



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 97

**PROFIL BACTERIOLOGIQUE DES PNEUMOPATHIES
NOSOCOMIALES NON TUBERCULEUSES CHEZ LES PATIENTS
SARS-COV-2 DIAGNOSTIQUES AU CHU DE RABAT**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Nouhaila EL HARTI
Née le 12 Juillet 1997 à Casablanca

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Covid 19; Pneumopathies nosocomiales; SARS CoV 2;
Prélèvements respiratoires; Résistances aux antibiotiques

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE:

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Urologie Inspecteur du SSM

*Enseignant militaire

Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha

*Enseignant militaire

Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Dir. HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Dir. Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Enfants Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Rabat

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Aff Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Ismail-Meknès

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation

Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des](#)

Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina](#)

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulava](#)

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

*Enseignant militaire

Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

*Enseignant militaire

Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laïla
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

*Enseignant militaire

Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp.

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

*Enseignant militaire

Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Dir. Hôp. Spécialités*

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl

*Enseignant militaire

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie

Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houada
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*

*Enseignant militaire

Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

*Enseignant militaire

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUFAA
Pr. BAKALI Youness
Pr. BAMOUS Mehdi*
Pr BELBACHIR Siham

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie
Chirurgie Générale
CCV
Psychiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

Médecine des Urgences et des
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-ptisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

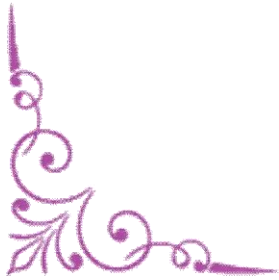
Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

*Enseignant militaire



DEDICACES



الله

La louange est à Allah, le tout puissant, le Miséricordieux, de m'avoir donné le courage, la force et la patience d'achever ce long parcours universitaire, de m'avoir aidé à surmonter les moments les plus difficiles de ma vie, de m'avoir redonné espoir, celui qu'Allah guide, nul ne peut l'égarer, et celui qu'il égare, nul ne peut le guider.

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه عدد خلقك ورضى نفسك وزنة عرشك ومداد كلماتك
اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك الشكر عند الرضى ولك الحمد ولك
الشكر دائماً وأبداً على نعمك التي لا تعد ولا تحصى.



A MES CHERS PARENTS

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا
كَمَا رَّبَّنِي صَغِيرًا

سورة الاسراء 24

إلى روح أبي الغالي الحاج عبد الرحيم الحارتي

تغمده الله برحمته

إلى توأمي و روح قلبي و عشقي الأول والأخير أكتب لك هذه الكلمات يا أبي و الله يشهد كم أعاني في غيابك، لا يكاد أن يمضي يوم إلا وشوقي و حنيني لك يزداد، كم كنت أتمنى أن تقرأ هذه الكلمات و أن أعبّر لك عن مدى حبي لك و افتخاري بك و امتناني على كل التضحيات التي بذلتها من أجلي، كنت لي الأب و السند و رفيق الدرب و مصدر القوة و الأمان و السعادة ، صوتك و ابتسامتك و وجهك البشوش لا يكاد يفارقني، حين فقدتك فقدت روحي و قلبي، أنا مدينة لك بحياتي و بكل ما أنا عليه اليوم، لن أنسى ما حييت كل ما فعلته من أجلي كل المسافات التي قطعتها لاصطحابي ، كل المرات التي كنت تغفو و أنت في انتظاري حتى ساعات متأخرة من الليل، كل ما بذلته ماديا و معنويا من أجل تحصيلي الدراسي حتى أحظى بحياة أفضل، أعتذر منك يا أبي عن أي تقصير بدر مني و عن أي شقاء و عناء تسببت لك فيه، أسأل الله العلي العظيم أن يجازيك خير ما يجازى به والد عن ولده، ، و أن لا يحرمك نعيم الجنة كما لم تحرمني يوما شيئا ، و أن يرفع درجتك في الجنة، و أن يجعل لك عن كل قطرة عرق نزلت منك سعيا في تربيتنا و تعليمنا حسنة ، اللهم حرم جسد أبي على النار و أسكنه جوار الأنبياء و الصالحين إنك على كل شيء قدير.

أحبك أبي

وسأظل أحبك إلى آخر يوم في حياتي




A ma très chère et douce maman

Madame FOUZIA OUARI

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour profond, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi maman.

Tu es synonyme de force, de joie, et de soutien. Tu es mon point de repère et l'ancre de ma vie. Merci pour ta présence rassurante. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui, merci pour tes innombrables sacrifices. Non seulement tu m'as donné la vie, mais tu m'as donné la tienne aussi. J'espère être à la hauteur de tes attentes. En réalisant mon rêve j'espère pouvoir réaliser le tien aussi. Que ce modeste travail soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Que Dieu puisse t'accorder bonheur, santé et longue vie.



Je t'aime très fort maman



A ma chère et unique sœur

Kawtar El Harti

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour, de respect, et d'attachement que je porte à ton égard.

Merci d'être toujours là pour moi, merci d'être la grande sœur que tu es.

Par ta présence, ton soutien, tes encouragements, tu as contribué à faire de moi ce que je suis aujourd'hui.

Ta forte personnalité, la bonté de ton cœur et tes conseils avisés m'ont toujours été d'un grand réconfort.

Merci pour l'affection et la tendresse dont tu m'as toujours entouré.

Puisse ALLAH te protéger, t'accorder joie, bonheur et réussite, et te réserver le meilleur avenir. Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.

Je t'aime Kouki

A mon grand frère

Zakaria El Harti

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération et gratitude. Je tiens à te remercier pour ton grand soutien.

Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçu. Je te souhaite que du bonheur, santé, prospérité et réussite dans ta vie. Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.

Je t'aime grand frère





A mon petit frère

Ilyas El Harti

Malgré nos petites chamailleries, tu es l'une des personnes que je chérissais plus. Je suis très fière et reconnaissante de t'avoir comme petit frère. Je rêve de te voir exceller dans tes études, et d'avoir un avenir radieux comme papa l'aurait voulu. Sache que ta grande sœur sera toujours à tes côtés pour t'aimer, te voir grandir, et t'épauler.

Je t'aime petit frère

A mon grand-père Mhammed Ouari

&

Ma grand-mère Mbarka Rafih

Je vous souhaite un prompt rétablissement.


Puisse Dieu vous accorder santé, prospérité et longue vie.

A la mémoire de mes défunts grands-parents:

Ftim Zaroual & Ali El Harti

Et mon cher oncle Aouni El Harti

Puissent vos âmes reposer en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de Sa Sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.





**A Toute la famille OUARI
&
la famille EL HARTI**

J'aurais aimé vous rendre hommage un par un en témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur et de santé

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

A Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

REMERCIEMENTS





A Mon Président de Jury
Monsieur Ahmed GAOUZI
Professeur de Pédiatrie



Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Permettez-moi de vous exprimer mon gratitude, mon respect et ma
profonde admiration pour vos grandes qualités à la fois humaines et
professionnelles.



A Mon Rapporteur de thèse
Monsieur Mimoun ZOUHDI
Professeur de Microbiologie

Que cette thèse soit le témoignage de mon respect et de mon admiration, mais aussi de ma reconnaissance et gratitude envers votre soutien jamais démenti et votre disponibilité à toute épreuve.



A Mon Juge de thèse
Madame Saida TELLAL
Professeur de Biochimie

Vous m'avez honoré par votre présence dans notre jury de thèse. Je vous prie de recevoir mes chaleureux et respectueux remerciements et mon profond respect.



A Mon Juge de thèse

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Permettez-moi de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de
faire partie de nos juges.

Vous m'avez honoré par votre présence. Je vous prie de bien vouloir
trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et ma haute
considération.



**LISTE DES
ABREVIATIONS**



ABREVIATIONS

ABRI	: Acinetobacter baumannii résistant à l'imipénème
ACE2	: Angiotensin converting enzyme 2
AET	: Aspiration endotrachéale
BGN	: Bacilles à Gram négatif
BGP	: Bacilles à Gram positif
BLSE	: Bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi
BMR	: Bactéries multirésistantes
BPCO	: Broncho-pneumopathie chronique obstructive
C3G	: Céphalosporines de 3 ^e génération
CA-SFM	: Comité de l'antibiogramme de la Société Française de microbiologie
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CGN	: Cocci à Gram négatif
CGP	: Cocci à Gram positif
CRE	: Carbapenem Resistant Enterobacteria
CXCL/CCL	: Chemokine ligand
DAMP	: Damage-Associated Molecular Patterns
ECBC	: Examen cytobactériologique des crachats
EPIIC	: European Prevalence of Infection in Intensive Care
GM-CSF	: Facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages
GzmA/B	: Granzyme A/ granzyme B
I.N	: Infections nosocomiales
ICTV	: Le comité international de taxonomie des virus
IFITM	: Protéines transmembranaire induites par l'interféron
IFNAR	: Interferon- α receptor
Ig	: Immunoglobuline
IP10	: Interferon gamma-inducible protein 10

ISG	: Interferon-stimulated genes
I'IFN	: Interféron
I'IL	: Interleukine
LBA	: Lavage broncho-alvéolaire
LGP2	: Laboratory of Genetics and Physiology 2
LP	: Liquide pleural
MCP1	: Monocyte chemo attractant protein 1
MDA-5	: Melanoma Differentiation-Associated protein 5
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome Microbiologie
MIP1A	: Macrophage inflammatory protein 1 A
nCoV	: Novel Coronavirus
NF-κB	: Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NK	: Natural killer
NKRF	: Facteur de répression NF-κB
NSP/PSN	: Protéines non structurales
OMS	: L'Organisation Mondiale de la Santé
ONPG-hydrolase	: Ortho-Nitrophényl- β –galactoside- hydrolase
ORFs	: Open reading frames
PAMP	: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PARC	: Pseudomonas aeruginosa résistant au céftazidime
PDP /PBDP	: Prélèvement bronchique distal protégé
PKR	: Protéine kinase R
PLP	: Protéines liant les pénicillines
PNAVM	: Pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique
PNP	: Pneumopathies nosocomiales précoces
PNT	: Pneumopathies nosocomiales tardives
Prf1	: Perforine

PRR	: Pattern recognition receptors
RBD	: Receptor binding domain
RBM	: Receptor-binding motif
RIG-I	: Retinoic acid-Inducible Gene I
RLR	: RIG-I-Like Receptors
RSI	: Règlement Sanitaire International
SARM	: Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome
scRNA-seq	: Single-cell RNA sequencing
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigu
SXT	: Triméthoprim+Sulfaméthoxazole
TDA	: Tryptophane désaminase
Th2	: T-helper 2
TIM	: Ticarcilline+Ac.clavulanique
TLR	: Toll-like receptors
TMPRSS2	: Protéase transmembranaire sérine 2
TNF-α	: Facteur de nécrose tumorale alpha
TRIM25	: Tripartite motif containing protein 25
TZP	: Pipéracilline + Tazobactam
USI	: Unité de soins intensifs
UTR	: Untranslated region
VAP	: Pneumonie assistée par ventilateur



**LISTE DES
ILLUSTRATIONS**



LISTE DES FIGURES

Figure 1. Automate BD-Phoenix / Photo prise au 9 Laboratoire de Microbiologie du CHU Ibn Sina Rabat	
Figure 2: Répartition des cas de PN par tranche d'âge 12	
Figure 3: Répartition de la population étudiée selon le sexe 13	
Figure 4: Répartition selon la nature du prélèvement respiratoire..... 14	
Figure 5: Répartition des PN selon le taux de positivité de la culture 15	
Figure 6: Répartition des PN de culture positive selon le sexe..... 16	
Figure 7: Répartition des PN de culture positive par tranche d'âge 17	
Figure 8: Répartition des PN de culture positive selon la nature du prélèvement 18	
Figure 9: Répartition globale des bactéries isolées dans les infections pulmonaires..... 20	
Figure 10: Répartition des entérobactéries selon l'espèce bactérienne 21	
Figure 11: Répartition globale des BLSE isolées selon l'espèce bactérienne 22	
Figure 12: Répartition globale des ERC isolées selon l'espèce bactérienne 25	
Figure 13: Répartition des non fermentant selon l'espèce bactérienne 27	
Figure 14: Chronologie des mesures liées à la COVID-19 prises par les autorités marocaines..... 35	
Figure 15: Évolution des cas déclarés de COVID-19, des guérisons et des décès au Maroc..... 36	
Figure 16: Taxonomie de l'ordre des Nidovirales 38	
Figure 17: Aspect d'un coronavirus en microscopie électronique 40	
Figure 18: Image prise au microscope électronique montrant le SARS-CoV 2 40	
Figure 19: Structure schématisée du SARS-CoV-2 42	
Figure 20: Structure de la protéine de pointe (protéine spike)..... 43 du SARS-CoV 2 et sa liaison au récepteur de l'hôte	
Figure 21: Structures schématisées de l'ARN génomique du SARS-CoV 2..... 45	
Figure 22: Schéma du cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV 2 46	

Figure 23: Etape d'attachement du SARS CoV 2	48
Figure24: Principales étapes de la transcription discontinue des coronavirus (CoV) dans le cytoplasme de la cellule infectée	49
Figure 25: Assemblage et libération des protéines virales du SARS-CoV 2.....	50
Figure 26: Voies de transmission courte distance et longue distance des virus respiratoires.....	52
Figure 27: Différents modes de transmission du COVID-19	54
Figure 28: Période d'incubation chez les patients atteints du SARS-CoV2.....	55
Figure 29: Contagiosité du nouveau coronavirus par rapport aux autres virus respiratoires.....	58
Figure 30: Schéma des réponses immunitaires humorales et cellulaires	61
Figure 31: Différents types de Toll-like receptors (TLR)	63
Figure 32: Cascade de signalisation suite à l'exposition au SARS-CoV 2.....	64
Figure 33: Evolution de l'infection au SARS-CoV 2 en fonction de l'administration de l'IFN-I.....	65
Figure 34: Schéma illustrant les différents mécanismes d'évasion du nouveau coronavirus.....	67
Figure 35: Cinétique des anticorps IgG et IgM au cours du COVID-19.....	70
Figure 36: Réponse cellulaire à l'infection par le SRAS CoV-1	71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Répartition de la population selon la tranche d'âge	11
Tableau II: Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	13
Tableau III: Répartition des patients selon la nature du prélèvement respiratoire	14
Tableau IV: Répartition des PN selon le taux de positivité de la culture	15
Tableau V: Répartition des PN de culture positive selon le sexe	16
Tableau VI: Répartition des PN de culture positive selon la tranche d'âge	17
Tableau VII: Répartition des PN de culture positive selon la nature de prélèvement	18
Tableau VIII: Répartition des PN selon les espèces bactériennes isolées	19
Tableau IX: Répartition des entérobactéries selon l'espèce bactérienne isolée	21
Tableau X: Répartition globale des BLSE isolées selon l'espèce bactérienne	22
Tableau XI : Profil de résistance des Entérobactéries phénotype BLSE aux antibiotiques.....	23
Tableau XII: Répartition globale des ERC isolées selon l'espèce bactérienne	24
Tableau XIII: Profil de résistance des Entérobactéries phénotype ERC aux antibiotiques.....	26
Tableau XIV: Répartition des non fermentant selon l'espèce bactérienne.....	27
Tableau XV: Profil de résistance des souches de <i>P. aeruginosa</i> et <i>A. baumannii</i> aux antibiotiques	28
Tableau XVI: Profil de résistance du <i>Staphylococcus aureus</i> aux antibiotiques.....	29
Tableau XVII: Etude de la sensibilité du <i>Streptococcus pneumoniae</i> et	30
de l' <i>Haemophilus influenzae</i> aux antibiotiques	



SOMMAIRE



I. INTRODUCTION	1
II. MATERIEL ET METHODES.....	4
1. Type d'étude.....	5
2. Matériels.....	5
2.1. Nature des prélèvements étudiés	5
2.2. Services originaires des souches	5
2.3. Critères d'inclusion	6
2.4. Critères d'exclusion.....	6
2.5. Recueil des données	6
2.6. Analyse des données	6
3. Méthodes	6
➤ Méthodes de prélèvement.....	6
▪ Culture pour isolement	6
▪ Culture pour dénombrement.....	7
▪ Incubation	7
▪ Identification.....	7
▪ Antibiogramme.....	8
A. Méthodes manuelles : Méthode de la diffusion en milieu gélosé.....	8
B. Antibiogramme en milieu liquide (Méthodes automatiques)	8
III. RESULTATS	10
1. Incidence	11
2. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée	11
2.1. Répartition selon la tranche d'âge	11
2.2. Répartition selon le sexe.....	13
3. Profil bactériologique des PN.....	14
3.1. Répartition globale de la population étudiée.....	14
3.1.1. Répartition selon la nature du prélèvement respiratoire	14
3.2. Répartition des PN documentées bactériologiquement positives.....	15
3.2.1. Répartition selon le taux de positivité de la culture.....	15
3.2.2. Répartition selon le sexe.....	16

3.2.3. Répartition selon la tranche d'âge	17
3.2.4. Répartition selon la nature du prélèvement	18
3.2.5. Répartition des PN nosocomiales selon les principales espèces bactériennes	19
3.3. Répartition des souches bactériennes isolées dans les infections pulmonaires.....	20
3.3.1. Entérobactéries	20
3.3.1.1. Répartition selon l'espèce bactérienne	20
3.3.1.2. Répartition globale des BLSE isolées selon l'espèce bactérienne.....	22
3.3.1.3. Profil de résistance des entérobactéries BLSE aux antibiotiques	23
3.3.1.4. Répartition globale des Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes « ERC » isolées selon l'espèce bactérienne	24
3.3.1.5. Profil de résistance des entérobactéries ERC aux antibiotiques	25
3.3.2. Les non fermentant	27
3.3.2.1. Répartition selon les espèces bactériennes	27
3.3.2.2. Etude de la sensibilité aux antibiotiques	28
3.3.2.3. Profil de résistance du <i>Staphylococcus aureus</i> aux antibiotiques	29
3.3.2.4. Etude de la sensibilité aux antibiotiques	30
IV. DISCUSSION	31
PARTIE THEORIQUE	32
1. Généralités COVID-19	33
1.1. Epidémiologie	33
• Distribution mondiale	33
• Situation au Maroc.....	34
1.2. Caractères virologiques	38
1.2.1. Classification et taxonomie	38
1.2.2. Structure du virus	39
1.2.3. Génome viral	44
1.3. Physiopathologie	46
1.4. Modes de transmission du SARS-CoV-2	51
1.5. Persistance du virus SRAS-CoV-2 sur les surfaces.....	54
1.6. Période d'incubation.....	55
1.7. Contagiosité.....	56

1.8. Taux de létalité	59
1.9. Réponse immunitaire de l'hôte face au virus.....	59
2. Pneumopathies nosocomiales chez les patients SARS-CoV 2.....	73
2.1. Définition	73
2.2. Diagnostic microbiologique des PN.....	73
2.3. Physiopathologie des PN.....	77
2.4. Etude de l'antibiorésistance.....	79
2.4.1. Définition	79
2.4.2. Types de résistance bactérienne	79
PARTIE PRATIQUE : DISCUSSION DES RESULTATS.....	80
1. Épidémiologie	81
1.1. Incidence	81
1.2. Age	82
1.3. Sexe	83
2. Profil bactériologique des PN.....	84
2.1. Nature du prélèvement respiratoire	84
2.2. Principales espèces bactériennes.....	84
3. Etude des résistances bactériennes aux principaux antibiotiques.....	86
3.1. Profil de résistance des Entérobactéries aux antibiotiques	86
3.2. Profil de résistance d' <i>Acinetobacter baumannii</i> aux antibiotiques	88
3.3. Profil de résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux antibiotiques	89
3.4. Profil de résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> aux antibiotiques.....	90
3.5. Profil de résistance de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	91
et <i>Haemophilus influenzae</i> aux antibiotiques	
4. Limites et perspectives de l'étude	92
CONCLUSION.....	93
RESUMES.....	95
BIBLIOGRAPHIE	99



I. INTRODUCTION



En fin décembre 2019, un nouveau coronavirus a été identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei, en Chine, chez des patients qui présentaient un tableau de pneumonie virale sévère [1]. Le 11 février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus de la famille des coronaviridae, initialement appelé nCoV-2019 pour « Novel Coronavirus », puis SARS-CoV-2 pour « Severe Acute Respiratory Syndrome » par le comité international de taxonomie des virus (ICTV) [2].

Après le SARS-CoV-1 en 2002 à Guangdong en Chine, qui a infecté plus de 8096 patients avec une létalité d'environ 9% [3], puis le MERS-CoV « Middle East Respiratory Syndrome » à l'origine de l'épidémie de pneumopathies au Moyen-Orient en 2012, qui a infecté environ 2500 patients, avec une létalité majeure de 34% [4], il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans [5]. Plus de 11,8 millions d'infections étaient recensées en juillet 2020 dans 216 pays avec au moins 544 000 morts [6]. L'OMS déclare le 30 janvier 2020 que la pandémie de coronavirus constitue une urgence de santé publique de portée internationale, conformément aux dispositions du Règlement Sanitaire International (RSI, 2005) [7]. L'état de pandémie est déclaré en mars 2020 [8].

Au Maroc, 92 167 nouveaux cas ont été enregistrés, et 489 décès ont été signalés, portant le nombre de cas à 623 528 dont 9 785 décès [9].

Depuis, de nombreuses décisions ont été prises malgré les preuves scientifiques et l'expérience clinique limitées, en particulier concernant les traitements pour les patients hospitalisés atteints du COVID-19. L'une de ces décisions cliniques concerne l'administration d'antibiothérapie aux patients du COVID-19. Les pneumopathies bactériennes, virales et fongiques sont des complications courantes décrites comme survenant dans d'autres pandémies causées par des virus grippaux [10].

La pandémie de grippe H1N1 en 2009 à titre d'exemple, qui a provoqué environ 300 000 décès, a été compliquée par une pneumopathie bactérienne chez 4 à 33 % des patients hospitalisés [11]. *Streptococcus pneumoniae* était l'agent pathogène bactérien prédominant associé aux pandémies de 1918 et de 1968, *Staphylococcus aureus* quant à lui représentait 44% des décès en 1957 [12].

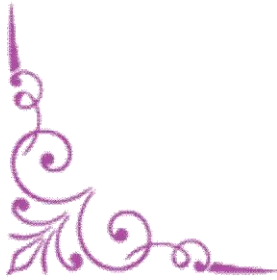
La pneumopathie bactérienne chez les patients atteints d'une infection respiratoire virale aiguë, comme la grippe a été décrite par une maladie de gravité accrue responsable d'une plus grande utilisation des ressources en soins de santé, et à une augmentation du risque de décès [13]. On a rapporté que le taux de pneumopathies pour la grippe sévère allait jusqu'à 20 à 30 % [14].

La proportion et les caractéristiques des personnes atteintes du SARS-CoV-2 et d'une pneumopathie bactérienne ne sont pas bien définies actuellement, et cette lacune dans les connaissances a des conséquences importantes. Les antibiotiques ne sont pas un traitement efficace contre la COVID-19, mais les lignes directrices actuelles recommandent un traitement empirique aux antibiotiques pour les patients gravement atteints de la COVID-19, compte tenu de données d'extrapolation fondées sur les pandémies de grippe [15].

Il est crucial de déterminer la proportion des patients ayant la COVID-19 associée à une pneumopathie bactérienne, ainsi que les pathogènes en cause afin d'atténuer la surutilisation des antibiotiques et de réduire au minimum les conséquences imprévues, notamment la résistance bactérienne [16].

Le but de ce travail est de décrire l'incidence des bactéries isolées à partir des différents prélèvements d'origine respiratoire, ainsi que leur profil de sensibilité aux antibiotiques tous services confondus au Centre Hospitalier Universitaire IBN SINA (CHU Ibn Sina) de Rabat chez les patients atteints du COVID-19.

II. MATERIEL ET METHODES



1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au sein du laboratoire de microbiologie de l'hôpital IBN SINA de Rabat ; portant sur les souches bactériennes responsables des pneumopathies nosocomiales non tuberculeuses, incluant tous les prélèvements pulmonaires des patients diagnostiqués SARS-COV 2 positifs hospitalisés aux différents services COVID-19 depuis le 1^{er} Mars 2020 au 31 Juillet 2021.

La présente étude a pour objectifs d' :

- Identifier les bactéries pathogènes dans les prélèvements pulmonaires à l'exception des mycobactéries.
- Déterminer les facteurs de risque de ces pneumopathies
- Etudier la sensibilité des principales bactéries isolées aux antibiotiques testés.
- Déterminer les principaux phénotypes de résistance aux antibiotiques à caractère nosocomial

2. Matériels :

2.1. Nature des prélèvements étudiés :

Les souches bactériennes ont été isolées à partir de divers prélèvements et matériaux respiratoires à savoir :

- Prélèvement distal protégé (PDP)
- Lavage broncho-alvéolaire (LBA)
- Liquide pleural
- Aspiration trachéale
- Crachats (ECBC)

2.2. Services originaires des souches :

Tous les services ayant hospitalisé les patients suspects ou confirmés COVID- 19.

2.3. Critères d'inclusion :

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

- Patients hospitalisés pendant la période d'étude pour COVID confirmé ou suspect
- Et ayant bénéficié d'un prélèvement respiratoire

2.4. Critères d'exclusion :

Ils sont exclus tous les prélèvements non pulmonaires ainsi que les prélèvements pulmonaires pour la recherche des Mycobactéries.

2.5. Recueil des données :

Les données recueillies ont été regroupées dans un tableau Excel, pour chaque patient, nous avons noté :

- La date d'admission au Service de réanimation
- Le sexe/âge
- La nature de prélèvement réalisé
- La bactérie en cause avec son phénotype de résistance

2.6. Analyse des données :

L'ensemble des données a été réuni dans un tableau EXCEL. Les variables quantitatives sont décrites sous forme d'effectifs (fréquence) et de pourcentage correspondants (pourcentage).

3. Méthodes :

➤ Méthodes de prélèvement :

▪ Culture pour isolement:

Milieux : les milieux utilisés pour l'isolement sont :

- Gélose au sang + Optochine + Bacitracine : milieu nutritif, non sélectif pour une grande variété de bactéries à gram positifs et négatifs peu exigeantes.

Optochine est un disque d'antibiotique auquel Pneumocoque est sensible.

- Gélose au chocolat polyvitex : gélose au sang cuit, les hématies sont lysées et libèrent des facteurs de croissance (X et V) des Haemophilus.

- Milieu Sabouraud chloramphénicol : milieu sélectif des levures.
 - **Culture pour dénombrement** : Le milieu chocolat est ensemencé en étoile à l'aide de l'anse à calibre 10 μ l à partir d'une dilution au 1/10 (en cas de PDP) et 1/1000 (en cas de crachat) pour faciliter le comptage des colonies.
 - **Incubation** : l'incubation des milieux chocolats et sang se fait à l'étuve (atmosphère aérobie) 37°C (+/- 0.2°C) avec présence de 5 à 10% de CO₂, pendant (24 à 48 heures). Et pour milieu Sabouraud chloramphénicol l'incubation se fait à l'étuve 30°C (+/- 0.2°C), pendant (24 à 48 heures).
 - **Identification** :
 - L'aspect des colonies : à l'œil nu, on détermine l'aspect des colonies et les caractères morphologiques (la forme, la couleur, la taille, l'odeur ...) à partir des boîtes de pétrie.
 - Coloration de Gram : les colonies isolées sont colorées par le Gram si le résultat est :
 - ✓ Bacille Gram négatif : un test d'oxydase suivit d'un ensemencement d'une galerie classique (et/ou galeries automatisées BD. Phoenix)
 - ✓ Cocci Gram positif : un test de catalase est réalisé.
 - Galerie classique :
 - ✓ Milieu kliglerHajna : utilisation des sucres : Glucose et Lactose
 - ✓ Milieu Citrate-Simmons : utilisation du citrate comme source de carbone
 - ✓ Milieu eau peptonée : dégradation des protéines
 - ✓ Milieu clark et Lubs : détermination du type fermentaire
 - ✓ Milieu Mannitol-Mobilité-Nitrate
 - ✓ Milieu viande-foie : détermination du type respiratoire
 - ✓ Milieu Urée-Indole : recherche de l'uréase, l'indole et TDA
 - ✓ Recherche de l'ONPG-hydrolase

- Galerie BD-Phoenix (Procédés d'Identification) :

- **Antibiogramme :**

Chaque souche à identifier fait l'objet de deux types d'antibiogrammes :

- Antibiogramme classique en milieu gélosé (méthode de disque)
- En parallèle antibiogramme en milieu liquide automatisé « BD-Phoenix »

La préparation de l'inoculum, les dilutions, le choix des disques, leur disposition et les galeries automatisées se fait selon les recommandations du « CA-SFM 2014 » : comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

A. Méthodes manuelles : Méthode de la diffusion en milieu gélosé :

Une ou plusieurs boîte(s) selon les cas, contenant le milieu de Mueller-Hinton spécifiquement destiné à cette méthode, sont inoculées par inondation à l'aide de la suspension bactérienne préalablement calibrée.

Les disques imprégnés d'antibiotiques sont alors disposés à la surface de la gélose et l'antibiotique diffuse très rapidement de manière concentrique autour de chaque disque. Les boîtes peuvent alors être mises en incubation à 37°C dans les conditions requises (atmosphère ambiante, sous tension réduite en O₂, en anaérobiose...).

La lecture et l'interprétation peuvent s'effectuer dans un délai minimal de 16 à 18 heures. La lecture consiste à mesurer les diamètres d'inhibition de la culture autour de chaque disque soit manuellement (double décimètre ou pied à coulisse) soit automatiquement à l'aide d'un automate de lecture équipé d'un lecteur vidéo fixe.

Dans tous les cas l'ensemble des sensibilités/ résistances est saisi ou transmis sur un système informatique paramétré pour intégrer ces données.

B. Antibiogramme en milieu liquide (Méthodes automatiques) :

Le Phoenix[®] est l'automate d'analyse utilisé en routine au laboratoire, il permet l'identification du germe et l'établissement de l'antibiogramme par la détermination des CMI pour une large gamme d'antibiotiques



Figure 1. Automate BD-Phoenix / Photo prise au Laboratoire de Microbiologie du CHU Ibn Sina Rabat.



III. RESULTATS



1. Incidence :

Le nombre de malades hospitalisés durant la période de notre étude était de 1012 cas, avec 360 patients qui ont développé une pneumopathie associée.

L'incidence des pneumopathies était donc de : **35,64 %**.

2. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée :

2.1. Répartition selon la tranche d'âge

La moyenne d'âge de nos patients était de 58 ans, avec des extrêmes allant de 17 à 97ans.

La répartition du nombre des pneumopathies selon l'âge des patients, représenté par le tableau 1, a montré une prédominance des tranches d'âge de 60 à 70 ans et au delà de 70 ans; elles correspondaient respectivement à 90 et 113.

Tableau I: Répartition de la population selon la tranche d'âge

Âge	Nombre de PN	%
< 20 ans	12	3,34
20 à 30 ans	24	6,67
30 à 40 ans	25	6,94
40 à 50 ans	40	11,12
50 à 60 ans	56	15,55
60 à 70 ans	90	25
≥ 70 ans	113	31,38
Total	360	100



Figure 2: Répartition des cas de PN par tranche d'âge

2.2. Répartition selon le sexe

Dans notre étude, le nombre de PN était de 220 chez les hommes soit 61,12% contre 140 chez les femmes soit 38,88 % comme le montre le tableau 2. Le sexe ratio était donc de 1,5.

Tableau II: Répartition de la population étudiée selon le sexe

Sexe	Nombre de patients	%
Féminin	140	38,88
Masculin	220	61,12
Total	360	100

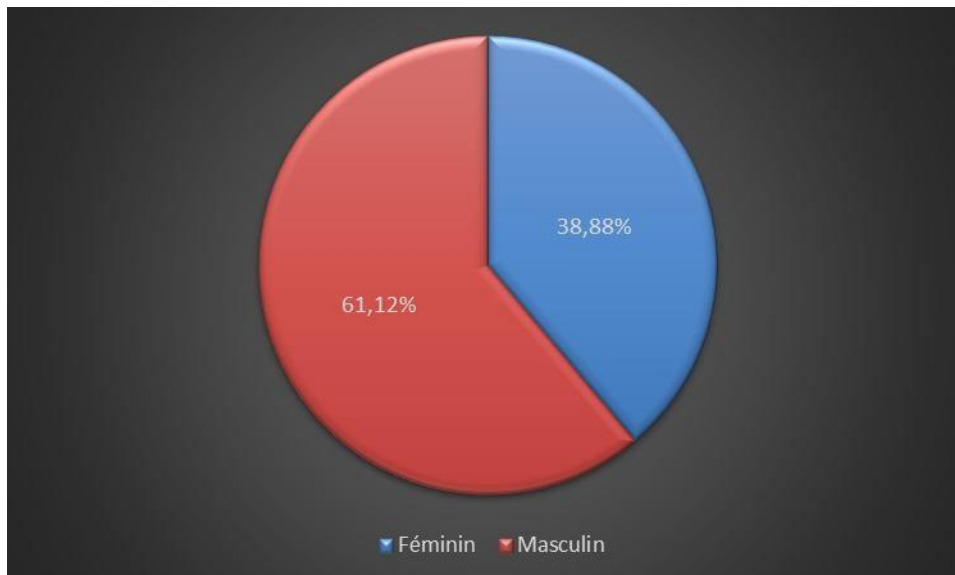


Figure 3: Répartition de la population étudiée selon le sexe.

