



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



Année: 2020

Thèse N°: 49

# INFECTION A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (VRS) CHEZ L'ADULTE A PROPOS D'UN CAS CLINIQUE

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2020*

PAR

**Monsieur Ibrahim KRIBOU**  
*Né le 25 Octobre 1994 à Errachidia*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés :** Virus respiratoire syncytial; Infection de l'adulte;  
Diagnostic virologique; Ribavirine

Membres du Jury :

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Rachid ABI**

Professeur Agrégé en Microbiologie

**Monsieur Khalid ENNIBI**

Professeur de Médecine Interne

**Monsieur Yassine SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Madame Mariama CHADLI**

Professeur de Microbiologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا  
وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ﴾

صدق الله العظيم



**MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**



**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

**ADMINISTRATION :**

***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 Toufiq DAKKA

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Jamal TAOUFIK

***Secrétaire Général***

Mr. Mohamed KARRA

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS :

#### DECEMBRE 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – **Clinique Royale**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

#### NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

#### JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

#### DECEMBRE 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

#### JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed\*

Médecine-Interne

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

#### FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC + Directeur du Médicament*

#### DECEMBRE 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

*Doyen de FMPT*

Pr. BENSOUA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie



Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

#### **MARS 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **MARS 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
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. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz

Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique



Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**DECEMBRE 1996**

Pr. AMIL Touriya\*

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. MAHFOUDI M'barek\*

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**NOVEMBRE 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BEN SLIMANE Lounis

Pr. BIROUK Nazha

Pr. ERREIMI Naima

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Nouredine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**NOVEMBRE 1998**

Pr. BENOMAR ALI

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

Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*

Pr. TACHINANTE Rajae

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**NOVEMBRE 2000**

Pr. AIDI Saadia

Pr. AJANA Fatima Zohra

Réanimation Médicale

Radiologie

Chirurgie Pédiatrie

Ophthalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Radiologie

Néphrologie

Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique

Urologie

Neurologie

Pédiatrie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*

Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Neurochirurgie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne

Neurologie

Gastro-Entérologie



Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **DECEMBRE 2000**

Pr.ZOHAIR ABDELLEAH \*  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser

Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'EnfantsRabat*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**DECEMBRE 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUIJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

**JANVIER 2004**

Pr. ABDELLEH 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\*

Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie



Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOURIK 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. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina \*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham

Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire.  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne

Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 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. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

**DECEMBRE 2006**

Pr SAIR Khalid

**OCTOBRE 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 Pr. AMHAJJI Larbi \*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 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. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*

Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie



Chirurgie générale *Dir. Hôp. Av. Marrakech*

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie

Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**DECEMBRE 2008**

Pr TAHIRI My El Hassan\*

**MARS 2009**

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

Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des 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

Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
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. DARBI Abdellatif\*  
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. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**DECEMBRE 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

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



### MAI 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek \*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal \*  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

*\* Enseignants Militaires*

### FEVRIER 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. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSghir Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha \*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. EL FATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAOUDI Rachid \*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
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



Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
Pr.ERRGUIG Laila  
Pr.FIKRI Meryem  
Pr.GHFIR Imade  
Pr.IMANE Zineb  
Pr.IRAQI Hind  
Pr.KABBAJ Hakima  
Pr.KADIRI Mohamed \*  
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr.MEDDAH Bouchra  
Pr.MELHAOUI Adyl  
Pr.MRABTI Hind  
Pr.NEJJARI Rachid  
Pr.OUBEJJA Houda  
Pr.OUKABLI Mohamed \*  
Pr.RAHALI Younes  
Pr.RATBI Ilham  
Pr.RAHMANI Mounia  
Pr.REDA Karim \*  
Pr.REGRAGUI Wafa  
Pr.RKAIN Hanan  
Pr.ROSTOM Samira  
Pr.ROUAS Lamiaa  
Pr.ROUIBAA 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. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila

Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
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  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie



Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SABRY Mohamed\*  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

#### **AVRIL 2014**

Pr. ZALAGH Mohammed  
**PROFESSEURS AGREGES :**  
**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENZAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHRI Latifa

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

#### **JUIN 2017**

Urologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Gynécologie-Obstétrique

ORL



Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L



Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

*Enseignants Militaires*

## **2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS/Prs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 10/10/2018*

*Khaled Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*



***Dédicace***

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

*l'amour, le respect, la reconnaissance.*

*Aussi, c'est tout simplement que je dédie ce travail*

***À Allah***

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé vers le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

***A mes très chers Parents,***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect,  
mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices  
que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.  
Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez  
depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne  
toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant  
formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous  
en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut,  
vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte  
que jamais je ne vous déçoive.*

*A mon très cher frère Mostapha,  
son épouse Hajar  
Et leur petite fille Bayane*

*Mon cher frère que je considère comme mon 2<sup>ème</sup> père,  
les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement,  
l'amour et l'affection que je porte pour vous.*

*Mon ange gardien depuis mon enfance et mon fidèle accompagnant  
dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.*

*Sache que je t'aime beaucoup et  
Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de  
bonheur, de santé et de réussite.*

***A ma chère sœur Radia, son époux Youness  
et leurs enfants Romaisae et sohaib***

*En témoignage de l'attachement, de l'amour  
et de l'affection que je porte pour vous.*

*Je vous remercie pour votre hospitalité sans égal  
et votre affection si sincère.*

***A mon cher frère Abdelkrim  
et ma chère sœur Khadija***

*Vous avez fait preuve de patience, de générosité  
et de beaucoup de compréhension. Que ce travail puisse  
être un motif de satisfaction pour les sacrifices auxquels  
vous avez consentis pour moi. Restons unis et solidaires.*

***A mes amis intimes Taha, Bilal et Mahdi***

*Malgré la distance qui nous sépare ; vous serez gravés à jamais dans ma mémoire et dans mon cœur. Notre amitié est comme une monnaie très rare et produite à peu d'exemplaire. Elle ne se déprécie pas. Ne craint pas l'inflation. Vous avez toujours été là pour moi et c'est avec c'est quelques mots que je vous dédie ce travail.*

***A Mes deux chères colombes Hajar et Najoua***

*Je ne peux pas faire ce travail sans vous remercier sur le soutien que vous m'avez donné ,  
Malgré notre amitié qui date pas longtemps mais vous avez fait preuve des anges qui me donnent le coup de main dans les moments difficiles et embellissent ma vie par la folie et la joie.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

*A mes autres chers amis et collègues :*

*Wijdane, Majdouline, Chaimaa, Samia , Zineb, Hajar,  
Khadija, Zeine, Othmane, Oussama, Zakaria, Ayoub*

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos  
souvenirs ! Je vous souhaite à tous une longue vie pleine  
de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail  
en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*

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

*A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin  
à la réalisation de ce travail. À tous ceux qui ont cette pénible  
tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.*

# *Remerciements*

***A notre Maitre et mon Rapporteur de Thèse :***

***Monsieur le Professeur Abi Rachid***

***Professeur agrégé en Microbiologie, Hôpital militaire Med V Rabat.***

*Vous nous avez accordé un grand honneur en nous inspirant le sujet de cette thèse et en nous confiant la réalisation de ce travail. Qu'il me soit permis, cher maître de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, votre disponibilité, votre patience et vos précieux conseils, a pu être mené à bien ; de nous avoir toujours accueilli avec sympathie et bienveillance.*

*Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.*

***À notre Professeur et Président président de  
thèse Pr. Mimoun ZOUHDI  
Professeur de Microbiologie, CHU Rabat***

*Nous vous remercions pour le grand honneur  
que vous nous faites en acceptant de présider notre thèse.  
Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines  
et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.  
Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère  
reconnaissance, notre profond respect et notre grande estime.*

***A notre Maître et juge de thèse,  
Monsieur le professeur Khalid Ennibi,  
Professeur de médecine interne et maladies infectieuses,  
Hôpital militaire MED V de Rabat***

*Nous sommes très touchés par la spontanéité  
avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.*

*Nous sommes très honorés de votre présence  
parmi notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage  
de notre vive gratitude et de nos respectueux sentiments.*

*A notre Maître et juge de thèse,  
Monsieur le professeur  
Yassine Sekhsoukh  
Professeur de Microbiologie,  
Hôpital militaire MED V de Rabat*

*En acceptant de juger ce travail, vous nous accordez  
un très grand honneur.*

*Veillez accepter l'expression de notre considération  
la plus distinguée. Puisse Dieu le tout puissant  
vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.*

***A notre Maître et juge de thèse,  
Madame Chadli Mariama,  
Professeur de microbiologie,  
Hôpital militaire MED V de Rabat***

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse,  
votre accueil et vos remarquables qualités humaines  
et professionnelles qui méritent toute admiration  
et tout respect.*

*Veillez accepter, l'expression de notre profond  
respect et notre reconnaissance*

# *Liste des abréviations*

## LISTE DES ABREVIATIONS :

<b>AAN</b>	: Anticorps antinucléaires
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	: Acide ribonucléique messenger
<b>DRP</b>	: Désobstruction rhinopharyngée
<b>DU</b>	: Diurèse
<b>ECP</b>	: Effet cytopathique
<b>FC</b>	: Fréquence cardiaque
<b>FR</b>	: Fréquence respiratoire
<b>GDP</b>	: Guanosine diphosphate
<b>GTP</b>	: Guanosine triphosphate
<b>hMPV</b>	: Métapneumovirus humain
<b>IE</b>	: Immunoenzymatique
<b>IF</b>	: Immunofluorescence
<b>Ig</b>	: Immunoglobulines
<b>IMPDH</b>	: Iosine monophosphate déshydrogénase
<b>PCR</b>	: Polymérase chain reaction
<b>PCR</b>	: Protéine c réactive
<b>RFC</b>	: Méthodes sérologiques de fixation du complément
<b>RT-PCR</b>	: Reverse transcription-PCR
<b>SaO2</b>	: Saturation artérielle en oxygène
<b>SH</b>	: Small Hydrophobic Protein
<b>SHL2</b>	: Small Hydrophobic Protein Lineage 2
<b>TA</b>	: Tension artérielle
<b>VIH</b>	: virus de l'immunodéficience humaine
<b>VRS</b>	: virus respiratoire syncytial

***Liste  
des Illustrations :***

## LISTE DES FIGURES :

<b>Figure 1:</b> Dr. Robert M. Chanock (1924-2010) Chef du Laboratoire des Maladies infectieuses, Institut Nationale d'Allergie et des Maladies Infectieuses.....	6
<b>Figure 2:</b> Classification des membres de la famille des Paramixoviridae.....	8
<b>Figure 3:</b> VRS en microscope électronique. Des particules pléomorphes et sphériques avec des spicules glycoprotéiques externes.....	10
<b>Figure 4:</b> Représentation schématique d'une particule du VRS.....	11
<b>Figure 5:</b> Représentation schématique et emplacement des protéines du VRS, identique à celle du métapneumovirus.....	12
<b>Figure 6:</b> organisation schématique de l'ARN génomique du VRS.....	14
<b>Figure 7:</b> structure tridimensionnelle de la nucléoprotéine du virus respiratoire syncytial. Le génome du virus est constitué d'une molécule d'ARN (noir et bleu turquoise) recouverte de la nucléoprotéine constituée de deux lobes (rouge et jaune) se fermant comme une pince sur l'ARN. Deux bras (bleu foncé) permettent à la nucléoprotéine d'interagir avec les molécules voisines et de former une chaîne continue, cachant et protégeant ainsi l'ARN.....	16
<b>Figure 8:</b> VRS fusionné avec la membrane d'une cellule, vu en microscope électronique à transmission.....	17
<b>Figure 9:</b> schéma de la multiplication du virus respiratoire syncytial humain.....	19
<b>Figure 10 :</b> Elimination nasale du virus respiratoire syncytial humain dans la bronchiolite. Suivi journalier de 19 nourrissons hospitalisés pour bronchiolite. Quantification du virus en doses infectieuses en culture de tissus (TCID50) (d'après Hall et al).....	21
<b>Figure 11 :</b> Lésions pulmonaires chez la souris infectée par le VRSh en présence ou non de concentrations croissantes de particules de diesel (DEE) (d'après H. et al[51])......	24
<b>Figure 12:</b> Epidémies hivernales d'infections virales. Les courbes représentent le pourcentage de chaque virus isolé dans les aspirations nasales reçues pour des enfants hospitalisés au centre hospitalier universitaire de Caen. ....	28
<b>Figure 13:</b> Apparition des épidémies a virus respiratoire syncytial humain (VRSh). Nombre d'infections à VRS, identifiées au début des épidémies, chez les enfants hospitalisés au centre hospitalier universitaire de Caen. ....	28
<b>Figure 14 :</b> Epidémiologie des sous-groupes A et B de VRSh. Pourcentage de souches de VRS des sous-groupes A et B et non typables isolées chez les enfants hospitalisés au centre hospitalier universitaire de Caen (typage par immunofluorescence). ....	30
<b>Figure 15:</b> matériel et modalités de réalisation des prélèvements respiratoires pour la recherche du VRS.....	37
<b>Figure 16:</b> examen en immunofluorescence d'une cellule respiratoire infectée par le VRS : inclusions cytoplasmiques. ....	38
<b>Figure 17:</b> cellules MRC5 infectées par le VRS.....	40
<b>Figure 18:</b> aspect radiologique à la Tomodensitométrie thoracique.....	46
<b>Figure 19:</b> technique de l'accélération du flux expiratoire.....	58
<b>Figure 20:</b> schéma d'une position proclive à 30°.....	63
<b>Figure 21:</b> Structure de la ribavirine.....	67
<b>Figure 20:</b> Mécanismes d'action antiviraux de la ribavirine. ....	69

## LISTE DES TABLEAUX :

<b>Tableau I</b> : protéines du VRS ; leurs longueurs et rôles.....	13
---------------------------------------------------------------------	----

# ***Sommaire***

# Sommaire :

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	2
<b>II. HISTORIQUE</b> .....	5
<b>III. RAPPELSVIROLOGIQUES</b> .....	8
1. Taxonomie du VRS .....	8
1.1Appartenance.....	8
1.2Les groupes A et B du virus respiratoire syncytial humain.....	9
2..Structure .....	9
2.1 Forme.....	9
2.2 Structure générale .....	10
3. Protéines virales .....	13
3.1 Rôle de la protéine G : .....	13
3.2 Rôle de la protéine F :.....	13
4. Génome .....	14
5. Multiplication virale .....	16
5.1 Multiplication in vivo : .....	16
5.2 Multiplication in vitro : .....	17
5.3 Cycle de multiplication : .....	17
<b>IV. RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES</b> .....	20
1. Réservoir .....	20
2. Transmission .....	20
3. Les facteurs favorisants .....	22
3.1 Facteurs liés à l'enfant : .....	22
3.2 Facteurs environnementaux : .....	23
3.3 Facteurs liés au virus .....	24
3.3-1- Sous groupes A et B du virus respiratoire syncytial humain :.....	24

3.3.2- Génotype du virus respiratoire syncytial humain :.....	25
3.3.3- Titre Viral.....	25
4. Aspects épidémiologiques .....	27
4.1- Les épidémies à <i>VRS</i> .....	27
4.2- Sous-groupes et variations du virus respiratoire syncytial :.....	29
4.3- Fréquence des bronchiolites à <i>VRS</i> .....	32
4.3.1- Dans le monde : .....	32
4.3.2- Au Maroc :.....	33
V. DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE.....	36
1. Diagnostic virologique des infections à <i>VRS</i> .....	36
1.1-Diagnostic par détection directe des virus :.....	36
1.1.1-Prélèvements : .....	36
1.1.2-Recherche immunologique directe : .....	37
1.1.2.1- Immunofluorescence :.....	37
1.1.2.2-méthode immunoenzymatique : .....	39
1.1.3-Isolement viral en cultures cellulaires .....	39
1.1.4-Recherche de séquences virales par << reverse transcription-PCR>> (RT-PCR) .....	40
1.2-Diagnostic par titrage des anticorps des infections à <i>VRS</i> : .....	42
<b>OBSERVATION MEDICALE.....</b>	<b>43</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>49</b>
<b>MODALITES THERAPEUTIQUES.....</b>	<b>54</b>
1-TRAITEMENT NON SPECIFIQUE : .....	55
1-1-kinésithérapie respiratoire : .....	56
1-2-Désobstruction rhinopharyngée (DRP) :.....	58
1-2-1-Le mouchage : .....	59
1-2-2-La DRP par instillation : .....	60
1-2-3-La DRP volumétrique : .....	60

1-2-4-La DRP par aspiration nasale :.....	61
1-3-Hydratation :.....	61
1-4-Alimentation :.....	62
1-5-Position de couchage :.....	63
1-6-Environnement :.....	63
1-7-Bronchodilatateurs :.....	63
1-8- Corticoïdes :.....	64
1-9- Oxygénothérapie :.....	65
1-10- Les antibiotiques :.....	65
<b>2-TRAITEMENT SPECIFIQUE : .....</b>	<b>67</b>
2-1- Ribavirine :.....	67
<b>3-TRAITEMENT PREVENTIF : .....</b>	<b>72</b>
3-1- Immunoglobulines anti-Virus Respiratoire Syncytial humain :.....	72
3-2- Vaccins :.....	74
3-2-1- Vaccins inactivés :.....	74
3-2-2- Vaccins vivants atténués :.....	74
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>75</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>78</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>82</b>

# ***Introduction***

## I. INTRODUCTION

Le *virus respiratoire syncytial* (*VRS*) est un virus qui appartient à la famille des *Paramixoviridae*.

Les infections respiratoires à *VRS* est un réel problème de santé publique vu que ces infections sont responsables de plus de 60000 morts chaque année chez les enfants de moins de 5 ans par broncho-alvéolite.

C'est la première cause des affections saisonnières des voies respiratoires inférieures, en particulier chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. La maladie peut être asymptomatique, modérée ou sévère et se manifester sous forme de bronchiolite ou de pneumonie.

La gravité de cette maladie peut se manifester dans ces complications à savoir : la détresse respiratoire et à long terme l'asthme de l'enfant.

Bien que le diagnostic soit habituellement clinique, le diagnostic des infections à *VRS* est strictement virologique et nécessite un prélèvement nasopharyngé à la recherche des marqueurs (antigéniques ou moléculaires) pour la mise en évidence du *VRS*.

Chez l'adulte, l'infection à *VRS* est souvent banale chez le sujet immunocompétent. Par contre dans certaines situations où le sujet présente une immunodépression (*VIH*, corticothérapie au long court, insuffisance rénale...) ou une maladie respiratoire chronique (*BPCO*, asthme...) l'infection à *VRS* peut menacer le pronostic vital.

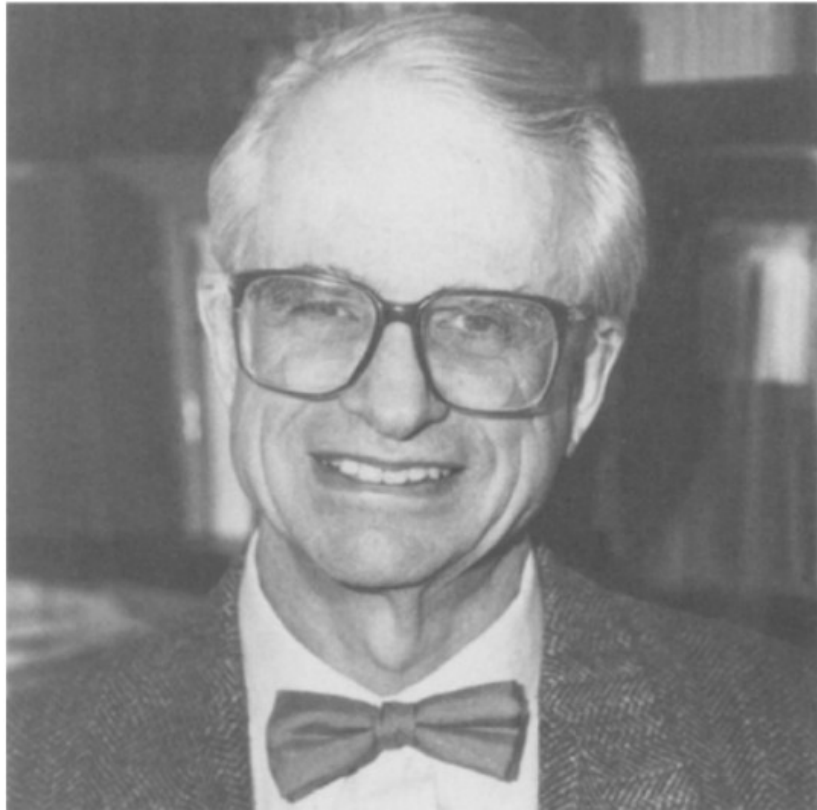
Nous présentons à travers cette étude une observation d'un patient qui a été diagnostiqué atteint d'une infection à *VRS* dont l'objectif :

- Connaitre les aspects virologiques et épidémiologiques du *VRS*
- Décrire la particularité des pneumopathies à *VRS* chez l'adulte à travers d'une observation médicale.

