



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N° 220

**Épidémiologie des virus respiratoires au CHU  
de Marrakech : Comparaison entre 2 périodes avant  
la Covid-19 et après la Covid-19**

---

**THÈSE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/11/2021

PAR

**Mr. Azzam RHARAD**

Né le 07 Octobre 1996 à Marrakech

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

---

**MOTS-CLÉS**

Pathogènes respiratoires- Infection respiratoire virale-  
Diagnostic moléculaire- COVID-19

---

**JURY**

<b>M.</b>	<b>S. YOUNOUS</b> Professeur d'Anesthésie et de Réanimation	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme.</b>	<b>N. SORAA</b> Professeur de Microbiologie et de Virologie	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>M.</b>	<b>A. R. EL ADIB</b> Professeur d'Anesthésie et de Réanimation	} <b>JUGES</b>
<b>M.</b>	<b>N. RADA</b> Professeur de Pédiatrie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي  
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل  
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني  
تبت إليك وإني من المسلمين"



# 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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**



---

*LISTES DES  
PROFESSEURS*



---

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ALJ Soumaya	Radiologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiaa	Microbiologie -Virologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BENZAROUËL Dounia	Cardiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOÛAT Aïcha	Pédiatrie	OUALI IDRÏSSI Mariem	Radiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUSKRAOÛI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOÛSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRÏSSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAÏSS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie		

#### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie- embyologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto- Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique		

#### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJI Fouad	Urologie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	HAZIME Raja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie

BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRI Salah	Radiologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAI Asma	Informatique
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDA Karima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021



*DÉDICACES*



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...  
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,  
Mon amour, mon respect, et ma reconnaissance...  
Aussi, c'est tout simplement que...*



*Je dédie cette thèse à...*

*A Allah*

*Le tout puissant*

*Qui m'a inspirée et qui m'a guidée dans le bon chemin*

*Je lui dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements pour sa clémence et sa  
miséricorde.*

*A la mémoire de ma mère,*

*qui était pour moi l'exemple de la femme forte, combatante et sûre d'elle. Je la remercie de m'avoir inculqué les valeurs du travail acharné et de l'excellence. Je lui dédie ce travail car elle m'a toujours encouragé à lire et à étudier, à toujours me surpasser. Elle a toujours été fière de moi et m'a tellement appris. Elle m'a appris que rien n'est éternel et que le savoir étaient la seule valeur sûre que l'on possédait. J'aurais tant aimé que tu sois présente. J'espère que de là où elle est, elle est fière de moi.*

*Puisses-t-elle reposer en paix et*

*Que Dieu ait son âme en sa sainte miséricorde*

*Mes remerciements les plus sincères à mes parents Driss Rharad et Souad Tifnouti pour avoir toujours été à mes côtés. Aucun mot ne pourrait être à la hauteur pour leur rendre suffisamment hommage pour tout leur soutien et leurs sacrifices.*

*Mon très cher père*

*Papa aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices fait pour mon éducation et ma formation. Tu as su m'entourer d'attention, et m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Ta persévérance et ton perfectionnisme m'ont toujours servi d'exemple.*

*Je remercie Dieu de m'avoir donné deux mères sur cette Terre.*

*Ma Mère de coeur, tu es une femme affable, honorable, aimable, tu es ma source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour m'avoir élevé durant mon enfance et mon adolescence, pour m'avoir relevé durant mes moments de faiblesses.*

*A mon adorable unique Sœur Dikra*

*Depuis que j'ai ouvert les yeux dans ce monde, tu m'as accueilli avec beaucoup d'amour.. Ton existence a égayé mes jours, et m'a procuré tant de bonheur. En ta compagnie, j'ai passé une enfance agréable dont je garde les plus beaux souvenirs. Voilà maintenant que nous avons ensemble grandi et que tu es devenu pour moi l'amie et la confidente. Par ton affection, ton attention et ton soutien, tu es pour moi la soeur qui atteint toute la perfection que l'on peut souhaiter. Aucun mot ne saura exprimer l'immense amour que je te porte. Je te dédie ce modeste travail en témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès, et que Dieu le tout puissant, te protège et te garde.*

*A tous mes chers amis : Yasser, Houssam, Yassine, Mohamed, Oumaima, Salma, Amine, Marouane, Yassine, Nada, Hamza, Ayoub, Youssef, Soulaïmane, Ilyass, Meryem, Ahmed...*

*A toutes ces perles que j'ai pu collecter durant mon parcours scolaire, depuis la maternelle, passant par l'école primaire, le collège, le lycée, jusqu'à la faculté. A toutes ces personnes qui m'ont marquée, avec qui j'ai pu tisser de forts liens, et passer les plus beaux moments. Celles avec qui j'ai perdu le contact mais dont je garde toujours le souvenir. Celles qui illuminent toujours ma vie, qui partagent mes joies et mes détresses, qui me soutiennent et ne cessent de m'encourager, votre amitié est un don de Dieu. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté, et je souhaite vous avoir toujours à mes côtés. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon grand amour et je vous souhaite une vie pleine de santé, de succès et de bonheur.*

*A toutes les chères personnes qui m'ont un jour soutenue, et encouragée tout au long de mon parcours. Je vous dédie ce travail en guise d'estime.*

*A notre maître professeure Lamrani Asmae Professeur de microbiologie et virologie au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de m'aider et m'assister lors de l'élaboration de ce travail. Je vous prie chère maître de trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.*

*A Tout le personnel du Service de Microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Merci de votre courtoisie, patience et de votre aide.*

*A toutes les chères personnes dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.*



*REMERCIEMENTS*



*A notre maître et président de thèse Monsieur le professeur Younous Saïd professeur d'Anesthésie et de Réanimation et Chef du service de la réanimation Pédiatrique au CHU Mohammed VI de Marrakech.*

*Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre thèse. Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines qui seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration*

*A notre cher maître et rapporteur de thèse Madame la Professeure Soraa Nabila Professeur de microbiologie et de virologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.*

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail auquel vous avez grandement contribué en me guidant, en me conseillant et en me consacrant une grande partie de votre précieux temps. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en moi une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Votre exigence et votre souci du détail m'ont incitée à approfondir ma réflexion. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.*

*A notre maître et juge de thèse professeur El Adib Ahmed Rhassane  
Professeur d'Anesthésie et de Réanimation et Chef du service de la  
réanimation GO au CHU Mohammed VI - Marrakech*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur que vous nous avez  
fait en acceptant de juger notre thèse. Votre modestie et votre courtoisie  
demeurent pour nous des qualités exemplaires. Veuillez accepter, cher  
Maître, l'expression de notre reconnaissance et notre profonde estime*

*A notre maître et juge de thèse Monsieur le Professeur Rada Noureddine  
Professeur de Pédiatrie au CHU Mohammed VI de Marrakech  
De votre enseignement brillant et précieux, nous gardons les meilleurs  
souvenirs. Je suis toujours impressionnée par vos qualités humaines et  
professionnelles. Je vous remercie du grand honneur que vous me faites  
en acceptant de faire part de mon jury.*



---

*TABLEAU & FIGURE*



# Listes des Tableau

- Tableau I** : Les pathogènes détectés par le panel respiratoire filmArray
- Tableau II** : Répartition des motifs d'hospitalisation des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire en fonction de l'âge
- Tableau III** : Résultat des PCR respiratoires réalisés
- Tableau IV** : Distribution des pathogènes respiratoires retrouvés entre Janvier 2019 et Mai 2021
- Tableau V** : Comparaison des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire selon l'âge et le sexe avant la COVID-19 et pendant la COVID-19
- Tableau VI** : Répartition des motifs d'hospitalisation de la population pédiatrique ayant bénéficié d'une PCR respiratoire avant la COVID-19 et pendant la COVID-19
- Tableau VII** : Répartition des motifs d'hospitalisation des patients adultes ayant bénéficié d'une PCR respiratoire avant la COVID-19 et pendant la COVID-19
- Tableau VIII** : Répartition saisonnière des patients bénéficiant d'une PCR respiratoire multiplex avant la COVID-19 et pendant la COVID-19
- Tableau IX** : Répartition mensuelle des patients bénéficiant d'une PCR respiratoire multiplex avant la COVID-19 et pendant la COVID-19
- Tableau X** : Taux de positivité des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire (comparaison entre 2 période avant la COVID-19 et pendant la COVID-19)
- Tableau XI** : Répartition des pathogènes respiratoires avant la COVID-19 et pendant la COVID-19
- Tableau XII** : les différentes aspects cliniques et radiologiques de la pneumonie
- Tableau XIII** : Score CRB-65
- Tableau XIV** : Stratégie thérapeutique des pneumonies infectieuses
- Tableau XV** : Syndrome clinique et virus respiratoire suspecté
- Tableau XVI** : Classification des coronavirus humains
- Tableau XVII** : Comparaison du sexe ratio H/F
- Tableau XVIII** : Comparaison des taux de positivité des PCR respiratoires

## Listes des figure

- Figure 1** : Kit de prélèvement nasopharyngé
- Figure 2** : Technique du prélèvement nasopharyngé
- Figure 3** : Casette FilmArray.
- Figure 4** : Schéma de la cassette montrant une trace des cloques, des canaux, des puits de matrice et les zones fonctionnelles de la cassette.
- Figure 5** : Station de chargement de la cassette
- Figure 6** : La cassette est introduite dans la station de chargement
- Figure 7** : La solution d'hydratation est injectée dans l'orifice d'hydratation de la cassette
- Figure 8** : Le tampon d'échantillon est ajouté au flacon d'injection d'échantillon
- Figure 9** : L'échantillon est ajouté au flacon en utilisant la pipette de transfert.
- Figure 10** : Le flacon d'échantillon est fermé et retourné 3 fois pour mélanger l'échantillon.
- Figure 11** : Le mélange échantillon / tampon est injecté dans l'orifice d'échantillon de la cassette.
- Figure 12** : La cassette est prête pour l'analyse automatisée.
- Figure 13** : Introduction de la cassette dans le bloc de l'automate
- Figure 14** : Dans un premier temps, FilmArray extrait et purifie tous les acides nucléiques de l'échantillon.
- Figure 15** : L'échantillon se déplace dans la chambre de lyse. Les cellules et les agents pathogènes sont lysés par broyage avec les billes céramiques, libérant des acides nucléiques.
- Figure 15** : L'échantillon se déplace dans la chambre de lyse. Les cellules et les agents pathogènes sont lysés par broyage avec les billes céramiques, libérant des acides nucléiques.
- Figure 16** : Les acides nucléiques capturés par les billes magnétiques se déplacent vers la chambre de purification. Les étapes de lavage permettent d'éliminer les débris cellulaires et viraux.
- Figure 17** : Les acides nucléiques se déplacent vers la chambre de la 1ère PCR. L'étape de la transcription reverse est suivie de la PCR multiplex avec des dizaines d'amorces
- Figure 18** : Les produits de la première PCR sont dilués afin d'éliminer les amorces de PCR restantes.

- Figure 19** : Les produits dilués sont mélangés avec de nouveaux réactifs de PCR. Ce mélange est distribué dans chaque puits.
- Figure 20** : Modèle de courbe de fusion
- Figure 21** : Modèle de rapport de résultat
- Figure 22** : Répartition des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire en fonction de l'âge
- Figure 23** : Répartition des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire selon les tranches d'âge
- Figure 23** : Répartition des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire selon le sexe
- Figure 24** : Répartition des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire en fonction des saisons
- Figure 25** : Répartition des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire en fonction du mois
- Figure 26** : Distribution des pathogènes respiratoires retrouvés entre Janvier 2019 et Mai 2021
- Figure 27** : Comparaison du nombre de patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire avant la COVID-19 et pendant la COVID-19
- Figure 28** : Saisonnalité avant la COVID-19
- Figure 29** : Saisonnalité pendant la COVID-19
- Figure 30** : Comparaison en pourcentage de la mensualité des PCR respiratoires réalisés avant la COVID-19 et pendant la COVID-19
- Figure 31** : Comparaison du taux de mono-infection et co-infection avant la COVID-19 et pendant la COVID-19
- Figure 32** : Comparaison des pathogènes respiratoires avant la COVID-19 et pendant la COVID-19
- Figure 33** : Vue générale du système respiratoire
- Figure 34** : *M. pneumoniae* observé en microscopie électronique
- Figure 35** : Les différentes phases de la coqueluche
- Figure 36** : Représentation schématique d'un Betacoronavirus de clade A
- Figure 37** : Classification de la famille des Orthomyxoviridae
- Figure 38** : Représentation schématique du virus influenza A
- Figure 39** : Particule virale Adénovirus
- Figure 40** : L'arbre phylogénétique de la famille des Paramyxoviridae



---

*ABRÉVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	: Acide Désoxyribonucléique
<b>Adv</b>	: Adénovirus
<b>ANSM</b>	: L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>B. pertussis</b>	: Bordetella pertussis
<b>BPCO</b>	: Broncho Pneumopathies Chroniques Obstrucives
<b>C3G</b>	: Céphalosporine de troisième génération
<b>CNR</b>	: Centre national de référence
<b>CD</b>	: Cluster Of Differentiation
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>CoV</b>	: Coronavirus
<b>COVID-19</b>	: Maladie à coronavirus 2019
<b>EA</b>	: Exacerbation aiguë
<b>EBV</b>	: Virus Epstein-Barr
<b>ECBC</b>	: Examen cyto-bactériologique des crachats
<b>ECP</b>	: Effet cytopathique
<b>ELISA</b>	: Enzyme LinkedImmunoSorbentAssay
<b>Et al</b>	: Et autres
<b>Et coll</b>	: Et collaborateurs
<b>Fig</b>	: Figure
<b>HA</b>	: Hémagglutinine
<b>HCoV</b>	: Coronavirus humains
<b>HMPV</b>	: Human metapneumovirus
<b>HRV</b>	: Human rhinovirus
<b>HSV</b>	: Virus Herpès simplex
<b>ICTV</b>	: International Committee on Taxonomy of Viruses
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline

<b>IRA</b>	: Infections respiratoires aiguës
<b>IV</b>	: Intra-veineuse
<b>LBA</b>	: Lavage broncho-alvéolaire
<b>M. pneumoniae</b>	: Mycoplasma pneumoniae
<b>MENA</b>	: Middle East and North Africa
<b>MERS</b>	: Middle East respiratory syndrome coronavirus
<b>NA</b>	: Neuraminidase
<b>NP</b>	: Nucléoprotéine
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la Santé
<b>PA</b>	: Protéine acide
<b>PAC</b>	: Pneumonies aiguës communautaires
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>PFLA</b>	: Pneumonie franche lobaire aigue
<b>PID</b>	: Pneumopathie infiltrante diffuse
<b>PIV</b>	: Virus Parainfluenza
<b>RT-PCR</b>	: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
<b>SARS</b>	: Syndrome aigu respiratoire sévère
<b>SARS-CoV-1</b>	: Coronavirus 1 du syndrome respiratoire aigu sévère
<b>SARS-CoV-2</b>	: Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
<b>SCoV</b>	: Coronavirus saisonniers
<b>VRS</b>	: Virus Respiratoire Syncytial



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b> .....	<b>4</b>
I. Type de l'étude .....	5
II. Critères d'inclusion .....	5
III. Critères d'exclusion .....	6
IV. Recueil des données .....	6
V. Diagnostic microbiologique.....	7
1. Prélèvement nasopharyngé.....	7
2. Traitement du prélèvement .....	9
3. Principe de la PCR multiplex FilmArray.....	10
VI. Etude statistique.....	17
<b>RESULTATS</b> .....	<b>18</b>
I. Profil épidémiologique des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire entre Janvier 2019 et Mai 2021.....	19
1. Age .....	19
2. Sexe .....	20
3. Diagnostic clinique .....	21
II. Mensualité et saisonnalité des prélèvements de PCR respiratoire réalisés .....	22
III. Résultat des PCR respiratoires réalisés .....	23
1. Taux de positivité et co-infection .....	23
2. Pathogènes respiratoires identifiés .....	24
IV. Comparaison de l'épidémiologie des pathogènes respiratoires retrouvés entre 2 périodes avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 .....	26
1. Comparaison du nombre des PCR respiratoires effectués avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 .....	26
2. Comparaison du profil épidémiologique des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 .....	27
3. Comparaison de la saisonnalité et mensualité .....	29
4. Comparaison des résultats des PCR respiratoires réalisés .....	32
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>36</b>
I. Les infections respiratoires .....	37
1. Généralités .....	37
2. Agents pathogènes .....	43
II. Discussion des résultats .....	68
1. Profil épidémiologique des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire entre Janvier 2019 et Mai 2021.....	69
2. Comparaison de l'épidémiologie des pathogènes respiratoires retrouvés entre 2 périodes avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 .....	78

CONCLUSION.....	87
ANNEXES.....	89
RESUMES.....	91
BIBLIOGRAPHIE.....	101



# *INTRODUCTION*



Les infections respiratoires aiguës (IRA) sont des pathologies ubiquitaires très fréquentes, touchant tous les individus indépendamment du sexe ou de l'âge. Elles restent la cause principale de morbi-mortalité chez les enfants de moins de 5 ans dans les pays en voie de développement (1). Leur évolution peut être potentiellement grave selon leur localisation au niveau de l'arbre respiratoire et leur survenue sur un terrain fragilisé, pouvant nécessiter une prise en charge en milieu hospitalier.

Ces dernières années, les méthodes de diagnostic viral ont évolué de manière importante avec l'avènement de nouvelles techniques de biologie moléculaire et plus particulièrement des tests moléculaires dits « multiplex » permettant la détection simultanée de nombreux agents infectieux. Ces innovations et nouvelles technologies ont grandement amélioré la prise en charge des patients, notamment par la réduction de la durée d'hospitalisation des patients, l'optimisation des traitements médicamenteux et la réduction de la pression de sélection des germes multi résistants. Ce qui permet ainsi une amélioration conséquente du pronostic des patients, de la morbi-mortalité des infections respiratoires et a fortiori une réduction des coûts de santé (2).

Sachant que les virus respiratoires sont incriminés dans plus de 80% des infections respiratoires (3), il est évident que les infections virales respiratoires représentent un énorme challenge pour nos systèmes de santé. Un challenge à plusieurs niveaux, résidant d'une part dans une épidémiologie qui reste à ce jour mal comprise et non maîtrisée, d'autre part dans les conséquences de ces infections, qui s'étendent au-delà de la seule atteinte respiratoire puisque de nombreuses pathologies peuvent être déclenchées ou décompensées par ces infections, telles que des maladies cardiovasculaires ou métaboliques. On peut citer les infections à virus influenza dont l'épidémiologie reste très fluctuante, présentant certaines années des caractères atypiques comme lors de l'hiver 2017-2018 où l'épidémie avait été très précoce et s'était poursuivie sur une période particulièrement longue avec un impact important sur les structures hospitalières et relativement modéré en ambulatoire. Le défi pour nos structures de soins est de parvenir à absorber ce surcroît d'activité et de demande de manière saisonnière(4).

La pandémie de la COVID-19 a été déclarée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) le 11 Mars 2020, L'annonce a fait craindre une circulation simultanée du SARS-CoV-2 avec le

virus de la grippe et les autres virus respiratoires, ce qui mettrait à rude épreuve et éventuellement accablerait les systèmes de santé.

La pandémie de la COVID-19 est associée à une morbidité et une mortalité substantielle, imposant un immense fardeau sur les systèmes de santé du monde entier. L'une des menaces supplémentaires anticipées est la recrudescence potentielle d'autres agents pathogènes respiratoires saisonniers – virus de la grippe, virus respiratoire syncytial (VRS) et autres – ce qui pourrait entraîner un épuisement supplémentaire des ressources sanitaires. Suite à cette pandémie, de nombreuses mesures préventives ont été entreprises un peu partout dans le monde, tel qu'une sensibilisation quant à l'importance de l'hygiène des mains (5), la distanciation sociale, le port de bavette ou masque chirurgicaux que ce soit en intérieur ou en extérieur (6), la fermeture de nombreux établissements comme les écoles, les bars, les restaurants et autres. L'impact de ces mesures préventives n'est pas seulement limité à l'incidence du SARS-CoV-2 mais concerne également l'incidence d'un grand nombre d'agents pathogènes responsables d'infection respiratoire transmis par les mêmes moyens bactéries et virus confondus.

Des rapports récents en France, en Finlande et en Alaska rural ont montré une diminution significative des infections respiratoires aiguës chez les enfants après la mise en place du confinement et de la distanciation sociale (7-9). De plus, des données récentes de surveillance hivernale en Australie, en Corée et au Japon ont démontré une diminution de l'activité grippale saisonnière par rapport aux saisons précédentes (10-12). Par conséquent, il est plausible que les interventions de santé publique liées au COVID-19 aient un impact bénéfique sur la prévention d'autres agents pathogènes respiratoires.

D'où l'intérêt de quantifier l'impact réel de ces mesures préventives sur l'incidence des autres agents pathogènes respiratoires en vu de leur incidence et morbidité élevée, ainsi que de rechercher un éventuel changement de l'écosystème des virus respiratoires secondaire à l'introduction du SARS-CoV-2.

L'objectif de ce travail est de comparer l'épidémiologie des virus respiratoires au CHU Mohammed VI de Marrakech entre deux périodes avant la COVID-19 et la période COVID-19.



---

*MATÉRIELS  
ET MÉTHODES*



---

## **I. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective de type descriptive et comparative réalisée au sein du service de Microbiologie de l'hôpital Arrazi du CHU Mohamed VI Marrakech. Elle inclut toutes les PCR respiratoires multiplex réalisées sur un prélèvement nasopharyngé chez les patients pris en charge pour une infection respiratoire aiguë sévère nécessitant une hospitalisation dans les différents services du CHU Mohammed VI de Marrakech. Ce travail s'est étalé sur une période de 2 ans et 5 mois, de Janvier 2019 à Mai 2021.

Pour réaliser une étude comparative, la période de l'étude a été divisée en 2 parties :

- La période considérée dans cette étude comme étant « Avant la COVID-19 » inclut la période allant du 01 janvier 2019 Jusqu'au 3 Mars 2020.
- La période considérée dans cette étude comme étant « pendant la COVID-19 » inclut la période allant du 03 Mars 2020 jusqu'au 31 Mai 2021.

Le 3 Mars correspond à la date où le premier cas d'infection par le SARS-CoV-2 a été documenté à l'échelle nationale.

## **II. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion de cette étude étaient les suivants :

- Patient atteint d'une infection respiratoire sévère nécessitant une hospitalisation :
  - Détresse respiratoire
  - Bronchiolite virale sévère
  - Pneumopathie
  - Syndrome grippal survenant sur un terrain fragilisé (grossesse, immunodépression congénitale ou acquise, associé à une pathologie cardiaque ou systémique congénitale ou acquise)

- Patient hospitalisé pour une suspicion de coqueluche
- Décompensation de pathologie respiratoire sous-jacente (ex : asthme, BPCO, PID...)
- Infection respiratoire avec une PCR COVID négative

### **III. Critères d'exclusion :**

Ont été exclu les patients avec une infection respiratoire présentant une PCR COVID positive.

### **IV. Recueil des données :**

Le recueil des données a été fait à partir des registres du laboratoire des PCR multiplex des voies respiratoires hautes de 2019, 2020 et les 5 premiers mois de 2021 (du 01 Janvier 2021 au 31 Mai 2021).

Les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation comportant les données suivantes :

- Identité du patient
  - ✓ Nom et prénom
  - ✓ Sexe
  - ✓ Age

Les patients ont été répartis selon les 7 catégories suivantes en fonction de leur âge :

- ≤ 6mois
- ] 6mois-1 ans]
- ] 1 ans - 2ans]
- ] 2ans - 5ans]
- Enfant de plus 5 ans

- Adulte (15–65 ans)
- Adulte (>65ans)
  - Date du prélèvement
  - Mois du prélèvement
  - Saison du prélèvement
  - Résultat de la PCR multiplex (filmArray) :
  - Motif d'hospitalisation :
- Bronchiolite sévère
- Suspicion de coqueluche
- Pneumonie
- Détrresse respiratoire
- Syndrome grippale survenant sur un terrain fragilisé
- Décompensation de pathologie respiratoire
- Autres motifs

## **V. Diagnostic microbiologique**

### **1. Prélèvement nasopharyngé**

Le prélèvement des sécrétions nasopharyngées a été réalisé par écouvillonnage en utilisant un kit d'écouvillonnage fourni par le laboratoire avec un milieu de transport adapté.

### **1.1. Préparation du matériel**



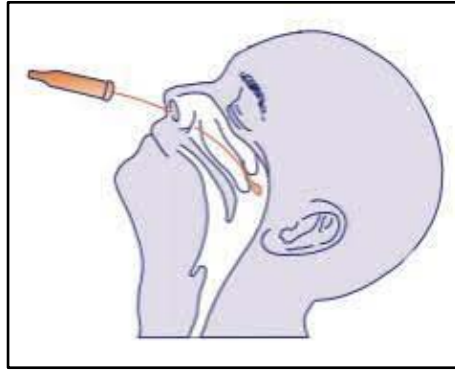
**Figure 1 : Kit de prélèvement nasopharyngé**

### **1.2. Etiquetage de l'écouvillon**

### **1.3. Technique du prélèvement par écouvillonnage nasopharyngé :**

Le prélèvement par écouvillonnage nasopharyngé s'est fait selon les étapes suivantes :

1. Maintenir la tête du patient inclinée en arrière
2. Insérer l'écouvillon dans la narine, et le pousser délicatement le plus loin possible, parallèlement au palais. (figure 2)
3. Laisser l'écouvillon en place quelques secondes puis le retirer lentement en lui imprimant un léger mouvement rotatif. Procéder de même pour l'autre narine avec le même écouvillon.
4. Plonger l'écouvillon ensuite dans le milieu de transport : la tige est cassée manuellement pour permettre la fermeture étanche du bouchon.
5. Le milieu est adressé dans le tube du milieu de transport au laboratoire de microbiologie.



**Figure 2 :** Technique du prélèvement nasopharyngé

## 2. Traitement du prélèvement :

Chaque prélèvement reçu au laboratoire a bénéficié d'une PCR multiplex par l'automate FilmArray avec le panel respiratoire Respiratory Panel (Biofire).

Cette technique de PCR effectue simultanément la recherche de 20 virus et 3 bactéries respiratoires (Tableau I).

L'instrument FilmArray intègre la préparation de l'échantillon, l'amplification, la détection et l'analyse dans un système simple qui nécessite 2 minutes de préparation et une durée totale d'analyse d'environ deux heures.

### 2.1. Agents pathogènes recherchés :

**Tableau I : Les pathogènes détectés par le panel respiratoire filmArray**

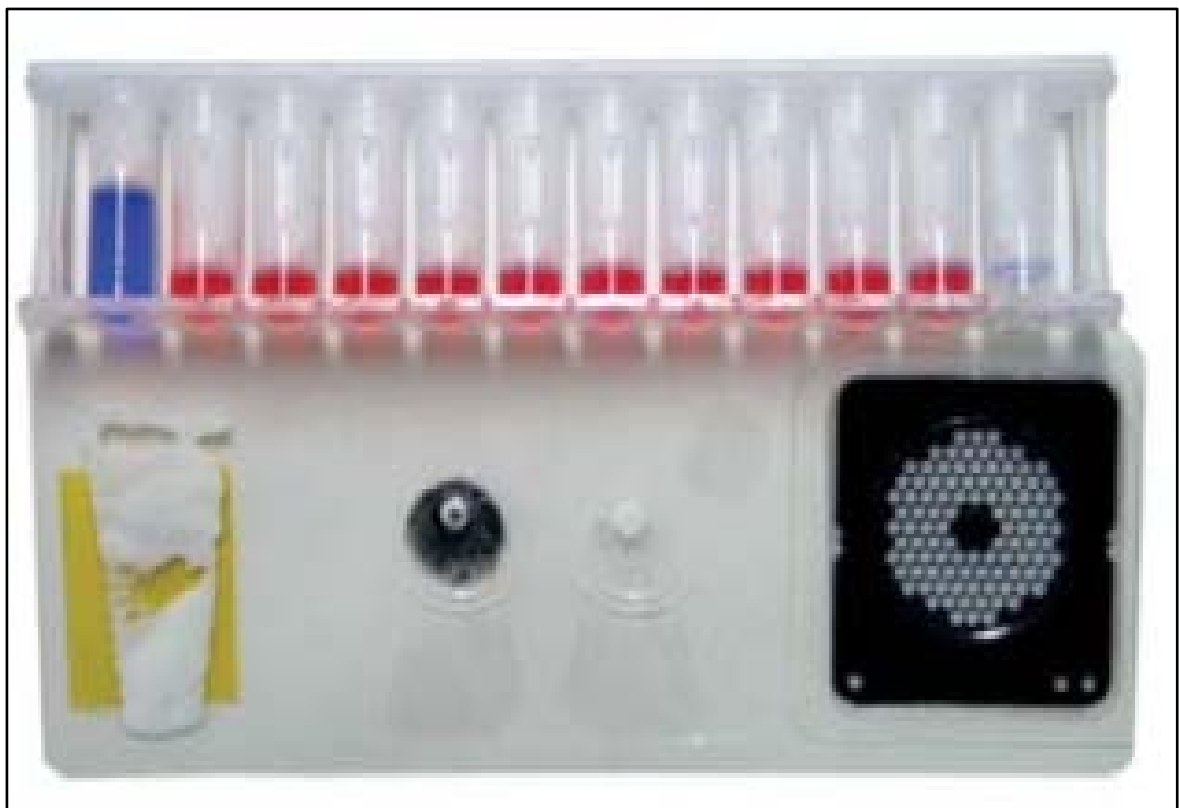
Virus		Bactéries
<ul style="list-style-type: none"><li>• Adénovirus</li><li>• Coronavirus HKU1</li><li>• Coronavirus NL63</li><li>• Coronavirus 229E</li><li>• Coronavirus OC43</li><li>• Métapneumovirus humain</li><li>• Rhinovirus humain/Entérovirus</li><li>• Virus de la grippe A</li><li>• Virus de la grippe A/H1</li><li>• Virus de la grippe A/H1-2009</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Virus de la grippe A/H3</li><li>• Virus de la grippe B</li><li>• Virus parainfluenza 1</li><li>• Virus parainfluenza 2</li><li>• Virus parainfluenza 3</li><li>• Virus parainfluenza 4</li><li>• Virus respiratoire syncytial</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Bordetella pertussis</i></li><li>• <i>Bordetella parapertussis</i></li><li>• <i>Chlamydia pneumoniae</i></li><li>• <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li></ul>

### **3. Principe de la PCR multiplex FilmArray**

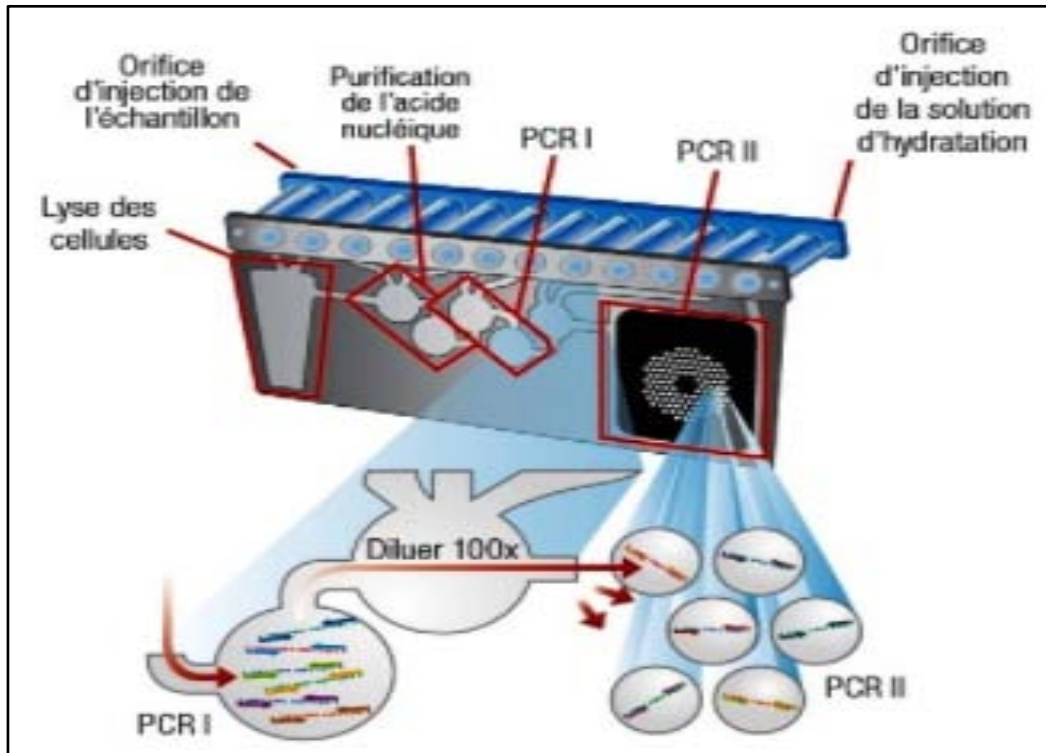
#### **3.1. Préparation :**

La cassette FilmArray (Fig. 3) contient tous les réactifs sous forme lyophilisée nécessaires pour l'extraction, la PCR et la détection. L'échantillon est recueilli dans un milieu de transport viral. Avant l'analyse, on prépare la cassette en y injectant la solution d'hydratation et l'échantillon combiné avec son tampon.