Sexe : Sexe ratio : H/F= 1,5

3. Profil bactériologique des PN:

3.1. Répartition globale de la population étudiée :

3.1.1. Répartition selon la nature du prélèvement respiratoire

Dans notre étude, la majorité des prélèvements respiratoires des patients COVID-19 provenaient respectivement des crachats « ECBC » et des PDP avec des pourcentages de 46,28% et 39,88%.

Tableau III: Répartition des patients selon la nature du prélèvement respiratoire

Prélèvements	Nombre Total	Fréquence
Prélèvement Distal protégé « PDP »	193	39,88%
Aspiration trachéale « ASP »	06	1,23%
Liquide Pleural « LP »	56	11,58%
Liquide Broncho-alvéolaire « LBA »	05	1,03%
Crachats « ECBC »	224	46,28%
Total	484	100%

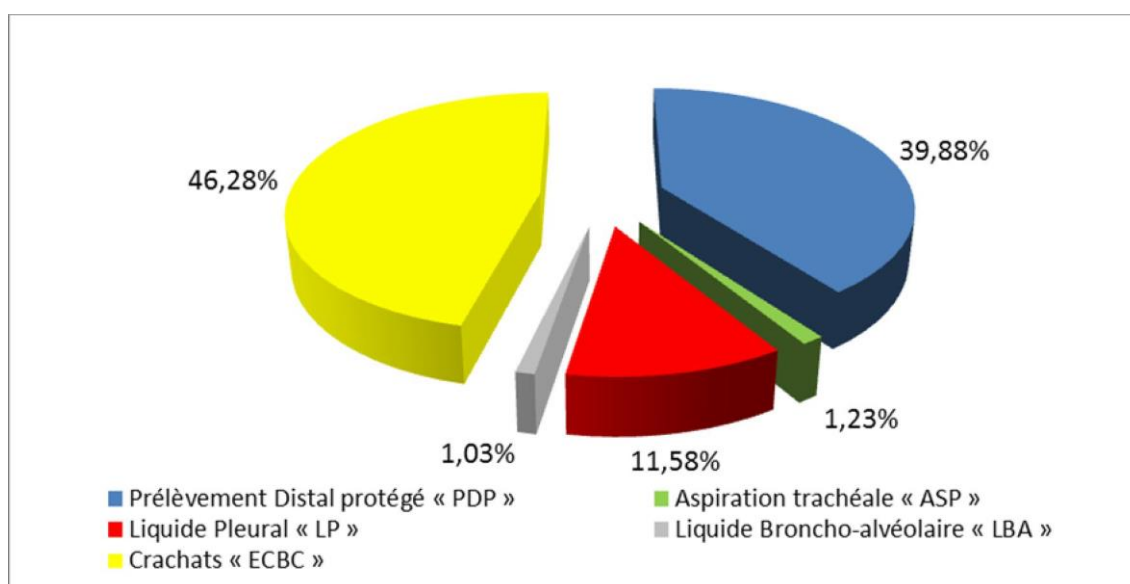


Figure 4: Répartition selon la nature du prélèvement respiratoire

3.2. Répartition des PN documentées bactériologiquement positives

3.2.1. Répartition selon le taux de positivité de la culture

Le nombre de cultures négatives (n=331) dans notre étude était supérieur à celui des cultures positives (n=153) soit 68,39% contre 31,61% respectivement.

Tableau IV: Répartition des PN selon le taux de positivité de la culture

Patient	Nombre	Fréquence
Culture positive	153	31,61%
Culture négative	331	68,39%
Total	484	100%

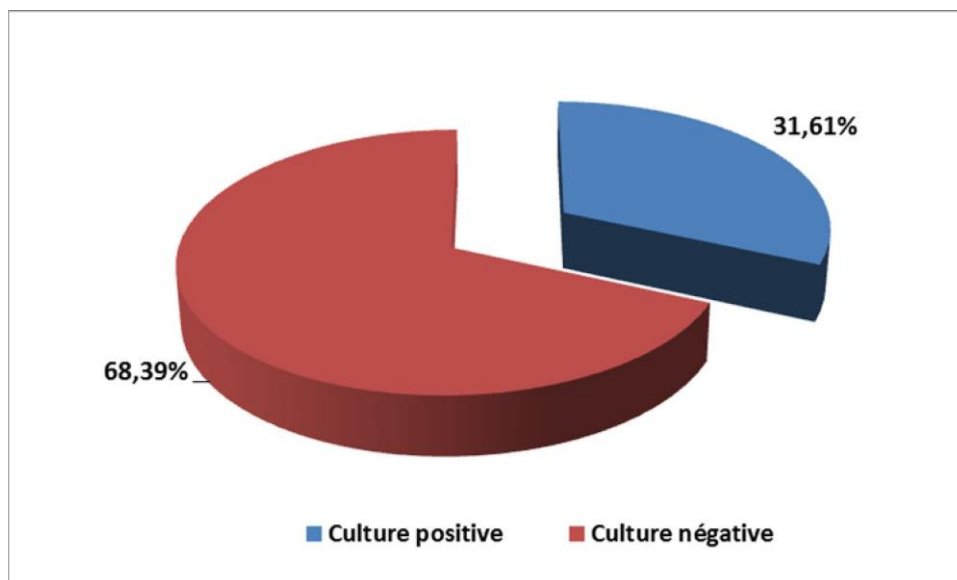


Figure 5: Répartition des PN selon le taux de positivité de la culture

3.2.2. Répartition selon le sexe

Dans notre étude, la majorité des patients ayant une pneumopathie associée étaient de sexe masculin (n= 393) avec une prédominance des cultures positives (n=99) soit 25,19% de l'ensemble des cultures étudiées chez les hommes, contre 54 cultures positives enregistrées chez la population féminine soit 59,34% des cultures étudiées chez les femmes.

Tableau V: Répartition des PN de culture positive selon le sexe

Nombre de cultures	Nombre de Cultures Positives	Incidence
Homme (n= 393)	99	25,19%
Femme (n= 91)	54	59,34%
Total (n = 484)	153	31,61%

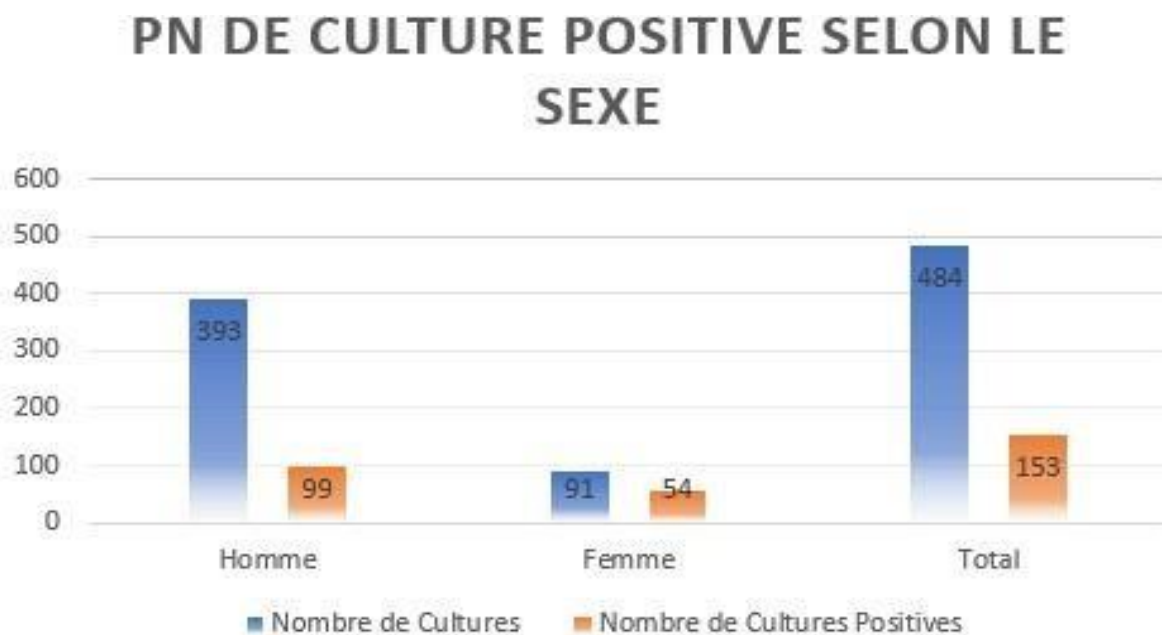


Figure 6: Répartition des PN de culture positive selon le sexe

3.2.3. Répartition selon la tranche d'âge

Les patients dont les tranches d'âge sont situées entre 60 à 70 ans et au-delà de 70 ans représentaient le plus de PN de culture positive parmi l'ensemble de la population étudiée. Le nombre de cultures positives était de 24 soit 26,66% de l'ensemble des cultures chez les patients situés entre 60 à 70 ans, et de 42 soit 37,16% chez les patients ≥ 70 ans.

Tableau VI: Répartition des PN de culture positive selon la tranche d'âge

Âge	Nombre de patients prélevés	Nombre de PN de culture positive	%
< 20 ans	12	3	25,00
20 à 30 ans	24	8	33,33
30 à 40 ans	25	5	20,00
40 à 50 ans	40	9	22,50
50 à 60 ans	56	15	26,78
60 à 70 ans	90	24	26,66
≥ 70 ans	113	42	37,16
Total	360	106	29,44

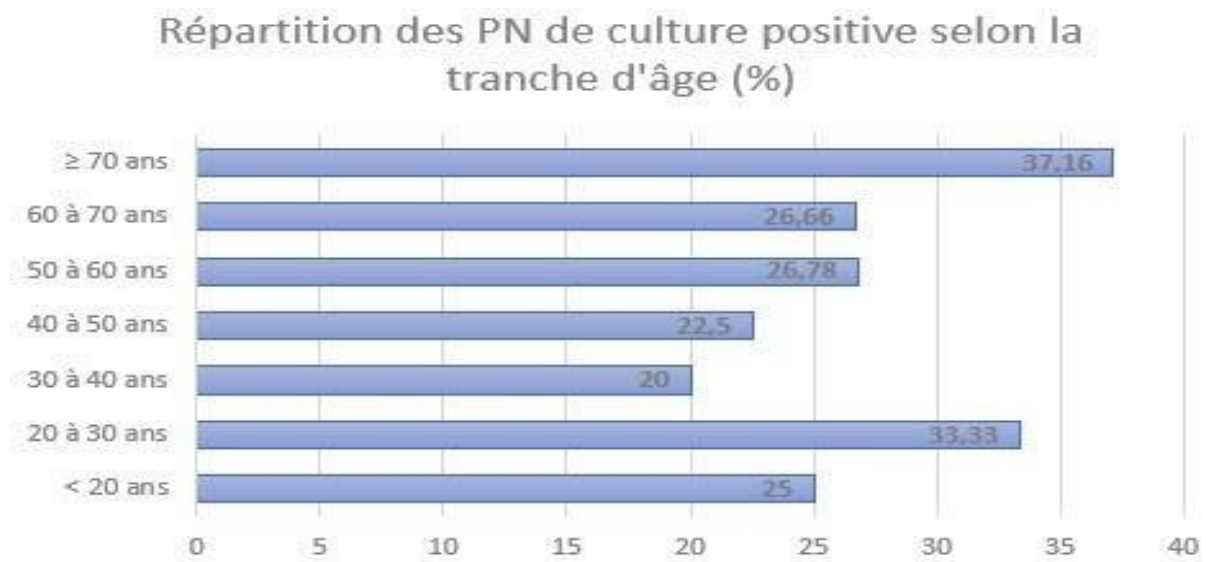


Figure 7: Répartition des PN de culture positive par tranche d'âge.

3.2.4. Répartition selon la nature du prélèvement :

Dans notre étude, les prélèvements respiratoires de type prélèvement distal protégé « PDP » enregistraient le plus de cultures positives de l'ensemble des pneumopathies (n=104) soit 53,88%, suivi des crachats « ECBC » (n= 43) soit 19,20%, et des aspirations trachéales « ASP » avec 4 cultures positives soit 66,66%.

Tableau VII: Répartition des PN de culture positive selon la nature de prélèvement.

Prélèvements	Nombre Total	Culture Positive	Fréquence
Prélèvement Distal protégé « PDP »	193	104	53,88%
Aspiration trachéale « ASP »	06	04	66,66%
Liquide Pleural « LP »	56	02	3,57%
Liquide Broncho-alvéolaire « LBA »	05	00	0,00%
Crachats « ECBC »	224	43	19,20%
Total	484	153	31,61%

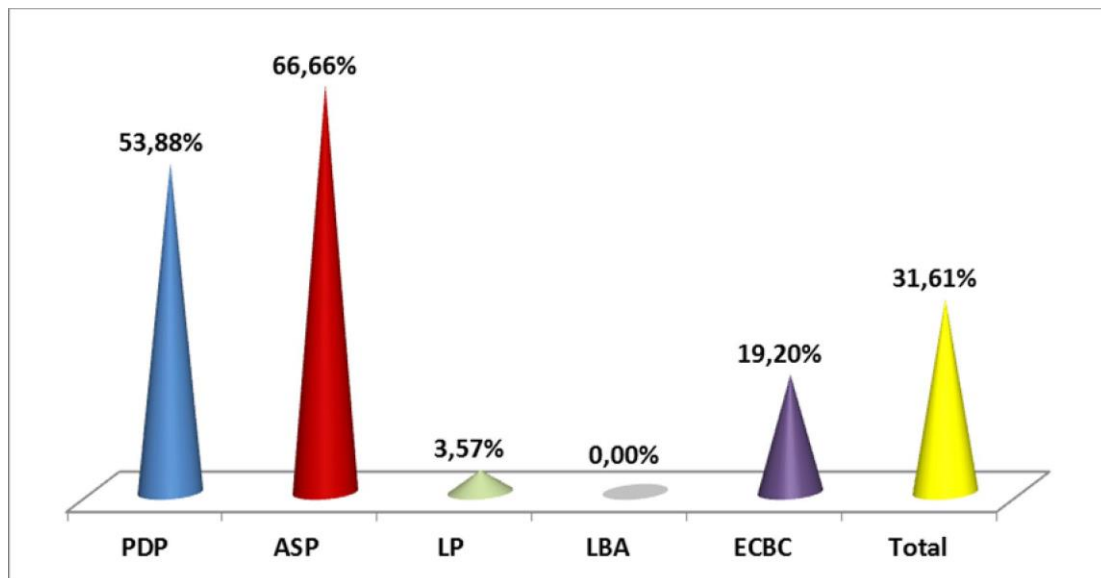


Figure 8: Répartition des PN de culture positive selon la nature du prélèvement

3.2.5. Répartition des PN nosocomiales selon les principales espèces bactériennes :

Dans notre étude, l'examen direct avec coloration de Gram a montré la présence de bacilles à Gram négatif (BGN) dans 125 prélèvements réalisés soit un taux de 73,10% (non fermentant =40,35% ; entérobactéries = 31,58% ; BGN exigent= 1,17%), les cocci à Gram positif (CGP) étaient présents dans 25 prélèvements soit 14,62% (Staphylocoque=9,94% ; Streptocoque=4,68%). Quant aux levures, nous les avons isolées dans 12,28% des cas.

Tableau VIII: Répartition des PN selon les espèces bactériennes isolées

		Espèces (n= 171)	N	%
BGN n= 125 73,10%	Entérobactéries n= 54 31,58%	<i>E. Coli</i>	5	2,92%
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	20,46%
		<i>Enterobacterspp</i>	7	4,10%
		<i>Citrobacter spp</i>	2	1,17%
		<i>Serratia marcescens</i>	1	0,59%
		<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,17%
		<i>Morganella morganii</i>	2	1,17%
	BGN non fermentant n= 69 40,35%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	11,69%
		<i>Acinetobacterbaumanii</i>	48	28,07%
		<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1	0,59%
BGN Exigent n= 02 (1,17%)	<i>Haemophilus influenzae</i>	2	1,17%	
CGP n=25 14,62%	Streptocoque n= 08 4,68%	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	2,92%
		<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0,59%
		<i>Enterococcus feacalis</i>	2	1,17%
	Staphylocoque n= 17 9,94%	<i>Staphylococcus aureus</i>	15	8,77%
		<i>Staphylocoque à coagulase Négative</i>	2	1,17%
Levures n= 21 12,28%	<i>Candida spp</i> n = 21 12,28%	<i>Candida albicans</i>	21	12,28%
Total			171	100%

Le nombre de germes isolés était de 171, répartis sur 17 espèces différentes. La répartition par familles a objectivé la prédominance des BGN non fermentant qui représentent 40,35% des isolats, suivis des entérobactéries (31,58%), puis des levures type *Candida spp* avec un taux de 12,28% (Figure 9).

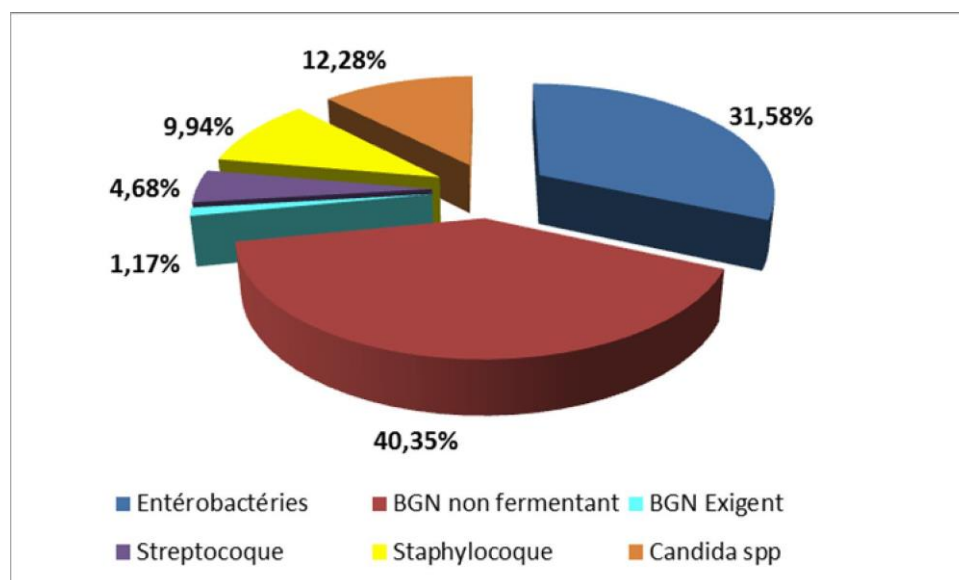


Figure 9: Répartition globale des bactéries isolées dans les infections pulmonaires

3.3. Répartition des souches bactériennes isolées dans les infections pulmonaires :

3.3.1. Entérobactéries :

3.3.1.1. Répartition selon l'espèce bactérienne :

Durant la période d'étude allant du 1er mars 2021 au 31 Juillet 2021, 54 entérobactéries ont été isolées, avec une prédominance de *Klebsiella pneumoniae* qui représentait 64,81% de l'ensemble (n= 35), suivie d'*Enterobacterspp* 12,96% (n= 7), suivie d'*E Coli* qui représentait 9,26% (n= 5), les autres entérobactéries constituaient 3,7% (Tableau IX).

Tableau IX: Répartition des entérobactéries selon l'espèce bactérienne isolée

Espèce	Nombre	Fréquence
<i>E. Coli</i>	05	9,26%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	64,81%
<i>Enterobacterspp</i>	07	12,96%
<i>Citrobacter spp</i>	02	3,70%
<i>Serratia marcescens</i>	01	1,85%
<i>Proteus mirabilis</i>	02	3,70%
<i>Morganella morganii</i>	02	3,70%
TOTAL	54	100%

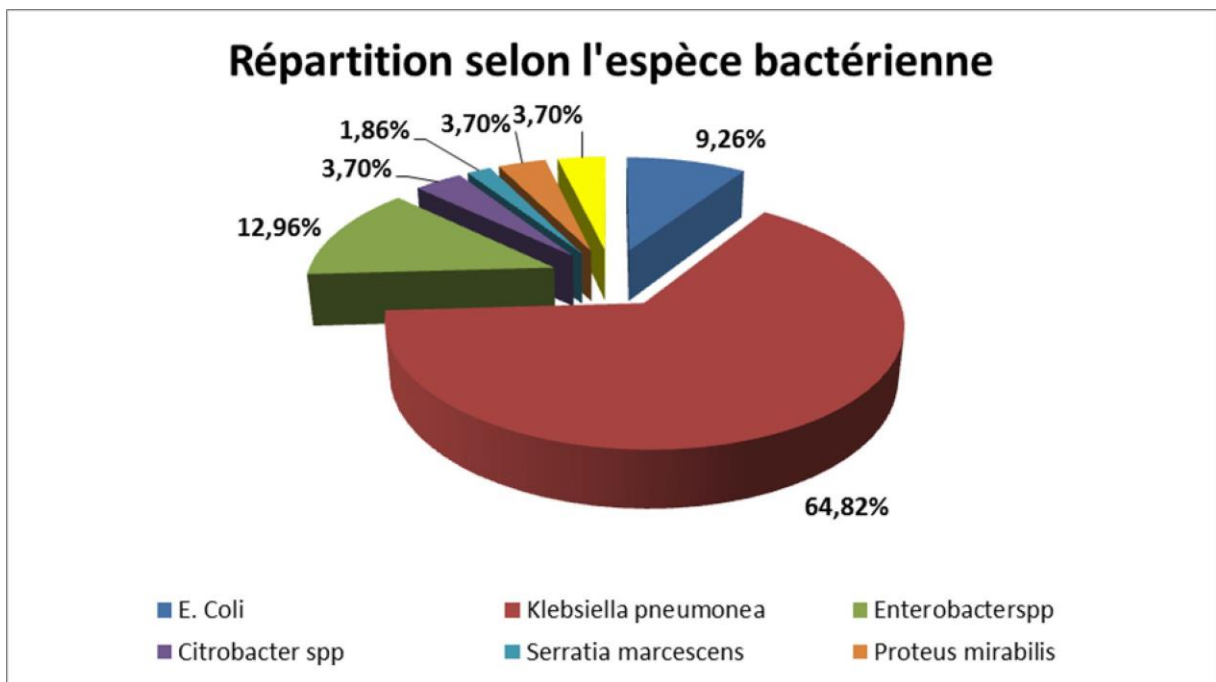


Figure 10: Répartition des entérobactéries selon l'espèce bactérienne

3.3.1.2. Répartition globale des BLSE isolées selon l'espèce bactérienne :

La répartition des EBLSE selon les espèces bactériennes a montré une prédominance de *Klebsiella pneumoniae* représentant 62,86 % soit 22 souches, suivies d'*E.Coli* avec 60% soit 3 souches, puis d'*Enterobacterspp* qui représentait 28,66 % soit 2 souches. Les autres souches bactériennes ne représentaient aucun phénotype BLSE (Tableau X) (Figure 11).

Tableau X: Répartition globale des BLSE isolées selon l'espèce bactérienne.

Entérobactéries	Nombre total	Phénotype BLSE	
		Nombre	%
<i>E. Coli</i>	05	03	60,00%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	22	62,86%
<i>Enterobacterspp</i>	07	02	28,66%
<i>Citrobacter spp</i>	02	00	0,00%
<i>Serratia marcescens</i>	01	00	0,00%
<i>Proteus mirabilis</i>	02	00	0,00%
<i>Morganella Morganii</i>	02	00	0,00%
TOTAL	54	27	50,00%

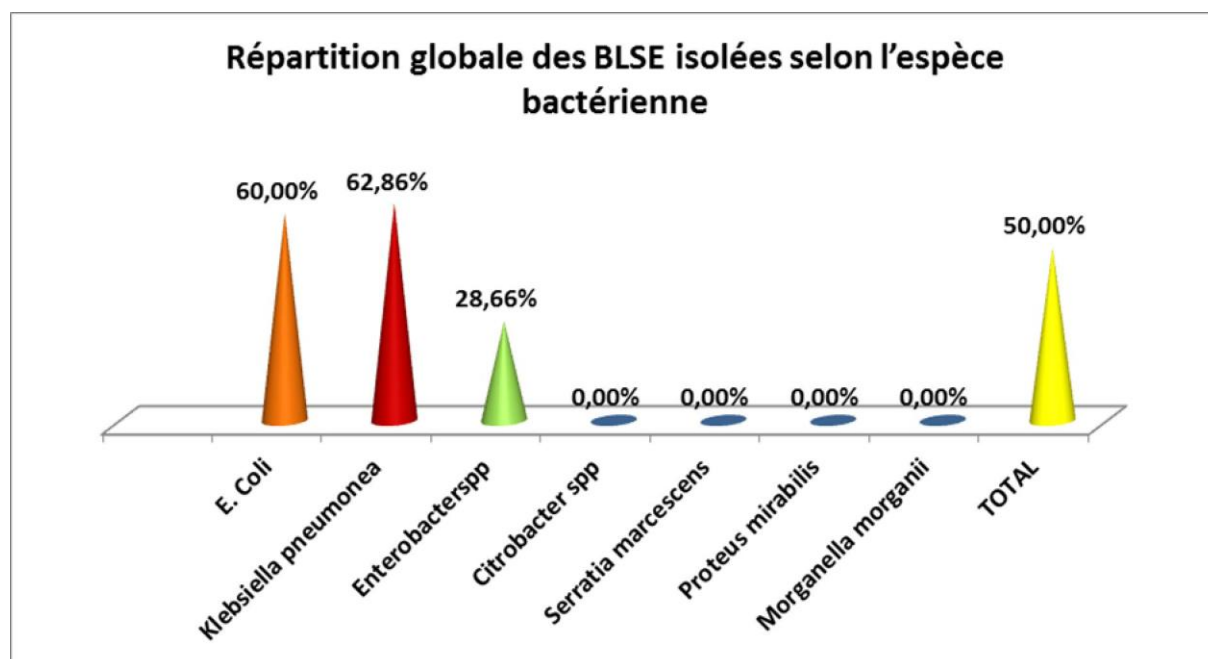


Figure 11: Répartition globale des BLSE isolées selon l'espèce bactérienne

3.3.1.3. Profil de résistance des entérobactéries BLSE aux antibiotiques :

100% (27 souches) des EBLSE isolées étaient résistantes à la ticarcilline, ticarcilline+Ac.clavulanique (TIM), pipéracilline, ceftriaxone, et à la ceftazidime, 92,6% à la ciprofloxacine (25 souches), 85,19% à la sulfaméthoxazol+ triméthoprime (23 souches) et 77,78% au Pipéracilline + Tazobactam (TZP) (21 souches).

100% de nos souches étaient sensibles à l'imipénème, fosfomycine, colistine, 81,48% étaient sensibles à l'amikacine (22 souches), 40,74% étaient sensibles à l'ertapénème (11 souches), et 38,89%(7 souches) des isolats étaient sensibles au nitrofurane (Tableau XI)

Tableau XI : Profil de résistance des Entérobactéries phénotype BLSE aux antibiotiques

Antibiotiques	Entérobactéries Phénotype BLSE (n= 27)				
	Sensible	%	Résistant	%	Non testé
Ticarcilline	00	0,00	27	100	00
Pipéracilline	00	0,00	27	100	00
TIM	00	0,00	27	100	00
TZP	06	22,22	21	77,78	00
Céftriaxone	00	0,00	27	100	00
Céftazidime	00	0,00	27	100	00
Ertapénème	11	40,74	16	59,26	00
Imipénème	27	100	00	00	00
Gentamicine	07	25,92	20	74,08	00
Amikacine	22	81,48	05	18,52	00
Ciprofloxacine	02	7,40	25	92,60	00
Sulfaméthoxazol + triméthoprime	04	14,81	23	85,19	00
Fosfomycine	19	100	00	00	08
Nitrofurane	07	38,89	11	61,11	09
Colistine	27	100	0	0	00

3.3.1.4. Répartition globale des Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes « ERC » isolées selon l'espèce bactérienne

La répartition des Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes « ERC » selon les espèces bactériennes a montré une prédominance de *Klebsiella pneumoniae* représentant 42,86 % soit 15 souches, suivies d'*Enterobacterspp* qui représentait 14,28 % soit 1 souche. Les autres souches bactériennes ne représentaient aucun phénotype ERC (Tableau XII) (Figure 12).

Tableau XII: Répartition globale des ERC isolées selon l'espèce bactérienne.

Entérobactéries	Nombre total	Phénotype ERC	
		Nombre	%
<i>E. Coli</i>	05	00	0,00%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	15	42,86%
<i>Enterobacterspp</i>	07	01	14,28%
<i>Citrobacter spp</i>	02	00	0,00%
<i>Serratia marcescens</i>	01	00	0,00%
<i>Proteus mirabilis</i>	02	00	0,00%
<i>Morganella Morganii</i>	02	00	0,00%
TOTAL	54	16	29,62%

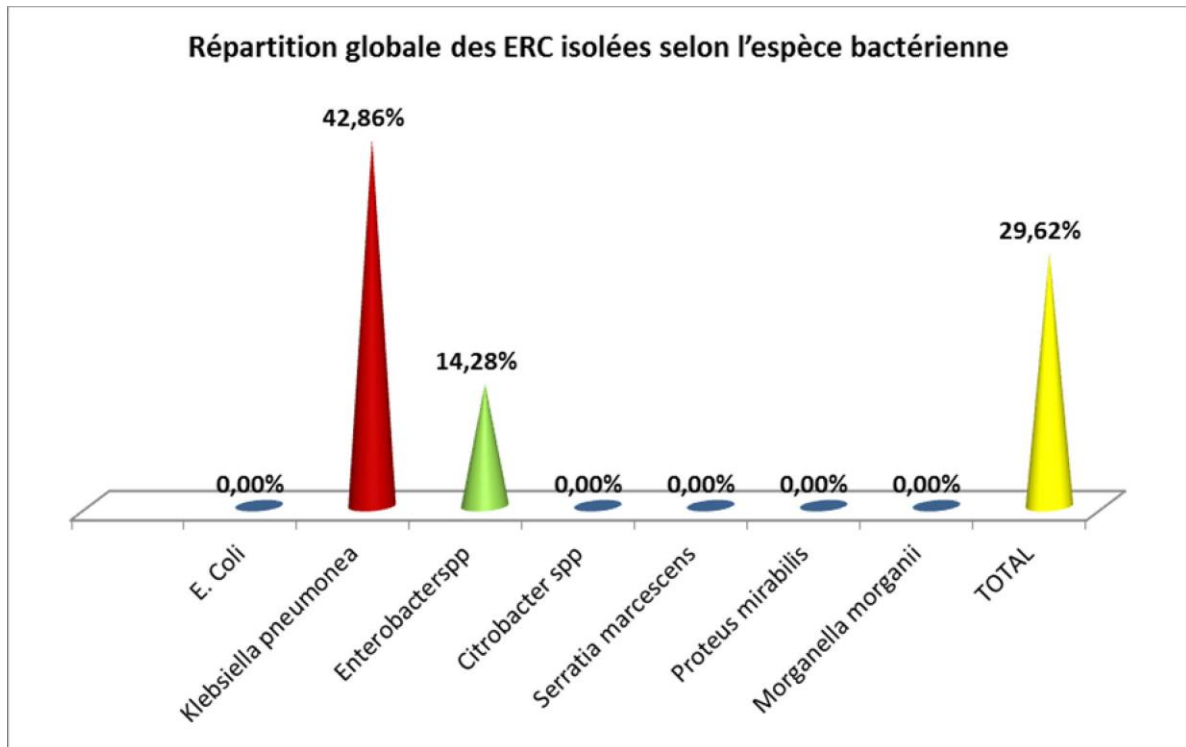


Figure 12: Répartition globale des ERC isolées selon l'espèce bactérienne

3.3.1.5. Profil de résistance des entérobactéries ERC aux antibiotiques :

100% (16 souches) des Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes « ERC » isolées étaient résistantes à la ticarcilline, ticarcilline+Ac.clavulanique (TIM), pipéracilline, pipéracilline + Tazobactam (TZP), Ertapénème, ceftriaxone et à la ceftazidime, 93,75% à la gentamicine et la ciprofloxacine (15 souches), 75% à la sulfaméthoxazol+ triméthoprimé(12 souches), 81,25% à l'imipénème (13 souches), et 31,25% à l'amikacine(5 souches).