# *Historique*

## II. HISTORIQUE

- **1956** : Le *VRS* est découvert initialement chez le chimpanzé.
- **1957** : Le *VRS* est isolé chez un enfant atteint de pneumonie par le docteur Robert M. Chanock (fig. 1), pédiatre et virologue américain. Il a été appelé « syncytial » en raison des images syncytiales observées dans les cultures infectées.
- **1961** : Le *VRS* est décrit pour la première fois en France par le docteur Breton dans une épidémie d'infections respiratoires chez les prématurés.
- **Décembre 2010** : À Rotterdam, le septième congrès international du *VRSh* a mis le point sur le travail du Dr. Chanock, décédé au cours de la même année. Son travail débute par l'étude de la cartographie, le séquençage du génome, l'identification des protéines virales et de leurs fonctions afin de développer des vaccins vivants atténués. Il étudie également la pathogénèse, l'immunobiologie et la virologie moléculaire du *VRSh*. Au cours de son étude, il constate que la fréquence élevée de réinfections prouve que les réponses immunitaires contre le *VRSh* sont incomplètes et de courte durée en raison de l'inhibition virale et que les réponses immunitaires chez les jeunes enfants sont généralement faibles et de courte durée en raison de l'immaturité immunologique. Ceci explique le taux élevé de réinfections au cours de la première année de vie. Les facteurs qui contribuent à une protection incomplète comprennent l'infectiosité élevée du virus, la nature éphémère des réponses des anticorps muqueux, ainsi que le transport inefficace des anticorps sériques aux voies respiratoires. [1]



**Figure 1:** Dr. Robert M. Chanock (1924-2010) Chef du Laboratoire des Maladies infectieuses, Institut Nationale d'Allergie et des Maladies Infectieuses [2].

# ***Rappels Virologiques***

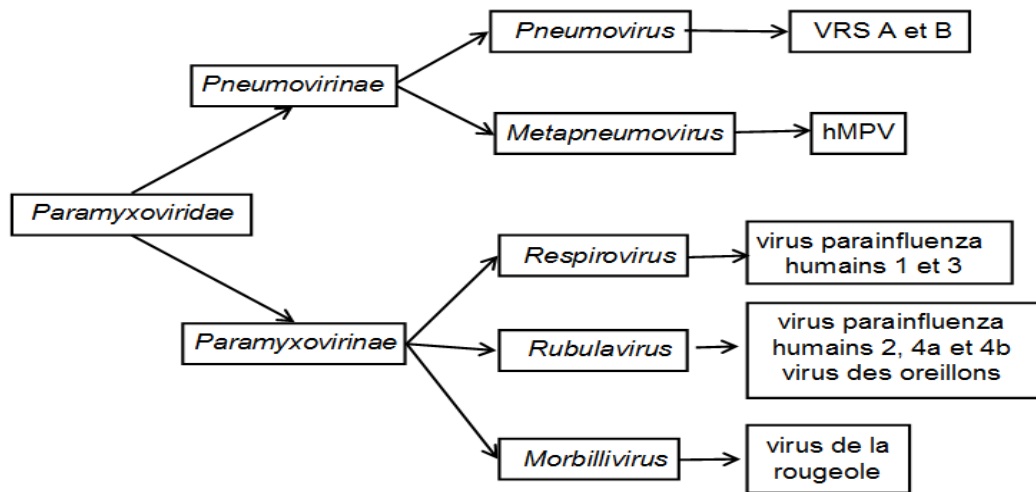
### III. RAPPELS VIROLOGIQUES

#### 1. Taxonomie du VRS

##### 1.1 Appartenance

La famille des *Paramyxoviridae* (fig.2) à laquelle appartient le VRS est classée en deux sous familles : les *Paramyxovirinae* et les *Pneumovirinae*. Dans les *Paramyxovirinae*, le genre *Respirovirus* comprend les virus *Parainfluenza* 2 et 4, le genre *Rubulavirus* comprend les virus *Parainfluenza* 1 et 3 et le genre *Morbillivirus* comprend le virus de la rougeole. Alors que la sous famille des *Pneumovirinae* est composée des genres *Pneumovirus* auquel appartient le VRS et *Metapneumovirus* avec la seule espèce : le *Métapneumovirus*. [3]

Le VRS fait donc partie de la famille des *Paramyxoviridae*, de la sous famille des *Pneumovirinae*, et du genre des *Pneumovirus*.



**VRS** : virus respiratoire syncytial ; **hMPV** : métapneumovirus humain

**Figure 2:** Classification des membres de la famille des *Paramyxoviridae* [4].

## 1.2 Les groupes A et B du virus respiratoire syncytial humain

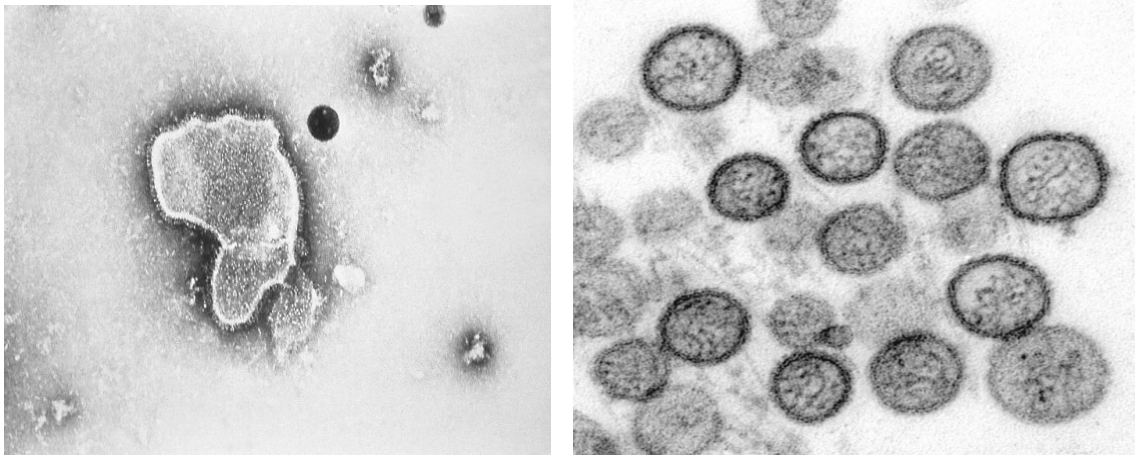
Le *VRS* contient deux sous-groupes antigéniques : A et B. Ils ont été initialement confirmés par les différences entre leurs séquences géniques, portant surtout sur la protéine d'attachement ou gène (G), où quatre sur cinq des épitopes sont différents.

Une identification plus fine des souches de *VRS* A et B est possible par l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou d'outils moléculaires. La restriction enzymatique des produits de la Polymérase Chain Reaction (PCR) permet ainsi de définir six différents génotypes du gène SH, codant pour la Small Hydrophobic Protein ou courte protéine hydrophobe, chez le *VRS* A, et dans le gène N, codant pour la Nucléoprotéine: trois génotypes chez le *VRS* A et deux génotypes chez le *VRS* B [5]. Il a été récemment montré que le génotype SHL2 (Small Hydrophobic Protein Lineage 2) est associé à des formes plus sévères de bronchiolite [6]. [7]

## 2. Structure

### 2.1 Forme

Le *VRS* est un virus enveloppé, très pléomorphe et typiquement sphérique mesurant 100 à 350 nm de diamètre. Il est entouré d'une enveloppe lipidique dérivé de la membrane cytoplasmique, contenant de spicules glycoprotéiques jouant un rôle essentiel dans l'infection cellulaire et la protection antivirale (Fig3). [8]



**Figure 3:** VRS en microscope électronique. Des particules pléomorphes et sphériques avec des spicules glycoprotéiques externes. [9]

## 2.2 Structure générale

Le VRS partage la même structure avec les autres *pneumovirinae* ainsi que les *paramixovirinae* et possède :

**-une enveloppe** : celle-ci est constituée d'une double couche de phospholipides dans laquelle se trouvent insérées trois glycoprotéines de surface qui sont : la glycoprotéine G (protéine d'attachement), glycoprotéine F (protéine de fusion) et une petite glycoprotéine hydrophobe SH (Small Hydrophobic Protein). Ces glycoprotéines sont réparties sur la surface des virions sous forme de spicules qui sont visibles au microscope électronique. Ces glycoprotéines servent à l'attachement ou la liaison du virus au récepteur cellulaire, la pénétration dans les cellules de l'épithélium respiratoire et l'induction de la réponse immunitaire.

**-la protéine de matrice M** : recouvre la face interne de l'enveloppe et est connectée à la fois aux gp G et F et à la nucléocapside virale.

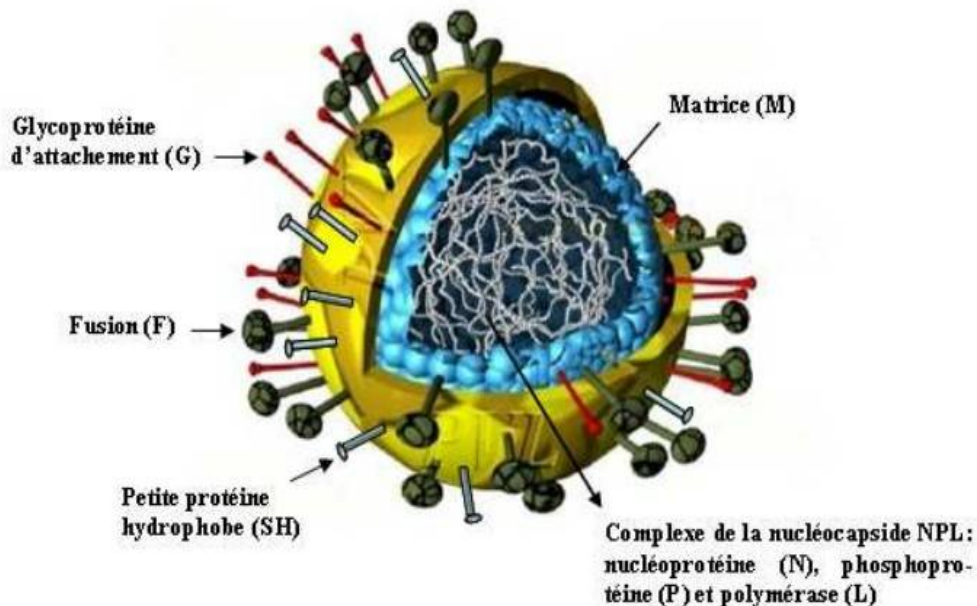
-**la nucléocapside** : hélicoïdale, non segmenté, de diamètre variant entre 13 et 15 nm. Elle est formée d'une molécule d'acide ribonucléique (ARN) ainsi qu'une nucléoprotéine N, une phosphoprotéine P et une large protéine L ARN-dépendante.

-**la protéine M2-1** : c'est une protéine qui se présente à la fois dans la matrice et la nucléocapside et joue un rôle important dans l'accélération et la régulation de la transcription du génome viral.

-**Les protéines NS1 et NS2** : sont des protéines non structurales.

Le *VRS* n'a aucune activité hémagglutinante ou neuraminidasique, contrairement au virus *parainfluenzae* et *virus de la grippe*.

Les protéines structurales du *VRS* sont résumées dans le tableau I et schématisées dans les figures 4 et 5



**Figure 4:** Représentation schématique d'une particule du VRS [11]

SH : Petite protéine hydrophobe ;

M : Protéine matrice ;

M2-1 : Régulation de la transcription du génome;

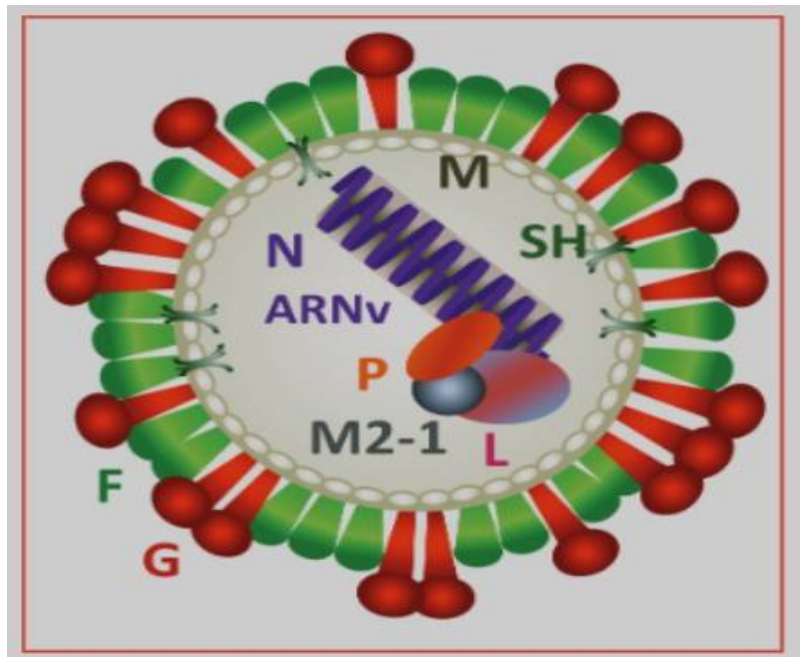
L : Polymérase ;

P : Phosphoprotéine ;

N : Nucléoprotéine ;

F : Protéine de fusion ;

G : Glycoprotéine d'attachement



**Figure 5:** Représentation schématique et emplacement des protéines du VRS, identique à celle du métapneumovirus [10].

### 3. Protéines virales

#### 3.1 Rôle de la protéine G :

La glycoprotéine G comporte des particules, non encore identifiées, qui permettent la liaison du virus au récepteur cellulaire. Ainsi que Leur forte glycosylation pourrait favoriser l'accès aux cellules de l'épithélium respiratoire et constituer un leurre pour le système immunitaire.

#### 3.2 Rôle de la protéine F :

Elle est responsable de la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cytoplasmique, de la pénétration intracellulaire du virus et la diffusion intratissulaire de l'infection [12].

Protéine	Nom	Longueur (Nombre d'acides aminés)	Rôle
<b>F</b>	Protéine de fusion	574	Fusion du virus avec la membrane plasmique.
<b>G</b>	Protéine d'attachement	298	Attachement du virus aux cellules.
<b>SH</b>	Petite protéine hydrophobe	64-65	Protéine accessoire, dont la fonction n'est pas encore clairement élucidée.
<b>M</b>	Protéine de matrice	256	Interaction entre les protéines de l'enveloppe et la nucléocapside.
<b>M2-1</b>	Protéine de matrice 2-1	194	Régulation de la transcription du génome.
<b>M2-2</b>	Protéine de matrice 2-2	90	Régulation de la réplication du génome.
<b>N</b>	Nucléoprotéine	391	Protection de l'ARN virale et multiplication du <i>VRS</i> .
<b>P</b>	Phosphoprotéine	241	Facteur de transcription.
<b>L</b>	Polymérase	-	Transcription et réplication.
<b>NS1</b>	Protéine non structurale 1	139	Inhibition de la réponse anti-
<b>NS2</b>	Protéine non structurale 2	124	virale.

**Tableau I** : protéines du VRS ; leurs longueurs et rôles

## 4. Génome

La particularité du génome du *VRS* est qu'il est constitué d'une unique molécule d'ARN simple brin de polarité négative, sur laquelle est stocké le matériel génétique sous forme de 10 gènes (fig.6) répartis dans l'ordre suivant :



**Figure 6:** organisation schématique de l'ARN génomique du VRS [11]

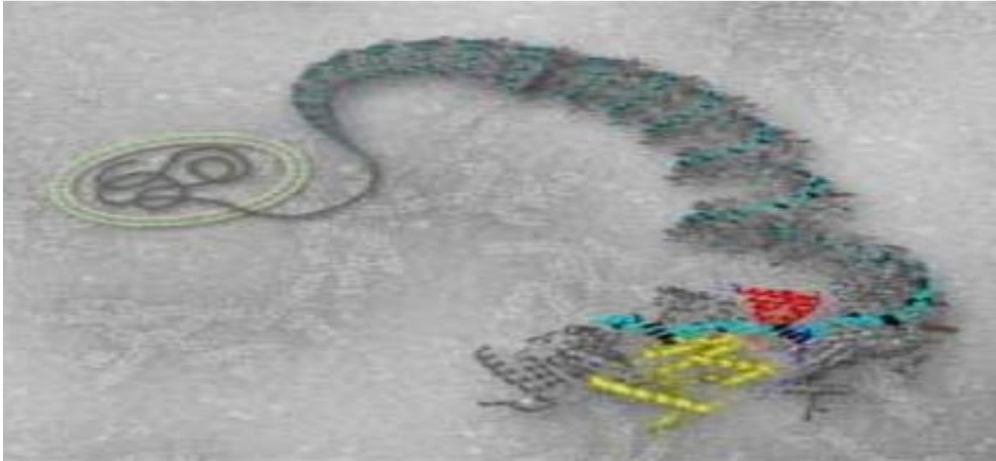
Cette ARN est lui-même enveloppé par une protéine, appelée nucléoprotéine. Lorsque le virus pénètre dans les cellules de l'épithélium pulmonaire, il détourne la machinerie cellulaire de l'hôte afin de produire un grand nombre de nouveaux exemplaires du virus qui peuvent infecter à leur tour d'autres cellules ou être transmis à un autre individu.

Le rôle de la nucléoprotéine est à la fois de protéger l'ARN viral des défenses immunitaires de l'hôte durant son parcours au sein de la cellule, et de participer à sa multiplication en présentant l'ARN à l'enzyme virale qui le recopie.

Pour étudier le fonctionnement de ce complexe protéine/ARN, les chercheurs l'ont cristallisé. En examinant les cristaux à l'aide d'un synchrotron, qui produit des rayons X très puissants, ils ont reconstitué grâce à un traitement informatique une image à haute résolution de la structure du complexe. Cette image détaillée montre comment les nucléoprotéines s'associent les unes aux autres, à l'aide de « bras » pour former une chaîne —un peu à la manière des rugbymen lors d'une mêlée— tout le long de l'ARN. Chaque nucléoprotéine est

constituée de deux domaines qui se referment autour de l'ARN comme une pince. Ces deux domaines sont séparés par une charnière flexible. Les scientifiques ont émis l'hypothèse que lors de la multiplication virale, la pince s'ouvre et laisse uniquement passer l'enzyme, permettant une lecture de l'information génétique contenue dans la séquence d'ARN. L'ARN viral serait ainsi toujours protégé au sein de ce complexe (figure 7) [13].

Le rôle clé de la nucléoprotéine dans la multiplication du virus en fait une cible idéale pour la mise au point de médicaments, qui manquent cruellement pour traiter cette infection. En effet puisqu'elle doit s'ouvrir pour permettre un accès à l'information génétique, une molécule bloquant son ouverture constituerait un traitement de choix. De telles molécules interrompraient la réplication du virus et sa dissémination dans les voies respiratoires. L'image détaillée de sa structure tridimensionnelle, qui a fait l'objet d'un dépôt de brevet, va permettre le développement d'agents thérapeutiques potentiels, en fabriquant « sur mesure » des molécules capables d'inhiber la réplication virale. Ces travaux illustrent comment la recherche fondamentale sur la structure d'un virus peut avoir des applications médicales [14].



**Figure 7:** structure tridimensionnelle de la nucléoprotéine du virus respiratoire syncytial. Le génome du virus est constitué d'une molécule d'ARN (noir et bleu turquoise) recouverte de la nucléoprotéine constituée de deux lobes (rouge et jaune) se fermant comme une pince sur l'ARN. Deux bras (bleu foncé) permettent à la nucléoprotéine d'interagir avec les molécules voisines et de former une chaîne continue, cachant et protégeant ainsi l'ARN [15].

## 5. Multiplication virale

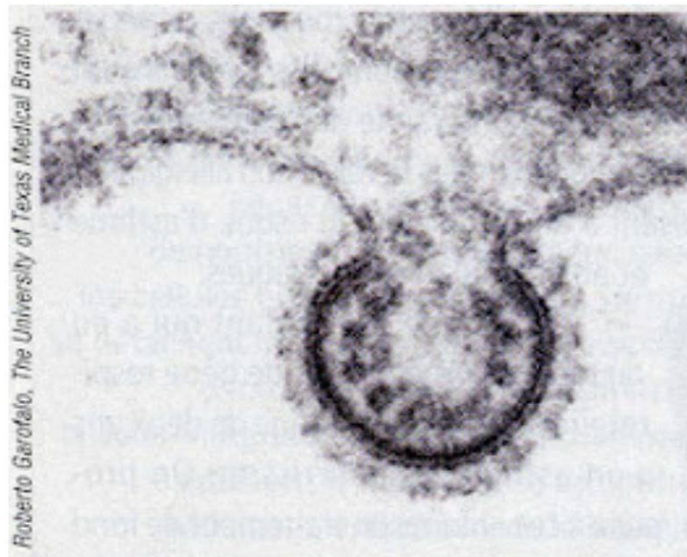
### 5.1 Multiplication *in vivo* :

De nombreux animaux (souris, rat du coton et cobaye) peuvent être infectés par voie nasale avec le *VRS*, mais l'infection est asymptomatique. En effet, l'infection naturelle par le *VRS* bovin constitue un modèle intéressant pour l'étude de l'infection humaine [16].