La station de chargement de la cassette (Fig. 5) a été conçue pour éviter les erreurs, en fournissant des instructions et des indications visuelles sous la forme de flèches de couleur, afin de garantir le chargement correct de la cassette. Elle contient 2 puits : le bleu où on introduit le flacon d'injection d'hydratation, et le rouge pour le flacon de l'échantillon.



**Figure 3 : Cassette FilmArray.**

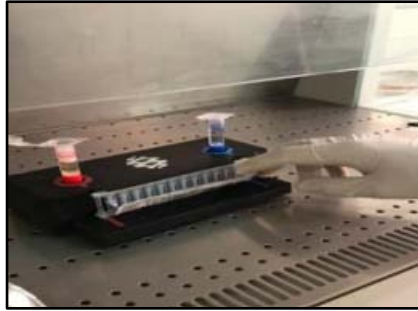


**Figure 4 :** Schéma de la cassette montrant une trace des cloques, des canaux, des puits de matrice et les zones fonctionnelles de la cassette.

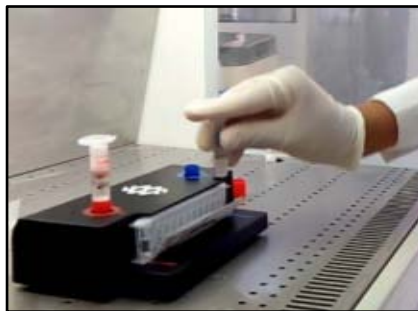


**Figure 5 :** Station de chargement de la cassette

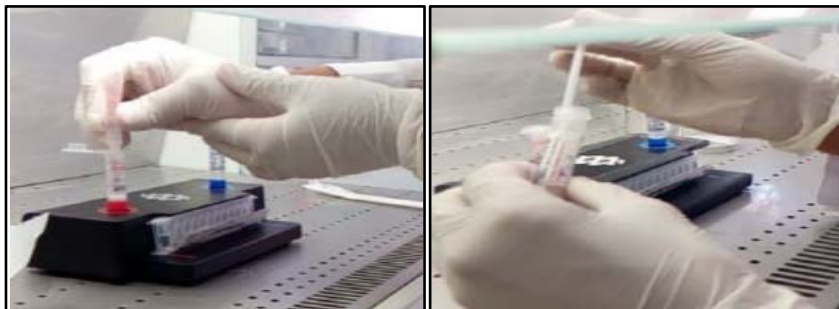
Les étapes de préparation de l'échantillon et de la cassette sont les suivantes (fig.6-13):



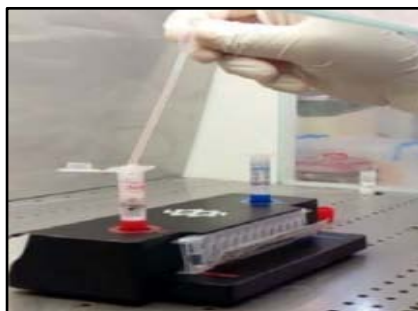
**Figure 6:** La cassette est introduite dans la station de chargement



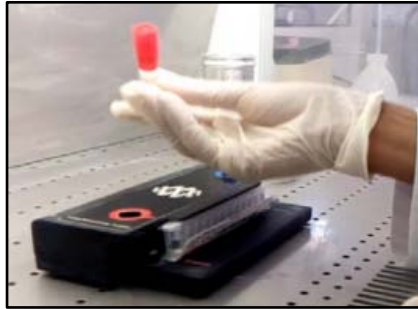
**Figure 7:** La solution d'hydratation est injectée dans l'orifice d'hydratation de la cassette



**Figure 8:** Le tampon d'échantillon est ajouté au flacon d'injection d'échantillon



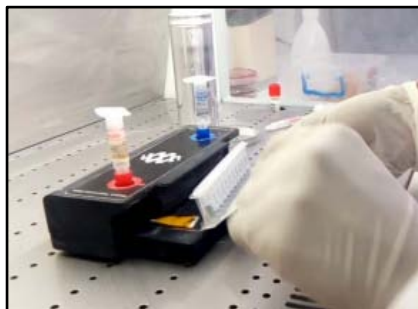
**Figure 9:** L'échantillon est ajouté au flacon en utilisant la pipette de transfert.



**Figure 10:** Le flacon d'échantillon est fermé et retourné 3 fois pour mélanger l'échantillon.



**Figure 11:** Le mélange échantillon / tampon est injecté dans l'orifice d'échantillon de la cassette.

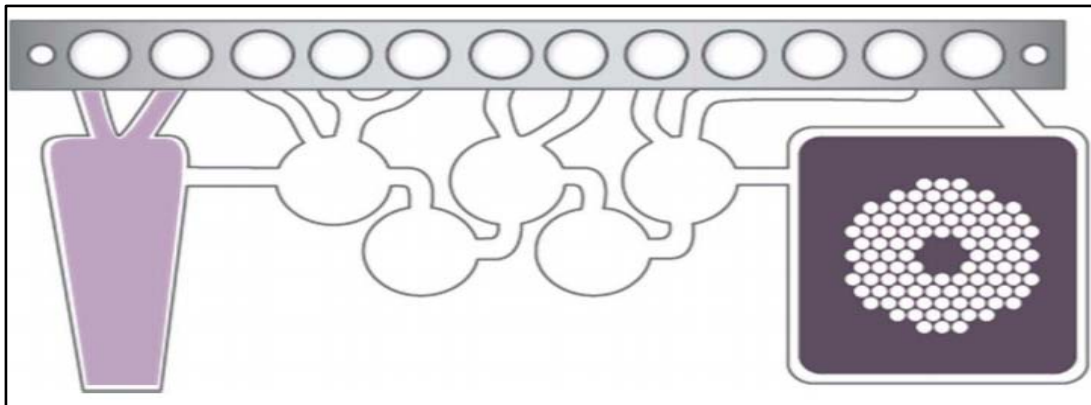


**Figure 12:** La cassette est prête pour l'analyse automatisée.

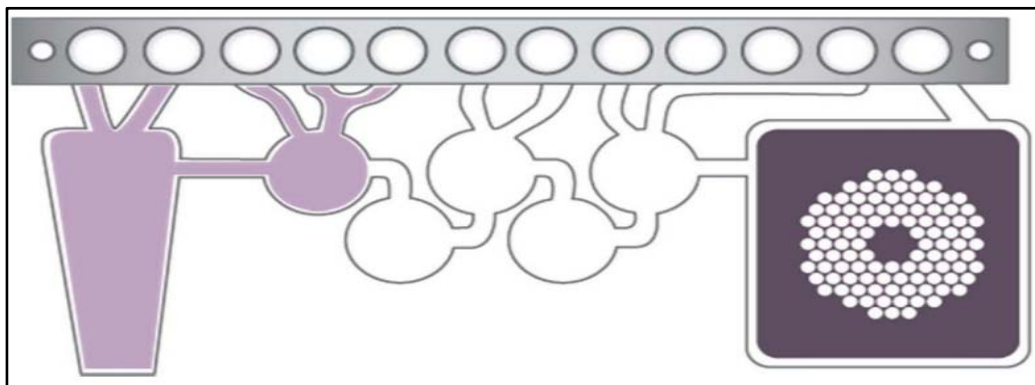


**Figure 13:** Introduction de la cassette dans le bloc de l'automate

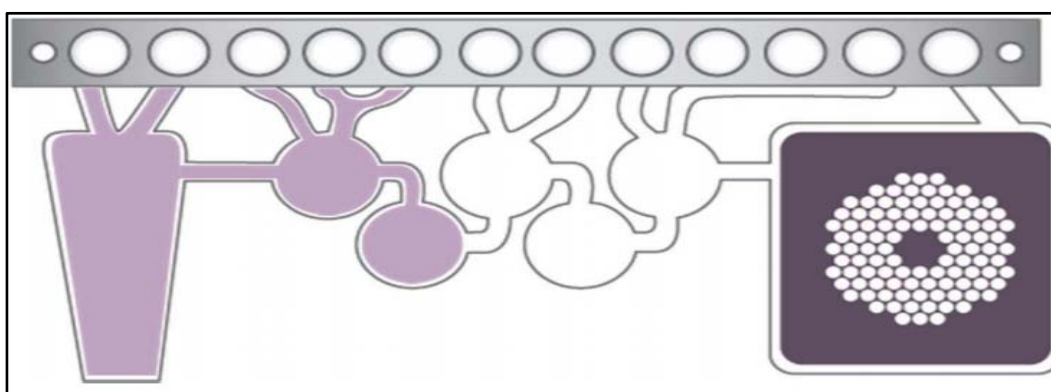
**3.2. Extraction et purification :**



**Figure 14 :** Dans un premier temps, FilmArray extrait et purifie tous les acides nucléiques de l'échantillon.



**Figure 15 :** L'échantillon se déplace dans la chambre de lyse. Les cellules et les agents pathogènes sont lysés par broyage avec les billes céramiques, libérant des acides nucléiques.

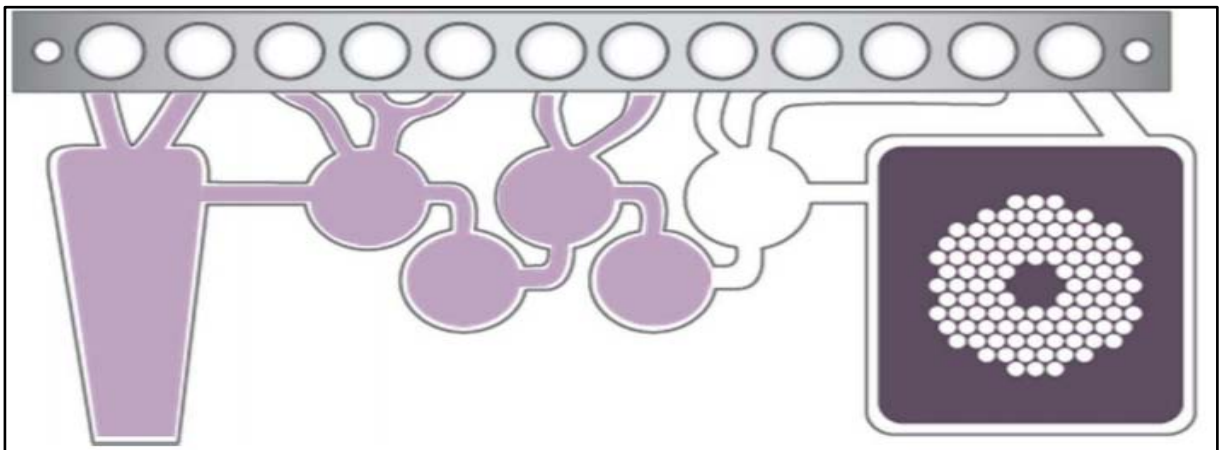


**Figure 16 :** Les acides nucléiques capturés par les billes magnétiques se déplacent vers la chambre de purification. Les étapes de lavage permettent d'éliminer les débris cellulaires et viraux.

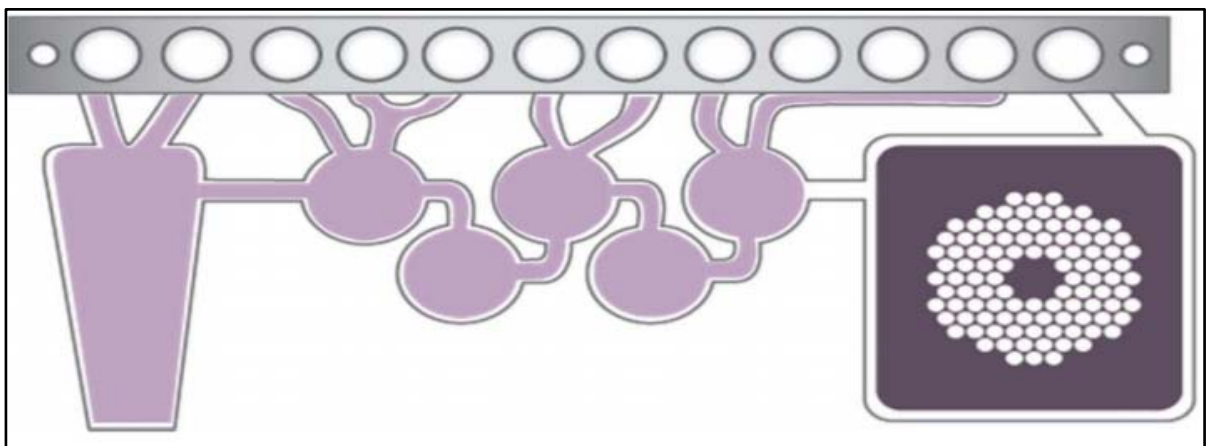
Le tampon d'élution permet de séparer les acides nucléiques purs des billes magnétiques.

### 3.3. **Amplification :**

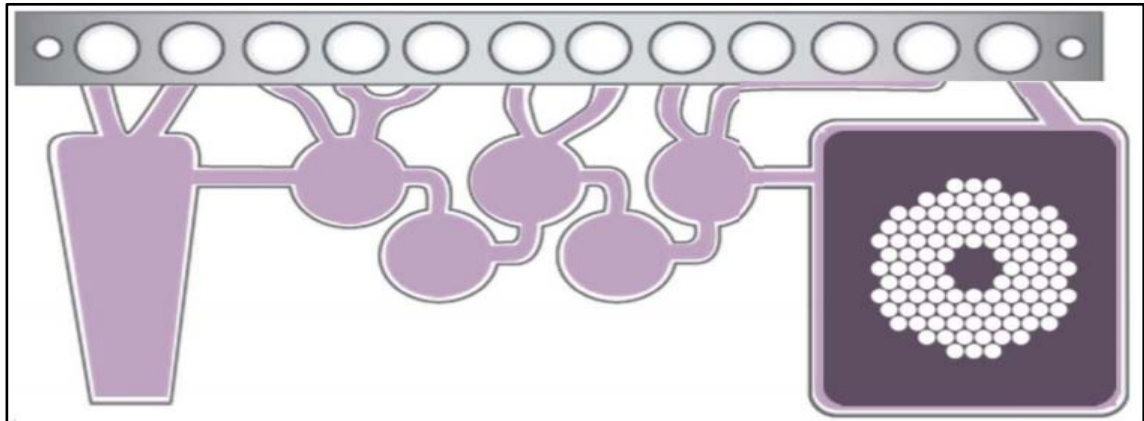
Après l'étape de purification et d'extraction, le Film Array effectue une PCR « nichée » (nested PCR). La première PCR a pour effet d'enrichir la solution en acides nucléiques présents dans l'échantillon. La deuxième PCR est réalisée à l'aide d'un couple d'amorces spécifiques de chaque cible présente dans un puits défini.



**Figure 17 :** Les acides nucléiques se déplacent vers la chambre de la 1ère PCR. L'étape de la transcription reverse est suivie de la PCR multiplex avec des dizaines d'amorces



**Figure 18 :** Les produits de la première PCR sont dilués afin d'éliminer les amorces de PCR restantes.



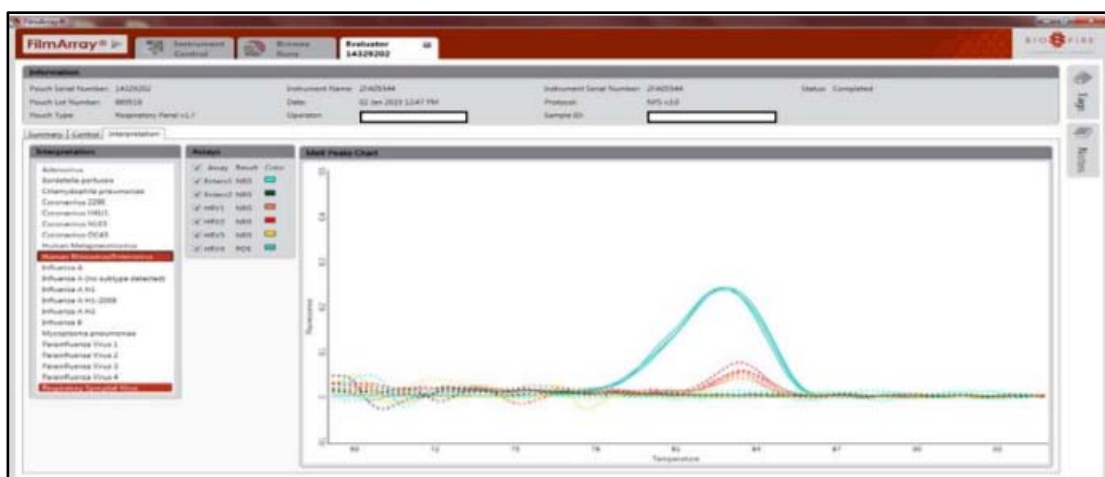
**Figure 19 :** Les produits dilués sont mélangés avec de nouveaux réactifs de PCR. Ce mélange est distribué dans chaque puits.

### 3.4. Détection :

Chaque puits contient un couple d'amorces pour la deuxième PCR permettant l'amplification spécifique de l'ADN cible. Un agent intercalaire fluorescent permet la détection de l'ADN double-brin amplifié.

### 3.5. Interprétation :

L'analyse automatique des courbes de fusion (Fig. 20) par le logiciel permet de générer le rapport complet



**Figure 20 :** Modèle de courbe de fusion

FilmArray™ Respiratory Panel		BIO F I R E	
www.BioFireDx.com			
<b>Run Summary</b>			
Sample ID:	[REDACTED]	Run Date:	02 Jan 2019 12:47 PM
Detected:	Human Rhinovirus/Enterovirus Respiratory Syncytial Virus	Controls:	Passed
Equivocal:	None		
<b>Result Summary</b>			
Not Detected	Adenovirus		
Not Detected	Coronavirus 229E		
Not Detected	Coronavirus HKU1		
Not Detected	Coronavirus NL63		
Not Detected	Coronavirus OC43		
Not Detected	Human Metapneumovirus		
✓ Detected	Human Rhinovirus/Enterovirus		
Not Detected	Influenza A		
Not Detected	Influenza B		
Not Detected	Parainfluenza Virus 1		
Not Detected	Parainfluenza Virus 2		
Not Detected	Parainfluenza Virus 3		
Not Detected	Parainfluenza Virus 4		
✓ Detected	Respiratory Syncytial Virus		
Not Detected	<i>Bordetella pertussis</i>		
Not Detected	<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
Not Detected	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
<b>Run Details</b>			
Pouch:	Respiratory Panel v1.7	Protocol:	NPS v3.0
Run Status:	Completed	Operator:	[REDACTED]
Serial No.:	14329202	Instrument:	2FA05544
Lot No.:	889518		

Figure 21 : Modèle de rapport de résultat

## VI. Etude statistique

Les logiciels SPSS v22.0 et Microsoft Excel Professionnel plus 2019 ont été utilisés pour toutes les analyses statistiques. Les variables catégoriques ont été exprimées en fréquences et en pourcentages.

Le test du chi carré, les tests exacts de Fisher et le test de Z ont été utilisés pour comparer les groupes. Les variables continues sont exprimées sous forme de déviation moyenne et standard. La valeur  $p < 0,05$  a été considérée comme étant statistiquement significative.



---

*RESULTATS*



---

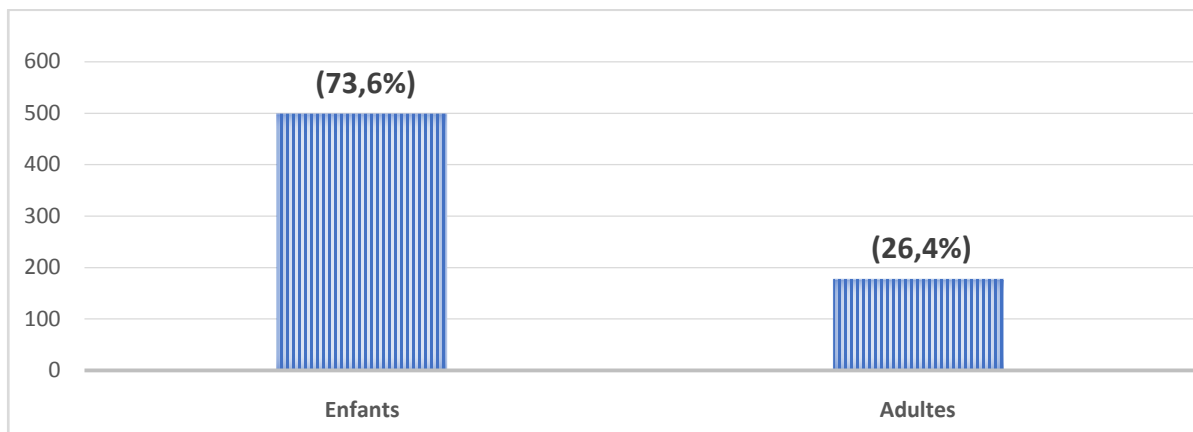
## I. Profil épidémiologique des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire entre Janvier 2019 et Mai 2021

Sur une période de 29 mois, 678 patients hospitalisés ayant bénéficié d'une PCR respiratoire ont été inclus dans cette étude.

### 1. Age :

Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 1 jour à 96 ans avec une médiane d'âge de 10 mois.

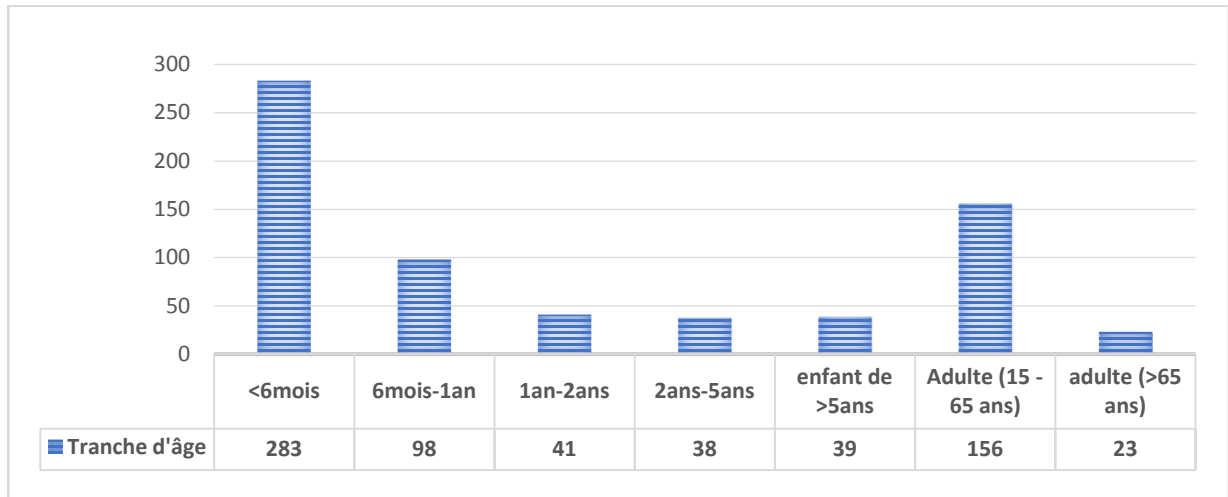
Sur les 678 patients prélevés, la population pédiatrique a représenté 499 patients soit 73,6%, les adultes ont représenté 179 patients soit 26,4% de l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire durant cette période.



**Figure 22 : Répartition des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire en fonction de l'âge (N=678)**

L'âge des patients adultes inclus dans cette étude variait entre 15 ans et 96 ans soit une médiane d'âge de 42 ans.

L'âge de la population pédiatrique incluse dans cette étude a varié entre 1 jour et 5400 jours (15 ans) soit une médiane de 4 mois.

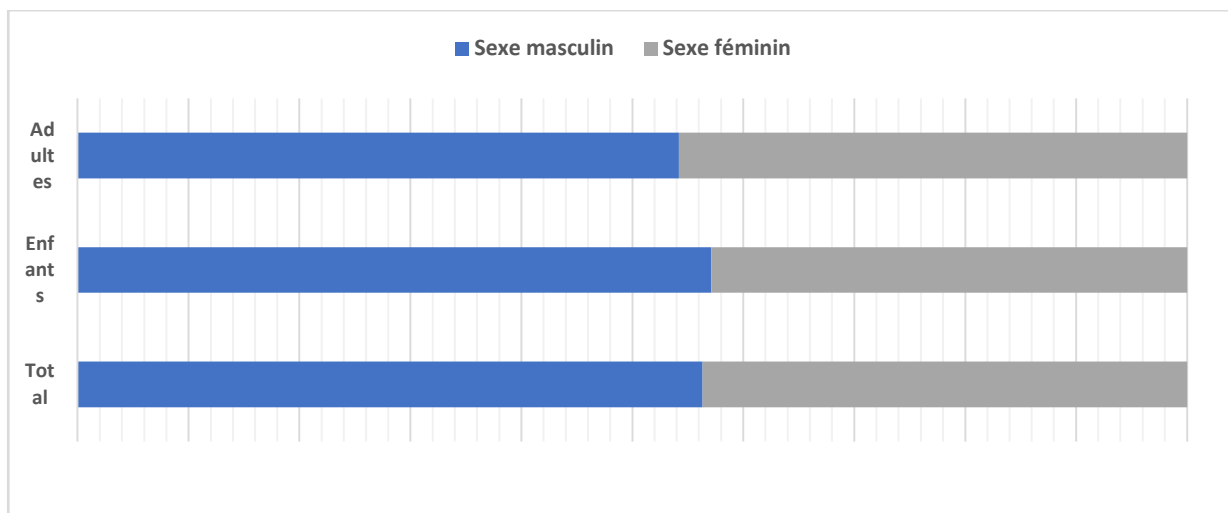


**Figure 23 : Répartition des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire selon les tranches d'âge (N=678)**

## 2. Sexe :

Les patients de sexe masculin étaient majoritaires avec 382 patients soit 56,3% et les patients de sexe féminin ont représenté 296 patients soit 43,7% de l'ensemble des patients prélevés, soit un sexe ratio H/F de 1,29.

Cette tendance a été retrouvée aussi bien chez la population pédiatrique que chez les adultes, avec respectivement un sexe ratio H/F de 1,33 et 1,18.



**Figure 23 : Répartition des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire selon le sexe (N=678)**

### 3. Diagnostic clinique :

La détresse respiratoire était le motif d'hospitalisation le plus fréquent chez les patients inclus dans cette étude (46,5%), suivi par la pneumopathie (22,8%), la bronchiolite virale sévère (13,4%), la suspicion clinique de coqueluche (13,4%), le syndrome grippal sur terrain fragilisé (10%) et la décompensation de pathologies respiratoires chroniques (4,7%). Chez de nombreux patients, plusieurs motifs cliniques associés ont été retrouvés.

En ce qui concerne la population pédiatrique incluse dans l'étude, le motif d'hospitalisation le plus fréquemment retrouvé était la détresse respiratoire (53,7%), suivi par la bronchiolite sévère (18,2%), la suspicion clinique de coqueluche (18,2%), la pneumonie (16%), le syndrome grippal sur terrain fragilisé (2,8%) et la décompensation de pathologie pulmonaire chronique (0,4%).

Chez la population adulte, le motif d'hospitalisation le plus fréquemment retrouvé était la pneumonie (39,7%), suivi par le syndrome grippal sur terrain fragilisé (30,2%), la détresse respiratoire (26,3%) et la décompensation de pathologie pulmonaire chronique (16,8%).

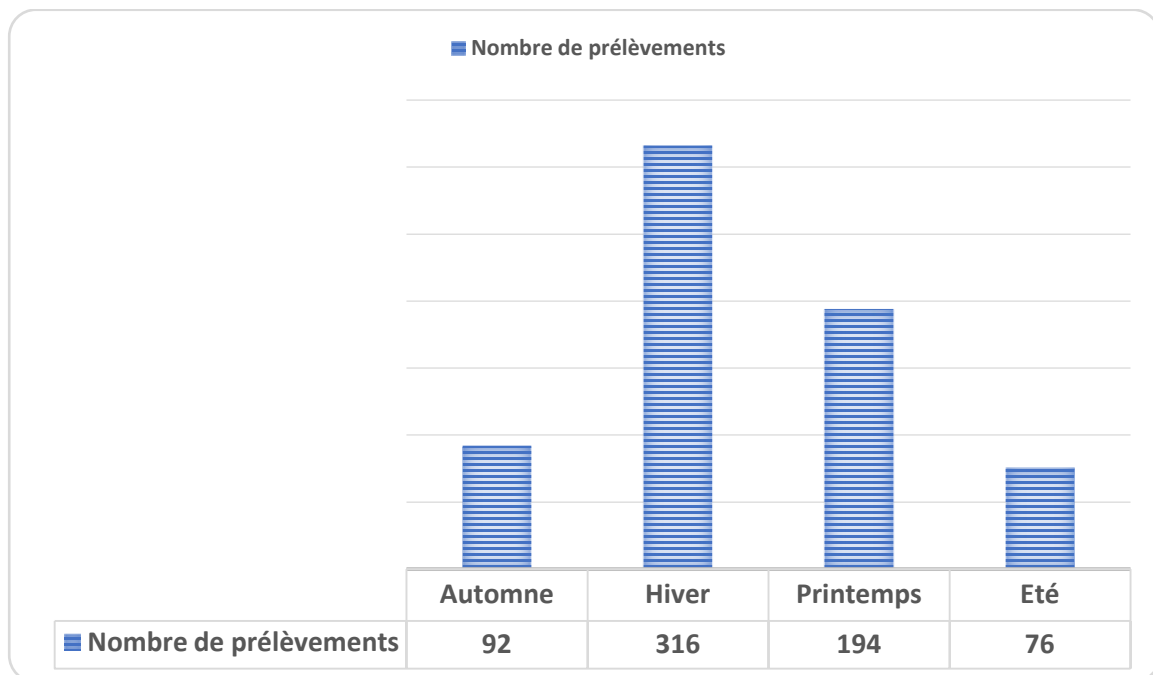
**Tableau II : Répartition des motifs d'hospitalisation des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire en fonction de l'âge (N=678)**

Motif d'hospitalisation	Enfant n=499(%)	Adulte n=179(%)	Tout âge confondu N=678(%)
Détresse respiratoire	268 (53,7)	47 (26,3)	315 (46,5)
Pneumonie	80 (16)	71 (39,7)	151 (22,3)
Bronchiolite virale sévère	91 (18,2)	0 (0)	91 (13,4)
Suspicion clinique de coqueluche	91 (18,2)	0 (0)	91 (13,4)
Syndrome grippal sur terrain fragilisé	14 (2,8)	54 (30,2)	68 (10)
Autre motif	25 (5)	14 (7,8)	39 (5,8)
Décompensation de pathologie pulmonaire	2 (0,4)	30 (16,8)	32 (4,7)

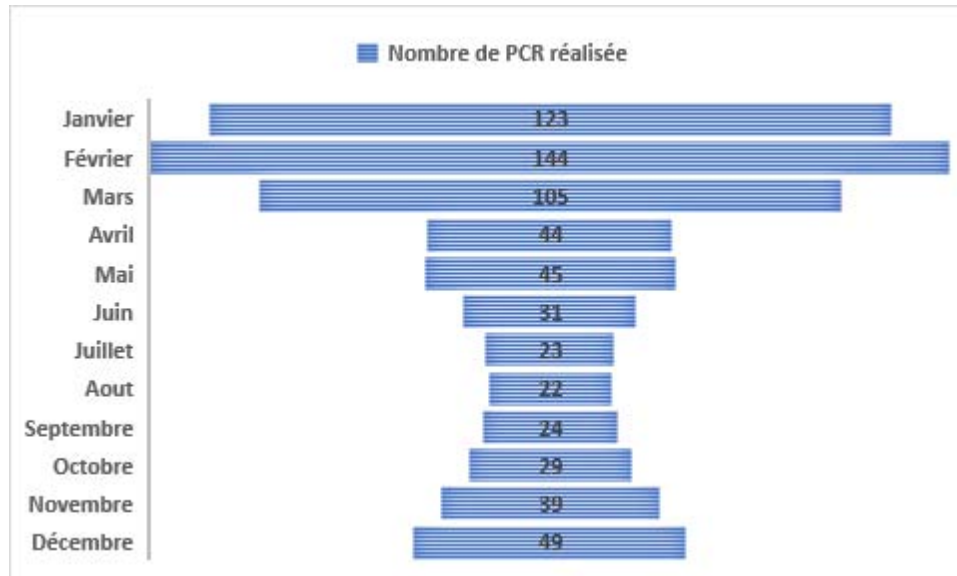
## II. Mensualité et saisonnalité des prélèvements de PCR respiratoire réalisés :

Entre janvier 2019 et mai 2021, Le nombre de patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire était le plus élevé durant l'hiver avec 316(46,6%) patients, suivi par le printemps, l'automne et l'été avec respectivement 194 (28,6%), 92(13,6%), 76(11,2%) patients bénéficiant d'une PCR respiratoire.