100% de nos souches étaient sensibles à la colistine, 68,75% étaient sensibles à l'amikacine (11 souches), 18,75% étaient sensibles à l'imipénème (3 souches), 25%(4 souches) des isolats étaient sensibles au sulfaméthoxazol+triméthoprimé, 75%(9 souches) et 25%(3 souches) au fosfomycine et au nitrofurane respectivement, et 6,25% étaient sensibles a la gentamicine et la ciprofloxacine(1 souche).

Tableau XIII: Profil de résistance des Entérobactéries phénotype ERC aux antibiotiques

Antibiotiques	Entérobactéries Phénotype ERC (n= 16)				
	Sensible	%	Résistant	%	Non testé
Ticarcilline	00	0,00	16	100	00
Pipéracilline	00	0,00	16	100	00
TIM	00	0,00	16	100	00
TZP	00	0,00	16	100	00
Céftriaxone	00	0,00	16	100	00
Céftazidime	00	0,00	16	100	00
Ertapénème	00	0,00	16	100	00
Imipénème	03	18,75	13	81,25	00
Gentamicine	01	6,25	15	93,75	00
Amikacine	11	68,75	05	31,25	00
Ciprofloxacine	01	6,25	15	93,75	00
Sulfaméthoxazol + trimétoprime	04	25	12	75	00
Fosfomycine	09	75	03	25	04
Nitrofurane	03	25	09	75	04
Colistine	16	100	00	00	00

3.3.2. Les non fermentant :

3.3.2.1. Répartition selon les espèces bactériennes :

La répartition des BGN non fermentant (n=69) selon les espèces bactériennes a montré une prédominance d'*Acinetobacter baumannii* représentant 69,56 % de l'ensemble soit 48 souches, suivi de *Pseudomonas aeruginosa* avec 28,98% soit 20 souches, puis du *Chryseobacterium indologenes* qui n'est représenté que par une seule souche soit 4,46 %. (Tableau XIV) (Figure 13).

Tableau XIV: Répartition des non fermentant selon l'espèce bactérienne

Espèce	Nombre	Fréquence
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	28,98%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	48	69,56%
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	01	4,46%
TOTAL	69	100%

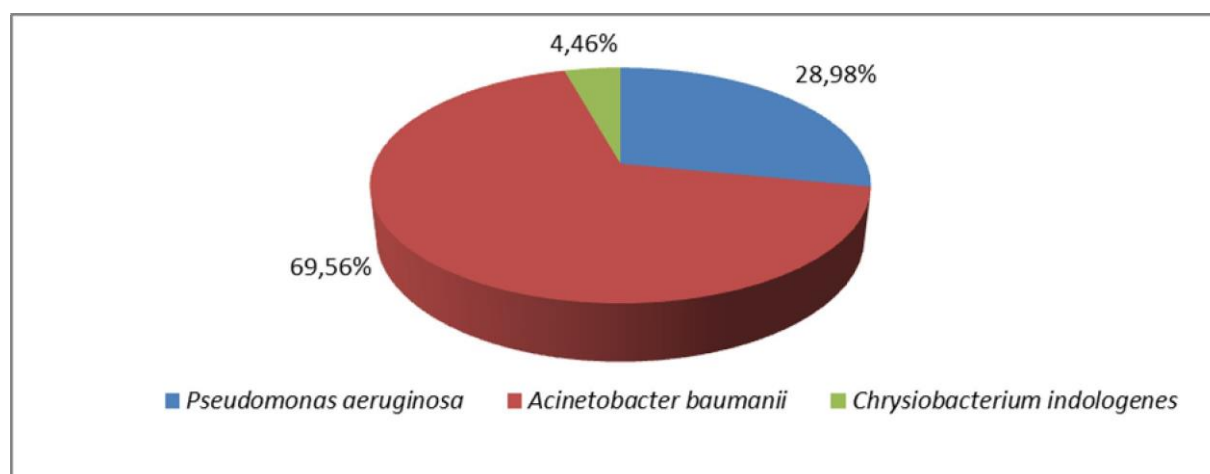


Figure 13: Répartition des non fermentant selon l'espèce bactérienne

3.3.2.2. Etude de la sensibilité aux antibiotiques :

Les isolats d'*Acinetobacter baumannii* (n=48) ont manifesté une résistance accrue à la majorité des antibiotiques testés. Le taux d'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'amikacine était de 97,92%. Le seul antibiotique actif sur ces isolats était la Colistine (Tableau XV).

Les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* (n=20) ont exprimé un taux de résistance de 30% pour le céfepime, l'imipénème, le méropénème et la ciprofloxacine, une résistance de 25% a été enregistrée pour la ceftazidime (PARC).

Le taux de résistance le plus élevé était enregistré vis-à-vis de la ticarcilline et l'association ticarcilline+Ac.clavulanique (TIM) (60%). Nos souches étaient plus sensibles à la fosfomycine (85% de souches sensibles), à l'amikacine, gentamicine, pipéracilline, et pipéracilline + Tazobactam (TZP) (80 % de souches sensibles) (Tableau XV).

Tableau XV: Profil de résistance des souches de *P. aeruginosa* et *A. baumannii* aux antibiotiques

Antibiotiques	<i>A. baumannii</i> (n= 48)		<i>P. aeruginosa</i> (n= 20)	
	Résistant	%	Résistant	%
Ticarcilline	48	100	12	60,00
TIM	48	100	12	60,00
Pipéracilline	48	100	04	20,00
TZP	48	100	04	20,00
Céfepime	48	100	06	30,00
Céftazidime	48	100	05	25,00
Imipénème	48	100	06	30,00
Méropénème	48	100	06	30,00
Fosfomycine	RN	-	03	15,00
SXT	48	100	RN	-
Ciprofloxacine	48	100	06	30,00
Gentamicine	48	100	04	20,00
Amikacine	47	97,92	04	20,00
Colistine	0	0	0	0

3.3.2.3. Profil de résistance du *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques :

Le taux de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) était de 20%. Le sulfaméthoxazol+triméthoprime, la tobramicine, la kanamicine présentaient une bonne activité sur les isolats de *Staphylococcus aureus* (Tableau XVI). Aucune souche n'a été résistante à la fosfomycine, la vancomycine, la teicoplanine, la ciprofloxacine, la gentamicine, et la pristinamycine. Tous les isolats étaient résistants à la pénicilline G.

Tableau XVI: Profil de résistance du *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques

Antibiotiques	<i>Staphylococcus aureus</i> (n= 15)				
	Sensible	%	Résistant	%	Non testé
Pénicilline G	00	0,00	15	100,00	00
Oxacilline	12	80,00	03	20,00	00
Céfoxitine	12	80,00	03	20,00	00
Gentamicine	15	100,00	00	0,00	00
Tobramicine	14	93,34	01	6,66	00
Kanamicine	14	93,34	01	6,66	00
Erythromycine	07	50,00	07	50,00	01
Lincomycine	12	80,00	03	20,00	00
Pristinamycine	15	100,00	00	0,00	00
Ciprofloxacine	15	100,00	00	0,00	00
Sulfaméthoxazol + triméthoprime	14	93,34	01	6,66	00
Fosfomycine	15	100,00	00	0,00	00
Acide fusidique	12	80,00	03	20,00	00
Vancomycine	15	100,00	00	0,00	00
Teicoplanine	15	100,00	00	0,00	00

3.3.2.4. Etude de la sensibilité aux antibiotiques :

Le taux de Pneumocoque (n=5) résistant à l'érythromycine était de 40%. Aucune souche n'était résistante au reste des antibiotiques.

Les 2 isolats d' *Haemophilus influenzae* étaient sensibles au panel d'antibiotiques testés.

Tableau XVII: Etude de la sensibilité du *Streptococcus pneumoniae* et de l' *Haemophilus influenzae* aux antibiotiques

Antibiotique	<i>Pneumocoque</i> (n = 05)		<i>Haemophilus influenzae</i> (n= 02)	
	Résistant	Fréquence	Résistant	Fréquence
Pénicilline G	00	0%	-	-
Ampicilline	00	0%	00	0%
Céftriaxone	00	0%	00	0%
Erythromycine	02	40%	00	0%
Chloramphénicol	00	0%	00	0%
Tétracycline	00	0%	00	0%
Ciprofloxacine	00	0%	00	0%

IV. DISCUSSION



PARTIE THEORIQUE

1. Généralités COVID-19:

1.1. Epidémiologie :

- **Distribution mondiale :**

Depuis le 8 Décembre 2019, un nouveau virus provoquant des infections respiratoires sévères d'étiologie inconnue a émergé en Chine, à Wuhan, septième ville la plus importante avec 11 millions d'habitants, dans la province d'Hubei [17] . La plupart des patients travaillaient ou vivaient autour du marché de fruits de mer de Huanan (Sur les 99 patients atteints de pneumonie, 49% avaient des antécédents d'exposition au marché) [18]. Le marché, source d'épidémie, est alors fermé le 1er janvier 2020 pour des raisons sanitaires [19].

Le 7 janvier 2020, une nouvelle souche de la famille des coronaviridae a été identifiée par le Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies (CDC) à partir des prélèvements respiratoires des patients, et a ensuite été nommée 2019-nCoV par l'OMS [20]. Afin de juguler l'épidémie, le gouvernement chinois a mis en quarantaine plus de 50 millions de personnes au cours des mois de janvier et de février, les restrictions de déplacement à Wuhan avaient été émises, notamment en annulant les vols, les trains et en suspendant les autobus, les métros et les traversiers. Après deux mois, les activités économiques ont progressivement repris à travers le pays, à l'exception de la province de Hubei, l'épicentre de l'épidémie (plus de 68 391 cas confirmés). Le 15 février 2020, un rapport de l'OMS a rapporté que la barre des 50 000 cas de COVID-19 a été franchie en Chine.

L'incidence du virus a très vite explosé, d'abord dans la région de Wuhan, puis dans les autres régions de Chine et d'autres pays de l'Asie du Sud-est. La première apparition de symptômes à l'extérieur de la Chine a eu lieu en Thaïlande le 13 janvier, soit moins de deux semaines après le début de l'épidémie. La Corée du Sud était considérée comme la plus touchée par la COVID-19 sur le continent asiatique. Près de 11 815 841 cas ont été confirmés et 14 899 décès causés par le virus ont été signalés. Selon les autorités sud-coréennes, une femme de nationalité chinoise résidente à Wuhan aurait importé le virus en Corée du Sud le 19 janvier 2020. Au Japon, le bateau de croisière Diamond Princess a été accosté à Yokohama, du 4 février au 25 mars, après que des cas de COVID-19 eurent été détectés chez les passagers. Près de 712 cas de COVID-19 ont été répertoriés sur le bateau, 13 passagers en

sont décédés.

Le 24 janvier, l'Europe identifie trois premiers cas. Il s'agit de trois Français ayant séjourné à Wuhan. C'est également en France qu'est survenu le premier décès hors-Asie, le 15 février. Le pays comptait plus de 25 803 173 cas confirmés, dont 143 307 décès. Depuis, le virus s'est propagé dans une majorité des pays du continent européen, dont l'Italie, qui a recensé 14 642 354 cas, dont 159 383 morts. Une quarantaine qui n'affectait initialement que le nord de l'Italie, a été étendue sur tout son territoire après que le nombre de cas ait bondi au début du mois de mars.

L'Espagne elle, a recensé 11 508 309 cas d'infection au coronavirus et 102 218 décès. Tout juste derrière l'Italie, l'Espagne est le pays européen qui compte le plus de personnes infectées et le plus de décès causés par la COVID-19. Plus de 21 394 747 cas ont été déclarés en Allemagne et 129 708 morts ont été rapportés.

Le premier cas identifié en Amérique du Nord remontait au 22 janvier, aux États-Unis. En date du 30 mars 2020, la ville de New York rassemblait à elle seule environ 40% de l'ensemble des cas aux États-Unis [\[21\]](#).

En Afrique, le premier cas du nouveau coronavirus a été enregistré le 15 février 2020 en Egypte, deux mois après qu'il soit identifié pour la première fois en Chine [\[22\]](#).

L'Afrique comptait 1 453 454 cas déclarés COVID-19 au 27 septembre 2020, soit 4,4% des cas mondiaux, alors qu'elle abrite le sixième de la population du globe. Le virus a déjà coûté la vie à plus de 35 000 personnes sur le continent. Les pays les plus touchés par la pandémie sont l'Afrique du Sud (669 498 cas et 16 376 décès), l'Égypte (102 736 cas et 5 869 décès), le Maroc (115 241 cas et 2 041 décès) et l'Éthiopie (72 700 cas et 1 165 décès)[\[23\]](#).

- **Situation au Maroc :**

Au Maroc, le 1er cas de COVID-19 a été enregistré le 02 mars 2020 chez un marocain en provenance d'Italie, le premier cas de transmission locale a été enregistré le 13 mars 2020, chez la conjointe d'un cas importé [\[24\]](#). Un total de 638 cas a été enregistré entre le 02/03/2020 et le 31/03/2020, dont 24,9% de cas importés. Dès lors des mesures très restrictives ont été rapidement adoptées grâce à la capitalisation des leçons issues de l'expérience internationale de lutte contre le virus afin d'endiguer sa propagation sur le

territoire. L'épidémie s'est répandue d'abord lentement pour atteindre 21.387 cas fin juillet [25]. Le 24 août, le nombre total cumulé de cas a atteint 53 254 dont 920 décès. Bien que peu touché au départ, les autorités ont opté tôt pour le confinement de la population, la fermeture des frontières aériennes, maritimes et terrestres et l'annulation de toutes manifestations politique, religieuse, culturelle et sociale[26], comme le montre la figure ci-dessous[27] :

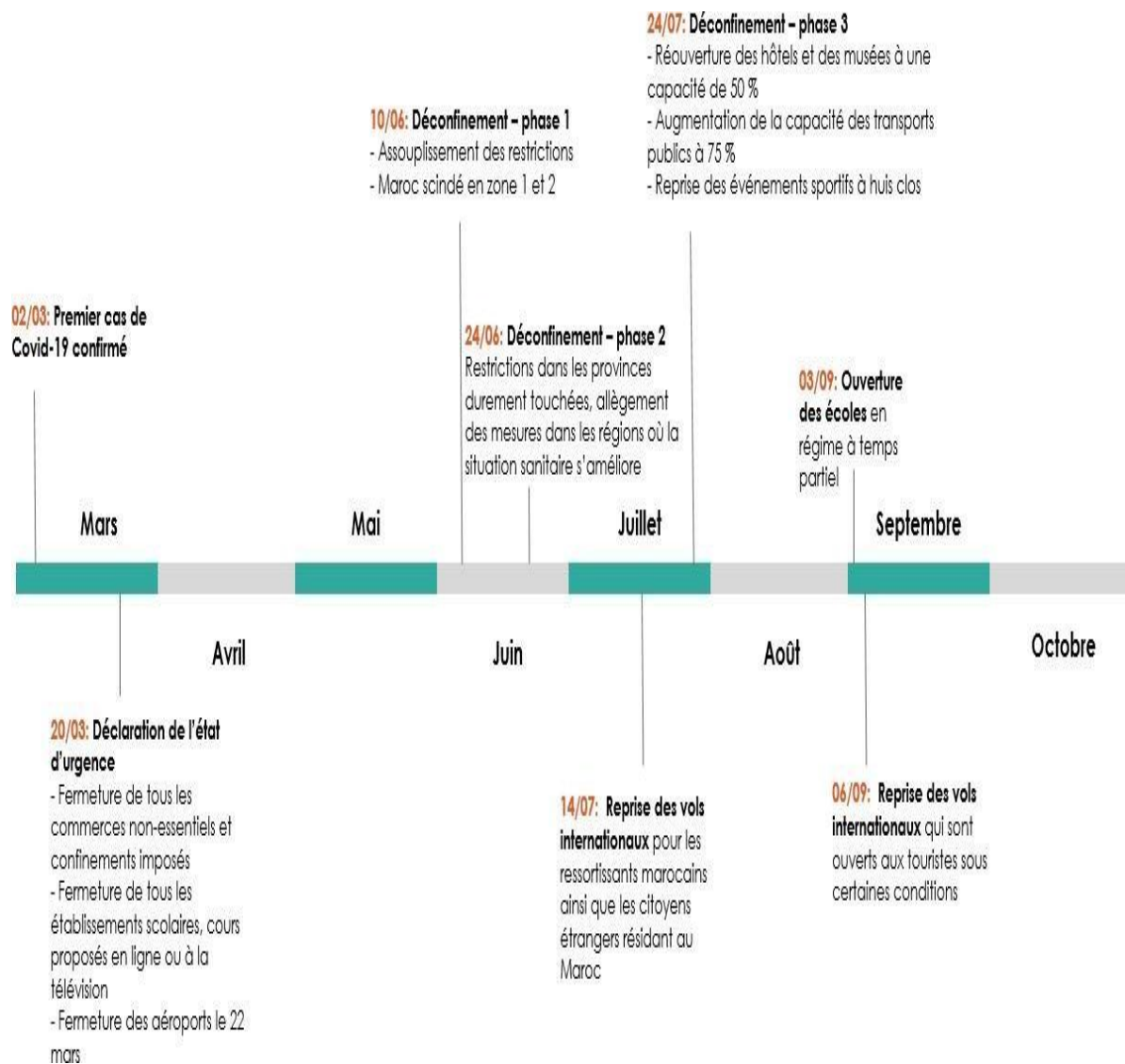


Figure 14: Chronologie des mesures liées à la COVID-19 prises par les autorités marocaines

La pandémie a suivi une tendance contrôlée pendant le confinement. Durant cette période, le taux de mortalité moyen s'est élevé à 4 %, comme le montre la figure 3 ci-dessous :

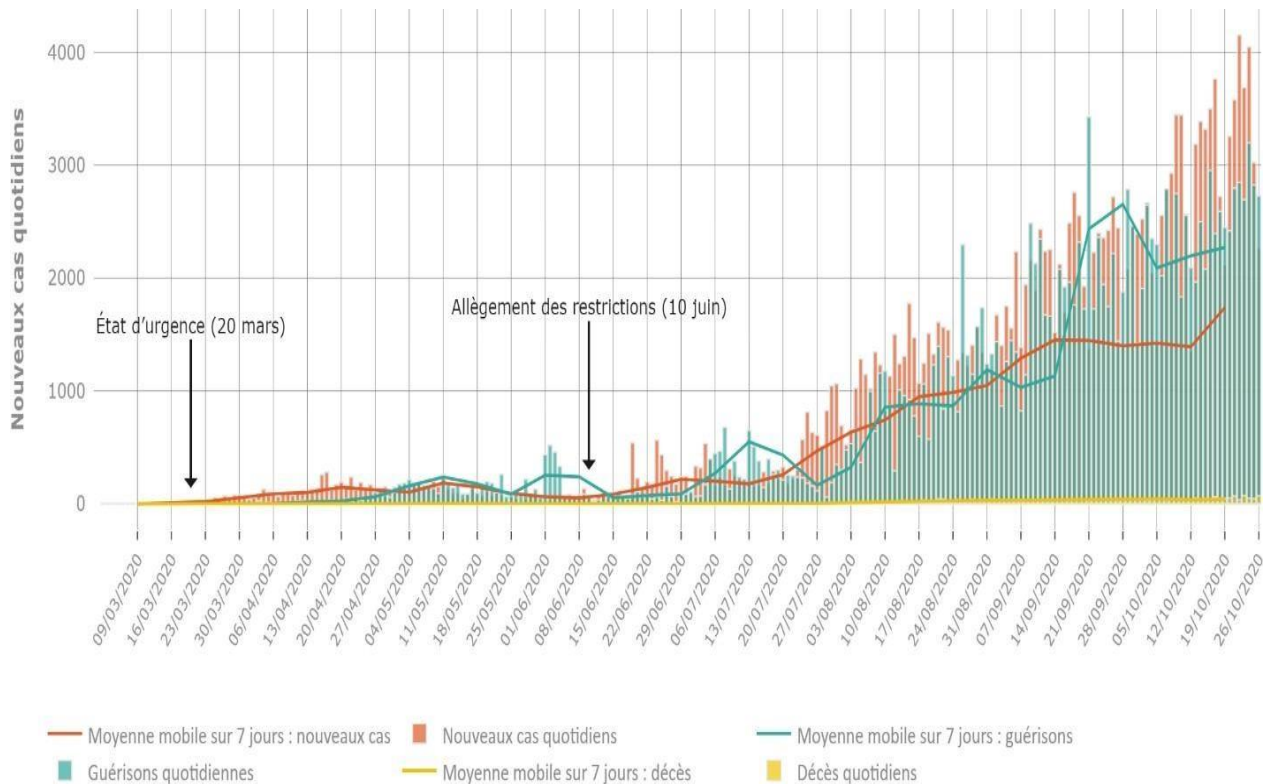


Figure 15: Évolution des cas déclarés de COVID-19, des guérisons et des décès au Maroc
(Source : Ministère de la Santé)

Au terme de trois mois de confinement strict, l'évolution encourageante des indicateurs épidémiologiques a permis un assouplissement progressif des mesures de restriction. Alors que de nombreux pays procédaient à la réouverture de leur économie, le Maroc s'en est tenu à une politique plus prudente et n'a rouvert que partiellement certaines zones géographiques à partir du 10 juin 2020[28].

L'objectif était de permettre une reprise de l'activité économique, après 80 jours de confinement strict. Dans ce cadre, les provinces et régions du Royaume ont été divisées en deux zones, selon les critères fixés par les autorités sanitaires.

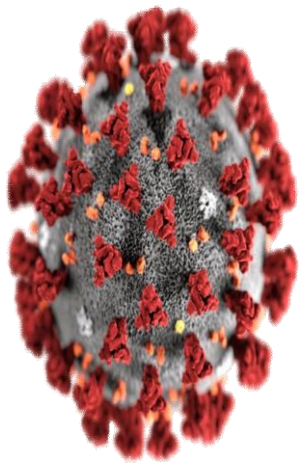
Ces deux zones bénéficiaient de mesures d'assouplissement des restrictions. La zone 2, qui représentait 87% des cas confirmés depuis le début de la pandémie, a été de fait moins favorisée en termes d'allègement. Mais cette cartographie n'était pas figée, une province ou préfecture pouvait basculer d'une zone à l'autre selon l'évolution de sa situation épidémiologique. Les autorités avaient, dans ce cadre, promis de procéder à une évaluation hebdomadaire, à l'issue de laquelle elles pourraient reclasser les préfectures et provinces, soit dans la zone 1 au lieu de la zone 2, ou bien inversement, mais aussi favoriser un plus grand assouplissement des mesures de confinement sanitaire et donc la levée des restrictions sur bon nombre de services et d'activités[29].

Selon le ministère de la Santé marocain, le nombre d'infections enregistrées la veille de l'assouplissement des mesures de confinement était estimé à 8 437 cas confirmés, dont 210 décès. Le taux de mortalité a atteint 2,5% et le nombre de guérisons a continué à s'améliorer, atteignant 89 % des cas contaminés. Néanmoins, après le déconfinement, l'apparition de plusieurs clusters industriels et familiaux a été associée à un taux d'incidence plus élevé, et s'est traduite par une augmentation du nombre de cas cumulés depuis le début de la crise. De fait, la capacité à tester la population s'est renforcée à partir de la mi-mai, et une application mobile appelée « Wiqaytna » destinée à faciliter le traçage des cas contacts a été lancée en juin. Celle-ci permet aux citoyens de recevoir des notifications en cas d'exposition à des personnes atteintes de la COVID-19[30].

Jusqu'au 03 Avril 2022, le Maroc a enregistré **1 163 526** cas confirmés dont **16 060** décès[31].

1.2. Caractères virologiques :

1.2.1. Classification et taxonomie [32]:

<u>Ordre</u> : <i>Nidovirales</i>	<p><u>Coronavirus humains (HCoV)</u></p> 
<u>Sous ordre</u> : <i>Cornidovirineae</i>	
<u>Famille</u> : <i>Coronaviridae</i>	
<u>Sous-famille</u> : <i>Orthocoronavirinae</i>	
<u>Genre</u> : <i>Betacoronavirus</i>	
<u>Sous genre</u> : <i>Sarbecovirus</i>	
<u>Espèce</u> : <i>SARS-CoV-2</i>	
<u>Génome</u> : Brin monocaténaire d'acide ribonucléique(ARN), linéaire et non segmenté, de polarité positive ; 27 à 32 kb, codant pour 7 à 10 protéines.	<u>Taille</u> : 80 à 200 nm

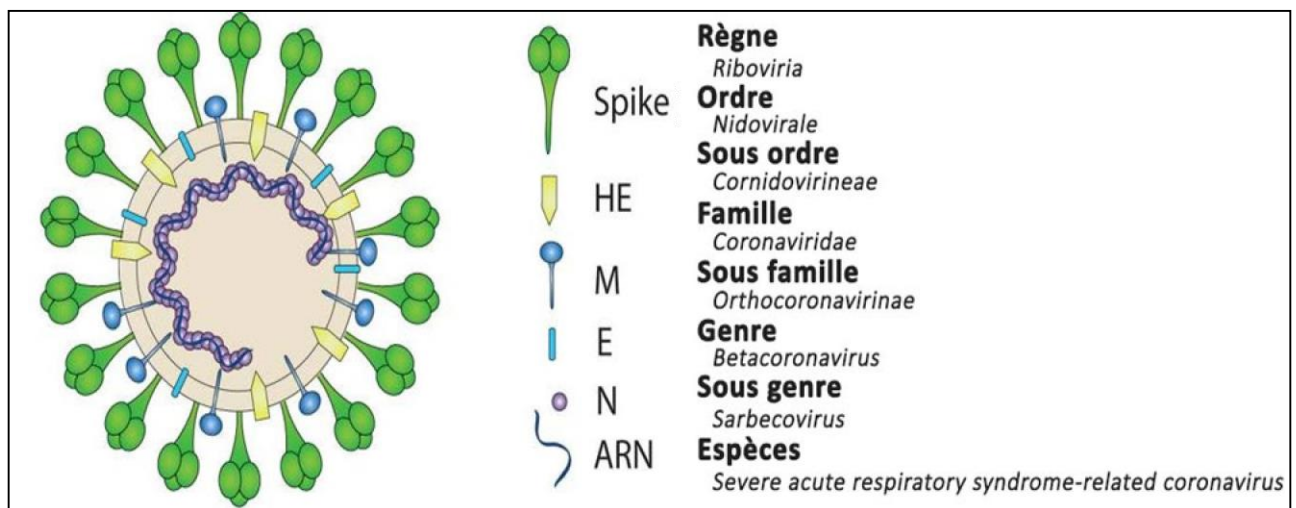


Figure 16:Taxonomie de l'ordre des Nidovirales

1.2.2. Structure du virus :

Les coronavirus sont des virus enveloppés, à ARN simple brin positif, c'est-à-dire que lorsque le génome est libéré dans le cytoplasme de la cellule infectée par le virus, il peut être, en grande partie directement traduit en ARN messager (ARNm) par la machinerie de traduction de la cellule infectée [33]. Ils infectent une grande variété d'espèces et sont divisés en quatre genres : α , β , γ et δ en fonction de leur structure génomique :

- **Les α et β coronavirus** qui affectent les mammifères et l'homme en particulier. Les virus α sont responsables de pathologies respiratoires et intestinales généralement bénignes chez l'enfant en particulier. Ils se sont adaptés à l'homme depuis longtemps. Parmi les α coronavirus, il y a le NL63-CoV, à titre d'exemple, qui est un virus saisonnier causant des pathologies bénignes. Les virus β mènent à des différents types de pathologies : soit des pathologies bénignes comme celles provoquées par les virus saisonniers HKU1 et OC43-Cov, soit des pathologies sévères comme le SRAS de 2003 et le MERS de 2012 et maintenant le SARS-CoV-2

- **Les γ coronavirus** qui infectent les oiseaux

- **Les δ coronavirus** qui affectent les oiseaux et les mammifères

Le nom coronavirus (corona= halo ou couronne en latin) provient de l'aspect en couronne des spicules formées par la protéine S à la surface de l'enveloppe virale, comme le montre la figure :

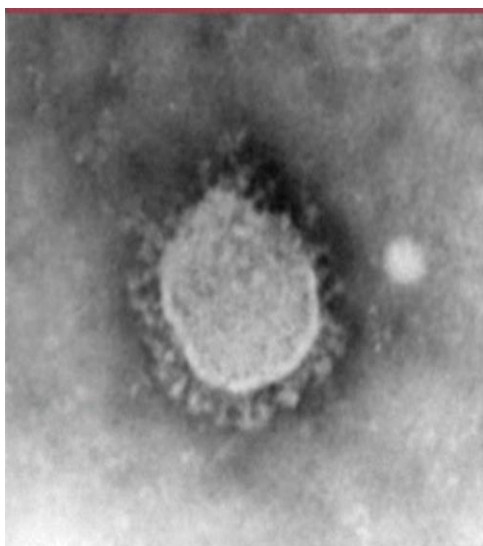


Figure 17: Aspect d'un coronavirus en microscopie électronique (Photo : Pierre Lebon).

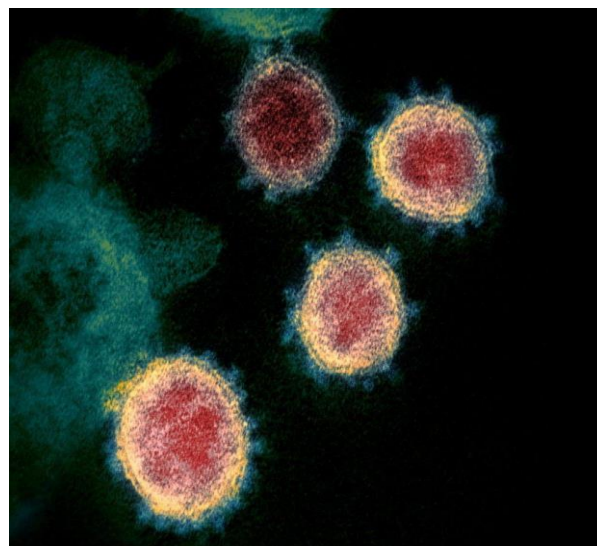


Figure 18: Image prise au microscope électronique montrant le SRAS- CoV 2 (en jaune) isolé d'un patient émergent de la surface des cellules (rose /bleu) cultivées au laboratoire

Les virions des coronavirus sont grossièrement sphériques, avec un diamètre allant de 80 à 200 nm. Ce sont des virus enveloppés par une double couche lipidique dérivant de la membrane de la cellule-hôte suite au mécanisme de bourgeonnement. Ils possèdent un génome d'environ 30 000 nucléotides, ce qui est exceptionnellement long pour un virus à ARN (comparativement, le virus du sida (VIH) ne comporte que 10 000 nucléotides, et celui d'Ebola 19 000), ce qui est probablement dû au fait qu'ils disposent d'un système de correction d'erreurs de réplication extrêmement performant dans le monde des virus à ARN [34].

Le virion de SARS-CoV-2 comporte de l'intérieur de la particule vers l'extérieur :

- I. **Le génome** constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, directement traduisible en protéines, d'environ 30 kb qui code pour 7 à 10 protéines.
- II. Entouré d'une capsidie de type hélicoïdal formée d'**une protéine N** : C'est une phosphonucléoprotéine d'une masse moléculaire de 50 à 60 kDa, elle est la plus abondante dans les cellules infectées. C'est la protéine la plus conservée chez les

coronavirus. Son rôle premier est d'interagir avec l'ARN viral pour former la nucléocapside. Le domaine de liaison à l'ARN, situé au centre de la protéine, est un des trois domaines structuraux conservés de la protéine N. Elle peut être impliquée aussi dans le mécanisme de la réplication virale, et aussi capable de se lier à des constituants cellulaires comme la membrane cellulaire ou des phospholipides.

- III. Une matrice formée de la **protéine M** (pour membrane) : C'est une glycoprotéine dont la masse moléculaire varie entre 20 à 38 kDa. Cette protéine traverse à trois reprises la membrane virale, et possède un grand domaine carboxy-terminal interne. Il n'y aurait que 10% de la portion amino-terminale de cette protéine qui serait exposée à la surface du virion. La protéine M est essentielle pour le bourgeonnement des virions, qui peut survenir même en absence de la glycosylation de cette protéine, et de même qu'en absence de la S et de la HE.

La protéine de la matrice est aussi reconnue pour faciliter l'incorporation de la glycoprotéine S à l'enveloppe virale.

- IV. Une enveloppe lipidique qui porte à sa surface de hautes projections disposées en couronne formées de **la protéine de surface S** (pour Spike):C'est une glycoprotéine dont la masse moléculaire varie entre 160 et 220 kDa, elle compose les spicules visibles en microscopie électronique (48 spicules en moyenne) à la surface de tous les coronavirus. C'est une oligomérisation sous la forme de trimère qui se lie au moment de l'infection au récepteur ACE2 sur la cellule hôte. La protéine S est très immunogène et est associée à l'induction de la production d'anticorps neutralisants.