Les cellules épithéliales ciliées de l'arbre respiratoire [17] sont la cible principale du *VRS*, bien que l'infection des macrophages[18], de monocytes[19] ou d'éosinophiles[20] ait été montré également.

## 5.2 Multiplication in vitro :

Le VRS se multiplie sur de nombreux types de cellules d'origine humaine ou animale. La croissance à l'isolement est lente (5 à 10 jours), et le rendement de la multiplication virale est faible. Des cellules primaires dérivées de l'épithélium respiratoire humain sont particulièrement intéressantes à utiliser pour étudier la croissance du VRS. [17,21].



**Figure 8:** VRS fusionné avec la membrane d'une cellule, vu en microscope électronique à transmission.

## 5.3 Cycle de multiplication :

Le cycle répliatif comporte les étapes d'attachement et de pénétration, de synthèse des ARN messagers et génomiques, d'assemblage et de bourgeonnement au pôle apical de la cellule [22].

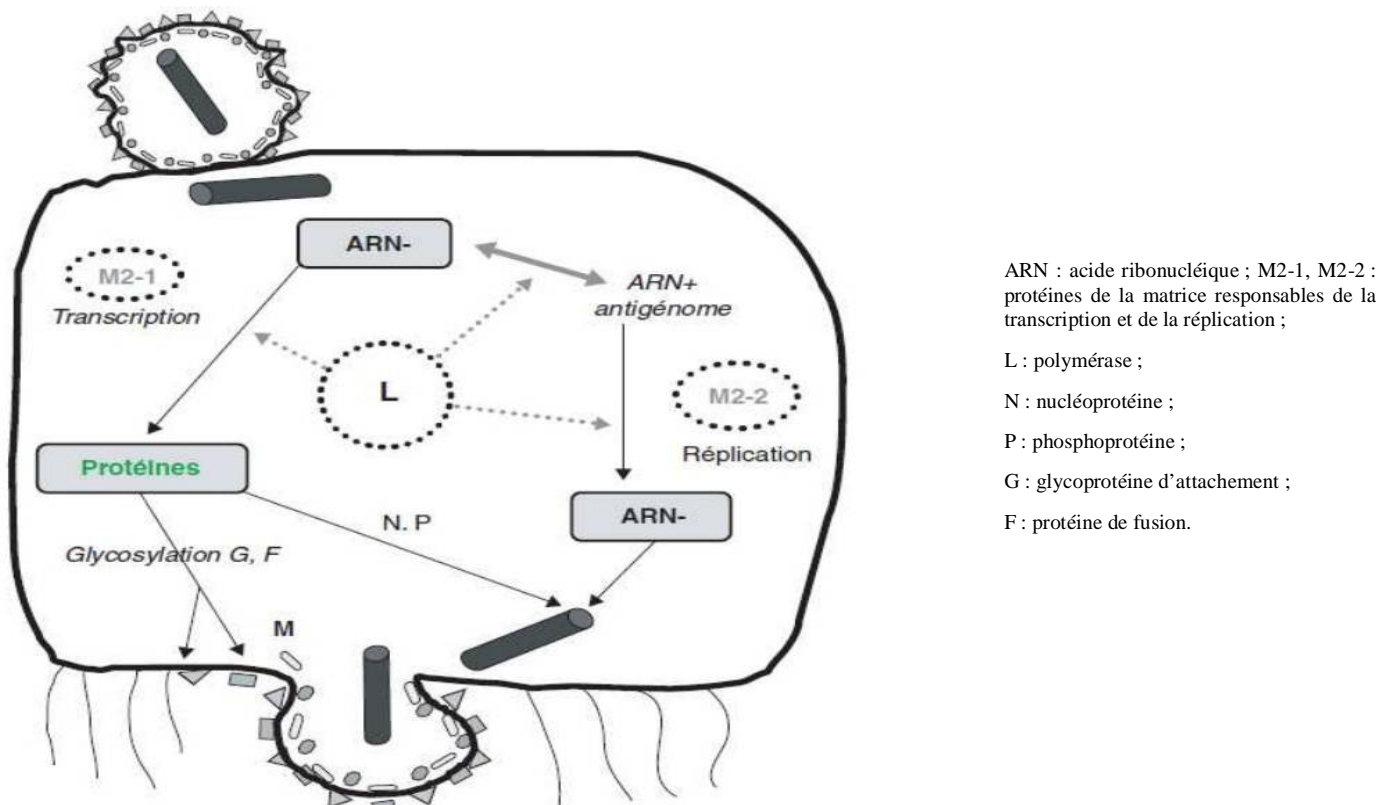
- **L'attachement** du virus à la cellule dépend des protéines d'enveloppe F et G.

La glycoprotéine G n'est pas indispensable à la multiplication virale mais participe à l'entrée du virus dans la cellule ; sa liaison au récepteur exprimé à la surface des cellules épithéliales, pourrait favoriser l'attachement du VRS à l'épithélium respiratoire.

- **La pénétration du virus** dans la cellule hôte se fait grâce à la protéine F qui est responsable de la fusion des enveloppes virales et cellulaires par son clivage par les protéines cellulaires. (fig.9)
- **La synthèse des ARNm mononucléotidiques** et de l'ARN « leader », qui joue le rôle de guide permettant la fixation de l'ARN messenger au ribosome, se fait par la polymérase virale introduite dans la cellule avec la nucléocapside. Les ARNm sont ensuite traduits en protéines, à l'exception de l'ARN « leader », sur un mode polaire et séquentiel. La réplication de l'ARN se déroule en deux phases. La chaîne nucléocapsidique sert de moule pour la synthèse du génome viral auquel s'associe la nucléoprotéine N.
- **L'assemblage de l'ARN et des protéines** : nucléoprotéine N, phosphoprotéine P et la polymérase L pour former la nucléocapside se fait dans le cytoplasme, sous l'impulsion de l'ARN « leader ».
- **Les glycoprotéines virales finissent leur maturation** dans les membranes cellulaires par clivage protéolytique et addition d'oligosaccharides.
- **La formation de l'enveloppe virale** commence avec l'insertion, sous l'action de protéine de la matrice M, des glycoprotéines virales dans la membrane, en des sites où les glycoprotéines cellulaires semblent sélectivement exclues. [23]

Dans les cellules infectées, des ARNm et des protéines virales sont détectés dès les 4–6èmes premières heures. La synthèse des ARNm atteint son pic vers les 12–16èmes heures et celle des protéines vers les 18-20èmes heures.

Les nouveaux virions commencent à être détectables 8 à 10heures après l’infection et la production est maximale au bout de 24 heures. La multiplication du virus a peu d’effet sur le fonctionnement cellulaire. La synthèse des acides désoxyribonucléiques ADN et ARN cellulaires est diminuée de moitié vers la 18ème heure et la synthèse protéique est peu affectée. La multiplication est schématisée sur la figure 9. [24]



**Figure 9:** schéma de la multiplication du virus respiratoire syncytial humain [25].

## IV. RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES

### 1. Réservoir

Il est strictement humain au niveau de la sphère oto-rhino-laryngée

### 2. Transmission

Le *VRS* est transmis facilement par les sécrétions respiratoires. Les nourrissons admis dans les services de pédiatrie pour une infection à *VRS*h éliminent beaucoup de virus par voie nasale, sans toutefois atteindre les quantités observées dans la grippe.

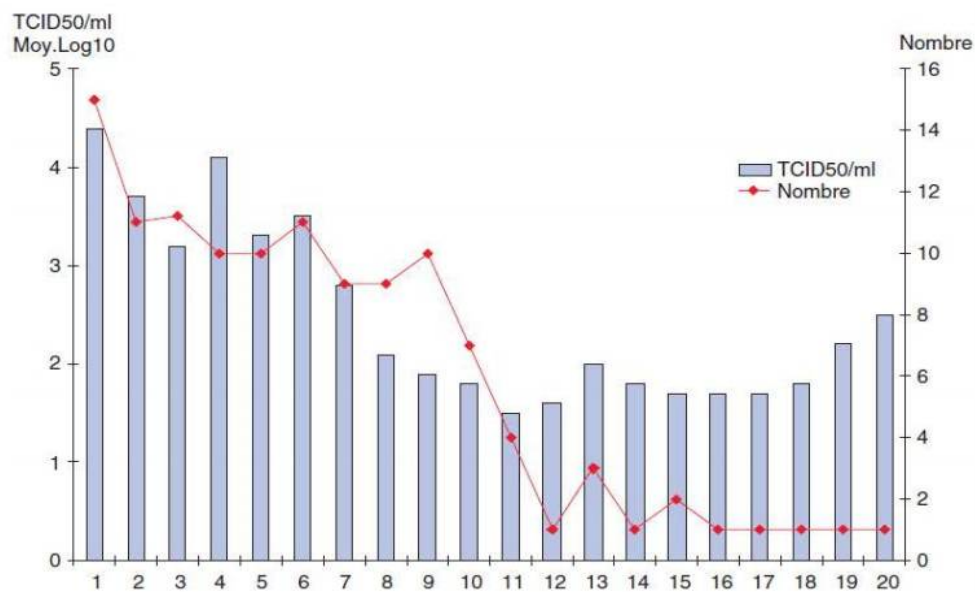
L'excrétion virale débute 2 à 3 jours après le contagage et dure une dizaine de jours (Fig. 10). De rares enfants excrètent encore le virus au bout de 3 semaines [26, 27].

L'origine de la contamination par le *VRS*h des patients hospitalisés est souvent très difficile à préciser car il existe de multiples sources possibles [28].

Les muqueuses nasales et conjonctivales représentent la porte d'entrée habituelle de l'infection. Il a été montré chez des volontaires que l'infection par le *VRS*h est facilement obtenue si le virus est introduit dans le nez ou sur la conjonctive et non dans la bouche. En effet une exposition importante de la muqueuse nasale ou de la conjonctive à des mains contaminées est aussi nécessaire à la transmission [29].

L'infection peut être transmise par contact direct, par les aérosols à grosses particules émis à l'occasion d'éternuements ou de secousses de toux. La transmission indirecte du virus par les mains, les poussières et les vêtements du personnel soignant est également importante. Hall et al. [30] ont montré que cinq infirmières sur sept se contaminent après des soins à un nourrisson infecté ; quatre sur dix après la manipulation d'objets au contact de l'enfant ; et aucune sur 14 après la seule inhalation d'air à quelques mètres du lit de l'enfant [31].

Le *VRS* peut demeurer infectieux pendant environ 30 heures sur les surfaces [32], 1 heure 30 minutes sur les gants et 30 minutes sur les blouses en coton [33]. L'infection nosocomiale à *VRS* apparaît donc au voisinage d'un autre patient infecté ou après contact avec le personnel soignant ou un membre infecté de la famille. Elle touche environ 5 % des nourrissons hospitalisés [34-36].



**Figure 10** : Elimination nasale du virus respiratoire syncytial humain dans la bronchiolite. Suivi journalier de 19 nourrissons hospitalisés pour bronchiolite. Quantification du virus en doses infectieuses en culture de tissus (TCID50) (d'après Hall et al. [36]).[37]

### 3. Les facteurs favorisants

Les nourrissons ne sont pas tous à risque de développer une bronchiolite. Seule une fraction d'eux qui s'infectent par le *VRS* au cours de leurs deux premiers hivers développe une bronchiolite, et un pourcentage encore plus faible fait la forme grave de la maladie. La gravité de la bronchiolite est liée à l'association de plusieurs facteurs qui sont liés au terrain de l'enfant, au virus ou à des facteurs environnementaux [38,39].

#### 3.1 Facteurs liés à l'enfant :

Par définition, la bronchiolite survient avant l'âge de 24 mois, mais les formes les plus graves s'observent chez les petits nourrissons de 2 à 3 mois.

Parmi les critères ou facteurs de risque d'hospitalisation de la bronchiolite ou bronchiolite sévère on trouve la prématurité [40]. La grande prématurité (moins de 33 semaines de gestation) prédispose au risque de wheezing (sifflement audible au stéthoscope ou à l'oreille) récidivant cinq fois plus élevé que chez les nouveau-nés à terme à raison de 14,5 versus 3 % [41].

D'autres facteurs considérés comme classique peuvent se présenter et prédisposer à la bronchiolite à savoir : les dysplasies pulmonaires ou cardiaques et les déficits immunitaires [42]. La survenue de l'infection à *VRS* chez les enfants atteints de la mucoviscidose est une cause fréquente de morbidité et d'hospitalisation. Plus de 2 ans après l'infection ces enfants conservent des troubles pulmonaires chroniques et des signes radiologiques. [43]

L'existence d'une pathologie associée comme la bronchodysplasie ou la cardiopathie, est un facteur aggravant classique. La notion d'une prédisposition génétique est également évoquée. [44]

### 3.2 Facteurs environnementaux :

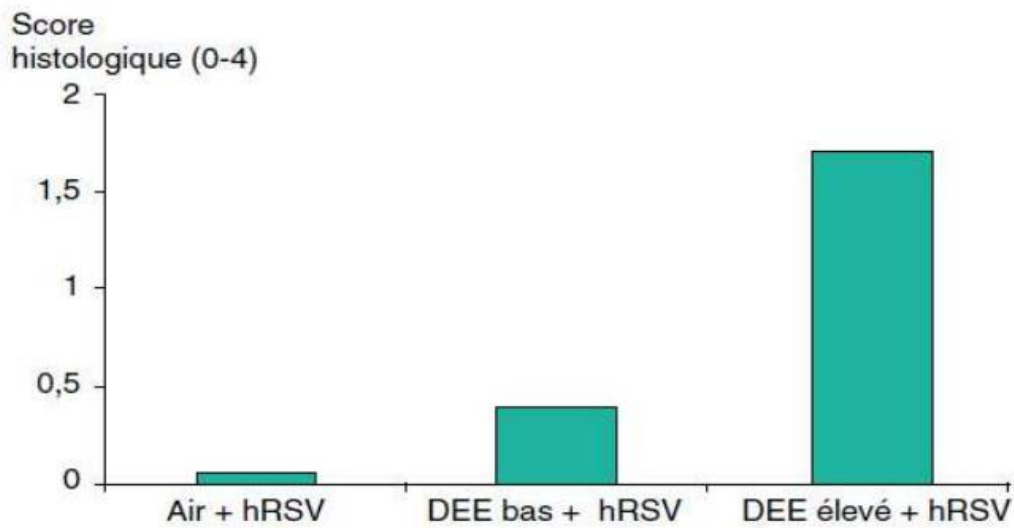
Les caractéristiques de l'entourage de l'enfant (famille ; fratrie) ainsi que le niveau socioéconomique conditionnent le risque infectieux général et celui de développer une bronchiolite en particulier. Les garçons ou les cadets sont plus souvent atteints que les filles ou les aînés de la famille.

Le risque d'hospitalisation est trois fois plus élevé chez les nourrissons de classe défavorisée par rapport aux autres [45].

Les autres facteurs sont les pollutions atmosphériques industrielles et automobiles ainsi que l'exposition tabagique. Ils contribuent fortement à l'éclosion de la maladie. Le risque d'hospitalisation pour bronchiolite sévère est environ de 1/40 chez les nourrissons de moins de 3 mois vivant dans des zones industrielles [46]. Il a été prouvé que la pollution atmosphérique réduisait la capacité des macrophages alvéolaires à éliminer des cellules respiratoires infectées par le *VRS* in vitro [47] et que l'inhalation de particules de diesel (Fig. 12) aggravait les lésions pulmonaires de souris infectées par le *VRS* [48].

Le lien entre bronchiolite et tabagisme passif est bien établi [44]. Le risque de bronchiolite est étroitement corrélé à la présence d'un fumeur au domicile, qu'il s'agisse de la mère ( $p < 0,01$ ) ou d'un fumeur quelconque ( $p < 0,004$ ) [49].

La nicotémie est deux à trois fois plus élevée chez les nourrissons hospitalisés pour bronchiolite que chez ceux hospitalisés pour des motifs autres que respiratoires [50-44].



*VRSh* : Virus Respiratoire Syncytial humain ; DEE : concentrations de particules de diesel

**Figure 11** : Lésions pulmonaires chez la souris infectée par le VRSh en présence ou non de concentrations croissantes de particules de diesel (DEE) (d'après H. et al [51]). [44]

### 3.3 Facteurs liés au virus

#### 3.3-1- Sous-groupes A et B du virus respiratoire syncytial humain :

Les formes graves de bronchiolite sont constatées fréquemment par les pédiatres au cours de certains hivers, d'où l'hypothèse que la souche virale peut influencer la gravité de la bronchiolite. Les deux sous-groupes de *VRSh* A et B cocirculent habituellement au cours des épidémies, mais il existe des années, où l'un des virus prédomine.

L'existence d'un lien entre sous-groupes de *VRSh* et gravité de la bronchiolite est controversée. Ainsi, Brouard et al. [44], en comparant 30 infections à *VRSh*A et 43 à *VRSh* B, n'observent que les indices de sévérité tels que la détresse respiratoire, la durée d'hospitalisation et les niveaux de

saturation en oxygène sont corrélés aux infections à *VRS* [52]. Hall et al. [53], dans une étude portant sur 1 209 infections à *VRS* observées sur une période de 15 ans, montrent qu'il y a significativement plus d'enfants admis en soins intensifs lorsqu'ils sont infectés par un *VRS* A : 15,4 versus 8,3 % pour le *VRS* B [53].

Dans la même équipe, Walsh et al. [44] précisent, quelques années plus tard, que la mise sous ventilation assistée ou un index de gravité élevé sont significativement associés aux infections à *VRS* A par rapport aux infections à *VRS* B [54]. D'autres auteurs ne trouvent pas cette association [55-57]. Une des raisons qui peut expliquer ces différentes appréciations tient aux critères retenus pour le calcul d'un score ou d'un index de gravité [44].

### **3.3.2- Génotype du virus respiratoire syncytial humain :**

Différents génotypes de *VRS* A ou B ont été définis et circulent au cours des épidémies. Il pourrait exister un lien entre un génotype donné et la gravité de la maladie. Deux équipes ont montré indépendamment que certains génotypes du *VRS* A étaient associés à des formes plus sévères de bronchiolite, le génotype SHL2 pour Fletcher et al. [58] et le génotype GA3 pour Martinello et al. [56] Mais deux autres équipes ne confirment pas une telle association [59,60]. [44]

### **3.3.3- Titre Viral**

Le niveau de réplication virale dans le poumon pourrait éventuellement conditionner la gravité de la bronchiolite.

Les résultats publiés dans la littérature sont contradictoires. Les premiers évaluent la quantité de virus en mesurant l'infectiosité en cultures de cellules.

En 1975, Hall et al [61] montrent que le titre viral dans le nez des enfants hospitalisés pour une infection à VRS n'est pas corrélé à la gravité de la bronchiolite, mais est significativement plus élevé chez les enfants atteints de bronchiolite que chez ceux ayant une pneumonie [61].

En revanche, Buckingham et al. [62] en l'an 2000 trouvent que le titre infectieux est significativement plus élevé chez les nourrissons atteints de bronchiolites graves et ventilées que chez les enfants non ventilés [62]. À l'inverse, en 2002, Wright et al. [63] montrent que le titre infectieux à l'admission des nourrissons hospitalisés pour bronchiolite est très variable et en aucun cas prédictif de la gravité immédiate ou secondaire de la maladie [63]. En quantifiant le virus par biologie moléculaire, les résultats ne sont pas plus évidents. En 2003, Gueudin et al. [64] observent que le nombre de copies de l'acide ribonucléique (ARN) viral est significativement plus élevé chez les nourrissons atteints de bronchiolites graves, mais la différence avec les formes non graves ne devient plus significative si la mesure de la charge virale dans l'échantillon respiratoire tient compte de la quantité de cellules présentes dans l'échantillon [64].

Enfin, en 2005, Devincenzo et al. [65] montrent qu'il y a un lien étroit entre la charge virale et la durée d'hospitalisation, l'insuffisance respiratoire ou le recours aux soins intensifs chez les nourrissons atteints de bronchiolite à *VRS* [65].

