. Méningites purulentes. In : **BERCHE P, GAILLARD JL,**

SIMONET M, eds. Bactériologie : les bactéries des infections humaines. Paris : Flammarion, 1988 ; 77-92.

51- MIGLIANI R, CLOUZEAU J, DECOUVREUR JW, RASAMOELISAO, RAOBYAONA H, RAVELOMANANA N ET ROUX J. Les méningites bactériennes de l'enfant à Antananarivo, Madagascar. Med Trop. 2001; 61: 27-54.

52- SAACOU D. Surveillance des méningites bactériennes à Niamey (Niger) entre 1999 et 2001. Med Trop 2001 ; 61 (3) : 271.

53- GUÉRIN JM. Place du Céfotaxime parmi les céphalosporines de troisième génération chez l'adulte, considérations bactériologiques et pharmacologiques. Med Mal Infect. 1998; 28:967-78.

54- SAMAKE. M Surveillance de la méningite au laboratoire de bactériologie de l'INRSP. Résultat de l'année 2001 dans le District de Bamako. Thèse en Pharmacie numéro 50, 2003. P2, 8, 12.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : ABDOU

Prénom : Mahamadou

e-mail : mohamediallo1984@yahoo.fr ; tél. +223 79177309

Titre de la thèse : STRATEGIE DE SURVEILLANCE DE LA
MENINGITE, AU LABORATOIRE NATIONAL DE REFERENCE DE
L'INRSP AVANT L'INTRODUCTION DU VACCIN CONJUGUE.

Année Universitaire : 2009-2010

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odonto - Stomatologie

Secteurs d'intérêt : Bactériologie, épidémiologie, Infectiologie,

RESUME :

- ✓ Le but de notre travail était de faire la surveillance épidémiologique des méningites au laboratoire.
- ✓ L'identification des bactéries a été faite sur la base de leurs caractères morphologiques, culturels et biochimiques. La sensibilité des souches a été testée par la méthode des disques selon Kirby Bauer.
- ✓ Nous avons identifié les bactéries suivantes : *Neisseria meningitidis* (65,51%), *Haemophilus influenzae* b (5,17%), *Streptococcus pneumoniae* (3,45%) et autres germes (25,86%).

Neisseria meningitidis était sensible au Chloramphénicol, l'Ampicilline, le Ceftriaxone et l'Oxacilline

Haemophilus influenzae b était sensible au Chloramphénicol, l'Ampicilline, le Ceftriaxone et l'Oxacilline

Streptococcus pneumoniae était sensible au Chloramphénicol, et à l'Oxacilline.

Le chloramphénicol a eu une activité bonne sur tous nos germes

Le Chloramphénicol, L'Ampicilline, le Ceftriaxone et l'Oxacilline sont encore intéressants dans le traitement de la méningite cérébro-spinale.

- MOTS CLES : stratégie, surveillance, Méningite, INRSP, Mali

Name: ABDOU

First name: MAHAMADOU

Title of the thesis: Strategy of surveillance for méningite in laboratory national reference of INRSP, Bamako, MALI

Academic year: 2009-2010

City of soutenance: Bamako

Country origin: Mali

Place of deposit: Library of the faculty of Medecin, Pharmacy and odontostomatologie

Sectors of interest: Microbiology, Infectious, epidemiology

Summary

- ✓ The aim of our work was to make the epidemiologic's supervision of meningitis the laboratory.
- ✓ Bacteria's identification been made on the base of these morphologics , culturels and biochimics characters. Stomp's sensibility has been tested by the recorder disk methode according to kirby- Bauer
- ✓ We have idenfied the following bacterias: Neisseria meningitidis 65,51%, Haemophilus influenzae b 5,17%, Streptococcus pneumoniae 3,45% and the others germs 25,86%.

- ✓ *Neisseria meningitidis* was sensitive to Chloramphenicol, Ampicilline, Ceftriaxone and the oxacilline.
- ✓ *Haemophilus influenzae b* was sensitive to Chloramphenicol, Ampicilline, Ceftriaxone, and the Oxacilline.
- ✓ *Streptococcus pneumoniae* was sensitive to Chloramphenicol and the Oxacilline

The Chloramphenicol has had a good activity on all our germs

- ✓ The Chloramphenicol, Ampicilline, Ceftriaxone and Oxacilline are always interesting in the treatment of the meningitis cerebo-spinal.

Key words: Meningitis, Strategy, surveillance, INRSP, Mali.

SERMENT DE GALIEN



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. **Je le jure**