- V. **La protéine E** (enveloppe) : Il s'agit d'une protéine membranaire, très hydrophobe, d'une masse moléculaire variant entre 9 à 12 kDa. Elle est essentielle, en présence de la protéine M, dans les mécanismes d'assemblage et de bourgeonnement de virions.

La protéine E est la seule protéine des coronavirus, jusqu'à maintenant, à avoir été reconnue pour ses propriétés pro-apoptotiques.

- VI. **L'hémagglutinine-estérase (HE)**, la glycoprotéine HE est une protéine additionnelle qui n'est présente que chez certains coronavirus. L'analyse des séquences en acides aminés a démontré que la HE des coronavirus possède 30% d'homologie avec l'hémagglutinine

du virus de l'influenza C. L'HE n'est pas une protéine essentielle à la réplication virale. Cependant, des Ac dirigés contre cette protéine possèdent la capacité d'inhiber l'infection virale. Elle agirait donc comme protéine initiatrice de l'infection, elle aurait aussi un rôle à jouer dans la pathogénicité du virus chez son hôte.

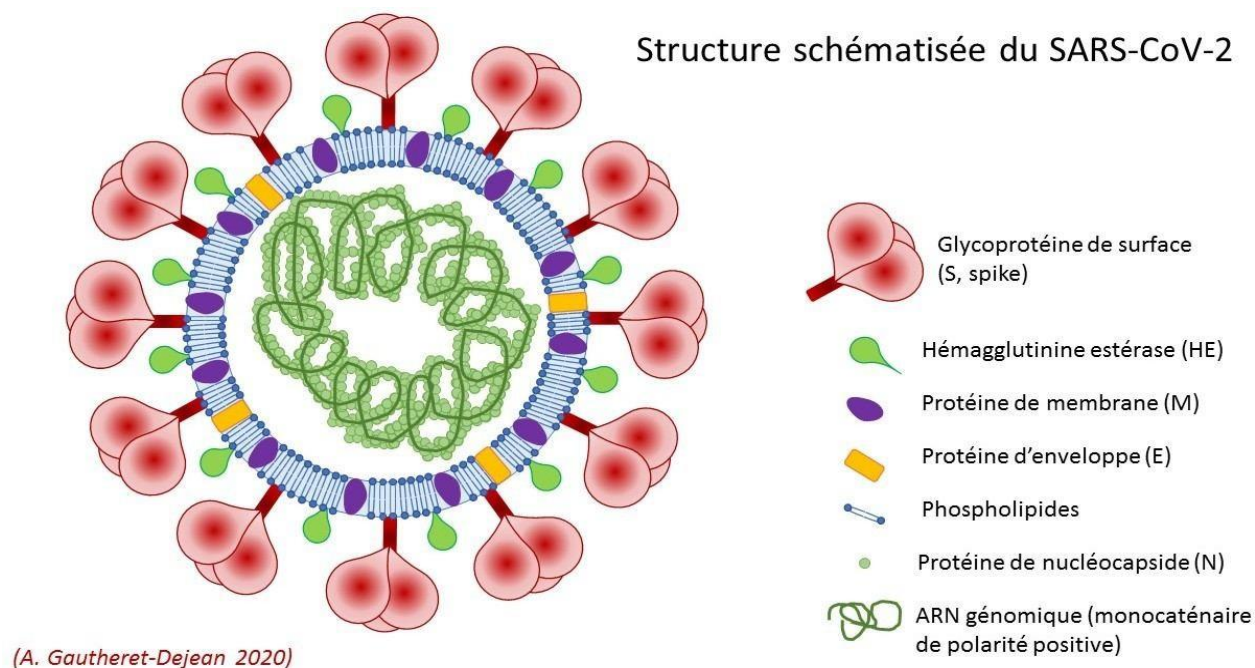


Figure 19: Structure schématisée du SARS-CoV-2

La protéine S est une glycoprotéine de grande taille (de 1 100 à 1 450 acides aminés), elle possède trois grands domaines structuraux. A partir de l'extrémité amino-terminale, il y a un domaine externe, très impliqué dans les fonctions biologiques de la protéine dont celle de l'attachement aux récepteurs cellulaires, suivi respectivement d'un domaine transmembranaire, puis d'un court domaine intra cytoplasmique dans sa portion carboxy-terminale.

Le domaine externe peut se diviser en deux, soient les portions S1 et S2. La sous-unité S1 correspond à la partie globulaire des spicules, alors que la S2, attachée à la membrane, forme la tige des spicules. La S1, dont les séquences en acides aminés sont hautement variables, est

reconnue comme étant responsable du tropisme, de l'attachement aux cellules susceptibles et de l'induction de la réponse immunitaire. Des mutations dans cette région ont été reconnues comme ayant entraîné des modifications dans le tropisme tissulaire et la spécificité d'hôte. C'est aussi dans cette région que sont répertoriées les mutations les plus importantes responsables des différences antigéniques existant entre les souches d'un même coronavirus ou les différentes espèces de coronavirus.

Au niveau de la S1 se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain) contenant le motif de liaison au récepteur (RBM, receptor-binding motif). La sous-unité S2, ou tige, contient notamment le peptide de fusion. [35].

Les RBD du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV-1 sont similaires avec des insertions nucléotidiques communes qui interagissent avec le principal récepteur du virus qui est l'ACE2. Néanmoins, le pourcentage d'homologie de séquence nucléotidique entre SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 n'est que d'environ 50 % dans le RBM alors qu'il est d'environ 80 % dans le reste du RBD.

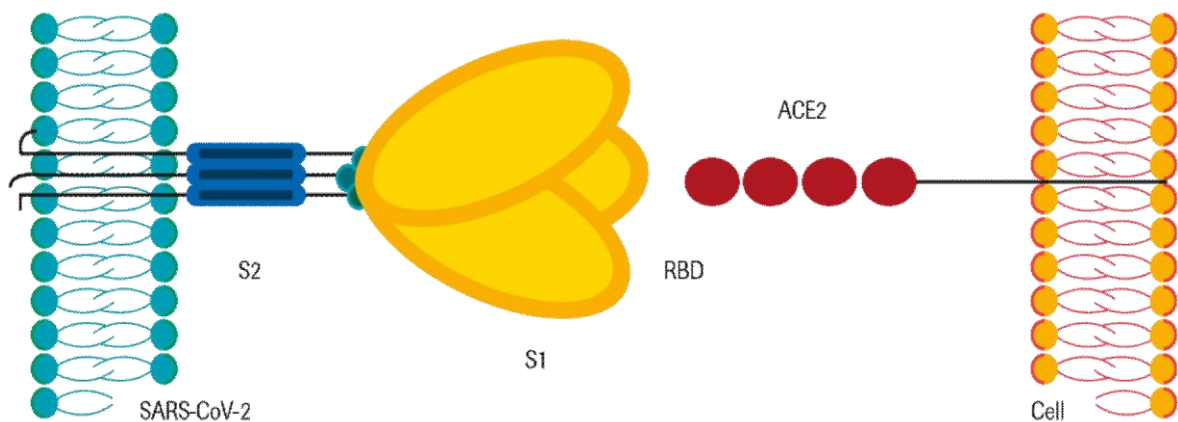


Figure 20: Structure de la protéine de pointe (protéine spike) du SARS-CoV 2 et sa liaison au récepteur de l'hôte

1.2.3. Génome viral:

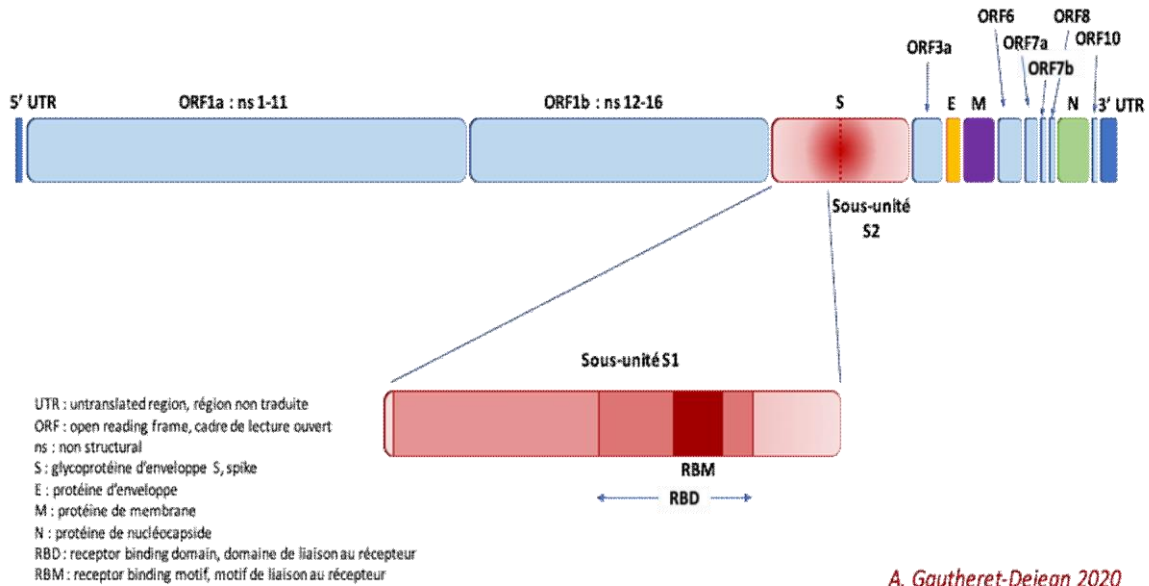
Le génome des Coronavirus est le plus long génome viral constitué d'une molécule d'ARN non-segmentée. Sa longueur varie entre 27-32 kb (kilobases) . Il possède une coiffe méthylée en 5' et il est polyadénylé à son extrémité 3'.

Le génome débute par une séquence dite de tête (leader) de 65 à 98 nucléotides qui est suivi d'une région non traduite de 200 à 400 nucléotides. Cette région précède les régions codantes du génome consistant en sept à dix cadres de lecture ouverts (*open reading frames*, ORFs),et [\[36\]](#) . Chaque ORF code pour une protéine et est séparé par une séquence intergénique (SI). L'ARN génomique se termine par une autre région non traduite de 200 à 500 nucléotides suivie de la queue de polyadénosine dont la longueur est variable.

Dans la partie 5', se trouve une séquence non codante(UTR pour untranslated region). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans la première région codante, qui consiste en deux ORFs (1a et 1b) précurseurs de l'ARN polymérase ARN dépendante (Pol). L'ORF1a code les protéines de 1 à 11, et l'ORF1b code celles de 12 à 16 [\[37\]](#) .

Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N).

Structure schématisée de l'ARN génomique du SARS-CoV-2 (29903 nucléotides)



Coronaviruses genome



Figure adapted from Shereen, et al (Journal of Advanced Research, 2020)

Figure 21: Structures schématisées de l'ARN génomique du SARS-CoV 2

Au moment du séquençage des premiers isolats de SARS-CoV-2, les coronavirus les plus proches disponibles dans les bases de données étaient les souches bat-SL-CoVZXC21 et bat-SL-CoVZC45, isolées en 2015 et 2017 à partir de chauves-souris de la région de Zhoushan, située à l'est de la République populaire de Chine, et dont les génomes présentent 88 % d'identité avec le SARS-CoV-2. La séquence du génome du SARS-CoV-2 est plus distante de celles du SARS-CoV (79 % d'identité) et du MERS-CoV (50 % d'identité), responsables des épidémies humaines précédentes. Il fut alors conclu que le SARS-CoV-2 était un nouvel agent infectieux à transmission interhumaine appartenant à la famille des SARS-CoV, dont le réservoir animal était la chauve souris [38].

1.3. Physiopathologie :

1. Cycle infectieux:

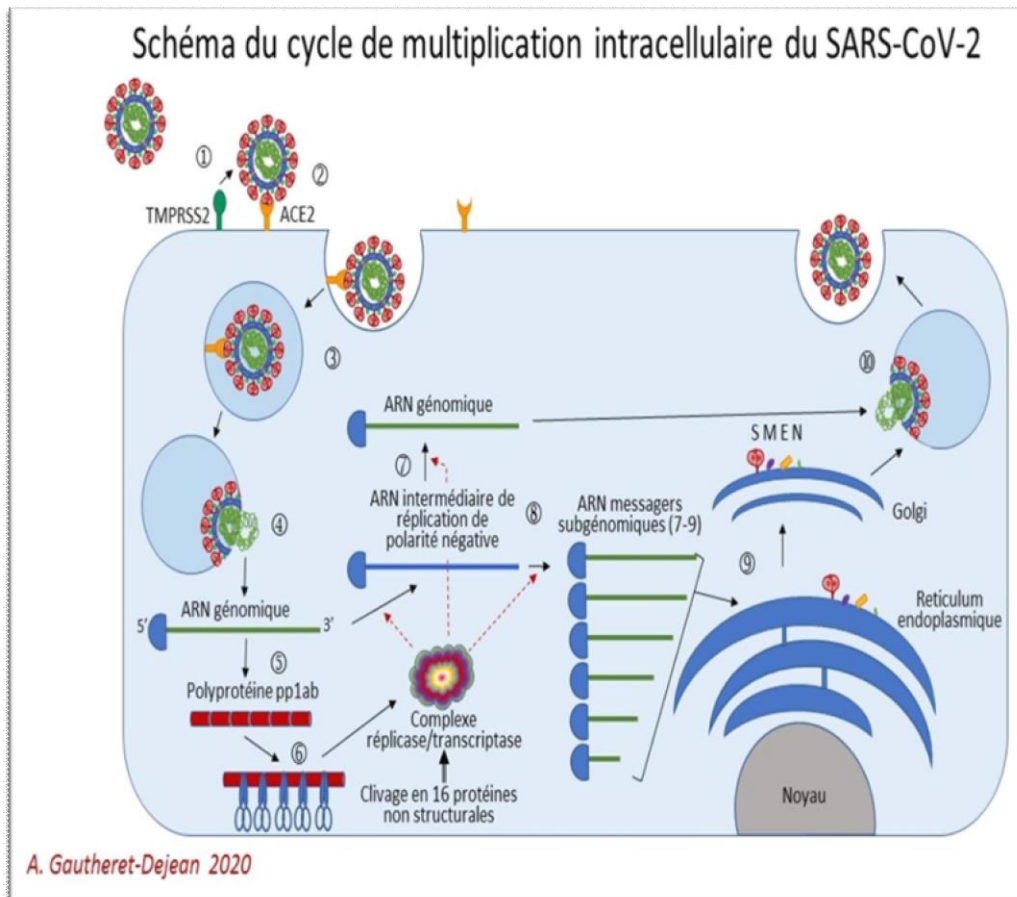


Figure 22: Schéma du cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV 2

Le cycle d'infection d'une cellule par un virus est généralement décomposé en trois grandes étapes:

1. **L'attachement, la pénétration, et la décapsidation** qui conduisent à l'internalisation du génome viral dans la cellule cible.
2. **L'expression des gènes et la réplication** qui vont, respectivement, assurer la synthèse des protéines codées par le génome viral et permettre la multiplication de ce génome.
3. **L'assemblage et la libération** qui vont mener à la production et la libération de particules virales infectieuses, capables de propager l'infection à d'autres cellules [39].

1. Attachement, pénétration et décapsidation :

L'étape de l'attachement du virus à la cellule hôte est primordiale. La reconnaissance spécifique du récepteur cellulaire par le récepteur viral constitue la première étape essentielle à l'infection virale. Le principal récepteur du SARS-CoV-2 est l'ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) qui est très largement exprimé à la surface de différentes cellules de l'organisme humain. On le retrouve à la surface des cellules pulmonaires, des pneumocytes de type II, des alvéoles pulmonaires, des monocytes et macrophages alvéolaires, mais aussi au niveau des cellules endothéliales et des myocytes des vaisseaux sanguins, des entérocytes de l'intestin grêle, des cellules épithéliales des tubules rénaux et des neurones [40], ce qui explique le large éventail des symptômes associés.

L'affinité entre la glycoprotéine S et l'ACE2 est 10 à 20 fois plus élevée dans le SARS-CoV-2 que dans le SARS-CoV[41]. Certaines études animales ont retrouvé une corrélation positive entre le niveau d'expression d'ACE2 et le risque de déclarer une infection à COVID-19[42]. Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2 est analogue à celui décrit pour le SARS CoV (responsable de l'épidémie mondiale de 2003). Ils partagent des similitudes phylogénétiques très élevées, avec une identité de 99 % entre leurs pics[43]. Il n'est donc pas surprenant que les deux virus exploitent le même récepteur cellulaire humain [44].

La protéine S de fusion est activée, suite au clivage réalisé par la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2) cellulaire, en sous-unités S1 et S2, et va subir de nombreux changements conformationnels permettant soit la fusion à la membrane cellulaire directement, soit la fusion à une membrane endosomale après internalisation du virion. Cette étape est essentielle pour permettre au virus d'entrer dans la cellule.

La sous-unité S1 se fixe sur le récepteur ACE2 via le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain) , ce domaine est muté chez beaucoup des variants apparus jusqu'alors, ce qui pourrait expliquer les différences de virulence selon le variant. La sous unité S2 permet la fusion entre la membrane plasmique et l'enveloppe virale. La particule virale entre dans la cellule par endocytose. Après fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose, la nucléocapside est relarguée dans le cytoplasme et l'ARN viral est libéré par décapsulation.

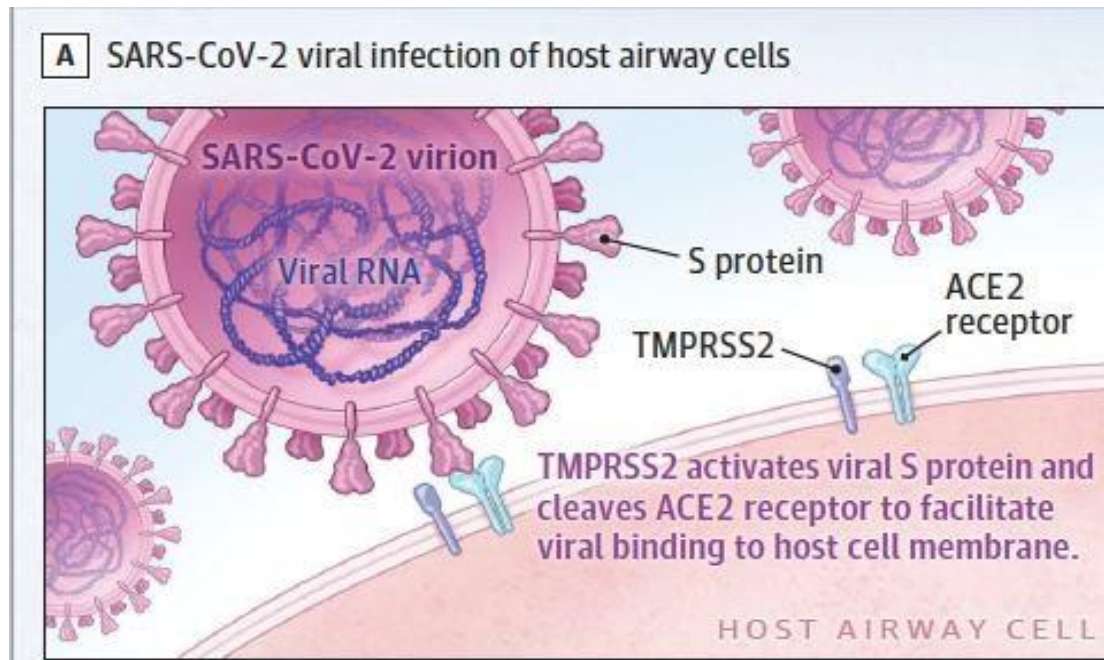


Figure 23: Etape d'attachement du SARS CoV 2

2. *L'expression des gènes et la réplication :*

La fusion membranaire libère la nucléocapside dans le cytosol où le gène réplicase (orf1a et orf1b) de l'ARN viral est traduit en polyprotéines pp1a et pp1ab. La protéolyse de **pp1ab** produit les **16 protéines non structurales** formant le complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet de répliquer l'ARN génomique et de synthétiser les protéines structurales qui sont ensuite assemblées en nouvelles particules virales [45].

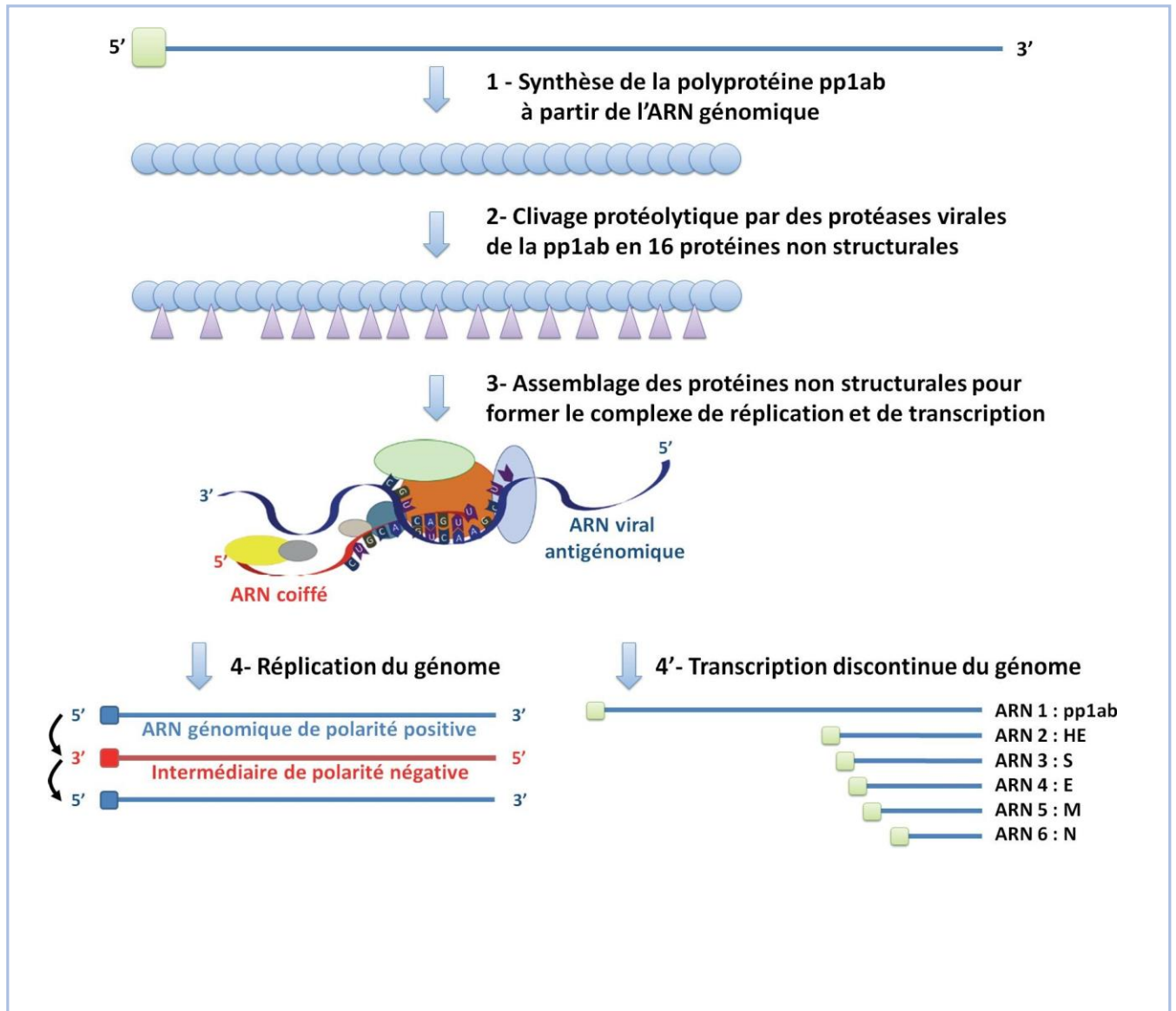
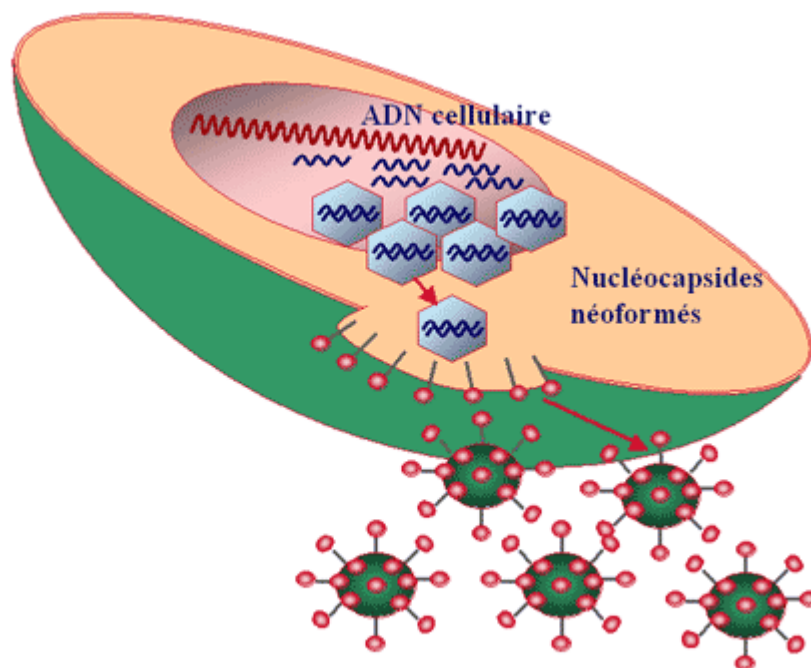


Figure 24: Principales étapes de la transcription discontinue des coronavirus (CoV) dans le cytoplasme de la cellule infectée

3. *L'assemblage et la libération :*

Suite à la production des différentes protéines virales nécessaires au cycle de réplication virale et la traduction des ARNm, l'étape de l'assemblage des virions commence par l'assemblage de la nucléocapside. L'encapsidation de l'ARN viral par les protéines N requiert une séquence spécifique de 61 nucléotides présente dans la dernière portion de l'ORF 1b. La localisation de cette séquence permet à une copie complète du génome d'être encapsidée.

La seconde étape est l'interaction de la nucléocapside avec la protéine de la matrice située dans la portion de la membrane cellulaire qui est modifiée par les protéines virales. Ce « compartiment de bourgeonnement » est situé entre le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi. Les protéines de l'enveloppe virale viennent se fixer dans les membranes de l'appareil de Golgi. Les nouveaux virions bourgeonnent à partir de la lumière de l'appareil de Golgi et sont ensuite dirigés vers la surface cellulaire où ils sont relargués dans le milieu extracellulaire par exocytose, fusion de la vésicule d'endocytose avec la membrane plasmique [46] .



Les protéines virales, qui sont revenues dans le noyau, s'assemblent avec les génomes viraux en nucléocapsides. Les nouveaux virions sont libérés hors de la cellule.

Figure 25: Assemblage et libération des protéines virales du SARS-CoV 2

1.4. Modes de transmission du SARS-CoV-2 :

Le SARS-CoV-2 est un virus qui se transmet majoritairement de personne à personne, le risque d'infection étant augmenté lorsque la personne contagieuse et la personne susceptible sont physiquement proches à une distance inférieure au seuil recommandé de 2 mètres. On parle de contact étroit lorsque le contact est de moins d'un mètre; le contact prolongé lui est un contact de plus de 15 minutes avec un cas confirmé ou probable, tandis que le contact rapproché est un contact sans mesure de protection efficace, à moins d'un mètre quelle que soit la durée ou dans un espace clos [47]. La transmission peut intervenir à travers le contact direct ou indirect avec un individu ou une surface contaminée, on distingue [48] :

- **La transmission par gouttelettes (1 µm à 1 mm) et aérosols (nanomètres à 100 µm) à courte distance** : Elle peut se référer à une distance maximale de 2 mètres depuis l'individu contaminé, en référence aux conventions actuelles du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et du Centers for Disease Control and Prevention (CDC). L'ECDC définit comme « **un fort risque d'exposition (contacts proches)** », une personne ayant eu un contact en face-à-face avec un cas de COVID-19 à moins de deux mètres pendant plus de 15 minutes ». La transmission par microgouttelettes respiratoires est possible dans les milieux de soins où certaines interventions médicales produisant des aérosols sont pratiquées. Dans une étude réalisée par Li et al., huit membres du personnel de santé et cinq patients postopératoires ont été testés positifs à la COVID-19 après avoir été en contact étroit avec un patient infecté. Cela suggère que la formation de gouttelettes sert de mode puissant pour la transmission interhumaine. Les gouttelettes respiratoires peuvent se déplacer dans l'air jusqu'à environ un à deux mètres (six pieds) de leur point d'origine .
- **La transmission par aérosols à longue distance** : Elle peut se référer à une distance minimale de 2 mètres depuis l'individu contaminé.
- **Le contact indirect avec une surface contaminée (fomite)** : Cette transmission est véhiculée par le biais des sécrétions infectées telles que la salive et les sécrétions respiratoires composées de gouttelettes expulsées par la bouche et le nez lorsqu'un individu infecté tousse, éternue ou parle. Cependant, il est estimé que ce mode de transmission concerne moins de cas que ceux associés aux gouttelettes ou aux aérosols.

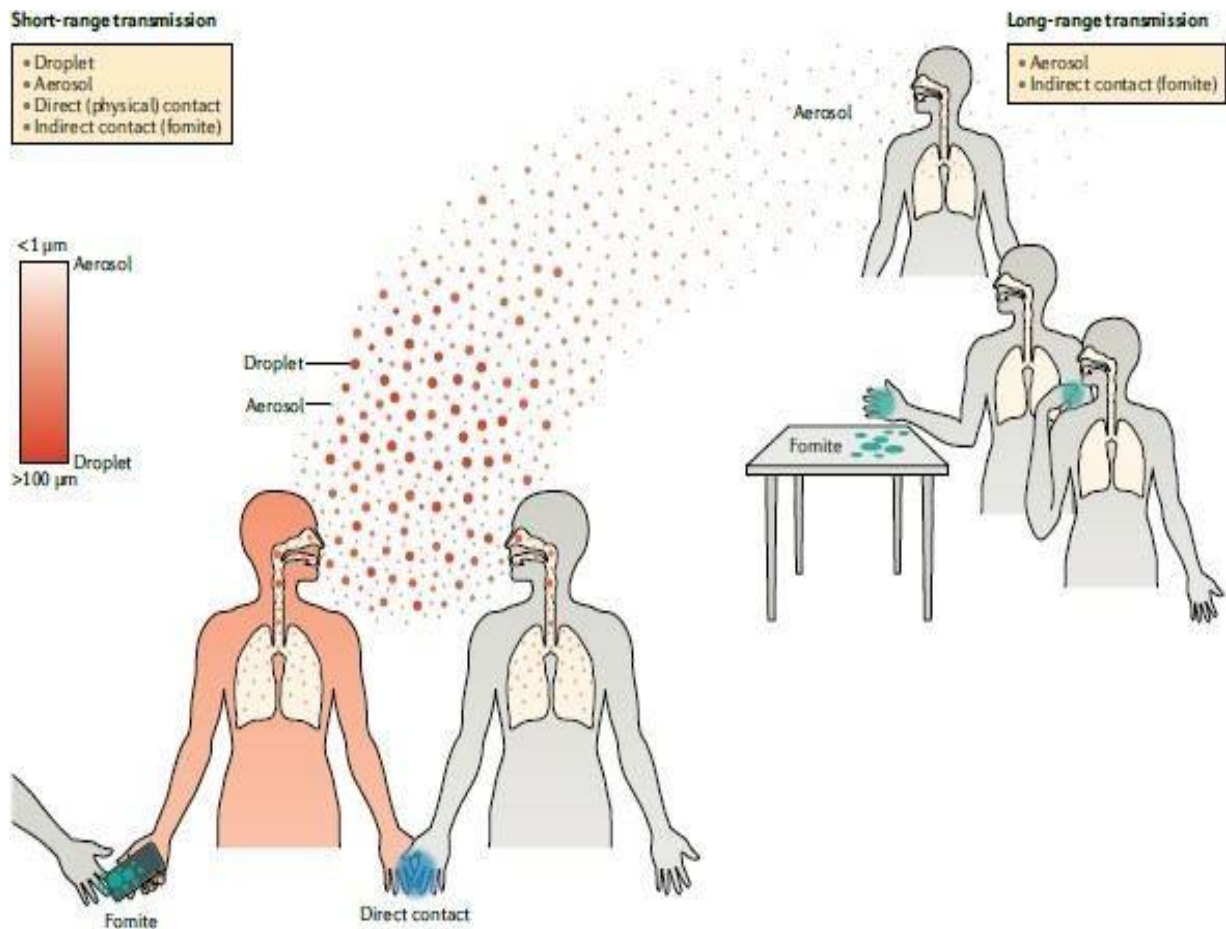


Figure 26: Voies de transmission courte distance et longue distance des virus respiratoires

L'ARN du SRAS-CoV-2 a été identifié dans les selles et plusieurs autres liquides biologiques tels que le plasma et le sérum, le sperme, les sécrétions vaginales et l'urine. Aucun cas de transmission par voie orofécale ni par transfusion de produits sanguins n'a été répertorié à ce jour[49]. Peu de données appuient une transmission par le sperme, les sécrétions vaginales et l'urine; le risque de transmission lors de relations sexuelles semble plutôt médié par le contact rapproché entre les individus et le SRAS-CoV-2 excrété par les voies respiratoires, que par les autres liquides biologiques échangés [50].