## 4. Aspects épidémiologiques

### 4.1- Les épidémies à VRS

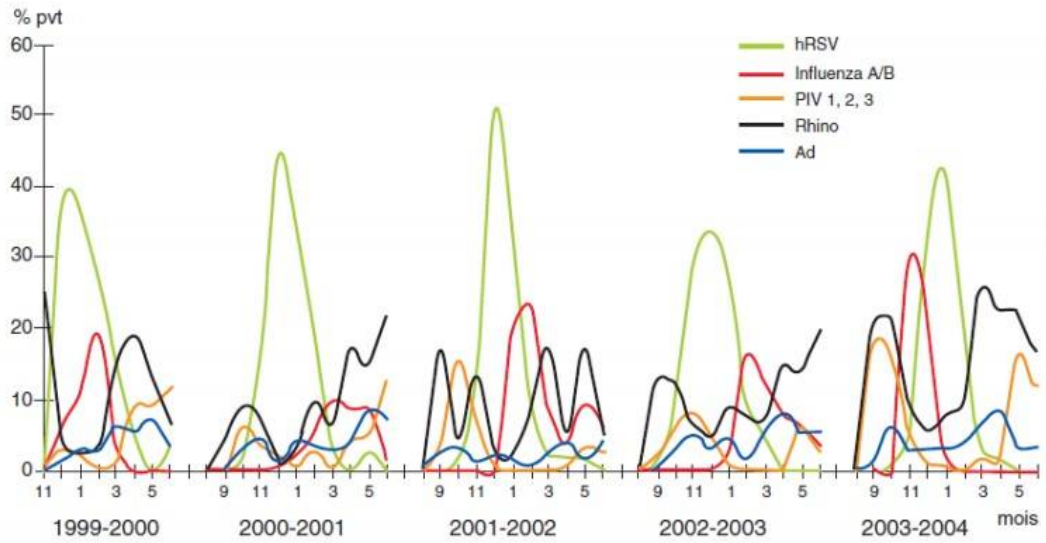
En zones tempérées (Europe de l'Ouest, Amérique du Nord), les infections humaines à VRS évoluent sous forme d'épidémies hivernales annuelles.

Chez les enfants hospitalisés, l'infection à VRS représente l'épidémie la plus importante (fig. 12).

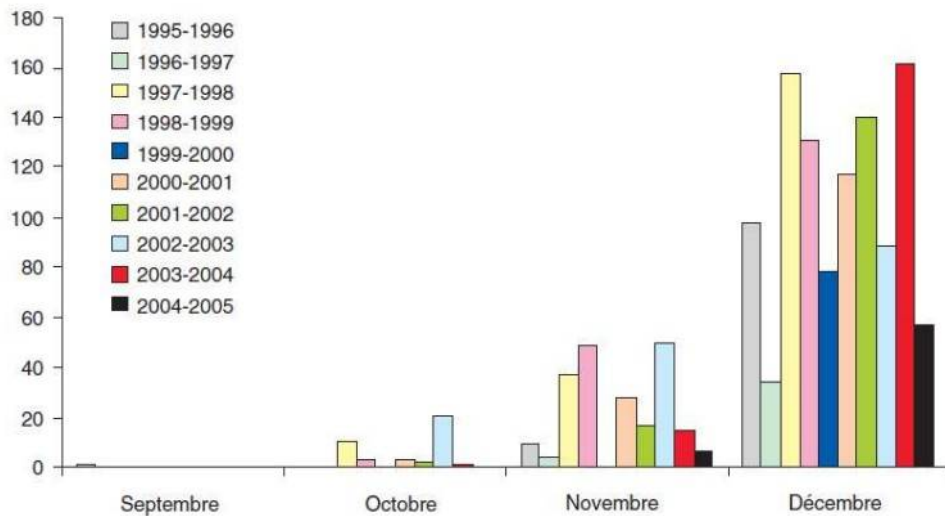
En France, les cas initiaux apparaissent le plus souvent en octobre ; l'épidémie est maximale en décembre pendant environ 4 semaines ; elle s'étend sur une durée moyenne de 3 à 5 mois [66]. Il y a quelquefois des épidémies à VRS tardives, débutant en novembre ou décembre, par exemple au cours des hivers 1999-2000 et 2004-2005 (fig. 14).

La survenue précoce de l'épidémie grippale, en novembre ou décembre, est souvent observée dans ces épidémies à VRS retardées. De rares infections à VRS s'observent au printemps ou en été ; elles sont cliniquement identiques à celles de l'hiver [67], et représentent peut-être la persistance du virus entre les épidémies.

Il a été fréquemment observé une coïncidence entre les épidémies à VRS et celles à Rotavirus, mais la relation entre les deux est difficile à établir [68-69].



**Figure 12:** Epidémies hivernales d'infections virales. Les courbes représentent le pourcentage de chaque virus isolé dans les aspirations nasales reçues pour des enfants hospitalisés au centre hospitalier universitaire de Caen. [25]



**Figure 13:** Apparition des épidémies à virus respiratoire syncytial humain (VRS*h*). Nombre d'infections à VRS, identifiées au début des épidémies, chez les enfants hospitalisés au centre hospitalier universitaire de Caen.

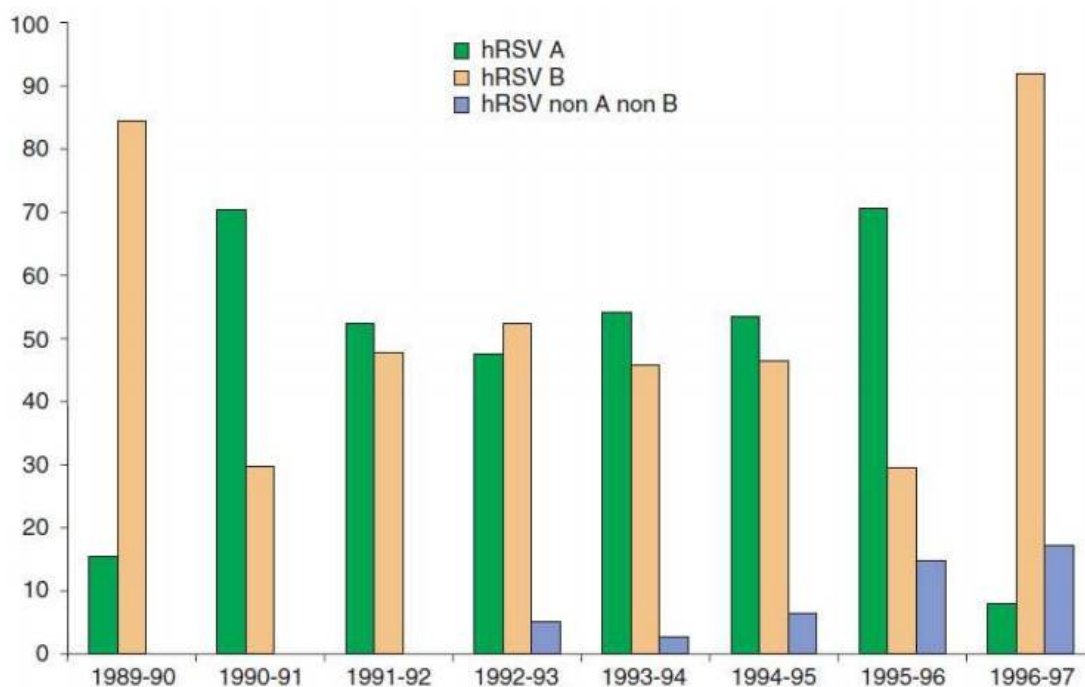
#### 4.2- Sous-groupes et variations du virus respiratoire syncytial :

Les deux sous-groupes A et B de *VRS*, initialement identifiés à l'aide des anticorps monoclonaux, possèdent des différences entre leurs séquences géniques notamment sur le gène G. Les deux sous-groupes sont toujours présents en association dans les épidémies, mais l'un des deux est parfois dominant. Ainsi à Caen, de 1989 à 1996, on note une nette prédominance du *VRS-A* dans les hivers 1990-1991 et 1995-1996. Par contre le *VRS- B* prédomine les hivers 1989-1990 et 1996-1997(fig.14).

La répartition des *VRS- A* et B n'est pas la même d'une région à l'autre, à l'intérieur d'un pays, de l'Europe, ou du continent nord-américain, ce qui traduit un mode de distribution des souches plus communautaire ou régional que national ou continental [70-75].

L'existence d'un lien entre le sous-groupe A de *VRS* et la gravité de la bronchiolite est controversée.

Une identification plus fine des souches de *VRS A* et B par l'utilisation d'outils moléculaires. La restriction enzymatique des produits de polymérase chain reaction (PCR) permet ainsi de définir six différents génotypes de *VRS A* dans le gène SH, et dans le gène N : trois génotypes de *VRS A* et deux génotypes de *VRS B* [76-77].



**Figure 14 :** Epidémiologie des sous-groupes A et B de *VRS*. Pourcentage de souches de *VRS* des sous-groupes A et B et non typables isolées chez les enfants hospitalisés au centre hospitalier universitaire de Caen (typage par immunofluorescence). [78]

L'étude de la partie externe de la glycoprotéine d'attachement G des souches de *VRS* isolées au cours du temps montre une variation génétique qui entraîne une accumulation progressive de changements en acides aminés à un taux moyen d'environ 0,25 % par an pour toute la protéine [79].

Plusieurs génotypes de *VRS* A ou B circulent au cours des épidémies [80-82]. Cette cocirculation est la conséquence d'un processus d'évolution des souches par pression immunologique, certains génotypes survivent, d'autres étant éliminés. Le phénomène est comparable, bien que beaucoup plus lent et limité, au glissement antigénique des *Virus Influenza A*. Plusieurs sites du gène G localisés dans la partie extracellulaire de la protéine ont été sélectionnés car

ils sont soumis à cette pression immunologique positive ; ils correspondent plus ou moins à des épitopes reconnus par les anticorps anti-*VRS<sub>h</sub>* ou à des sites de glycosylation [83].

La réapparition du *VRS* à chaque épidémie reste très mystérieuse. L'hypothèse d'un réservoir humain est la plus vraisemblable. Une fois le virus réactivé à partir d'un porteur atteint d'infection respiratoire ou asymptomatique, les facteurs déclenchant l'épidémie sont inconnus. Sachant que la variabilité virale ou les changements climatiques interviennent peu, le rôle amplificateur de la vie en collectivité des enfants, à l'automne, dans les crèches ou les écoles, est certainement important. La persistance du *VRS* dans certaines cellules après l'infection initiale n'est pas définitivement prouvée. On sait par exemple que le *VRS* peut infecter d'autres cellules que les cellules cylindriques ciliées de l'arbre respiratoire. Ces cellules sont celles exprimant des récepteurs sur lesquels la glycoprotéine d'attachement G du virus peut s'accrocher : le récepteur CX3CR1 de la chimiokine CX3c [84], la L-sélectine (CD62L) et l'annexine II [85]. Ce sont les cellules T, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques. Or, il a pu être montré que le génome et des ARNm du *VRS<sub>h</sub>* étaient détectés dans les macrophages alvéolaires pulmonaires de souris infectées plus de 100 jours après l'infection alors que le virus n'était pas décelable au-delà du 14 -ème jour ou que le *VRS* bovin pouvait persister jusqu'à 71 jours après l'infection expérimentale du veau dans les ganglions lymphatiques médiastinaux et trachéobronchiques.

## 4.3- Fréquence des bronchiolites à VRS

### 4.3.1- Dans le monde :

L'épidémie hivernale d'infections à VRS est d'importance pareille chaque année, ce qui la différencie fondamentalement de l'épidémie grippale. Elle est surtout déterminée par la présence constante de jeunes enfants réceptifs et la mauvaise qualité de leur immunisation naturelle. Cependant, si l'on regarde la fréquence des bronchiolites en France, on observe qu'elles sont en augmentation. Le réseau hospitalier ERBUS couvrant les urgences pédiatriques de la région Île-de-France montre que, entre 1992 et 1997, l'intensité des épidémies de bronchiolites a augmenté régulièrement, le début de l'épidémie devenant chaque année plus précoce avec un pic plus prolongé et plus élevé [86]. La surveillance épidémiologique de la bronchiolite aux urgences de l'hôpital Armand-Trousseau entre les années 1989 et 1997 montre que les consultations pour bronchiolite ont beaucoup augmenté pendant cette période (+244 %), et nettement plus que les consultations aux urgences (+ 18 %) toutes causes confondues [87]. Ces études ne précisent pas quels sont les virus à l'origine des bronchiolites. Il a été observé à Caen que, entre deux périodes de trois hivers consécutifs : 1984, 1985, 1986 et 1994, 1995, 1996, le nombre d'aspirations nasales pour recherche de virus respiratoires chez les enfants hospitalisés augmente de 2 311 à 7 016, soit trois fois plus que le nombre d'hospitalisations ( $\times 1,6$ ) et que la fréquence des bronchiolites à VRS est très significativement accrue (+ 150 %) [88].

En fait, la fréquence de la contamination des nourrissons par le VRS n'a pas varié. Ce qui a changé, c'est l'expression clinique de cette infection, qui tend à donner plus souvent une bronchiolite nécessitant l'hospitalisation. Plusieurs facteurs sont certainement responsables de ce phénomène. La modification de la

balance Th1/Th2 de la réponse immunitaire du nourrisson à l'infection ou l'accroissement de la virulence des souches sont des causes évoquées, mais sans preuve. [88]

Dans une étude américaine qui a été faite sur des enfants âgés de moins de 5 ans en consultation aux urgences pédiatriques ou chez le praticien pour une infection respiratoire. *Le VRS* a été retrouvé chez 18% de ces enfants. Ainsi le taux annuel d'hospitalisation des enfants atteints par le *VRS* a été estimé à 3 pour 1000 pour les enfants âgés de moins de 5 ans et à 17 pour 1000 pour les enfants âgés de moins de 6 mois.

Malgré la diminution du taux de mortalité liée au *VRS* d'une année à l'autre, il reste élevé dans les pays développés : entre 66000 et 199000 enfants âgés de moins de 5 ans sont décédés par le *VRS* en 2005, 99% d'eux appartient à des pays développés.[89]

#### **4.3.2- Au Maroc :**

Dans une étude observationnelle transversale qui a concerné tous les cas d'enfants âgés de 3 mois à 15 ans hospitalisés pour une pathologie respiratoire au service de pneumo allergologie et infectiologie pédiatriques de l'hôpital d'enfants de Rabat sur une période d'une année, du 1 janvier 2014 au 31 décembre 2014 : Sur 3537 patients hospitalisés, 2493 (70,5%) l'ont été pour une pathologie respiratoire. Les hospitalisations pour exacerbation d'asthme ( $p < 0,001$ ), bronchiolite aigüe ( $p < 0,001$ ) et dyspnée laryngée ( $p = 0,004$ ) étaient plus fréquentes chez le garçon alors que les hospitalisations pour pneumopathie aigüe ( $p = 0,005$ ), pour inhalation de corps étranger ( $p = 0,007$ ) et pour coqueluche ( $p = 0,020$ ) étaient plus fréquentes chez la fille. Les hospitalisations pour pneumopathie aigüe ( $p < 0,001$ ), exacerbation de séquelles graves de virose

( $p < 0,001$ ) et pour coqueluche ( $p < 0,001$ ) étaient plus fréquentes chez le nourrisson. Les hospitalisations pour pneumopathie aigüe ( $p < 0,001$ ) et pour coqueluche ( $p = 0,015$ ) étaient plus fréquentes en période automnohivernale. Elle a conclu que :

Les motifs d'hospitalisation étaient dominés par les exacerbations d'asthme et la bronchiolite aigüe, lesquelles étaient plus fréquentes chez le garçon. Les infections respiratoires, représentées par les pneumopathies aigües et la coqueluche, étaient plus fréquentes en période automnohivernale et touchaient plus le nourrisson.

# ***Diagnostic au laboratoire***

## **V. DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE**

### **1. Diagnostic virologique des infections à VRS**

Le diagnostic des infections à *VRS* utilise des méthodes développées depuis de nombreuses années et très comparables. Il est réalisable par détection des virus ou de leurs antigènes et par la recherche des anticorps.

#### **1.1-Diagnostic par détection directe des virus :**

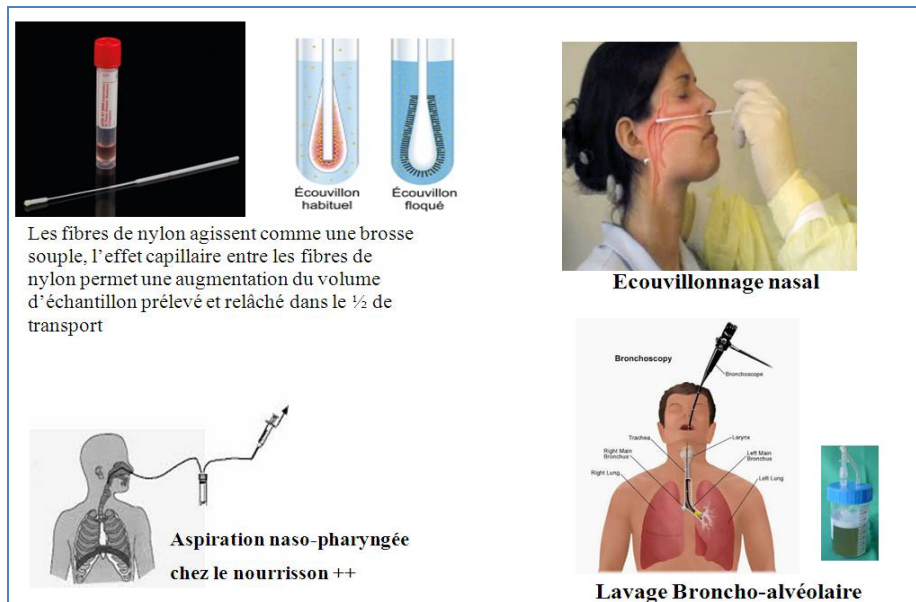
Dans une sécrétion respiratoire infectée, le *VRS* est détectable par ses antigènes, ses acides nucléiques ou son pouvoir infectieux en culture de tissus. Les techniques immunologiques de détection antigénique : immunofluorescence (IF) ou méthode immunoenzymatique (IE) sont les plus simples et les plus rapides.

##### **1.1.1-Prélèvements :**

L'efficacité des techniques de détection de ce virus est conditionnée par le type et la qualité du prélèvement. Les prélèvements doivent être effectués très précocement dans l'infection et contenir suffisamment de cellules épithéliales. Il a été montré en effet que les particules de *VRS*, restent liées aux membranes des cellules qui les ont produites ou de celles qui ne sont pas encore infectées [90].

Le prélèvement est souvent réalisé chez l'enfant, par écouvillonnage nasal à l'aide d'un coton tige ou mieux par aspiration à l'aide d'une petite sonde reliée à un flacon à prélèvement (figure 15). Pour la recherche des antigènes viraux, les sécrétions sont transmises telles quelles au laboratoire si le délai de conservation à température ambiante n'excède pas 1 à 2h. En cas d'isolement viral, l'utilisation d'un milieu protecteur et son maintien au froid sont indispensables. Le recherche des génomes du *VRS* impose des précautions spécifiques visant

notamment à minimiser les risques de dégradation spontanée des ARN viraux (très sensibles aux ARNases), et de contamination si l'on utilise une méthode d'amplification enzymatique de gène (polymérisation en chaîne : PCR).



**Figure 15:** matériel et modalités de réalisation des prélèvements respiratoires pour la recherche du VRS.

## 1.1.2-Recherche immunologique directe :

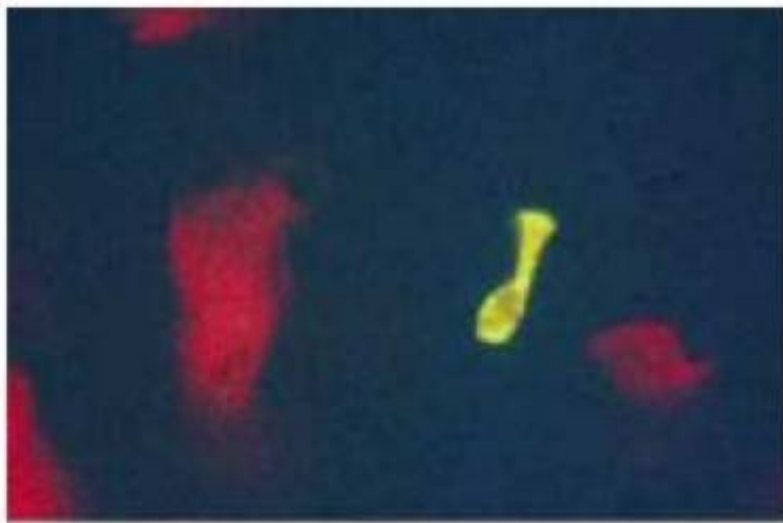
### 1.1.2.1- Immunofluorescence :

Grace à l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-VRS, on identifie les inclusions virales dans les cellules infectées par leur nature granulaire, leur taille hétérogène et leur localisation (Fig.16).