Le nombre de patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire était plus important durant le mois de février avec 144 PCR respiratoires réalisés (21,2%), suivi par le mois de Janvier avec 123 PCR respiratoires réalisés (18,1%).



**Figure 24 :** Répartition des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire en fonction des saisons (N=678)



**Figure 25 :** Répartition des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire en fonction du mois (N=678)

### **III. Résultat des PCR respiratoires réalisés :**

#### **1. Taux de positivité et co-infection :**

Sur les 678 patients inclus dans l'étude, la prévalence des infections respiratoires documentées était de 403 soit 59,4% durant cette période, dont 263(38,8%) mono-infections et 140(20,6%) en co-infection.

Parmi ces co-infections, 122 étaient des co-infections à 2 germes, et 18 co-infections à plus de 2 germes.

Les PCR négatives avec absence de germe détecté ont représenté 40,6% des PCR réalisées soit 275 patients.

**Tableau III : Résultat des PCR respiratoires réalisés (N=678)**

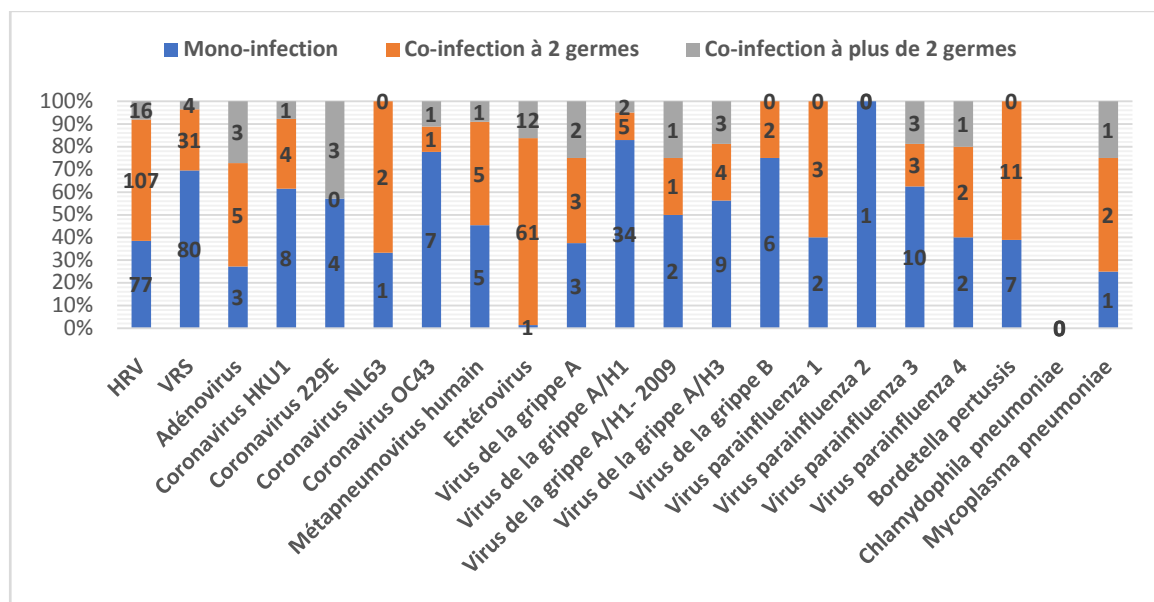
Résultat PCR	Prévalence N (%)
<b>Négative</b>	<b>275 (40,6)</b>
<b>Positive</b>	<b>403 (59,6)</b>
• Mono-infection	263 (38,8)
• Co-infection à 2 germes	122 (18)
• Co-infection à plus de 2 germes	18 (2,7)
<b>Total</b>	<b>678 (100)</b>

## **2. Pathogènes respiratoires identifiés :**

Parmi les agents pathogènes mis en évidence, le Rhinovirus (HRV) était le virus le plus incriminé, retrouvé chez 200 patients dont 77 cas en mono-infections, 107 cas en co-infections à 2 germes et 16 cas en association avec plus de 2 germes. Suivi par le VRS qui a été retrouvé chez 115 patients dont 80 cas en mono-infection, 31 cas en co-infection à 2 germes et 4 cas en co-infection à plus de 2 germes.

**Tableau IV : Distribution des pathogènes respiratoires retrouvés entre Janvier 2019 et Mai 2021 (n=403)**

Pathogènes respiratoires	Mono-infection	Co-infection à 2 germes	Co-infection avec plus de 2 germes	Total
HRV	77	107	16	200
VRS	80	31	4	115
Entérovirus	1	61	12	74
Virus de la grippe A/H1- 2009	36	6	3	46
Virus de la grippe A/H3N1	9	4	3	16
Virus de la grippe A	3	3	2	8
Virus de la grippe B	6	2	0	8
Virus parainfluenza 3	10	3	3	16
Virus parainfluenza 4	2	2	1	5
Virus parainfluenza 1	2	3	0	5
Virus parainfluenza 2	1	0	0	1
Coronavirus HKU1	8	4	1	13
Coronavirus OC43	7	1	1	9
Coronavirus NL63	1	2	0	3
Coronavirus 229E	4	0	3	7
Adénovirus	3	5	3	11
Métapneumovirus humain	5	5	1	11
Mycoplasma pneumoniae	1	2	1	4
Chlamydomphila pneumoniae	0	0	0	0
Bordetella pertussis	7	11	0	18



**Figure 26 : Distribution des pathogènes respiratoires retrouvés entre Janvier 2019 et Mai 2021 (n=403)**

#### IV. Comparaison de l'épidémiologie des pathogènes respiratoires retrouvés entre 2 périodes avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 :

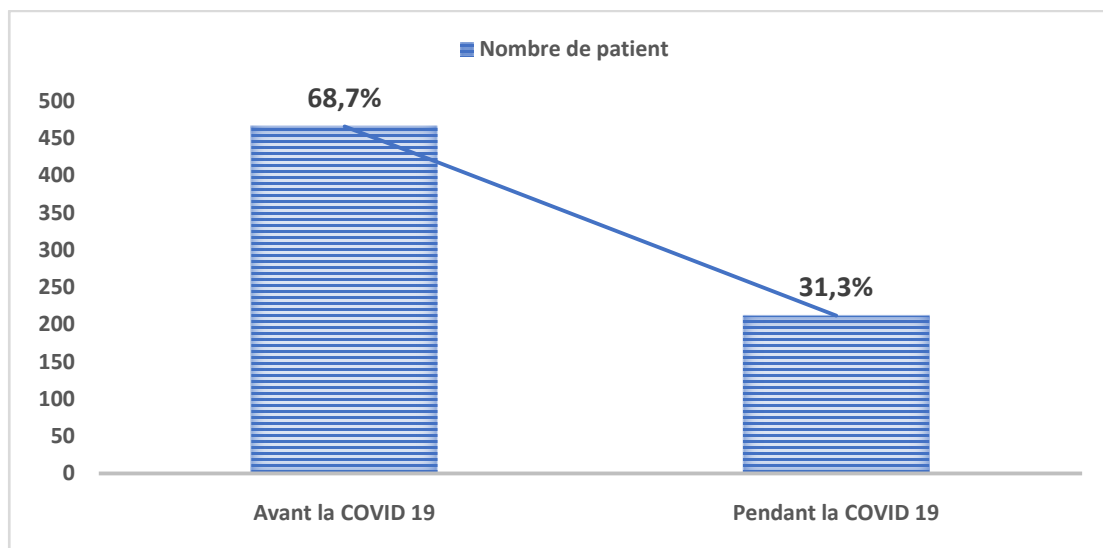
La période considérée dans cette étude comme étant avant la COVID-19 inclut la période allant du 01 janvier 2019 Jusqu'au 3 Mars 2020.

La période considérée dans cette étude comme étant pendant la COVID-19 inclut la période allant du 03 Mars 2020 jusqu'au 31 Mai 2021.

##### 1. Comparaison du nombre des PCR respiratoires effectués avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 :

En comparant le nombre de patients hospitalisés ayant bénéficié d'une PCR respiratoire avant la COVID-19 et la période COVID-19, on note une différence statistiquement significative ( $p < 0,05$ ).

Le nombre de patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire est passé de 462 patients durant la période avant la COVID-19 à 216 patients pendant la COVID-19 entre le 3 Mars 2020 et le 31 Mai 2021.



**Figure 27 :** Comparaison du nombre de patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 (N=678)

## 2. Comparaison du profil épidémiologique des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 :

### 2.1. Age et sexe :

En comparant les tranches d'âge étudiés dans cette étude avant la COVID-19 et pendant la COVID-19, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative ( $p > 0,05$ ). La même tendance est retrouvée lors de la comparaison des sexes ( $P > 0,05$ ).

**Tableau V : Comparaison des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire selon l'âge et le sexe avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 (N=678)**

Variable	Avant la COVID-19 n=466 (%)	Pendant la COVID-19 n=212 (%)	Valeur de P
<b><i>Tranche d'âge</i></b>			<b>0,211</b>
<6mois	197 (42,3)	86 (40,6)	0.67448
6mois-1an	66 (14,2)	32 (15,1)	0.74896
1an-2ans	23 (4,9)	18 (8,5)	0.07186
2ans-5ans	28 (6)	10 (4,7)	0.4965
>5ans	32 (6,9)	7 (3,3)	0.06432
Adulte(15ans-65ans)	100 (21,5)	56 (26,4)	0.1556
Adulte (>65 ans)	20 (4,3)	3 (1,1)	0.05486
<b><i>Sexe</i></b>			<b>0,683</b>
Masculin	265 (56,9)	117 (55,2)	0.6818
Féminin	201 (43,1)	95 (44,8)	0.6818
<b>Total</b>	<b>466 (100)</b>	<b>212 (100)</b>	

### 2.2. Comparaison des motifs d'hospitalisation avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 :

En Comparant les motifs d'hospitalisation ayant posé l'indication d'une PCR respiratoire multiplex avant la COVID-19 et pendant la COVID-19, une différence statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) a été retrouvée aussi bien chez les adultes que chez les enfants.

En ce qui concerne les enfants, une augmentation de la prévalence de la détresse respiratoire a été retrouvée, elle est passée de 49,1% avant la COVID19 à 64,1% pendant la COVID-19. Une diminution de la prévalence des suspicions de coqueluche et des syndromes grippaux sur terrain fragilisé a été retrouvée, elles sont passées respectivement de 21,7% et 4% avant la COVID-19 à 10,5% et 0% pendant la COVID-19.

**Tableau VI : Répartition des motifs d'hospitalisation de la population pédiatrique ayant bénéficié d'une PCR respiratoire avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 (n=499)**

Motif d'hospitalisation	Avant la COVID-19 n=346(%)	Pendant la COVID-19 n=153 (%)	Valeur de P
Détresse respiratoire*	170 (49,1)	98 (64,1)	0,002
Pneumonie	50 (14,5)	30 (19,6)	0,148
Bronchiolite virale sévère	58 (16,8)	33 (21,6)	0,552
Suspicion clinique de coqueluche*	75 (21,7)	16 (10,5)	0,003
Syndrome grippal sur terrain fragilisé*	14 (4)	0 (0)	0,012
Décompensation de pathologie pulmonaire	1 (0,3)	1 (0,7)	0,552
Autres motifs	13 (3,8)	12 (7,8)	0,054

(\*: Différence statistiquement significative  $p < 0,05$ )

Chez les adultes, une augmentation de la prévalence du syndrome grippal sur terrain fragilisé a été retrouvée, elle est passée de 22,5% avant la COVID-19 à 45,8% durant la période COVID-19. Une diminution de la prévalence de la détresse respiratoire et la pneumonie a été retrouvée passant respectivement de 33,3% et 47,5% avant la COVID-19 à 11,9% et 23,7% pendant la COVID-19.

**Tableau VII : Répartition des motifs d'hospitalisation des patients adultes ayant bénéficié d'une PCR respiratoire avant la COVID-19 et pendant la COVID-19(n=179)**

Motif d'hospitalisation	Avant LA COVID-19 n=120 (%)	Pendant la COVID-19 n=59 (%)	VALEUR DE P
Détresse respiratoire*	40 (33,3)	7 (11,9)	0,002
Pneumonie*	57 (47,5)	14(23,7)	0,002
Bronchiolite virale sévère	0 (0)	0 (0)	-
Suspicion clinique de coqueluche	0 (0)	0 (0)	-
Syndrome grippale sur terrain fragilisé*	27 (22,5)	27 (45,8)	0,001
Autre motif	10 (8,3)	4 (6,8)	0,716
Décompensation de pathologie pulmonaire	20 (16,7)	10 (16,9)	0,962

(\* : Différence statistiquement significative  $p < 0,05$ )

### 3. Comparaison de la saisonnalité et mensualité :

En comparant la saisonnalité des pathogènes respiratoires, on a retrouvé une différence statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) entre le nombre de patients bénéficiant d'une PCR respiratoire en fonction de la saison avant la COVID-19 et pendant la COVID-19.

En ce qui concerne l'hiver, une différence statistiquement significative a été retrouvée ( $p < 0,05$ ), une baisse de la proportion des patients bénéficiant d'une PCR respiratoire multiplex qui est passée de 56,2% avant la COVID-19 à 25,5% pendant la COVID-19.

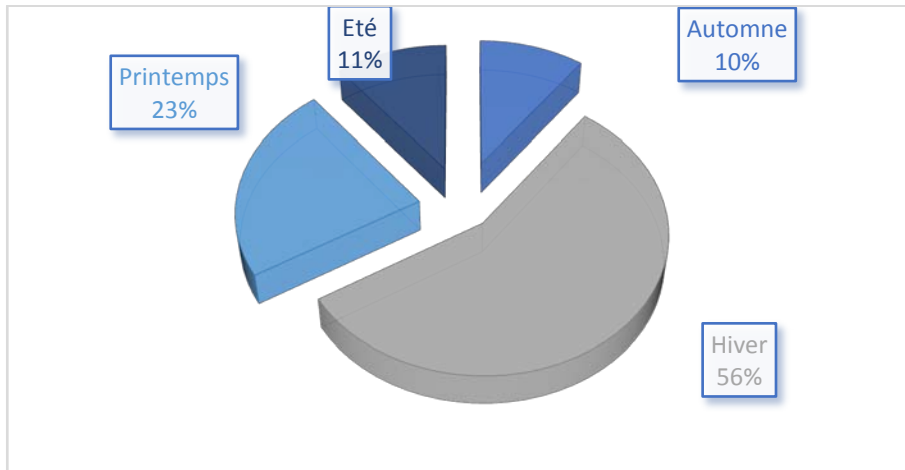
Pour la période du printemps et de l'automne, une différence statistiquement significative a été retrouvée ( $p < 0,05$ ) se traduisant par une augmentation de la proportion des patients, passant respectivement de 23% et 10,1% avant la COVID-19 à 41% et 21,2% pendant la COVID-19.

La saison estivale était la seule période où aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée ( $p > 0,05$ ) avant la COVID-19 (10,7%) et pendant la COVID-19 (12,3%).

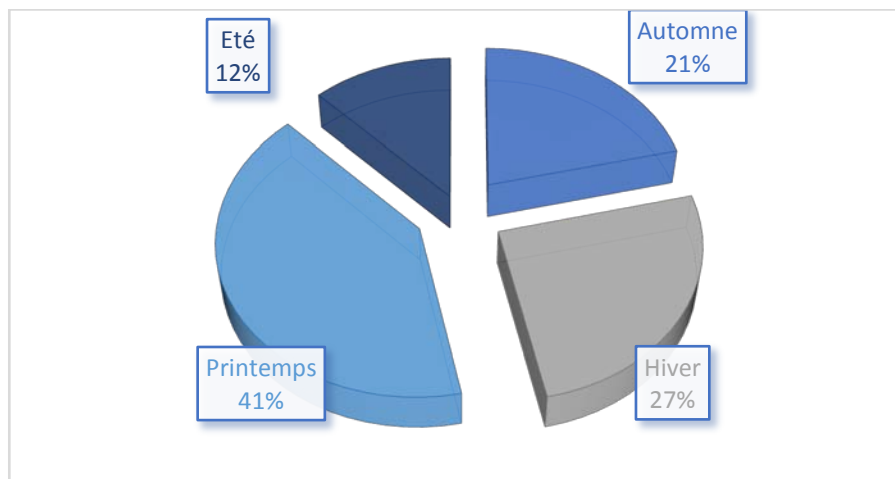
**Tableau VIII : Répartition saisonnière des patients bénéficiant d'une PCR respiratoire multiplex avant la COVID-19 et pendant la COVID-19**

	AVANT LA COVID-19 N=466(%)	PENDANT LA COVID-19 N=212(%)	VALEUR P
<b>SAISON*</b>			<b>&lt;0,0001</b>
<b>AUTOMNE*</b>	47 (10,1)	45 (21,2)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>HIVER*</b>	262 (56,2)	54 (25,5)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>PRINTEMPS*</b>	107 (23)	87 (41)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>ETE</b>	50 (10,7)	26 (12,3)	<b>0.5552</b>

(\*: Différence statistiquement significative  $p < 0,05$ )



**Figure 28 : Saisonnalité avant la COVID-19**



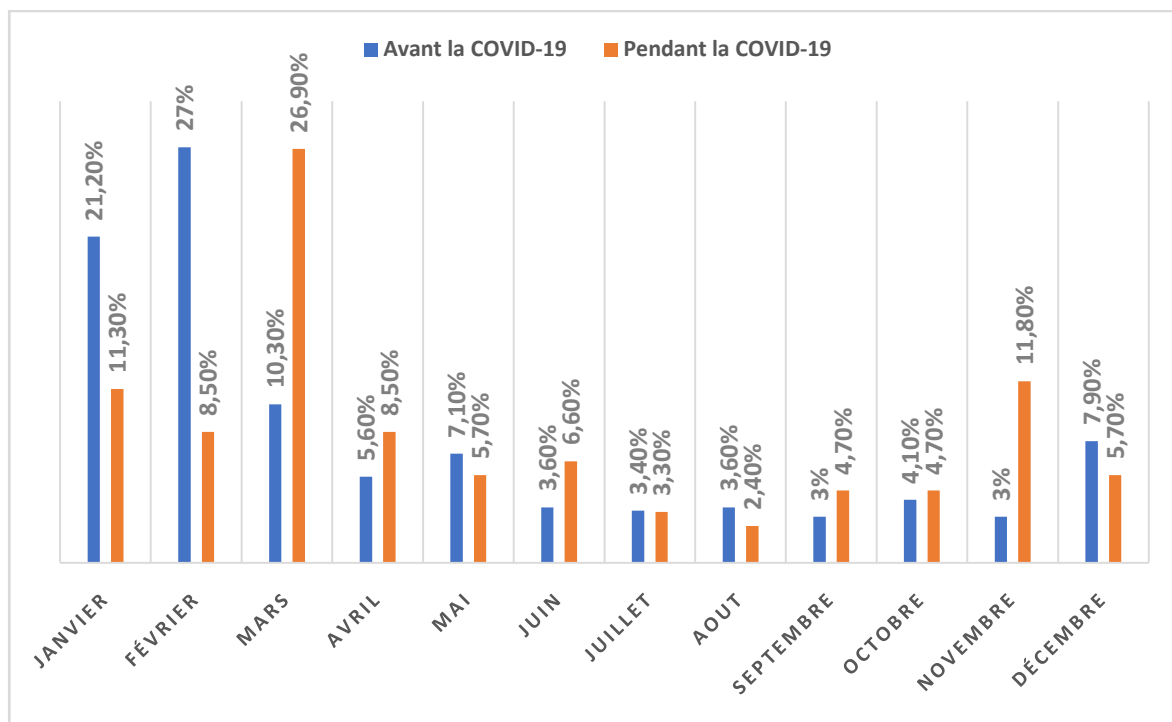
**Figure 29 : Saisonnalité pendant la COVID-19**

En comparant la répartition mensuelle des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire multiplex avant la COVID-19 et pendant la COVID-19, une différence statistiquement significative a été retrouvée ( $p < 0,05$ ) durant les mois de Janvier, Février, Mars et Novembre. Une baisse a été objectivée pour les mois de Janvier et février passant respectivement de 21,2% et 27% à 11,3% et 8,5% des patients et une augmentation a été retrouvée durant les mois de Mars et Novembre passant respectivement de 10,3% et 3% à 26,9% et 11,8%.

Avant la COVID-19, le mois de février était le mois où le plus de patients avaient bénéficié d'une PCR respiratoire multiplex (126). Pendant la COVID-19 le mois de Mars (57) était le mois durant lequel le plus de patients avaient bénéficié d'une PCR respiratoire multiplex.

**Tableau IX : Répartition mensuelle des patients bénéficiant d'une PCR respiratoire multiplex avant la COVID-19 et pendant la COVID-19(N=678)**

	Avant la COVID-19 n=466(%)	Pendant la COVID-19 n=212(%)	Valeur de P
<b>Mois*</b>			<0,0001
Janvier*	99 (21,2)	24 (11,3)	0,0018
Février*	126 (27)	18 (8,5)	<0,0001
Mars*	48 (10,3)	57 (26,9)	<0,0001
Avril	26 (5,6)	18 (8,5)	0,15272
Mai	33 (7,1)	12 (5,7)	0,4902
Juin	17 (3,6)	14 (6,6)	0,08726
Juillet	16 (3,4)	7 (3,3)	0,9282
Aout	17 (3,6)	5 (2,4)	0,37886
Septembre	14 (3)	10 (4,7)	0,26272
Octobre	19 (4,1)	10 (4,7)	0,70394
Novembre*	14 (3)	25 (11,8)	<0,0001
Décembre	37 (7,9)	12 (5,7)	0,28914

(\*: Différence statistiquement significative  $p < 0,05$ )**Figure 30 : Comparaison en pourcentage de la mensualité des PCR respiratoires réalisés avant la COVID-19 et pendant la COVID-19(N=678)**

#### 4. Comparaison des résultats des PCR respiratoires réalisés :

##### 4.1. Taux de positivité et Co-infection :

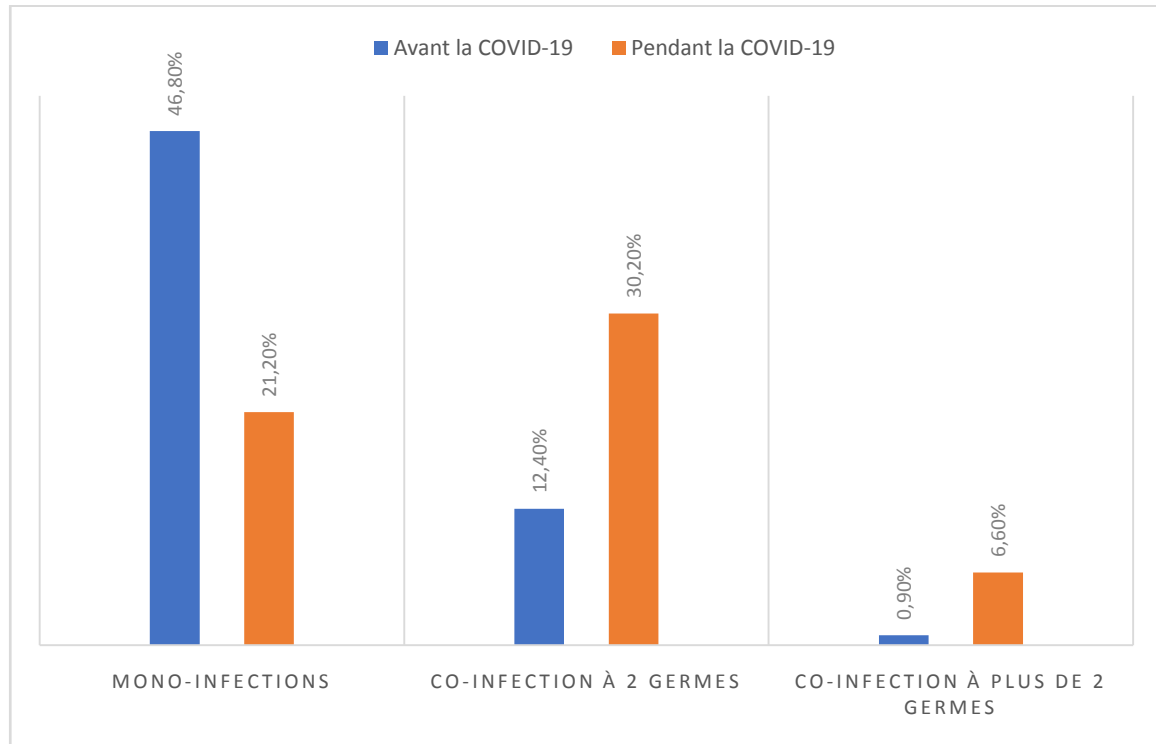
En comparant le taux de positivité des PCR respiratoires réalisés entre les deux périodes avant la COVID-19 et pendant la COVID-19, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative ( $p > 0,05$ ).

En comparant le taux de mono-infection et de coinfection entre les 2 périodes, une différence statistiquement significative a été retrouvée ( $p < 0,05$ ) se traduisant par une diminution du taux de mono-infection passant de 46,8% à 21,2% et une augmentation du taux de co-infection à 2 germes et à plus de 2 germes passant respectivement de 12,4% et 0,9% à 30,2% et 6,6%.

**Tableau X : Taux de positivité des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire (comparaison entre 2 période avant la COVID-19 et pendant la COVID-19)**

Résultats de la PCR respiratoire	Avant la COVID-19 n=466(%)	Pendant la COVID-19 n=212 (%)	Valeur de P
Négative	186 (39,9)	89 (42)	0.72634
Positive	282 (60,1)	122 (58)	0.4593
• Mono-infection*	218 (46,8)	45 (21,2)	< .00001
• Co-infection à 2 germes*	58 (12,4)	64 (30,2)	< .00001
• Co-infection à plus de 2 germes*	4 (0,9)	14 (6,6)	< .00001

(\*: Différence statistiquement significative  $p < 0,05$ )



**Figure 31** : Comparaison du taux de mono-infection et co-infection avant la COVID-19 et pendant la COVID-19

#### **4.2. Comparaison des pathogènes respiratoires identifiés avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 :**

La comparaison des pathogènes responsables des infections respiratoires documentées a retrouvé une différence statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) de la prévalence de nombreux pathogènes respiratoires notamment le HRV, le VRS, Virus de la grippe A (A, A/H1, A/H1-2009 et A/H3), Virus PARAINFLUENZA (1, 2, 3, 4), Bordetella pertussis, le coronavirus OC43 et le coronavirus 229E.

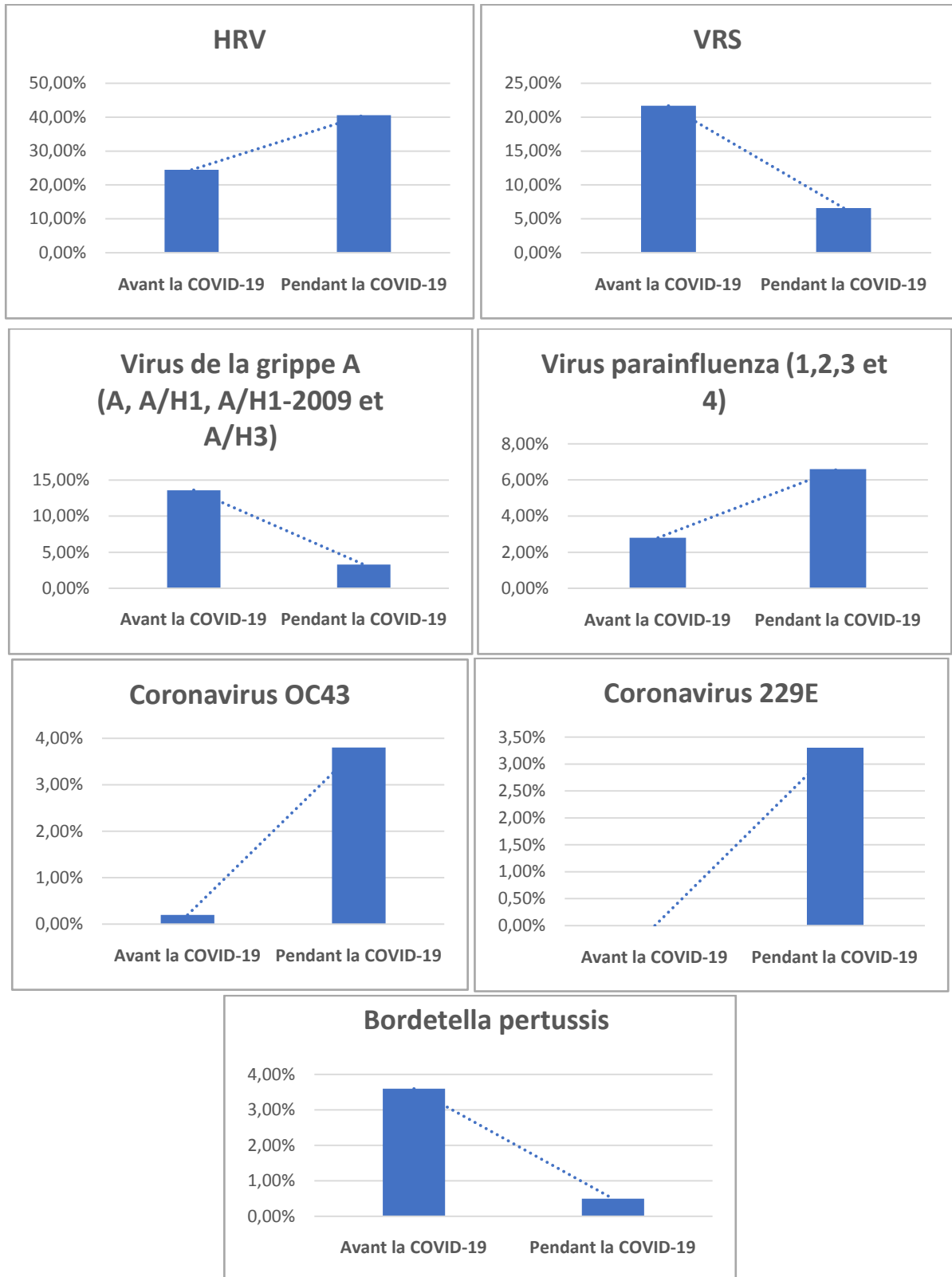
Les prévalences du Rhinovirus, le Virus PARAINFLUENZA (1,2,3 et 4), le coronavirus OC43 et le coronavirus 229E ont présenté une augmentation passant respectivement de 24,5%, 2,8%, 0,2% et 0% à 40,6%, 6,6%, 3,8% et 3,3%.

Les prévalences du VRS, Virus de la grippe A (A, A/H1-2009 et A/H3) et Bordetella pertussis ont présenté une diminution passant respectivement de 21,7%, 13,6% et 3,6% à 6,6%, 3,3% et 0,5%.