La surface oculaire est aussi une voie de transmission possible du SRAS-CoV-2 ; en effet, l'ARN viral a été détecté dans des échantillons de sécrétions oculaires de patients atteints de la COVID-19, et il existe des preuves épidémiologiques selon lesquelles la protection des yeux réduit le risque d'infection. En outre, plusieurs méta-analyses démontrent que les symptômes oculaires sont la première manifestation de la COVID-19 chez une petite proportion de patients (environ 0,5 à 2,5 % de tous les patients), d'où la possibilité que l'œil joue le rôle de lieu d'infection initiale. Le risque que les larmes ou les sécrétions oculaires constituent une source d'infection est faible. Des études ont rapporté que l'expression des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et de la sérine protéase transmembranaire 2 (TMPRSS2) dans les cellules épithéliales de l'œil (conjonctive, limbe et cornée) et l'endothélium cornéen, a fait de l'œil un point d'entrée potentiel pour le SRAS-CoV-2. D'autres protéases (p. ex., la furine) et glycoprotéines (p. ex., CD1437) présentes à la surface de l'œil peuvent faciliter la fixation du virus et sa pénétration dans les cellules[51].

Pour ce qui est de la transmission de mère à enfant, plusieurs auteurs soulèvent la possibilité d'une transmission verticale (intra-utérine) du SRAS-CoV-2[52], mais la probabilité de transmission par cette voie demeure faible. De l'ARN viral a été détecté dans quelques échantillons nasopharyngés de nouveau-nés [53] et dans le placenta de mères positives au SRAS-CoV-2. La détection du virus dans le tissu ou le sang de cordon ombilical et dans le liquide amniotique de mères infectées est également rapportée, mais demeure anecdotique. L'allaitement maternel ne semble pas associé à un risque accru de transmission de l'infection de la mère à l'enfant, bien que de l'ARN viral ait été détecté dans le lait de femmes infectées. La proximité mère-enfant peut contribuer au risque de transmission du virus, toutefois les bénéfices de l'allaitement l'emportent sur les risques d'infection [54]. À l'heure actuelle, bien que les données restent limitées, il n'y a aucune preuve de transmission intra-utérine du SARS-CoV-2 des femmes enceintes infectées au fœtus[55].

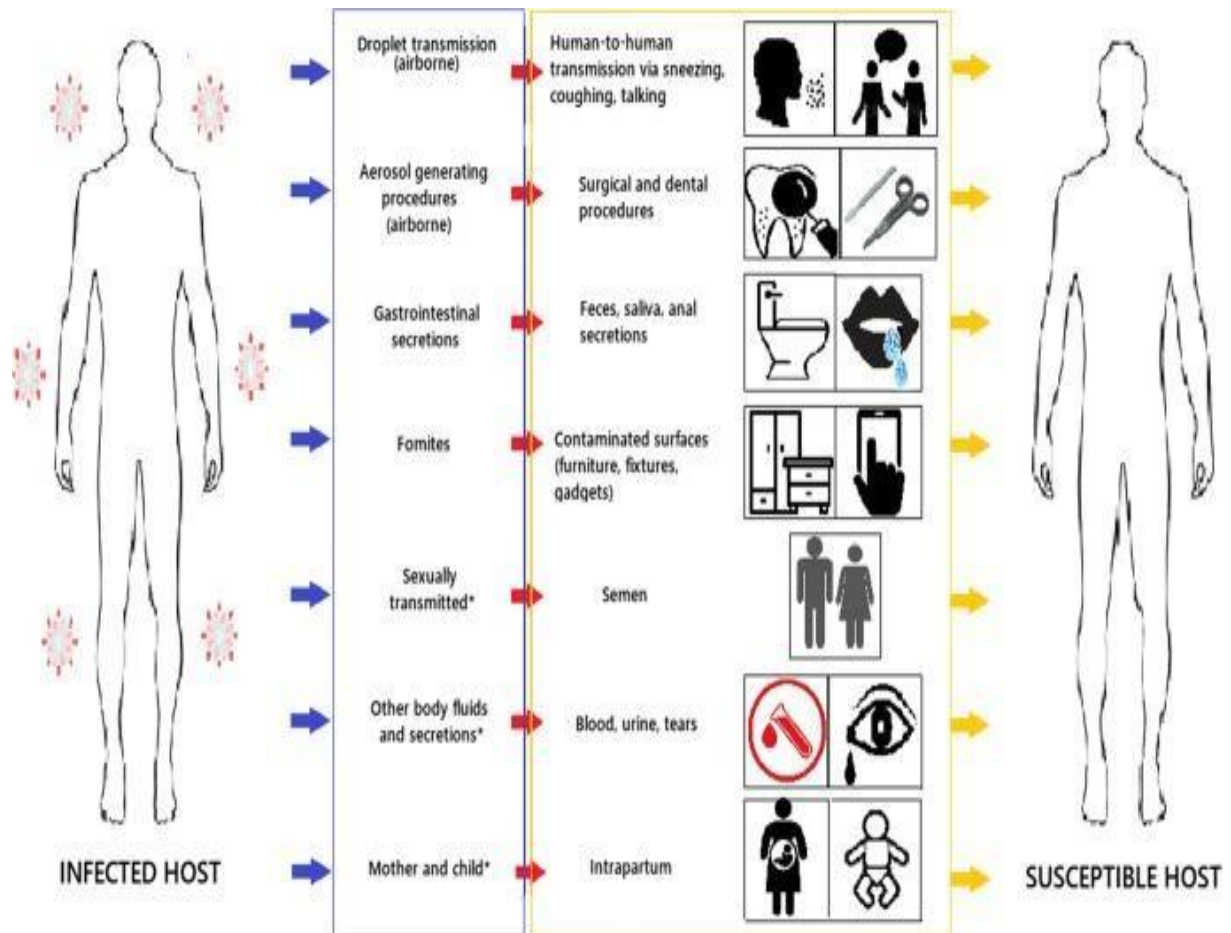


Figure 27: Différents modes de transmission du COVID 19

1.5. Persistance du virus SRAS-CoV-2 sur les surfaces :

Selon les types de surfaces investiguées, différents auteurs ont rapporté un délai variable de quelques heures à quelques jours durant lequel le virus était cultivable en conditions de laboratoire. Ce délai était plus long sur l'acier inoxydable (48 heures) ou le plastique (72 heures), et moins long sur le carton (24 heures) ou le cuivre – 4 heures [56]. **Chin et al** font état d'une détection jusqu'à une période de 3 heures à la suite de l'inoculation sur des surfaces plus rugueuses, comme du papier et des tissus, et de 7 jours sur des surfaces lisses telles que le plastique ou l'acier[57] . Le virus était cultivable moins de 24 heures sur des billets de banque et des vêtements.

La mise en évidence du rôle des gouttelettes/aérosols respiratoires dans la propagation du SARS-CoV-2 a amené certaines équipes à s'intéresser à la survie du virus dans l'air.

L'étude cinétique menée par Van Doremalen, Bushmaker et al a ainsi montré que le SARS-CoV-2 pouvait persister dans l'air jusqu'à 3 heures dans une ambiance à 65% d'humidité relative (HR), à 21-23°C, représentative d'une condition intérieure d'hiver, avec un temps de demi-vie estimé à 1,1 heure[58].

1.6. Période d'incubation :

La période d'incubation est le temps qui s'écoule entre l'exposition à l'agent infectieux et l'apparition des symptômes. Le temps médian pour l'incubation du SRAS-CoV-2 est de quatre à cinq jours après l'exposition (intervalle de 2-14 jours) [59]. Selon l'étude de Guan *et al.*, réalisée sur un large échantillon, une moyenne de trois jours a été suggérée , avec une extrême arrivant à 24 jours[60].

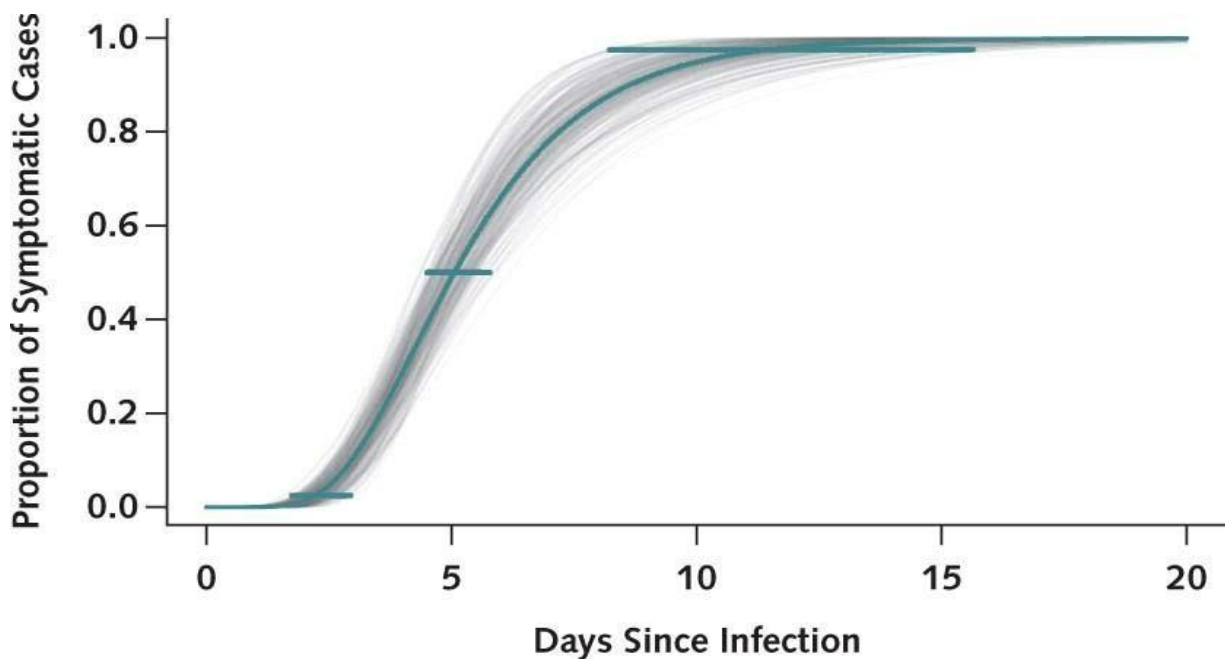


Figure 28: Période d'incubation chez les patients atteints du SARS-CoV2

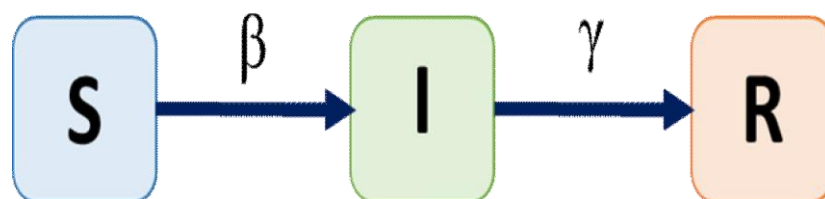
1.7. Contagiosité :

Pour comprendre l'origine des recommandations édictées par l'OMS et par les autorités sanitaires pour la lutte contre la pandémie, il faut revenir à la théorie mathématique des épidémies qui a été pensée au début du siècle dernier par des auteurs comme Ross (1911), puis Soper (1924), et Kermack et McKendrick (1927). Cette dernière définit le risque épidémique, lorsque R_0 est supérieur à 1.

Appelé taux de reproduction de base, Le R_0 est un indice qui correspond au nombre moyen de cas secondaires pouvant être générés à partir d'un cas index, dans une population entièrement susceptible d'être infectée (qui n'a pas été immunisée contre l'agent infectieux).

On comprend alors que :

- Si $R_0 < 1$: un individu (I) contamine en moyenne moins d'une personne (S), l'épidémie ne peut pas s'installer ou, si elle est déjà installée, elle s'éteint rapidement ;
- Si $R_0 > 1$: un individu (I) contamine en moyenne plus d'une personne (S), l'infection est envahissante et dégénère en épidémie [61].



Les individus sont répartis dans trois catégories, représentant leur état face à la maladie et appelées *compartiments*. Dans les modèles dits SIR on distingue les compartiments :

- S, dans lequel se trouvent les individus sains et susceptibles d'être infectés (*susceptibles*);
- I, pour les individus infectés et infectieux (*infected*) ;
- R, pour les individus retirés du modèle (*removed*), non susceptibles d'être infectés, car guéris et immunisés ou décédés.

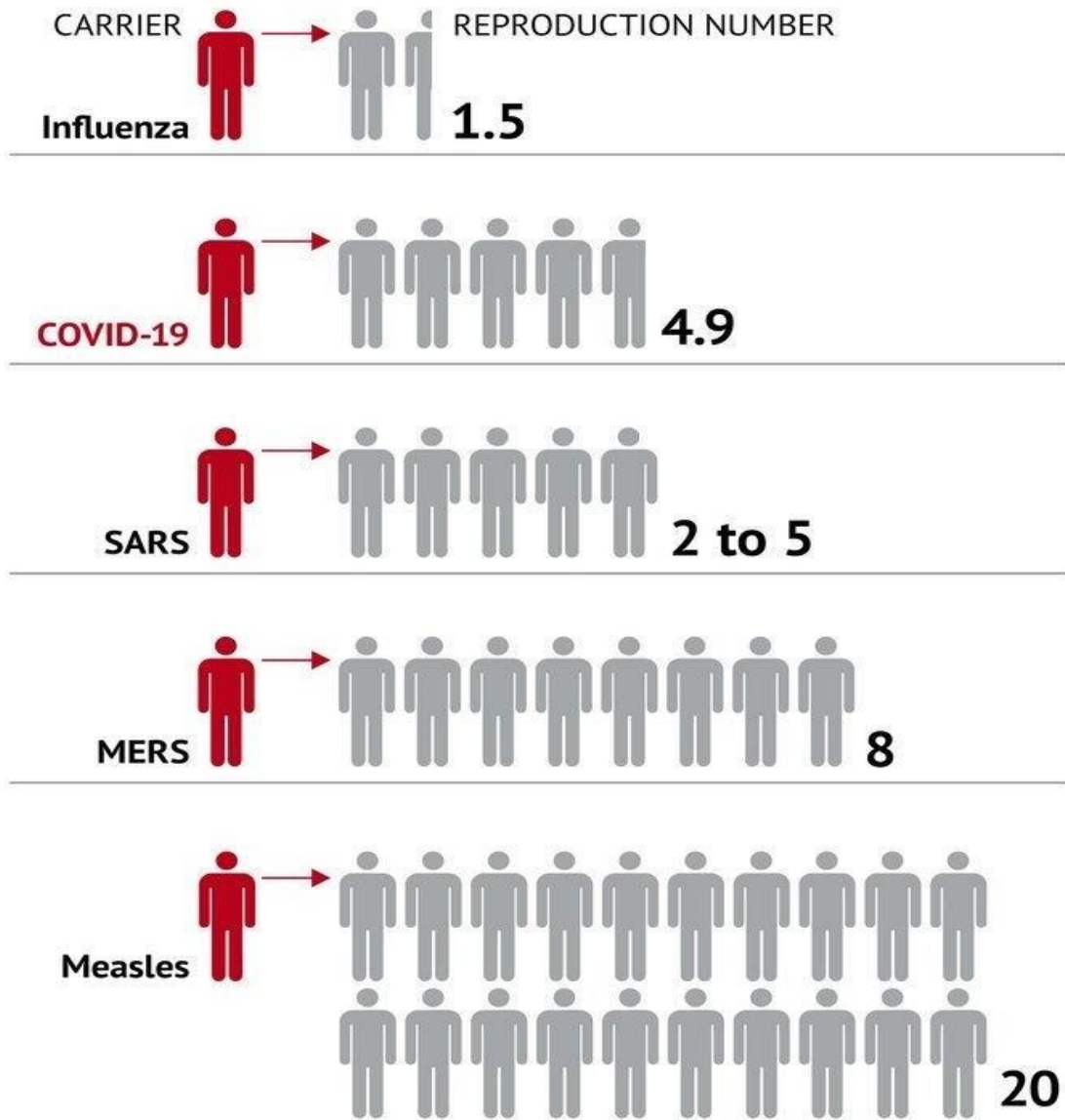
Toutes les mesures visant au contrôle de la pandémie vont dès lors avoir pour objectif de faire baisser le R_0 au-dessous de la valeur 1. Or, la théorie des épidémies nous apprend que R_0 est égal au produit $R_0 = \beta.c.d$ avec :

- β : la probabilité de transmission du virus entre un sujet contagieux et un sujet susceptible, ce paramètre permet de mettre en évidence un seuil d' « immunité de groupe », au-dessus duquel la population est suffisamment immunisée pour que tout foyer de l'épidémie tende à s'éteindre
- c : le taux de contact (ou nombre de contacts par unité de temps)
- d : la durée de contagiosité

Les mesures viseront donc aussi à abaisser les valeurs de chacun de ces trois paramètres.

How contagious is the new coronavirus?

Scientists measure how contagious a virus is using 'reproduction numbers' - the likely number of people every sick person will infect assuming the whole population is susceptible.



Source: Professor James McCaw and WHO

Figure 29: Contagiosité du nouveau coronavirus par rapport aux autres virus respiratoires

1.8. Taux de létalité :

Le taux de létalité réel est le rapport entre le nombre de décès dus à la maladie et le nombre de personnes infectées (guéries ou décédées). Il est en principe indépendant de l'étendue de la maladie, contrairement aux taux de mortalité ou de morbidité [62].

La létalité dépend de plusieurs types de facteurs :

- **Facteurs liés au virus lui-même** (virulence, dose infectante, mutation)
- **Facteurs liés à la population** (risques biologiques, vulnérabilités, âge, facteurs génétiques, statut immunitaire, comorbidités, accès aux soins. etc.)
- **Facteurs liés directement au système de santé** (équipement, capacité d'accueil, personnel, gestion, prise en charge des malades, efficacité des thérapies, prise en charge en phase critique de la maladie)
- **Facteurs liés au système de détection et d'enregistrement des cas et des décès** (définition du cas clinique, détection, dénombrement et déclaration des cas et des décès, systèmes de surveillance, saisie des données).

L'estimation de la létalité nécessite de détecter et dénombrer tous les infectés, quel qu'en soit le tableau clinique. Toutefois ce nombre d'infectés est difficile à évaluer du fait de la variabilité de la clinique ou de la présence de forme asymptomatique.

Au 27 septembre 2020, l'Afrique affiche un taux de létalité de la COVID-19 de 2,6% , contre 6% en France, 10% au Royaume-Uni, 3% aux Etats-Unis, 3% au Brésil, 9% en Belgique, 5% en Chine et 2% en Inde.

1.9. Réponse immunitaire de l'hôte face au virus:

• Rappels :

Pour assurer sa protection, le corps humain dispose de 2 types de mécanismes de défense : **l'immunité innée** et **l'immunité adaptative**.

L'immunité innée est une réponse immédiate qui survient chez tout individu en l'absence d'immunisation préalable. Il s'agit de la première barrière de défense vis-à-vis de divers agents pathogènes. Elle est constituée de la peau et des muqueuses (barrière physique) ainsi

que des sécrétions telles que le mucus, la salive, les larmes et le suc gastrique (barrière chimique), et de plusieurs types de cellules (macrophages, neutrophiles, monocytes, cellules dendritiques) et de protéines (cytokines, interférons, complément). Elle fait principalement intervenir des anticorps préformés (naturels) et des lymphocytes ne présentant pas de récepteurs spécifiques à l'antigène, avec absence de mémoire immunitaire.

L'immunité adaptative se met en place au bout de quelques jours après le contact avec l'agent pathogène et constitue la deuxième ligne de défense de l'organisme. Elle entre en action dans les tissus lymphoïdes, surtout au niveau des ganglions et de la rate.

Contrairement à l'immunité innée, l'immunité adaptative est spécifique d'un antigène donné.

Les réponses immunitaires adaptatives sont classées en deux grandes catégories :

1. les réponses dites **humorales**, assurées par la production d'anticorps par les lymphocytes B, qui vont se différencier à leur tour en **plasmocytes** producteurs d'anticorps et en **lymphocytes B mémoire**.
2. les réponses dites **cellulaires**, assurées surtout par les lymphocytes T. L'immunité cellulaire peut protéger la personne même en l'absence d'anticorps décelables. Les cellules mémoire sont réactivées lors de nouveaux contacts avec un antigène spécifique, à la suite de l'exposition à un vaccin ou à une maladie. Elles ont une survie prolongée.

Les lymphocytes T sont une population de cellules hétérogènes pouvant être subdivisées en différentes sous populations selon leur phénotype (les molécules qu'ils expriment à leur surface) et leur fonction (destruction de cellules infectées, production de messagers moléculaires, soutien et activation d'autres cellules...). On compte deux grandes familles de lymphocytes :

- **les lymphocytes CD4+auxiliaires, ou T helper cells**, qui stimulent les lymphocytes B pour produire une plus grande quantité d'anticorps(**production de l'IL-2, du TNF- α et de l'IFN- γ**) et de cellules mémoire, qui iront ensuite se loger dans la moelle
- **les lymphocytes CD8+ cytotoxiques**, spécialisés dans la destruction de cellules infectées par la production de molécules cytotoxiques[63], ils peuvent produire **l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-10 et l'IL-13**

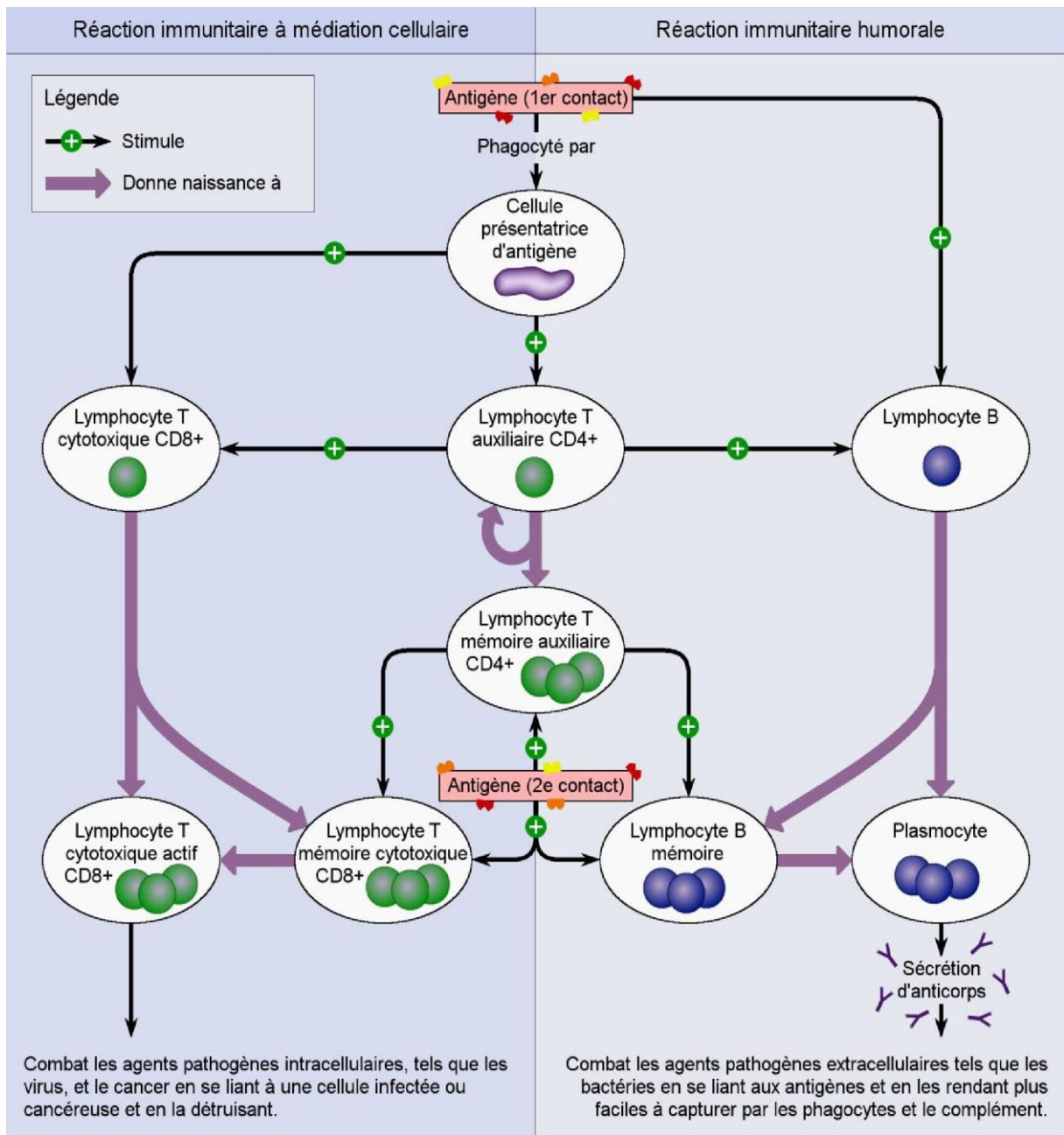


Figure 30: Schéma des réponses immunitaires humorales et cellulaires

- **Immunité innée :**

Dans le cas des virus à ARN tels que le SARS-CoV-2, la première phase de la réaction immunitaire concerne principalement l'immunité innée, qui est initiée par l'engagement de récepteurs **PRR** (Pattern recognition receptors ; récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires) , capables de reconnaître un ensemble limité de molécules qui signent la présence d'un pathogène exogène, on parle de **PAMP** (Pathogen-Associated Molecular Patterns, les motifs moléculaires associés aux pathogènes), mais également d'origine endogène quand des molécules normalement séquestrées au niveau intracellulaire sont libérées par les cellules endommagées ou stressées et deviennent alors détectables par le système immunitaire , on parle de **DAMP** (Damage-Associated Molecular Patterns , motifs moléculaires associés aux dégâts) , via 2 types de récepteurs :

- **RIG-I-Like Receptors (RLR)** , qui sont des récepteurs cytosoliques. Cette famille se compose de trois membres bien caractérisés : **RIG-I** (Retinoic acid-Inducible Gene I), **MDA-5** (Melanoma Differentiation-Associated protein 5), et **LGP2** (Laboratory of Genetics and Physiology 2)

- **TLR (Toll-like receptors)**, qui constituent une des familles de PRR les plus étudiées. Ce sont des récepteurs transmembranaires ayant d'un côté de la membrane un domaine de liaison aux ligands, et de l'autre un domaine TIR (Toll/IL-1 resistance) impliqué dans la transmission du signal. Chaque TLR présente un large éventail de spécificités :

- **TLR1, 2, 4 et 6** reconnaissent **les lipides bactériens**
- **TLR 7 et 8** reconnaissent **l'ARN viral simple brin (ARNsb)**
- **TLR3** reconnaît **l'ARN bicaténaire extracellulaire**
- **TLR9** reconnaît **l'ADN bactérien**
- **TLR5 et 10** reconnaissent **les protéines bactériennes ou parasitaires**

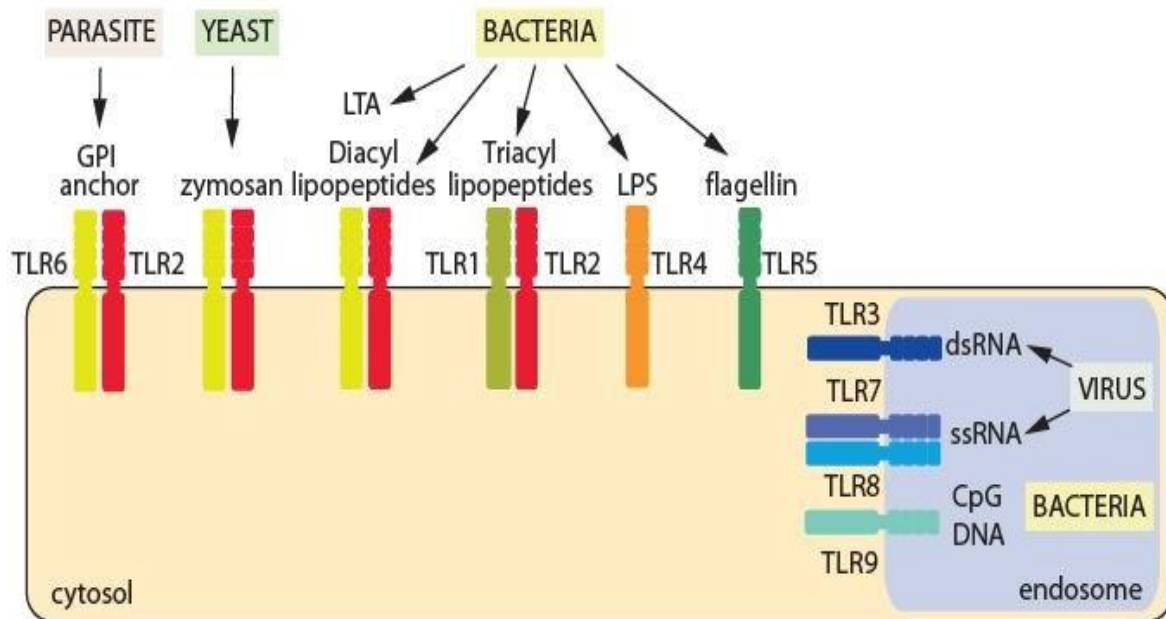


Figure 31: Différents types de Toll-like receptors (TLR)

Lors de l'activation du PRR, des cascades de signalisation en aval déclenchent la sécrétion de cytokines. Parmi ceux-ci, les **interférons(IFN) de type I / III (IFN alpha, bêta et gamma)**.

Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles **ISG** (pour interferon-stimulated genes), par liaison à leur récepteur **IFNAR**(interferon- α receptor) [64] . La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (**lymphocytes T CD8, NK**) conduisant à la lyse des cellules infectées[65].

L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées. Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (**IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF α**). Plusieurs chimiokines sont également hyperproduites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles :

- **CXCL17 (chemokine ligand)** : capable de recruter les **macrophages alvéolaires**,
- **CCL2 et CCL8** associées au recrutement des **polynucléaires neutrophiles**,

- **CCL7** recrutant les **monocytes**
- **CXCL9/CXCL16** recrutant les **lymphocytes T et NK** [66] , [67]

Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtés puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de **type 1 (pour l'ARN viral)** et de **type 2 (pour les protéines de surface)** aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale, assurant l'instauration d'une immunité durable.