Selon le type d'antigène reconnu on peut distinguer les anticorps dirigés contre des épitopes de G, HN ou F qui donnent une fine fluorescence granulaire à la surface des cellules, et ceux spécifiques d'épitopes de N, P ou M des inclusions cytoplasmiques irrégulières.

Certains anticorps monoclonaux permettent d'identifier le sous-groupe A ou B du *VRS*.

Cette méthode nécessite un certain apprentissage, notamment lorsque les cellules du prélèvement sont abimées (ce qui est souvent le cas), ou à un stade tardif de l'infection par la fixation des anticorps spécifiques du patient [91]. Elle a l'avantage de valider le prélèvement en contrôlant qu'il a été réalisé au bon site (nez ou bronche), et qu'il contient suffisamment de cellules respiratoires pour être interprétable. Les résultats de l'IF concordent avec ceux de la culture dans plus de 90% des cas. Mais cette méthode permet aussi de détecter environ 6 % de prélèvements positifs qui sont faussement négatifs en culture, par ce que l'isolement du *VRS* est difficile et souvent limité par la thermolabilité virale ou la présence d'inhibiteurs de la croissance virale dans le prélèvement [92].



**Figure 16:** examen en immunofluorescence d'une cellule respiratoire infectée par le *VRS* : inclusions cytoplasmiques.

### **1.1.2.2-méthode immunoenzymatique :**

Cette méthode est bien adaptée à la réalisation de tests unitaires rapides. Elle a aussi l'avantage de ne pas nécessiter la présence de cellules respiratoires intactes dans le prélèvement, donc un transport relativement rapide de celui-ci. Les tests IE se sont révélés aussi sensibles que l'IF. Ils ont l'inconvénient de ne pas contrôler la qualité du prélèvement et de ne pas permettre la recherche conjointe de plusieurs virus sur le même échantillon [93-95].

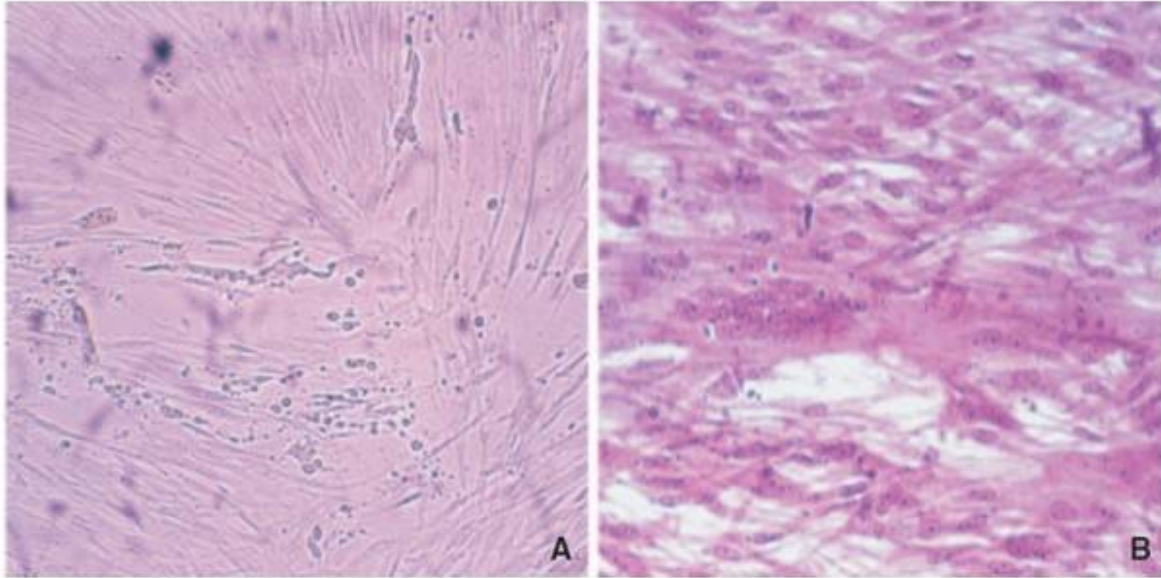
### **1.1.3-Isolement viral en cultures cellulaires**

Le VRS se multiplie sur de nombreuses cellules humaines ou animales (MRC5...), mais son isolement est toujours difficile. La culture virale est limitée par plusieurs facteurs : l'instabilité du VRS, qui exige l'utilisation de milieux de transports spécifiques et une inoculation rapide du prélèvement ; la congélation de l'échantillon qui entraîne une chute du titre infectieux ; les inhibiteurs présents dans l'aspiration nasale : anticorps, interférons... ; et la contamination bactérienne qui peut lyser les cultures.

Les lésions cellulaires spécifiques (effet cytopathique : ECP) apparaissent tardivement, entre le 5<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour de culture. L'ECP n'est pas toujours de type syncytial à l'isolement. Après coloration, il existe de petites inclusions intracytoplasmiques éosinophiles.

Pour accélérer la détection en culture, il a été proposé de centrifuger les prélèvements ou de rechercher des antigènes viraux intracellulaires avant l'apparition de l'ECP [96].

L'isolement du VRS sur culture de cellules est peu utilisé car il est remplacé par l'utilisation des techniques de diagnostic rapide (IF,IE).



A : Examen à l'état frais (foyer de lyse) B : Examen après coloration : syncytium.

**Figure 17:** cellules MRC5 infectées par le VRS.

#### **1.1.4-Recherche de séquences virales par << reverse transcription-PCR>> (RT-PCR)**

Des réactions de polymérisation en chaîne après rétrotranscription de l'ARN viral (RT-PCR) sont décrites pour rechercher des séquences de *VRS* dans les bronchiolites [92,97-99].

L'amplification porte sur les structures génétiques les plus conservées du virus : gènes N, F et L.

Les résultats sont assez homogènes en dépit de grandes différences dans les techniques : nature du prélèvement, type d'extraction, choix du gène amplifié, révélation des amplicons.

Ces techniques PCR sont capables de détecter entre 57.4% et 62.4% d'échantillons positifs au cours de l'épidémie hivernale de bronchiolites [100-101]. Il y a environ 10 % d'aspirations nasales qui contiennent des séquences de VRS, sans antigènes ou virus infectieux décelables. La signification exacte de ces résultats et leur validation en clinique doivent être étudiées.

Des techniques de RT-PCR sont utilisables pour l'identification des sous-groupes de VRS [100,102,103]. La technique PCR développée par Eugène-Ruellan et al. Différencie par hybridation trois virus fréquemment détectés dans les bronchiolites du nourrisson : *VRS-A*, *VRS-B*, *VPI 3*.

La corrélation avec sous-groupes A et B de l'IF est bonne. Les RT-PCR ne sont pas des techniques recommandables en routine pour le diagnostic des bronchiolites à VRS. Leur cout est élevé, leur délai de réalisation est de plusieurs heures et le gain en sensibilité par rapport à l'IF n'est pas évident si le prélèvement respiratoire est correct. Elles sont intéressantes si elles sont intégrées dans les recherches virales multiples (PCR multiplex) que l'on fait dans des tableaux respiratoires graves [104].

En revanche, les techniques de RT-PCR en temps réel méritent certainement aujourd'hui leur place dans les outils diagnostiques de l'infection à VRS, même si leur cout reste élevé. Elles ont un temps de réalisation équivalent à celui de l'IF ou de l'IE, et peuvent être quantifiables. Plusieurs techniques ont été décrites [100,105-108]. Leur utilisation semble particulièrement indiquée dans les infections à VRS de l'adulte, des personnes âgées ou des sujets immunodéprimés où les méthodes directes, en particulier la détection d'antigène, sont peu sensibles [109,110] et où le portage asymptomatique est rare [111].

## 1.2-Diagnostic par titrage des anticorps des infections à VRS :

Les méthodes sérologiques de fixation du complément (RFC) et immunoenzymatiques (Elisa) permettent de doser les anticorps anti-VRS. Dans la pratique, et en raison de l'efficacité des outils de détection antigénique, les méthodes sérologiques ne sont pas souvent utilisées (en dehors des études de prévalence).

De plus, outre le délai lié à l'obtention des deux sérums, la sérologie a peu d'intérêt chez le nourrisson qui élabore des quantités faibles de certains anticorps, notamment antiglycoprotéines et neutralisants [112], et chez qui la présence quasi constante d'anticorps d'origine maternelle gêne l'interprétation des résultats.

La fixation du complément est peu sensible et négative plus d'une fois sur deux chez le nourrisson. En Elisa une réponse IgM est trouvée dans environ 60 à 70 % des cas chez le jeune enfant à la phase aiguë de l'affection ; ces anticorps IgM persistent de 20 jours à 3 mois, mais les résultats peuvent être difficiles à interpréter en raison de la faiblesse des titres observés et des problèmes classiques de spécificité liés à la détection des Ig [113-116].

La recherche des IgA spécifiques pourrait permettre le diagnostic en l'absence d'IgM anti-*hRSV* [117]. La réactivité des sous-classes d'IgG a été étudiée, mais son utilisation pour le diagnostic reste à préciser [118].

# *Observation médicale*

Patient âgé de 42 ans, marié et père de 2 enfants, admis aux urgences pour détresse respiratoire.

Le patient n'a jamais été tabagique et il n'était suivi pour aucune pathologie médicale ou chirurgicale.

L'interrogatoire du patient à son admission a révélé une symptomatologie remontant à six jours avec toux associée à des expectorations verdâtres et dyspnée. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée.

L'examen clinique à l'admission a trouvé un patient conscient, GCS 15/15, fébrile à 39°C, Tension artérielle 190/100 mmHg , fréquence cardiaque= 100 battement/minute, fréquence respiratoire à 30 cycle/min, SaO<sub>2</sub>= 75 % (le patient avait une hypoxémie sévère).

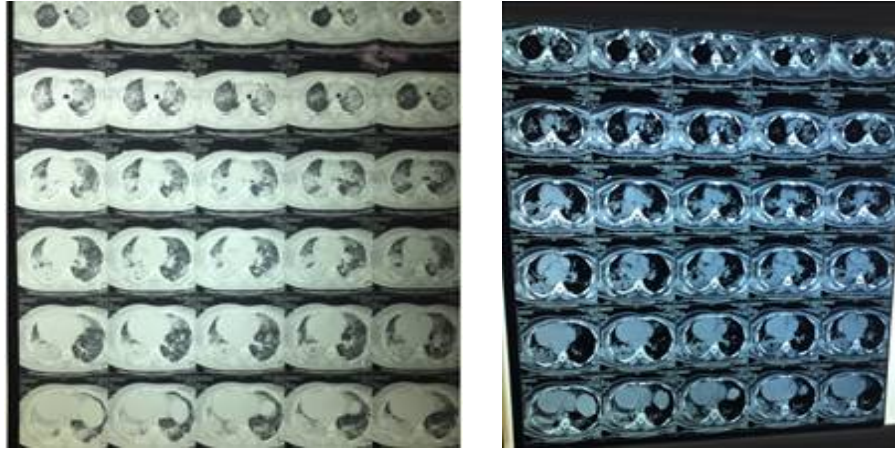
L'examen pleuropulmonaire a révélé la présence de râles crépitants bilatéraux prédominant à droite, aucun signe anormal n'a été objectivé à l'auscultation cardiovasculaire et le reste de l'examen clinique était sans particularités.

Devant ces signes, un bilan initial a été réalisé :

- La radio pulmonaire a montré la présence d'un syndrome alvéolaire bilatéral à prédominance basale



- La radio pulmonaire a été complétée d'une tomodensitométrie thoracique qui avait objectivé :
- un aspect en verre dépoli des deux lobes supérieurs avec présence de foyers de condensation alvéolaire,
- un épaissement des septas interlobulaires réalisant l'aspect en crazy-paving,
- La présence de multiples foyers de condensation pulmonaire à distribution plutôt périphérique avec tendance à la coalescence au niveau des deux hémichamps pulmonaires,
- un foyer de condensation alvéolaire basale gauche,
- des adénopathies médiastinales dans la plus volumineuse mesure 14 mm.



**Figure 18:** aspect radiologique à la Tomodensitométrie thoracique

Le bilan biologique a révélé :

- une élévation des globules blancs (GB) de 20320/mm<sup>3</sup> avec une prédominance de neutrophiles 97%,
- une valeur élevée de la Protéine C réactive (CRP) 45mg/l.
- une insuffisance rénale aiguë avec une Urée=2.25 g/L et créatinine =38 mg/L.
- La gazométrie a montré une PO<sub>2</sub>=42 mmHg ; pH= 7.46 ; et HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>= 17 mmHg.

Devant ces résultats ; le diagnostic du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) sur une pneumopathie hypoxémifiante a été posé et le patient a été transféré en service de réanimation le 2<sup>ème</sup> jour.

Vu l'aggravation de sa détresse respiratoire et son hypoxémie, le patient a été intubé et mis sous ventilation mécanique avec des antibiotiques (imipénème, moxifloxacine, et cotrimoxazole) et corticoïdes (méthylprednisolone).

Le 4<sup>ème</sup> jour de son hospitalisation, l'évolution biologique du patient était marquée par :

- une nette augmentation des globules blancs (39000/mm<sup>3</sup>) avec 95% des neutrophiles,
- une thrombopénie les plaquettes à 110000/mm<sup>3</sup>,
- une augmentation de la CRP a augmenté à 263 mg/l et la procalcitonine à 1.89 ng/ml.
- Les autres marqueurs de l'inflammation (ferritine, lactate déshydrogénase) ont été également élevés.
- L'examen bactériologique des expectorations été négative
- La recherche des mycobactéries et des bactéries sur liquide d'aspiration bronchique et le lavage bronchoalvéolaire été négative,
- la sérologie du mycoplasma et chlamydia a été négative,
- la recherche d'antigènes solubles de légionelles dans les urines a été négative,
- La recherche des virus respiratoires (virus grippal et VRS) par RT-PCR en temps réel sur prélèvement nasopharyngé a été positive
- Le VRS a été détecté sur le LBA par PCR multiplexe
- les sérologies virales (CMV , EBV et VIH) ont été négatives
- le bilan d'auto-immunité (recherche des anticorps antinucléaires(AAN), anti-DNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-SCL70,antiMPO, anti-PR3, anti-SM, anti-cardiolipides ) a été également négatif.

➤ Le taux des lymphocytes TCD4 a été normal (577/ mm<sup>3</sup>)

Le diagnostic d'une pneumopathie à VRS a été retenu, le patient a été mis sous Ribavirine 400 mg/12h par sonde gastrique (la ribavirine solution inhalée était indisponible à la pharmacie) avec

Au 10<sup>e</sup> jour de l'hospitalisation, une nette amélioration clinique et biologique du patient a été notée et l'intubation a été entretenue.

15 jours après son admission, le patient a développé une fièvre, une dyspnée et une tachycardie. La radio pulmonaire a montré une hypertrophie de l'artère pulmonaire avec un syndrome pleural. Devant ces signes les D-Dimères ont été demandés et sont revenus positifs (1.4mg/L). Le diagnostic de l'embolie pulmonaire a été confirmé par angioscanner. Le patient est décédé le jour d'après malgré l'initiation du traitement anticoagulant.

# *Discussion*

Le *VRS* est un virus à ARN simple brin de polarité négative non segmenté virus, appartenant au genre *Pneumovirus* de la famille des *Paramyxoviridae*. Parce que c'est un virus enveloppé, il est transmis par les gouttelettes respiratoires. La transmission indirecte du virus par les mains, la poussière et les vêtements des agents de santé est également importante [119]. La fréquence de l'infection à *VRS* chez l'enfant hospitalisé est de 18,4% en Malaisie, 21,6% en Tunisie et 28% au Brésil [119]. Au Maroc, de septembre 2014 à avril 2016, 18,4% des spécimens ont été testés positifs pour le *VRS*, 45% de l'infection par le *VRS* était constatée chez les enfants âgés de moins de six mois, un taux de positivité plus élevé a été observé entre Décembre et Mars [120].

Après contamination, le *VRS* se multiplie dans le nasopharynx, puis se disperse dans l'épithélium des petites branches respiratoires ou bronchioles [121].

La durée de la contagiosité dépend de l'âge du patient : pendant 3 semaines chez les jeunes enfants (<6 mois), 3 à 7 jours chez les adultes, jusqu'à plusieurs mois chez les patients immunodéprimés.

La durée de la maladie est de 2 à 8 jours en général [119].

Le *VRS* est responsable de la bronchiolite chez les jeunes enfants. La pneumonie avec SDRA induite par le *VRS* chez les patients immunodéprimés n'est pas rare. Cependant, seuls quelques cas de SDRA induits par le *VRS* chez des adultes immunocompétents ont été rapportés dans la littérature [122, 123].

L'infection à *VRS* chez l'adulte est souvent asymptomatique ; le *VRS* infecte 3 à 10% des adultes par an [124] et les deux tiers des patients infectés étaient compliqués de pneumonie, le taux de mortalité était aussi élevé (15 à 20%) comparable à celui de la grippe saisonnière en particulier chez les personnes

âgées et les immunodéprimés [125]. Pour notre patient aucun facteur immuno-déprimant n'a été trouvé.

Certaines études ont montré que le *VRS* induit le recrutement de polynucléaires neutrophiles, des monocytes, des cellules T mémoire et des éosinophiles en plus d'une sécrétion des cytokines inflammatoire dans l'épithélium respiratoire.

Cette réaction immunologique augmente la perméabilité vasculaire et l'œdème pulmonaire produisant des lésions des voies respiratoires [126].

Des manifestations extra-pulmonaires de l'infection sévère à *VRS* ont été rapportées [127] :

- Manifestations cardiovasculaires (myocardite, épanchement péricardique...),
- Manifestations du système nerveux central (convulsions, léthargie et encéphalopathie) et
- Manifestations hépatique (hépatite aiguë).

La confirmation diagnostique basée sur la clinique n'est pas possible en l'absence des signes cliniques spécifiques de l'infection à *VRS*. Les tests de laboratoire sont indispensables pour la confirmation des cas, en particulier dans les formes compliquées. Pour ces raisons, la détection du génome par RT-PCR reste la méthode de choix pour le diagnostic de l'infection à *VRS* [128].

Le type et la qualité de l'échantillonnage détermine l'efficacité des techniques de détection de ce virus. Des échantillons doivent être prélevés très tôt dans l'infection et doivent contenir suffisamment de cellules épithéliales respiratoires.

Le *VRS* est recherché au niveau de l'épithélium respiratoire, nasal (point d'entrée de virus) ou de l'épithélium trachéo-bronchique.

L'échantillonnage est souvent effectué chez les enfants, par écouvillonnage nasopharyngé ou aspiration nasale, mais chez l'adulte, seul l'écouvillon nasopharyngé est accepté sauf en cas de troubles de conscience ou si le patient est intubé.

Le transport des écouvillons impose un support spécifique pour minimiser les risques de dégradation spontanée du virus [119].

Dans notre cas, nous avons utilisé une réaction de polymérisation en chaîne en temps réel après une rétrotranscription, cette réaction a été utilisée par le *kit Xpert Flu /VRS sur système Genexpert/CEPHED* qui a une sensibilité et une spécificité élevées et pour le diagnostic du *VRS*, ces performances sont 97,9% et 100% respectivement[129].

Ce test facilement réalisable au laboratoire permet d'obtenir rapidement le résultat (30 minutes) et améliore ainsi la gestion des patients.

Dans nombreuses études, ce test a prouvé de nombreux avantages :

- réduction de la durée d'utilisation des antibiotiques,
- réduction de la durée d'hospitalisation,
- réduction du nombre de radiographies thoraciques et
- réduction de la durée d'isolement des patients [129].

*Dans notre cas, l'infection virale a été suspectée au jour 5 après détérioration rapide de l'état du patient. Cela a été retard dans le diagnostic et la prise en charge de cette infection.*

La ribavirine est la seule option approuvée pour le traitement des infections à VRS chez les nouveau-nés et les jeunes enfants hospitalisés pour des infection à VRS [129]. Il n'y a pas de directives de traitement pour SDRA induit par le VRS chez l'adulte. Dans quelques publications, la ribavirine inhalée a été proposée [128]. Pour nous, malheureusement, la ribavirine en aérosol n'était pas disponible. Comme alternative, la ribavirine orale a été administrée associée à des corticostéroïdes systémiques [130, 131].

Malgré une amélioration clinique et biologique, le patient est décédé d'une embolie pulmonaire ce qui est probablement une complication du SDRA secondaire à l'infection par le VRS.

