Infection Du Liquide Céphalo-Rachidien Et Résistance Aux Antibiotiques Vues Au Laboratoire De Microbiologie Du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona A Antananarivo Madagascar

Tojoniaina Herinjaka Andriamandimbisoa¹, Zafindrasoa Domoina Rakotovao-Ravahatra^{1*}, Norosoa Julie Zafindraibe¹, Laza Tahiry Ratovoson¹, Christian Rafalimanana¹, Aimée Olivat Rakoto Alson¹, Mamy Jean de Dieu Randria², Lala Rasoamialy-Soa Razanakolona¹

¹ Département de Biologie Médicale, Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo, Madagascar

² Département de Maladies Infectieuses, Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo, Madagascar

Auteur correspondant : Zafindrasoa Domoina Rakotovao-Ravahatra. E-mail : ravahatradomoina@yahoo.fr

Abstract— Les infections méningées représentent un problème de santé publique actuellement surtout dans les pays en développement. Les objectifs de la présente étude consistent à déterminer la prévalence de l'infection méningée au laboratoire de microbiologie du CHUJRA et de déterminer la sensibilité et la résistance des germes isolés aux antibiotiques dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR). Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique pendant une période de 5 ans allant du 01 Janvier 2015 au 30 Mai 2020. Au total, 45(20,64%) sur 218 échantillons traités ont été positifs à la culture. Parmi les cas positifs, 6(13,32%) ont été des bactéries multirésistantes (BMR). Concernant les BMR, nous avons trouvé 4(8,88%) cas d'entérobactérie sécrétrice de bêta-lactamase à spectre étendu (E-BLSE), 1(2,22%) cas de Staphylococcus aureus résistant à la Méricilline (SARM) et 1 (2,22%) cas de Pseudomonas sp BMR. Dans la présente étude, la notion de prise d'antibiotique antérieur est indépendante des résultats de la culture. Il n'y a pas de corrélation statistiquement significative entre les deux variables avec un p-value =0,899. Selon les germes isolés, les staphylocoques à coagulase négative ont été les plus fréquents représentant 18 (8,26%) cas suivis des espèces Acinetobacter représentant 8 (3,67%) cas. Concernant les résistances des germes aux antibiotiques, tous les isolats de Staphylococcus aureus ont été résistants à la Pénicilline G, tous les isolats d'Enterobacter sp., d'Acinetobacter sp. et de Stenotrophomonas maltophilia résistants à l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique et tous les bacilles à Gram négatif résistants aux Céphalosporines sauf les isolats d'Enterobacter gergoviae. Heureusement, tous les germes ont été sensibles à l'Imipenème sauf les isolats de Stenotrophomonas maltophilia. En bref, l'utilisation des antibiotiques à large spectre doit être règlementée dans les services d'hospitalisation pour éviter l'émergence de nouvelles souches de BMR.

Mots-clés—antibiotiques; bactéries; méninge; résistance

Abstract— Meningeal infections represent a public health problem currently especially in developing countries. The objectives of this study are to determine the prevalence of meningeal infection in the microbiology laboratory of CHUJRA and to determine the sensitivity and resistance of germs isolated to antibiotics in Cerebrospinal Fluid (CSF). This is a retrospective, descriptive and analytical study over a period of 5 years from January 1, 2015 to May 30, 2020. During the study period, 45 (20.64%)/218 samples were culture positive. Among the positive cases, 6 (13.32%) were multidrug-resistant bacteria (MDR). Among the MDR, we found 4 (8.88%) cases of extended-spectrum beta-lactamase-secreting enterobacteria (ESBL-E), 1 (2.22%) case of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and 1 (2.22%) case of Pseudomonas sp BMR. In the present study, the notion of previous antibiotic use is independent of the culture results. There is no statistically significant correlation between the two variables with a p-value = 0.899. According to the isolated germs, coagulase-negative staphylococci were the most frequent representing 18 (8.26%) cases followed by Acinetobacter species representing 8 (3.67%) cases. Regarding the resistance of germs to antibiotics, all isolates of Staphylococcus aureus were resistant to Penicillin G, all isolates of Enterobacter sp., Acinetobacter sp. and Stenotrophomonas maltophilia were resistant to the Amoxicillin-Clavulanic Acid combination