Tableau XI : Répartition des pathogènes respiratoires avant la COVID-19 et pendant la COVID-19

Germes	Avant la COVID-19 n=466 (%)	Pendant la COVID-19 n=212 (%)	Valeur de P
HRV*	114 (24,5)	86 (40,6)	<0,0001
VRS*	101 (21,7)	14 (6,6)	<0,0001
Entérovirus*	4 (0,9)	70 (33)	<0,0001
Virus de la grippe A (A, A/H1, A/H1-2009 et A/H3)*	63 (13,6)	7 (3,3)	<0,0001
Virus de la grippe B	8 (1,7)	0 (0)	0,055
Virus PARAINFLUENZA (1,2,3 et 4)*	13 (2,8)	13 (6,6)	0,03572
Métapneumovirus humain	8 (1,7)	3 (1,4)	0,773
Coronavirus HKU1	12 (2,6)	1 (0,5)	0,06
Coronavirus 229E*	0 (0)	7 (3,3)	<0,0001
Coronavirus NL63	3 (0,6)	0 (0)	0,242
Coronavirus OC43*	1 (0,2)	8 (3,8)	<0,0001
Adénovirus	6 (1,3)	5 (2,4)	0,306
Mycoplasma pneumoniae	3 (0,6)	1 (0,5)	0,786
Chlamydomphila pneumoniae	0 (0)	0(0)	-
Bordetella pertussis*	17 (3,6)	1 (0,5)	0,017

(\*: Différence statistiquement significative  $p < 0,05$ )



**Figure 32** : Comparaison des pathogènes respiratoires avant la COVID-19 et pendant la COVID-19



---

*DISCUSSION*

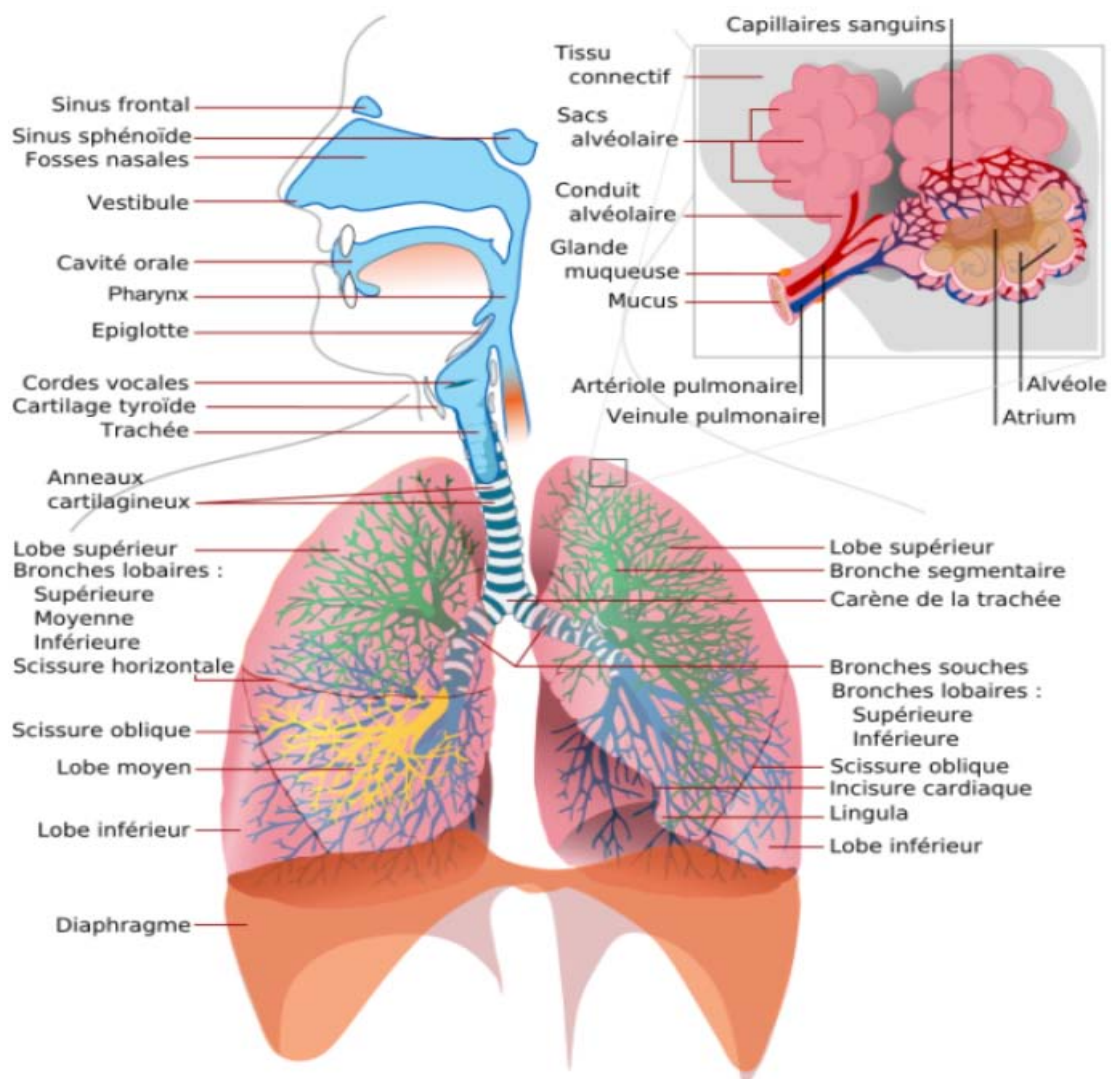


# I. Les infections respiratoires :

## 1. Généralités :

Les infections respiratoires se déclinent, en fonction de leur localisation au niveau de l'arbre respiratoire, en infections hautes ou basses :

- ✓ Les infections hautes sont localisées entre la cavité nasale ou buccale et la trachée
- ✓ Les infections basses sont définies par une atteinte infectieuse sous-glottique.



**Figure 33 : Vue générale du système respiratoire(13)**

Les voies respiratoires supérieures sont naturellement colonisées par une flore commensale diverse et variée alors que les voies respiratoires basses sont normalement stériles.

Sous le terme d'infection respiratoire haute, quatre situations cliniques distinctes sont regroupées :

- La rhinopharyngite ;
- L'otite moyenne aiguë ;
- La sinusite aiguë ;
- L'angine aiguë.

Les infections respiratoires basses constituent un groupe hétérogène de pathologies dans lequel on retrouve : les syndromes grippaux avec signes respiratoires, la bronchite aiguë, l'exacerbation aiguë de bronchite chronique (EA-BPCO), la pneumonie et la bronchiolite du nourrisson (14). Leur prise en charge est différente et doit tenir compte du terrain sous-jacent.

Les infections respiratoires basses représentent une des principales cause de décès à travers le monde (15-17). La pneumopathie est la forme la plus grave des infections respiratoires basses. De ce fait, elles représentent une cause fréquente de mortalité (18,19). Aux États-Unis, elle représente la première cause de mortalité d'origine infectieuse avec environ 450 décès par an et la sixième cause de mortalité globale (15,20-22). En France la pneumonie communautaire représente la première cause de mortalité d'origine infectieuse et la cinquième cause de mortalité globale (23).

Au Maroc, les infections respiratoires représentent la deuxième cause de consultation ambulatoire chez les enfants de moins de 5 ans (24), ainsi qu'une cause importante de mortalité surtout chez l'enfant âgé de moins de 5 ans (25).

### **1.1. La bronchite aiguë :**

La bronchite aiguë est une infection très fréquente, le plus souvent de nature virale, survenant en contexte épidémique (26). La symptomatologie est souvent précédée de manifestations respiratoires hautes à type de rhinorrhée claire. Elle associe fréquemment des douleurs thoraciques à type de brûlures rétro-sternales et une toux, initialement sèche, puis

grasse et productive en quelques jours (27). L'auscultation pulmonaire peut être normale ou retrouvée des râles bronchiques, la fièvre dépasse rarement 39 °C.

Le diagnostic est avant tout clinique. Aucun examen complémentaire n'est indiqué en première intention ; la radiographie thoracique est indiquée devant les situations de doute diagnostique. L'évolution habituelle non compliquée, se fait en une dizaine de jours vers la guérison sans séquelles. L'expectoration, claire au début, peut devenir purulente, ce qui ne témoigne pas nécessairement d'une surinfection bactérienne. Les complications sont rares. La surinfection bactérienne est évoquée devant l'association d'une expectoration purulente et de la persistance de la fièvre au-delà de 3 jours ; cette évolution requiert une ré-évaluation clinique. Une toux durable est une autre complication qui témoigne d'une hyperréactivité bronchique faisant suite à la destruction de l'épithélium bronchique. Elle doit aussi faire évoquer la possibilité d'une coqueluche (14).

## **1.2. Pneumopathie aigue :**

### **a. Généralités :**

La pneumopathie aiguë est une infection respiratoire basse du parenchyme pulmonaire et d'évolution aiguë.

Le terme « pneumopathie » est le terme désignant l'ensemble des affections pulmonaires. On retiendra le terme « pneumonie » qui correspond aux pneumopathies d'origine infectieuse.

On parle de pneumopathie aiguë « communautaire » (PAC) lorsqu'elle est acquise en dehors de l'hôpital ou avant la 48ème heure suivant l'admission en milieu hospitalier (28). La pneumopathie « nosocomiale » est acquise après un séjour hospitalier supérieur à 48 heures.

Le diagnostic de pneumonie est parfois difficile, notamment dans les formes atypiques de la maladie : manque de spécificité des symptômes, inconstance de la toux, limites de l'examen clinique. Le diagnostic s'appuie ainsi sur un faisceau d'arguments à la fois cliniques et radiologiques.

Cependant, aucun signe n'est pathognomonique d'un agent infectieux particulier. Seule la confirmation biologique permettra d'affirmer le caractère infectieux de la maladie.

On dénombre 3 formes anatomoclinique de pneumonie : la pneumonie franche lobaire aiguë (PFLA) forme typique de la pneumonie, la bronchopneumonie et enfin la pneumonie interstitielle diffuse ou atypique. Les pneumonies d'inhalation sont considérées comme une entité à part (29).

**Tableau XII: les différents aspects cliniques et radiologiques de la pneumonie (30)**

<i>Type de pneumonie</i>	<i>Aspect clinique</i>	<i>Aspect radiologique</i>	<i>Agent pathogène suspecté</i>
<i>Pneumonie franche lobaire aiguë</i>	Installation brutale Fièvre, frissons, malaise, dyspnée, douleur thoracique latéralisée, toux sèche, râles crépitants, tachycardie	Opacité dense et homogène, systématisée à un lobe	Pneumocoque Autres bactéries
<i>Bronchopneumonie</i>	Installation rapide Fièvre, signes généraux intenses, expectoration importante, encombrement, dyspnée, râles crépitants...	Foyers multiples (dissémination d'opacités alvéolaires non systématisées)	Virus et Bactéries Sur terrains fragilisés
<i>Pneumonie atypique</i>	Installation progressive Examen clinique pauvre Signes fonctionnels riches (toux, douleurs thoraciques, céphalées, myalgies)	Infiltrats peu denses non systématisés, mal limités, uni ou bilatéraux Ou signes plus étendus, sous forme d'opacités réticulaires et micronodulaires bilatérales	Virus Bactéries atypiques*

Bactéries atypiques\* : *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Coxiellaburnetti*

**b. Diagnostic microbiologique :**

La documentation bactériologique est un élément majeur de la prise en charge des pneumonies communautaires. Si les examens fondamentaux sont représentés par les ECBC et les hémocultures, les autres examens doivent être habilement guidés par la symptomatologie, la radiologie et la gravité du tableau clinique (14,28).

- ✓ Examen cyto-bactériologique des crachats (ECBC) : Il doit être pratiqué avant toute antibiothérapie. Son interprétation peut s'avérer difficile en cas de contamination du prélèvement par la flore commensale oro-pharyngée.

- ✓ Les lavages broncho-alvéolaires (LBA) et les prélèvements distaux protégés (PDP), prélèvements invasifs, sont moins sujets à une contamination de la flore buccale.
- ✓ Hémocultures : 2 trains sont prélevés au moment du pic fébrile avant l'instauration du traitement antibiotique. L'examen est peu sensible mais très spécifique en cas de positivité.
- ✓ Sérologies : La réalisation des sérologies permet un diagnostic rétrospectif, notamment pour les germes intracellulaires.
- ✓ Biologie moléculaire : Elle permet la détection de pathogènes présents en faible quantité non détectables par les techniques précédentes.

**c. Prise en charge :**

*c.1. Orientation des patients :*

Les modalités de prise en charge des patients reposent sur la recherche et l'analyse des signes de gravité, des facteurs de risque de mortalité et des conditions socio-économiques.

Plusieurs scores ont été mis au point ces dernières années dont le score de Fine ou PSI (Pneumonia Severity Index), le CRB-65, le CURB-65... Le score utilisé dans le cadre des recommandations est le CRB-65. Il représente l'outil le plus facile à utiliser en médecine de ville afin d'évaluer les patients nécessitant une hospitalisation. Ses items sont détaillés dans le tableau XII.

**Tableau XIII : Score CRB-65**

<b>C</b>	<b>Confusion</b>
<b>R</b>	Fréquence respiratoire : >30/min
<b>B</b>	Pression artérielle : Systolique <90mmhg Diastolique <60mmhg
<b>65</b>	Age >65 ans*

\*l'âge physiologique, plus que l'âge physique, est à prendre en considération

Si 0 critère : traitement ambulatoire possible ; ≥ 1 critère : évaluation à l'hôpital

*c.2. Traitement :*

Le traitement antibiotique est instauré dès que le diagnostic est posé, idéalement dans les 4 heures, sans attente des résultats microbiologiques. Il doit prendre en compte les bactéries les plus souvent mises en cause et/ou responsables d'une mortalité élevée, le profil de résistance de certains pneumocoques (pénicillines, macrolides) et les facteurs de risque du patient. Une ré-évaluation du traitement est réalisée au bout de 48 à 72 heures d'antibiothérapie (28).

**Tableau XIV : Stratégie thérapeutique des pneumonies infectieuses (28)**

Situation	Première intention	Echec à 48 heures de traitement
Sujet présumé sain sans facteurs de risque associé		
Suspicion forte de pneumocoque	Amoxicilline	Macrolides ou lévofloxacine* ou pristinamycine ou télithromycine Hospitalisation en cas de 2ème échec
Doute entre pneumocoque et bactéries atypiques	Amoxicilline	Lévofloxacine* ou pristinamycine ou télithromycine Hospitalisation en cas de 2ème échec
Suspicion forte de bactéries atypiques	Macrolides	Amoxicilline ou lévofloxacine* ou pristinamycine ou télithromycine Hospitalisation en cas de 2ème échec
Sujet âgé et/ou avec comorbidités sans signes de gravité	Amoxicilline/acide clavulanique ou lévofloxacine* ou ceftriaxone	Hospitalisation
Sujet avec co-morbidités présentant une forme grave	C3G + macrolide IV ou lévofloxacine*	-
Si facteur de risque de Pseudomonas : bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à P. aeruginosa	Pipéracilline/tazobactam ou céfépime ou carbapénème + aminoside + macrolide iv ou lévofloxacine*	-

\*Ne doit pas être prescrite si le malade a reçu une fluoroquinolone dans les 3 mois précédents quelle qu'en soit l'indication

## 2. Agents pathogènes :

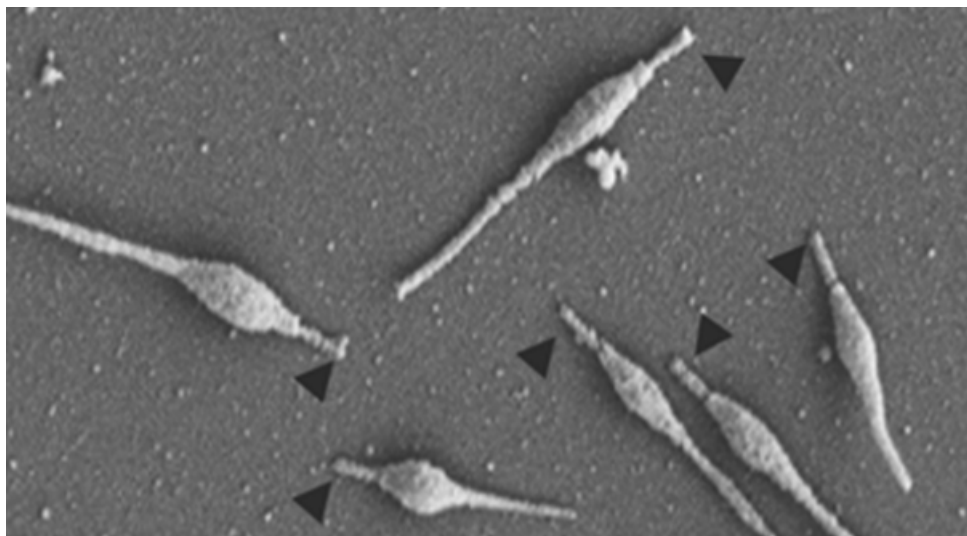
### 2.1. Bactéries atypiques :

#### a. Mycoplasme pneumoniae :

##### *a.1. Généralités :*

Les mycoplasmes appartiennent à la classe des Mollicutes (de mollis cutis : peau molle). Ils sont dépourvus de paroi, d'où un aspect polymorphe et une insensibilité totale aux bêta-lactamines. Ce sont les plus petits procaryotes capables de réplication autonome.

Dix-huit espèces ont été décrites chez l'homme, 14 appartenant au genre *Mycoplasma*, deux au genre *Ureaplasma* et deux au genre *Acholeplasma*. Certaines espèces sont toujours commensales et colonisent muqueuses respiratoires et génitales, d'autres sont responsables de différents types d'infections. Parmi les espèces respiratoires, seul *M. pneumoniae* a un pouvoir pathogène certain chez l'homme (31).



**Figure 34 :** *M. pneumoniae* observé en microscopie électronique (32)

Les flèches noires montrent le « tip », extrémité effilée responsable de l'attachement.

*a.2. Epidémiologie :*

La période d'incubation est d'une à trois semaines. *M. pneumoniae* affecte essentiellement les enfants et les adultes jeunes mais peut toucher toutes les tranches d'âge.

Les infections chez les sujets âgés sont volontiers plus sévères. *M. pneumoniae* provoque des infections respiratoires se manifestant à l'état endémique, avec de petites poussées épidémiques tous les quatre à sept ans. Ces infections sont relativement peu contagieuses, et atteignent souvent des communautés fermées, familles, écoles, navires, armées. Le caractère cyclique des épidémies est favorisé par la perte de l'immunité au cours du temps après une infection et l'existence de génotypes différents de *M. pneumoniae* circulant dans la population (33,34).

*M. pneumoniae* est responsable d'environ 30% des pneumonies communautaires chez l'enfant, taux atteignant plus de 50% chez l'enfant de 5 à 15 ans. C'est le deuxième agent bactérien, après le pneumocoque, responsable de pneumonies communautaires. Il arrive même en première position dans les pneumonies communautaires de l'enfant nécessitant une hospitalisation. Les co-infections avec d'autres agents bactériens ou viral sont fréquentes, notamment chez l'enfant où elles peuvent atteindre 65% des cas (32,35).

*a.3. Transmission :*

*M. pneumoniae* est transmis par voie respiratoire via de fines gouttelettes lors de contacts interhumains rapprochés.

*a.4. Diagnostic microbiologique :*

• **Examen direct :**

L'examen direct n'est pas réalisé car *M. pneumoniae* n'est pas visible après coloration de Gram en raison de l'absence de paroi.

• **Culture :**

La culture de *M. pneumoniae* est fastidieuse et n'est pratiquée que dans des laboratoires spécialisés. Les milieux de culture utilisés sont complexes, renfermant du sérum (20 %) et de l'extrait de levure (35).

• **Diagnostic moléculaire :**

Les techniques de PCR donnent d'excellents résultats pour *M. pneumoniae* tant sur le plan de la sensibilité que de la spécificité et ont fait passer au second plan la culture (36).

Il existe plusieurs trousse commercialisées de PCR monoplex ou multiplex détectant, par exemple, *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et des virus respiratoires.

• **Diagnostic indirect :**

Les sérologies sont les méthodes les plus utilisées en pratique mais ne permettent qu'un diagnostic a posteriori. La présence d'agglutinines froides n'est ni constante, ni spécifique.

*a.5. Traitement et prophylaxie :*

Le traitement des infections à *M. pneumoniae* repose en premier lieu sur l'administration de macrolides, utilisables quel que soit l'âge du patient, tels que la roxithromycine, l'azithromycine ou la clarithromycine. La durée du traitement varie entre 5 et 15 jours selon la molécule utilisée, les durées les plus courtes concernant les traitements à base d'azithromycine. En cas de résistance aux macrolides, les tétracyclines peuvent être utilisées dès 8 ans et les fluoroquinolones chez l'adulte à partir de 15 ans. En cas d'infection à *M. pneumoniae* résistant aux macrolides chez un enfant de moins de 8 ans, les fluoroquinolones sont habituellement utilisées malgré les contre-indications (34).

Différents types de vaccins ont été testés vis-à-vis de *M. pneumoniae*. Aucun n'est à ce jour disponible. Les plus prometteurs seraient probablement constitués de fractions antigéniques purifiées contenant la protéine P1 (34).

**b. Chlamydia pneumoniae :**

*b.1. Généralités :*

Chlamydia pneumoniae est une bactérie de la famille des Chlamydiaceae ordre des Chlamydiales, à parasitisme intracellulaire obligatoire. Cette famille comprend deux genres bactériens : Chlamydia, groupe trachomatis et Chlamydia, groupe psittaci.

Chlamydia pneumoniae est un agent pathogène extrêmement répandu puisqu'on le retrouve chez la quasi-totalité de la population humaine, son seul réservoir naturel.

*b.2. Epidémiologie :*

La séroprévalence de C. pneumoniae est importante dans la population, sauf chez les enfants en âge préscolaire, chez qui elle est pratiquement nulle. Elle est de 10 % chez les 5 à 10 ans, 30 à 40 % à l'adolescence et 80 % chez les personnes âgées. Chez les adultes, près de la moitié des patients sont séropositifs (37,38).

*b.3. Transmission :*

Chlamydia pneumoniae est responsable d'une atteinte respiratoire haute ou basse de transmission strictement interhumaine, par voie respiratoire (gouttelettes en suspension) (39).

*b.4. Diagnostic microbiologique :*

• **Sérologie :**

Le diagnostic sérologique de C. pneumoniae est indiqué en cas de suspicion de pneumonie interstitielle atypique.

En pratique, le diagnostic sérologique repose sur l'observation d'une ascension du titre des IgG spécifiques sur 2 sérums prélevés à 3 semaines d'intervalle minimum, accompagnée (primo-infection) ou non (réinfection) d'IgM (40).

• **Biologie moléculaire :**

Comme pour *M. pneumoniae*, les techniques de PCR donnent d'excellents résultats pour la détection de *Chlamydia pneumoniae*, notamment la PCR multiplex (41).

*b.5. Traitement et prophylaxie :*

Les *Chlamydia pneumoniae* sont responsables de pneumonie atypique, leur traitement repose donc sur l'utilisation de macrolides, de fluoroquinolones ou de cyclines pour une durée de 10 à 15 jours (42).

**c. *Bordetella pertussis :***

*c.1. Généralités :*

Le genre *Bordetella* regroupe des bacilles à Gram négatif aérobies stricts et est composé de 9 espèces différentes. Les principales espèces en clinique humaine sont *B. pertussis* qui est l'agent responsable de la coqueluche et dont le réservoir est exclusivement humain mais aussi *B. parapertussis* qui est proche de *B. pertussis* mais ne secrète pas de toxine de pertussis. *B. parapertussis* peut être responsable d'un syndrome coquelucheux, qui est le plus souvent moins sévère (43-45).

*Bordetella pertussis* est l'agent pathogène strictement humain responsable de la coqueluche. Cette infection bactérienne, l'une des plus contagieuses, se caractérise par une toux paroxystique asphyxiante (chant du coq) potentiellement mortelle chez le jeune nourrisson (1% de létalité) et qui est principalement due à la toxine de pertussis (43). L'évolution de la maladie chez le jeune nourrisson non ou incomplètement vacciné est résumé sur la figure 35 (46) :

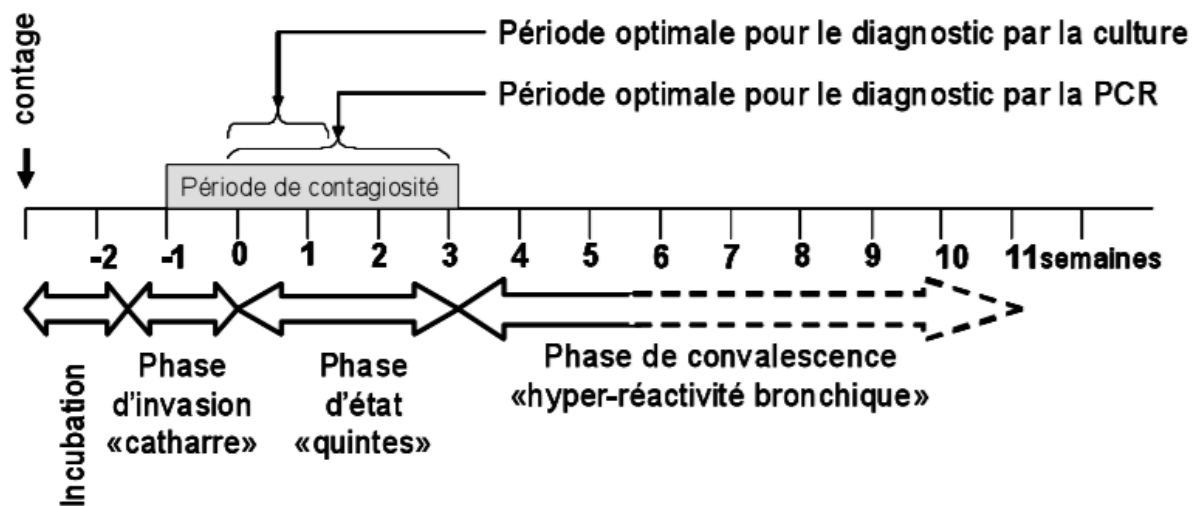


Figure35 : Les différentes phases de la coqueluche

### c.2. *Epidémiologie :*

L'association du vaccin coquelucheux aux autres vaccins diphtérie, tétanos et poliomyélite a permis de considérablement réduire la morbi-mortalité liées à la coqueluche. Toutefois malgré une couverture vaccinale très élevée la bactérie a continué de circuler et de toucher les sujets les plus fragiles (<3 mois), ne bénéficiant ni d'une protection vaccinale ni d'une immunité d'origine maternelle (47).

L'incidence de la coqueluche chez les nourrissons de moins de 3 mois était de 179 pour 100 000 nourrissons entre 2008 et 2012 et 145/100 000 chez les adultes. Si la coqueluche se manifeste le plus souvent sous la forme de cas sporadiques, elle peut prendre la forme de foyers de cas groupés (48,49).

### c.3. *Transmission :*

Il a été montré que la transmission se fait très souvent via les parents qui, vaccinés durant l'enfance, ne sont plus protégés à l'âge adulte et peuvent ainsi transmettre la bactérie à leur enfant.

*c.4. Diagnostic microbiologique :*

La culture est délicate en raison de la fragilité et des exigences nutritives de *B. pertussis*. Sa sensibilité n'excède pas 60 % durant la première semaine de toux. Elle n'est pas réalisée par tous les laboratoires mais reste le « gold standard » en termes de spécificité (44).

La PCR est la méthode de choix du diagnostic de la coqueluche. La détection de *B. pertussis* est basée sur l'amplification de la séquence d'insertion IS481. Celle-ci n'a pas une spécificité absolue, pouvant croiser avec d'autres espèces de bordetelles. Sa sensibilité est de 90 % durant la première semaine de quinte et reste élevée durant les 3 premières semaines ; au-delà de cette période, la PCR ne doit pas être prescrite (44,48).

*c.5. Traitement et prophylaxie :*

Le traitement antibiotique de la coqueluche repose sur la prescription de macrolides de nouvelle génération tels que la clarithromycine (7 jours) ou l'azythromycine (3 jours). La seule alternative aux macrolides est le cotrimoxazole (14 jours) (48).

La prophylaxie est basée sur le vaccin de la coqueluche associé aux vaccins diphtérie, tétanos et poliomyélite.

**2.2. Les virus :**

**a. Généralités :**

De nombreux syndromes cliniques peuvent être la conséquence d'une infection par un virus respiratoire tel que le rhume, la laryngite, la trachéite, la bronchite, la bronchiolite, la pneumonie et la grippe.

Chaque syndrome clinique respiratoire viral est en général caractéristique d'un groupe de virus respiratoire comme l'indique le tableau XV.

**Tableau XV : syndrome clinique et virus respiratoire suspecté**

Syndrome clinique	Virus les plus fréquents	Autre virus incriminés
Rhinite	Rhinovirus, Coronavirus	Influenzavirus, VRS, Adénovirus, Entérovirus, Métapneumovirus
Angine	Coxsackievirus et HSV-EBV	Autres entérovirus
Rhino-pharyngite	Adénovirus (surtout si Adénopathie ou conjonctivite associées) Influenzavirus	VRS, PIV, Entérovirus, Métapneumovirus
Laryngite-trachéite	Virus Parainfluenza 1 et 2	Influenzavirus, VRS et Adénovirus
Bronchite aigu	RHINOVIRUS, VRS et Parainfluenzavirus	Influenzavirus, VRS, virus Parainfluenza, Adénovirus, Coronavirus et Métapneumovirus
Bronchiolite	VRS, Métapneumovirus et Parainfluenzavirus 3	Influenzavirus, Adénovirus, Rhinovirus, Coronavirus et Entérovirus.
Pneumonie	VRS, Influenzavirus et Adénovirus	Parainfluenzavirus, Rhinovirus, Entérovirus et Métapneumovirus
Grippe	V. Influenza	Entérovirus

Cependant il n'existe pas de spécificité étiologique, plusieurs virus peuvent être responsables du même syndrome clinique d'où l'intérêt du diagnostic microbiologique.

#### **b. Epidémiologie générale :**

La source principale des virus respiratoires est l'enfant.

La primo-infection survient généralement dès la petite enfance, les réinfections sont possibles et fréquentes au cours de l'enfance et à l'âge adulte. L'immunité vis-à-vis de ces virus est très variable et peut être grossièrement subdivisée en 3 catégories :

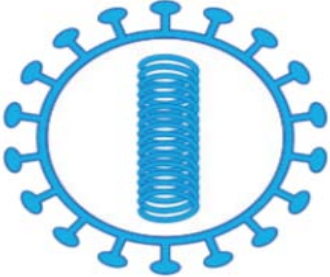
- ✓Immunité non définitive (variations antigéniques : Influenzavirus, Rhinovirus.)
- ✓Immunité requiert plusieurs contaminations successives : VRS, Virus Parainfluenza
- ✓Immunité contre le sérotype infectant

**c. Les coronavirus :**

**c.1. Généralités :**

Les coronavirus (CoV) infectent aussi bien les humains que de nombreuses espèces animales. Les premiers CoV ont été décrits chez les animaux : description de CoV chez le poulet en 1937 (anciennement appelée IBV « infectious bronchitis virus », maintenant avian coronavirus) et chez le porc en 1946 (anciennement TGEV « transmissible gastro-enteritis virus », maintenant alphacoronavirus 1). Les CoV ont reçu l'appellation « Coronavirus » en 1971 dans le premier rapport de l'ICTV en 1971.

**Tableau XVI : Classification des coronavirus humains (50)**

Coronavirus humain	
Ordre : Nidovirales	
Famille : Coronaviridae	
Sous-famille : Coronavirinae	
Genre : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alphacoronavirus : HCoV-229E et HCoV-NL63</li> <li>• Betacoronavirus : <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Clade A : HCoV-OC43 et HCoV-KHU1</li> <li>➢ Clade B : SARS-COV</li> <li>➢ Clade C : MERS-COV</li> </ul> </li> </ul>	
Génome : ARN monocaténaire linéaire de polarité positive, 27 à 32 kb	Taille : 80 à 200nm

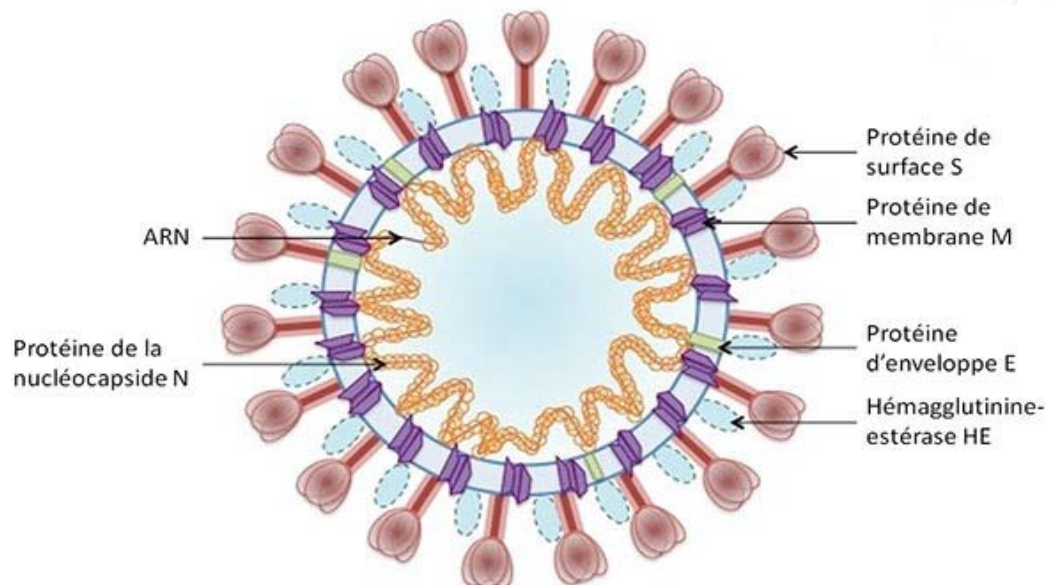
Chez l'humain, les 1ers CoV ont été isolés en culture cellulaire dans les années 1960 à partir de sécrétions respiratoires d'individu présentant une infection respiratoire aiguë. Parmi les premiers isolats de coronavirus humain (les souches 229E, B814, OC43, OC48, 692) seuls 2 d'entre eux (229E et OC43) ont été adaptés à des cultures cellulaires adhérentes et ont constitué, pendant plus de 40 ans, les 2 seules souches prototypes des HCoV (51,52). De 1967 à 2004, les HCoV ont été négligés en médecine humaine et n'étaient pas recherchés dans les laboratoires de diagnostic virologique.