# *Modalités thérapeutiques*

L'infection à *VRS* ou bronchiolite est une maladie spontanément résolutive et sa prise en charge est essentiellement symptomatique dans les formes bénignes. Cependant, le médecin dispensera à la famille une information précise sur le type de traitement à suivre, la limitation de la contagiosité par les mesures de prévention et s'assurera de la bonne compréhension des signes d'aggravation tels que :

- Refus d'alimentation
- Troubles digestifs
- Changements de comportement
- Détérioration de l'état respiratoire
- Elévation thermique.

Elle fait appel dans les très rares formes graves à la Ribavirine, antiviral actif *in vitro*. Les immunoglobulines anti-*VRS* jouent un rôle essentiel dans la prévention de ces infections.

## **1-TRAITEMENT NON SPECIFIQUE :**

En pratique, le traitement de la bronchiolite aiguë à *VRS* repose sur la kinésithérapie respiratoire associée à des conduites pratiques simples : désobstruction nasale et nasopharyngée, hydratation, alimentation fractionnée, couchage en proclive dorsal et aération.

Dans certains cas, l'antibiothérapie, l'oxygénothérapie et la physiothérapie s'avèrent nécessaires.

## 1-1-kinésithérapie respiratoire :

La kinésithérapie respiratoire est un ensemble de techniques dont l'objectif est de faciliter le drainage et l'élimination des sécrétions trachéo-bronchiques afin de diminuer l'obstruction des voies aériennes inférieures, ainsi de diminuer la résistance pulmonaire, d'améliorer les échanges gazeux et donc au final réduire le travail respiratoire.

C'est une pratique française qui est largement répandue dans les pays francophones, et qui est réalisée selon la technique d'accélération du flux expiratoire (AFE).

Le principe de la technique d'accélération du flux expiratoire est la mise en mouvement des sécrétions respiratoires présentes dans l'arbre bronchique du nourrisson par la création d'un débit d'air plus au moins augmenté par rapport à la ventilation spontanée et ceci sur le temps expiratoire de la respiration afin de faire décoller les sécrétions et les faire progresser jusqu'au carrefour aéro-digestif. Cette technique est souvent complétée d'une toux provoquée, notamment lorsque la toux réflexe n'est pas efficace, c'est le cas des nourrissons moins de 2 ans.

Après une rapide évaluation de l'état clinique de l'enfant, il sera installé sur un plan semi-rigide en position décubitus dorsal proclive à 35° afin de minimiser le risque du reflux gastro-œsophagien. Le repas est proscrit 2 heures avant la séance pour réduire le risque de vomissement ou d'inconfort. Après la vérification de l'état général de l'enfant, une auscultation pulmonaire est réalisée, ainsi les bruits caractéristiques de l'encombrement bronchique et sa localisation seront analysés. Et puis la séance se déroule en 4 phases :

- 1<sup>ère</sup> phase : désobstruction rhino-pharyngée. Dans le but est de dégager les voies aériennes supérieures.
- 2<sup>ème</sup> phase : test de précontrainte. Il vise la validité la faisabilité de la technique de l'AFE et apprécie la réponse de l'enfant aux pressions thoraco-abdominales. Dans un premier temps, on applique une pression thoracique lente et profonde obligeant l'enfant à utiliser son VRE (volume de réserve expiratoire). Cela constitue la limite de résistance du thorax à ne pas dépasser lors de l'AFE puisque l'on aura atteint l'expiration maximale propre à chaque enfant. Cela permet d'objectiver une douleur thoracique éventuelle contre-indiquant l'AFE. Dans un deuxième temps une pression abdominale est réalisée pour supprimer toute douleur intestinale.
- 3<sup>ème</sup> phase : accélération du flux expiratoire (fig 19). Le kinésithérapeute est debout à côté de l'enfant et pose ses deux mains, une sur le thorax et perpendiculaire au sternum et l'autre sur l'abdomen, parallèlement à la première. Il s'en suit une pression simultanée thoraco-abdominale sur le temps expiratoire de la respiration et ceci à plusieurs reprises, tout en laissant quelques cycles respiratoires se faire normalement pour que l'enfant retrouve un volume courant (VC) et ne se fatigue pas trop.
- 4<sup>ème</sup> phase : toux provoquée (réalisée ou non selon les cas). Son principe est de réaliser une pression brève du pouce sur la trachée afin d'induire le réflexe de toux. Le crachat remonte dans l'arrière gorge du patient. Ensuite une pression à la base de la langue est exercée, empêchant sa déglutition, cela permet ainsi de récupérer les mucosités sur un mouchoir au niveau de la bouche de l'enfant.



**Figure 19:** technique de l'accélération du flux expiratoire

En moyenne 7 séances suffisent (maximum 10) à raison d'au moins 1 par jour, durant au total entre 20 à 30 minutes, examen compris.

Toutefois, cette technique n'est pas recommandée voire bannie dans certains pays et son intérêt n'est pas démontré dans une revue de 2016 de la littérature, ainsi que ses complications ne sont pas anodines : vomissements et déstabilisations respiratoires, pneumothorax et fracture de côtes. En plus qu'elle ne réduit pas la durée d'hospitalisation.

### **1-2-Désobstruction rhinopharyngée (DRP) :**

La respiration du nourrisson est à prédominance nasale, c'est pourquoi il est essentiel de maintenir la libération des voies aériennes supérieures, notamment avant les repas de manière à éviter les risques de vomissements. Cette technique permet :

- Une oxygénation et une alimentation correcte,
- D'éviter les troubles du sommeil par encombrement nasal,
- D'éviter une infection ou une surinfection et la multiplication bactérienne au niveau du nez, de la gorge et des oreilles,
- A réaliser selon les besoins en cas de signes de détresse respiratoire.

Un lavage simple des mains avec de l'eau et un savon doux est à effectuer avant toute manipulation de l'enfant. Plusieurs techniques de DRP existent et peuvent être réalisées par le personnel médical mais également et principalement par l'entourage du patient notamment plusieurs fois par jour (avant les repas et le sommeil). Ces techniques sont bien souvent non complètement acquises ou anxiogènes, c'est pour cela des fiches sont délivrées à l'entourage et aux professionnels de santé expliquant la bonne pratique de la DRP.

De la moins invasive à la plus invasive :

- Le mouchage
- La DRP par instillation
- La DRP volumétrique
- La DRP par aspiration nasale

### **1-2-1-Le mouchage :**

La technique consiste à rouler un coton, l'humidifier à l'aide de sérum physiologique et l'introduire dans la première narine, la deuxième narine est nettoyée par un nouveau coton. Il est nécessaire de répéter l'opération pour un deuxième soin. Le soin est terminé lorsque les deux narines sont propres.

Il s'agit d'une méthode peu invasive, mais peu efficace lorsque l'enfant est très encombré.

### **1-2-2-La DRP par instillation :**

Positionner l'enfant sur le dos et lui instiller entre 2 et 4 gouttes de sérum physiologique par narine ou un spray à base d'eau de mer, au moment de l'inspiration. Redresser ensuite l'enfant afin de récupérer les sécrétions remontées dans le nez et la bouche. Répéter l'opération jusqu'à ce que les voies aériennes supérieures soient libérées.

Il s'agit d'une technique peu invasive, facilement renouvelable et confortable pour l'enfant mais peut être insuffisante si l'enfant est très encombré.

### **1-2-3-La DRP volumétrique :**

Positionner l'enfant sur le dos avec la tête tournée sur un côté. Introduire à l'entrée de la narine supérieure la dosette de sérum physiologique et presser franchement afin de vider la moitié de la dosette. Il faut ensuite recueillir les sécrétions rejetées par la narine inférieure puis changer de côté. Le soin peut être réitéré une deuxième fois si besoin. Le soin est terminé lorsque les voies aériennes supérieures sont dégagées.

Il s'agit d'une technique très invasive avec un inconfort important pour l'enfant et des risques pour sa sphère ORL. Cependant, ce soin est efficace car permet de rejeter une grande quantité de sécrétions et continue à être largement pratiqué en ambulatoire.

#### **1-2-4-La DRP par aspiration nasale :**

Il y a deux méthodes selon le matériel utilisé :

➤ Le mouche bébé par aspiration, à poire ou électrique : cette méthode est efficace lorsque les sécrétions sont fluides. Si ce n'est pas le cas, les diluer préalablement avec du sérum physiologique de la même manière que la DRP volumétrique. L'enfant est donc placé sur le dos avec la tête sur le côté et les sécrétions sont récupérées dans la narine inférieure par aspiration à l'aide du mouche bébé. Le soin est assez invasif car il risque d'irriter la muqueuse nasale, il va donc être important de choisir un embout souple.

➤ La sonde d'aspiration : la technique ne pourra en aucun cas être effectuée par l'entourage de l'enfant mais uniquement par du personnel soignant et nécessite au préalable une toilette des mains à l'aide d'une solution hydroalcoolique (SHA) contrairement aux autres méthodes. Elle est Invasive et relevant de l'utilisation de matériel adapté ainsi que d'une dextérité et d'une précision de la part de l'utilisateur, ce soin est également contre-indiqué dans certains cas. Il consiste à introduire une sonde nasale préalablement humidifiée à l'aide de sérum physiologique dans la narine jusqu'à une distance déterminée puis de la retirer tout en aspirant les sécrétions. Répéter l'opération dans la deuxième narine.

#### **1-3-Hydratation :**

Au cours de la bronchiolite aigue, la polypnée et la fièvre entraînent une augmentation des pertes hydriques. Par conséquent le maintien d'une hydratation satisfaisante est nécessaire pour compenser les pertes hydriques dans la prise en charge de la bronchiolite aigue.

Les modalités d'administration de liquides (soit par voie orale ou parentérale) sont décidées selon le degré de la gravité de la dyspnée et l'état de l'hydratation du nourrisson.

S'il s'agit d'une bronchiolite peu sévère l'hydratation orale est poursuivie avec des apports habituels : 100 à 110 mL/kg/j avant 6 mois et 80 mL/kg/j après 6 mois. Ces apports sont fractionnés dans la journée.

Ainsi, l'hydratation par voie intraveineuse (IV) est utilisée dans les situations suivantes :

- Lorsque la détresse respiratoire est importante mettant l'enfant à risque si on l'hydrate par voie orale ou par sonde naso-gastrique.
- En cas d'une déshydratation grave ; évaluée initialement aux urgences.

#### **1-4-Alimentation :**

Une alimentation correcte et satisfaisante est primordiale dans la prise en charge de la bronchiolite aigue. Les modes d'administration dépendent de l'évolution clinique et la perte de poids de l'enfant.

En cas de bronchiolite peu sévère, l'alimentation orale est permise avec des apports habituels entre : 100 et 120 kcal/kg/j. Ils devront être fractionnés dans la journée.

S'il s'agit d'une bronchiolite sévère, l'alimentation parentérale par sonde nasogastrique est envisagée lors de l'hospitalisation.

Afin d'éviter des troubles alimentaires secondaires à la dyspnée, il est souhaitable de prendre des mesures simples à savoir : la désobstruction nasale avant l'alimentation, le fractionnement des repas, voire l'épaississement des biberons.

### 1-5-Position de couchage :

La position idéale pour le couchage est le proclive dorsale à 30° ; l'enfant est couché sur les dos, tête en haut et en légère extension (fig 20). Il est recommandé de fixer la couche du nourrisson par des épingles et des liens en tissus fixés afin d'éviter qu'il ne glisse dans le lit.

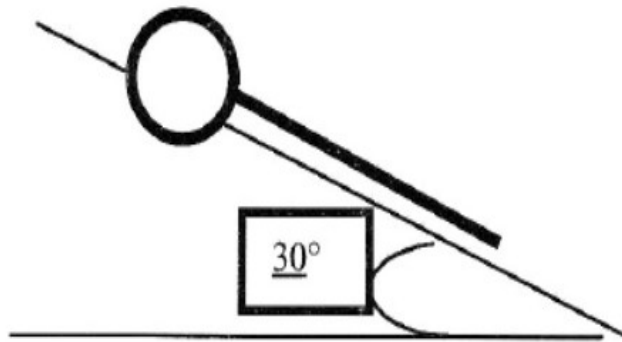


Figure 20: schéma d'une position proclive à 30°

### 1-6-Environnement :

La température idéale de la chambre ne doit pas excéder les 19°, ainsi qu'une aération correcte et quotidienne de celle-ci est indispensable, et une humidification de l'air avec de l'eau chaude peut être utile.

### 1-7-Bronchodilatateurs :

Ils sont utilisés pour diminuer le bronchospasme dans le syndrome obstructif bronchiolaire. 4 molécules citées lors de la conférence de consensus qui sont : adrénaline, théophylline, anticholinergiques de synthèse (l'ipatropium) et béta 2 mimétiques (le salbutamol et la terbutaline). Aucune de ces molécules n'a d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la bronchio-

lite. Et donc, ils ne doivent pas être prescrits pour un premier épisode de bronchiolite. La revue Cochrane 2014 (51 études) montre qu'aucun d'entre eux ne modifie la durée de l'épisode de bronchiolite, le taux d'hospitalisation, le score clinique ou la durée des besoins en oxygène. C'est pourquoi ils ne figurent pas comme traitement dans les recommandations qu'elles soient américaine, canadienne, anglaise ou française.

### **1-8- Corticoïdes :**

L'invasion du *VRS* au niveau bronchiolaire provoque une cascade d'événements conduisant à la formation de médiateurs pro-inflammatoires au niveau de l'épithélium. Cette inflammation induit l'indication de corticoïdes ayant des propriétés anti-inflammatoires comme par exemple la dexaméthasone, la prednisone ou des glucocorticoïdes inhalés (béclométhasone dipropionate, budesonide et fluticasone). Or, deux études multicentriques qui ont été faites, n'ont pas montré de diminution du taux d'hospitalisations et la revue Cochrane 2013 renforce ces résultats. Les corticoïdes inhalés n'ont pas d'efficacité démontrée sur l'évolution de l'épisode aigu, ni sur la prévention des récurrences d'épisodes sifflants, le score clinique ou la durée d'hospitalisation. Les corticoïdes, quelle que soit la voie d'administration, ne sont pas recommandés dans le traitement de la phase aiguë de la bronchiolite par les sociétés savantes. Leur utilisation est probablement favorisée en cas de forme sévère ou de récurrences de la maladie.

### **1-9- Oxygénothérapie :**

La mise en route d'une oxygénothérapie et son sevrage sont régis par des critères, qui ont été précisés par l'équipe d'Aubertin et al. Pour l'hypoxémie aiguë de l'enfant sans pathologie respiratoire pouvant entraîner une hypercapnie chronique, l'oxygénothérapie est indiquée quand la saturation en oxygène est inférieure à 92 %, ou inférieure à 95 % avec des signes cliniques de gravité (tachypnée, signes de lutte respiratoire, cyanose, geignement, difficultés d'alimentation, troubles de la conscience). Le fonctionnement du matériel de mesure de la SpO<sub>2</sub> aura été vérifié au préalable. L'arrêt de l'oxygénothérapie est effectué lorsque la SpO<sub>2</sub> en air ambiant reste supérieure ou égale aux valeurs cibles (soit 94 % à l'éveil et 91 % au sommeil) après une période de sommeil chez un enfant stable sans critères de gravité.

### **1-10- Les antibiotiques :**

Les antibiotiques par définition agissent contre les bactéries et ne sont donc pas utiles en premier lieu dans les bronchiolites puisque dans la majorité des cas, l'infection est virale.

Le risque de bactériémie au cours d'une bronchiolite est faible (1 %). L'utilisation probabiliste d'antibiotique ne diminue pas la durée des symptômes ou de l'hospitalisation, le taux d'hospitalisation ou les besoins en oxygène. Le mésusage des antibiotiques entraîne une émergence de résistances. Les otites moyennes aiguës sont souvent associées aux bronchiolites (jusqu'à 60 % des enfants). La prescription d'antibiotique dans ce cas-là doit suivre les recommandations.

Les macrolides sont connus pour leurs propriétés antiinflammatoires. Ils pourraient avoir un bénéfice sur l'inflammation de la bronchiolite. Cependant, deux études randomisées contrôlées n'ont pas retrouvé de différence entre l'azithromycine et le placebo sur la durée d'hospitalisation, les besoins en oxygène ou le taux de réhospitalisation.

Leur utilisation n'est pas recommandée en l'état actuel de nos connaissances.

## 2-TRAITEMENT SPECIFIQUE :

### 2-1- Ribavirine :

Synthétisée en 1972 par l'équipe de Sidwell, la ribavirine [1-(B-D-ribofuranosyl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide] est un analogue nucléosidique de la guanosine. Sa structure chimique comporte un ribose et un noyau triazole ; ce dernier se rapproche du noyau imidazole des bases puriques et du noyau des bases pyrimidiques (fig. 21). En dépit des nombreuses cibles potentielles de la ribavirine, son autorisation de mise sur le marché se limite à l'heure actuelle au traitement de l'hépatite C chronique. Elle dispose également d'une autorisation temporaire d'utilisation dans le cadre des infections sévères dues au *VRS*.

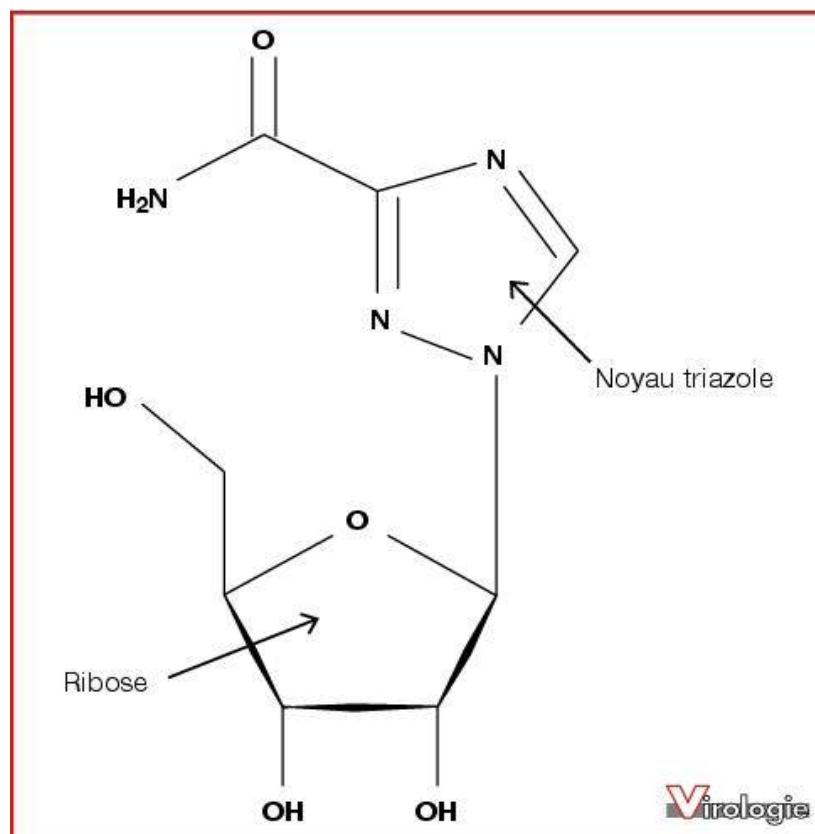


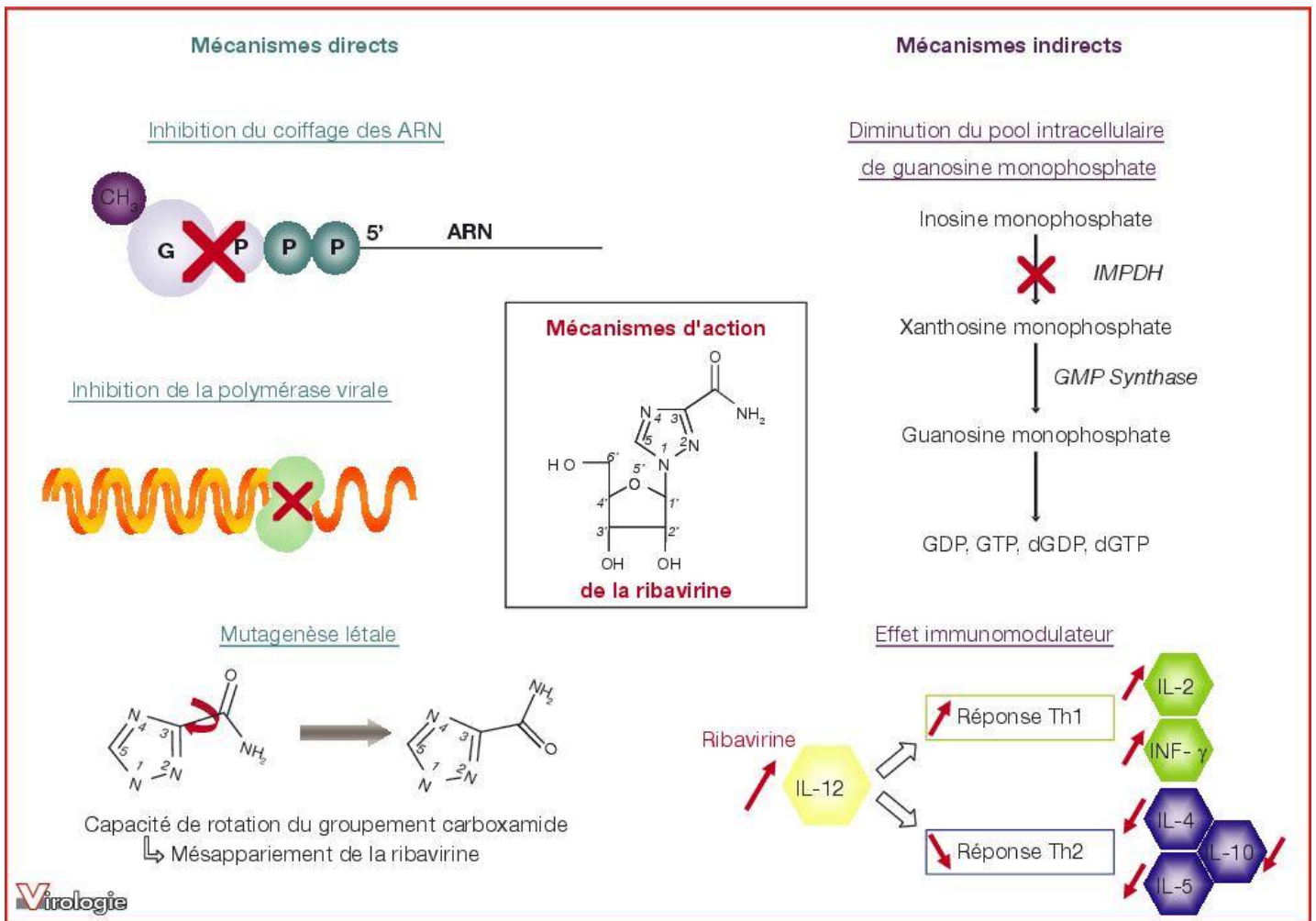
Figure 21: Structure de la ribavirine

Bien que le mécanisme d'action de la ribavirine soit mal défini, on décrit toutefois cinq mécanismes d'action principaux, directs et indirects (fig. 22) :

D'une part, les mécanismes d'action directs de la ribavirine consistent à inhiber l'activité de la coiffe de l'ARN (l'extrémité 5' de l'ARN), à inhiber la polymérase virale (L) et à augmenter la fréquence des mutations du génome virale qui deviennent létales au-delà du seuil limite de variabilité génomique.