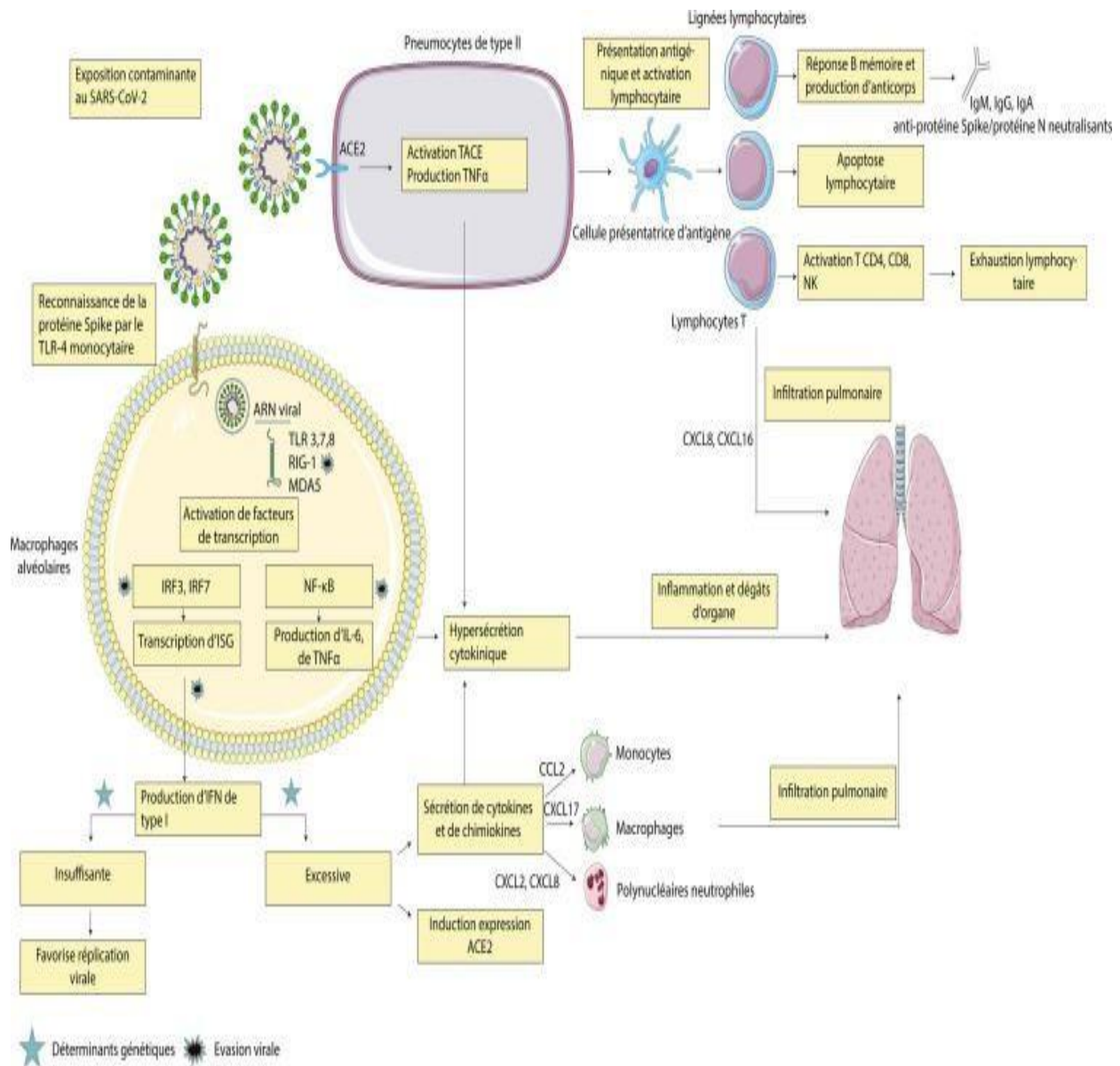


Figure 32: Cascade de signalisation suite à l'exposition au SARS-CoV 2

Selon Channappanavar et coll , l'IFN-I peut limiter efficacement l'infection par le CoV s'il est présent tôt et correctement localisé [68]. Les premières données probantes ont démontré que le SARS-CoV-2 est sensible au prétraitement *in vitro* de l'IFN-I/III, voire dans une plus grande mesure que le SARS-CoV-1[69].

Cependant, les gènes spécifiques stimulés par l'IFN qui médient ces effets protecteurs sont encore en cours d'élucidation. Il est probable que les protéines de la famille transmembranaire induite par l'IFN (IFITM) inhibent l'entrée du SARS-CoV-2, comme démontré pour le SARS-CoV-1[70], bien que leur action dans la promotion de l'infection ait également été décrite pour d'autres CoV par Zhao et coll [71].

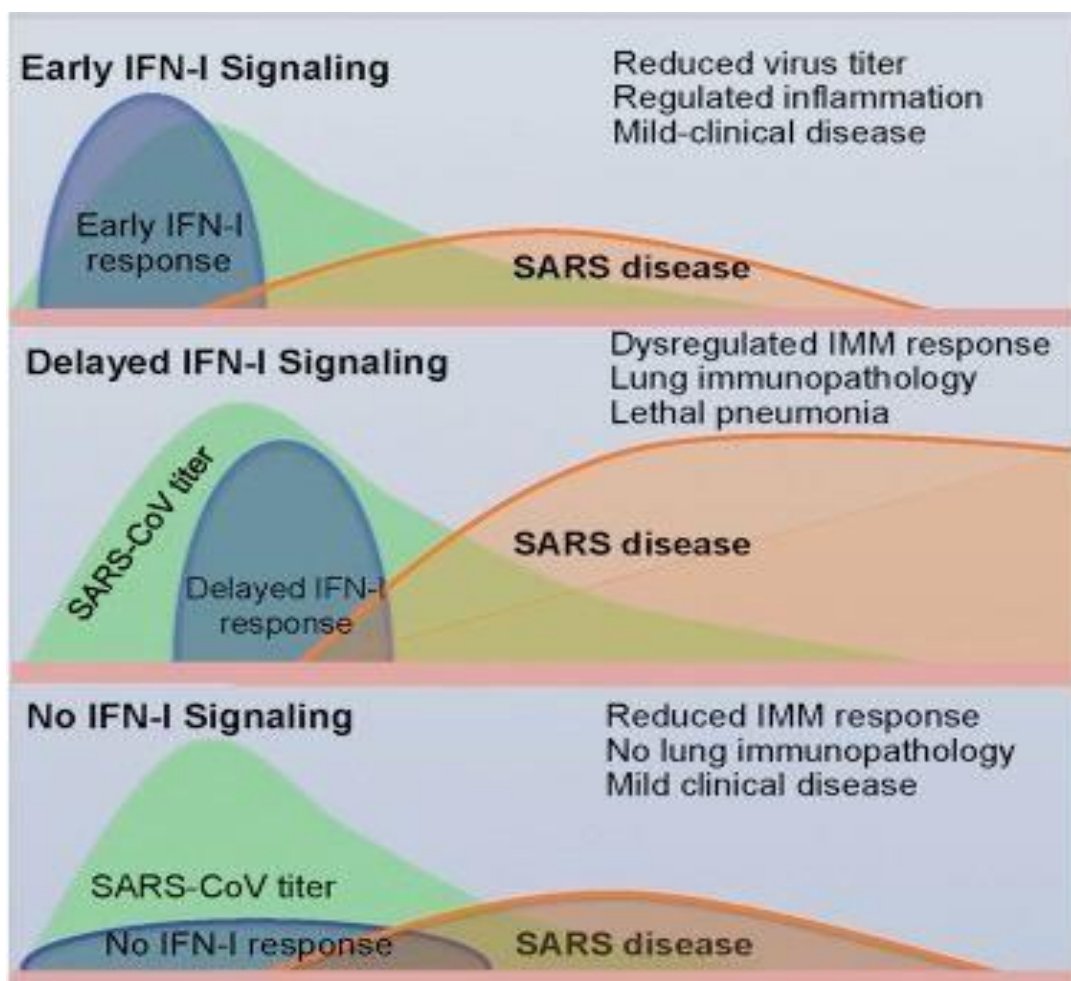


Figure 33: Evolution de l'infection au SARS-CoV 2 en fonction de l'administration de l'IFN-I

Comme ces cytokines représentent un obstacle majeur à l'infection virale, les CoV ont développé plusieurs mécanismes pour inhiber l'induction et la signalisation de l'**IFN-I**. De nombreuses études ont démontré que le SARS-CoV-1 supprime la libération d'IFN *in vitro* et *in vivo*, notamment celle de Cameron et coll.[72]. Le SRAS-CoV-2 produit probablement un effet similaire. En fait, d'après Hadjadj et al[73], les patients atteints de COVID-19 sévère présentent une altération remarquable des signatures IFN-I par rapport aux cas légers ou modérés.

Une étude française portant sur 50 patients infectés par le SARS-CoV-2 retrouvait des taux sériques d'**IFN-I** bas, ainsi qu'une expression diminuée des **ISG** (interferon-stimulated genes) suivant un gradient de sévérité de la maladie. Les patients avec formes graves montraient des taux très bas d'**IFN- α** et des taux nuls d'**IFN- β** , associés à une diminution des cellules dendritiques. Cependant, la réponse aux **IFN-1** semblait préservée et la stimulation par **IFN- α** déclenchait l'expression d'**ISG**[74]. Ces résultats sont corroborés par une étude sur modèle animal, retrouvant une signature IFN faible durant l'infection, ne semblant pas à l'origine de l'hypersécrétion cytokinique [75]. Ces études suggèrent l'existence d'une réponse **IFN-1** insuffisante chez les patients atteints de forme sévère.

Il a également été montré que le récepteur cellulaire du SARS-CoV2, l'**ACE2**, étant lui-même une protéine de la famille des **ISG** (interferon-stimulated genes) et donc inductible par l'**IFN**, permet au virus de détourner la réponse cellulaire et favoriser sa propre réplication.

Il existe alors de multiples mécanismes d'évasion pour les CoV, avec des facteurs viraux qui contrarient chaque étape de la voie allant de la détection du PRR et de la sécrétion de cytokines à la transduction du signal IFN (**Figure 34**).

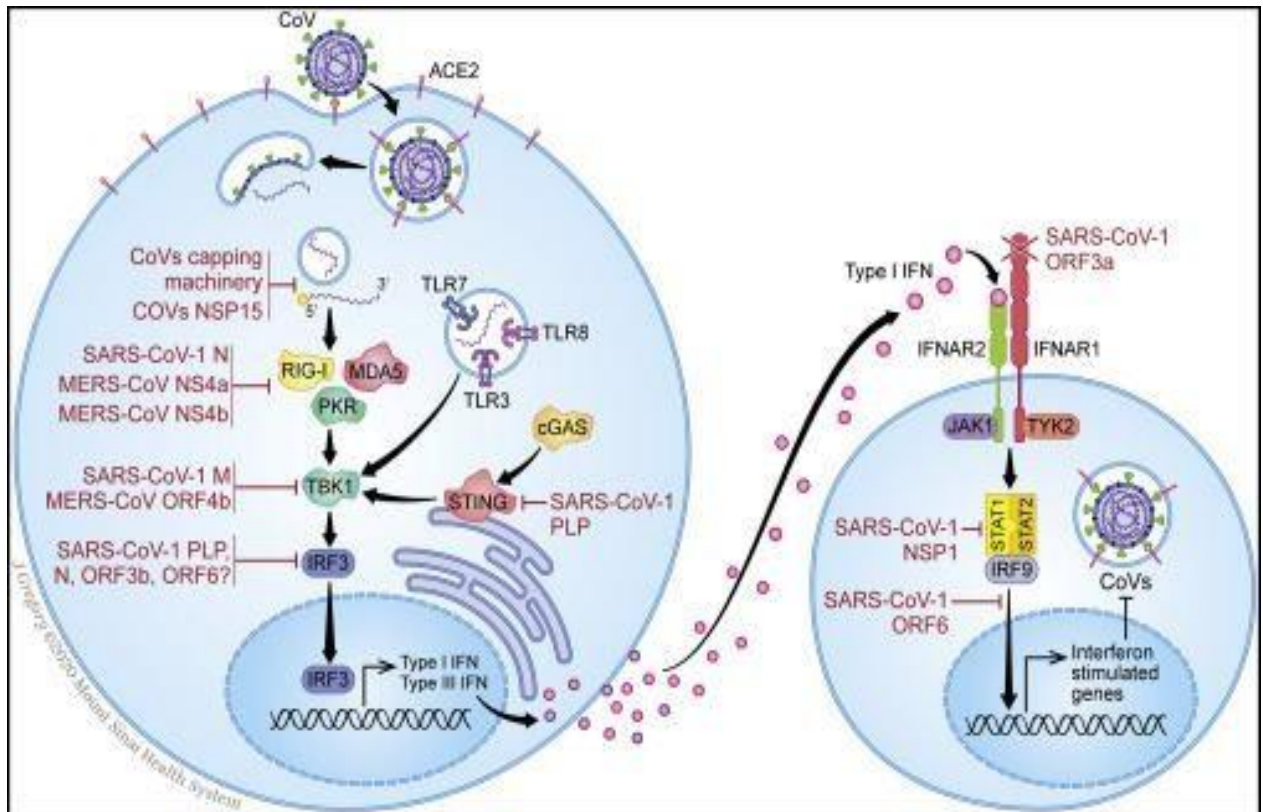


Figure 34: Schéma illustrant les différents mécanismes d'évasion du nouveau coronavirus

L'antagonisme de l'immunité innée médié par le CoV commence par l'évasion de la détection du PRR. Les virus **ssRNA**, comme les CoV, forment des intermédiaires **dsRNA** au cours de leur réplication, qui peuvent être détectés par **TLR3(ARN viral)** dans l'endosome et **RIG-I, MDA5**(Melanoma Differentiation-Associated protein 5) et **PKR**(la protéine kinase R) dans le cytosol.

Les CoV sont connus pour éviter l'activation du PRR en évitant complètement la reconnaissance ou en contrariant l'action du PRR [76].

Pour échapper aux PRR, le virus est d'abord protégé par des vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication virale comme ça était décrit par **Knoops et coll** [77].

De plus, l'ARN viral est coiffé de guanosine et méthylé à l'extrémité 5' par les protéines non structurales (**PSN**) **10, 13, 14 et 16** des CoV[78], ressemblant ainsi à l'**ARNm** de l'hôte pour favoriser la traduction, prévenir la dégradation et échapper à la détection RLR.

Les CoV ont mis au point d'autres stratégies pour empêcher l'activation des PRR, notamment la diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la **protéine N** à **TRIM25** du **RIG-I** décrite par Hu et al, bloquant ainsi sa signalisation, ou encore par la protéine **NSP16** qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral par **MDA-5**[79].

Après l'activation, les **RLR** et les **TLR** induisent des cascades de signalisation, conduisant à la phosphorylation de facteurs de transcription, tels que **NF- κ B** (Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) , les gènes de cette voie semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'**IL-6** et de **TNF- α** [80] . Dans l'étude de Zhou et al., des taux élevés d'**interleukine-6 circulante** étaient statistiquement associés à l'apparition d'une forme sévère [81]. Ces concentrations d'**IL-6** apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens [82]. En revanche, les taux d'**IL-1 β active** et d'**IL17a** circulants apparaissent peu élevés [83].

Dans l'ensemble, la multiplicité des stratégies développées par les CoV pathogènes pour échapper à la détection immunitaire, en particulier la voie IFN-I, suggère un rôle essentiel joué par le dérèglement de la réponse aux IFN-I dans la pathogénicité de la COVID-19. De façon concordante, les modèles animaux d'infection par le SRAS-CoV-1 et le MERS-CoV indiquent que l'incapacité à provoquer une réponse précoce à l'IFN-I est en corrélation avec la gravité de la maladie [84].

De plus, alors que les CoV pathogènes bloquent la signalisation IFN, ils peuvent promouvoir activement d'autres voies inflammatoires contribuant à la pathologie.

Par exemple, les protéines **ORF3a**, **ORF8b** et **E** du **SRAS-CoV-1** bloquent la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'**IFNAR** [85], conduisant à la sécrétion d'**IL-1 β** et d'**IL-18**, qui sont susceptibles de contribuer à l'inflammation pathologique. De même, le SARS-CoV-2 pourrait induire la production d'**IL-6** et d'**IL-8**, potentiellement par inhibition de **NKRF** (facteur de répression NF- κ B), ce qui contribue potentiellement à la chimiotaxie des neutrophiles médiée par l'IL-8 et à la réponse inflammatoire surexubérante de l'hôte observée chez les patients atteints de COVID-19[86].

Collectivement, ces processus pro-inflammatoires et l'inefficacité de la réponse immunitaire initiale, entraînent une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une

aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire, justifiant ainsi le rôle des schémas thérapeutiques immunosuppresseurs ciblés[87].

- **Réponse humorale :**

La réponse humorale au SRAS-CoV-2 est vastement étudiée, le virus provoque une réponse robuste des lymphocytes B, comme en témoigne la détection rapide et quasi universelle des IgM, IgG et IgA spécifiques au virus, et la neutralisation des anticorps IgG dans les jours suivant l'infection. La cinétique de la réponse des anticorps au SRAS-CoV-2 est maintenant raisonnablement bien décrite par Huang et coll[88].

Une étude plus large rapportait l'apparition d'IgM et d'IgG anti-Spike aux 11^e et 12^e jours, respectivement [89] . Le pic d'IgM et IgA est atteint au 28^eème , celui d'IgG est atteint à la septième semaine. A partir du quatrième mois, la concentration d'IgG devient faible.

Semblable à l'infection par le SRAS-CoV-1[90], la séroconversion survient chez la plupart des patients atteints de COVID-19 entre 7 et 14 jours après l'apparition des symptômes, et les titres d'anticorps persistent dans les semaines suivant la clairance du virus [91] .

Dans l'étude de Grzelak, l'activité neutralisante des anticorps atteignait 80-100 % entre 14 et 21 jours après les premiers symptômes, et s'associait à la positivité des anticorps anti-Spike et anti-N. De plus, un traitement à base de sérum de patients guéris de l'infection a été associé à une récupération clinique chez cinq patients avec forme sévère [92], suggérant le potentiel neutralisant des anticorps induits.

Cependant, le développement d'anticorps spécifiques pourrait être un facteur aggravant de l'infection : Selon l'étude de Zhao, les taux élevés d'Ac anti-Spike étaient associés à la mortalité, faisant craindre l'existence d'une aggravation anticorps-dépendante de l'infection, par facilitation de l'entrée du virus dans les cellules et renforcement de la réponse inflammatoire. Ce phénomène a déjà été décrit pour plusieurs autres espèces virales comme le virus Zika et constaté sur modèle simien pour le SARS-CoV-1[93].

D'autre part, une réponse lymphocytaire B mémoire spécifique semble pouvoir être induite par l'infection [94].

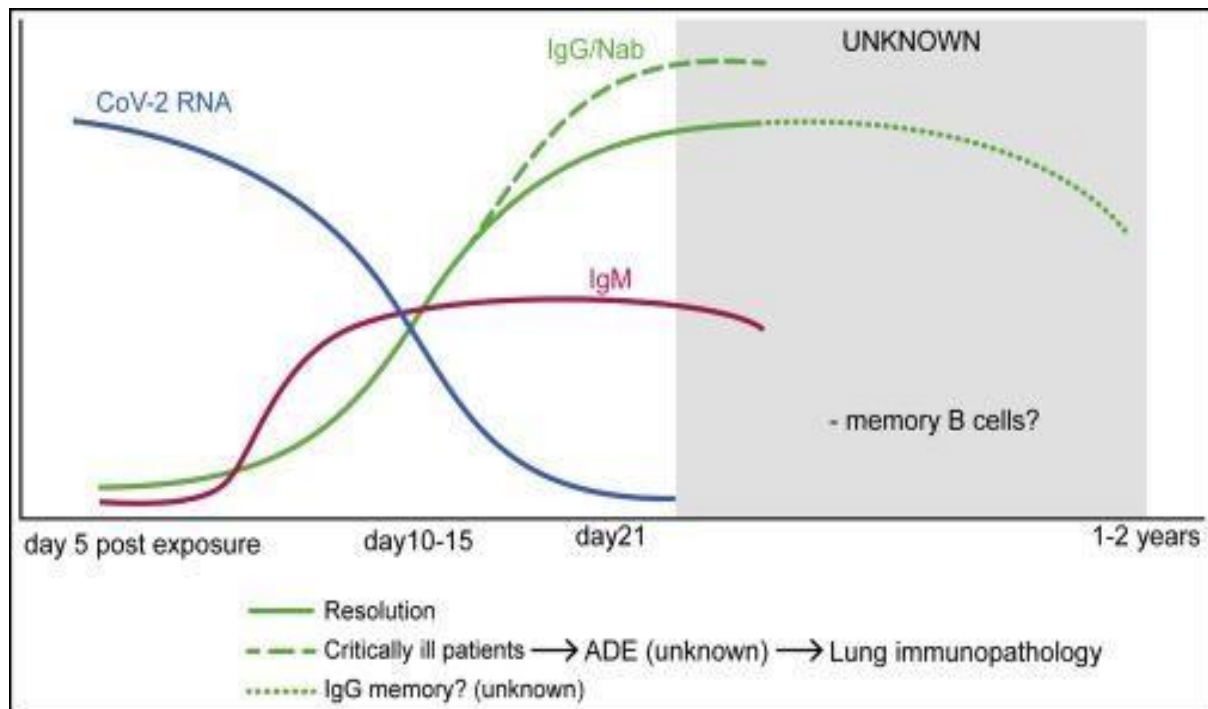


Figure 35: Cinétique des anticorps IgG et IgM au cours du COVID-19

- **Réponse cellulaire :**

Semblable à des observations antérieures sur l'infection par le SRAS CoV-1 effectuées par He et coll , plusieurs rapports actuels mettent l'accent sur l'apparition d'une **lymphopénie (35 à 83% des patients)** avec un nombre considérablement réduit de lymphocytes T CD4 et CD8 dans les cas modérés et graves de COVID-19 [95]. L'étendue de la lymphopénie – la plus frappante pour les lymphocytes T CD8 chez les patients admis à l'unité de soins intensifs (USI) – semble être en corrélation avec la gravité et la mortalité de la maladie associée à la COVID-19 selon Chen et al[96] . Cependant, les patients présentant des symptômes bénins présentent généralement un nombre normal ou légèrement plus élevé de lymphocytes T [97]. La cause de la perte de lymphocytes T périphériques dans la COVID-19 modérée à sévère, bien qu'un phénomène également observé dans d'autres infections virales, reste insaisissable et l'infection virale directe des lymphocytes T, contrairement au MERS-CoV[98], n'a pas été signalé.

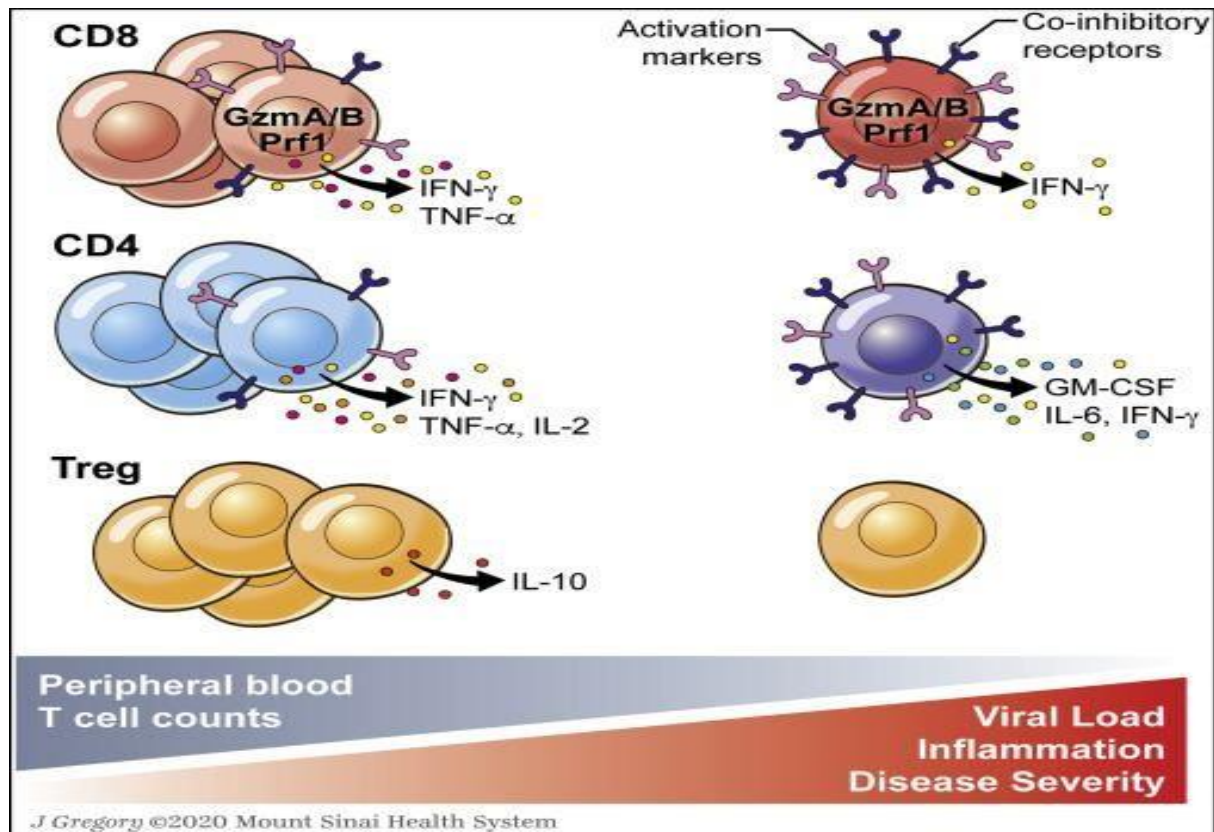


Figure 36: Réponse cellulaire à l'infection par le SRAS CoV-1

Plusieurs mécanismes contribuent probablement à la réduction du nombre de lymphocytes T dans le sang, y compris les effets du milieu des cytokines inflammatoires. En effet, selon Diao et al, la lymphopénie semble être en corrélation avec l'IL-6 sérique, l'IL-10 et le TNF- α [99], tandis que les patients convalescents se sont avérés avoir restauré la fréquence des lymphocytes T en vrac associée à des taux globaux de cytokines pro-inflammatoires plus faibles[100]. Les cytokines telles que l'IFN-I et le TNF- α peuvent inhiber la recirculation des lymphocytes T dans le sang en favorisant la rétention dans les organes lymphoïdes et la fixation à l'endothélium [101]. Cependant, dans une étude d'autopsie examinant la rate et les ganglions lymphatiques hilaires de six patients ayant succombé à la COVID-19, Chen et al. ont observé une mort cellulaire étendue des lymphocytes et suggéré des rôles potentiels pour les interactions IL-6[102]. À l'appui de cette hypothèse, on a constaté que le tocilizumab(Actemra*), antagoniste des récepteurs de l'IL-6, augmentait le nombre de lymphocytes circulants[103].

Le recrutement des lymphocytes T vers les sites d'infection peut également réduire leur présence dans le compartiment sanguin périphérique. L'analyse scRNA-seq(Single-cell RNA sequencing)du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) de patients atteints de COVID-19 a révélé une augmentation de l'infiltrat des lymphocytes T CD8[104] . De même, l'examen post mortem d'un patient qui a succombé au SDRA à la suite d'une infection par le SRAS-CoV-2 a révélé une infiltration lymphocytaire étendue dans les poumons décrite par Xu et al [105]. Cependant, une autre étude qui a examiné les biopsies post-mortem de quatre patients atteints de la COVID-19 n'a révélé qu'une infiltration neutrophile [106] . D'autres études sont donc nécessaires pour mieux déterminer la cause et l'impact de la lymphopénie couramment observée chez les patients atteints de COVID-19.

Les informations disponibles sur l'immunité des lymphocytes T spécifiques au SRAS-CoV-1 peuvent servir d'orientation pour mieux comprendre l'infection par le SARS-CoV-2. Les épitopes immunogènes des lymphocytes T sont répartis dans plusieurs protéines du SRAS-CoV-1 (S, N et M, ainsi que ORF3), bien que les réponses des lymphocytes T CD4 aient été plus limitées à la protéine S d'après Li et coll [107]. Chez les survivants du SRAS-CoV-1, l'ampleur et la fréquence des lymphocytes T à mémoire CD8 spécifiques dépassaient celles des lymphocytes T à mémoire CD4, et les lymphocytes T spécifiques au virus ont persisté pendant au moins 6 à 11 ans, ce qui suggère que les lymphocytes T peuvent conférer une immunité à long terme [108] . Des données limitées provenant de patients atteints du SRAS ont en outre indiqué que les populations de lymphocytes T CD4 spécifiques au virus pourraient être associées à une évolution plus grave de la maladie, puisque les résultats létaux étaient corrélés à des cytokines sériques élevées de cellules Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) . Cependant, la qualité des réponses des lymphocytes T CD4 doit être davantage caractérisée pour comprendre les associations avec la gravité de la maladie.

Peu d'études ont jusqu'à présent caractérisé l'immunité spécifique des lymphocytes T dans l'infection par le SRAS-CoV-2. Chez 12 patients se rétablissant d'une COVID-19 légère, des réponses robustes des lymphocytes T spécifiques aux protéines virales N, M et S ont été détectées par l'IFN- γ ELISPOT, faiblement corrélées avec des concentrations d'anticorps neutralisants (similaires aux patients convalescents atteints du SRAS-CoV-1 [109]).

2. Pneumopathies nosocomiales chez les patients SARS-CoV 2 :

2.1. Définition :

Les pneumopathies nosocomiales (PN) représentent la deuxième cause d'infections nosocomiales, leur incidence dans les unités de soin intensif (USI) est particulièrement plus élevée par rapport aux autres services hospitaliers. Selon les données de « l'European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIIC) », 45% des patients hospitalisés en réanimation avaient une infection, 31% avaient une infection nosocomiale dont 66% acquises dans les services de réanimation et 33% dans les autres services de l'hôpital (en particulier les infections des sites opératoires).

Elles sont responsables d'une augmentation de la durée d'hospitalisation, allant de 7 à 9 jours, et elles sont l'une des principales causes de morbidité, de mortalité et de surcoût des soins en réanimation malgré les progrès en antibiothérapie. Environ 1 million de patients meurent chaque année d'infections nosocomiales (I.N). Le risque de contracter une infection à l'hôpital est de 7%, on estime que sur 100 personnes hospitalisées 7 d'entre elles auront une I.N. Ce chiffre peut en effet atteindre 30% dans les milieux de réanimation .

Elles sont dites nosocomiales parce qu'elles sont contractées à l'hôpital 48 heures ou plus après l'admission, et n'étaient donc pas en incubation au moment de l'arrivée à l'hôpital.

On distingue en fonction du délai de survenue:

- Les pneumopathies nosocomiales précoces (PNP) : Elles surviennent avant le 5ème jour d'hospitalisation, elles résultent de la colonisation des voies aériennes par la flore endogène du patient.
- Les pneumopathies nosocomiales tardives (PNT) : Elles surviennent après le 5ème jour, elles résultent de la contamination par des bactéries plus résistantes d'origine hospitalière [110].

2.2. Diagnostic microbiologique des PN :

Il repose sur l'analyse microbiologique (examen direct et culture quantitative) des prélèvements respiratoires invasifs avec ou sans fibroscopie bronchique (PDP, lavage broncho- alvéolaire (LBA), ponction pleurale) ou non invasifs (ECBC). Plusieurs outils

diagnostiques microbiologiques de performance variable sont disponibles. Le choix de l'outil dépend essentiellement de l'expérience de l'équipe, du coût. La réalisation des prélèvements respiratoires ne doit en aucun cas retarder la mise en route d'une antibiothérapie probabiliste, notamment en cas de SDRA et/ou d'instabilité hémodynamique [111].

On distingue :

○ **Prélèvements respiratoires non invasifs, non chirurgicaux, non guidés :**

-Examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) :

Il est utilisé pour le recueil de sécrétions bronchiques en première intention dans les pneumonies aiguës communautaires hospitalisées, mais également chez des patients non intubés, dont la sévérité de l'atteinte respiratoire n'autorise pas la réalisation d'un prélèvement invasif. Cependant, il nécessite une participation active du patient. La performance diagnostique dépend de la qualité du recueil [112].

L'ECBC est réalisé le matin au réveil après rinçage bucco-dentaire à l'eau distillée stérile, et lors d'un effort de toux aidé si besoin d'une kinésithérapie. Dès que le prélèvement est obtenu dans un récipient stérile, il est rapidement acheminé au laboratoire de bactériologie.

Pour être interprétable, le crachat doit être issu de l'arbre respiratoire distal. Avant ensemencement, un examen microscopique est effectué après coloration de May-Grünwald-Giemsa afin d'évaluer le nombre de cellules épithéliales et de leucocytes par champ microscopique au faible grossissement.

D'après les critères de Bartlett, Murray et Washington, un prélèvement optimal doit contenir moins de 10 cellules épithéliales et plus de 25 polynucléaires par champ. Un prélèvement contenant plus de 25 cellules épithéliales par champ est considéré comme contaminé par la salive, et ne sera donc pas ensemencé. D'autre part, ce type de prélèvement présente l'avantage d'être non invasif, mais il reste cependant rarement contributif et source d'erreur, sa facilité d'exécution entraînant dans plus de 50 % des cas un prélèvement contaminé par la salive [113]. Seules les concentrations importantes, soit supérieures au seuil de significativité qui est de 10^7 UFC/ml, seront prises en compte [114].

○ **Prélèvements respiratoires invasifs, non chirurgicaux, guidés :**

- **Lavage broncho alvéolaire (LBA) :**

Le lavage broncho alvéolaire est une procédure médicale principalement diagnostique, peu invasive effectuée sous endoscopie, visant à échantillonner l'espace alvéolaire. En plus des données microbiologiques disponibles dès l'examen direct, il permet de fournir des informations sur l'état du poumon profond. Les limites de sa réalisation en réanimation reposent essentiellement sur la sévérité respiratoire des patients notamment sa tolérance chez les patients hypoxémiques, pouvant limiter la quantité de liquide administré et la qualité de l'examen ce qui en fait un geste particulièrement à risque [116].

Dans les dernières recommandations de la British Thoracic Society de 2013, il n'existe pas de contre-indication formelle à la réalisation d'une endoscopie bronchique et d'un LBA en dehors de l'infarctus du myocarde datant de moins 6 semaines, peu pertinente en réanimation [117].

Le LBA est réalisé à jeun de plus de 6 heures, pendant une bronchoscopie souple, soit sous anesthésie locale de la gorge et des bronches afin de prévenir une toux réflexe, soit sous anesthésie générale d'un patient intubé. Du liquide isotonique stérile (NaCl 0,9%) est instillé à travers le canal de travail directement dans une bronche obstruée par l'extrémité du bronchoscope. Immédiatement après l'instillation, le liquide est réaspiré avec une pression d'aspiration modérée (< 60cmH₂O) pour éviter le collapsus bronchique [118].

Il n'y a pas de consensus établi sur la quantité exacte de liquide à instiller. Il varie généralement entre 50 et 200ml pour être représentatif de la cellularité de l'alvéole. Pour l'analyse cytologique, les prélèvements doivent être adressés dans l'heure au laboratoire sans préparation particulière, afin de garantir l'intégrité et la qualité des éléments cellulaires [119].

Macroscopiquement, un LBA normal est incolore et mousseux. La culture quantitative du LBA est associée à une sensibilité de l'ordre de 75 % et une spécificité de l'ordre de 85 % .Des dépôts jaune-blanchâtre font suspecter une contamination, un dénombrement des germes supérieur à 10⁴ UFC/ml est généralement considéré comme significatif d'une pneumonie [120].

-Ponction pleurale :

La ponction pleurale ou thoracentèse consiste en l'insertion d'une aiguille dans l'espace pleural afin de soustraire et d'analyser du liquide pleural, le cathéter intraveineux 14G ou 18G (Venflon) est le plus utilisé et le mieux décrit [121].

L'association de la présentation clinique et de l'analyse du liquide pleural permet de poser un diagnostic dans environ 75% des cas [122]. Un épanchement pleural est associé à une pneumopathie dans 20 à 40 % des cas [123].

Le prélèvement est d'une faible sensibilité mais d'une grande spécificité du fait de l'absence de flore commensale [124].

Le positionnement du patient est important pour la réussite de la procédure. Le patient doit être assis au bord du lit, légèrement penché en avant, accoudé à une table. Si cette position n'est pas possible (patient non mobilisable, par exemple avec ventilation mécanique), on peut envisager de pratiquer la ponction en décubitus latéral.

Le geste doit être effectué en respectant strictement les règles d'asepsie et une anesthésie locale adéquate doit être appliquée. L'anesthésie du tissu cutané et sous-cutané sera initialement réalisée.

Il est important de mesurer la quantité totale de la collecte. A partir de 1000 ml, on retire le dispositif pour éviter tout risque d'œdème de réexpansion. La procédure doit être interrompue en cas d'aspiration d'air, de toux ou de nouvelle dyspnée pouvant faire suspecter un pneumothorax [125].

o Prélèvements respiratoires invasifs, non chirurgicaux, non guidés :

- Prélèvement bronchique distal protégé (PBDP) :

Le prélèvement bronchique distal protégé (PBDP) est réalisé par l'introduction d'un double cathéter protégé à l'aveugle, sans fibroscopie, ce qui rend plus difficile le contrôle de sa bonne réalisation [126]. Un volume de 1 mL est injecté et ré-aspiré à la seringue. L'extrémité du cathéter est sectionnée aseptiquement et placée dans un tube stérile.

Le seuil de significativité est de 10^3 UFC/mL. Il est à réserver aux patients intubés et ventilés. L'intérêt de ce prélèvement est qu'il est plus simple de réalisation, il n'est pas nécessaire de recourir à une fibroscopie, ce qui en fait une technique accessible au personnel paramédical, moins coûteux et moins générateur d'effets secondaires.

-Aspiration endotrachéale (AET) :

L'aspiration endotrachéale des sécrétions bronchopulmonaires est une alternative chez les patients intubés ou trachéotomisés qui n'expectorent pas et chez lesquels des techniques invasives sont contre-indiquées, elle offre une charge bactérienne distincte pour établir le diagnostic de la pneumonie. Elle est fréquemment réalisée en réanimation à l'aveugle chez le patient intubé-ventilé en insérant un cathéter flexible dans la trachée distale par le tube endotrachéal.

Cependant, de même que pour l'ECBC, le risque de contamination par la flore salivaire reste important, auquel s'associe une contamination fréquente par la flore commensale qui colonise les sondes d'intubation, augmentant ainsi le taux de faux positifs. La nature à l'aveugle de la technique empêche de diriger l'échantillonnage des segments pulmonaires spécifiques connus pour avoir un infiltrat sur la radiographie, ce qui peut augmenter le taux de faux négatifs. Ainsi, une évaluation du nombre de cellules épithéliales et de polynucléaires par champ permettra d'évaluer la qualité du prélèvement, et seuls les prélèvements de bonne qualité serontensemencés. Le seuil de significativité est de 10^5 UFC/mL [127].

2.3. Physiopathologie des PN:

Les pneumopathies associées au COVID-19 résultent généralement de la pénétration et du développement des microorganismes dans les voies aériennes inférieures qui, après une phase de colonisation, vont conduire à une infection du parenchyme pulmonaire par dépassement des capacités de défense mécanique (clairance muco-ciliaire), cellulaire (polynucléaires, macrophages, lymphocytes, cytokines) et/ou humorale (anticorps et complément) de l'hôte[128].

La synergie entre les infections virales et bactériennes a largement été décrite, il a été démontré que les bactéries profitent des réponses immunitaires innées et adaptatives altérées des voies respiratoires lors d'une infection virale afin d'augmenter leur infectiosité et leur virulence[129]. De nombreuses études se sont concentrées sur les conséquences de l'infection grippale par exemple sur l'infection bactérienne secondaire dans les voies respiratoires, où une altération de la physiologie pulmonaire et de l'état immunitaire, augmente la susceptibilité aux infections bactériennes. Peltola et ses collègues ont démontré

que les virus de la grippe étaient capables d'améliorer la colonisation du nasopharynx par la bactérie *S. pneumoniae* , cela expliquait le taux d'infection bactérienne élevé pendant la saison grippale[130] .

La modification de la flore oro-pharyngée constitue la première étape dans le mécanisme de survenue des pneumopathies, elle est précoce chez le malade hospitalisé et favorisée par la gravité de la maladie sous-jacente, la longueur du séjour hospitalier, le mauvais état nutritionnel, l'utilisation d'antibiotiques et la présence d'une sonde d'intubation.

La seconde étape est la colonisation de l'arbre trachéobronchique à partir de la flore oro-pharyngée. Chez le malade ventilé, le mécanisme principal à l'origine des PNAVVM repose sur une contamination dite endogène ; les micro-inhalations correspondent à la progression lente de sécrétions accumulées en amont du ballonnet, qui n'est jamais étanche, vers les voies respiratoires inférieures, dont la manifestation clinique est la pneumopathie. Les sécrétions peuvent prendre leur source à partir des réservoirs bactériens oropharyngés, naso-sinusiens ou gastriques. A elle seule, la sonde d'intubation multiplie de 6 à 20 le risque de développer une pneumonie nosocomiale, suggérant son rôle prépondérant dans la physiopathogénie des pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique(PAVM).

Un autre mécanisme important repose sur la colonisation du biofilm tapissant l'intérieur de la sonde. La sonde peut en effet se comporter comme une simple voie de passage de germes de l'environnement apportés de manière iatrogène par les soins. Selon Craven et al. , la manipulation des différentes pièces du circuit respiratoire, les systèmes d'humidification et les aspirations trachéales peuvent en effet être à l'origine d'inoculations de germes directement manuportés . D'autre part, la lumière de la sonde d'intubation endotrachéale constitue une surface propice à la colonisation, par le développement de systèmes tels que les biofilms. Les biofilms ont donc potentiellement un rôle dans l'initiation mais également dans la récurrence et la pérennisation des PAVM selon l'American Thoracic and Infectious Diseases Society 2005. Il semble que la constitution de ce biofilm soit un refuge pour les bactéries et potentiellement un point de départ (et de retour) des PNAVVM puisque, dans 70 % des cas, les mêmes germes sont retrouvés dans ce biofilm et dans les aspirations trachéales [131].

2.4. Etude de l'antibiorésistance :

2.4.1. Définition :

Une souche bactérienne est dite résistante à un antibiotique donné quand elle est capable de se développer en présence d'une concentration de cet antibiotique notamment plus élevée que celle qui inhibe le développement de la plupart des souches appartenant à la même espèce bactérienne.

2.4.2. Types de résistance bactérienne :

- **La résistance naturelle :**

Appelée aussi résistance intrinsèque, c'est la résistance de toutes les souches d'une même espèce ou du même genre bactérien à un antibiotique donné. Elle est stable, transmise verticalement à la descendance, et portée par les chromosomes. Ce type de résistance détermine le phénotype dit sauvage d'une espèce vis-à-vis d'un antibiotique, et délimite son spectre d'action [132]. A titre d'exemple, grâce à la pénicillinase naturelle de bas niveau de l'espèce *Klebsiella pneumoniae*, elle est naturellement résistante aux aminopénicillines tel que l'amoxicilline, et aux carboxypénicillines tel que la ticarcilline.

- **La résistance acquise :**

Contrairement à la résistance naturelle, la résistance acquise n'est présente que chez certaines souches de la même espèce ou du même genre, elle correspond à la résistance à un antibiotique donné pour une souche bactérienne appartenant à une espèce naturellement sensible au même antibiotique. Elle est variable dans le temps et dans l'espace, et se propage de façon importante. Elle est portée par le chromosome, les plasmides, ou des éléments génétiques mobiles, permettant ainsi non seulement une transmission verticale à la descendance mais aussi une transmission horizontale, parfois entre des espèces différentes. Elle détermine le phénotype de résistance des bactéries et constitue un caractère épidémiologique [132].

PARTIE PRATIQUE : DISCUSSION DES RESULTATS

1. Épidémiologie

1.1. Incidence :

L'incidence des pneumopathies chez les patients atteints du COVID-19 est éminemment variable d'une étude à l'autre. La grande variabilité des incidences recueillies dans la littérature s'explique probablement par la différence des stratégies diagnostiques employées d'un service à l'autre, l'hétérogénéité des patients inclus, à la variation des procédés invasifs, et à la nature des études (calcul d'incidence ou de prévalence). Selon une revue systématique publiée en 2022, l'incidence des pneumopathies allait de 7 % à 51 % chez les patients gravement malades infectés par le SRAS-CoV-2[133].

Une étude multicentrique récente a décrit une incidence cumulative de VAP (pneumonie assistée par ventilateur) de 50% chez les patients atteints de COVID-19 admis à l'USI [134].

Dans 28 études observationnelles réalisées sur 5047 patients hospitalisés atteints du COVID-19, l'incidence des surinfections bactériennes était comprise entre 4.8–42.8% dans 14 études, alors que celle des infections fongiques était entre 0.9 et 33.3% d'après 18 études observationnelles. Le tableau ci-dessous résume les différentes études réalisées chez des patients COVID-19 hospitalisés avec le taux d'incidence des PN [135]:

Etude	Région	Type d'étude	Total des patients COVID-19 hospitalisés(N)	Incidence des PN (%)
Wang et al. (2020)	Chine	Rétrospective	339	42.8
Torrego et al. (2020)	Espagne	Rétrospective	93	19.3
Rouze et al. (2021)	Allemagne	Rétrospective	568	36.1
Zhou et al. (2020)	Chine	Rétrospective	191	15
Chang et al. (2019)	USA	Rétrospective	412	15.5
Huang et al. (2020)	Chine	Rétrospective	41	10
Notre série	CHU IBN SINA-Rabat	Rétrospective	1012	35,64

Dans notre étude allant du 01/03/2021 au 31/07/2021, 1012 patients atteints du COVID-19 ont été hospitalisés dans les différents services du CHU AVICENNE de RABAT, 360 PN ont été diagnostiquées soit une incidence de 35,64%, nos résultats semblent être concordants avec les incidences retrouvées dans les autres études mentionnées ci-dessus.

1.2. Age :

Le taux des PN associées au COVID-19 semble être plus élevé chez les personnes âgées. L'incidence des pneumonies nosocomiales est âge dépendante, Fei et al. ont montré dans une étude de cohorte multicentrique rétrospective de 191 patients atteints de pneumonie COVID-19, que les patients âgés étaient associés à un risque accru de décès pendant l'hospitalisation [\[136\]](#).

En milieu gériatrique, Les PN sont considérées comme la première cause d'hospitalisation et de décès (100 fois plus de pneumonies chez le sujet âgé que chez le sujet jeune et une mortalité d'environ 25 % chez les sujets de plus de 80 ans). L'âge supérieur à 60 ans est considéré comme un facteur de risque mineur de PN acquise aux soins intensifs [\[137\]](#).

Le risque infectieux est particulièrement élevé chez les patients âgés vivant en institution avec une incidence des infections des voies respiratoires basses multipliée par 10 et des infections à pneumocoque multipliée par 3 [\[138\]](#).

Dans notre étude, la moyenne d'âge de nos patients est de 58 ans, nos résultats concordent avec ceux rapportés par plusieurs études similaires [\[135\]](#).

Etude	Région	Type d'étude	Total des patients COVID-19 hospitalisés(N)	Age médian
Du et al. (2020)	Chine	Prospective	179	58
Fekkar et al. (2020)	France	Rétrospective	145	55
Zhou et al. (2020)	Chine	Rétrospective	191	56
Helleberg et al. (2021)	Denmark	Rétrospective	25	58
White et al. (2020)	UK	Prospective	135	57
Notre étude	CHU IBN SINA-Rabat	Rétrospective	1012	58

Dans la littérature, l'âge médian retrouvé chez les patients COVID-19 admis en réanimation médicale est de 60 ans [139- 140-141-142].

Dans une étude algérienne s'intéressant au profil des patients hospitalisés COVID-19 dans les différents services en 2020, la catégorie d'âge la plus touchée est celle entre 25 et 49 ans (42.1%) [143]. En contraste avec notre étude, la tranche d'âge la plus touchée est située entre 60 à 70 ans, au delà de 70 ans le nombre de PN associées est de 113 dont 42 cultures positives. Cette différence concorde avec les précédentes études ayant suggéré que l'âge élevé est un facteur de risque d'admission en réanimation médicale [144-145].

Cette grande vulnérabilité des sujets âgés aux PN associées au COVID-19 s'explique probablement par la présence d'autres facteurs de risque en particulier le tabac, la prise d'alcool, la dénutrition, et d'autres comorbidités (BPCO, polymédication, maladies infectieuses hépatite B, C, VIH.....)

1.3. Sexe :

Les données de la littérature s'accordent du fait qu'il y a une prédominance de PN chez le sexe masculin. Selon Carven et coll, le sexe masculin constitue un facteur de risque de survenue de PN [146], et de mortalité [147].

Dans une étude réalisée en 2020 sur 189 patients atteints de COVID-19 à l'hôpital Tongji en Chine, la prévalence des pneumonies chez les patients atteints de COVID-19 était plus élevée chez les hommes (N = 102) que chez les femmes (N= 87), et la proportion de cas masculins dans les cas critiques était significativement plus élevée [148].

Dans notre étude, le nombre de PN associées au COVID-19 chez les hommes est de 220 soit 61,12% contre 140 chez les femmes soit 38,88 %. D'autres études ont démontré que les hommes étaient plus susceptibles d'associer des pneumopathies COVID-19 et une mortalité plus élevées, ce qui est similaire à la caractéristique du SRAS 2003 et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) [149-150].

2. Profil bactériologique des PN :

2.1. Nature du prélèvement respiratoire :

Les crachats et les PDP sont en tête des prélèvements respiratoires utilisés avec des fréquences respectives de 46,28% et 39,88%. Selon une étude rétrospective incluant des patients admis dans deux unités de soins intensifs COVID-19 en Iran, sur l'ensemble des échantillons positifs, 62/70 soit 88,6% étaient des échantillons respiratoires, essentiellement des crachats [151].

2.2. Principales espèces bactériennes :

Dans notre étude, le profil bactériologique des isolats dans les différents services de l'hôpital est marqué par une prédominance des bactéries Gram négatifs (73,10%) (non fermentant =40,35% et entérobactéries = 31,58%), par rapport aux bactéries Gram positifs CGP (14,62%).

Des observations similaires ont été décrites dans une étude multicentrique en Inde en 2021 avec une prédominance des BGN estimée à 78% [152]. Selon Torres et al, les bacilles à Gram négatif semblent être responsables de plus de 60% des PN [153].

Une étude de cohorte observationnelle rétrospective réalisée à l'unité de soins intensifs de l'hôpital Jessa, Hasselt en Belgique, et une deuxième étude rétrospective menée dans un hôpital en Inde, chez des patients atteints de pneumonie COVID-19 admis dans une USI ont retrouvé une prédominance des bacilles à Gram négatif BGN de 82 % et 82,8% respectivement, suivis des Cocci à Gram positif CGP (66 %), des Cocci à Gram négatif CGN (24 %) et des bacilles à Gram positif BGP (19 %)[154].

La prédominance des BGN isolées dans ces études, semble être en rapport avec la prédominance de l'origine nosocomiale des pneumopathies COVID-19. Selon une vaste étude multicentrique, réalisée dans 36 unités de soins intensifs européennes en 2021, les bacilles à Gram négatif BGN ont été identifiés comme étant les bactéries les plus courantes impliquées dans la pneumopathie secondaire chez les patients atteints de COVID-19[155].

Dans notre étude, les entérobactéries représentent 31,58% de l'ensemble des BGN, avec une prédominance de l'*A. baumannii* (28,07%) ; suivi de *Klebsiella pneumoniae* (20,46%), *P. aeruginosa* (11,69%), *Enterobacter* (4,10%), et *E.coli*(2,92%).

Ces résultats sont comparables à une étude de cohorte rétrospective réalisée au sein du service de réanimation COVID-19 à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech en 2021, où *l'Acinetobacter baumannii* prédominait les échantillons avec 43% de l'ensemble des germes isolés, suivi de *Klebsiella pneumoniae* 29% [156].

D'après les travaux de Chastre et Coll., les Entérobactéries sont les principaux germes isolés dans les unités de soins intensifs. Elles représentent 14.1% dont *Enterobacter* (18.8%), *K.pneumoniae* (15.6%), *Serratia* (12.1%) et *E.coli* (24.1%) [157].

Une étude réalisée au service de réanimation polyvalente de CHU Hassan II de Fès en 2007 s'étalant sur une période de 4ans a montré que *l'A. baumannii* occupait le premier rang avec (30%), suivi de *P. aeruginosa* (26%), et de *K .pneumoniae* avec (12,3%)[158].

Une autre étude rétrospective monocentrique réalisée en Iran, retrouve une prédominance des bactéries à Gram négatif (BGN), y compris *K. pneumoniae* (n = 47), *A. baumannii* (n = 35), *Enterobacter cloacae* (n = 1), *E. coli* (n = 1) et *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1) [151].

Les données du programme de surveillance de SENTRY en 2013, une étude multinationale, ont rapporté que les 6 premiers agents étiologiques à l'origine de 80% des pneumonies étaient (*Pseudomonas aeruginosa* 21,8%, *Klebsiella spp* 9,8%, *Escherichia coli* 6,9%, *Acinetobacter spp* 6,8%, et *Enterobacter spp* 6,3%) [159].

Cependant, Elabaddi et al. et d'autres études récentes ont rapporté une prévalence accrue des CGP en particulier le *S.aureus* chez des patients dans les USI COVID-19. Dans notre étude, on a retrouvé un taux de 8,77% de *Staphylococcus aureus* , comparé à l'étude faite à l'hôpital militaire de Marrakech qui a retrouvé un taux de 14% [156].

Cette hétérogénéité dans la prévalence et la distribution des micro-organismes pourra être attribuée aux paramètres liés aux patients, au nombre de patients sous ventilation mécanique, et à la durée de séjour à l'hôpital.

3. Etude des résistances bactériennes aux principaux antibiotiques:

3.1. Profil de résistance des Entérobactéries aux antibiotiques :

Les bactéries productrices de BLSE constituent une préoccupation majeure en milieu hospitalier en raison de leur diffusion épidémique et de leur multirésistance aux antibiotiques. Les BLSE sont retrouvées chez une vaste proportion de bacilles à gram négatif, mais les entérobactéries représentent les germes les plus incriminés.

Selon le réseau BMR-Raisin (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales), dans son rapport épidémiologique des données de 2018, la densité d'incidence globale des entérobactéries phénotype BLSE parmi l'ensemble des entérobactéries a connu une tendance croissante et régulière chaque année , elle est passée de 43% en 2012 à 50% en 2013 puis 49% en 2014 , 60% en 2015, pour atteindre 71% en 2016, l'augmentation était globalement de +35 % [\[160\]](#).

La répartition des entérobactéries productrices de BLSE selon les espèces bactériennes dans notre série, montre une prédominance de *Klebsiella pneumoniae* avec 62,86%, suivie d'*E. coli* avec 60%, puis d'*Enterobacterspp.* qui représente 28,66%.

Dans une étude rétrospective menée à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA), les entérobactéries BLSE, étaient essentiellement représentées par *Escherichia coli* (n=61) et *Klebsiella pneumoniae* (n=45), suivi par *Enterobacter cloacae* (n=29) [\[160\]](#).

L'étude de l'antibiorésistance des souches d'entérobactéries BLSE isolées au niveau de notre hôpital a mis en évidence un taux de résistance de 100% à la ticarcilline, pipéracilline, TIM , ceftriaxone et ceftazidime. Des taux de résistance élevés étaient enregistrés avec la ciprofloxacine, Sulfamethoxazole+ trimethoprime, et gentamicine 92,60%, 85,19%, 74,08% successivement, contrairement à l'amikacine qui avait un taux de résistance de 18,52%.

Des résultats similaires étaient retrouvés dans d'autres études à l'échelle nationale, le taux de résistance à la Gentamicine était de 75% à Marrakech en 2015 et à Rabat en 2013 [\[161-162\]](#). Cependant, le taux de résistance à l'Amikacine dans d'autres études était plus élevé, allant jusqu'à 54% au Maroc, en Algérie, en Tunisie et en France [\[161-162-163-164-165-166\]](#) .

L'amikacine qui était l'aminoside le plus actif sur les entérobactéries en particulier dans le traitement des infections sévères aux bactéries multirésistantes, a présenté une baisse de son activité au fil des années. Cette molécule est de plus en plus utilisée à cause de l'inefficacité des autres aminosides (gentamicine, tobramycine et netilmicine) [167].

En ce qui concerne l'étude de l'antibiorésistance des EBLSE aux Sulfamethoxazole triméthoprime et la ciprofloxacine, nous avons objectivé des taux de résistance élevés 85,19%, 92,60% successivement, ces niveaux de résistance obtenus sont inquiétants et alarmants. Ces résultats sont relativement élevés en comparaison à des fréquences de 78%, 70% respectivement trouvées à une étude faite à HMA à Marrakech en 2015 [161], de 77%, 75% à Rabat en 2012 [168], et en Tunisie 72%,67% en 2009 respectivement [166].

Par ailleurs, l'imipénème, la fosfomycine, et la colistine sont restés actifs à 100% sur l'ensemble des souches étudiées. D'autres études ont noté une réduction de la sensibilité à l'imipénème (93%), c'est le cas d'une étude faite à Qatar en 2016 [169].

Des taux de sensibilité à la Colistine de 100%, ont été rapportés par plusieurs études [169-170], ceci explique sa place en premier choix dans le traitement des infections sévères à bactéries multirésistantes (BMR).

La résistance des entérobactéries aux antibiotiques a connu une évolution mondiale préoccupante. Depuis plus de 20 ans, la résistance aux C3G ne cesse de se renforcer notamment par l'acquisition de BLSE. Dans notre série, le taux de résistance des entérobactéries BLSE à la ceftriaxone est de 100%. Pour les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes « ERC », les souches bactériennes les plus isolées dans notre série étaient *Klebsiella pneumoniae* (42,86%) et *Enterobacterspp* (14,28%), *E.coli* ne présentait aucun phénotype « ERC ». D'autres études rapportent des résultats similaires, mais avec des taux plus importants de *Klebsiella pneumoniae* (85.32 %, 65.7%)[171].

Dans notre étude, la résistance des souches des EPC à la Gentamicine est de 93,75%, tandis que la résistance à l'Amikacine est de 31,25%. Notre taux de résistance à la gentamicine est semblable à celui rapporté dans une étude faite à Rabat en 2014 (90.17%), la résistance à l'Amikacine est moindre (10.9%)[172]. Le même constat a été rapporté en Algérie avec une

résistance de 18.75% à l'Amikacine [173] . Tandis qu'une étude menée en Tunisie (2014 - 2016), a rapporté des taux de résistances plus importants à la Gentamicine (99%) et à l'Amikacine (51%) [174].

Un taux de résistance de 100% à la ticarcilline, pipéracilline, TIM , TZP, ceftriaxone ,ceftazidime et l'ertapénème était enregistré.

3.2. Profil de résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux antibiotiques :

Selon une étude descriptive faite au CHU Mohamed VI de Marrakech en 2016, sur les 340 souches d'*A.baumannii* isolées dans les services de réanimation, 95% des souches isolées étaient résistantes à la Céfotaxime, Ceftazidime et pipéracilline+tazobactam(TZP) , 92% des *A.baumannii* isolés étaient résistants à l'Imipénème et à la Ciprofloxacine. Le taux de résistance à la Gentamicine était de 82% et 64 % des isolats gardaient une sensibilité à l'Amikacine. Toutes les souches isolées ont gardé une sensibilité à la colistine sur l'antibiogramme standard [175].

La résistance d'*A. baumannii* aux aminosides a connu depuis 1980 une évolution très brutale. Dans notre étude, on a rapporté des taux de résistance plus importants aux aminosides que ceux retrouvés dans l'étude de Marrakech [175] (100% à la Gentamicine et 97,92% à l'amikacine).

Selon la même étude , une augmentation de la résistance des isolats d'*A.baumannii* pour tous les antibiotiques testés a été constatée entre 2010 et 2015.La résistance des isolats à l'Imipénème à titre d'exemple est passée de 64% durant la période de 2010- 2012 à 86% durant la période 2013-2015, de même pour l'Amikacine qui a également connue une importante élévation du taux des souches résistantes en passant de 16% à 50% . Le même constat a été noté pour la ciprofloxacine pour laquelle la résistance des souches isolées a évolué de 74% à 91% [175].

Dans une étude faite par Li-Kuang et al. en 2017, 73,6 % des isolats d'*Acinetobacter baumannii* se sont révélés résistants à la ciprofloxacine, et plus de 70% étaient résistants aux céftazidime et au céfépime, à l'association tazobactam-pipéracilline (TZP) et aux carbapénèmes (imipénème et méropénème). Aucune résistance à la colistine n'a été observée[176] .

Selon une étude prospective portant sur 742 souches d'*A.baumannii* au CHU IBN SINA de

Rabat, la Ticarcilline et pipéracilline présentait la résistance la plus élevée avec un taux de 97.60%, suivi de la céftazidime 89.11%, la céfépime 88.67%, la ticarcilline-acide clavulanique 87.78%, la pipéracilline-tazobactam 85.41%, la ciprofloxacine 81.03%, la gentamycine 76.73%, l'imipénème 70.30%, l'amikacine 45%, et une sensibilité totale à la colistine [177].

Dans notre série, le premier fait marquant est le taux de résistance de nos souches à l'imipénème, qui dépassait largement celui rapporté dans la littérature (5 à 50 %) [178].

Ce taux de résistance à l'imipénème était presque trois fois plus supérieur que celui des souches de *P. aeruginosa* (30 %).

Selon une étude de surveillance menée dans 10 pays d'Asie, le taux d'ABRI (*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème) était de 67,3%, avec une forte fréquence enregistrée en Malaisie (86,7%) [179]. D'après Haeili et al., la résistance de *Acinetobacter baumannii* à l'imipénème a atteint 75% en Iran [180]. Dans notre série, on a retrouvé un taux de résistance de 100%. L'évolution de la résistance à l'imipénème peut être expliquée par la prescription empirique et non contrôlée de l'imipénème et des C3G. En effet, la relation entre la pression exercée par l'utilisation des C3G et la sélection de souches d'ABRI, même lorsque ces céphalosporines sont utilisées pour le traitement d'autres espèces bactériennes, a été rapportée dans la littérature [181].

3.3. Profil de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques :

La résistance des souches de *P. aeruginosa* isolées durant notre étude était de 30% à l'imipénème, 25% à la ceftazidime, 20% à la gentamicine et à l'amikacine. Comparativement à une étude réalisée en Espagne, nos souches ont été plus sensibles à la gentamicine (20% contre 54.9%), mais plus résistantes à l'imipénème (30% contre 14.6%) et à l'amikacine (20% contre 5.3%) [182].

Nos résultats étaient supérieurs à ceux retrouvés dans une étude menée à un CHU en Algérie en 2016, où la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à l'ensemble de l'imipénème, l'amikacine, et la gentamycine était respectivement de (30% contre 15%), (20% contre 7,3%) et (20% contre 5%) [183].

La résistance de *P. aeruginosa* à la colistine était nulle dans les deux études, de ce fait il est devenu le seul antibiotique actif à 100% sur le *Pseudomonas aeruginosa*, ce qui devra minimiser sa prescription, et pour les cas qui nécessitent son utilisation, privilégier son association afin d'éviter l'apparition des souches résistantes.

Dans une étude réalisée à l'hôpital militaire d'instruction MOHAMMED V de Rabat en 2012, le taux de résistance de *P.aeruginosa* aux antibiotiques était de 71% à la ticarcilline, 69,2% à la ciprofloxacine, 67,3% à la pipéracilline, 65,6% à la gentamicine, 57,9% à la ticarcilline + acide clavulanique, 56,9% à la ceftazidime, 56,3% à l'amikacine, 55,8% au céfipime, 54,1% à la pipéracilline + tazobactam, et 48,6% pour l'imipénème. Pour la colistine, la sensibilité était de 93,4% [184].

Nos souches de *P. aeruginosa* ont montré un taux de résistance pour la Ticarcilline de 60%, ce qui est dépassé le taux de résistance dans l'étude faite en Algérie (15%), et celle faite en 2007-2008 à l'hôpital Militaire Mohammed V de Rabat qui a trouvé un taux de 35,10 %, et en 2010 au même service à Rabat avec un taux de 37,5 % [185].

Les aminosides utilisés dans notre étude étaient l'amikacine et la gentamicine avec un taux de résistance commun de 20%. Ces résultats sont comparables à ceux d'une étude rétrospective, réalisée à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat (HMIMV) en 2016, où on a retrouvé des résistances de 19,2% pour l'amikacine et 29,5% pour la gentamicine. La résistance globale de *P.aeruginosa* aux aminosides dans la population européenne en 2013 était de 15,9% et variait de 0% (Islande et Malte) à 51,2% (Roumanie) selon les pays [186].

Le phénotype sauvage de *P.aeruginosa* est sensible in vitro à la norfloxacine, l'ofloxacine, la ciprofloxacine, et la levofloxacine. En pratique seul la ciprofloxacine est utilisée, dans notre série sa résistance était de 30%.

3.4. Profil de résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques :

Malgré le taux élevé des SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) impliqués dans les PN à l'échelle mondiale [187], [188], [189], nous avons constaté dans notre série une faible fréquence de ces germes. Ainsi, nous avons isolé seulement 20% de cas de SARM contre 80,4% rapportés en Iran, 83% en Chine et 73,2% rapportés lors d'une étude de surveillance menée par l'INICC (International Nosocomial Infection Control Consortium) dans 36 pays en Amérique Latine, Asie, Afrique et en Europe [190], [191], [192].

Cette résistance est donc extrêmement variable d'un pays à un autre, d'un hôpital à un autre, et d'un service à un autre. Ces variations peuvent être expliquées par l'existence ou non de souches épidémiques, le moment de l'étude, la présence de patients à risques, le transfert de patients entre différents services, la pratique d'une politique de contrôle des infections, et la fiabilité des méthodes de laboratoire utilisées pour la détection des SARM.

Dans notre série, la tobramicine, la kanamicine et le sulfaméthoxazol+triméthoprimé présentaient une bonne activité sur les isolats de *Staphylococcus aureus*. Aucune souche n'a été résistante à la gentamicine, pristnamycine, ciprofloxacine, fosfomycine, et glycopeptides. Contrairement à une étude faite au CHU Ibn Rochd de Casablanca, sur un ensemble de 189 souches, où des taux de résistance plus élevés étaient enregistrés : 45% de résistance à la méticilline, 94,2% à la pénicilline G, 25,9% à l'érythromycine, 40,2% à la gentamicine, 41,8% à la ciprofloxacine. Tous les isolats étaient résistants à la pénicilline G [193].

3.5. Profil de résistance de *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* aux antibiotiques :

Le taux de Pneumocoque résistant à l'érythromycine dans notre étude était de 40%, aucune souche n'était résistante à la pénicilline, les fluoroquinolones ont maintenu une excellente activité contre nos souches. Dans une étude menée en Chine sur un total de 881 souches de *S. pneumoniae*, le taux de résistance à l'érythromycine était de 95,2 %, la résistance à la pénicilline est passée de 48,8 % en 2011 à 55,9 % en 2016[194].

Les 2 isolats d' *Haemophilus influenzae* dans notre série étaient sensibles au panel d'antibiotiques testés. Selon une étude faite aux Hôpitaux de Marseille en 2020 sur des isolats d'*Haemophilus influenzae*, la plupart des souches étaient sensibles à la gentamicine(93,6 %), Pour les β -lactamines, 3,6% étaient résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique[195].

4. Limites et perspectives de l'étude:

- **Limites :**

Notre étude doit être considérée à la lumière de plusieurs limites :

- Le caractère rétrospectif du recueil des données qui étaient rédigées en pleine période de crise, certains éléments importants peuvent être manquants notamment les renseignements cliniques des patients hospitalisés pour COVID-19
- Un biais de sélection possible relatif à la nature de l'échantillon, majoritairement fait d'hommes
- Étant donné que les tests initiaux COVID-19 peuvent entraîner des faux négatifs, nous ne sommes pas en mesure de déterminer si les patients ont développé les pneumopathies pendant ou avant l'admission à l'hôpital.
- En raison du manque d'études similaires sur le profil bactériologique des pneumopathies associées au COVID-19, il est difficile de comparer nos résultats à la littérature.

- **Perspectives de l'étude :**

Afin de mettre en pratique les résultats de notre étude, nous espérons qu'un travail similaire soit appliqué sur une population plus large, en l'occurrence celle des patients admis aux services COVID-19 aux différents CHU du Royaume. Ainsi, nous pourrions conclure à des recommandations qui peuvent être adoptées au niveau de toutes les autres régions.



CONCLUSION



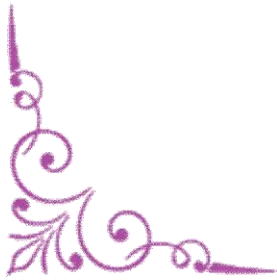
Les pneumopathies nosocomiales chez les patients COVID-19 sont peu décrites et concernent principalement les patients de soins intensifs. Leur diagnostic doit reposer sur un faisceau d'arguments et doit être de préférence documenté pour éviter le recours inutile à une antibiothérapie inadaptée favorisant l'émergence de résistances.

Les bacilles à Gram négatif restent l'espèce la plus fréquemment isolée avec la prédominance d'*Acinetobacter baumannii*. Sa place dans les infections pulmonaires nosocomiales rend leur prise en charge de plus en plus délicate.

Dans le contexte de la disponibilité croissante des tests rapides de dépistage du SRAS-CoV-2, il est impératif que les cliniciens restent attentifs à la possibilité d'une pneumopathie nosocomiale, et qu'ils anticipent sa survenue chez les patients atteints du SRAS-CoV-2. La prescription des antibiotiques doit se faire de façon rationnelle, basée de préférence, sur les données d'un antibiogramme; afin de diminuer la pression de sélection exercée par une antibiothérapie à large spectre, parfois abusive et inadaptée.

Le dépistage d'autres agents pathogènes respiratoires au cours de l'évolution clinique des patients COVID-19 gravement malades est essentiel pour un diagnostic et un traitement appropriés.

RESUMES



Résumé

Titre : Profil bactériologique des pneumopathies nosocomiales non tuberculeuses chez les patients SARS-CoV 2 diagnostiquées au CHU de Rabat

Auteur : El Harti Nouhaila

Rapporteur : Pr Mimoun Zouhdi

Mots clés : COVID 19, pneumopathies nosocomiales, SARS -CoV 2, prélèvements respiratoires, résistances aux antibiotiques

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une pandémie en cours causée par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2. Les patients gravement malades sont sensibles au développement de pneumopathies bactériennes secondaires nécessitant une admission en soins intensifs.

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au sein du laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat, chez des patients hospitalisés ayant une infection confirmée au COVID -19.

Cette étude s'est étalée sur une période de 17 mois, elle a pour objectif d'identifier et de décrire les bactéries isolées à partir des prélèvements respiratoires, ainsi que leurs profils de résistance aux antibiotiques.

Sur un total de 360 pneumopathies diagnostiquées (âge moyen de 58 ans, 220 H et 140 F), 153 cultures sont positives (31,61%) avec une prédominance des bactéries non fermentant (40,35%), suivi des entérobactéries (31.58%).

La prévalence des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) est de 50%, alors que l'émergence des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes « ERC » est de 29,62% dont le producteur potentiel est représenté par *Klebsiella pneumoniae* (42,86%), suivi d'*Enterobacter cloacae* (14,28%).

Le taux de résistance des souches d'*Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénème est respectivement de 100% et 30%, alors que l'incidence de taux de résistance de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) est de 20%.

Abstract

Title: Bacteriological profile of nosocomial non-tuberculous pneumonia in SARS-CoV 2 patients diagnosed at University Hospital Center of Rabat

Author: El Harti Nouhaila

Reporter: Pr Mimoun Zouhdi

Key words: COVID-19, nosocomial pneumonia, SARS-CoV 2, respiratory samples, antibiotic resistance

Coronavirus 2019 (COVID-19) is an ongoing pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. Critically ill patients are susceptible to develop secondary bacterial pneumonia requiring admission to intensive care.

This is a retrospective study conducted in the Bacteriology Laboratory of Ibn Sina Hospital in Rabat, including hospitalized patients with confirmed COVID-19 infection.

This study was spread over a period of 17 months and aimed to identify and describe the bacteria isolated from respiratory samples and their antibiotic resistance profiles.

Out of a total of 360 pneumonia diagnosed (mean age 58 years, 220 male, and 140 female), 153 cultures were positive (31.61%) with a predominance of non-fermenting bacteria (40.35%), followed by Enterobacteriaceae (31, 58%).

The prevalence of Extended-spectrum beta-lactamases(*ESBLs*) is 50%, while the emergence of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae(*CRE*) is 29.62%, whose potential producer is represented by *Klebsiella pneumoniae* (42.86%), followed by *Enterobacter cloacae* (14.28%).

The resistance rate of strains of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem is 100% and 30% respectively, while the incidence of resistance rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is 20%.

ملخص

العنوان: الملف البكتريولوجي للإعتلالات الرئوية غير السلية في المستشفيات عند مرضى السارس CoV-2 الذين تم تشخيصهم في المركز الإستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من طرف: الحارتي نهيلة

المشرف: ذ ميمون زهدي

الكلمات الأساسية: كوفيد 19، الإعتلالات الرئوية، سارس كوف 2، عينات تنفسية، مقاومة المضادات الحيوية

فيروس كورونا 2019 (COVID-19) هو جائحة مستمرة ناجمة عن فيروس كورونا الجديد -SARS-CoV-2. المرضى المصابون في حالة حرجة هم عرضة للإصابة باعتلالات رئوية بكتيرية ثانوية تتطلب استشفاء في العناية المركزة.

قمنا بدراسة ذات أثر رجعي في مختبر علم البكتيريا بمستشفى ابن سينا في الرباط، وتضمنت مرضى تم تشخيصهم في المستشفى بعدوى كوفيد 19 المؤكدة.

امتدت هذه الدراسة على مدار 17 شهرا وتهدف إلى تحديد ووصف البكتيريا المعزولة انطلاقا من عينات الجهاز التنفسي وملامح مقاومة المضادات الحيوية الخاصة بها.

من بين إجمالي 360 اعتلال رئوي تم تشخيصه (متوسط العمر 58 سنة، 220 رجل و 140 امرأة)، 153 زراعة بكتيرية كانت إيجابية بنسبة (31.61%). البكتيريا غير المخمرة هي الأكثر تمثيلا بنسبة 40.35%، متبوعة بالبكتيريات المعوية بنسبة 31.58%. تبلغ نسبة انتشار البكتيريا المعوية المنتجة لببتا لاكتاماز الممتد الطيف 50%، في حين أن نسبة البكتيريا المعوية المقاومة للكاربابينيم هي 29.62%، وتمثل الكلبسيلا الرئوية المنتج المحتمل لها بنسبة 42.86%، تليه البكتيريا المعوية المدرقية بنسبة 14.28%.

يبلغ معدل مقاومة سلالات بكتيريا الراكدة البومانية والزائفة الزنجارية للإيميبينيم 100% و 30% على التوالي، بينما يبلغ معدل الإصابة بمقاومة المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين 20%.



BIBLIOGRAPHIE



- [1] **Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J.** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733.
- [2] **Wu Y., Ho W., Huang Y., Jin D.Y., Li S., Liu S.L.** SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet.* 2020;395(10228):949–950.
- [3] **Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al.** A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.* 15 mai 2003;348(20):1953-66.
- [4] **Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier : RAM.** Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 8 nov 2012;367(19):1814-20.
- [5] **Wong G., Liu W., Liu Y., Zhou B., Bi Y., Gao G.F.** MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe.* 2015;18(4):398–401.
- [6] https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/07/msc200195/msc200195.html
- [7] [https://www.who.int/fr/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/fr/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- [8] <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
- [9] (Bulletin quotidien COVID-19, Ministère de la Santé, 31 juillet 2021)
- [10] **Burrell A, Huckson S, Pilcher DV.** ICU admissions for sepsis or pneumonia in Australia and New Zealand in 2017. *N Engl J Med* 2018;378:2138e9.
- [11] <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/iub.2356>

- [12] <https://sci-hub.se/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940028/>
- [13] **Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, Granada RM, Zaragoza R, Villavicencio C, et al.** Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 Influenza A(H1N1) virus. *Chest*. 2011; 139(3) : 555-62. Disponible à : <https://doi.org/10.1378/chest.10-1396>
- [14] **Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, et al.** Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States*. *Crit Care Med*. 2012; 40(5) : 1487-98. Disponible à : <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182416f23>.
- [15] Organisation mondiale de la Santé. Clinical management of COVID-19: interim guidance [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 2020 [mis à jour le 27 mai 2020; consulté le 18 juin 2020]. Disponible à : [www.who.int/publications-detail/clinical-managementof-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](http://www.who.int/publications-detail/clinical-managementof-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
- [16] **Huttner B, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J.** COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(7) : 808-10. Disponible à : <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>
- [17] **Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, .** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020.[[Medline](#)]
- [18] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/pdf/main.pdf>
- [19] https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-carte-dynamique/index.html: Carte interactive de John Hopkins CSSE, Gouvernement du Québec, Gouvernement du Canada, Organisation mondiale de la santé, Ministère de la Santé des pays concernés.

- [20] WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Jan 11, 2020. [https://www.who.int/internalpublications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/internalpublications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (accessed Jan 20, 2020).
- [21] <https://www.ledevoir.com/>
- [22] <https://africacenter.org/fr/spotlight/coronavirus-spreads-through-africa/>
- [23] https://media.africaportal.org/documents/RP_20-13_Moubarack_Lo.pdf
- [24] https://www.sante.gov.ma/Publications/Bulletin_epidemiologique/COVID-19%20Rapport%20d%E2%80%99%C3%A9tape%20au%2031%20mars%202020.pdf
- [25] (<https://www.coronavirusstatistiques.com/stats-pays/coronavirus-nombre-de-cas-maroc/>)
- [26] <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-02925418/document>
- [27] https://www.povertyactionlab.org/sites/default/files/MEL_Covid-19-Report_french_2-15-21v2.pdf
- [28] Covid-19-Report_french_2-15-21v2.pdf
- [29] <https://fnh.ma/article/-/covid-19-carte-sanitaire-les-autorites-dezontent>
- [30] <https://www.povertyactionlab.org/sites/>
- [31] <http://www.covidmaroc.ma/Pages/Accueilfr.aspx>
- [32] https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf

- [33] [COVID-19 : le virus et la maladie - Fiche Expert de l'Académie des sciences \(academie-sciences.fr\)](https://www.academie-sciences.fr)
- [34] https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2003/07/medsci2003198-9p885/medsci2003198-9p885.html
- [35] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_-_immunit%C3%A9_au_cours_de_linfection_par_le_sars-cov-2_2020-11-30_17-25-10_860.pdf
- [36] **Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M.** Genomic characterization of a novel SARSCoV-2. *Gene Rep* 2020;19:100682.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>
- [37] **Jungreis I, Sealfon R, Kellis M.** Sarbecovirus comparative genomics elucidates gene content of SARS-CoV-2 and functional impact of COVID-19 pandemic mutations [preprint]. *bioRxiv* 2020.
- [38] <https://www.eurogentec.com/en/sars-cov-2-serological-antibody-assays>
- [39] <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/generalites-sur-les-virus/cycle-viral>
- [40] **Jungreis I, Sealfon R, Kellis M.** Sarbecovirus <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.06.02.130955>
- [41] **Letko M, Marzi A, Munster V.** Nat Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Microbiol.* 2020 Apr;5(4):562-569 - DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y
- [42] **Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, et al.** Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;319(4):1216-21.

- [43] **J.F.W. Chan, K.H. Kok, Z. Zhu, et al.** Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan *Emerg. Microb. Infect.*, 9 (2020), pp. 221-236
- [44] **M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, et al.** SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor *Cell* (2020 Mar 5), [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
- [45] <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2021SA0018.pdf>
- [46] https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/07/msc200195/msc20015.html
- [47] Assurance maladie [en ligne] Que se passe-t-il quand on a été en contact avec une personne malade de la Covid-19 ? Disponible à partir de l'URL : <https://www.ameli.fr/yvelines/assure/Covid-19/comprendre-la-Covid-19-se-proteger/encas-de-contact-avec-une-personne-malade-de-la-Covid-19>. 2021 Janvier 2021 [cited 2021 12/01/2021].
- [48] <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2021SA0020.pdf>
- [49] **Valente P, Iarossi G, Federici M, Petroni S, Palma P, Cotugno N, et coll.** Ocular manifestations and viral shedding in tears of pediatric patients with coronavirus disease 2019: a preliminary report. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabisme*. 2020. [10.1016/j.jaapos.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2020.05.002). [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)]
- [50] Agence ontarienne de protection et de promotion de la santé (Santé publique Ontario). Ce que nous savons jusqu'à présent sur les autres voies de transmission de la COVID-19 [En ligne]. Toronto, Ontario : Imprimeur de la Reine pour l'Ontario; juin 2021 p. 44. Disponible : <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/covid-wwksf/2020/12/routestransmission-covid-19.pdf>

- [51] **Backer J.A., Klinkenberg D., Wallinga J.** Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(5) [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
- [52] <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/covid-wkssf/2020/12/routestransmission-covid-19.pdf>
- [53] **Tolu LB, Ezeh A, Feyissa GT.** Vertical transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 : A scoping review. Luo Z-C, rédacteur. *PLOS ONE* [En ligne]. 22 avr 2021;16(4):e0250196. Disponible :
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0250196>
- [54] <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2901-caracteristiques-epidemiologiques-cliniques-resume.pdf>
- [55] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333340/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-fre.pdf
- [56] **Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al.** Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; 382:1564-1567. Disponible :
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2004973>
- [57] **Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen H-L, Chan MCW, et al.** Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe.* 2020;1(1):e10. Disponible :
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666524720300033>
- [58] **Harbourt D, Haddow A, Piper A, Bloomfield H, Kearney B, Gibson K, et al.** Modeling the stability of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) on skin, currency, and clothing. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(11):

e0008831. Disponible : <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008831>

- [59] <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2901-caracteristiques-epidemiologiques-cliniques-resume.pdf>
- [60] **Backer J.A., Klinkenberg D., Wallinga J.** Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(5) [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
- [61] https://www.senat.fr/fileadmin/Fichiers/Images/opecst/quatre_pages/OPECST_modelisation_covid_19.pdf
- [62] [Covid-19 : Analyse spatiale de la létalité hospitalière en France durant la première vague épidémique \(openedition.org\)](#)
- [63] <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
- [64] **D.B. Stetson, R. Medzhitov** Type I interferons in host defense *Immunity*, 25 (2006), pp. 373-381 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [65] **S.P. Commins, L. Borish, J.W. Steinke** Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines *J Allergy Clin Immunol*, 125 (2010), pp. S53-S72 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [66] **Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al.** Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020;S0092-8674(20) doi:10.1016/j.cell.2020.04.026 [Google Scholar](#)
- [67] **Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al.** Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection.(2020). *SSRN Electronic Journal.* 10.2139/ssrn.3551623 [Google Scholar](#)

- [68] (Channappanavar et coll., 2016, Channappanavar et al., 2019)
- [69] (Blanco-Melo et al, Lokugamage et al, Mantlo et coll, Stanifer et coll, 2020).
- [70] (Huang et coll., 2011b)
- [71] (Zhao et coll., 2014, Zhao et al., 2018).
- [72] (Cameron et coll., 2012, Minakshi et coll., 2009, Siu et coll, Wathelet et coll., 2007)
- [73] (Hadjadj et al., 2020)
- [74] **Hadjadj J, Nader Yatim, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al.**
Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20068015v1>. Posted April 23, 2020 and Accessed April 27, 2020 Google Scholar
- [75] **Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al.**
Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell. 2020;S0092-8674(20) doi:10.1016/j.cell.2020.04.026 Google Scholar
- [76] (Bouvet et al., 2010, Chen et coll., 2009, Deng et coll., 2017, Hackbart et al., 2020, Ivanov et coll., 2004, Knoops et coll., 2008)
- [77] (Knoops et coll., 2008)
- [78] (Bouvet et al., 2010, Chen et coll., 2009, Ivanov et coll., 2004)
- [79] (Deng et coll., 2017, Hackbart et al., 2020)
- [80] **Hadjadj J, Nader Yatim, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al.**
- [81] **F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, et al.** Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a

- retrospective cohort study Lancet (2020) [S0140673620305663] Google Scholar
- [82] **K.E. Remy, S.C. Brakenridge, B. Francois, T. Daix, C.S. Deutschman, G. Monneret, et al.** Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis Lancet Respir Med (2020), p. 0 Google Scholar
- [83] **Corneau A, Boussier J, Pere H, et al.**
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20068015v1>. Google Scholar
- [84] **(Channappanavar et coll., 2016).**
- [85] **(Chen et coll., 2019, Nieto-Torres et coll., 2015, Shi et coll., 2019, Siu et coll., 2019)**
- [86] **(Li et al., 2020a)**
- [87] **D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, et al.** Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China JAMA, 323 (2020), pp. 1061-1069 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
- [88] **(Huang et coll., 2020a).**
- [89] **Zhao, Q. Yuan, H. Wang, W. Liu, X. Liao, Y. Su, et al.** Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 Clin Infect Dis (2020), 10.1093/cid/ciaa344 Google Scholar
- [90] **(Hsueh et coll., 2004)**
- [91] **(Haveri et al, Lou et al, Okba et al, Tan et coll, Wölfel et al, Wu et al, Zhao et al, 2020).**
- [92] **C. Shen, Z. Wang, F. Zhao, Y. Yang, J. Li, J. Yuan, et al.** Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma JAMA, 323 (16)

(2020), pp. 1582-1589 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

- [93] **F. Luo, F.-L. Liao, H. Wang, H.-B. Tang, Z.-Q. Yang, W. Hou** Evaluation of antibody-dependent enhancement of SARS-CoV infection in rhesus macaques immunized with an inactivated SARS-CoV vaccine *Virologica Sinica*, 33 (2018), pp. 201-204 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
- [94] **B. Ju, Q. Zhang, X. Ge, R. Wang, J. Yu, S. Shna, et al.** Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection bioRxiv (2020), 10.1101/2020.03.21.990770 Google Scholar
- [95] (**Chen et al, Nie et al, Wang et al, Zeng et al, Zheng et al.,** 2020)
- [96] (**Chen et al, Diao et al, Liu et al, Liu et al, Tan et coll, Wang et al, Wang et al, Zeng et al, Zhou et al,** 2020).
- [97] (**Liu et al, Thevarajan et al,** 2020)
- [98] (**Chu et coll.,** 2016)
- [99] (**Diao et al, Wan et coll,** 2020)
- [100] (**Chen et al, Diao et al, Liu et al, Zheng et al,** 2020).
- [101] (**Kamphuis et coll, Shiow et coll,** 2006).
- [102] (**Chen et al.,** 2020)
- [103] (**Giamarellos-Bourboulis et al.,** 2020).
- [104] (**Liao et al.,** 2020).
- [105] (**Xu et al.,** 2020).
- [106] (**Tian et al.,** 2020).
- [107] (**Li et coll.,** 2008).

- [108] (Ng et coll., 2016, Tang et coll., 2011).
- [109] (Li et coll., 2008), (Peacock, Sheppard et al ; Escalera et al ; Scudalleri et al. 2021)
- [110] www.keneya.net
- [111] [Diagnostic microbiologique : - Etude des résistances bactériennes aux principaux antibiotiques: \(123dok.net\)](#)
- [112] [2020-FP-Respi-2-Prélèvements-respiratoires.pdf \(srlf.org\)](#)
- [113] [Description et place des techniques bactériologiques dans la prise en charge des infections pulmonaires - PMC \(nih.gov\)](#)
- [114] [Examen cytobactériologique des crachats - Examens et Interventions chirurgicales \(medisite.fr\)](#)
- [115] <https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/03/2020-FP-Respi-2-Pre%CC%81le%CC%80vements-respiratoires.pdf>
- [116] **Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, Mandal S, Martin J, Mills J, Navani N, Rahman NM, Wrightson JM, Munavvar M;** British Thoracic Society Bronchoscopy Guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. Thorax. 2013;68 Suppl 1:i1-i44
- [117] <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-363/utilite-clinique-du-lavage-bronchoalveolaire>
- [118] <https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/03/2020-FP-Respi-2-Pre%CC%81le%CC%80vements-respiratoires.pdf>
- [119] <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/189>

- [120] <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-177/ponction-pleurale>
- [121] **Collins TR, Sahn SA.** Thoracocentesis. Clinical value, complications, technical problems, and patient experience. *Chest* 1987;91:817-22.
- [122] **Botterel F., Lachaud L., Pozzetto B.** Infections bronchopulmonaires (hors tuberculose et mucoviscidose) REMIC Soc Fr Microbiol Eds. 2015;1:179–192. [[Google Scholar](#)]
- [123] **Clark J.E.** Determining the microbiological cause of a chest infection. *Arch Dis Child.* 2015;100:193–197. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
- [124] <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-189/>
- [125] **Girault C., Saigne L., Jusserand D.** Évaluation technique du prélèvement bronchique distal protégé à l’aveugle par cathéter en réanimation. *Reanim Urg.* 1997;6:667–674. [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
- [126] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7134997/>
- [127] [Description et place des techniques bactériologiques dans la prise en charge des infections pulmonaires - PMC \(nih.gov\)](#)
- [128] [Interactions virales et bactériennes dans les voies respiratoires supérieures | Agents pathogènes PLOS](#)
- [129] **Peltola VT, Boyd KL, McAuley JL, Rehg JE, McCullers JA.** Sinusite bactérienne et otite moyenne à la suite d’une infection par le virus de la grippe chez les furets. *Infecter Immun.* 2006; 74:2562-2567. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [130] **Bakaletz LO.** Co-infections virales-bactériennes dans les voies respiratoires. *Curr Opin Microbiol.* 2017; 35:30-35. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- [131] [Profil de résistance de Staphylococcus aureus aux antibiotiques \(123dok.net\)](#)
- [132] **COURVALIN P.** LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES: COMBINAISONS DE MÉCANISMES BICHIMIQUES ET GÉNÉTIQUES. Bulletin de l'Académie vétérinaire de France, 2008, N° 1, fascicule thématique" Le médicament vétérinaire". 2008.
- [133] <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07192-x#ref-CR4>
- [134] [Infection secondaire chez les patients gravement malades de la COVID-19 : une évaluation rétrospective à centre unique | BMC maladies infectieuses | Texte intégral \(biomedcentral.com\)](#)
- [135] [Examen de pointe des infections pulmonaires secondaires chez les patients atteints de pneumonie COVID-19 | SpringerLink \(en anglais\)](#)
- [136] [Développement d'un score simple et sensible pour évaluer le risque de pneumonie chez les patients atteints de COVID-19 \(scielo.org.mx\)](#)
- [137] **Donati S.Y, Demory D, Papazian L.** Pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique Anesthésie-Réanimation 2008;(36-984-A16).
- [138] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270646/>
- [139] **Mitra AR, Fergusson NA, Lloyd-Smith E, Wormsbecker A, Foster D, Karpov A, et al.** Baseline characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Vancouver, Canada: a case series. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 29 juin 2020;192(26):E694-701
- [140] **COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators.** Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. Intensive Care Med. janv 2021;47(1):60-73.

- [141] **Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al.** Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 1 oct 2020;180(10):1345-55.
- [142] **Hu H-T, Xu S, Wang J, Rao X.** Respiratory Support in Severely or Critically Ill ICU Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *Curr Med Sci.* août 2020;40(4):636-41.
- [143] **Lounis M.** Epidemiology of coronavirus disease 2020 (COVID-19) in Algeria. *New Microbes New Infect.* janv 2021;39:100822.
- [144] **Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al.** Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open.* 11 janv 2021;11(1):e044640.
- [145] **Carlino MV, Valenti N, Cesaro F, Costanzo A, Cristiano G, Guarino M, et al.** Predictors of Intensive Care Unit admission in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace.* 15 juill 2020;90(3).
- [146] **Leal Noval S , Marque z-Vacaro J, Garcia Curiel , Camacho – Larana P , Rincon Ferrari M , Ordonez – F ernandez A et al .** Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery .*Crit care Med* 2000, 28: 935-40
- [147] **Kelada M, Anto A, Dave K, Saleh SN.** The Role of Sex in the Risk of Mortality From COVID-19 Amongst Adult Patients: A Systematic Review. *Cureus.* 29 août 2020;12(8):e10114.
- [148] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7653634/>
- [149] **Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK.** Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health.* 2020;8:152

- [150] **Alghamdi IG, Hussain II, Almalki SS, Alghamdi MS, Alghamdi MM, El-Sheemy MA.** The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of health. *Int J Gen Med.* 2014;7:417–423.
- [151] Frontières | Infection bactérienne secondaire et caractéristiques cliniques chez les patients atteints de COVID-19 admis dans deux unités de soins intensifs d'un hôpital universitaire en Iran au cours de la première vague de la pandémie | Microbiologie cellulaire et des infections (frontiersin.org)
- [152] Clinical profile of bloodstream infections in Covid-19 patients: a retrospective cohort study (biomedcentral.com).
- [153] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769063/>
- [154] Infection secondaire chez les patients gravement malades de la COVID-19 : une évaluation rétrospective à centre unique | BMC maladies infectieuses | Texte intégral (biomedcentral.com)
- [155] **Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoia P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al.** Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(2):188–98.
- [156] <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2021/these40-21.pdf>
- [157] **Girault C, Tamion F, Beduneau G.** Evaluation des soins et pneumopathies nosocomiales en réanimation. *Revue des maladies respiratoire* 2006; 23: 427-43.
- [158] **El Rhazi K, Elfakir S et al.** Prévalence et facteurs de risque des infections nosocomiales au CHU Hassan II de Fès (Maroc). *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale* 2007; 13, n° 1.

- [159] **Nair GB, Niederman MS.** Nosocomial pneumonia: lessons learned. *Critical care clinics.* 2013;29(3):521-46.
- [160] **Jarlier V, Arnaud I,** BMR-Raisin groupe de travail. Surveillance des bactéries multi résistantes dans les établissements de santé français données 2012-. Saint-Maurice Inst Veill Sanit. 2014;
- [161] **Ajdakar S, Arsalane L.** Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) : Profil épidémiologique actuel et conséquences.Marrakech 2015.
- [162] **Foulal L, Zouhdi M.** Profil épidémiologique des entérobactéries sécrétrices de BLSE diagnostiquées au sein du laboratoire de microbiologie du CHU de Rabat. 2013
- [163] **Lagha N, Abdelouahid DA, Hassaine H.** Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de β lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen; 2015.
- [164] **El bouamri M, Belmekki A.** ETUDE EPIDEMIO-MOLECULAIRE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE β -LACTAMASES A SPECTRE ELARGI AU CHU DE MARRAKECH 2017.
- [165] **Martin Castelle.** Entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu et déficits immunitaires primitifs de l'enfant: impact pronostique et thérapeutique en greffe de moelle osseuse. *Médecine humaine et pathologie.*2012.dumas-01470191
- [166] **Ben Haj Khalifa, A., and Khedher, M. 2012.** Epidémiologie des souches de Klebsiella spp.uropathogènes productrices de β lactamases à spectre élargi dans un hôpital universitaire Tunisien, 2009. *Pathol Biol (Paris).* 60(2): e1–e5.
- [167] <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2021/these72-21.pdf>

- [168] **Jarlier V, Arnaud I.** BMR-Raisin groupe de travail. Surveillance des bactéries multi résistantes dans les établissements de santé français-données 2012-. Saint-Maurice Inst Veill Sanit. 2014
- [169] **Mazen A Sid Ahmed, Devendra Bansal, Anushree Acharya, Asha A. Elmi, Jemal M Hamid, Abuelhassan M Sid Ahmed, Prem Chandra, Emad Ibrahim, Ali A Sultan, Sanjay Doiphode, Naser Eldin Bilal** Antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae from intensive care units at Hamad Medical Corporation, Qatar 2016.
- [170] **Lagha N, Abdelouahid DA, Hassaine H.** Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de β lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen; 2015.
- [171] <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2019/these187-19.pdf>
- [172] **Akel Z, Zouhdi M.** Profil Épidémiologique Des Entérobactéries Productrices De Carbapénèmases Au Laboratoire De Microbiologie Du Chu Ibn Sina Rabat. Université Mohammed V2014.
- [173] **Larouci M et Benbounegab Z, TOUATI A,** Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases isolées des infections communautaires et nosocomiales dans l'ouest algérien ,Algerie 2017
- [174] **BEN HELAL ET AL.** Occurrence and Characterization of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in a Tunisian Hospital. tunisie 2016
- [175] <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2016/these146-16.pdf>
- [176] La résistance à Acinetobacter baumannii : un véritable défi pour les cliniciens - PMC (nih.gov)

- [177] <http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/1085/P0162013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [178] **M. L. Joly-Guillou.** Les Acinetobacter. Path Biol 1998; 46 : 245-252.
- [179] **Chung DR, Song J-H, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang S-G, Wang H, et al.** High prevalence of multidrug-resistant non fermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184(12):1409-17.
- [180] **Haeili M, Ghodousi A, Nomanpour B, Omrani M, Feizabadi MM.** Drug resistance patterns of bacteria isolated from patients with nosocomial pneumonia at Tehran hospitals during 2009-2011. The Journal of Infection in Developing Countries. 2013;7(04):312-7
- [181] **Khalifa ABH, Khedher M.** Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches d'Acinetobacter baumannii isolées dans la région de Mahdia. Médecine et maladies infectieuses. 2010;40(2):126-8
- [182] **E. Sevillanoa, C. Valderreya, M.J. Canduelaa, A. Umarana, F. Calvob, L. Gallegoa.,** Resistance to antibiotics in clinical isolates, Pathologie Biologie. 2006 54 493-497.
- [183] [MEMOIRE.pdf \(ummtto.dz\)](#)
- [184] <http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/1809/P0332012.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [185] **Mehdaoui S.** Pneumopathies nosocomiales : facteurs de risque et antibiorésistance des bactéries isolées. 2010 HMMV thèse n° 89 :47-57.
- [186] <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/15146/P-06-2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- [187] **Jones RN.** Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(Supplement 1):S81-S7.
- [188] **Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al.** Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest Journal*. 2006;129(5):1210-8
- [189] **Calfee DP, Salgado CD, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al.** Strategies to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2008;29(S1):S62-S80
- [190] **Zhang Y, Yao Z, Zhan S, Yang Z, Wei D, Zhang J, et al.** Disease burden of intensive care unit-acquired pneumonia in China: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;29:84-90
- [191] **Haeili M, Ghodousi A, Nomanpour B, Omrani M, Feizabadi MM.** Drug resistance patterns of bacteria isolated from patients with nosocomial pneumonia at Tehran hospitals during 2009-2011. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2013;7(04):312-7
- [192] **Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al.** International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *American journal of infection control*. 2012;40(5):396-407.
- [193] <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14414/P1022008.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [194] <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2880-0>
- [195] <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02961330/document>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- 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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَسْمٌ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
 - أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
 - أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
 - أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
 - أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
 - لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
- وَاللَّهِ عَلَى هَذَا قَوْلٌ شَهِيدٌ



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 97

سنة : 2022

الملف البكتريولوجي للإعتلالات الرئوية غير السلية في المستشفيات عند مرضى السارس Cov_2 الذين تم تشخيصهم في المركز الإستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2022/ /

من طرف

السيدة نهيلة الحارتي

المزودة في 12 يوليوز 1997 بالدار البيضاء

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : كوفيد 19؛ الإعتلالات الرئوية؛ سارس كوف 2؛ عينات تنفسية؛

مقاومة المضادات الحيوية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد أحمد كاوي
	أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيد ميمون زوهدي
	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضوة	السيدة سعيدة طلال
	أستاذة في الكيمياء الحيوية
عضوة	السيدة مريم الشادلي
	أستاذة في علم الأحياء الدقيقة