and all Gram-negative bacilli were resistant to Cephalosporins except for the isolates of *Enterobacter gergoviae*. Fortunately, all germs were sensitive to Imipenem except for the isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. In short, the use of broad-spectrum antibiotics must be regulated in hospitalization services to avoid the emergence of new strains of BMR

Keywords—antibiotics; bacteria; meninges; resistance

I. INTRODUCTION

L'examen bactériologique du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) fait partie des urgences au laboratoire de microbiologie [1], surtout à la recherche des infections méningées ou méningite qui constitue un problème majeur de santé publique dans les pays en voie de développement, en demeurant une cause majeure de morbidité et de mortalité [2]. Et selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le risque de méningite est présent partout dans le monde. En Afrique, la morbidité est la plus forte [3]. La possibilité d'une impasse thérapeutique du fait de la multirésistance noircit encore plus le tableau avec une augmentation de la mortalité liée aux infections qui étaient jadis bénignes. La rareté du développement de nouveaux antibiotiques vient aggraver les enjeux de cette situation.

Cette situation nous a incitées à réaliser la présente étude intitulée « Infection du liquide céphalo-rachidien et résistance aux antibiotiques vue au laboratoire de microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona à Antananarivo Madagascar du 1er Janvier 2015 au 30 Mai 2022 ». Les objectifs de la présente étude consiste à déterminer la prévalence de l'infection méningée au laboratoire de microbiologie du CHUJRA et de déterminer la sensibilité et la résistance des germes isolés aux antibiotiques dans les LCR.

II. MATERIELS ET METHODE

A. Cadre d'étude

La présente étude a été menée au Service de Microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHUJRA) Antananarivo Madagascar.

B. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique.

C. Période d'étude

La période d'étude a été de 5 ans allant du 01 Janvier 2015 au 30 Mai 2020.

D. Population d'étude

La population d'étude a été constituée par tous les dossiers des patients ayant effectué des analyses bactériologiques du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) au sein du Laboratoire de Microbiologie du CHUJRA durant la période d'étude.

Ont été inclus dans cette étude tous les dossiers du patient ayant effectué un examen bactériologique du LCR avec antibiogramme dont les renseignements clinico-biologiques complets. Ont été non inclus de la présente étude tous les dossiers incomplets et qui n'ont pas des antibiogrammes. Ont été exclus de la présente étude tous les dossiers non conformes.

E. Les variables étudiées

Les variables d'étude ont été représentées par les renseignements cliniques, l'âge, le type d'hospitalisation (hospitalisé ou externe), les antécédents de prise d'antibiotique, le résultat de l'examen direct, les germes isolés et les résultats de l'antibiogramme.

F. Analyse au laboratoire

Les LCR ont été prélevés et mis dans un tube sec stérile puis transportés le plus rapidement possible au laboratoire (moins de deux heures) pour être traités. Arrivés au laboratoire, les LCR ont été immédiatement ensemencés sur des géloses permettant la pousse des bactéries et ont été incubés à 37°C pendant 24 à 48 h. Puis une partie de l'échantillon ont été utilisés pour réaliser les examens directs pour comptages des hématies, leucocytes, recherche de la présence ou non des bactéries et ses caractéristiques (type, mobilité), recherche des éléments anormaux, et réalisation de la coloration de Gram. Après identification des germes, un antibiogramme sur un milieu de Mueller Hinton a été réalisé pour déterminer la sensibilité des bactéries vis-à-vis de l'antibiotique selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM).