Un regain d'intérêt pour ces virus, suite à l'identification en Mars 2003 du coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère comme agent responsable de la 1ère pandémie infectieuse du 21ème siècle, a permis l'identification de nouvelles souches, notamment le CoV-NL63 et CoV-HKU1, respectivement aux Pays-Bas en 2004 et Hong Kong en 2005 (53,54).

Ces virus sont caractérisés par un tropisme essentiellement respiratoire et entérique. On dénombre actuellement 6 coronavirus capables d'infecter l'humain. Quatre sont ubiquitaires et responsables d'infections respiratoires hautes et basses, généralement peu sévères chez l'individu immunocompétent, ce sont les HCoV dits « classiques » : HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 et HCoV-HKU1. Deux sont très pathogènes et ont émergé récemment, en 2003 et 2012 : SARS-CoV et MERS-CoV (55-57).

A partir de 2003, le monde scientifique a connu une augmentation drastique du nombre de publications et des connaissances sur ces virus jusqu'alors peu étudiés en médecine humaine. Ainsi, par exemple, le nombre de génomes complets de HCoV disponibles sur GenBank (banque internationale de données génétiques), était passé de 4 en 2003 à de 1028 en 2017 (dont 73% de génomes complets des HCoV émergents, SARS-CoV et MERS-CoV).

Les coronavirus sont aussi caractérisés par une structure particulière. Les protéines S forment une large couronne à la surface du virus. Les protéine HE, exclusive des Betacoronavirus de clade A, forment une 2<sup>de</sup> couronne plus petite. Les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe. Les protéines N constituent la nucléocapside et sont étroitement liées à l'ARN génomique (40).



**Figure 36:** Représentation schématique d'un Betacoronavirus de clade A (58)

*c.2. Épidémiologie :*

Les coronavirus classiques : NL63, OC43, 226E et HKU.

Les HCoV ont une circulation bien établie dans la population humaine, ils sont ubiquitaires (même s'il existe très peu de données pour le continent africain et les zones tempérées de l'hémisphère Sud).

Dans les régions tempérées de l'hémisphère Nord, ils circulent sous forme d'épidémies automno-hivernales. Les données épidémiologiques les plus anciennes ont montré que les HCoV circulaient largement dans la population générale, où ils seraient, avec les Rhinovirus, responsables de la majorité des infections respiratoires aiguës hautes à type de rhinite (rhume commun ou « common cold »). Ces données ont été collectées lors des grandes études prospectives Tecumseh par Monto et coll. dans les années 1970 qui utilisaient des techniques sérologiques (59). A l'heure actuelle, les données publiées concernent essentiellement des échantillons prélevés en milieu hospitalier, et analysés par des techniques directes de détection moléculaire. Dans ce contexte, les HCoV classiques représentent globalement 5% à 10% des détections virales respiratoires, avec une prédominance des HCoV-NL63 et HCoV-OC43. Les études de séroprévalence montrent un contact précoce, dans les 3 premières années de vie, avec ces virus. Comme pour la plupart des infections respiratoires virales, les réinfections sont fréquentes tout au long de la vie (59-61).

Les coronavirus émergents (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 et MERS-CoV) :

Le SARS-CoV-1 : Son émergence est survenue dans le sud de la Chine, fin 2002. L'épidémie a été divisée rétrospectivement en 3 phases : une phase précoce de novembre 2002 à janvier 2003, où ont été décrits 11 cas indépendants de pneumopathies graves dans la région de Canton ; une phase intermédiaire de janvier à février 2003 où ont été décrites plusieurs épidémies nosocomiales en milieu de soins avec la mise en évidence de « super propagateurs » (individus infectés à l'origine de plusieurs chaînes de transmission) ; et enfin une phase tardive de février à juillet 2003, phase qui a débuté le 11 février 2003 par un épisode très documenté de « super propagation » à l'hôtel Métropole de Hong Kong où un patient a été à l'origine de la diffusion du virus à Hong Kong, Singapour, au Vietnam et à Toronto (62,63).

Le  $R_0$  (index de reproduction de base) du SARS-CoV-1 était compris entre 2 et 3, ce qui a permis une adaptation rapide de ce virus jusqu'alors inconnu, et constituant avec les coronavirus de chauves-souris (58,64).

Cette pandémie de SARS-CoV-1 a été la première à bénéficier de la mise en place d'un réseau numérique international de 13 laboratoires experts ayant permis une meilleure diffusion des données scientifiques en vue de la mise en place de la politique sanitaire.

Aujourd'hui, sa circulation a été interrompue en partie grâce aux mesures de santé publique prises au niveau international. L'épidémie a été associée à un coût humain et économique important, et a eu un fort impact social.

Le MERS-CoV : Entre avril 2012 et août 2018, 2229 cas d'infections par le MERS-CoV confirmées au laboratoire ont été déclarés, dont 83% survenus en Arabie Saoudite. Parmi ces 2 229 cas, 46% correspondent à des formes sévères, 21% à des cas a- ou paucisymptomatiques, et 18,6% à des cas touchant le personnel soignant. Le virus a été détecté au total dans 27 pays, notamment en Corée du Sud où le virus a été introduit en août 2015 et a été responsable d'une épidémie nosocomiale touchant 136 personnes et ayant conduit à 39 décès. L'infection par le MERS-CoV, comme celle causée par le SARS-CoV-1, est une infection de l'adulte : la médiane d'âge des cas rapportés est de 54 ans, contre 40 ans pour le SARS-CoV-1. Le nombre de MERS-CoV détectés chez les enfants est très faible, de l'ordre de 2%, contre 5% à 7% pour le SARS-CoV. Depuis son émergence en 2012, le modèle épidémiologique proposé reste inchangé : le MERS CoV est un virus zoonotique, avec des introductions répétées dans la population humaine via des contacts directs ou indirects avec des dromadaires infectés de la péninsule arabique. La transmission interhumaine est très limitée, avec un  $R_0 < 1$  en population générale (57,65).

Le SARS-COV-2 : En décembre 2019, plusieurs patients de Wuhan, en République populaire de Chine, ont développé une pneumonie et une insuffisance respiratoire rappelant l'épidémie de SARS en 2003. Début janvier 2020, un nouveau virus a été identifié à partir d'échantillons de liquide de lavage broncho-alvéolaire et s'est révélé être un bêtacoronavirus nommé SARS-Cov-2 (66). Le virus s'est propagé aux quatre coins du monde. La maladie associée au SARS-CoV-2 a été nommée COVID-19.

Le virus SARS-CoV-2 est très contagieux, avec un index de reproduction de base  $R$  d'environ 2,5 (66,67).

L'épidémie de COVID-19 a commencé à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, et s'est propagée en 30 jours à partir de cette province au reste de la Chine continentale, aux pays voisins (en particulier, la Corée du Sud, Hong Kong et Singapour) puis à l'ouest, en Iran, en Europe et dans le continent américain. Les premiers grands foyers sont apparus dans des régions aux hivers froids (Wuhan, Iran, Italie du Nord, région Alsace en France).

La communication quotidienne par les autorités de santé des personnes nouvellement diagnostiquées infectées par le SARS-CoV-2 est devenue un rituel dans la plupart des pays. Ces chiffres sont en effet un indicateur de l'évolution d'une épidémie nationale et des effets des mesures de confinement.

Cependant, ces données ne reflètent pas le nombre réel d'infections. Pour connaître les réelles incidence et prévalence, il faudrait tester l'ensemble de la population, ce qui n'est bien sûr pas envisageable. Les meilleures estimations ne peuvent être faites que par modélisation mathématique. Étonnamment, les premiers modèles précis de l'épidémie européenne ont révélé que les cas de COVID-19 signalés ne représentent qu'une fraction des personnes réellement infectées. Un modèle basé sur les décès observés dans 11 pays européens a suggéré que les vraies infections étaient beaucoup plus élevées que le nombre de cas signalés (68).

### *c.3. Transmission :*

La transmission interhumaine se fait essentiellement de façon directe, par voie respiratoire, via les gouttelettes respiratoires émises lors de la respiration et/ou de la toux, et de façon indirecte via les aérosols. La transmission indirecte manuportée ou via du matériel contaminé est également possible, notamment en milieu de soins. Le maintien de l'infectiosité des CoV dans le milieu extérieur est largement dépendant des conditions environnementales (température, hygrométrie, pH, environnement protéique ...). Il est classiquement de l'ordre de quelques heures, mais peut atteindre quelques jours (58).

*c.4. Diagnostic microbiologique :*

Le diagnostic des infections respiratoires aiguës par les HCoV classiques (souches 229E, NL63, OC43 et HKU1) est un diagnostic direct réalisé par des méthodes de détection moléculaire utilisant des techniques variées d'amplification génique et de détection des produits amplifiés (RT-PCR en temps réel, PCR nichée ...). Il existe de nombreuses trousse commerciales disponibles. A l'heure actuelle, les techniques moléculaires multiplex permettant la détection rapide et simultanée de plusieurs cibles virales sont très utilisées pour le diagnostic syndromique. Elles permettent la détection de 15 à 20 cibles virales correspondant aux principaux virus responsables d'infections respiratoires, cet ensemble est appelé « panel respiratoire » (58).

Pour les HCoV émergents, les techniques de biologie moléculaire sont utilisées et concernent essentiellement des RT-PCR en temps réel. La réalisation de ces tests, développés le plus souvent « à façon » par les CNR, nécessitent un agrément pour le laboratoire exécutant. Il s'agit le plus souvent de laboratoires hospitaliers ayant la capacité de travailler en milieu de sécurité biologique de niveau 3 (virus émergent classé agent à risque de type 3 lors de l'émergence).

Les techniques conventionnelles de détection directe telles que l'isolement du virus en culture cellulaire ou la détection des antigènes viraux par immunofluorescence ne sont pas utilisées en pratique courante, mais seulement dans le cadre d'études épidémiologiques. Les virus émergents, SARS-CoV et MERS-CoV, sont inscrits sur la liste des MOT (micro-organismes et toxines hautement pathogènes) et leur détention, utilisation, cession, transport, importation ou exportation, sous forme complète (forme infectieuse) ou partielles (matériel génétique d'une taille supérieure à 500 nucléotides) nécessitent obligatoirement des autorisations délivrées par l'ANSM (58,67).

*c.5. Traitement et prophylaxie :*

Malgré des efforts importants et une recherche active, aucune molécule antivirale et aucun vaccin ne sont encore disponibles pour lutter contre les HCoV classiques.

Le traitement est actuellement uniquement symptomatique et requiert souvent l'hospitalisation en unité de soins intensifs.

La prévention et le contrôle des transmissions secondaires (isolement, respect des règles d'hygiène, détection moléculaire répétées du virus) sont primordiaux pour éviter la diffusion de l'infection en milieu de soins.

Une campagne de vaccination à l'échelle mondiale contre le SARS-CoV-2 est en cours actuellement.

#### d. Virus Influenza :

##### d.1. Généralités :

Les virus influenza appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae, famille regroupant plusieurs types notamment le A, le B et le C. La grande majorité des épidémies est due au type A et B, le type C n'est en général responsable que de quelque cas sporadique. Ces virus sont responsable d'infection respiratoire aiguë communément appelée « la grippe », affectant principalement les organes du système respiratoire supérieure, d'autre organe tel que le cœur, le cerveau et les muscles peuvent aussi être touchés (69,70).

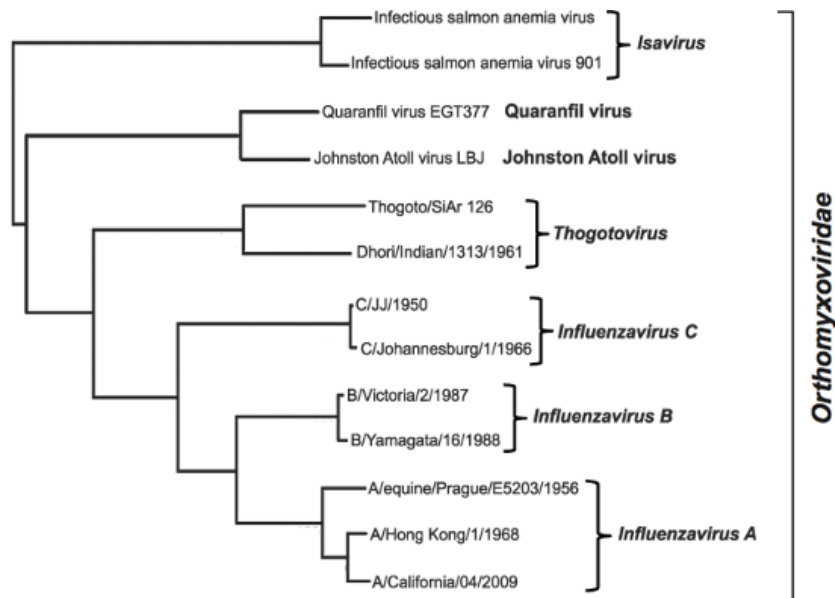
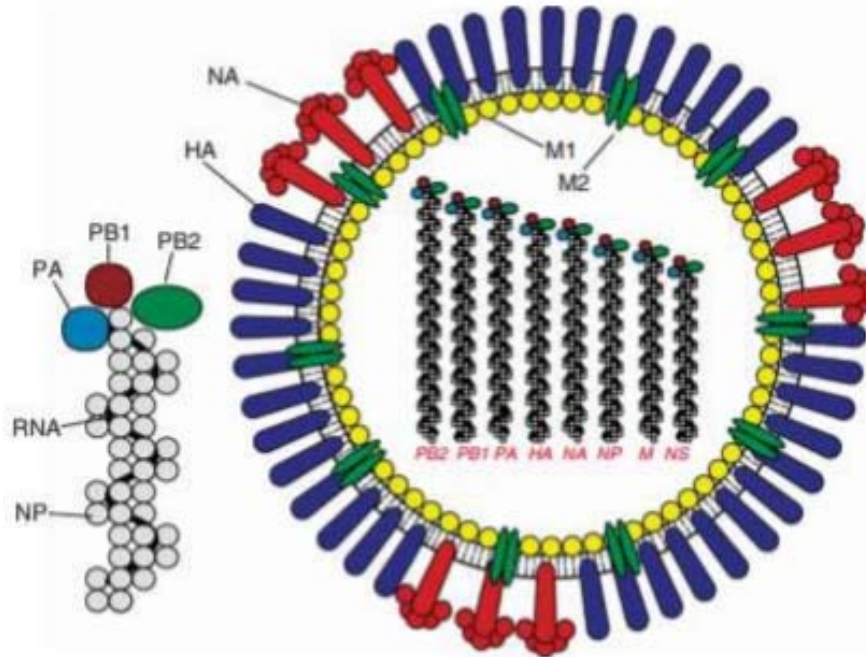


Figure 37 : Classification de la famille des Orthomyxoviridae (71)



**Figure38** : Représentation schématique du virus influenza A(72)

HA : hémagglutinine ; M : protéine de matrice ; NA : neuraminidase ; NP : nucléoprotéine ;  
NS : protéine non structurale ; PA : protéine acide ; PB : protéine basique ; RNA : acide ribonucléique

Les virus de la grippe sont des virus à ARN monocaténaire, pourvu d'une enveloppe dérivée de la membrane cytoplasmique. L'enveloppe porte deux sortes de spicules, qui sont des glycoprotéines virales : les spicules d'hémagglutinine, en abrégé HA, et des spicules de neuraminidase, en abrégé NA. Ce sont des antigènes viraux. Ces structures jouent un rôle dans la multiplication virale. L'hémagglutinine, au niveau de l'attachement du virus sur la membrane cytoplasmique des cellules à infecter et au niveau de la fusion de l'enveloppe à la membrane cytoplasmique. La neuraminidase joue un rôle au moment du détachement des bourgeons lors de la formation des nouveaux virus et d'autre part elle lyse le mucus bronchique qui a des propriétés antivirales.

La nomenclature des virus influenza se fait de la manière suivante (70):

- Type du virus (A, B ou C)
- Lieu d'isolement de la souche
- Numéro d'enregistrement de la souche

- Année d'isolement
- Sous-type viral

EX : A/ Sydney / 05 / 97 (H3N2)

#### *d.2. Epidémiologie :*

La grippe survient chaque année sous forme d'épidémie d'intensité et d'extension variable. Ce schéma épidémiologique est basé sur de multiples facteurs tels que :

- La dérive ou glissement antigéniques du virus correspondant à des variations mineures et fréquentes du génome viral au niveau des gènes de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase des virus influenza de type A, B et C. De ce fait, à l'intérieur d'un même sous-type apparaît toute une série de variants qui s'éloignent progressivement de la souche originelle (73).
- La contagiosité du virus.
- La sensibilité de la population.

Il existe peu de données complètes et accessibles sur l'épidémiologie des virus influenza. En effet, les chiffres sont difficiles à évaluer par un recueil non exhaustif des données et du fait de l'importance des formes asymptomatiques.

L'OMS estime que la grippe saisonnière serait responsable d'environ 5 millions de cas de maladies graves et de 290 000 à 650 000 décès par an.

Environ un tiers des infections respiratoires chez les enfants hospitalisés pour une infection respiratoire (33 %) sont dus au virus influenza, soit presque autant que le virus respiratoire syncytial (VRS, 33,9 %) et plus que les Rhinovirus (20,8 %) (70). En règle générale, l'épidémie associe 2 virus influenza de type A et un virus de type B, correspondants aux souches virales présentes dans le vaccin antigrippal de l'année en cours. Les infections impliquant le virus influenza A sont les plus fréquentes, dans près de 76,7 % des cas contre 23,2 % pour le virus influenza B (52).

*d.3. Transmission :*

La transmission est essentiellement respiratoire, interhumaine directe par le biais de gouttelettes respiratoires libérées par le sujet infecté lors des efforts de toux et éternuement. Toutefois, cette dernière peut aussi être manuportée par contact avec une surface contaminée.

Chez un adulte infecté sans pathologie sous-jacente, l'excrétion du virus commence 24h à 48h avant le début de la symptomatologie clinique et persiste jusqu'à 6 jours après le début des symptômes.

*d.4. Diagnostic microbiologique :*

Le diagnostic virologique des infections par les virus Influenza n'est en général pas ciblé, mais s'inscrit dans le cadre de l'approche syndromique du diagnostic d'une infection respiratoire. A l'heure actuelle, il repose pour essentiellement sur la détection du génome viral par PCR à partir de prélèvements respiratoires. La recherche d'antigènes viraux par immunofluorescence est également possible. Enfin, l'isolement en culture cellulaire est réalisable mais n'est pas indiqué pour le diagnostic de routine.

*d.5. Traitement et prophylaxie :*

Le traitement curatif est généralement symptomatique : repos, hydratation et antipyrétique. Un traitement spécifique c'est-à-dire à base de médicament antiviraux n'est indiqué que chez des patients présentant un haut risque de complications ou devant des formes grave de la maladie (74,75).

Actuellement, 4 médicaments antiviraux sont disponibles pour le traitement et la prévention de la grippe. Il est cependant important de noter que chez les individus immunocompétents, en bonne santé dont l'immunité est intacte, on observe une limitation rapide de la capacité du virus de la grippe à se multiplier ; De ce fait, le pouvoir anti-réplication des médicaments antiviraux est limité et n'a aucun effet théorique chez le sujet immunocompétent (74,75).

La prophylaxie repose principalement sur la vaccination et les mesures d'hygiène classique.

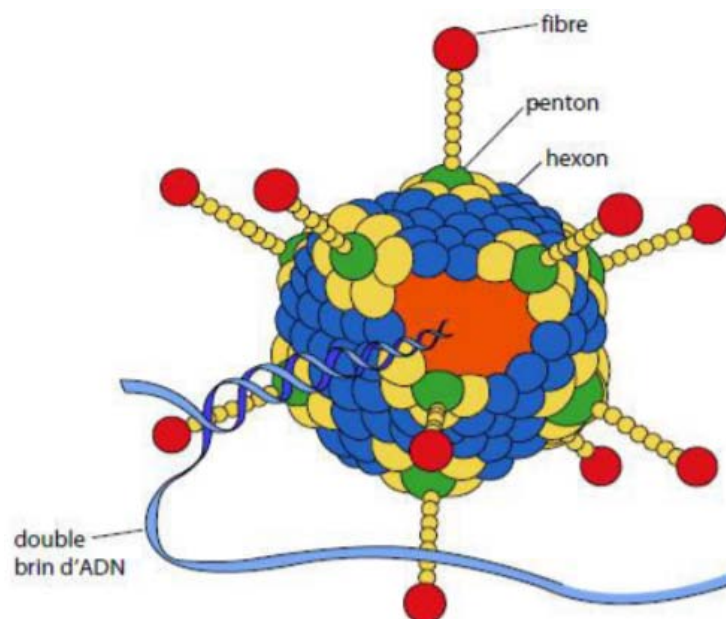
L'OMS recommande la vaccination pour les sujets à haut risque de complication ; les femmes enceintes, les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, les sujets âgés, les individus porteurs de maladies chroniques (ex : insuffisance rénale, diabétique) et les individus à haut risque d'exposition (ex : le personnel de santé).

**e. Adénovirus :**

*e.1. Généralités :*

Les Adénovirus font partie de la famille des Adenoviridae, ces virus ont été mis en évidence la première fois en 1953 à partir de fragment d'amygdale (76).

Les adénovirus humains sont des virus de taille moyenne (70 à 110 nm), dont le génome est constitué d'ADN bicaténaire (30000 à 38000 paires de bases pour une quarantaine de gènes), à capsid icosaédrique et non enveloppés. Les principales protéines constitutives de la capsid sont l'hexon (sur les faces), le penton (sommets) et la fibre (spicules).



**Figure 39 :** particule virale Adénovirus (77)

La variabilité du génome de ces virus est importante : 7 espèces sont connus à ce jour, dénommées A à G sont décrites ; chaque espèce comporte de nombreux sérotypes. A l'heure

actuelle, 67 sérotypes sont identifiés. Les cellules cibles des Adénovirus sont principalement de nature épithéliale, au niveau de la conjonctive et des tractus digestif, respiratoire et urinaire. Le virus pénètre par endocytose après liaison à divers récepteurs : récepteur CAR (coxsackieadenovirusreceptor), glycoprotéine CD46 (régulation du système complément), acide sialique. Sa réplication est intra-nucléaire. Sa libération est associée à la destruction de la cellule (78).

*e.2. Epidémiologie :*

Les adénovirus surviennent sur un mode endémique, surtout chez les enfants, avec des pics épidémiques le plus souvent durant l'hiver et le printemps. Ces épidémies sont le plus souvent observé au niveau des communautés (Crèches, écoles, casernes, piscines) (79).

La majorité de la population humaine est infectée avant l'âge de 5 ans par un sérotype au moins, mais la variété des sérotypes rend impossible l'acquisition d'une immunité efficace contre tous les Adénovirus : des surinfections par d'autres Adénovirus surviennent tout au long de la vie (79,80).

*e.3. Transmission :*

La transmission du virus se fait par voie oro-fécale ou respiratoire, via les gouttelettes respiratoires émises lors de la respiration et/ou de la toux, et de façon indirecte via les aérosols. La transmission indirecte manuportée ou via du matériel contaminé est également possible (80,81).

*e.4. Diagnostic microbiologique :*

Chez le patient immunocompétent, seules les formes graves nécessitent un diagnostic virologique, alors que chez les patients immunodéprimés un dépistage systématique des infections par Adénovirus est souvent justifié. Les méthodes de diagnostic direct doivent donc être privilégiées.

Actuellement, le diagnostic repose surtout sur des méthodes moléculaires (amplification génique ou PCR), la PCR peut être spécifique de l'Adénovirus ou bien multiplex dans le cadre d'un diagnostic syndromique (82).

*e.5. Traitement et prophylaxie :*

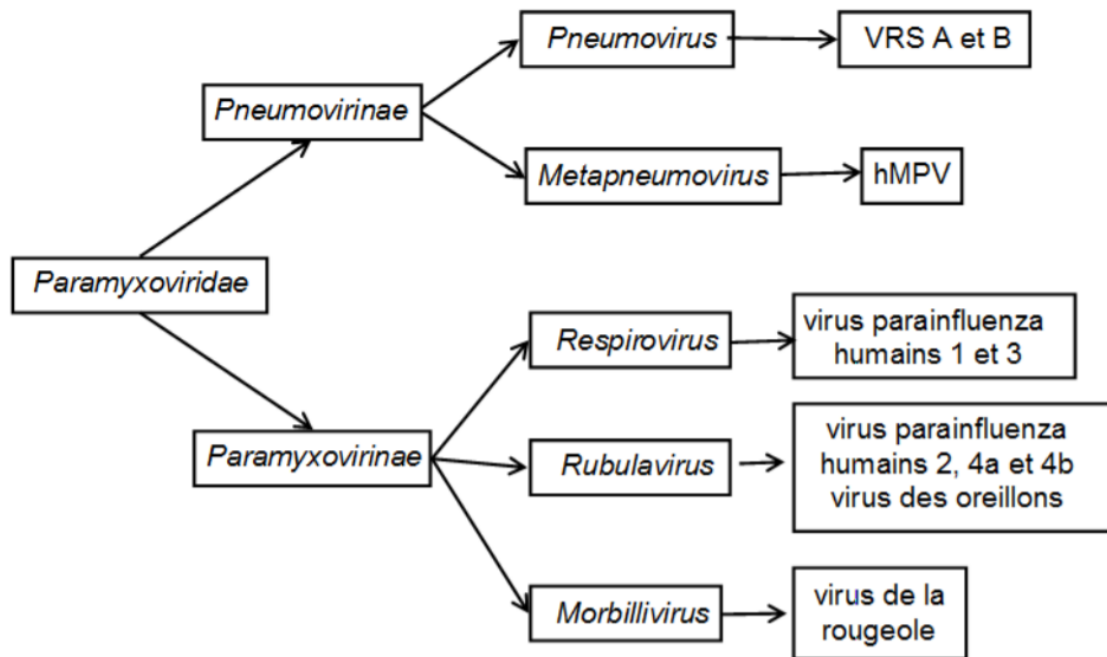
Il existe encore peu de molécules anti-virales très efficaces contre les Adénovirus.

Le Cidofovir est utilisable, exclusivement par voie intra-veineuse (injections 3 fois par semaine ou hebdomadaires) mais est associé à de nombreux effets indésirables (néphrotoxicité, myélosuppression, uvéite). Le CMX001 est un analogue lipophile du Cidofovir, dont la meilleure biodisponibilité permettra l'administration par voie orale. En transplantation, lors d'infections très sévères, l'immunothérapie active cellulaire par perfusion de lymphocytes T cytotoxiques anti-Adénovirus est parfois utilisée (83-85).

Le respect des mesures d'hygiène est essentiel pour prévenir la transmission des Adénovirus : port de gants, lavages des mains. Ces virus peuvent conserver leur infectiosité pendant un mois sur des surfaces et objets ; la décontamination nécessite des produits contenant du chlore, du formaldéhyde ou la chaleur. Après une transplantation de cellules souches, les patients infectés par Adénovirus doivent être soumis à un isolement strict. Il n'existe pas de vaccin pour la population générale, mais un vaccin vivant oral est utilisé par l'armée américaine afin de limiter l'incidence des infections respiratoires (sérotypes 4 et 7) (86).

**f. Paramyxoviridae :**

La grande famille des Paramyxoviridae regroupe de nombreux virus responsables d'infections respiratoires mais aussi d'autres virus qui ne sont pas des agents directs d'infections respiratoires (agents de la rougeole et des oreillons). L'arbre phylogénétique de la famille des Paramyxoviridae est représenté dans la figure 40 (87) :



**Figure40** : L'arbre phylogénétique de la famille des Paramyxoviridae

*f.1. Le VRS :*

- **Généralités :**

Le virus respiratoire syncytial (VRS) a été décrit pour la première fois par Breton et al. en 1961 dans une épidémie chez des nouveaux-nés prématurés (88).

Le VRS est un virus enveloppé à ARN dont on recense 2 sous-types majeurs : le sous-type A et le sous-type B, le type A étant responsable de symptômes plus sévères (89,90).

- **Epidémiologie :**

Le VRS est un virus ubiquitaire, se diffusant lors d'épidémie survenant tous les ans durant la saison froide et humide généralement de décembre à mars dans les pays tempérés. L'épidémie de VRS précède ou succède à l'épidémie annuelle de grippe, les épidémies à ces deux virus sont en effet rarement concomitantes.

L'infection par le VRS survient très tôt durant l'enfance. Environ 50% des enfants s'infectent avant l'âge de 1 an et 100% des enfants de 3 ans ont déjà rencontré le virus. Les ré-

infections sont fréquentes à tout âge mais particulièrement lors des trois premières années de la vie. Ces ré-infections s'expliquent probablement par une réponse immunitaire qui n'est que partiellement efficace et cumulative (89).

Ce dernier est responsable de la majorité des cas de bronchiolite hospitalisés dans les pays développés (33,9 %), devant les virus influenza (33 %) et les Rhinovirus (20,8 %) (88).

- **Transmission :**

Le VRS est un virus extrêmement contagieux, sa transmission est essentiellement respiratoire, interhumaine directe par le biais de gouttelettes respiratoires.

Cependant, la transmission du VRS peut aussi être manuportée par contact avec une surface contaminée. En effet, le VRS bien qu'assez fragile peut survivre 30 minutes sur la peau, 7 heures sur les surfaces et 40 minutes sur une blouse. La transmission est favorisée par la promiscuité, l'urbanisation, la mise en collectivité précoce des enfants, la prématurité, les maladies cardio-pulmonaires, l'immunosuppression, le tabac, le statut socio-économique des parents... (89,90)

- **Diagnostic microbiologique :**

Le diagnostic microbiologique est direct et il est effectué par test rapide immunochromatographique, par culture cellulaire sur fibroblastes pulmonaires humains (MRC5) ou cellules de carcinome de larynx (Hep-2), par immunofluorescence ou encore par RT-PCR (91).

- **Traitement et prophylaxie :**

La prophylaxie repose essentiellement sur la mise en place de mesures d'hygiène primaires. Un traitement préventif par un anticorps monoclonal (palivizumab) peut être administré chez les enfants porteurs d'une maladie chronique respiratoire et chez les nouveaux-nés prématurés.

Le traitement curatif est essentiellement symptomatique (désobstruction nasopharyngée, kinésithérapie respiratoire). Une oxygénothérapie peut être utilisée chez les patients avec une désaturation inférieure à 94 %.

Aucun vaccin efficace contre le VRS n'est disponible pour le moment, plusieurs vaccins en cours de développement semblent être très prometteurs (92).

*f.2. Métapneumovirus humain :*

- **Généralités :**

Le métapneumovirus humain (hMPV) a été découvert en 2001 par une équipe hollandaise mais circulait déjà en Hollande depuis 1958 (93).

Le hMPV est un virus à ARN. 2 sous-types se distinguent : le sous-type A est plus fréquent chez les enfants de moins de 3 ans et le sous-type B est plus fréquent chez les adultes (94).

- **Epidémiologie :**

La contamination est précoce, la majorité des enfants étant infectés avant l'âge de 5 à 10 ans. Il sévit plutôt en hiver tout comme le VRS. En effet, l'épidémie survient brutalement au mois de novembre et atteint son pic d'incidence aux mois de décembre et janvier pour se terminer très progressivement en mars. Bien qu'on puisse noter une certaine variabilité en fonction du climat (94).

- **Transmission :**

Le métapneumovirus se transmet d'une manière similaire au VRS, par voie aérienne ou manuportée.

- **Diagnostic microbiologique :**

La méthode de choix pour le diagnostic est la PCR multiplex, le virus peut aussi être recherché par des techniques moins sensibles telles que l'immunofluorescence ou encore la culture cellulaire sur cellules de rein de singe MK2 avec un ECP variable (94-96).

- **Traitement et prophylaxie :**

Il n'existe aujourd'hui aucun traitement antiviral ni vaccins spécifiques qui puissent être utilisés dans la prise en charge des infections à hMPV. Cependant, des recherches ont montré que la ribavirine et des immunoglobulines polyclonales anti-VRS avaient la même activité antivirale in vitro sur le hMPV que sur le VRS (97).

La prophylaxie repose sur les mesures d'hygiène classiques. Le traitement curatif est symptomatique.

*f.3. Virus Parainfluenza :*

- **Généralités :**

Les virus para-influenza (PIV) sont des virus à ARN monocaténaire avec une capsidie hélicoïdale et une enveloppe pourvue de spicules hémagglutinants. Il existe 4 sérotypes prédominants : PIV-1, PIV-2, PIV-3 et PIV-4 (98,99).

- **Epidémiologie :**

Le virus Parainfluenza a été isolé pour la première fois en 1955 chez des enfants atteints d'infection respiratoire (100).

Le sous-type PIV-3 est le sous-type le plus fréquemment retrouvé (62,7 %) devant les autres sous-types PIV-1 (25,3 %), PIV-2 (7,3 %) et PIV-4 (4,6 %). Les virus para-influenza représentent 6,8 % de l'ensemble des virus isolés chez les enfants hospitalisés pour une infection respiratoire (68). Les infections dues au sous-type PIV-3 surviennent au printemps et surtout en été. Le sous-type PIV-1 est plus rare et évolue de manière épidémique durant l'automne tous les 2 ans. Le sous-type PIV-2 survient également à l'automne. Quant à l'épidémiologie du sous-type PIV-4, elle est mal connue vu que la plupart des infections sont paucisymptomatiques et passe inaperçues (98,101,102). Les réinfections par les virus para-influenza sont possibles (99).

- **Transmission :**

Les PIV sont des virus très contagieux qui se transmettent par inhalation des particules virales, soit directement au contact d'un sujet infecté (émission d'aérosols par la toux, les éternuements ou la parole), soit par voie manuportée.

- **Diagnostic microbiologique :**

Le diagnostic est direct et peut se faire de plusieurs manières :

La culture qui pendant des années a été considérée comme le GOLD standard pour le diagnostic, l'immunofluorescence et la biologie moléculaire (PCR multiplex) qui actuellement est la méthode la plus employée du fait de ces nombreux avantages notamment la spécificité, la sensibilité (103-105).

- **Traitement et prophylaxie :**

A ce jour il n'existe pas de traitement spécifique ni de vaccin efficace contre le virus Para-influenza (106).

La prophylaxie repose sur les mesures d'hygiène classiques. Le traitement curatif est symptomatique.

## **II. Discussion des résultats :**

Nous avons essayé à travers ce travail, dans un premier temps de dresser le profil épidémiologique des infections respiratoires aiguës sévères chez les patients hospitalisés au CHU de Mohammed VI Marrakech et dans un second temps, de comparer l'épidémiologie des infections respiratoires aiguës sévères chez les patients hospitalisés au CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2 périodes ; avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 , autrement dit avant et après la déclaration du premier cas d'infection respiratoire documenté à SARS-CoV-2 au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Ce travail épidémiologique et comparatif est le premier mené au Maroc. Il a permis une approche descriptive et comparative de l'épidémiologie des agents pathogènes respiratoires afin de rechercher un éventuel impact du SARS-CoV-2 et des mesures préventives instaurées depuis le début de la pandémie de la COVID-19 sur le reste des agents pathogènes respiratoires responsables d'infections respiratoires aiguës sévères.

Le premier cas recensé et documenté de SARS-CoV-2 à Marrakech remonte au 3 mars 2020, suivi d'une propagation majeure du virus et d'une augmentation significative du nombre de cas durant le mois de Mars 2020, ce qui a eu comme conséquence, l'instauration d'un confinement national le 20 Mars 2020 associés à des mesures préventives obligatoires tel que la distanciation sociale, le port de bavette ou masque chirurgicaux...

Nous avons émis l'hypothèse que ces interventions pourraient avoir un effet restrictif sur la prévalence d'autres agents pathogènes respiratoires. Par conséquent, nous avons comparé la prévalence des agents pathogènes respiratoires non SARS-CoV-2 chez les patients hospitalisés au CHU Mohammed VI de Marrakech avant et après le 3 Mars 2020.

## **1. Profil épidémiologique des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire entre Janvier 2019 et Mai 2021**

### **1.1. Age :**

Les infections respiratoires basses représentent un motif de consultation fréquent aussi bien chez les adultes que chez les enfants. La plupart des études épidémiologiques concernant les infections à virus respiratoires retrouve une prévalence plus élevée chez la population pédiatrique comparée aux adultes (107-109). Les résultats de notre étude sont concordants avec cette tendance ; la population pédiatrique était beaucoup plus touchée (73,6%) que la population adulte (26,4%), et plus particulièrement la tranche d'âge de moins de 6 mois qui était la plus touchée et représentait 41,7% des patients inclus dans l'étude tout âge confondu et 56,7% de la population pédiatrique.

Selon de nombreuses études, les nourrissons représentent la tranche d'âge la plus touchée. Une étude menée en Chine entre Janvier 2012 et Décembre 2015 rapporte que 19412/30443 des enfants hospitalisés pour IRA basses étaient des nourrissons de moins de 12 mois (110). Une étude rétrospective menée à Kuala Lumpur sur une durée de 27 ans rapporte que la tranche d'âge entre 6 mois et 1 an était la plus touchée (41,3%) (111).

Les enfants évoluent dans un contexte épidémiologique très particulier ; les crèches, maternelles et autres collectivités, qui constituent un environnement optimal pour la propagation des virus. Les enfants sont aussi caractérisés par une excrétion virale supérieure à celle des adultes et sont donc plus à risque de contaminer les autres enfants à proximité (112).

L'immaturation du système immunitaire des nourrissons et l'absence d'antécédents d'exposition aux virus respiratoires pourrait augmenter leur susceptibilité à une infection par les virus respiratoires (113).

Un autre facteur expliquant cette différence, serait que la présence de symptômes respiratoires chez un nourrisson ou nouveau-né serait plus alarmante et pousserait à consulter plus souvent que pour un enfant plus âgé.

### **1.2. Sexe :**

Les résultats de cette étude ont mis en évidence une légère prédominance masculine (56,3%) avec un sexe ratio H/F de 1,29. La même tendance est retrouvée dans de nombreuses études. Des études réalisées en Italie, Canada, Malaisie, en Chine et en France à Paris ont retrouvé respectivement un sexe ratio H/F de 1,54, 1,7, 1,5, 1,77 et 1,5 (110,111,114-116).

Cependant la prédominance masculine ne fait pas la règle, on peut notamment citer des études réalisées en Corée et en France à Strasbourg où le sexe ratio H/F était respectivement de 0,98 et 1 (117,118).

**Tableau XVII : Comparaison du sexe ratio H/F**

<b>Etude</b>	<b>Sexe ratio H/F</b>
Présente étude	1,29
Italie(114)	1,54
Canada(115)	1,7
Malaisie(111)	1,5
Chine(110)	1,77
France (Paris)(116)	1,5
France (Strasbourg)(118)	1
Corée du sud(117)	0,98

Cette prédominance masculine pourrait être expliquée par des différences immunitaire, qui serait due à un éventuel rôle des hormones sexuelles sur la maturation du système immunitaire (119).

De nombreuses études suggèrent que les différences dans les hormones sexuelles puissent expliquer la variation de la sensibilité aux infections respiratoires entre les hommes et les femmes, la testostérone exerçant un effet immunosuppresseur chez l'homme et les œstrogènes jouant un rôle protecteur chez la femme (120,121).

### **1.3. Diagnostic clinique :**

Dans cette étude, les motifs d'hospitalisation les plus fréquents étaient la détresse respiratoire (53,7%) chez les enfants et la pneumonie (39,7%) chez les adultes.

#### **a. Population pédiatrique :**

Des études menées aux Pays-Bas, en Allemagne, en Australie et en Nouvelle-Zélande sur la détresse respiratoire chez la population pédiatrique retrouvent une prévalence des enfants admis pour détresse respiratoire inférieure à celle retrouvée dans notre étude (122-125).

L'une des études conclue que la prévalence rapportée de détresse respiratoire chez les enfants est le plus souvent sous-estimée, car la plupart des patients ont été principalement diagnostiqués par leurs maladies sous-jacentes plutôt que classés comme atteints d'une détresse respiratoire (123).

Dans notre série, la bronchiolite sévère était le motif d'hospitalisation dans 18,2% des cas d'enfants bénéficiant d'une PCR respiratoire. On retrouve dans la littérature des prévalences supérieures à nos résultats allant de 22,2% à 47,4% (126,127).

Ces différences peuvent être expliquées par le fait que notre étude inclue seulement les patients présentant une infection respiratoire aiguë sévère nécessitant une hospitalisation alors que les autres études incluent tous les enfants se présentant aux urgences avec des signes fonctionnels ou cliniques respiratoires.

En ce qui concerne la suspicion clinique de coqueluche, nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature. Des études antérieures ont rapporté une prévalence de la coqueluche notifiée de 18,7% (128). L'incidence identifiée dans une étude prospective de médecine générale était de 16,7% (129), les incidences attendues sur la base des naissances annuelles et de l'effet protecteur de la vaccination varient entre 5% et 25% (130).

#### **b. Adulte :**

En ce qui concerne la pneumonie, les données de la littérature sont en accord avec les résultats de notre étude. Selon une étude prospective menée aux États-Unis, la pneumonie était le motif d'hospitalisation le plus fréquent chez les adultes présentant une infection respiratoire aiguë (131).

Une méta-analyse incluant des études menées en Chine, Bangladesh, Thaïlande, Égypte, Guatemala et Kenya sur une population d'adulte hospitalisée pour infection respiratoire aiguë sévère retrouve des proportions de patients hospitalisés pour pneumonie allant de 33,2% à 64,8% avec une moyenne à 42,3% (132).

La prévalence du syndrome grippal sur terrain fragilisé rapporté par notre étude était similaire aux chiffres retrouvés dans la littérature allant de 12,5% à 37,2% (133-135).

#### **1.4. Mensualité et saisonnalité des prélèvements des PCR respiratoires réalisés :**

Dans notre étude, la saison hivernale était la saison durant laquelle le plus de patients avaient bénéficié d'une PCR respiratoire (46,6%) et le mois de février était le mois où le plus de patients avaient bénéficié d'une PCR respiratoire (21,2%).

Dans l'hémisphère nord, les virus respiratoires seraient plus actifs de novembre à mars (136).

De nombreuses études faites en Italie, en France, en Corée du sud et en Chine semblent confirmer que les virus respiratoires présentent une variation saisonnière marquée avec une prédominance hivernale surtout dans les pays tempérés (110,114,116,117).

Les explications possibles incluent les variations saisonnières de la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection (137), les facteurs climatiques tels que la température ambiante et la faible humidité relative qui augmentent la survie des virus dans l'environnement (138), ainsi que les changements de comportement de l'hôte qui durant la période hivernale aura plus tendance à rester en intérieur dans des endroits clos.

Les variations saisonnières sont moins marquées dans les régions tropicales où certaines études montrent que les infections virales respiratoires surviennent toute l'année (111).

#### **1.5. Résultat des PCR respiratoires réalisés :**

##### **a. Taux de positivité et co-infection :**

Dans cette étude, le taux de positivité était de 59,4%. Des taux de positivité plus ou moins similaires sont retrouvés dans la littérature ; une étude coréenne rapporte un taux de positivité de 49,4%, une étude américaine faite dans les états de New York et Tennessee rapporte un taux de positivité de 61% et une étude égyptienne retrouvant un taux de positivité de 59,09% (117,139,140).

On retrouve également de nombreuses études qui rapportent des taux de positivité inférieurs à ceux retrouvés dans notre étude :

Deux études menées en Chine en 2011 dans la province de Gansu et en 2016 dans la ville de Shenzhen rapportent un taux de positivité respectivement de 37,6% et 14,55% (110,141).

Une étude italienne et une étude française rapportent des taux de positivité de 33,39% et 29,2% (114,116).

**Tableau XVIII : Comparaison des taux de positivité des PCR respiratoires**

Etude	Taux de positivité
Présente étude	59,4%
Corée(117)	49,4%
New york/Tennessee(139)	61%
Egypte(140)	59,09%
Chine (Gansu)(141)	37,6%
Chine (Shenzhen)(110)	14,55%
Italie (Rome)(114)	33,39%
France (Paris)(116)	29,2%

Les co-infections dans le cadre des infections respiratoires sont un phénomène très fréquemment retrouvé avec des taux allant de 5% à 62% en fonction des études (142). Le taux de co-infections dans notre série était de 20,6%. Zhang et al ont signalé que l'agent pathogène le plus fréquemment impliqué dans le cadre des co-infections était le Rhinovirus humain (143), ce qui concorde avec les résultats de notre étude.

L'intérêt d'étudier le taux de co-infection dans le cadre des infections respiratoires aiguës sévères réside dans la détermination de relation entre la co-infection et la gravité de la maladie qui reste à ce jour très discutable.

Dans de nombreuses études, il a été suggéré que la présence de plus d'un agent pathogène dans un échantillon respiratoire n'affectait pas la présentation clinique des infections respiratoires aiguës (142-145). En même temps, on note que les études incluant les patients nécessitant une hospitalisation présentaient un taux de co-infections supérieur à ceux incluant les patients traités en ambulatoire (142).

Franz et al rapporte rapportent une association statistiquement significative entre les co-infections et le risque de développer une pneumonie (146). Une étude menée au Japon à Nagasaki corrobore cette hypothèse, les résultats retrouvent une corrélation entre le taux de co-infection à VRS et une sévérité plus importante, la nécessité d'une prise en charge plus lourde et une surveillance plus rapproché comparée au cas d'infections documentés à VRS isolé (147).

**b. Pathogènes respiratoires identifiés :**

***b.1. Humain Rhinovirus (HRV) :***

Dans notre série, le HRV était le virus le plus incriminé, retrouvé chez 29,4% des patients testés dont 38,5% cas en mono-infection, 53,5% cas en co-infections à 2 germes et 8% cas en association avec plus de 2 germes.

Les données de la littérature indiquent que le HRV était le virus le plus retrouvé dans les infections respiratoires aiguës indépendamment de l'âge et du sexe du patient (148-150). Une étude prospective conduite dans 11 pays européens a retrouvé que les agents pathogènes viraux les plus fréquemment détectés étaient les Rhinovirus humains (20,1 %) chez les adultes présentant une infection respiratoire aiguë basse (151).

Une étude récente menée en Croatie sur une population pédiatrique hospitalisée pour infection respiratoire aiguë a également révélé que le Rhinovirus était le virus le plus fréquemment détecté, retrouvé chez 33,4% des patients ; 60,4 % en mono-infection et 39,6 % en co-infection avec d'autres virus respiratoires. Plus de la moitié des enfants infectés par le Rhinovirus (55,8 %) présentaient une infection respiratoire aiguë basse (152).

La prévalence élevée du Rhinovirus peut être expliquée par le très grand nombre de sérotype existant et le fait que l'immunité acquise après une infection est spécifique à chaque sérotype avec absence d'immunité croisée possible (153,154). La très grande diversité des sérotypes du Rhinovirus constitue aussi un obstacle important au développement d'un vaccin (155).

***b.2. Virus respiratoire syncytial (VRS) :***

Dans notre série, le VRS a été retrouvé chez 16,9% des patients testés dont 69,5% des cas en mono-infection, 26,9% des cas en co-infection à 2 germes et 3,6% des cas en co-infection à plus de 2 germes.

Une étude prospective réalisée aux états unis entre 2000 et 2004 a retrouvé une prévalence des infections respiratoires documentées à VRS de 18% (156).

Une méta-analyse incluant 83 études menées sur la prévalence du VRS dans la région MENA rapporte une prévalence annuelle moyenne de 24.4% entre 2001 et 2019 avec des variations importantes allant de 1,8 % à Oman et 64 % en Jordanie (157). Il est suggéré que cette variabilité est due à une différence dans les procédures d'échantillonnage, la méthode de détection et l'accès aux services de santé (158).

### *b.3. Virus influenza*

Les résultats de notre étude retrouvent que les virus influenza étaient incriminés dans 11,5% des cas et le sous-type le plus fréquemment retrouvé était H1N1. Les résultats retrouvés dans la littérature sont similaires aux nôtres ; Une méta-analyse incluant 71 études sur la prévalence du virus de la grippe au Moyen-Orient rapporte une prévalence moyenne du virus influenza de 10.2% et indique que le sous-type H1N1 est le plus fréquent (159). La prévalence de la grippe chez les enfants est de 9,7 % à 29,0 % en fonction de la région selon le rapport du centre de contrôle et de prévention des maladies américain (160).

### *b.4. Adénovirus*

Dans notre série, l'adénovirus a été détecté chez 1,6% des patients et dans 72% des cas en co-infection, La prévalence élevée de co-infection par l'AdV pourrait résulter d'une persistance asymptomatique, d'une excrétion nasopharyngée prolongée ou d'une tendance à infecter ou à coloniser en présence d'autres virus (161-164).

### *b.5. Métapneumovirus humain*

Le taux de détection du métapneumovirus humain dans notre série était de 1,6%. Ce taux est légèrement inférieur au 2,3 % signalés dans une étude canadienne et au 3,6% signalé dans une étude américaine (165,166). D'autres études ont démontré que l'incidence du HMPV est très variable d'une année à l'autre, parfois rivalisant ou dépassant l'incidence du VRS (139,167). On note aussi dans la littérature que l'âge médian de la population pédiatrique atteinte d'une infection respiratoire à HMPV est significativement supérieur à ceux atteints d'une infection

respiratoire à VRS (166,168). La différence pourrait être due à une immunité maternelle plus durable contre le HMPV par rapport au VRS, ou que la physiopathologie de la maladie à HMPV favorise les enfants plus âgés.

***b.6. Virus Parainfluenza :***

Les Virus parainfluenza (1, 2, 3 et 4) ont été détectés chez 3,9% des patients avec un taux de co-infections de 44%, le virus parainfluenza 3 était le plus détecté.

Les données de la littérature sont concordantes avec nos résultats, le type 3 est le virus parainfluenza le plus fréquemment retrouvé (169-171), les co-infections sont fréquemment rencontrés dans le cadre des infections à virus parainfluenza (98,172).

***b.7. Les coronavirus saisonniers :***

Les résultats de notre étude retrouvent une faible prévalence des infections respiratoires documentés aux coronavirus saisonniers (HKU1 :1,9% ; OC43 : 1,3% ; NL63 : 0,44% ; 229E : 1,03%), ainsi qu'une proportion importante de co-infections (HKU1 :38,4% ; OC43 : 22,2% ; NL63 : 66,6% ; 229E : 42,8%).

L'épidémiologie des coronavirus saisonniers (sCoV) n'est pas encore totalement expliquée, principalement en raison du fait que ces virus ne font pas partie de l'arsenal diagnostique standard et que les tests sont guidés par des indications cliniques spécifiques (173). Il est bien établi que les sCoV se trouvent de manière endémique en co-circulation avec d'autres virus respiratoires prévalents, ce qui est l'une des principales raisons pour lesquelles les co-infections sont couramment observées (60,174,175). De plus, la survenue habituelle des sCoV au même temps que les épidémies du virus de la grippe font que leur implication est probablement sous-estimée dans le contexte des infections respiratoires virales (175-177).

## **2. Comparaison de l'épidémiologie des pathogènes respiratoires retrouvés entre 2 périodes avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 :**

### **2.1. Comparaison du nombre des PCR respiratoires effectués entre les deux périodes :**

La période COVID-19 est considérée comme la période débutant à partir de la déclaration du premier cas d'infection respiratoire documenté à SARS-CoV-2 au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Les résultats de notre étude retrouvent une baisse statistiquement significative du nombre de PCR réalisées pour infection respiratoire aiguë sévère ; le nombre de patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire est passé de 462 patients avant la COVID-19 à 216 patients pendant la COVID-19.

Rappelant que notre série n'inclut que les patients hospitalisés présentant une infection respiratoire sévère ou une symptomatologie respiratoire avec PCR COVID négative.

Une étude Australienne faite dans les états de Nouvelle-Galles du sud et d' Australie-Occidentale retrouve des résultats similaires aux nôtres, une diminution du nombre de patients bénéficiant d'une PCR respiratoire après le début de la pandémie de la COVID-19 (178).

La même tendance est retrouvée dans des études menées dans d'autre pays de l'hémisphère sud notamment le Chili, la nouvelle Zélande et l'Afrique du sud (179,180)

Les résultats des études menées dans les pays de l'hémisphère nord sont similaires notamment celles menées en Finlande et aux Etats-Unis. (8,180).

Un facteur important conditionnant le fait qu'un patient consulte un médecin à l'hôpital ou non est la balance bénéfice risque (181). De ce fait, la raison la plus probable de la baisse généralisée du nombre de PCR réalisées est la baisse d'admission et de consultation dans les hôpitaux (182). Elle-même due au fait que les patients évitent les structures hospitalières, par préoccupations concernant l'accès aux hôpitaux envahis par la COVID-19 et par peur d'être contaminé ou stigmatisé (183).

Lors de l'épidémie de SARS-CoV-1, les patients malades nécessitant une hospitalisation préféraient se diriger vers les cliniques plutôt que vers les hôpitaux (184). Il se pourrait qu'une tendance similaire accompagne la pandémie de SARS-CoV-2.

## **2.2. Comparaison du profil épidémiologique des patients ayant bénéficié d'une PCR respiratoire entre 2 la période avant la COVID-19 et pendant la COVID-19**

### **a. Age et sexe**

Les résultats de notre étude ne retrouvent pas de différence statistiquement significative lors de la comparaison de l'âge et du sexe des patients nécessitant une PCR respiratoire entre les deux périodes.

L'étude menée par Kuitunen I et al en Finlande corrobore nos résultats en ce qui concerne la distribution des patients selon l'âge, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée (8).

L'étude menée par Nascimento et al au Brésil s'aligne avec nos résultats en ce qui concerne la distribution des patients selon le sexe, par contre une différence statistiquement significative est retrouvée lors de la comparaison de la distribution des patients selon l'âge. Cette différence peut être expliquée par le faible nombre de patients inclus pendant la COVID-19, ce qui correspond à seulement 20 patients, un échantillon de cette taille pourrait ne pas être représentatif (185).

### **b. Comparaison des motifs d'hospitalisation entre les deux périodes (avant la COVID-19 et pendant la COVID-19) :**

#### ***a.1. Population pédiatrique :***

Dans notre série, la comparaison des motifs d'hospitalisation de la population pédiatrique entre les deux périodes retrouve une augmentation de la prévalence de la détresse respiratoire ainsi qu'une diminution de la prévalence des suspicions de coqueluche et des syndromes grippaux sur terrain fragilisé.

L'augmentation de la prévalence de la détresse respiratoire pourrait être expliquée par plusieurs facteurs, notamment l'évitement des structures hospitalières par peur du SARS-CoV-2 qui serait responsable d'une prise en charge tardive de nombreuses atteintes respiratoires une fois la détresse respiratoire installée (183). On peut aussi citer l'augmentation de prévalence de l'HRV. Un nombre croissant de publications soutiennent l'hypothèse selon laquelle le HRV est un agent pathogène des voies respiratoires inférieures et peut contribuer à des atteintes respiratoires importantes notamment la détresse respiratoire chez la population pédiatrique (186-188).

Une diminution de la prévalence des cas de suspicion de coqueluche et des cas de Syndrome grippal sur terrain fragilisé pendant la COVID-19 et l'instauration des mesures de distanciation sociale est retrouvé aussi dans la littérature (189,190), cela s'explique par le fait que les mesures préventives visant à contrôler la propagation du SARS-CoV-2 s'avèrent être efficace également sur les agents pathogènes responsable de ces atteintes, notamment le virus influenza et la bactérie Bordetella pertussis (190-194).

#### *a.2. Adulte :*

Dans notre série, la comparaison des motifs d'hospitalisation chez les adultes entre les deux périodes a retrouvé une augmentation de la prévalence du syndrome grippal sur terrain fragilisé et une diminution de la prévalence de la détresse respiratoire et la pneumonie.

L'augmentation de la prévalence du syndrome grippal sur terrain fragilisé malgré la diminution de la prévalence des pathogènes respiratoires, pourrait être expliqué par le fait que les manifestations de l'infection par le SARS-CoV-2 comportent le plus souvent un syndrome pseudo grippal et par le fait que les patients immunodéficients présentant un syndrome grippal durant la pandémie auraient eu plus tendance à aller à l'hôpital par crainte d'avoir une infection à SARS-CoV-2 (195).

Une étude menée en Turquie retrouve une diminution de la prévalence des pneumonie chez les adultes après le début de la pandémie de la COVID-19 comparée aux années précédentes (196).

La même tendance est rapporté aux états unis où une diminution des admissions pour pneumonie de 53,6% après le début de la pandémie a été rapporté (182).

L'explication la plus plausible de cette réduction est l'interruption de la transmission interhumaine des agents pathogènes de la pneumonie en raison de l'efficacité des mesures de confinement prises pour freiner la pandémie de COVID-19.

### **2.3. Comparaison de la saisonnalité et mensualité :**

Notre série a retrouvé lors la comparaison de la saisonnalité et mensualité des patients bénéficiant d'une PCR respiratoire ; une baisse de la proportion des patients bénéficiant d'une PCR respiratoire multiplex en hiver contrastant avec une augmentation de cette dernière lors du printemps et automne.

La baisse constatée durant l'hiver peut être expliqué par la baisse voir disparition des certains pathogènes respiratoires caractérisé par un pic hivernale notamment le VRS et les virus de la grippe (197). Alors que l'augmentation constaté au printemps et en automne coïncide avec les pics de HRV, l'un des virus les plus prévalent et dont la prévalence a connu une stagnation voire augmentation pendant la COVID-19 (198-201).

### **2.4. Comparaison des résultats des PCR respiratoires réalisés :**

#### **a. Taux de positivité et Co-infection**

Les résultats de notre étude ne retrouvent pas de différence statistiquement significative lors de la comparaison du taux de positivité des PCR multiplex entre les deux périodes, par contre la comparaison du taux de co-infection retrouve une différence statistiquement significative.

Une étude de cohorte prospective menée aux Royaumes unis rapporte une diminution marqué du taux de positivité (202), cette diminution est probablement multifactorielle. Les pathogènes respiratoires ont typiquement une période d'incubation inférieur à celle du SARS-CoV-2, de ce fait leur prévalence a dû être plus rapidement affectée par l'instauration des mesures préventives sanitaires (203-205).

Ce phénomène pourrait être expliqué par l'hypothèse suggérant que la propagation des virus grippaux épidémiques antérieurs ait été ralentie par l'interaction avec les infections virales existantes (206), associée à un nombre croissant de preuves épidémiologiques pour soutenir ce phénomène chez d'autres virus respiratoires (176).

Les mécanismes de ce phénomène sont encore mal compris. Il était très inhabituel que le SARS-CoV-2 soit co-détecté avec d'autres virus, se produisant dans seulement 1% des cas contre 8% pour les pathogènes respiratoires saisonniers. Cette découverte soulève la possibilité qu'une interférence virale pourrait avoir joué un rôle dans la réduction de la prévalence d'autres virus respiratoires (202,203).

**b. Comparaison des pathogènes respiratoires identifiés entre les deux périodes (avant la COVID-19 et pendant la COVID-19):**

Lors de la comparaison de la prévalence des pathogènes respiratoires entre les deux périodes, les résultats de notre étude ont retrouvé une diminution de la prévalence du VRS, Virus de la grippe A (A, A/H1-2009 et A/H3) et une augmentation de la prévalence du Rhinovirus, le Virus PARAINFLUENZA (1, 2, 3 et 4), le coronavirus OC43 et le coronavirus 229E.

Aux États-Unis, la circulation du virus de la grippe a fortement diminuée durant les 2 semaines suivant la déclaration de la pandémie de la COVID-19 et la mise en œuvre généralisée des mesures de prévention sanitaire, y compris les fermetures d'écoles, la distanciation sociale et le port du masque, bien que le moment exact variait selon les états (207).

La diminution de la circulation du virus de la grippe observé aux États-Unis est également retrouvée dans d'autres pays de l'hémisphère nord tel que Taiwan et la Corée du sud (192,208), ainsi que d'autre pays caractérisés par un climat tropical comme Hong Kong et

Singapour (209,210), alors que les climats tempérés de l'hémisphère sud n'ont pratiquement pas eu de circulation grippale.

Initialement, la diminution de la circulation du virus de la grippe a été attribuée à une diminution des tests, les personnes présentant des symptômes respiratoires étaient le plus souvent référées pour l'évaluation et les tests du SARS-CoV-2. Cependant, les efforts renouvelés des responsables de la santé publique et des cliniciens pour tester des échantillons pour la grippe ont abouti à un nombre adéquat de tests et à la détection de peu ou pas de virus de la grippe. En outre, certains pays, comme l'Australie, avaient des critères moins stricts pour tester les échantillons respiratoires que lors des saisons précédentes et ont testé nettement plus d'échantillons pour la grippe, mais ont encore détecté peu de résultats positifs pendant les mois où les épidémies de grippe de l'hémisphère sud culminent généralement (180).

Bien qu'un lien de causalité ne puisse être déduit à partir de simples comparaisons écologiques, les tendances observées s'avèrent être très évocatrices et biologiquement plausibles. Le SARS-CoV-2 tout comme les virus de la grippe se propagent principalement par transmission aérienne par l'intermédiaire de gouttelettes ; la contagiosité plus faible du virus de la grippe saisonnière ( $R_0 = 1,28$ ) par rapport à celle du SARS-CoV-2 ( $R_0 = 2-3,5$ ) a probablement contribué à une interruption plus importante de la transmission de la grippe (211).

Un autre facteur possible est que nous avons atteint un certain degré d'immunité collective contre ces virus respiratoires saisonniers préexistants. Une telle immunité préexistante peut augmenter la dose d'exposition requise et nécessaire pour une réinfection réussie (212).

Ces résultats suggèrent que certaines mesures de prévention sanitaire peuvent être des compléments utiles à la vaccination antigrippale pendant les saisons grippales, en particulier pour les populations les plus à risque de développer une maladie grave ou des complications.

Au Brésil, une étude de cohorte incluant des sujets symptomatiques a retrouvé une absence frappante du VRS et du virus de la grippe (213), Il est important de souligner que la saisonnalité du VRS et du virus de la grippe est très bien définie et établie dans la région

(214,215). On note aussi une tendance similaire en Europe et aux Royaumes unis avec une très faible prévalence du VRS et du virus de la grippe durant la saison hivernale 2020–2021 de l'hémisphère nord (216,217).

Dernièrement, suite à l'assouplissement des restrictions liées au COVID-19, certaines régions d'Australie ont connu des niveaux élevés d'activité du VRS. Ces pics de VRS sont survenus plus tard que l'activité saisonnière du VRS habituelle, ce qui suggère que les mesures sanitaires du COVID-19 pourraient avoir simplement retardé les épidémies de certains de ces virus, avec une réapparition ultérieure une fois que les mesures seront assouplies au-delà d'un certain seuil.

Il existe des implications potentielles graves de la faible activité du VRS et du virus de la grippe. Pour Le VRS, avec une large cohorte d'enfants immunologiquement naïfs et une transmission locale faible, un pic retardé peut encore être observé. De plus, la saison suivante du VRS peut être plus longue que les années précédentes, avec une plus grande morbidité dans toutes les tranches d'âge. Comme pour le VRS, une réduction de l'immunité de la population liée à la transmission réduite de la grippe pourrait rendre la population plus vulnérable la saison suivante d'où l'intérêt de la vaccination contre la grippe l'année suivante. (197).

Une étude japonaise menée à Yokohama étudiant l'impact du SARS-CoV-2 sur le reste des pathogènes respiratoires retrouve une diminution marquée de la détection des virus enveloppés tel que le VRS et le virus de la grippe, alors que la détection des virus non enveloppés tel que l'ADV et le HRV était similaire voir supérieure aux années précédentes. Cette différence de détection pourrait être imputable à la différence de stabilité entre les virus enveloppés et non enveloppés (218).

L'HRV est un virus non enveloppé, résistant aux désinfectants contenant de l'éthanol et peut survivre de manière prolongée sur des surfaces contaminées (219,220).

Leung et al ont signalé que les masques chirurgicaux pourraient empêcher la transmission des coronavirus humains saisonniers et des virus de la grippe mais pas celle des Rhinovirus (221). Ce qui pourrait constituer un autre facteur éventuellement impliqué dans la persistance de la détection de l'HRV après la déclaration de la pandémie de la COVID-19.

Une interférence virale entre le virus de la grippe A et le Rhinovirus a été signalée au niveau de l'hôte et de la population (176,222). L'infection à Rhinovirus induit une réponse antivirale à l'interféron qui protège contre l'infection par le virus de la grippe (222), ce qui suggère un éventuel rôle d'une immunité induite par l'HRV dans la circulation asynchrone du Rhinovirus et du virus de la grippe. Les données de plusieurs pays européens indiquent que l'épidémie de Rhinovirus pourrait avoir interrompu et retardé la propagation du virus de la grippe A(H1N1) pendant la pandémie de grippe A(H1N1) en 2009 (206,223,224). L'analyse des infections par le virus de la grippe et par le Rhinovirus depuis 2018 montre une corrélation inverse entre ces deux infections virales : lorsque le nombre de cas de grippe augmente, le nombre d'infections à Rhinovirus diminue. Après l'émergence du SARS-CoV-2, nous avons constaté que la prévalence des infections respiratoires documentées à Rhinovirus augmentait sensiblement peut-être en raison de l'absence de circulation du virus de la grippe dans la population.

En ce qui concerne *Bordetella pertussis*, des études menées au Japon retrouvent des résultats similaires aux nôtres, avec une diminution de la prévalence et dans certains cas une absence totale de cas de coqueluche documentés dans certains sites sentinelles après le début de la pandémie de SARS-CoV-2 (225,226).

Le SARS-CoV-2 et *Bordetella pertussis* partagent le même mode de transmission, on peut donc supposer que les mesures préventives visant à diminuer la transmission du SARS-CoV-2 auraient pu avoir un effet similaire sur la bactérie responsable de la coqueluche.

Le 26 mars 2020, l'OMS a recommandé la suspension temporaire des campagnes de vaccination de masse pour empêcher la propagation de la COVID-19 (227).

La vaccination interrompue ou retardée associé aux faits qu'une infection par *B. pertussis* ne confère pas d'immunité protectrice durable ; que les taux d'anticorps suite à la vaccination diminuent progressivement (228) avec l'absence de rappels de DTC pour les adolescents, les femmes enceintes et les adultes au Maroc font craindre une épidémie de coqueluche une fois les mesures sanitaires préventives allégées.

Bien que *B. pertussis* soit généralement considéré comme un agent potentiellement mortel chez les enfants de moins de 3 mois, il existe de plus en plus de preuves que d'autres catégories de patients peuvent également être gravement touchées par la maladie, en particulier les personnes âgées (229).

La morbi-mortalité de cette éventuelle épidémie risque d'être conséquente, d'où l'intérêt de reprendre les campagnes de vaccination et éventuellement introduire des rappels vaccinaux pour la population adulte.

Plusieurs études rapportent une corrélation positive entre la prévalence des infections à HRV et les infections aux Virus Para influenzae et une corrélation négative entre les infections virus influenza ou VRS et les infections à HPIV (174,230,231). On peut donc suggérer que l'augmentation de la prévalence des infections à PIV pendant la COVID-19 peut être secondaire à la diminution de la prévalence du virus influenza et VRS et à l'augmentation de la prévalence de l'HRV.



## *CONCLUSION*



En conclusion, l'avènement du SARS-CoV-2 a modifié l'écosystème et l'épidémiologie des virus respiratoires, que ce soit de manière directe par interférence virale ou de manière indirecte par l'intermédiaire des mesures de distanciation sociales qui ont grandement limité la propagation des virus respiratoires saisonniers.

Ces mesures préventives ont permis de toute évidence une réduction massive de l'incidence de la grippe et d'autres virus respiratoires saisonniers au cours de cette pandémie de COVID-19. Ces virus provoquent généralement une morbidité et une mortalité considérables, qui auraient pu être exacerbées s'ils étaient amenés à co-circuler avec le SARS-CoV-2.

La réduction de l'incidence des virus respiratoires saisonniers a été un répit bienvenu, permettant aux systèmes de santé de réaffecter et de dédier les ressources disponibles à la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 et ainsi diminuer l'immense fardeau imposé sur des systèmes de santé qui pour la plupart souffraient déjà d'un manque flagrant de ressources sanitaires.

La question qui se pose actuellement est : qu'en sera-t-il des virus respiratoires saisonniers une fois les mesures préventives assouplies voir levées ?

Une réduction de l'immunité de la population vis à vis des virus respiratoires saisonniers est à craindre du fait de l'absence de réelles épidémies saisonnières depuis le début de la pandémie COVID-19. Ce qui pourrait avoir comme conséquence lors de la prochaine saison hivernale ; une épidémie plus longue, touchant plus de personne et ayant une morbidité plus importante que par le passé. D'où l'importance de la vaccination notamment grippale chez les sujets à risques.

L'impact de la pandémie de la COVID-19 sur le domaine de la recherche scientifique se fera sentir pendant des années, cette pandémie a fait réaliser à l'opinion générale l'importance de la microbiologie, le potentiel destructeur des virus sans oublier les limites de nos connaissances dans le domaine de la virologie. Ce retard scientifique a été cristallisé dans notre impuissance face à ce virus.

Les investissements dans le domaine de la recherche microbiologique, aussi bien privés que public, ont connus une nette augmentation depuis le début de la pandémie. Signe très prometteur qui nous permet d'espérer pouvoir un jour rattraper notre retard et éventuellement un jour d'utiliser les virus pour le bien de l'humanité que ce soit à des fins thérapeutiques, industrielles ou autres.



## *ANNEXES*



## Annexe :

### I. Identité du patient

- Nom et prénom
- Sexe :  M  F
- Age :
  - ≤ 6mois
  - ] 6mois-1ans],
  - ] 1 ans - 2ans]
  - ] 2ans - 5ans]
  - Enfant de plus 5 ans
  - Adulte (15-65 ans)
  - Adulte (>65ans)

### II. Date du prélèvement :

### III. Mois du prélèvement :

### IV. Saison du prélèvement :

### V. Résultat de la PCR multiplex (filmArray) :

- Positive : 
  - Agents pathogènes isolés :
  - Mono infection :
  - Co-infection à 2 germes
  - Co-infection à plus de 2 germes
- Négative :

### VI. Motif d'hospitalisation :

- Bronchiolite sévère
- Suspicion de coqueluche
- Pneumonie
- Détresse respiratoire
- Syndrome grippale survenant sur un terrain fragilisé
- Décompensation de pathologie respiratoire
- Autres motifs



## *RESUMES*



## Résumé :

En décembre 2019, un nouveau type de coronavirus, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2), a émergé et s'est propagé à une vitesse fulgurante au monde entier. L'impact de ce nouvel arrivant ne se limite pas seulement à sa morbidité et mortalité substantielle, mais aussi à son impact sur les virus respiratoires saisonniers.

Cette étude vise à étudier l'épidémiologie des virus respiratoires en mettant en évidence d'éventuels changements de l'écosystème virale secondaire à l'émergence du SARS-CoV-2 et des mesures sanitaires implémentées.

Il s'agit d'une étude rétrospective de type descriptive et comparative réalisée sur une période de 2 ans et 5 mois, de Janvier 2019 à Mai 2021 au sein du service de Microbiologie de l'hôpital Arrazi du CHU Mohamed VI incluant toutes les PCR respiratoires multiplex réalisées sur un prélèvement nasopharyngé chez les patients pris en charge pour une infection respiratoire aiguë sévère nécessitant une hospitalisation dans les différents services du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Pour réaliser une étude comparative, la période de l'étude a été divisée en 2 parties : La période considérée dans cette étude comme étant « Avant la COVID-19 » inclut la période du 01 janvier 2019 Jusqu'au 3 Mars 2020. La période considérée dans cette étude comme étant « pendant la COVID-19 » inclut la période entre le 3 Mars 2020 jusqu'au 31 Mai 2021. Le 3 Mars correspond à la date où le premier cas d'infection par le SARS-CoV-2 a été documenté à l'échelle nationale.

Durant la période étudiée, 678 patients ont bénéficié d'une PCR respiratoire. La population pédiatrique était majoritaire et représentait 73,6% des patients inclus, la médiane d'âge était de 10 mois. Une prédominance masculine a été retrouvée, le sexe ratio H/F était de 1,29. La détresse respiratoire était le motif d'hospitalisation le plus fréquent chez les patients inclus dans cette étude (46,5%). Pour ce qui est de la saisonnalité et mensualité des PCR réalisées, la saison hivernale et le mois de février ont connu le plus grand nombre des PCR

réalisées. La prévalence des viroses respiratoires documentées par PCR respiratoire multiplex était de 59,4% durant cette période, dont 263(38,8%) mono-infections et 140(20,6%) en co-infections. Parmi les agents pathogènes mis en évidence, le Rhinovirus était le virus le plus incriminé, retrouvé chez 200 patients.

La comparaison de l'épidémiologie des pathogènes respiratoires retrouvés entre les deux périodes (avant la COVID-19 et pendant la COVID-19) a retrouvé une diminution du nombre de patients bénéficiant d'une PCR respiratoire multiplex passant de 462 patients durant la période avant la COVID-19 à 216 patients pendant la COVID-19. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence lors de la comparaison de l'âge et du sexe des patients bénéficiant d'une PCR respiratoire multiplex.

La comparaison des motifs d'hospitalisation ayant posé l'indication d'une PCR respiratoire multiplex avant la COVID-19 et pendant la COVID-19 a retrouvé une différence statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) aussi bien chez les adultes que chez les enfants, en ce qui concerne les enfants, une augmentation de la prévalence de la détresse respiratoire a été retrouvée, chez les adultes, une augmentation de la prévalence du syndrome grippal sur terrain fragilisé a été retrouvée.

La comparaison de la saisonnalité et de la mensualité des pathogènes respiratoires a retrouvé une baisse de la proportion des patients bénéficiant d'une PCR respiratoire multiplex durant la saison hivernale passant de 56,2% avant la COVID-19 à 25,5% pendant la COVID-19, alors qu'une augmentation a été constatée durant le printemps passant de 23% avant la COVID-19 à 41% pendant la COVID-19. Avant la COVID-19, le mois de Février était le mois où la plus grande proportion (27%) de PCR respiratoires multiplex ont été demandés et réalisés. Pendant la COVID-19, c'est le mois de Mars qui a connu la plus grande proportion de PCR respiratoires multiplex (26,7%) réalisées.

La comparaison du taux de positivité ne retrouve pas de différence notable, par contre une diminution du taux de mono-infection passant de 46,8% à 21,2% et une augmentation du taux de co-infection à 2 germes et à plus de 2 germes a été retrouvée.

La comparaison des pathogènes responsables d'infections respiratoires aiguës documentées retrouve une augmentation de la prévalence du Rhinovirus, les Virus PARAINFLUENZA (1,2,3 et 4), le coronavirus OC43 et le coronavirus 229E et une diminution de la prévalence du VRS, Virus de la grippe A (A, A/H1-2009 et A/H3) et Bordetella pertussis.

Les résultats de cette étude ont mis en évidence une modification de l'épidémiologie des pathogènes respiratoires suite à l'émergence du SARS-CoV2. Cette modification est à prendre en compte lors de la préparation des systèmes sanitaire à la prochaine épidémie saisonnière, en vu du risque non négligeable de co-circulation du SARS-CoV2 et des virus respiratoires saisonniers lors de la levée des mesures sanitaires.

## **Abstract:**

In December 2019, a novel type of coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), emerged and spread throughout the world at an alarming rate. The impact of this newcomer may not only be limited to its substantial morbidity and mortality, but also to its impact on seasonal respiratory viruses.

This study aims to establish the epidemiological profil of respiratory viruses as well as to identify and highlight possible changes in the viral ecosystem secondary to the emergence of SARS-CoV-2 and the Pandemic mitigation measures.

This is a descriptive and comparative retrospective study carried out over a period of 2 years and 5 months, from January 2019 to May 2021 within the Microbiology department of the Arrazi hospital of the CHU Mohamed VI including all the multiplex respiratory PCR performed on a nasopharyngeal sample in patients treated for a severe acute respiratory infection requiring hospitalization in the various departments of the Mohammed VI University Hospital in Marrakech.

To conduct a comparative study, the study period was divided into 2 periods: The first period considered in this study as being "Before COVID-19" includes the period that stretches from January 01, 2019 to March 3, 2020. The period considered in this study as "The COVID-19 period" includes the period that stretches from March 3, 2020 to May 31, 2021. March 3, 2020 is the day when the first case of SARS-CoV2 infection was documented in Morroco.

During the study period, 678 patients were sampled. The pediatric population accounted for the majority (73.6%) of the patients included; the median age was 10 months. A male predominance was found, the M / F sex ratio was 1.29. Respiratory distress was the most common reason for hospitalization in patients included in this study (46.5%). As for the monthly and seasonal distribution, winter and February saw the greatest number of samples being processed. The results of multiplex respiratory PCR found a positivity rate of 59.4%, including

263 (38.8%) mono-infections and 140 (20.6%) co-infections. Among the pathogens identified, Human Rhinovirus was the most incriminated virus, found in 200 patients.

The comparison of the epidemiology of respiratory pathogens during the 2 periods “before COVID-19” and “the COVID-19 period” shows a decrease in the number of patients benefitting from a multiplex respiratory PCR; the number went from 462 patients during the period before COVID-19 to 216 patients during the COVID-19 period. No statistically significant differences were found when comparing the age and sex of patients that were sampled.

The comparison of the reasons for hospitalization having established the indication for a multiplex respiratory PCR before COVID-19 and the COVID-19 period found a statistically significant difference in both adults and children, an increase in the prevalence of respiratory distress was found among children, while an increase in the prevalence of flu syndrome on vulnerable terrain was found among adults.

The comparison of the seasonality and the monthly distribution of respiratory pathogens found a decrease in the proportion of patients benefitting from a multiplex respiratory PCR during winter, going from 56.2% before COVID-19 to 25.5% during the COVID-19 period, while an increase was reported during the spring, going from 23% before COVID-19 to 41% during the COVID-19 period. Before COVID-19, the month of February was the month when the greatest proportion (27%) of PCR multiplex respiratory was requested and performed. During the COVID-19 period, March saw the highest proportion of multiplex respiratory PCR (26.7%) performed.

The comparison of the positivity rate does not find any notable difference, on the other hand a decrease in the rate of mono-infection from 46.8% to 21.2% and an increase in the rate of co-infection with 2 germs and more than 2 germs were found.

The comparison of the pathogens responsible for documented acute respiratory infections finds an increase in the prevalence of Rhinovirus, the PARAINFLUENZA viruses (1,2,3 and 4), the coronavirus OC43 and the coronavirus 229E and a decrease in the prevalence of RSV, influenza A (A, A / H1-2009 and A / H3) and Bordetella pertussis.

The results of our study highlight a change in the epidemiology of respiratory pathogens following the emergence of SARS-CoV-2. This modification should be taken into account when preparing health systems for the next seasonal epidemic, in view of the significant risk of co-circulation of SARS-CoV-2 and seasonal respiratory viruses once pandemic mitigation measures are lifted. COVID-19

## الملخص:

في ديسمبر 2019، ظهر نوع جديد من فيروس كورونا، وهو فيروس الالتهاب الرئوي الحاد 2-VoC-SRAS، الذي انتشر بسرعة رهيبية في مختلف أنحاء العالم. ولا يقتصر تأثير هذا الوباء الجديد على معدلات الوفيات الكبيرة فحسب، بل أيضا يقتصر على تأثيره على فيروسات الجهاز التنفسي الموسمية. وتهدف هذه الدراسة إلى دراسة وباء فيروسات الجهاز التنفسي من خلال تسليط الضوء على التغيرات المحتملة في النظام الإيكولوجي الفيروسي نتيجة ظهور مرض 2-VoC-SRAS بالإضافة إلى تأثير التدابير الصحية.

هذه دراسة وصفية ومقارنة بأثر رجعي أجريت على مدى سنتين وخمسة أشهر، من يناير 2019 إلى مايو 2021 في مختبر البيولوجيا الجزيئية التابع لمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، بما في ذلك جميع أجهزة تفاعل البلورة المتسلسل التنفسية المتعددة التي أجريت على عينة من البلعوم الأنفي لدى المرضى الذين عولجوا من عدوى تنفسية حادة تتطلب الإقامة في المستشفى بمختلف أقسام المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش.

لإجراء دراسة مقارنة، تم تقسيم فترة الدراسة إلى جزأين: الفترة التي اعتبرت في هذه الدراسة أنها "قبل COVID-19" تشمل الفترة من 1 يناير 2019 حتى 3 مارس 2020. وتشمل الفترة التي اعتبرت في هذه الدراسة "فترة COVID-19" - الفترة ما بين 3 مارس 2020 حتى 31 مايو 2021. 3 مارس هو التاريخ الذي تم فيه توثيق أول حالة إصابة 2-VoC-SRAS على المستوى الوطني.

خلال فترة الدراسة، تم أخذ 678 عينة. وكان الأطفال هم الأغلبية ويشكلون 73.6% من المرضى، و متوسط العمر 10 أشهر. ووجد أن نسبة ذكر \ أنثى تبلغ 1.29. وكان ضيق التنفس من بين الأعراض الأكثر شيوعاً (46,5%). وفيما يتعلق بالموسمية والتوزيع الشهري، شهد موسم الشتاء وفبراير أكبر عدد مرضى استفادوا من أخذ عينة السائل المخاطي و تحليلها عن طريق منصة تفاعل البلورة المتسلسل المتعدد. وقد بلغت نسبة انتشار الإصابة بالأمراض التنفسية الموثقة من خلال البلورة المتسلسل المتعدد 59.4% خلال هذه الفترة، بما في ذلك 263

إصابة أحادية و 140 إصابة لأكثر من عنصر واحد (20.6%). ومن بين الفيروسات المسببة للمرض التي تم التعرف عليها، كان فيروس (surivonihR) هو الفيروس الأكثر تورطاً الذي تم العثور عليه في 200 مريض. وقد وجدت مقارنة بين وباء مسببات أمراض الجهاز التنفسي بين فترتين قبل COVID-19 وفترة COVID-19 انخفاض في عدد المرضى الذين استفادوا من البلعمة المتسلسل المتعدد التنفسي من 462 مريضاً خلال الفترة قبل COVID-19 إلى 216 مريضاً خلال فترة COVID-19. ولم يتم العثور على أي اختلافات ذات دلالة إحصائية عند مقارنة عمر المرضى وجنسهم.

وقد أظهرت مقارنة أسباب دخول المرضى إلى المستشفى قبل COVID-19 وفترة COVID-19 وجود اختلاف إحصائي كبير ( $p > 0.05$ ) بين البالغين والأطفال على حد سواء، وبالنسبة للأطفال، فقد وجدت زيادة في انتشار ضيق التنفس، وفي البالغين، تم العثور على زيادة في انتشار مرض الإنفلونزا في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة. وقد وجدت مقارنة الموسمية والتوزيع الشهري انخفاضاً في نسبة المرضى الذين استفادوا من البلعمة المتسلسل المتعدد خلال فصل الشتاء من 56,2% قبل COVID-19 إلى 25.5% خلال فترة COVID-19 ، وفي حين لوحظ حدوث زيادة خلال فصل الربيع من 23% قبل COVID-19 إلى 41% خلال فترة COVID-19. وقيل COVID-19 ، كان شهر فبراير هو الشهر الذي طلبت فيه أكبر نسبة (27%) من البلعمة المتسلسل المتعدد. وخلال فترة COVID-19 ، كان الشهر مارس أعلى نسبة من البلعمة المتسلسل المتعدد (26.7%).

لا تجد مقارنة معدل الإيجابية أي اختلاف ذات دلالة إحصائية، من ناحية أخرى انخفاض في معدل الإصابة الأحادية من 46.8% إلى 21.2% وزيادة في معدل الإصابة المشتركة إلى جراثيم اثنين وأكثر من جراثيم. وتظهر مقارنة وباء مسببات الأمراض المسؤولة عن التهابات الجهاز التنفسي الحادة زيادة في انتشار فيروس (surivonihR) وفيروسات (1,2,3,4)azneulfniaraP وفيروس CO surivanoroC43

وفيروس E229 surivanoroC وانخفاض انتشار فيروس SRV ، (A) ، 1H/A-2009 ، 3H/A وazneulfni وبورديللا برتوسس.

وأظهرت نتائج هذه الدراسة حدوث تغيير في علم الأوبئة لمسببات الأمراض التنفسية عقب ظهور مرض 2- SRAS-VoC. ولابد من وضع هذا التغيير في الحسبان عند إعداد الأنظمة الصحية لتفشي المرض الموسمي المقبل، نظراً للخطر الكبير المتمثل في الاشتراك في التداول المتزامن لفيروس SRAS-VoC-2 وفيروسات التنفس الموسمية عند رفع التدابير الصحية.



---

***BIBLIOGRAPHIE***



---

1. **Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C.**  
Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis.* janv 2002;2(1):25-32.
2. **Rogers BB, Shankar P, Jerris RC, Kotzbauer D, Anderson EJ, Watson JR, et al.**  
Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* mai 2015;139(5):636-41.
3. **Mahony JB.**  
Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev.* oct 2008;21(4):716-47.
4. **Bessis S.**  
Infections virales respiratoires (hors COVID-19). *Med Mal Infect.* sept 2020;50(8):8S12-9.
5. **Boyce JM, Pittet D,**  
Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 25 oct 2002;51(RR-16):1-45, quiz CE1-4.
6. **Chaabna K, Doraiswamy S, Mamtani R, Cheema S.**  
Facemask use in community settings to prevent respiratory infection transmission: A rapid review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* mars 2021;104:198-206.
7. **Angoulvant F, Ouldali N, Yang DD, Filser M, Gajdos V, Rybak A, et al.**  
Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Impact Caused by School Closure and National Lockdown on Pediatric Visits and Admissions for Viral and Nonviral Infections—a Time Series Analysis. *Clin Infect Dis.* 27 janv 2021;72(2):319-22.
8. **Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M.**  
Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. *Pediatr Infect Dis J.* déc 2020;39(12):e423-7.
9. **Nolen LD, Seeman S, Bruden D, Klejka J, Desnoyers C, Tiesinga J, et al.**  
Impact of social distancing and travel restrictions on non-COVID-19 respiratory hospital admissions in young children in rural Alaska. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020;

10. **Lee H, Lee H, Song K-H, Kim ES, Park JS, Jung J, et al.**  
Impact of public health interventions on seasonal influenza activity during the SARS-CoV-2 outbreak in Korea. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;
11. **Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P.**  
Seasonal Influenza Activity During the SARS-CoV-2 Outbreak in Japan. *JAMA*. 19 mai 2020;323(19):1969-71.
12. **AUSTRALIAN INFLUENZA SURVEILLANCE REPORT,**  
No. 11, 2020, 24 August to 6 September 2020. :13.
13. **Sobotta J, Putz R, Pabst R, éditeurs.**  
Anatomie des Menschen: der komplette Atlas in einem Band ; allgemeine Anatomie, Bewegungsapparat, innere Organe, Neuroanatomie ; Tabellenheft. 22., neu bearbeitete Auflage. München Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2007. 830 p.
14. **Manchanda R.**  
Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. *Revue des Maladies Respiratoires*. sept 2006;23(4):131-40.
15. **Andrews J, Nadjm B, Gant V, Shetty N.**  
Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. mai 2003;9(3):175-80.
16. **Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, Mirete C, Soldán B, Padilla S, et al.**  
Community-acquired pneumonia of mixed etiology: prevalence, clinical characteristics, and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. juin 2005;24(6):377-83.
17. **Cant AJ, Gordon SB, Read RC, Hart CA, Winstanley C.**  
Respiratory infections. *J Med Microbiol*. nov 2002;51(11):903-14.
18. **Yanagihara K, Kohno S, Matsushima T.**  
Japanese guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18 Suppl 1:S45-48.
19. **Alves DW, Kennedy MT.**  
Community-acquired pneumonia in casualty: etiology, clinical features, diagnosis, and management (or a look at the « new » in pneumonia since 2002). *Curr Opin Pulm Med*. mai 2004;10(3):166-70.

20. **Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ.**  
Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis. août 2000;31(2):347-82.
21. **Bochud PY, Moser F, Erard P, Verdon F, Studer JP, Villard G, et al.**  
Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study. Medicine (Baltimore). mars 2001;80(2):75-87.
22. **Ewig S, de Roux A, Bauer T, Garcia E, Mensa J, Niederman M, et al.**  
Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. Thorax. mai 2004;59(5):421-7.
23. **Leroy O, Georges H.**  
Pneumonies extrahospitalières : épidémiologie et prise en charge en réanimation. Réanimation. 1 mai 2001;10(3):302-10.
24. **Hassani AE.**  
Respiratory infections in morocco: Past, present, and future. Pediatr Pulmonol. 2001;26(S23):153-4.
25. **Bennani Mechita N, Razine R, Elmarnissi A, Lahlou L, Obtel M, Cherkaoui I, et al.**  
Évolution des Infections respiratoires aiguës basses chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Maroc. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 1 mai 2017;65:S72-3.
26. **Hosker HS, Jones GM, Hawkey P.**  
Management of community acquired lower respiratory tract infection. BMJ. 12 mars 1994;308(6930):701-5.
27. **Oeffinger KC, Snell LM, Foster BM, Panico KG, Archer RK.**  
Diagnosis of acute bronchitis in adults: a national survey of family physicians. J Fam Pract. nov 1997;45(5):402-9.
28. **Demoré B, Charmillon A.**  
Traitement des infections respiratoires basses et hautes. Pharmacie Clinique et Thérapeutique. 2018;801-814.e1.
29. **Roux PL.**  
Séminaire de virologie clinique : les virus respiratoires, Caen, 5 et 6 octobre 2000. Annales de Biologie Clinique. 2 avr 2001;59(2):210-3.

30. **Ait Ouarab H, Rangheard A-S, Bellin M-F.**  
Les pneumopathies communautaires. *Feuillets de Radiologie*. déc 2009;49(6):379-91.
31. **Himmelreich R, Hilbert H, Plagens H, Pirkl E, Li BC, Herrmann R.**  
Complete sequence analysis of the genome of the bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. *Nucleic Acids Res*. 15 nov 1996;24(22):4420-49.
32. **Atkinson TP, Balish MF, Waites KB.**  
Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *FEMS Microbiology Reviews*. 1 nov 2008;32(6):956-73.
33. **Foy HM.**  
Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis*. août 1993;17 Suppl 1:S37-46.
34. **Kashyap S, Sarkar M.**  
*Mycoplasma pneumoniae*: Clinical features and management. *Lung India*. 2010;27(2):75-85.
35. **Waites KB, Talkington DF.**  
*Mycoplasma pneumoniae* and Its Role as a Human Pathogen. *Clin Microbiol Rev*. oct 2004;17(4):697-728.
36. **Loens K, Ursi D, Goossens H, Ieven M.**  
Molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections. *J Clin Microbiol*. nov 2003;41(11):4915-23.
37. **Hyman CL, Roblin PM, Gaydos CA, Quinn TC, Schachter J, Hammerschlag MR.**  
Prevalence of asymptomatic nasopharyngeal carriage of *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults: assessment by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay and culture. *Clin Infect Dis*. mai 1995;20(5):1174-8.
38. **Kern DG, Neill MA, Schachter J.**  
A seroepidemiologic study of *Chlamydia pneumoniae* in Rhode Island. Evidence of serologic cross-reactivity. *Chest*. juill 1993;104(1):208-13.
39. **Falsey AR, Walsh EE.**  
Transmission of *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis*. août 1993;168(2):493-6.

40. **Goldstein EJC, Kumar S, Hammerschlag MR.**  
Acute Respiratory Infection Due to Chlamydia pneumoniae: Current Status of Diagnostic Methods. *Clinical Infectious Diseases*. 15 févr 2007;44(4):568-76.
41. **Kumar S, Hammerschlag MR.**  
Acute respiratory infection due to Chlamydia pneumoniae: current status of diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2007;44(4):568-76.
42. **Hammerschlag MR, Kohlhoff SA, Gaydos CA.**  
Chlamydia pneumoniae. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2015;2174–2182.e2.
43. **Heininger U, Stehr K, Schmitt-Grohé S, Lorenz C, Rost R, Christenson PD, et al.**  
Clinical characteristics of illness caused by Bordetella parapertussis compared with illness caused by Bordetella pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. avr 1994;13(4):306-9.
44. **Mattoo S, Cherry JD.**  
Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. *Clin Microbiol Rev*. avr 2005;18(2):326-82.
45. **Cherry, J. D, U. Heininger.**  
Pertussis and other Bordetella infections. In: *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5<sup>ème</sup>. p. 1588-608.
46. **Guiso N, Bassinet L.**  
Coqueluche. *EMC – Maladies Infectieuses*. 1 juin 2005;2(2):84-96.
47. **Cherry JD.**  
The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr Probl Pediatr*. févr 1984;14(2):1-78.
48. **Nieves DJ, Heininger U.**  
Bordetella pertussis. *Microbiology Spectrum*. 3 juin 2016;4(3):4.3.25.
49. **Bonmarin I.**  
Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2008. :3.
50. **Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, et al.**  
Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *J Virol*. avr 2012;86(7):3995-4008.

51. **Hamre D, Procknow JJ.**  
A new virus isolated from the human respiratory tract. Proc Soc Exp Biol Med. janv 1966;121(1):190-3.
52. **McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM.**  
Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. Proc Natl Acad Sci U S A. avr 1967;57(4):933-40.
53. **van der Hoek L, Pyrc K, Berkhout B.**  
Human coronavirus NL63, a new respiratory virus. FEMS Microbiol Rev. sept 2006;30(5):760-73.
54. **Woo PCY, Lau SKP, Chu C, Chan K, Tsoi H, Huang Y, et al.**  
Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia. J Virol. janv 2005;79(2):884-95.
55. **Wevers BA, van der Hoek L.**  
Recently discovered human coronaviruses. Clin Lab Med. déc 2009;29(4):715-24.
56. **Weiss SR, Navas-Martin S.**  
Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. Microbiol Mol Biol Rev. déc 2005;69(4):635-64.
57. **Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM.**  
Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 8 nov 2012;367(19):1814-20.
58. **Kin N, Vabret A.**  
Les infections à coronavirus humains. Rev Francoph Lab. déc 2016;2016(487):25-33.
59. **Drizis TJ, PhdME P.**  
HISTORICAL ASPECTS ON CORONAVIRUS. 2020;
60. **Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, Simmonds P, Templeton KE.**  
Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method. J Clin Microbiol. août 2010;48(8):2940-7.
61. **Walsh EE, Shin JH, Falsey AR.**  
Clinical Impact of Human Coronaviruses 229E and OC43 Infection in Diverse Adult Populations. J Infect Dis. 15 nov 2013;208(10):1634-42.

62. **Peiris J, Lai S, Poon L, Guan Y, Yam L, Lim W, et al.**  
Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 19 avr 2003;361(9366):1319-25.
63. **Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al.**  
A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 15 mai 2003;348(20):1986-94.
64. **Zhong N, Zheng B, Li Y, Poon L, Xie Z, Chan K, et al.**  
Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 25 oct 2003;362(9393):1353-8.
65. **Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, Hartmann W, Scheible G, Sack S, et al.**  
Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis*. sept 2013;13(9):745-51.
66. **Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al.**  
A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. mars 2020;579(7798):270-3.
67. **Wu Y-C, Chen C-S, Chan Y-J.**  
The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc*. mars 2020;83(3):217-20.
68. **Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin HJT, Mellan TA, Coupland H, et al.**  
Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. août 2020;584(7820):257-61.
69. **Neumann G, Noda T, Kawaoka Y.**  
Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*. 18 juin 2009;459(7249):931-9.
70. **Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Nguyen E, Gouarin S, Petitjean J, et al.**  
La grippe saisonnière. *Pathologie Biologie*. 1 avr 2010;58(2):e51-7.
71. **International Committee on Taxonomy of Viruses, King AMQ, éditeurs.**  
Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. London ; Waltham, MA: Academic Press; 2012. 749-762 p.
72. **Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P.**  
Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol*. janv 2004;59(1):1-15.

73. **Huraux J-M.**  
Les virus respiratoires – 1ère partie. In: Virologie. Paris: ESTEM; 2008. p. 165-80.
74. **des consensus de la SPILF B, Bru JP, Choutet P, Decazes JM, Dubreuil L, Leport C, et al.**  
Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie 2005 Texte court. Médecine et maladies infectieuses. 2005;35:S237-44.
75. **Swedish KA, Conenello G, Factor SH.**  
First season of 2009 H1N1 influenza. Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine. 2010;77(1):103-13.
76. **Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, Parrott RH, Ward TG.**  
Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. Proc Soc Exp Biol Med. déc 1953;84(3):570-3.
77. **Norrby EY 1969.**  
The Structural and Functional Diversity of Adenovirus Capsid Components. Journal of General Virology. 5(2):221-36.
78. **Robinson CM, Singh G, Lee JY, Dehghan S, Rajaiya J, Liu EB, et al.**  
Molecular evolution of human adenoviruses. Sci Rep. 9 mai 2013;3:1812.
79. **Lynch JP, Kajon AE.**  
Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. Semin Respir Crit Care Med. août 2016;37(4):586-602.
80. **Lynch JP, Fishbein M, Echavarría M. Adenovirus.**  
Semin Respir Crit Care Med. août 2011;32(4):494-511.
81. **Lessa FC, Gould PL, Pascoe N, Erdman DD, Lu X, Bunning ML, et al.**  
Health care transmission of a newly emergent adenovirus serotype in health care personnel at a military hospital in Texas, 2007. J Infect Dis. 1 déc 2009;200(11):1759-65.
82. **Lee J, Choi EH, Lee HJ.**  
Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991–2007). J Med Virol. avr 2010;82(4):624-31.
83. **Echavarría M.**  
Adenoviruses in immunocompromised hosts. Clin Microbiol Rev. oct 2008;21(4):704-15.

84. **Naesens L, Lenaerts L, Andrei G, Snoeck R, Van Beers D, Holy A, et al.**  
Antiadenovirus activities of several classes of nucleoside and nucleotide analogues. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2005;49(3):1010-6.
85. **Yusuf U, Hale GA, Carr J, Gu Z, Benaim E, Woodard P, et al.**  
Cidofovir for the treatment of adenoviral infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplantation.* 27 mai 2006;81(10):1398-404.
86. **Russell KL, Hawksworth AW, Ryan MAK, Strickler J, Irvine M, Hansen CJ, et al.**  
Vaccine-preventable adenoviral respiratory illness in US military recruits, 1999–2004. *Vaccine.* 5 avr 2006;24(15):2835-42.
87. **Freymuth F. Paramyxoviridae. Huraux JM et al**  
*Traité de virologie médicale Paris, Agence universitaire de la Francophonie.* 2003;459-80.
88. **Freymuth F, Vabret A, Dina J, Cuvillon–Nimal D, Lubin C, Vaudecrane A, et al.**  
Les virus des bronchiolites aiguës. *Archives de Pédiatrie.* 1 août 2010;17(8):1192-201.
89. **Leung AKC, Kellner JD, Davies HD.**  
Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Natl Med Assoc.* déc 2005;97(12):1708-13.
90. **Jafri HS, Wu X, Makari D, Henrickson KJ.**  
Distribution of respiratory syncytial virus subtypes A and B among infants presenting to the emergency department with lower respiratory tract infection or apnea. *Pediatr Infect Dis J.* avr 2013;32(4):335-40.
91. **Thouvenot D, Billaud G, Morfin F.**  
Actualité de la culture cellulaire et de son application au diagnostic des infections virales. *Virologie.* 1 juill 2004;8(4):297-309.
92. **Mazur NI, Martínón–Torres F, Baraldi E, Fauroux B, Greenough A, Heikkinen T, et al.**  
Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med.* nov 2015;3(11):888-900.
93. **van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RAM, et al.**  
A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7(6):719-24.
94. **Freymuth F, Vabret A, Legrand L, Dina J, Gouarin S, Cuvillon–Nimal D, et al.**  
Métapneumovirus humain. *Pathologie Biologie.* 1 mars 2009;57(2):133-41.

95. **Peret TC, Boivin G, Li Y, Couillard M, Humphrey C, Osterhaus AD, et al.**  
Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(11):1660-3.
96. **Abiko C, Mizuta K, Itagaki T, Katsushima N, Ito S, Matsuzaki Y, et al.**  
Outbreak of human metapneumovirus detected by use of the Vero E6 cell line in isolates collected in Yamagata, Japan, in 2004 and 2005. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(6):1912-9.
97. **Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, Boivin G, Piedra PA.**  
Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral research*. 2003;60(1):51-9.
98. **Branche AR, Falsey AR.**  
Parainfluenza Virus Infection. *Semin Respir Crit Care Med*. août 2016;37(4):538-54.
99. **Hall CB.**  
Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*. 21 juin 2001;344(25):1917-28.
100. **Chanock RM, Parrott RH, Bell JA, Rowe WP, Huebner RJ.**  
New viruses observed in children with respiratory diseases. *Public Health Rep*. mars 1958;73(3):193-5.
101. **Gardner SD.**  
The isolation of parainfluenza 4 subtypes A and B in England and serological studies of their prevalence. *J Hyg (Lond)*. sept 1969;67(3):545-50.
102. **Vachon M-L, Dionne N, Leblanc E, Moisan D, Bergeron MG, Boivin G.**  
Human parainfluenza type 4 infections, Canada. *Emerg Infect Dis*. nov 2006;12(11):1755-8.
103. **Herrmann EC, Hable KA.**  
Experiences in laboratory diagnosis of parainfluenza viruses in routine medical practice. *Mayo Clin Proc*. mars 1970;45(3):177-88.
104. **Leland DS, Ginocchio CC.**  
Role of Cell Culture for Virus Detection in the Age of Technology. *Clin Microbiol Rev*. janv 2007;20(1):49-78.
105. **Branche AR, Falsey AR.**  
Respiratory Viral Infections: Parainfluenza Virus Infection. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Thieme Medical Publishers; 2016. p. 538.

106. **Henrickson KJ.**  
Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev.* avr 2003;16(2):242-64.
107. **Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH.**  
Human Bocavirus: Prevalence and Clinical Spectrum at a Children's Hospital. *Clin Infect Dis.* 1 août 2006;43(3):283-8.
108. **Liu W-K, Liu Q, Chen D-H, Liang H-X, Chen X-K, Huang W-B, et al.**  
Epidemiology and clinical presentation of the four human parainfluenza virus types. *BMC Infect Dis.* 23 janv 2013;13:28.
109. **Manoha C, Espinosa S, Aho S-L, Huet F, Pothier P.**  
Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol.* mars 2007;38(3):221-6.
110. **Wang H, Zheng Y, Deng J, Wang W, Liu P, Yang F, et al.**  
Prevalence of respiratory viruses among children hospitalized from respiratory infections in Shenzhen, China. *Virology Journal.* 8 mars 2016;13(1):39.
111. **Khor C-S, Sam I-C, Hooi P-S, Quek K-F, Chan Y-F.**  
Epidemiology and seasonality of respiratory viral infections in hospitalized children in Kuala Lumpur, Malaysia: a retrospective study of 27 years. *BMC Pediatr.* 20 mars 2012;12(1):32.
112. **Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, Denny FW.**  
Respiratory-Syncytial-Virus Infections, Reinfections and Immunity. *New England Journal of Medicine.* 8 mars 1979;300(10):530-4.
113. **Drews AL, Atmar RL, Glezen WP, Baxter BD, Piedra PA, Greenberg SB.**  
Dual respiratory virus infections. *Clin Infect Dis.* déc 1997;25(6):1421-9.
114. **Ciotti M, Maurici M, Santoro V, Coppola L, Sarmati L, De Carolis G, et al.**  
Viruses of Respiratory Tract: an Observational Retrospective Study on Hospitalized Patients in Rome, Italy. *Microorganisms.* avr 2020;8(4):501.
115. **AlGhounaim M, Xiao Y, Caya C, Papenburg J.**  
Diagnostic yield and clinical impact of routine cell culture for respiratory viruses among children with a negative multiplex RT-PCR result. *J Clin Virol.* 1 sept 2017;94:107-9.

116. **Visseaux B, Burdet C, Voiriot G, Lescure F-X, Chougar T, Brugière O, et al.**  
Prevalence of respiratory viruses among adults, by season, age, respiratory tract region and type of medical unit in Paris, France, from 2011 to 2016. PLOS ONE. 14 juill 2017;12(7):e0180888.
117. **Kim J-M, Jung H-D, Cheong H-M, Lee A, Lee N-J, Chu H, et al.**  
Nation-wide surveillance of human acute respiratory virus infections between 2013 and 2015 in Korea. Journal of Medical Virology. 2018;90(7):1177-83.
118. **Koenig-Zores C, Stoll-Keller F, Ammouche C, Donato L.**  
L'analyse virologique des aspirations nasopharyngées reflète-t-elle l'infection respiratoire basse chez l'enfant ? Étude en PCR multiplex. Rev Fr Allergol (2009). mars 2013;53(2):59-64.
119. **McClelland EE, Smith JM.**  
Gender Specific Differences in the Immune Response to Infection. Arch Immunol Ther Exp. 1 juin 2011;59(3):203-13.
120. **Furman D, Hejblum BP, Simon N, Jojic V, Dekker CL, Thiébaud R, et al.**  
Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. Proc Natl Acad Sci U S A. 14 janv 2014;111(2):869-74.
121. **Robinson DP, Hall OJ, Nilles TL, Bream JH, Klein SL.**  
17 $\beta$ -Estradiol Protects Females against Influenza by Recruiting Neutrophils and Increasing Virus-Specific CD8 T Cell Responses in the Lungs. J Virol. mai 2014;88(9):4711 -20.
122. **Schuster DP.**  
The search for "objective" criteria of ARDS. Intensive Care Med. 1 mars 2007;33(3):400-2.
123. **Kneyber MCJ, Brouwers AGA, Caris JA, Chedamni S, Plötz FB.**  
Acute respiratory distress syndrome: is it underrecognized in the pediatric intensive care unit? Intensive Care Med. 1 avr 2008;34(4):751-4.
124. **Bindl L, Dresbach K, Lentze MJ.**  
Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: a population-based study. Crit Care Med. janv 2005;33(1):209-312.
125. **Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, et al.**  
Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. Pediatr Crit Care Med. juill 2007;8(4):317-23.

126. **Corneli HM, Zorc JJ, Holubkov R, Bregstein JS, Brown KM, Mahajan P, et al.**  
Bronchiolitis: Clinical Characteristics Associated With Hospitalization and Length of Stay. *Pediatric Emergency Care*. févr 2012;28(2):99-103.
127. **Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ.**  
Bronchiolitis–Associated Hospitalizations Among US Children, 1980–1996. *JAMA*. 20 oct 1999;282(15):1440-6.
128. **Jenkinson D.**  
Whooping cough: what proportion of cases is notified in an epidemic? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 16 juill 1983;287(6386):185-6.
129. **Jenkinson D.**  
Natural course of 500 consecutive cases of whooping cough: a general practice population study. *BMJ*. 4 févr 1995;310(6975):299-302.
130. **Clarkson JA, Fine PE.**  
The efficiency of measles and pertussis notification in England and Wales. *Int J Epidemiol*. mars 1985;14(1):153-68.
131. **El-Sahly HM, Atmar RL, Glezen WP, Greenberg SB.**  
Spectrum of Clinical Illness in Hospitalized Patients with “Common Cold” Virus Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 1 juill 2000;31(1):96-100.
132. **Milucky J, Pondo T, Gregory CJ, Iuliano D, Chaves SS, McCracken J, et al.**  
The epidemiology and estimated etiology of pathogens detected from the upper respiratory tract of adults with severe acute respiratory infections in multiple countries, 2014–2015. *PLOS ONE*. 19 oct 2020;15(10):e0240309.
133. **BARKER WH, MULLOOLY JP.**  
IMPACT OF EPIDEMIC TYPE A INFLUENZA IN A DEFINED ADULT POPULATION. *American Journal of Epidemiology*. 1 déc 1980;112(6):798-813.
134. **Garnacho–Montero J, León–Moya C, Gutiérrez–Pizarra A, Arenzana–Seisdedos A, Vidaur L, Guerrero JE, et al.**  
Clinical characteristics, evolution, and treatment–related risk factors for mortality among immunosuppressed patients with influenza A (H1N1) virus admitted to the intensive care unit. *J Crit Care*. déc 2018;48:172-7.
135. **Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al.**  
The Natural History of Influenza Infection in the Severely Immunocompromised vs Nonimmunocompromised Hosts. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2014;58(2):214-24.

136. **Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, Yalaz M, Saz EU, Pullukçu H, et al.**  
Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses in patients with acute respiratory tract infections, 2002–2014. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2015;49(2):188-200.
137. **Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al.**  
Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. déc 2006;134(6):1129-40.
138. **Shaman J, Kohn M.**  
Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 3 mars 2009;106(9):3243-8.
139. **Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, et al.**  
Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics*. juin 2004;113(6):1758-64.
140. **Baroudy NRE, Refay ASE, Hamid TAA, Hassan DM, Soliman MS, Sherif L.**  
Respiratory Viruses and Atypical Bacteria Co-Infection in Children with Acute Respiratory Infection. *Open Access Maced J Med Sci*. 23 août 2018;6(9):1588-93.
141. **Huang G, Yu D, Mao N, Zhu Z, Zhang H, Jiang Z, et al.**  
Viral etiology of acute respiratory infection in Gansu Province, China, 2011. *PLoS One*. 2013;8(5):e64254.
142. **Goka EA, Vallely PJ, Mutton KJ, Klapper PE.**  
Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: a systematic review. *Paediatr Respir Rev*. déc 2014;15(4):363-70.
143. **Zhang D, He Z, Xu L, Zhu X, Wu J, Wen W, et al.**  
Epidemiology characteristics of respiratory viruses found in children and adults with respiratory tract infections in southern China. *Int J Infect Dis*. août 2014;25:159-64.
144. **Uyar M, Kuyucu N, Tezcan S, Aslan G, Tasdelen B.**  
[Determination of the frequency of human bocavirus and other respiratory viruses among 0–2 years age group children diagnosed as acute bronchiolitis]. *Mikrobiyol Bul*. avr 2014;48(2):242-58.
145. **Jin Y, Zhang R-F, Xie Z-P, Yan K-L, Gao H-C, Song J-R, et al.**  
Newly identified respiratory viruses associated with acute lower respiratory tract infections in children in Lanzou, China, from 2006 to 2009. *Clin Microbiol Infect*. janv 2012;18(1):74-80.

146. **Franz A, Adams O, Willems R, Bonzel L, Neuhausen N, Schweizer-Krantz S, et al.**  
Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *J Clin Virol.* août 2010;48(4):239-45.
147. **Harada Y, Kinoshita F, Yoshida LM, Minh LN, Suzuki M, Morimoto K, et al.**  
Does Respiratory Virus Coinfection Increases the Clinical Severity of Acute Respiratory Infection Among Children Infected With Respiratory Syncytial Virus? *The Pediatric Infectious Disease Journal.* mai 2013;32(5):441-5.
148. **Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimäki M, et al.**  
Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol.* févr 1998;36(2):539-42.
149. **Cox DW, Le Souëf PN.**  
Rhinovirus and the developing lung. *Paediatric respiratory reviews.* 2014;15(3):268-74.
150. **Walter JM, Wunderink RG.**  
Severe respiratory viral infections: new evidence and changing paradigms. *Infectious Disease Clinics.* 2017;31(3):455-74.
151. **Ieven M, Coenen S, Loens K, Lammens C, Coenjaerts F, Vanderstraeten A, et al.**  
Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. *Clin Microbiol Infect.* nov 2018;24(11):1158-63.
152. **Ljubin-Sternak S, Meštrović T, Ivković-Jureković I, Kolarić B, Slović A, Forčić D, et al.**  
The Emerging Role of Rhinoviruses in Lower Respiratory Tract Infections in Children-Clinical and Molecular Epidemiological Study From Croatia, 2017-2019. *Frontiers in microbiology.* 2019;10:2737.
153. **Jacobs SE, Lamson DM, St. George K, Walsh TJ.**  
Human rhinoviruses. *Clinical microbiology reviews.* 2013;26(1):135-62.
154. **Glanville N, Mclean GR, Guy B, Lecouturier V, Berry C, Girerd Y, et al.**  
Cross-serotype immunity induced by immunization with a conserved rhinovirus capsid protein. *PLoS pathogens.* 2013;9(9):e1003669.
155. **Royston L, Tapparel C.**  
Rhinoviruses and respiratory enteroviruses: not as simple as ABC. *Viruses.* 2016;8(1):16.
156. **Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al.**  
The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *New England Journal of Medicine.* 5 févr 2009;360(6):588-98.

157. **Yassine HM, Sohail MU, Younes N, Nasrallah GK.**  
Systematic Review of the Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevalence, Genotype Distribution, and Seasonality in Children from the Middle East and North Africa (MENA) Region. *Microorganisms*. mai 2020;8(5):713.
158. **Abubakar A, Malik M, Pebody RG, Elkholy AA, Khan W, Bellos A, et al.**  
Burden of acute respiratory disease of epidemic and pandemic potential in the WHO Eastern Mediterranean Region: A literature review. *EMHJ–Eastern Mediterranean Health Journal*. 2016;22(7):509-22.
159. **Moghoofei M, Monavari SH, Mostafaei S, Hadifar S, Ghasemi A, Babaei F, et al.**  
Prevalence of influenza A infection in the Middle–East: A systematic review and meta-analysis. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018;12(5):1787-801.
160. **Prevention C for DC and.**  
Weekly US Influenza Surveillance Report, 2017. 2018.
161. **Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R, et al.**  
Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol*. juill 2011;49(7):2631-6.
162. **Bezerra PGM, Britto MCA, Correia JB, Duarte M do CMB, Fonseca AM, Rose K, et al.**  
Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. *PLoS One*. 18 avr 2011;6(4):e18928.
163. **Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, Ryd–Rinder M, Öhrmalm L, Tolfvenstam T, et al.**  
Respiratory viruses associated with community–acquired pneumonia in children: matched case–control study. *Thorax*. sept 2015;70(9):847-53.
164. **Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, et al.**  
The Association of Newly Identified Respiratory Viruses with Lower Respiratory Tract Infections in Korean Children, 2000–2005. *Clin Infect Dis*. 1 sept 2006;43(5):585-92.
165. **Boivin G, Abed Y, Pelletier G, Ruel L, Moisan D, Côté S, et al.**  
Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory–tract infections in all age groups. *The Journal of infectious diseases*. 2002;186(9):1330-4.
166. **Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA, Edwards K, Hall CB, Walker FJ, et al.**  
Human Metapneumovirus Infection among Children Hospitalized with Acute Respiratory Illness. *Emerg Infect Dis*. avr 2004;10(4):700-5.

167. **Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, Walsh EE.**  
Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J Infect Dis.* 1 mars 2003;187(5):785-90.
168. **Peiris JSM, Tang W-H, Chan K-H, Khong P-L, Guan Y, Lau Y-L, et al.**  
Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis.* juin 2003;9(6):628-33.
169. **Denny FW, Clyde WA.**  
Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr.* mai 1986;108(5 Pt 1):635-46.
170. **Glezen WP, Frank AL, Taber LH, Kasel JA.**  
Parainfluenza virus type 3: seasonality and risk of infection and reinfection in young children. *J Infect Dis.* déc 1984;150(6):851-7.
171. **Murphy B, Phelan PD, Jack I, Uren E.**  
Seasonal pattern in childhood viral lower respiratory tract infections in Melbourne. *Med J Aust.* 12 janv 1980;1(1):22-4.
172. **Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, Poehling KA, Edwards KM, Griffin MR, et al.**  
Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization. *J Pediatr.* mai 2009;154(5):694-9.
173. **Alchikh M, Conrad T, Hoppe C, Ma X, Broberg E, Penttinen P, et al.**  
Are we missing respiratory viral infections in infants and children? Comparison of a hospital-based quality management system with standard of care. *Clin Microbiol Infect.* mars 2019;25(3):380.e9-380.e16.
174. **Greer RM, McErlean P, Arden KE, Faux CE, Nitsche A, Lambert SB, et al.**  
Do rhinoviruses reduce the probability of viral co-detection during acute respiratory tract infections? *J Clin Virol.* mai 2009;45(1):10-5.
175. **Nickbakhsh S, Thorburn F, VON Wissmann B, McMENAMIN J, Gunson RN, Murcia PR.**  
Extensive multiplex PCR diagnostics reveal new insights into the epidemiology of viral respiratory infections. *Epidemiol Infect.* juill 2016;144(10):2064-76.
176. **Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al.**  
Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *PNAS.* 26 déc 2019;116(52):27142-50.

177. **Nickbakhsh S, Ho A, Marques DFP, McMenamin J, Gunson RN, Murcia PR.**  
Epidemiology of Seasonal Coronaviruses: Establishing the Context for the Emergence of Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 1 juill 2020;222(1):17-25.
178. **Sullivan SG, Carlson S, Cheng AC, Chilver MB, Dwyer DE, Irwin M, et al.**  
Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020. *Euro Surveill.* 26 nov 2020;25(47):2001847.
179. **Huang QS, Wood T, Jelley L, Jennings T, Jefferies S, Daniells K, et al.**  
Impact of the COVID-19 nonpharmaceutical interventions on influenza and other respiratory viral infections in New Zealand. *Nat Commun.* 12 févr 2021;12:1001.
180. **Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, et al.**  
Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic — United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 18 sept 2020;69(37):1305-9.
181. **Mechanic D, Volkart EH.**  
Illness behavior and medical diagnoses. *Journal of health and human behavior.* 1960;1(2):86 -94.
182. **Birkmeyer JD, Barnato A, Birkmeyer N, Bessler R, Skinner J.**  
The Impact Of The COVID-19 Pandemic On Hospital Admissions In The United States: Study examines trends in US hospital admissions during the COVID-19 pandemic. *Health Affairs.* 2020;39(11):2010-7.
183. **Hafner K.**  
Fear of Covid-19 Leads Other Patients to Decline Critical Treatment. *The New York Times.* 25 mai 2020;
184. **Lee C-H, Huang N, Chang H-J, Hsu Y-J, Wang M-C, Chou Y-J.**  
The immediate effects of the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic on childbirth in Taiwan. *BMC Public Health.* 4 avr 2005;5:30.
185. **Nascimento MS, Baggio DM, Fascina LP, Prado C do.**  
Impact of social isolation due to COVID-19 on the seasonality of pediatric respiratory diseases. *PLOS ONE.* 11 déc 2020;15(12):e0243694.
186. **Smith ME, Wilson PT.**  
Human Rhinovirus/Enterovirus in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Pediatr Intensive Care.* juin 2020;9(2):81-6.

187. **Miller EK, Lu X, Erdman DD, Poehling KA, Zhu Y, Griffin MR, et al.**  
Rhinovirus-Associated Hospitalizations in Young Children. *J Infect Dis.* 15 mars 2007;195(6):773-81.
188. **Iwane MK, Prill MM, Lu X, Miller EK, Edwards KM, Hall CB, et al.**  
Human rhinovirus species associated with hospitalizations for acute respiratory illness in young US children. *J Infect Dis.* 1 déc 2011;204(11):1702-10.
189. **Choi YH, Miller E.**  
Impact of Covid-19 social distancing measures on future incidence of invasive pneumococcal disease in England and Wales—a mathematical modelling study. *MedRxiv.* 2021;2020.06.01.20119057.
190. **Kadambari S, Goldacre R, Morris E, Goldacre M, Pollard A.**  
Indirect Effects of the COVID-19 Pandemic on Childhood Infection in England: A Population Based Observational Study. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 juin. Report No.: ID 3864079.
191. **Christie CDC, Glover AM, Willke MJ, Marx ML, Reising SF, Hutchinson NM.**  
Containment of Pertussis in the Regional Pediatric Hospital During the Greater Cincinnati Epidemic of 1993. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* oct 1995;16(10):556-63.
192. **Lee H, Lee H, Song K-H, Kim ES, Park JS, Jung J, et al.**  
Impact of Public Health Interventions on Seasonal Influenza Activity During the SARS-CoV-2 Outbreak in Korea. *Clin Infect Dis.* 30 mai 2020;ciaa672.
193. **Kim M-C, Kweon OJ, Lim YK, Choi S-H, Chung J-W, Lee M-K.**  
Impact of social distancing on the spread of common respiratory viruses during the coronavirus disease outbreak. *PLOS ONE.* 14 juin 2021;16(6):e0252963.
194. **Wood N, McIntyre P.**  
Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatric Respiratory Reviews.* 1 sept 2008;9(3):201-12.
195. **Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al.**  
Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine.* 2020;382(18):1708-20.
196. **Lastrucci V, Bonaccorsi G, Forni S, D'Arienzo S, Bachini L, Paoli S, et al.**  
The indirect impact of COVID-19 large-scale containment measures on the incidence of community-acquired pneumonia in older people: a region-wide population-based study in Tuscany, Italy. *Int J Infect Dis.* août 2021;109:182-8.

197. **Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, et al.**  
The impact of COVID-19 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter. *Clin Infect Dis.* 28 sept 2020;ciaa1475.
198. **Park S, Michelow IC, Choe YJ.**  
Shifting patterns of respiratory virus activity following social distancing measures for COVID-19 in South Korea. *The Journal of Infectious Diseases.* 2021;
199. **Marriott D, Beresford R, Mirdad F, Stark D, Glanville A, Chapman S, et al.**  
Concomitant Marked Decline in Prevalence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Other Respiratory Viruses Among Symptomatic Patients Following Public Health Interventions in Australia: Data from St Vincent's Hospital and Associated Screening Clinics, Sydney, NSW. *Clin Infect Dis.* 18 mai 2021;72(10):e649-51.
200. **Amaddeo A, Cason C, Cozzi G, Ronfani L, Comar M.**  
Social distancing measures for COVID-19 are changing winter season. *Arch Dis Child.* 24 mai 2021;archdischild-2021-322004.
201. **Rodgers L, Sheppard M, Smith A, Dietz S, Jayanthi P, Yuan Y, et al.**  
Changes in Seasonal Respiratory Illnesses in the United States During the COVID-19 Pandemic. *Clin Infect Dis.* 29 avr 2021;ciab311.
202. **Poole S, Brendish NJ, Clark TW.**  
SARS-CoV-2 has displaced other seasonal respiratory viruses: Results from a prospective cohort study. *Journal of Infection.* 1 déc 2020;81(6):966-72.
203. **Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J.**  
Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Eurosurveillance.* 6 févr 2020;25(5):2000062.
204. **Heikkinen T, Järvinen A.**  
The common cold. *The Lancet.* 4 janv 2003;361(9351):51-9.
205. **Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al.**  
A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet.* 15 févr 2020;395(10223):514-23.

206. **Casalegno JS, Ottmann M, Bouscambert Duchamp M, Escuret V, Billaud G, Frobert E, et al.**  
Rhinoviruses delayed the circulation of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in France. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 avr 2010;16(4):326-9.
207. **Lasry A, Kidder D, Hast M, Poovey J, Sunshine G, Winglee K, et al.**  
Timing of Community Mitigation and Changes in Reported COVID-19 and Community Mobility – Four U.S. Metropolitan Areas, February 26–April 1, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 17 avr 2020;69(15):451-7.
208. **Kuo S–C, Shih S–M, Chien L–H, Hsiung CA.**  
Collateral Benefit of COVID-19 Control Measures on Influenza Activity, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. août 2020;26(8):1928-30.
209. **Soo RJJ, Chiew CJ, Ma S, Pung R, Lee V.**  
Decreased Influenza Incidence under COVID-19 Control Measures, Singapore. *Emerg Infect Dis*. août 2020;26(8):1933-5.
210. **Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, Tsang TK, Li JCM, Fong MW, et al.**  
Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. *Lancet Public Health*. mai 2020;5(5):e279-88.
211. **Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, Gambhir M, Finelli L.**  
Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis*. 4 sept 2014;14:480.
212. **Doshi P.**  
Covid-19: Do many people have pre-existing immunity? *BMJ*. 17 sept 2020;370:m3563.
213. **Varela FH, Scotta MC, Polese–Bonatto M, Sartor ITS, Ferreira CF, Fernandes IR, et al.**  
Absence of detection of RSV and influenza during the COVID-19 pandemic in a Brazilian cohort: Likely role of lower transmission in the community. *J Glob Health*. 11:05007.
214. **Freitas ARR, Donalisio MR.**  
Respiratory syncytial virus seasonality in Brazil: implications for the immunisation policy for at-risk populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. mai 2016;111(5):294-301.
215. **Almeida A, Codeço C, Luz PM.**  
Seasonal dynamics of influenza in Brazil: the latitude effect. *BMC Infect Dis*. 27 déc 2018;18(1):695.

216. **Weekly national Influenza and COVID19 surveillance report: week 49. :78.**
217. **COVID-19 situation update for the EU/EEA, as of 13 July 2021.**  
European Centre for Disease Prevention and Control.
218. **Takashita E, Kawakami C, Momoki T, Saikusa M, Shimizu K, Ozawa H, et al.**  
Increased risk of rhinovirus infection in children during the coronavirus disease-19 pandemic. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2021;15(4):488-94.
219. **Savolainen-Kopra C, Korpela T, Simonen-Tikka M-L, Amiryousefi A, Ziegler T, Roivainen M, et al.**  
Single treatment with ethanol hand rub is ineffective against human rhinovirus--hand washing with soap and water removes the virus efficiently. *J Med Virol*. mars 2012;84(3):543-7.
220. **Winther B, McCue K, Ashe K, Rubino JR, Hendley JO.**  
Environmental contamination with rhinovirus and transfer to fingers of healthy individuals by daily life activity. *J Med Virol*. oct 2007;79(10):1606-10.
221. **Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan K-H, McDevitt JJ, Hau BJP, et al.**  
Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*. mai 2020;26(5):676-80.
222. **Wu A, Mihaylova VT, Landry ML, Foxman EF.**  
Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(6):e254-62.
223. **Ånestad G, Nordbø SA. Virus interference.**  
Did rhinoviruses activity hamper the progress of the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Norway? *Med Hypotheses*. déc 2011;77(6):1132-4.
224. **Linde A, Rotzén-Ostlund M, Zwegberg-Wirgart B, Rubinova S, Brytting M.**  
Does viral interference affect spread of influenza? *Euro Surveill*. 8 oct 2009;14(40):19354.
225. **Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, Amemiya K, Nagakubo Y, Hosaka K, et al.**  
Analysis of Covid-19 and non-Covid-19 viruses, including influenza viruses, to determine the influence of intensive preventive measures in Japan. *Journal of Clinical Virology*. 1 août 2020;129:104543.

226. **Takajo D, Nonoyama S.**  
Severe pertussis in a young infant due to household transmission: the needs of pertussis vaccination boosters in Japan. Clin Case Rep. 8 mars 2018;6(5):810-2.
227. **Measles & Rubella Initiative.**  
More than 117 million children at risk of missing out on measles vaccines, as COVID-19 surges.
228. **Edwards KM, Berbers GAM.**  
Immune responses to pertussis vaccines and disease. J Infect Dis. 1 avr 2014;209 Suppl 1:S10-15.
229. **Mbayei SA, Faulkner A, Miner C, Edge K, Cruz V, Peña SA, et al.**  
Severe Pertussis Infections in the United States, 2011-2015. Clin Infect Dis. 2 juill 2019;69(2):218-26.
230. **Tanner H, Boxall E, Osman H.**  
Respiratory viral infections during the 2009-2010 winter season in Central England, UK: incidence and patterns of multiple virus co-infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(11):3001-6.
231. **Brunstein JD, Cline CL, McKinney S, Thomas E.**  
Evidence from multiplex molecular assays for complex multipathogen interactions in acute respiratory infections. J Clin Microbiol. janv 2008;46(1):97-102.

# قسم الطبيب

## أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 220

سنة 2021

وبائيات فيروسات الجهاز التنفسي في المستشفى الجامعي  
بمراكش : مقارنة بين فترتين قبل Covid-19  
وأثناء Covid-19

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/11/17  
من طرف

السيد عزام غرض

المزداد في 1996/10/07 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مسببات الأمراض التنفسية - عدوى الجهاز التنفسي الفيروسية-

التشخيص الجزيئي - COVID-19

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام {

السيد س. يونس

أستاذ إنعاش والتخدير

السيدة ن. صراع

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد أ. غ. الأديب

أستاذ إنعاش والتخدير

السيد ن. راضي

أستاذ في طب الأطفال