D'autre part, deux mécanismes indirects sont décrits :

- La réduction du pool intracellulaire de la guanosine triphosphate (GTP) bloquant ainsi la chaîne de synthèse de l'ARN viral.
- L'activité immunomodulatrice s'explique par la restriction de la réponse des lymphocytes T-auxilliaires de type 2 intervenants dans la chronicité, et par le maintien de la réponse antiviral des lymphocytes T-auxilliaires de type 1.



IMPDH : iosine monophosphate déshydrogénase

GDP : guanosine diphosphate

GTP : guanosine triphosphate

**Figure 22:** Mécanismes d'action antiviraux de la ribavirine.

La biodisponibilité orale de la ribavirine est comprise entre 32 et 45% et sa demi-vie est de 20 à 60 heures. Après administrations multiples, la ribavirine s'accumule dans le plasma et les érythrocytes et métabolisée au niveau du foie et excrétée au niveau rénal.

L'accumulation de la ribavirine dans les érythrocytes est responsable d'une anémie hémolytique réversible qui est un des effets secondaires du traitement.

La ribavirine a également un effet cytostatique puisqu'elle entraîne une diminution de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines dans les cellules exposées.

La ribavirine est indiquée chez les chez les nourrissons présentant un facteur de risque important, telle qu'une pathologie cardiaque ou pulmonaire ou une immunodépression.

La ribavirine est administrée par aérosol, à l'aide d'une tente, d'un masque ou dans la ventilation mécanique, 12 à 18 h/j, pendant 3 à 7 jours, à la dose totale de 15 mg/kg/j.

Administrée sous cette forme, elle n'a aucune toxicité systémique pour l'enfant, alors qu'elle est toxique pour le personnel de santé qui est exposé de façon répétitive et prolongée. En dépit de sa bonne tolérance, elle peut toutefois engendrer une irritation conjonctivale.

La ribavirine intraveineuse est proposée dans le traitement des infections graves à *VRS* chez les patients greffés de moelle. Sous cette forme, elle induit une anémie hémolytique contrôlable par la diminution de la posologie.

D'autres effets secondaires importants viennent s'ajouter tel qu'un syndrome pseudo-grippal, des symptômes digestifs, psychiatriques et respiratoires voire cutanés.

Les principales contre-indications sont l'insuffisance rénale et les pathologies cardiovasculaires.

### 3-TRAITEMENT PREVENTIF :

Les mesures de prévention reposent essentiellement sur les moyens évitant l'exposition au VRS, sa transmission et ses facteurs aggravants, et sont adaptées au contexte : familial, collectivité, hôpital, secteur de soins d'enfants à risque (nouveau-né, immunodépression, cardiopathie).

Les conseils en intrafamilial diffusés par Santé Public France sont les mesures d'hygiène des mains (solutions hydroalcooliques), l'évitement des lieux à risque de contamination (endroits publics confinés), le non-partage des objets portés à la bouche, le lavage régulier des jouets et « doudous ». Des mesures supplémentaires sont indiquées en cas de rhinite d'un adulte pour éviter la propagation virale, comme se couvrir la bouche lors de la toux, éviter d'embrasser le nourrisson sur le visage et sur les mains, voire porter un masque.

#### 3-1- Immunoglobulines anti-Virus Respiratoire Syncytial humain :

Aucun vaccin anti-VRS n'est disponible sur le marché. La prévention médicamenteuse basée sur les immunoglobulines reste le principal mode de prévention de la bronchiolite à VRS chez l'enfant à risque.

En effet, le Palivizumab (Synagis\*), anticorps monoclonal humanisé de type IgG, agissant contre la glycoprotéine de fusion F, est la seule immunoglobuline actuellement utilisée.

Le palivizumab est administrée mensuellement en intra-musculaire (IM) à la dose de 15mg/kg pendant 5 mois couvrant la saison hivernale. La première dose est administrée en novembre/décembre et la dernière en mars/avril. Il est réservé aux enfants à risque élevé d'infection à VRS sévère en raison de leur âge

et de leur situation cardiorespiratoire au moment de l'épidémie. La prescription est réservée aux pédiatres hospitaliers qui suivent ces enfants. Les indications de la prophylaxie par palivizumab sont :

Enfants âgés de moins de 2 ans au moment du début de l'épidémie :

- Ayant une dysplasie bronchopulmonaire traitée au cours des 6 mois précédant le début de l'épidémie par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux
- Ayant une cardiopathie hémodynamiquement significative
- Prématurés d'âge gestationnel inférieur à 35 semaines et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie.
- Enfants âgés de moins de 6 mois au moment de l'épidémie et ayant :
  - Mucoviscidose
  - Malformation des voies aériennes, des poumons ou de la cage thoracique
  - Pathologie pulmonaire interstitielle chronique
  - Pathologie neuromusculaire
  - Anomalie acquise ou congénitale de l'immunité.

En plus de la prophylaxie individuelle reposant sur les immunoglobulines, une prophylaxie collective reposant essentiellement sur les vaccins est en cours de développement pour être disponibles sur le marché.

### **3-2- Vaccins :**

Il existe plusieurs types de vaccins :

- Inactivés
- Vivants atténués
- Vaccins sous-unitaires

#### **3-2-1- Vaccins inactivés :**

Les études rapportent que les vaccins inactivés sont dangereux et peuvent entraîner des pneumopathies graves.

#### **3-2-2- Vaccins vivants atténués :**

Les vaccins vivants atténués par contre sont efficaces, induisant une réponse immunitaire proche de celle de l'infection naturelle.

Actuellement, la recherche s'oriente vers l'obtention de mutants thermosensibles (ts) stables, adaptés au froid, pouvant se répliquer aux températures plus basses habituellement trouvées dans le nez, et incapables de se multiplier à la température corporelle du poumon. Il est nécessaire que ces virus mutants soient, d'une part, suffisamment immunogènes pour protéger contre l'infection à VRSh et, d'autre part, dénués d'effets potentialisateurs de l'infection.

# ***Conclusion***

Le VRS est le principal agent responsable de la bronchiolite saisonnière touchant le nourrisson de moins de 2 ans.

Bien que cette affection est généralement bénigne, elle est responsable parfois de complications graves causant la mortalité à raison de 60000 morts/an chez les enfants de moins de 5 ans.

Le diagnostic est clinique, mais il repose aussi sur les investigations virologiques pour la confirmation.

Cette affection est connue principalement chez les enfants mais l'adulte peut être touché aussi par le VRS (c'est le cas de notre sujet), elle est probablement banale chez le sujet immunocompétent et grave dans les situations qui rendent le sujet immunodéprimé.

Le SDRA induit par le VRS est très rare mais peut être mortel aussi chez les patients immunocompétents.

A la lumière du progrès du diagnostic rapide, ce virus doit être recherché dans les pneumonies de l'adulte quelque soit son statut immunologique, en particulier en présence des opacités diffuses en verre dépoli des poumons à la TDM thoracique.

A partir de ce cas, on souligne l'importance d'une suspicion clinique précoce et l'utilisation active du test RT-PCR en temps réel.

Le traitement est essentiellement symptomatique visant à améliorer la ventilation pulmonaire par désobstruction rhinopharyngée et kinésithérapie respiratoire.

La ribavirine fait partie du traitement spécifique de cette affection.

En attendant du développement d'un vaccin efficace, des études sont envisagées nécessaires pour une gestion correcte des infections des adultes quelque soit leur statut immunitaire .

# *Résumés*

## Résumé

**Titre :** Infection à virus respiratoire syncytial (VRS) chez l'adulte à propos d'un cas clinique

**Auteur :** Kribou Ibrahim

**Rapporteur :** Pr. Abi Rachid

**Mots clés :** virus respiratoire syncytial- infection de l'adulte- Diagnostic virologique- Ribavirine.

**Introduction :** le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus à ARN simple brin de polarité négative, appartient au genre Pneumovirus ; à la sous-famille des Pneumovirinae ; dans la famille des paramixoviridae. C'est le principal agent de la bronchiolite aiguë et il est responsable de plus de 60000 morts/an chez les enfants moins de 5 ans.

Bien qu'elle soit une infection de l'enfant, le VRS pourra atteindre l'adulte également voire même menacer son pronostic vital dans certaines situations.

Le diagnostic virologique de l'infection à VRS repose essentiellement sur la mise en évidence des antigènes viraux notamment en immunofluorescence chez l'enfant, par contre chez l'adulte le diagnostic est basé principalement sur l'amplification des structures génétiques du VRS par RT-PCR.

L'objectif de ce travail est de connaître les aspects virologiques et épidémiologiques du VRS, ainsi que de décrire la particularité des pneumopathies à VRS chez l'adulte à travers d'une observation médicale.

**Observation clinique :** un homme de 42 ans, admis en urgence pour tableau de détresse respiratoire. La recherche du VRS dans un prélèvement nasopharyngé était positive à j 5 d'hospitalisation par RT-PCR. Après un traitement antiviral à base de la Ribavirine, le patient est décédé par embolie pulmonaire malgré l'initiation du traitement anticoagulant.

**Conclusion :** dans l'attente du développement d'un vaccin efficace, il est nécessaire d'appliquer les mesures d'hygiène et préventives non spécifiques afin d'éviter les infections à VRS.

## Summary

**Title :** Respiratory syncytial virus (RSV) infection in adults regarding a clinical case

**Author:** Kribou Ibrahim

**Telltale:** Pr. Abi Rachid

**Keywords:** respiratory syncytial virus- adult infection- Virological diagnosis- Ribavirin

**Introduction:** the respiratory syncytial virus (RSV) is a negative-stranded RNA virus of single strand, which it belongs to the genus Pneumovirus; the Pneumovirinae subfamily; in the family of paramixoviridae. It is the main agent of acute bronchiolitis and is responsible for more than 50000 deaths per year of children under 5 years of age. It transmits from human to human through respiratory droplets.

Although it is an infection of children, RSV can also reach adults and even threaten their life prognosis in certain situations.

The virological diagnosis of RSV infection is mainly based on the demonstration of viral antigens, especially in immunofluorescence in children, on the other hand in adults, the diagnosis is based mainly on the amplification of the genetic structures of RSV by RT-PCR.

The objective of this work is to know the virological and epidemiological aspects of RSV, as well as to describe the particularity of RSV pneumonitis in adults through medical observation.

**Clinical observation:** a 42-year-old man, admitted urgently for respiratory distress chart. The search for RSV in a nasopharyngeal swab was positive on day 5 of hospitalization by RT-PCR.

After antiviral treatment with Ribavirin, a clear clinical improvement as well as that of the infectious syndrome was objectified. However, the patient died of pulmonary embolism despite the initiation of anticoagulant therapy.

**Conclusion:** pending the development of an effective vaccine, it is necessary to apply hygiene and non-specific preventive measures in order to avoid RSV infections.

## ملخص

**العنوان :** عدوى الفيروس المخلوي التنفسي لدى البالغين فيما يتعلق بحالة سريرية

**المؤلف :** إبراهيم اقريبو

**المقرر :** الأستاذ عابي رشيد

**الكلمات المفتاح :** الفيروس المخلوي التنفسي ، عدوى البالغين، التشخيص الفيروسي ، ريبافيرين

**المقدمة :** الفيروس المخلوي التنفسي هو سلبي الحمض النووي الريبي ، وينتمي إلى جنس

"البنموفيروس"؛ الفئة الفرعية "البنموفرنى"؛ في عائلة "البرمكسفرنى". هذا الفيروس هو العامل الرئيسي

لانتهاج القصبيات الحاد وهو المسؤول عن أكثر من 5000 حالة وفاة / سنة في الأطفال دون سن 5

سنوات. انتقاله من إنسان لآخر يحدث عبر إفرازات الجهاز التنفسي.

على الرغم من كونه عدوى التي تصيب الأطفال أساسا، إلا أن البالغين معرضون لخطر هذا الفيروس هم

أيضا، قد تصل في بعض الأحيان إلى التهديد بحياتهم.

ويستند التشخيص المختبري لهاته العدوى في المقام الأول على كشف المستضدات الفيروسية عن طريق

الاشعاع المناعي لدى الأطفال، من ناحية أخرى لدى البالغين، يستند التشخيص بشكل رئيسي على تضخيم

الهياكل الجينية لهذا الفيروس بواسطة "رت بيسر".

الهدف من هذا العمل هو معرفة الجوانب الفيروسية والوبائية لهذا الفيروس، بالإضافة إلى وصف

خصوصية التهاب الرئة لدى البالغين من خلال حالة مرضية.

**الملاحظة السريرية:** رجل يبلغ من العمر 42 عامًا، تم قبوله بشكل عاجل بسبب ضيق تنفسي حاد. تم

تشخيص المتلازمة السنخية الثنائية في الأشعة السينية الصدرية، وتم الكشف عن عدة بؤر من التكثيف

السنخي مع ظهور أشكال على شكل زجاج بلوري في الفصوص العلوية للرئة في التصوير المقطعي

الصدرى، وكذلك متلازمة من الالتهابات البيولوجية والمعدية. كان اختبار مسحة الحلق والبلعوم إيجابيا

في اليوم الخامس من الاستشفاء عن طريق "رت بيسر".

استفاد المريض من مضاد للفيروسات المتكون من الريبفيرين، هذا الأخير أسهم في تحسن ملحوظ

للمريض. ومع ذلك، توفي المريض بسبب الانسداد الرئوي على الرغم من بدء العلاج المضاد للتخثر.

**الخلاصة:** في انتظار تطوير لقاح فعال، من الضروري تطبيق تدابير النظافة والوقائية الغير النوعية من

أجل تجنب عدوى هذا الفيروس.



# ***Bibliographie***

- [1] **G. M. van Bleek, A. D.M.E. Osterhaus, R. L. de Swart.** Conference report: Recent advances in research on respiratory syncytial virus and other pneumoviruses. *Vaccine* 29.2011, 1 : 7285
- [2] **B. Lee Ligon. Robert M. Chanock, MD:** A Living Legend in the War Against Viruses. **W.B.** Saunders Company. 1998 ; 1 : 259.
- [3] **F. Freymuth. Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : épidémiologie.** *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris). 2004 ; 1 : 2.
- [4] **F. Freymuth.** Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : épidémiologie. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris). 2004 ; 1 : 2.
- [5] **Cane PA, Pringle CR. Respiratory syncytial virus heterogeneity during an epidemic: analysis by limited nucleotide sequencing (SH gene) and restriction mapping (Ngene).** *JGen Virol* 1991; 72 : 349–357.
- [6] **Fletcher JN, Smyth RL, Thomas HM, Ashby D, Hart CA.** Respiratory syncytial virus genotypes and disease severity among children in hospital. *Arch Dis Child* 1997;77: 508–511.
- [7] **F. Freymuth.** Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : propriété des virus, multiplication et épidémiologie. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris). 2007 ; 1 : 3.
- [8] **F. Freymuth.** Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : propriété des virus, multiplication et épidémiologie. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris). 2007 ; 1 : 1.

- [9] **F. Freymuth.** Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : propriété des virus, multiplication et épidémiologie. Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris). 2007 ; 1 : 2.
- [10] **ME. Hamelin. Caractérisation de la pathologie associée à l'infection par le hMPV [En ligne].**2007. [consulté le : 02/06/2014]. Disponible à partir de l'URL:<http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24378/ch02.html>.
- [11] **M.-A.Rameix-Welti, E. Gault.** Le virus respiratoire syncytial(VRS) : état actuel des connaissances.2017,1 :2
- [12] **Virus** respiratoire syncytial. Agence de la santé publique du Canada [En ligne]. 2010. [consulté le : 02/06/2019]. Disponible à partir de l'URL : <http://www.phacaspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/pneumovirus-fra.php#endnote1>.
- [13-15] **Institut Pasteur.** La structure tridimensionnelle d'une région clé du virus de la bronchiolite élucidée. [En ligne]. 2009. [Consulté le 19/07/2019]. Disponible à partir de l'URL : <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/la-structure-tridimensionnelle-d-une-region-cle-du-virus-la-bronchiolite-elucidee>
- [16] **F. Freymuth.** Virus syncytial respiratoire et virus para-influenza humains : épidémiologie. Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris). 2007 ; 1: 2

- [17] **Zhang, Peeples ME, Boucher RC, Collins PL, Pickles RJ.** Respiratory syncytial virus infection of human airway epithelial cells is polarized, specific to ciliated cells and without obvious cytopathology. *J Virol* 2002;76:5664-6.
- [18] **Sarmiento RE, Tirado R, Gomez B.** Characteristics of a persistently infected macrophage-like culture. *Virus Res* 2002;20:45-58
- [19] **Domurat F, Roberts NJ, Walsh EE, Dagan R.** Respiratory syncytial virus infection of human mononuclear leukocytes in vitro and in vivo. *J infect Dis* 1985;152:895-902.
- [20] **Kimpen JL, Garofalo R, Welliver RC, Fujihara K, Ogra PL.** An ultrastructural study of the interaction of human eosinophils with respiratory syncytial virus. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:48-53.
- [21] **Wright PF, Ikzler MR, Gonzales RA, Carroll KN, Johnson JE, Werkhaven JA,** Growth of respiratory syncytial virus in primary epithelial cells from the human respiratory tract. *J Virol* 2005;79:8651-4.
- [22] **F. Freymuth.** Virus syncytial respiratoire et virus para-influenza humains : épidémiologie. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris). 2007 ; 1: 2
- [23] **F. Freymuth.** Virus syncytial respiratoire et virus para-influenza humains : propriétés des virus, multiplication et épidémiologie. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris). 2007 ; 1 : 2

- [24] F. **Freymuth**. Virus syncytial respiratoire et virus para-influenza humains : épidémiologie. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris). 2007 ; 1: 2
- [25] F. Freymuth. Virus syncytial respiratoire et virus para-influenza humains : propriétés des virus, multiplication et épidémiologie. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris). 2007,1: 3
- [26] **Kim CK, Chung CY, Choi SJ, Kim DK, Park Y, Koh YY**. Bronchoalveolar lavage cellular composition in acute asthma and acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2000; 137: 517-22.
- [27] **Smith PK, Wang SZ, Dowling KD, Forsyth KD**. Leucocyte populations in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:146-51.
- [28] **Garofalo RP, Kimpen JLL, Welliver RC, Ogra P**. Eosinophilic degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1992; 120:28-32.
- [29] **Collins, P. L., & Crowe JR, J. E.** (2007). Respiratory Syncytial Virus and Metapneumovirus. In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman & S. E. Straus (Eds.), *Fields Virology* (5th ed., pp. 1601-1636). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- [30] **Garofalo RP, Kimpen JLL, Welliver RC, Ogra P**. Eosinophilic degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1992; 120:28-32.