G. Mode de collecte de données

Après avoir eu l'autorisation du Directeur de l'établissement et du Chef de Service, nous avons utilisé une fiche préétablie

H. Modes d'analyse des données

La saisie des textes a été faite à l'aide du logiciel Word® Microsoft®. Le logiciel Excel® Microsoft® a été utilisé pour la saisie des données. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS® version 25. Le test statistique Chi² de Pearson a été utilisé pour la comparaison des variables, avec un seuil de significativité fixé pour une valeur de $p < 0,05$ [31].

I. Considérations éthiques

La présente étude a été réalisée après avoir reçu l'autorisation du Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo avec le respect de la confidentialité et des droits de l'homme.

III. RESULTATS

A. Prévalence des infections du LCR

Durant l'étude, 218 sur 244 données ont été incluses dont 26 exclus car dossiers incomplets. Au total, 45(20,64%) sur 218 échantillons traités ont été positifs à la culture. Parmi les cas positifs, 6(13,32%) ont été des bactéries multirésistantes (BMR).

B. Répartition des patients selon les germes isolés

Tableau 1 : Répartition selon les germes isolés

Germe	Effectif (N)	Pourcentage (%)
<i>Acinetobacter sp.</i>	8	3.67%
<i>Corynebacteries</i>	1	0.46%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	0.92%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0.92%
<i>Enterobacter gergoviae</i>	3	1.38%
<i>Enterococcus sp</i>	2	0.92%
<i>Escherichia coli</i>	2	0.92%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0.46%

<i>Pseudomonas sp.</i>	1	0.46%
<i>Serratia marcescens</i>	1	0.46%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0.92%
<i>Staphylocoque à coagulase négative</i>	18	8.26%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0.46%
<i>Streptococcus sp.</i>	1	0.46%
Pas de germe	173	79.36%

Nous avons constaté une prédominance des cocci à Gram positif suivi par les entérobactéries.

C. Répartition des patients selon la résistance bactérienne aux antibiotiques

Concernant les BMR, nous avons trouvé 6(13.32%) cas sur les 45 dont 4(8.88%) cas d'entérobactérie sécrétrice de bêta-lactamase à spectre étendu (E-BLSE), 1(2.22%) cas de *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (SARM) et 1 (2.22%) cas de *Pseudomonas sp* BMR. Les E-BLSE ont été représentés par les espèces *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter gergoviae* et *Escherichia coli*.

D. Sensibilité des BMR par rapport aux autres antibiotiques

Dans la présente étude, les BMR sont sensibles aux antibiotiques suivants :

- *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. gergoviae*, *E. coli*, *Pseudomonas sp.*: Imipénème, Amikacine, Colistine
- *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. gergoviae* : Thiamphenicol
- *E. aerogenes*, *Pseudomonas sp.* : Association Imipénème-Cilastatine
- *Pseudomonas sp.* : Association Céfoperazone-Sulbactam
- *Staphylococcus aureus* : Vancomycine, Acide fusidique, Pristinamycine

E. Résultat analytique de corrélation des BMR entre d'autres paramètres

Tableau 2: Corrélation entre âge, centre de provenance et résistances des bactéries

		BMR		
		Effectif (N)	Pourcentage (%)	p
Tranche d'âge				
	[15-30 ans[	2	4.44%	0.979
	[30-45ans[	0	0.00%	
	[45-60 ans[	1	2.22%	
	< 15 ans	2	4.44%	
	≥ 60 ans	1	2.22%	
Centre de provenance		1		
	CHUGOB	0	0.00%	0.524
	CHUJRA	6	13.33%	
	CHUJRB	0	0.00%	
	EXTERNE	0	0.00%	

Tableau 3 : Corrélation entre renseignements cliniques, prise d'antibiotiques et résistances bactériennes

		BMR		
		Effectif (N)	Pourcentage (%)	p
Renseignements cliniques				
	Bilan de Contrôle	0	0.00%	0.889
	Bilan Post-opératoire d'une Dérivation Ventriculaire	4	8.89%	
	Bilan postopératoire d'un méningocèle	0	0.00%	
	Céphalée	0	0.00%	
	Convulsion fébrile	0	0.00%	
	Lésions multiples au niveau de la fosse postérieure responsable d'une hydrocéphalie	0	0.00%	

Signe de focalisation neurologique et fièvre	1	2.22%	
Signe de focalisation neurologique sans fièvre	0	0.00%	
Syndrome infectieux (fièvre, hypothermie)	1	2.22%	
Syndrome méningé apyrétique	0	0.00%	
Syndrome méningé fébrile	0	0.00%	
Troubles de la conscience	0	0.00%	
Prise d'antibiotique antérieure	1		
	NON	3	6.67%
	OUI	3	6.67%
			0.591

F. Répartition des patients selon l'antécédent de prise d'antibiotique et la positivité de la culture

Dans la présente étude, la notion de prise d'antibiotique antérieur est indépendante des résultats de la culture. Il n'y a pas de corrélation statistiquement significative entre les deux variables avec un p-value =0,899

G. Sensibilité et résistance des germes aux antibiotiques

Figure 1 : Résistance et sensibilité des staphylocoques à la Pénicilline G

Figure 2 : Résistance et sensibilité des germes à l'Amoxicilline-Acide clavulanique

Figure 3 : Résistance et sensibilité des germes aux céphalosporines de troisième génération (C3G)

Figure 4 : Résistance et sensibilité des germes à l'Imipénème

IV. DISCUSSION

A. Prévalence

En comparant notre prévalence à d'autres études, Dagnra AY et al ont retrouvé une prévalence de 6,6%. Selon eux 258 méningites bactériennes ont été diagnostiquées au laboratoire à partir de 3 888 prélèvements de LCR analysés (6,6 %) [4]. Les résultats de ces études par rapport à la présente étude ne sont pas comparables. Premièrement, la présente étude n'évalue pas principalement la prévalence de la méningite bactérienne vue au service de microbiologie du CHUJRA. Deuxièmement la différence d'effectif est considérable bien que ce soit une étude colligée sur un long période dans le service. De ce fait, une étude de prévalence de la méningite bactérienne proprement dites pourrait être utile afin de discuter de ces résultats retrouvés par d'autres auteurs.

Par ailleurs, au Sénégal, Soumaré M et al ont conduit une étude sur les affections cérébro-méningés et ils ont pu retrouver plusieurs étiologies après les investigations avancées tels que le neuropaludisme (85 cas), les méningites purulentes (51 cas), la cryptococcose neuroméningée (37 cas), la tuberculose neuroméningée (11 cas) [5].

B. Prise d'antibiotique antérieur

Après l'analyse des données, il n'y a pas de corrélation significative entre prise d'antibiotique antérieur et les résultats de la culture. Néanmoins, il est admis que la prise d'antibiotique avant le prélèvement diminue l'inoculum bactérien, pouvant expliquer alors une culture négative [6]. Des études faites par Bezzanin et al ont rapporté la notion de prise d'antibiotique chez 100% de leur population d'étude pédiatrique. Cela est dû là encore à l'immaturité du système immunitaire de l'enfant et l'importance de l'antibiothérapie précoce chez les enfants [7]. Pour eux, ce sont les C3G, l'ampicilline, l'amoxicilline et la gentamycine qui ont été administré chez leurs patients [7]. En effet, rappelons que la prise d'antibiotique avant la réalisation de la ponction lombaire est justifiée et légale dans certaines formes cliniques [6].

C. Culture

Nous avons trouvé lors de la culture 20,64% de cas positifs, ce qui est très élevé par rapport aux données rapporté par Oukid S et al, qui ont retrouvé un taux de positivité de seulement 5% [8]. Cette différence de résultat suggère une différence dans la méthodologie utilisé lors de la phase pré analytique. En effet, une exposition et un défaut d'asepsie risque de contaminer l'échantillon à analyser.

D. Germes isolés

Dans la présente étude, l'absence de germe identifié a été objectivée dans 79,36% des cas. Il s'agit d'un taux non négligeable, mais cela pourrait être sous-estimé face à la prise d'antibiotique. D'où l'intérêt de la biologie moléculaire ou Polymerase Chain Reaction (PCR). En effet, la PCR permet le diagnostic rapide des infections causées par des micro-organismes fastidieux pour lesquels la culture est difficile, voire impossible. Ainsi, la PCR a largement amélioré la capacité à diagnostiquer les infections. De plus, la PCR est attractive en raison de sa rapidité, sensibilité et reproductibilité [9-10].

Les staphylocoques à coagulase négatives ont été retrouvé sur 18 cultures positives, donnant ainsi une proportion de 8,26%. Il s'agit de la proportion la plus élevée parmi les résultats de l'identification des germes. Les *staphylocoques à coagulase négative* font partie de la flore naturelle de l'organisme [11]. En effet, les espèces de *Staphylococcus* sont divisées en deux grands groupes. Le premier, appelé staphylocoques à coagulase positive, est principalement représenté par *Staphylococcus aureus*, un agent pathogène qui peut causer diverses infections chez les patients immunocompétents, allant des infections cutanées aux infections systémiques. Le deuxième groupe, connu sous le nom de staphylocoques à coagulase négative, comprend diverses espèces qui sont normalement impliquées dans les processus infectieux chez les patients immunodéprimés ou les patients utilisant des cathéters et sont des membres de la flore normale de l'homme [12]. Les staphylocoques à coagulase négative sont fréquemment impliqués dans les infections nosocomiales [13]. De ce fait, la présence à une proportion non négligeable de staphylocoques à coagulase négative suggère des mauvaises manipulations de la part des personnels soignants par une mauvaise asepsie, soit une mauvaise hygiène hospitalière. Une amélioration des programmes d'hygiène hospitalière serait nécessaire pour palier à ce résultat.

E. Résistance aux antibiotiques

Dans la présente étude, la fréquence des E-BLSE est moindre par rapport à d'autres études [14-15]. En effet, la population d'étude de la présente étude est très variée car l'étude a été effectuée au laboratoire. Ainsi, la population d'étude comprend tous les patients hospitalisés dans divers services ainsi que les patients externes. Alors que la population d'étude des autres articles provient d'un seul service dans la majorité des cas. Cette situation pourrait expliquer la faible fréquence des E-BLSE dans la présente étude. De même, les SARM et les autres BMR sont également rares par rapport à d'autres études [16]. Même si les BMR étaient rares dans la présente étude, ces résultats doivent être prise en compte sérieusement et méritent notre attention car une BMR dans un LCR est une urgence diagnostique et thérapeutique, pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient à court terme. Le respect strict des règles d'hygiène dans les services d'hospitalisation est très important pour stopper l'émergence de ces BMR et limiter leur propagation dans les hôpitaux et la contamination des patients. L'hospitalisation d'un patient ne doit pas excéder de plus de 3 jours si possible pour éviter sa contamination par les germes nosocomiaux multi-résistants.

Dans la présente étude, les BMR identifiées sont sensibles à d'autres antibiotiques seuls ou en association tels que l'Imipénème, l'Amikacine, la Vancomycine, la Colistine, le Chloramphenicol, le Thiamphenicol, l'Acide fusidique, la Pristinamycine, la Céfopérazone+Sulbactam et l'Imipénème+Cilastatine. Ainsi, l'utilisation de ces molécules de référence doit être limitée autant que possible pour limiter l'émergence des souches multi-résistantes. En effet, l'utilisation abusive d'un antibiotique à large spectre va provoquer l'apparition de nouvelles BMR rendant difficiles le traitement des patients. Un antibiogramme doit être toujours effectué en cas d'infection bactérienne et le traitement antibiotique doit être adapté en fonction de l'antibiogramme [17]. Les antibiotiques à large spectre seront utilisés en dernier recours lorsqu'aucun antibiotique n'est efficace.

Par ailleurs, il n'y a pas de corrélation entre la résistance bactérienne et les paramètres âge, renseignements cliniques, prise d'antibiothérapie, et centre de provenance dans la présente étude. Ceci pourrait être dû par la faible taille d'échantillon et la proportion de résistance moindre retrouvé dans cette étude limitant les analyses statistiques de relation.

Concernant la résistance de certaines souches bactériennes retrouvées dans la présente étude, surtout les staphylocoques à coagulase négative, elle fait guise de sonnette d'alarme face à la recrudescence des bactéries résistantes dues à la prise non contrôlée d'antibiotique. Il est admis que la prise d'antibiotique, répétée ou ponctuelle, peut conduire à l'émergence de bactéries résistantes qui vont rendre les traitements antibiotiques ultérieurs moins efficaces, d'abord pour le patient chez qui elles apparaissent, mais également pour la collectivité quand elles diffusent dans l'environnement et se transmettent à d'autres patients.

Dans la présente étude, tous les isolats de *Staphylococcus aureus* ont été résistants à la Pénicilline G. De même, la majorité des entérobactéries ont été résistantes à l'association Amoxicilline- Acide clavulanique et aux céphalosporines. En effet, ces trois classes d'antibiotiques sont vendues sans nécessité d'ordonnance médicale dans les pharmacies. Elles sont également vendues de façon non contrôlée dans les petites épiceries et la population peut s'en procurer facilement. En plus, l'automédication pratiquée par la population favorise l'utilisation abusive de ces antibiotiques de telle sorte qu'ils deviennent de moins en moins efficace [18].

Heureusement, l'Impipénème reste actif contre tous les germes sauf l'espèce *Stenotrophomonas maltophilia*. Cette bactérie est une bactérie très redoutable en milieu hospitalier et le patient infecté doit être isolé des autres patients pour éviter la propagation de ce germe dans tout le service. Ainsi, les pénèmes représentent les molécules de choix pour le traitement des infections bactériennes notamment les infections à bacilles à Gram négatif et ne doivent pas être utilisés sauf en absence d'autres alternatives thérapeutiques. De même, la vancomycine représente la molécule de choix pour le traitement des infections à cocci à Gram positif multi-résistants tels que les staphylocoques et les streptocoques.

V. CONCLUSION

Actuellement, les infections méningées ne sont pas rares dans la pratique hospitalière. La présente étude a permis de réactualiser les connaissances et les données épidémiologiques sur les infections méningées dans le service de Microbiologie du CHUJRA. La résistance des germes identifiés est une alerte pour la population sur les méfaits du mésusage d'antibiotiques, mais aussi pour les personnels soignants du fait de la prescription sans preuve des antibiotiques en ambulatoire pourvoyeur de résistance bactérienne. A part les études des différentes populations de germes dans le LCR, il serait judicieux d'effectuer des études multicentriques sur une famille de germes en particulier afin de déterminer les actions à entreprendre pour lutter contre ce germe en particulier. Comme la pratique des examens microbiologiques dépend fortement des méthodes de prélèvements, la formation des personnels soignants à la bonne pratique des techniques de prélèvements en asepsie est souhaitée.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements au Directeur de l'Etablissement du CHUJRA et au Chef de Service du laboratoire de Microbiologie de nous avoir autorisé à mener la présente étude. Nous remercions également tout le personnel du laboratoire pour leur participation dans la réalisation de la présente étude.

REFERENCES

- [1] Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. Am Fam Physician. 2003;68(6):1103-8.
- [2] Panatto D, Amicizia D, Lai PL, Gasparini R. Neisseria meningitidis B vaccines. Expert Rev Vaccines. 2011 Sep;10(9):1337-51.
- [3] Meningococcal meningitis [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
- [4] Dagnra AY, Tigossou S, Prince-David M. Prévalence et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées des méningites. Médecine Mal Infect. 2000;30:291-4.
- [5] Soumaré M, Seydi M, Ndour CT, Fall N, Dieng Y, Sow AI, et al. Profil épidémiologique, clinique et étiologique des affections cérébro-méningées observées à la clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar. Médecine Mal Infect. 2005;35:383-9.
- [6] Carbonnelle E. Apport des examens biologiques dans le diagnostic positif, la détermination de l'étiologie et le suivi d'une méningite suspectée bactérienne. Médecine Mal Infect. 2009;39:581-605.

- [7] Bezzanin S. Profil microbiologique des méningites bactériennes à germes identifiés (Etude prospective aux différents services de pédiatrie à l'hôpital d'enfants Rabat) [PhD Thèse]. 2014.
- [8] Oukid S, Maamar HT, Bouguerra S, Chikhaoui N, Djeflal SD, Belouni R, et al. Profil bactériologique des méningites de l'enfant au CHU de Blida. *J Fac Médecine Blida* 2018;28-32.
- [9] Green MR, Sambrook J. The Basic Polymerase Chain Reaction (PCR). *Cold Spring Harb Protoc.* 2018 May 1;2018(5).
- [10] Jaton K, Greub G. PCR en microbiologie : de l'amplification de l'ADN à l'interprétation du résultat. *Rev Med Suisse.* 2007;3:931-938.
- [11] Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev. Am Soc Microbiol.*2014;27:870-926.
- [12] Martins A, de Lourdes RS Cunha M. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci: epidemiological and molecular aspects. *Microbiol Immunol. Wiley Online Library;* 2007;51:787-95.
- [13] Otto M. Virulence factors of the coagulase-negative staphylococci. *Front Biosci-Landmark. IMR Press;* 2004;9:841-63.
- [14] Peng X, Zhu Q, Liu J, Zeng M, Qiu Y, Zhu C, Cheng Y, Zhou Y, Xu Y, Chen M, Wen Z, Chen Y, Li R, Tong J, Shan Q, Lin D, Wu S, Zhuo Z, Wang C, Zhao S, Qi Z, Sun X, Maihebuba B, Jia C, Gao H, Li S, Zhu Y, Wan C; Collaborative Working Group of the Pediatric Subgroup of the China Society of Infectious Diseases. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of bacteria isolated from cerebrospinal fluid among children with bacterial meningitis in China from 2016 to 2018: a multicenter retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021 Jan 30;10(1):24.
- [15] Kar M, Jamwal A, Dubey A, Sahu C, Patel SS. Bacterial Meningitis among Intracranial Surgery Patients at a University Hospital in Northern India. *Indian J Crit Care Med.* 2022;26(12):1244-1252.
- [16] McAlpine A, Robinson JL, Barton M, Balamohan A, Davies HD, Skar G, Lefebvre MA, Almadani A, Freire D, Le Saux N, Bowes J, Srigley JA, Passarelli P, Bradley J, Khan S, Purewal R, Viel-Thériault I, Ranger A, Hawkes MT; Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Cerebrospinal Fluid Shunt Infections: A Multicenter Pediatric Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 Jun 1;41(6):449-454.
- [17] Yuen KY, Gibson JS, Hinrichsen S, Medina-Torres CE, Bertin FR, Stewart AJ. Cumulative antibiogram and multidrug-resistant organisms in a regional equine referral hospital. *J Vet Diagn Invest.* 2021 Jan;33(1):149-155.
- [18] Randriatsarafara FM, Ralamboson J, Rakotoarivelo R, Raherinandrasana A, Andrianasolo R. Consommation d'antibiotiques au Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo : prévalence et défis stratégiques. *Sante Publique.* 2015;27(2):249-55.