- [31] **Garofalo RP, Kimpen JLL, Welliver RC, Ogra P.** Eosinophilic degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1992; 120:28-32.
- [32] **Krilov LR, Harkness HS.** Inactivation of respiratory syncytial virus by detergents and disinfectants. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 582-4.
- [33] Hall CB, Douglas RG, Gelman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980; 141:98-102.
- [34] **Brouard J, Freymuth F, Duhamel JF.** Infections virales respiratoires nosocomiales en pédiatrie. In: Infections nosocomiales et à agents transmissibles non conventionnels. Paris: John Libbey Eurotext; 2001. p. 465-73.
- [35] Englund JA, Anderson LJ, Rhame FS. Nosocomial transmission of respiratory syncytial virus in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1991; 29 :115-9.
- [36] Hall CB. The nosocomial spread of respiratory syncytial virus infections. *Annu Rev Med* 1983; 34: 311-9.
- [37] F. Freymuth, Virus respiratoire syncytial, métapneumovirus et virus para-influenza humains : propriétés des virus, multiplication, épidémiologie. *Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris)*. 2007 ; 1 : 5.
- [38] Dutau G. Complications de la bronchiolite. *Arch Pediatr* 2001; 8(suppl1):58-69.
- [39] F. Freymuth, Virus respiratoire syncytial, métapneumovirus et virus para-influenza humains : clinique et physiopathologie. *Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris)*. 2007, 2 : 2, 3.

- [40] Bourrillon A, Aujard Y, Costa M, Gaudelus J. Bronchiolites aiguës du nourrisson. In: Journées parisiennes de pédiatrie. Évaluation clinique et caractères de gravité. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1999. p. 227-35.
- [41] Elder DE, Hagan R, Evans SF, Benninger HR, French NP. Recurrent wheezing in verypreterm infants. *Arch Dis Child* 1996; 74: 165-71.
- [42] Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratorysyncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003; 143(suppl5):S112-S117.
- [43] Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, Rumack CM, Accurso FJ. Role of respiratorysyncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 113: 826-30.
- [44] F. Freymuth, Virus respiratoire syncytial, métapneumovirus et virus para-influenza humains : clinique et physiopathologie. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris). 2007, 1 : 2.
- [45] Spencer N, Logan S, Scholey S, Gentle S. Deprivation and bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1996;74:50-2.
- [46] Respiratory syncytial virus infection: admission to hospital in industrial, urban, and rural areas. Report to the Medical Research Council Subcommittee on Respiratory Syncytial vaccines. *BMJ* 1978; 2: 796-8.
- [47] Becker S, Soukup JM. Exposure to urban air particulates alters the macrophage-mediated inflammatory response to respiratory viral infection. *J Toxicol Environ Health A* 1999; 57: 445-57.

- [48] Harrod KS, Jaramillo RJ, Rosenberger CL, Wang SZ, Berger JA, McDonald JD, et al. Increased susceptibility to RSV infection by exposure to inhaled diesel engine emissions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 451-63.
- [49] McConnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase the risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986; 140: 806-12.
- [50] Gurkan F, Kiral E, Dagli F, Karakoc F. The effect of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. ERS Annual Congress, 1996  
sept 7-11; Stockholm, Sweden. *Eur Respir J* 1996; 9(suppl23): 246-7.
- [51] Harrod KS, Jaramillo RJ, Rosenberger CL, Wang SZ, Berger JA, McDonald JD, et al. Increased susceptibility to RSV infection by exposure to inhaled diesel engine emissions.  
*Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 451-63.
- [52] Brouard J, Freymuth F, Constantini S, Petitjean J, De Schrevel G, Duhamel JF. Prévalence et aspects cliniques de l'infection par les soustypes A et B du virus respiratoire syncytial. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50: 639-43.
- [53] Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW, et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis*.

- [54] Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis* 1997;175:814-20.
- [55] Kneyber MC, Brandenburg AH, Rothbarth PH, De Groot R, Ott A, Van Steensel-Moll HA. Relationship between clinical severity of respiratory syncytial virus infection and subtype. *Arch Dis Child* 1996; 75: 137-40.
- [56] Martinello RA, Chen MD, Weibel C, Kahn JS. Correlation between respiratory syncytial virus genotype and severity of illness. *J Infect Dis* 2002; 186: 839-42.
- [57] McIntosh ED, De Silva LM, Oates RK. Clinical severity of respiratory syncytial virus group A and B infection in Sydney, Australia. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 815-9.
- [58] Fletcher JN, Smyth RL, Thomas HM, Ashby D, Hart CA. Respiratory syncytial virus genotypes and disease severity among children in hospital. *Arch Dis Child* 1997; 77:508- 11.
- [59] Brandenburg AH, Van Beek R, Osterhaus AD, Claas EC. G protein variation in respiratory syncytial virus group A does not correlate with clinical severity. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3849-52.
- [60] Sato M, Saito R, Sakai T, Sano Y, Nishikawa M, Sasaki A, et al. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus infections among children with acute respiratory symptoms in a community over three seasons. *J Clin Microbiol* 2005; 43:36- 40.
- [61] Hall CB, Douglas GR, Geiman JM. Quantitative shedding patterns of respiratory syncytial virus in infants. *J Infect Dis* 1975; 132:151-6.

- [62] Buckingham SC, BushAJ, Devincenzo JP. Nasal quantity of respiratory syncytial virus correlates with disease severity in hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 113- 7.
- [63] Wright PF, Gruber WC, Peters M, Reed G, Zhu Y, Robinson F, et al. Illness severity, viral shedding, and antibody response in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 2002; 158: 1011-8.
- [64] Gueudin M, Vabret A, Petitjean J, Gouarin S, Brouard J, Freymuth F. Quantitation of respiratory syncytial virus RNA in nasal aspirates of children by real-time RT-PCR assay. *J Virol Methods* 2003; 109: 39-45.
- [65] Devincenzo JP, Saleeby CM, BushAJ. Respiratory syncytial virus load predicts disease severity in previously healthy infants. *J Infect Dis* 2005; 191: 1861-8.
- [66] Freymuth F, Quibriac M, Petitjean J, Daon F, Amiel M. Les virus responsables d'infections respiratoires en pédiatrie. Bilan de 3 480 aspirations nasales réalisées chez l'enfant en une période de six ans. *Ann Pediatr (Paris)*. 1987; 34: 493-501.
- [67] Washburne JF, Bocchini Jr. JA, Jamison RM. Summertime respiratory syncytial virus infection: epidemiology and clinical manifestations. *South Med J* 1992; 85: 579-83.
- [68] Gendrel D, Basse N, Palmer P, Marc E, Taty-Taty R, Ravilly S, et al. Coïncidence des épidémies de rotavirus et de VRS à Paris :une enquête de 1993 à 1998. *Arch Pediatr* 1999; 6: 735-9.

- [69] F. Freymuth, Virus respiratoire syncytial, métapneumovirus et virus para-influenza humains : propriétés des virus, multiplication, épidémiologie. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris). 2007, 2 : 2,3.
- [70] Akerlind B, Norrby E. Occurrence of respiratory syncytial virus subtypes A and B strains in Sweden. *J Med Virol* 1986; 19:241-7.
- [71] Anderson LJ, Hendry RM, Pierik LT, Tsou C, McIntosh K. Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991; 163: 687-92.
- [72] Freymuth F, Petitjean J, Pothier P, Brouard J, Norrby E. Prevalence of respiratory syncytial virus subgroups A and B in France from 1982 to 1990. *J Clin Microbiol* 1991;29:653-5.
- [73] Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, Mc Connochie KM, Hildreth SW, et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis* 1990; 162:1283-90.
- [74] Hendry M, Pierik LT, McIntosh K. Prevalence of respiratory syncytial virus subgroups over six consecutive outbreaks: 1981-1987. *J Infect Dis* 1989; 160:185-90.
- [75] Waris M. Pattern of respiratory syncytial virus epidemics in Finland: two years cycles with alternating prevalence of groups A and B. *J Infect Dis* 1991; 163:464-9.
- [76] Cane PA, Pringle CR. Respiratory syncytial virus heterogeneity during an epidemic: analysis by limited nucleotide sequencing (SH gene) and restriction mapping (N gene). *J Gen Virol* 1991; 72: 349-57.

- [77] F. Freymuth, Virus respiratoire syncytial, métapneumovirus et virus para-influenzahumains : propriétés des virus, multiplication, épidémiologie. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris). 2007, 2 : 3, 4.
- [78] F. Freymuth, Virus respiratoire syncytial, métapneumovirus et virus para-influenza humains : propriétés des virus, multiplication, épidémiologie. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris). 2007, 1 : 4.
- [79] Cane PA, Pringle CR. Evolution of subgroup A respiratory syncytial virus: evidence for progressive accumulation of amino acid changes in the attachment protein. *J Virol* 1995;69:2918-25.
- [80] Peret TC, Hall CB, Schnabel KC, Golub JA, Anderson LJ. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol* 1998;79: 2221-9.
- [81] Sato M, Saito R, Sakai T, Sano Y, Nishikawa M, Sasaki A, et al. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus infections among children with acute respiratory symptoms in a community over three seasons. *J Clin Microbiol* 2005;43:36-40.
- [82] Sullender WM. Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:1-5.
- [83] Woelk C, Holmes EC. Variable immune-driven natural selection in the attachment (G) glycoprotein of respiratory syncytial virus (RSV). *J Mol Evol* 2001;52:182-92.
- [84] Tripp RA, Jones LP, Haynes LM, Zheng H, Murphy PM, Anderson LJ. CX3C chemokine mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein. *Nat Immunol* 2001;2:732-8.

- [85] Malhotra R, Ward M, Bright H, Priest R, Foster MR, Hurle M, et al. Isolation and characterization of potential respiratory syncytial virus receptor(s) on epithelial cells. *Microbes Infect* 2003;5:123-33.
- [86] Thelot B, Benichou JJ, Cheron G, Chevallier B, Begue P, Bourrillon A. Surveillance épidémiologique hospitalière de la bronchiolite du nourrisson par le réseau ERBUS. *Rev Épidémiol Santé Publ* 1998;46: 277-88.
- [87] Grimprel E. Épidémiologie de la bronchiolite du nourrisson en France. *Arch Pediatr* 2001;8(suppl1):83-92.
- [88] Hall C.B., Weinberg G.A., Iwane M.K., Blumkin A.K., Edwards .M., Staat M.A. et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009 Feb 5 ; 360 (6) : 588-98.
- [89] Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D., Dherani M., Madhi S.A., Singleton R.J. et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010 May 1 ; 375 (9725) : 1545-55.
- [90] Gueudin M, Vabret A. Petitjean J, Gouarin S, Brouard J. Freymuth F. Quantification of respiratory syncytial virus RNA in nasal aspirates of children by real-time RT-PCR assay. *J Virol Methods* 2003; 109: 39-45.
- [91] Gardner PS, McQuillin J. The coating of respiratory syncytial virus infected cells in the respiratory tract by immunoglobulins. *J Med Virol* 1978; 2: 165-73.

- [92] Freymuth F, Eugene G ,Vabret A , Petitjean J , Gennetay E. Brouard J, et al. Detection of respiratory syncytial virus by reverse transcription- PCR and hybridization with a DNA enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3352-5.
- [93] Freymuth F, Brooks W, Petitjean J, Daon F, Constantini S. Evaluation of a membrane immunoassay for the rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections. *Pathol Biol* 1991;39: 283-6.
- [94] Johnston SL, Siegel CS. Evaluation of direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, centrifugation culture, and conventional culture for the detection of respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol* 1990: 28:2394-7.
- [95] **Obert G, Beyer C.** An enzyme-linked immunosorbent assay using monoclonal antibodies for the detection of respiratory syncytial virus in clinical specimens. *Arch Virol* 1988; 100:37-49.
- [96] **Meziere A, Mollat C, Lapied R, Billaudel S, Courtieu AL.** Detection of respiratory syncytial virus antigen after seventy-two hours of culture. *J Med Virol* 1990;31:241-4.
- [97] **Cubie HA, Ingis JM, Leslie EE, Edmunds AT, Totapally B.** Detection of respiratory syncytial virus in acute bronchiolitis in infants. *J Med Virol* 1992;38:283-7.
- [98] **Henkel JH, Aberle SW, Kundi M, Popow-Kraupp T.** Improved detection of respiratory syncytial virus in nasal aspirates by semi-nested RT-PCR. *J Med Virol* 1997;53:366-71.

- [99] **Paton AW, Paton JC, Lawrence AJ, Goldwater PN, Harris RJ.** Rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates by reverse transcription and polymerase chain amplification. *J Clin Microbiol* 1992;30:901-4.
- [100] **Eugene-Ruellan G, Freymuth F, Bahloul C, Badrane H, Vabret A, Tordo N.** Detection of respiratory syncytial virus A and B, and parainfluenzavirus 3 sequences in respiratory tract of infants by a single PCR with primers targeted to the L-polymerase gene. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 796-801.
- [101] **Freymuth F, Vabret A, Galateau-Salle F, Ferey J, Eugene-Ruellan G, Petitjean J, et al.** Detection of respiratory syncytial virus, parainfluenzavirus 3, adenovirus and rhinovirus sequences in respiratory tract of infants by polymerase chain reaction and hybridization. *Clin Diagn Virol* 1997; 8: 31-40.
- [102] **Sullender WM, Wertz GW.** Synthetic oligonucleotide probes differentiate respiratory syncytial virus subgroups in a nucleic acid hybridization assay. *J Clin Microbiol* 1991;29:1255-7.
- [103] **Van Milaan AJ, Sprenger MJ, Rothbarth PH, Brandenburg AH, Masurel N, Claas EC.** Detection of respiratory syncytial virus by RNA-polymerase chain reaction and differentiation of subgroups with oligonucleotide probes. *J Med Virol* 1994;44:80-7.
- [104] **Bellau-Pujol S, Vabret A, Legrand L, Dina J, Gouarin S, Petitjean J, et al.** Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory viruses. *J Clin Virol* 2005;126:53-63.

- [105] **Borg I, Rohde G, Loseke S, Bittscheidt J, Schultze-Werninghaus G, Stephan V, et al.** Evaluation of a quantitative real-time PCR for the detection of respiratory syncytial virus in pulmonary diseases. *Eur Respir J* 2003;21:944-51.
- [106] **Dewhurst-Maridor G, Simonet V, Bornand JE, Nicod LP, Pache JC.** Development of a quantitative TaqMan RT-PCR for respiratory syncytial virus. *J Virol Methods* 2004;120:41-9. [107] Hu A. Colella M. Tam JS. Rappaport R. Cheng SM. Simultaneous detection, subgrouping and quantitation of respiratory syncytial virus A and B by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2003 ;41:149-54.
- [108] **Perkins SM, Webb DI, Torrance SA, Saleeby CE, Harrison LM, Aitken JA, et al.** Comparison of a real-time reverse transcriptase PCR assay and a culture technique for quantitative assessment of viral load in children naturally infected with respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol* 2005;43:2356-62.
- [109] **Casiano-Colon AE, Hulbert BB, Mayer TK, Walsh EE, Falsey AR.** Lack of sensitivity of rapid antigen tests for the diagnosis of respiratory syncytial virus infection in adults. *J Clin Virol* 2003 ;28:169-74.
- [110] **Freymuth F, Vabret A, Gouarin S, Petitjean J, Charbonneau P, Lehoux P, et al.** Epidémiologie et diagnostic des infections à virus respiratoire syncytial de l'adulte. *Rev Mal Respir* 2004;21:35-42.

- [111] **Falsey AR, Criddle MC, Walsh EE.** Detection of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus by reverse transcription polymerase chain reaction in adults with and without respiratory illness. *J Clin Virol* 2005(May):23.
- [112] **Murphy BR, Graham BS, Prince GA, Walsh EE, Chanock RM, Karzon DT, et al.** Serum and nasal-wash immunoglobulin G and A antibody response of infants and children to respiratory syncytial virus F and G glycoproteins following primary infection. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 1009-14.
- [113] **Chomel JJ, Aymard M, Allard JP, Bouvet C.** le diagnostic rapide des infections à VRS (RS) par le titrage des IgM sériques (immunofluorescence indirecte). *Ann Virol* 1982; 133E: 59-66 (Inst Pasteur).
- [114] **Freymuth F, Hardouin A, Buthiau E, Lehouezec D, Boutard P, Guihard J, et al.** Bronchiolites du nourrisson à VRS ; intérêts et limites des techniques d'immunofluorescence pour le diagnostic rapide, direct et indirect. *Ann Virol* 1981; 132E: 521-32 (Inst Pasteur).
- [115] **Meurman O, Ruuskanen H, Sarkkinen P, Hanninen P, Halonen P.** Immunoglobulin class specific antibody response in respiratory syncytial virus infection measured by enzyme immunoassay. *J Med Virol* 1984; 14: 67-72.
- [116] **Toms GL, Webb MS, Milner PD.** IgG and IgM antibodies to viral glycoproteins in respiratory syncytial virus infections of graded severity. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1661-5.

- [117] **Meddens MJ, Herbrink P, Lindeman J, Van Dijk WC.** Serodiagnosis of respiratory syncytial virus (RSV) infection in children as measured by detection of RSV specific immunoglobulins G, M, and A with enzyme linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 152-5.
- [118] **Jankowski M, Hornsleth A, Olsen PG.** IgG subclass specific antibody reactivity to respiratory syncytial virus polypeptides investigated by western blot. *Res Virol* 1990; 141: 343-53.
- [119] **Freymuth F.** Virus respiratoire syncytial, métapneumovirus et virus para-influenza humains. I. Propriétés des virus, multiplication, épidémiologie. EMC (Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-070-A-10, 2006.
- [120] **Bimouhen A., El Falaki F., Ihazmad H., Regragui Z., Benkerroum S., Barakat A.** Circulation of Respiratory Syncytial Virus in Morocco during 2014-2016: Findings from a sentinel-based virological surveillance system for influenza. *East Mediterr Health J.* 2016;22(7):483-490.
- [121] **Gkentzi D., Dimitriou G., Karatza A.** Non-pulmonary manifestations of respiratory syncytial virus infection. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 33):S3815-S3818.
- [122] **Ann R, Falsey MD.** Respiratory syncytial virus infection in adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:171–81.
- [123] **Murata Y.** Respiratory syncytial virus infection in adults. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14:235–40.

- [124] **Michael H, Zaroukian.** Case report: respiratory syncytial virus infection: a cause of respiratory distress syndrome and pneumonia in adults. *Am J Med Sci.* 1988;295:218–22.
- [125] **Krilov LR.** Follow-up of children with respiratory syncytial virus bronchiolitis in 1986 and 1987: potential effect of ribavirin on long-term pulmonary function. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:273-6.
- [126] **Nair H., Nokes DJ., Gessner BD., and al.** Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375: 1545–55.
- [127] **Gkentzi D, Dimitrou G, Karataza A,** Non-pulmonary manifestations of respiratory syncytial virus infection. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl33):S3815-S3818.
- [128] **Luo YH., Huang CY., Yang KY., Leet YC.** Inhaled Ribavirin Therapy in Adult Respiratory Syncytial Virus-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:315-7.
- [129] **Griffiths C., Drews SJ., Marchant DJ.** Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2014;30:277–319.
- [130] **Mori T., Nakamura Y., Kato J., and al.** Oral ribavirin therapy for lower respiratory tract infection of respiratory syncytial virus complicating bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2011;93:132–4.
- [131] **Shima T., Yoshimoto G., Nonami A., and al.** Successful treatment of parainfluenza virus 3 pneumonia with oral ribavirin and methylprednisolone in a bone marrow transplant recipient. *Int J Hematol.* 2008;88:336–40.

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon dieu.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

## أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد العظيم الذي يستحقونه .
- وأنا أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 49

سنة : 2020

# عدوى الفيروس المخلوي التنفسي لدى البالغين بصدد حالة سريرية واحدة

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيد إبراهيم اقريبو

المزاد في 25 أكتوبر 1994 بالراشدية

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الفيروس المخلوي التنفسي؛ عدوى البالغين؛ التشخيص الفيروسي؛  
ريبافيرين

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد رشيد عابي أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد خالد النبيبي أستاذ في الطب الباطني
عضو	السيد ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيدة مريم الشادلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة