



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



Année : 2022

Thèse N: 43

INFECTIONS FONGIQUES ET COVID-19

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .../..../2022

PAR

Mme EL AROUSSI Balsam
Née le 19 Aout 1997 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Pneumonie, COVID-19, Aspergillose invasive, Candidose invasive, Mucormycose

Membres du Jury :

Pr. MEIOUET Mohamed
Professeur de droit pharmaceutique

Pr. LMIMOUNI Badre Eddine
Professeur de Parasitologie

Pr. KABBAJ Hakima
Professeur de Microbiologie

Pr. NAOUI Hafida
Professeur agrégé de Parasitologie

Pr. IKEN Maryem
Professeur agrégé de Parasitologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGE

JUGE

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA**

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

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

Mr. Azzeddine BOULAAJOUL

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

Mr. Najib MOUNIR

***Chef du service des Finances* Mr. Rachid BENNIS**

***Enseignant militaire**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef MatOrangers Rabat](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

Décembre 1992

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

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen FMFA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique

*Enseignant militaire

Pr. SENOUCI Karima

Dermatologie

Mars 1994

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

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis Rabat
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

*Enseignant militaire

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <u>Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</u>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u>Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <u>V-D. Aff Acad. Est.</u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

*Enseignant militaire

Janvier 2005

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

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

*Enseignant militaire

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*

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

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [*Dir. Hôp. Spécialités Rabat*](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne

*Enseignant militaire

Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

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

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
 Toxicologie

*Enseignant militaire

Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie <i><u>Directrice du Méd. Phar.</u></i>
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i><u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u></i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Ne Urologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Ne Urologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie

*Enseignant militaire

Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

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

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

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie

*Enseignant militaire

Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

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

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

*Enseignant militaire

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

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

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

*Enseignant militaire

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

*Enseignant militaire



A Allah,

le tout puissant. Qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin. Je vous dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.



À ma mère,

À la prunelle de mes yeux, à ma meilleure amie, à ma source de courage et d'énergie. Tu m'inspire chaque jour par ta générosité infinie et ton cœur immense. Aucun mot ne peut décrire l'amour et la tendresse que je te porte, tu n'as jamais rien laissé au hasard concernant mon éducation et mon bien être, dévouant toute ton énergie et tout ton temps à notre famille, m'encourageant à rêver et travailler pour réaliser mes rêves, et à semer le bien et le bonheur autour de moi. Tu es la lanterne qui éclaire mon chemin et m'illumine de douceur et d'amour. Merci pour ton affection et ta tendresse, tes bras ont été toujours mon refuge. Je te rends hommage par ce modeste travail comme expression de ma reconnaissance éternelle. Puisse Dieu le tout puissant te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur. Je t'aime maman.





A mon père,

Celui qui m'a indiqué la bonne voie en me rappelant que la volonté fait toujours les grands hommes. Au meilleur papa du monde, mon rocher, mon refuge, je suis fière d'avoir un père tel que toi, bon, généreux, persévérant, honnête. Muni de ton amour inconditionnel, de ta patience et de ton sens de l'humour sans pareil, tu as su faire de moi la personne que je suis aujourd'hui, tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de la ponctualité, de l'optimisme et un grand sens du devoir. Aucun mot ne peut décrire tout l'amour et le respect que je te porte. J'espère que ta fille a pu réaliser un de tes rêves, que sa réussite est la tienne et que tu es fier d'elle. Je te dédie ce modeste travail qui est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Puisse Dieu le tout puissant te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur. Je t'aime papa.





A la mémoire de mes très chers grands-parents, j'aurais tant aimé que vous soyez présents, et partager avec moi cet heureux évènement tant attendu. Que Dieu vous accueille en sa sainte miséricorde.

A la mémoire de mon oncle qui m'a offert mon prénom, tu étais mon idole, tu es parti trop tôt avant de partager avec moi ce jour spécial. Que Dieu le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.





A mes sœurs, Chaymae, Yousra, Inas et la petite Noussaïba, vous étiez toujours là pour me soutenir et m'aider. Vous colorez ma vie de joie. Nous avons partagé les moments les plus difficiles, mais aussi les plus joyeux. Vous êtes mes amies avec lesquelles je partage ma vie. Je ne peux imaginer ma vie sans vous mes amours. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès. Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde. J'espère que ma thèse sera pour vous une source de fierté. Je vous adore mes chéries.

A mes petits neveux Salmane, Layth, Ghali et Jihad, vous êtes la lumière qui a éclairé notre maison, je vous adore. Que Dieu vous bénisse.

A mes beaux-frères, merci d'être toujours là pour moi. Merci pour votre aide, votre soutien et vos conseils, qui ne m'ont jamais fait défaut. Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon profond respect.





A mes oncles, mes tantes, et tous les membres de ma famille. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère. Que Dieu vous donne longue vie pour le maintien de l'union de notre grande famille.





À ma confidente, à Lamiae Naamane, à mon binôme de vie, à ma meilleure amie avec laquelle j'ai partagé tous mes souvenirs. Tu es un cadeau de Dieu. Tu es toujours là pour moi autant que suis là pour toi, pour me soutenir, pour m'orienter, et pour partager mes pensées. Tu es la personne avec qui je peux parler de tout et de rien, la personne qui m'écoute et ne me juge pas, je t'adore. Que Dieu puisse nous garder ensemble à l'éternité.

À ma chérie, à Hajar Imghi, à mon binôme de parcours, merci pour ton amitié, merci pour nos moments passés ensemble, merci pour nos fous rires et nos pleurs, merci pour notre réussite. Je ne te dédie pas ce travail parcequ' il est le tien. Je ne saurai pas probablement arriver là sans ton soutien et ta présence constante. Je ne te remercierai jamais assez pour notre amitié sincère et bienveillante. Le meilleur reste à venir.





A la famille Naamane, A mima, merci d'être une deuxième famille pour moi, merci pour votre présence, merci pour votre soutien. Je ne saurai exprimer ma gratitude envers vous. Vous m'avez accueilli et vous avez fait de moi votre propre fille. Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon profond respect.

A tous ceux qui m'ont aidé à réaliser ce travail, merci pour vos efforts, merci pour votre aide. Je n'oublierai jamais vos sacrifices pour moi. Que dieu vous bénisse.

A tous mes amis, merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble. Merci pour votre présence dans ma vie.







*À notre Maître et Président de thèse :
Monsieur Mohamed MEIOUET
Professeur de droit pharmaceutique*

Nous vous sommes reconnaissants pour l'honneur que vous nous avez accordé en acceptant de juger notre travail. Nous avons eu la chance et le privilège de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect. Veuillez trouver à travers ce modeste travail, l'expression de notre admiration et nos sincères remerciements.





À notre Maître et rapporteur de thèse :

Monsieur Badr Eddine LMIMOUNI

*Chef du service de parasitologie et mycologie médicale à
l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V RABAT*

Je vous remercie énormément pour votre encadrement, vos conseils de grande valeur et vos remarques pertinentes, qui m'ont tellement servie pour la réalisation de ce travail. Je vous suis très reconnaissante pour votre patience et pour le temps que vous avez consacré pour me diriger et me corriger. Je suis tellement inspirée par votre personnalité et vos qualités humaines, votre modestie et la sensation de paix que vous procurez à votre interlocuteur. Puisse ce travail être pour moi l'occasion de vous exprimer ma gratitude et mon profond respect.





*À notre Maître et juge de thèse :
Madame Meryem IKEN
Professeur de Parasitologie-Mycologie*

L'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse nous tient à cœur. C'est un grand honneur de vous compter parmi les membres de notre jury. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre vive considération et de notre sincère gratitude.





*À notre Maître et juge de thèse :
Madame Hakima KABBAJ
Professeur de Microbiologie*

C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre jury. Votre sérieux, votre compétence et votre amabilité n'ont cessé de susciter notre admiration. Permettez-nous, Cher Maître, de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.





*À notre Maître et juge de thèse :
Madame Hafida NAOUI
Professeur de Parasitologie-Mycologie*

*Nous avons l'honneur que vous ayez accepté de juger notre travail.
Nous avons apprécié votre spontanéité et vos qualités humaines.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre plus vive reconnaissance et
l'expression de nos sentiments les plus respectueux.*



LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
AI	Aspergillose invasive
AMB	Amphotéricine B
CAC	Candidose associée à la COVID-19
CAM	Mucormycose associée à la COVID-19
CAPA	Aspergillose pulmonaire associée à la COVID-19
CD	Cluster de différenciation
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CRP	Protéine c réactive
CVC	Cathéter veineux central
DM	Diabetes mellitus
DOAC	Anticoagulants oraux directs
ECIL	Conférence européenne sur les infections dans la leucémie
ECMM	Confédération européenne de mycologie médicale
ECMO	Oxygénation par membrane extracorporelle
FDA	Food and drug administration
GCSF	Facteur de stimulation des colonies de granulocytes
GCSH	Protéine du système de clivage de la glycine
GVHD	La réaction du greffon contre l'hôte
IAS	Infections associées aux soins de santé
IDSA	Infectious diseases society of America
IFI	Infections fongiques invasives
IL	Interleukines

IPA	Aspergillose pulmonaire invasive
JAMA	Journal of the American medical situation
MCP1	Monocyte chemoattractant protein 1
MERS	Syndrome Respiratoire du Moyen Orient
MIP1	Protéine inflammatoire macrophagique
NIH	National institutes of health
RAM	Résistance aux antimicrobien
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
TDM	Tomodensitométrie
TEV	Thromboembolie veineuse
TNF	Facteur de nécrose tumorale
USI	Unité de soins intensifs

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Évolution de la pandémie COVID-19 au Maroc.	7
Figure 2 : Situation épidémiologique du COVID-19 au Maroc le 15 mars 2022.	8
Figure 3 : Transmission du SARS-COV-2	10
Figure 4 : Durée d'incubation du virus de SARS-CoV-2.....	12
Figure 5 : Nombre cumulé de décès (par nombre de jours depuis 100 décès)... ..	14
Figure 6 : Symptômes du COVID-19.....	16
Figure 7 : Atteintes extra-pulmonaires chez les patients atteints de la maladie à Coronavirus	17
Figure 8 : Résumé graphique.....	19
Figure 9 : Scanner des poumons d'une personne infectée par le COVID-19. Les inflammations dues au virus sont visibles sur les taches blanches.....	21
Figure 10 : Radiographie thoracique A.	22
Figure 11 : La tomodensitométrie (TDM) thoracique	24
Figure 12 : Etape initiale	25
Figure 13 : Etapes secondaires.	26
Figure 14 : Technique de PCR	27
Figure 15 : Test antigénique.	29
Figure 16 : Test antigénique.	30
Figure 17 : Test antigénique	31
Figure 18 : Test sérologique de SARS-CoV-2.	31
Figure 19 : Types de tests sérologiques.....	33
Figure 20 : Cinétique des IgG et IgM lors de l'infection par le SARS-CoV-2 ..	35
Figure 21 : Structure de l'Hydroxychloroquine	38

Figure 22 : Structure et mécanisme d'action du Remdésivir et de sa forme active pharmacologique	41
Figure 23 : Structure du COVID-19	48
Figure 24 : Les approches vaccinales	49
Figure 25 : Vaccin à ARNm.	50
Figure 26 : Vaccin sous-unitaire protéique.....	51
Figure 27 : Vaccin a vecteur viral	52
Figure 28 : Vaccination contre COVID-19 au Maroc le 15 mars 2022.....	53
Figure 29 : L'état d'un patient COVID-19 atteint de mucormycose, une infection fongique mortelle rare, à l'hôpital NSCB de Jabalpur, le 20 mai 2021	59
Figure 30 : Aspergillus fumigatus responsable de l'aspergillose invasive.....	61
Figure 31 : Patient atteint d'une candidose invasive	62
Figure 32 : Facteurs de risque de la candidose.....	65
Figure 33 : Patient en réanimation avec CVC	68
Figure 34 : Aspergillose bronchopulmonaire allergique	70
Figure 35 : Schéma de l'aspergillose pulmonaire associée à la maladie de Coronavirus	71
Figure 36 : Mucormycose.....	73
Figure 37 : Mucormycose rhinocérébrale.....	74
Figure 38 : Etapes de diagnostic mycologique.	77
Figure 39 : Milieu de culture	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification et taxonomie, ainsi que le génome et la taille des Coronavirus humains (HCoV).....	4
Tableau 2 : Situation épidémiologique du COVID-19 au Maroc le 15 mars 2022	9
Tableau 3 : Comparatifs des tests.....	36
Tableau 4 : Protocole thérapeutique COVID-19 (le 5 août 2021).....	37
Tableau 5 : Les différents vaccins disponibles au Maroc.....	55
Tableau 6 : Caractéristiques cliniques de 5 patients atteints d'une Candidémie associé au COVID-19	66
Tableau 7 : Catégories des infections fongiques.	78
Tableau 8 : Caractéristiques morphologiques	79
Tableau 9 : Les indications de l'antifongique polyène.....	82
Tableau 10 : Les indications de l'antifongique Flucytosine.....	83
Tableau 11 : Les indications de l'antifongique des Triazolés.	84
Tableau 12 : Les indications de l'antifongique des Échinocandines.....	85

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
Première partie : Généralités sur l'infection au SARS-CoV-2	4
1. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION AU SARS-CoV-2	5
1.1. Introduction :.....	5
1.2. Contagiosité :	9
1.3. Transmission :.....	10
1.4. La période d'incubation :.....	11
1.5. Taux de létalité :.....	13
2. ASPECTS CLINIQUES ET IMAGERIE	14
2.1. Aspects cliniques :	14
2.1.1. Symptômes et signes :	14
2.1.2. Pathogénicité :	17
2.2. Imagerie :	19
2.2.1. Radiographie thoracique :.....	21
2.2.2. Tomodensitométrie thoracique :.....	23
3. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	24
3.1. PCR :.....	24
3.1.1. Définitions :.....	24
3.1.2. Comment fonctionne le test PCR COVID-19 ?.....	25
3.1.3. Que signifient les résultats du test PCR COVID-19 ?.....	26
3.2. Test antigénique :.....	28
3.2.1. Définition :.....	28
3.2.2. Comment fonctionne le test antigénique COVID-19 ?	28

3.2.3. Que signifient les résultats du test antigénique de COVID-19 ?..	29
3.3. Test sérologique :.....	31
3.3.1. Définitions :.....	31
3.3.2. Comment fonctionne le test sérologique ?	33
3.3.3. Que signifient les résultats du test sérologique de COVID-19 ?..	34
3.4. Test salivaire : RT-LAMP :	36
4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	36
4.1. Le protocole thérapeutique de la COVID-19 au Maroc :	37
4.2. Hydroxychloroquine avec ou sans Azithromycine :.....	38
4.3. Remdévair et autres analogues nucléosidiques :	40
4.4. Lopinavir-Ritonavir et autres agents antiviraux :	41
4.5. Corticostéroïdes :	42
4.6. Thromboprophylaxie et fibrinolyse :	43
4.7. Zinc :	44
4.8. Vitamine C :.....	45
4.9. Vitamine D :.....	46
5. APPROCHE VACCINALE	47
5.1. Structure du virus et organisation génétique :.....	47
5.2. Types de vaccins et leur fonctionnement :.....	49
5.3. L'approche génétique :	49
5.4. L'approche des sous-unités :.....	50
5.5. L'approche du microbe entier :.....	51
5.6. Le Maroc et la vaccination contre le SARS-COV-2 :.....	52

Deuxième partie : Infections fongiques au cours de l'infection au SARS-COV-2.....	57
1. Introduction :.....	58
2. LES INFECTIONS FONGIQUES ET SARS-COV-2 :.....	61
2.1. Les candidoses invasives :.....	61
2.1.1. Introduction	61
2.1.2. Symptomatologie de la candidose invasive :.....	63
2.1.3. Facteurs de risque :.....	64
2.1.4. Exemple d'étude de cas :.....	65
2.2. Les aspergilloses invasives :.....	68
2.2.1. Introduction :	68
2.2.2. Symptomatologie de l'aspergillose invasive :.....	70
2.2.3. Facteur de risque :.....	70
2.3. Les mucormycoses :.....	71
2.3.1. Introduction :	71
2.3.2. Symptomatologie de la mucormycose :.....	74
2.3.3. Facteur de risque :.....	75
3. DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE DES INFECTIONS FONGIQUES :.....	76
3.1. Introduction :.....	76
3.2. Diagnostic :	77
3.3. L'examen direct :.....	78
3.4. La culture :.....	79
3.5. Autres Examens que l'examen mycologique :.....	80

3.5.1. Recherche d'antigènes :.....	81
3.5.2. Recherche d'anticorps :.....	81
4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	82
4.1. Les polyènes :	82
4.2. Flucytosine :.....	83
4.3. Triazolés :.....	84
4.4. Échinocandines :.....	85
<i>Conclusion</i>	87
<i>Résumé</i>	90
<i>Références</i>	94

INTRODUCTION

En décembre 2019, une épidémie d'une maladie inconnue appelée pneumonie de cause occulte s'est produite à Wuhan en Chine, dans la province du Hubei. L'épidémie s'est propagée de manière substantielle pour infecter plus de 9000 personnes en Chine avec 213 décès et infecter 106 personnes dans 19 autres pays jusqu'en janvier 2020(1). Les Coronavirus (CoV) sont un groupe de virus à ARN très diversifiés, enveloppés, avec un sens positif et un ARN simple brin. Ils causent différentes maladies impliquant les systèmes respiratoire, l'entérique, l'hépatique et le neurologique avec une gravité variable.

La maladie de Coronavirus à l'échelle mondiale a réformé le système médical et a également montré une carence d'installations médicales dans les pays développés et en voie de développement.

La Coronavirus disease 2019 (COVID-19) a amplifié une myriade de complications qui ont causé des maladies critiques en raison de l'altération du système immunitaire ou à cause de la présence d'autres comorbidités qui ont provoqué une entrée libre à toute infection bactérienne ou fongique.

Ces infections bactériennes et fongiques sont des complications courantes de la pneumonie virale, en particulier chez les patients gravement malades. Ils entraînent un taux élevé de mortalité et un besoin accru de soins intensifs.

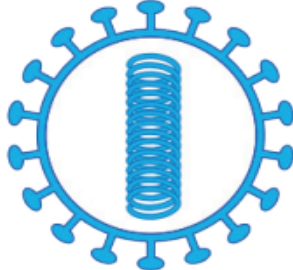
L'apparition de la mucormycose, la candidose ainsi que l'aspergillose a également été rapportée dans les centres de soins de santé ; des infections fongiques qui amplifient les complications de l'épidémie virale déjà mortelle.

Outre l'introduction et la conclusion générale, ce travail se divise en deux parties:

- La première partie portera sur les généralités de l'infection au SARS-COV-2 en introduisant son épidémiologie, ses aspects cliniques, son imagerie et son diagnostic virologique. Aussi une prise en charge thérapeutique et une approche vaccinale seront évoquées.
- La deuxième partie portera sur les infections fongiques causées par le SARS-CoV-2. Elle décrira le diagnostic mycologique et la conduite à tenir d'un point de vue thérapeutique des candidoses invasives, des aspergilloses invasives et des mucormycoses.

PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS SUR L'INFECTION AU SARS-COV-2

Tableau 1 : Classification et taxonomie, ainsi que le génome et la taille des Coronavirus humains (HCoV) (2).

Coronavirus humains (HCoV)	
Ordre : <i>Nidovirales</i>	
Famille : <i>Coronaviridae</i>	
Sous-famille : <i>Coronavirinae</i>	
Genres : • <i>Alphacoronavirus</i> : HCoV-229E et HCoV-NL63 • <i>Betacoronavirus</i> : - Clade A : HCoV-OC43 et HCoV-HKU1 - Clade B : SARS-CoV - Clade C : MERS-CoV	
Génome : ARN monocaténaire linéaire de polarité positive ; 27 à 32 kb	Taille : 80 à 200 nm

1. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION AU SARS-CoV-2

1.1.Introduction :

Dans la Chine : premier foyer :

Le 30 décembre 2019, un foyer de cas de pneumonie a été signalé à Wuhan, une ville de 11 millions d'habitants située dans la province chinoise du Hubei(3). Plus tard, la cause s'est avérée être une nouvelle Coronavirus, appelé ensuite SARS-CoV-2. Son génome a été identifié comme étant le plus étroitement apparenté à une Coronavirus isolé chez des chauves-souris fer à cheval vivant à plus de 1 600 kilomètres de Wuhan, dans les grottes de la province chinoise de Yunnan. Elle s'est ensuite propagée en un mois au reste de la Chine continentale, puis aux pays voisins et enfin, à l'échelle internationale en janvier 2020. Le 1er janvier 2020, 41 cas étaient recensés à Wuhan. Le nombre cumulé de cas à Wuhan a ensuite doublé tous les 2 à 3 jours (3).

Le 18 janvier 2020, alors que le nombre cumulé de cas s'élevait à près de 4 000 (3), plus de 10 000 familles de Wuhan ont participé à un banquet annuel de célébration du Nouvel An lunaire .

Le 23 janvier, la Chine ordonne le premier confinement en masse de l'histoire (plus de 50 millions de personnes). Au début du mois de février 2020, le virus s'était propagé à toutes les provinces de Chine continentale (37 000 cas) et des patients ayant des antécédents de voyage à Wuhan ont également commencé à apparaître en dehors de la Chine, notamment à Hong Kong, à Singapour et sur la côte ouest des États-Unis. Le 11 mars, l'OMS qualifie la COVID-19 de pandémie. Le 16 mars, l'OMS dénombre presque autant de cas en Chine que hors de Chine : soit 165 515 cas confirmés dans le monde, dont 81 077 en Chine et 86 438 hors de Chine, dont 3 218 décès en Chine et 3 388 hors de Chine (4). Dès quatre semaines après la fermeture de Wuhan, la preuve est apportée que des mesures de confinement strictes permettent d'endiguer l'épidémie. Le 7 avril, la Chine enregistre pour la première fois zéro décès en 24 heures (5). La présence de nombreuses infections bénignes non diagnostiquées a probablement limité l'impact des efforts visant à contrôler la propagation supplémentaire de l'infection.

Dans le monde :

Les chiffres mondiaux centralisés et diffusés par l'université Johns Hopkins font état au 28 février 2022, de 437 M cas confirmés de Coronavirus dans le monde et de 5 956 266 décès(6).

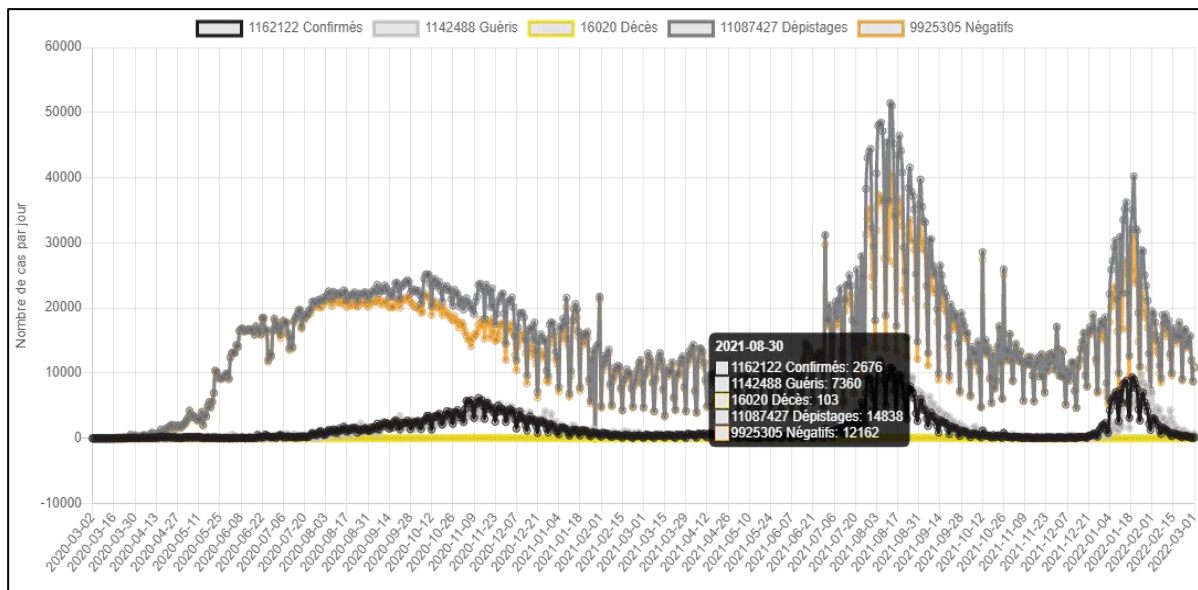
Au Maroc :

Figure 1 : Évolution de la pandémie COVID-19 au Maroc (7).

Le nombre de cas de COVID-19 signalés depuis le début de la pandémie s'élève à 1 162 236 tandis que les guérisons augmentent à 1 145 486, soit un taux de guérison est 98.6%, signalé le 15 mars 2022.

Le ministère dans son bulletin quotidien sur la situation épidémiologique COVID-19 a précisé que le nombre de primo-vaccinés est de 24 770 960, alors que celui des personnes qui ont reçu la première et la deuxième dose s'élève à 23 233 875 tandis que 5 988 765 ont reçu la troisième dose.

Les cas actifs sont au nombre de 704. Quant aux décès, leur nombre total est passé à 16 046 avec un taux de létalité de 1.4%. Le nombre total des cas sévères s'élève à 71 avec 23 cas sous respiration artificielle dont 3 cas intubés(8).



Figure 2 : Situation épidémiologique du COVID-19 au Maroc le 15 mars 2022 (8).

Tableau 2 : Situation épidémiologique du COVID-19 au Maroc le 15 mars 2022 (8).

نسبة التعافي Taux de guérison		98.6%	معدل الفتك Taux de létalité		1.4%
Cas sévères et critiques			الحالات الخطيرة والحرجة		
الحالات الجديدة في 24 ساعة الأخيرة Nouvelles admissions des 24h		6	العدد الإجمالي للحالات المتكفل بها Total des cas pris en charge		71
إجمالي الحالات تحت التنفس الاصطناعي Total des cas sous respiration artificielle		23	حالات تحت التنفس الاصطناعي الاختراقي Dont cas intubés		3
Taux d'occupation des lits de réanimation COVID-19			معدل ملء أسرة الإنعاش المخصصة لكوفيد-19		
			1.4%		

1.2.Contagiosité :

Le taux de reproduction (R_0) est un indicateur qui apprécie le potentiel de Contagiosité d'un agent infectieux. C'est équivalent au nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre le virus.

Plus la valeur de R_0 est élevée, plus il est difficile de contrôler une épidémie. Si le R_0 est > 1 , alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. À Wuhan, la rapidité de propagation était élevée, avec un R_0 rapporté de 5,7 (intervalle : 3,8 à 8,9), alors que le R_0 de l'épidémie de SARS de 2003 était compris entre 2 et 3, ce qui suggère que le SARS-CoV-2 se transmet beaucoup plus facilement que le SARS-CoV(3) .

Des études supposent que le risque de contamination est plus important les premiers jours d'apparition des signes cliniques et pourrait persister plus de trois semaines(9).

En outre, jusqu'à environ 50 % des infections transmissibles sont asymptomatiques (ou pré-symptomatiques), ce qui permet au virus d'être propagé par des individus asymptomatiques à leur insu. On estime qu'au moins 50 % des nouvelles infections par SARS-CoV-2 proviennent d'une exposition à des personnes infectées qui ne présentent aucun symptôme au moment de la transmission(3).

1.3. Transmission :

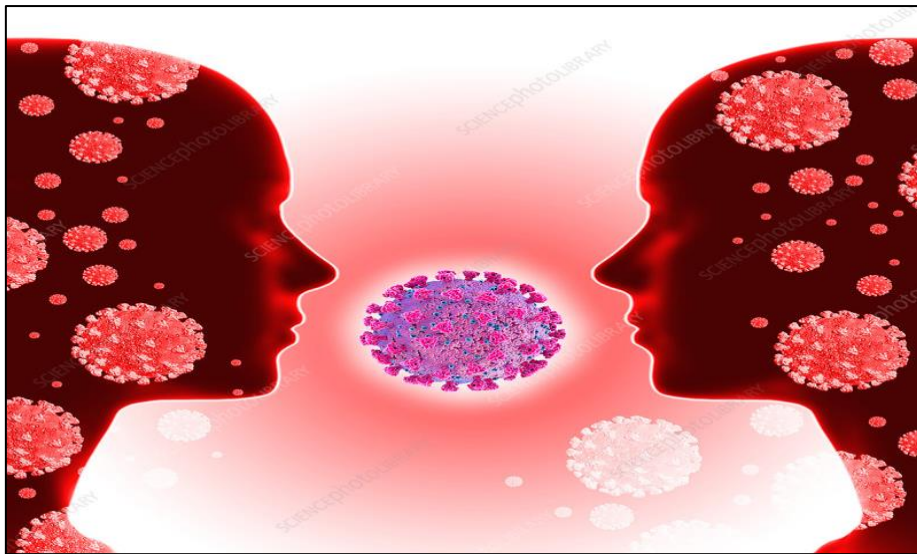


Figure 3 : Transmission du SARS-COV-2 (10).

Au début, on pensait que ce virus est transmis de l'animal à l'homme, puisque plus de la moitié des sujets atteints avaient fréquenté le marché de fruits de mer, cependant. Les jours suivants ont permis d'éloigner cette hypothèse.

Actuellement, il est admis que la transmission interhumaine est la principale voie de transmission(9).

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires chargées de particules virales. Le virus peut pénétrer dans l'organisme soit par transmission directe (contact avec une muqueuse) ou transmission indirecte (contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales). Ces gouttelettes peuvent se retrouver sur des surfaces où le virus demeure viable. En effet, le virus survit jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches et jusqu'à 6 jours en milieu humide. Le virus peut se retrouver dans des liquides biologiques à l'instar des selles, toutefois le risque de transmission fécale du virus n'a pas encore été prouvé(11).

Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés. Par ailleurs, l'isolement d'ARN viral dans le sang et les selles a évoqué la possibilité d'une contamination sanguine ou oro-fécale qui n'a toutefois pas été démontrée à ce jour. La contamination par la muqueuse oculaire pourrait être possible(9).

1.4.La période d'incubation :

Cela correspond à l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspecté ou confirmé de COVID-19 et la date d'apparition des signes cliniques.

La période d'incubation varie en moyenne de 5 à 6 jours, avec des extrêmes pouvant aller de 2 à 14 jours selon l'OMS. La phase contagieuse peut s'élever jusqu'à 8 jours en moyenne et commence environ 2 jours avant le début des

symptômes. Cette notion s'avère importante pour savoir la durée de confinement afin de contrôler la propagation de l'infection.

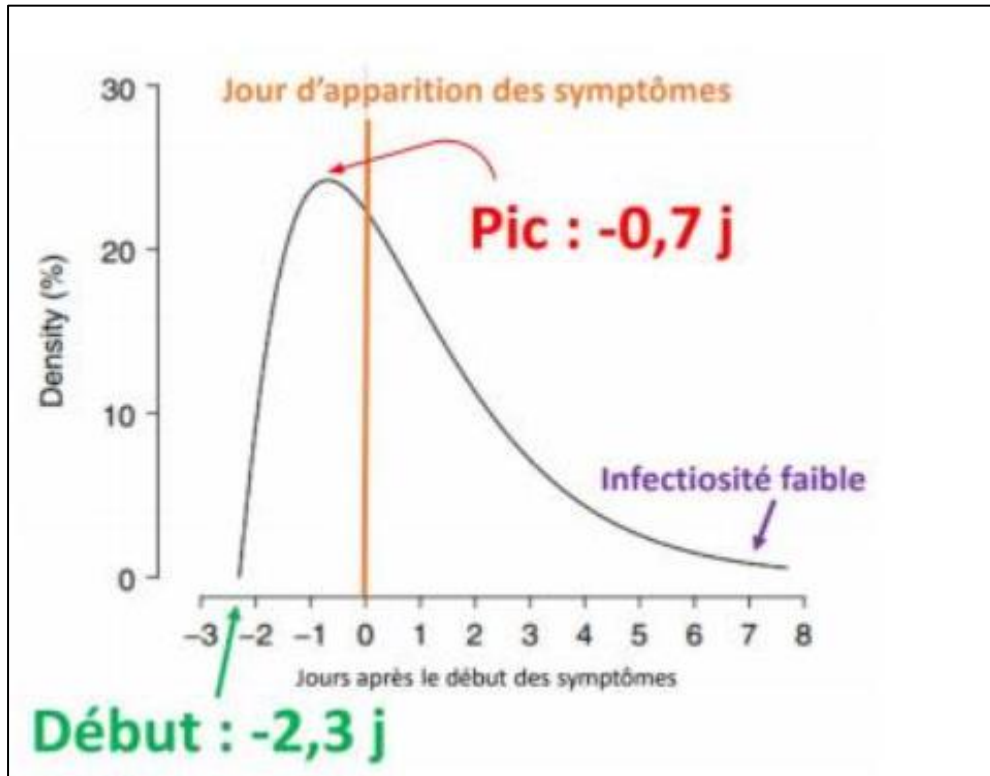


Figure 4 : Durée d'incubation du virus de SARS-CoV-2 (12).

La période d'incubation peut éclairer plusieurs activités importantes de santé publique pour les maladies infectieuses, y compris la surveillance active, le contrôle et la modélisation. La surveillance active exige que les personnes potentiellement exposées contactent les autorités sanitaires locales pour signaler leur état de santé tous les jours. Comprendre la durée de la surveillance active nécessaire pour limiter le risque de disparition d'infections par le SARS-CoV-2 est nécessaire pour que les services de santé utilisent efficacement des ressources limitées(13).

1.5. Taux de létalité :

Le taux de létalité d'une infection est la probabilité de mourir pour une personne infectée, qu'elle aille ou non à l'hôpital. Il existe deux formes d'évaluer le taux de létalité d'une maladie. La première se nomme taux de létalité apparent : case facility rate (CFR) ; il s'agit du rapport entre le nombre de décès imputés à une maladie et le nombre de cas confirmés de celle-ci. Elle est la plus évidente à obtenir en faisant le rapport nombre de cas et nombre de décès.

La deuxième forme se nomme taux de létalité réelle, ou infection facility rate (IFR). Il s'agit du rapport entre le nombre de morts et le nombre de patients qui ont été infectés. On ne fait donc pas le rapport du nombre de morts aux seuls cas testés positifs, mais à l'estimation de tous ceux qui ont été infectés par le virus(14).

Lors de la pandémie de COVID-19, de grandes différences ont été remarquées dans les estimations simples du ratio de létalité apparent (CFR), or ces différences peuvent induire en erreur. Pour un certain nombre de raisons, il est critique de comparer les pays. Ces derniers sont plus ou moins susceptibles de détecter et de notifier tous les décès dus à la COVID-19. En outre, ils peuvent avoir recours à des définitions de cas et des stratégies de dépistage ou de comptage différentes (par exemple, ne pas dépister ni comptabiliser les patients atteints de formes bénignes de la maladie). Les variations du ratio de létalité apparent (CFR) peuvent également s'expliquer en partie par la façon dont les retards sont gérés. Les écarts relatifs à la qualité des soins ou des interventions à différents niveaux de la maladie peuvent également jouer un rôle. Enfin, le profil des patients (âge, sexe,

appartenance ethnique, comorbidités sous-jacentes, etc.) peut changer d'un pays à l'autre(15).

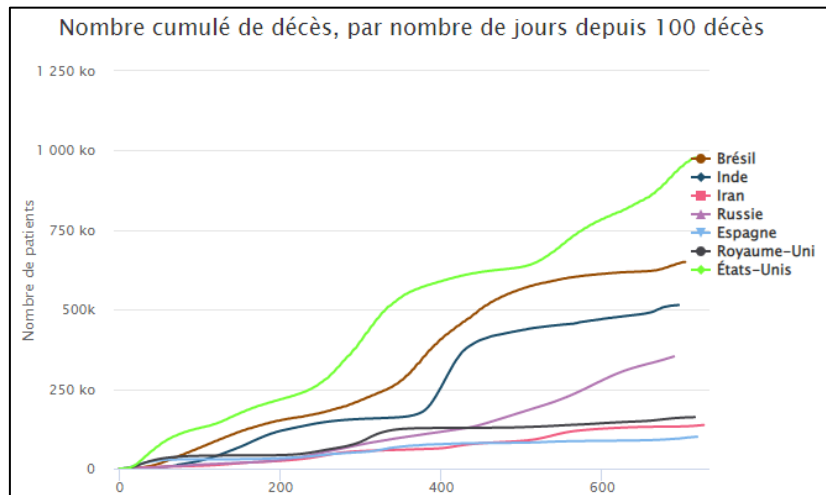


Figure 5 : Nombre cumulé de décès (par nombre de jours depuis 100 décès) (16).

2. ASPECTS CLINIQUES ET IMAGERIE

2.1.Aspects cliniques :

2.1.1. Symptômes et signes :

Une étude observationnelle portant sur 1 420 patients atteints d'une maladie légère ou modérée a indiqué que les symptômes les plus répandus étaient les maux de tête (70,3 %), la perte d'odorat (70,2 %), l'obstruction nasale (67,8 %), la toux (63,2 %), l'asthénie (63,3 %), la myalgie (62,5 %), la rhinorrhée (60,1 %), le dysfonctionnement gustatif (54,2 %), les maux de gorge (52,9 %) et la fièvre (45,4 %). Le dysfonctionnement olfactif et gustatif a été identifié comme des symptômes courants avec une prévalence regroupée de 52,73% dans dix études.

De même, une altération de la sensation gustative a été constatée chez 49,8 % des patients atteints de COVID-19 dans une analyse regroupée de cinq études(17).

Le dernier rapport de l'International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC) sur 60 109 cas hospitalisés de COVID-19 dans 43 pays a révélé que les trois symptômes les plus courants à l'admission étaient des antécédents de fièvre (68,7% des patients), de toux (68,5%) et / ou d'essoufflement (65,8%), et que 92% des personnes admises ont présenté un ou plusieurs. Les autres symptômes de la COVID-19 à l'admission comprenaient la fatigue (46,4 %), la confusion (27,3 %), les douleurs musculaires (20,1 %), la diarrhée (19,1 %), les nausées et les vomissements (18,8 %), les maux de tête (13,0 %), les maux de gorge (10,5 %), la perte ou l'altération du goût (7,2 %) ou de l'odorat (6,2 %). D'après les résultats, la prévalence des symptômes était la plus élevée chez les personnes âgées de 30 à 60 ans; la présentation atypique la plus courante chez les personnes âgées était la confusion(17).

Chez les enfants, les symptômes les plus fréquemment rapportés sont la fièvre et la toux. Les autres symptômes comprennent des symptômes gastro-intestinaux, des maux de gorge / pharyngite, un essoufflement, une myalgie, une rhinorrhée / congestion nasale et des maux de tête avec une prévalence variable selon les différentes études(17).

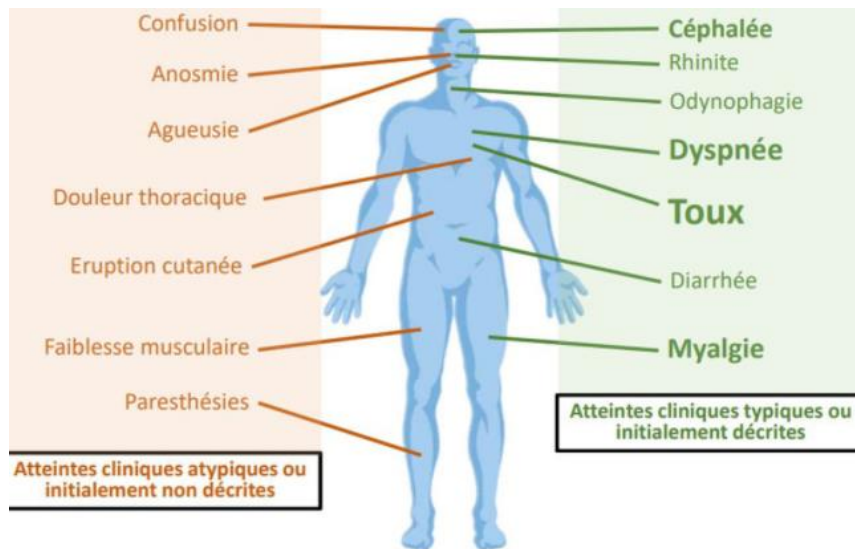


Figure 6 : Symptômes du COVID-19 (18).

Bien que de nombreux patients atteints de COVID-19 aient souffert de symptômes respiratoires, le SARS-CoV-2 peut également entraîner plusieurs manifestations extra-pulmonaires, notamment des complications thromboemboliques, des lésions cardiaques et une arythmie, des syndromes coronariens aigus, des lésions rénales aiguës, des symptômes gastro-intestinaux (GI), une altération de la fonction hépatique, une hyperglycémie et une cétose diabétique, des déficits neurologiques et des complications dermatologiques (19).

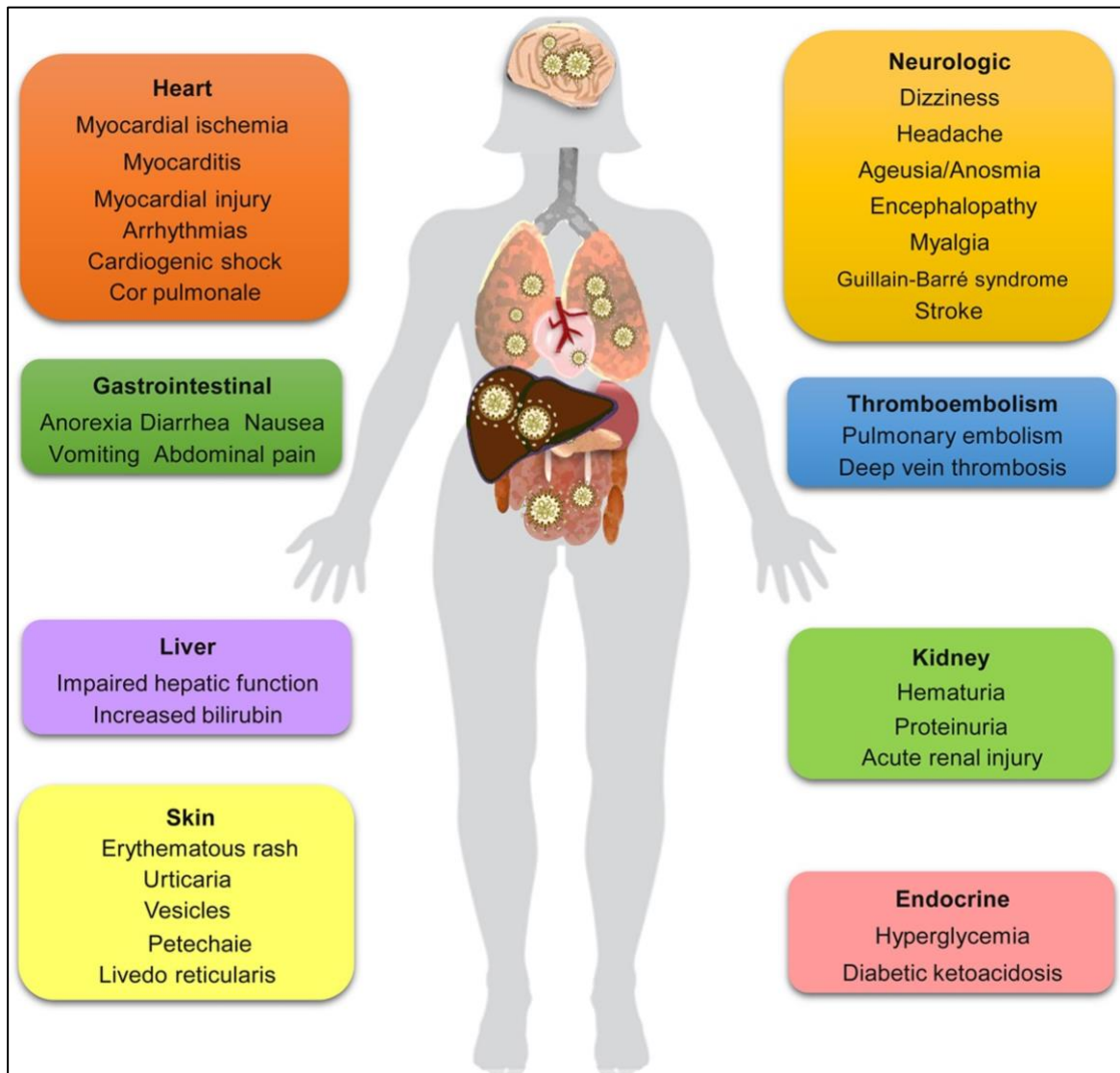


Figure 7 : Atteintes extra-pulmonaires chez les patients atteints de la maladie à Coronavirus (19).

2.1.2. Pathogénicité :

Selon l'OMS, la COVID-19 chez les enfants semble être rare avec des symptômes bénins, environ 2,4% du total des cas ont été signalés chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 19 ans), alors que les cas plus âgés de plus de 60

ans et ceux ayant un fond de maladies chroniques étaient plus à risque de développer une maladie grave et de décès.

Même si l'âge est un facteur primordial pour la gravité des symptômes, d'autres facteurs de risque tels que des antécédents de maladies sous-jacentes et / ou une co-infection avec d'autres infections comme le virus de la grippe et *Klebsiella* peuvent accélérer la progression des symptômes et conduire à un mauvais pronostic de la maladie(20).

Les patients infectés par la COVID-19 ont présenté un nombre de leucocytes plus élevé, des résultats respiratoires anormaux et des niveaux accrus de cytokines pro-inflammatoires plasmatiques. L'un des rapports de cas de COVID-19 a montré qu'un patient à 5 jours de fièvre présentait une toux, des sons respiratoires grossiers des deux poumons et une température corporelle de 39,0 ° C. Les expectorations du patient ont montré des résultats positifs en PCR qui ont confirmé l'infection à COVID-19. Les études de laboratoire ont montré une leucopénie avec un nombre de leucocytes de $2,91 \times 10^9$ cellules / L dont 70,0% étaient des neutrophiles. De plus, une valeur de 16,16 mg/L de protéine C-réactive du sang a été notée, ce qui est supérieur à la plage normale (0 à 10 mg/L) d'où la pathogénicité du virus. Une vitesse élevée de sédimentation des érythrocytes et des D-dimères positifs ont également été observés. La principale pathogenèse de l'infection à la COVID-19 en tant que virus ciblant le système respiratoire était une pneumonie grave, combinée à l'incidence d'opacités en verre broyé et de lésions cardiaques aiguës. Des taux sanguins significativement élevés de cytokines et de chimiokines ont été notés chez les patients atteints d'une infection

à COVID-19. Certains des cas graves qui ont été admis à l'unité de soins intensifs ont montré des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires, y compris IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 α et TNF α qui sont raisonnés pour favoriser la gravité de la maladie(21).

2.2.Imagerie :

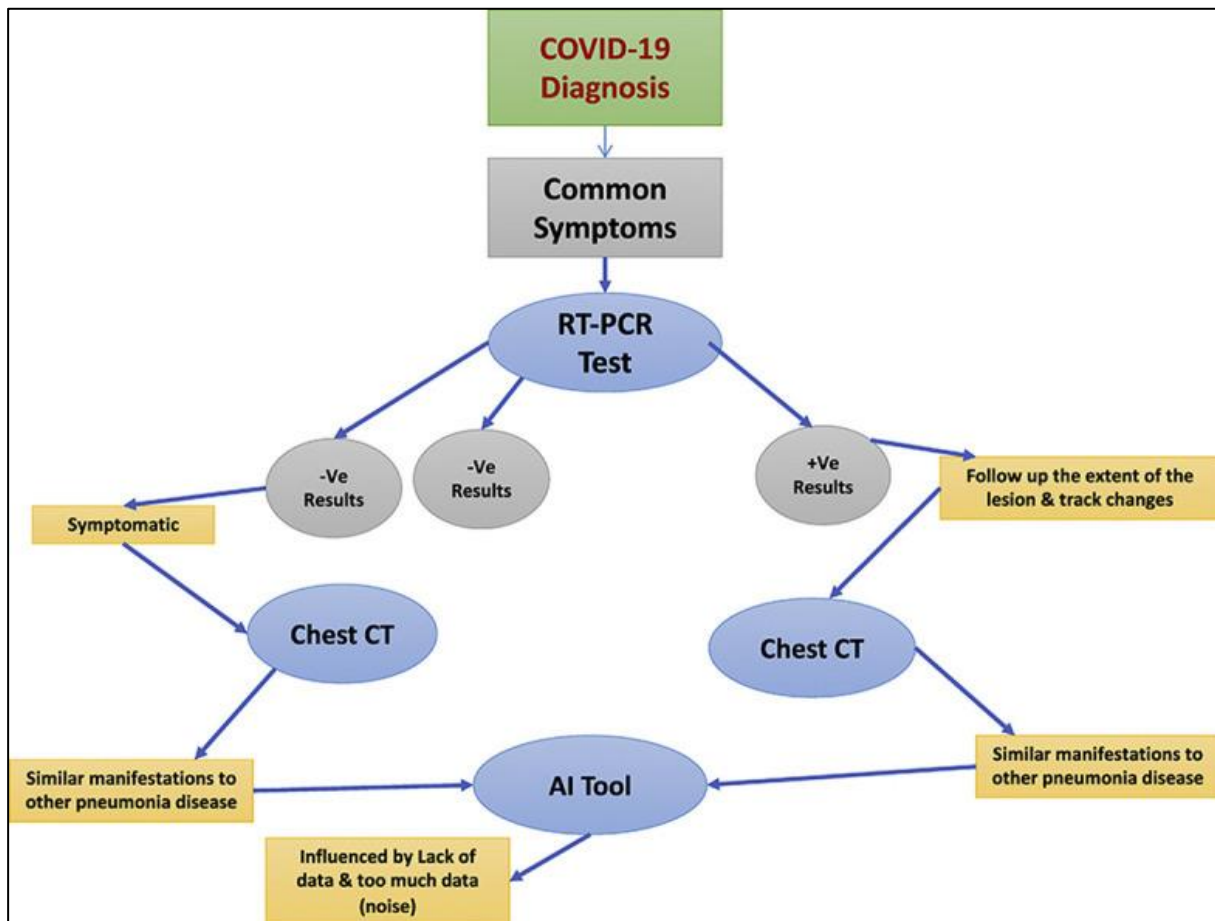


Figure 8 : Résumé graphique (22).

L'utilité de l'imagerie radiologique dans le dépistage et le diagnostic des cas suspects de COVID-19 a fait l'objet de vifs débats depuis le début de la pandémie, de nombreuses sociétés professionnelles et groupes d'experts ayant déjà émis des

recommandations contre l'imagerie thoracique de première ligne comme modalité de dépistage primaire. L'imagerie thoracique reste une partie intégrante du bilan et de la stratification de la COVID-19, en particulier lors de l'évaluation des complications ou de la progression de la maladie. À ce titre, il demeure essentiel que les radiologues soient en mesure de stratifier les cas de COVID-19 sur la base de l'imagerie radiologique afin d'identifier les patients les plus à risque de décompensation clinique imminente(23).

Le scanner thoracique joue un rôle pivot dans le triage des patients arrivant aux urgences, permettant de les hospitaliser en services « COVID » ou « non-COVID ». L'atteinte scannographique typique de la pneumonie COVID-19 consiste en des plages de verre dépoli bilatérales, périphériques sous-pleurales, souvent postérieures et basales.

L'extension lésionnelle en scanner est corrélée à la sévérité clinique de la maladie et doit être mentionnée dans le compte-rendu d'examen. Au vu du nombre considérable de scanners thoraciques réalisés pendant cette épidémie, il est essentiel de connaître la gamme des diagnostics différentiels devant une dyspnée aiguë(24).



Figure 9 : Scanner des poumons d'une personne infectée par le COVID-19. Les inflammations dues au virus sont visibles sur les taches blanches (25).

On observe sur la figure des taches blanches sur un fond noir, qui peuvent en dire beaucoup sur l'infection des poumons d'un malade potentiellement atteint par le COVID-19. Alors que la doctrine reste stricte - les tests de dépistage sont réservés aux cas graves, aux personnes dites fragiles et aux soignants , un mode de test s'impose peu à peu comme fiable et rapide : le scanner(25).

2.2.1. Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique est une méthode rapide et facile, fréquemment demandée en raison de sa grande disponibilité et de son faible coût. L'avènement des appareils portables a permis son utilisation dans les unités de soins intensifs et les hôpitaux de campagne(26).

Les radiologues et les cliniciens doivent être conscients de la limitation radiographique de la pneumonie COVID-19 en raison de la faible sensibilité, estimée à 25 %. Il est recommandé pour certaines populations, comme les patients hospitalisés, d'évaluer le progrès de la maladie ou pour évaluer les complications associées, telles que la pneumonie coassociée au ventilateur, l'épanchement pleural ou le pneumothorax (26).

Les principaux résultats radiographiques sont des opacités pulmonaires avec une distribution bilatérale et une prédominance dans les champs pulmonaires périphériques et inférieurs(26).

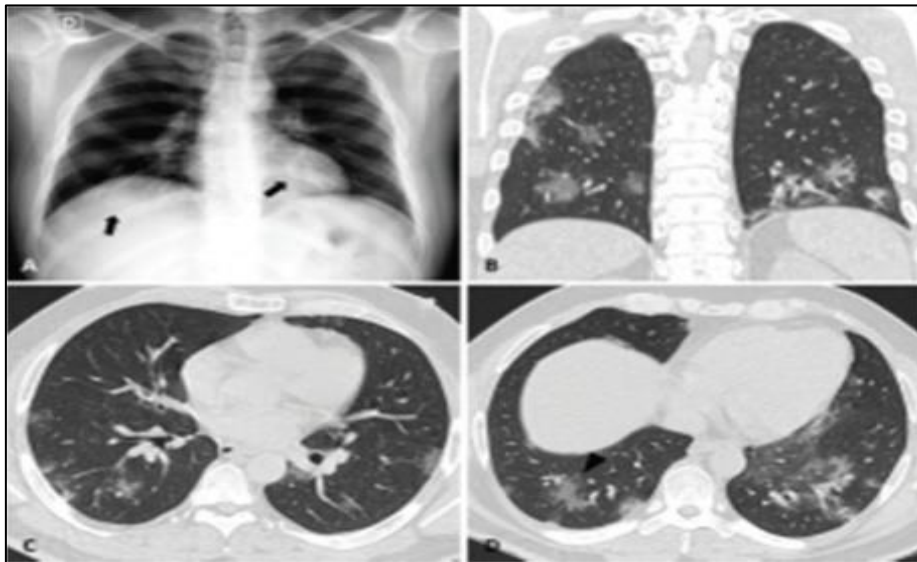


Figure 10 : Radiographie thoracique A (26).

La radiographie thoracique (A), vue postérieure, montre des opacités rétrocardiaques et péri diaphragmatiques droites (flèche), régions souvent négligées dans l'évaluation radiographique ; il n'y a pas d'autres changements parenchymateux notables. Les images de TMOT coronale (B) et axiale (C et D) du même jour montrent des opacités de verre broyées associées à certaines consolidations dans les régions postérieures des deux poumons, les plus importantes dans les lobes inférieurs. Le léger épaississement des septa inter et intra lobulaires qui constituent le motif de pavage fou dans la base pulmonaire droite (pointe de flèche).

Les résultats regroupés ont montré que la radiographie thoracique a correctement diagnostiqué la COVID-19 chez 80,6 % des personnes qui en étaient atteintes. Cependant, elle a identifié de manière incorrecte la COVID-19 chez 28,5 % des personnes qui ne l'avaient pas(27).

2.2.2. Tomodensitométrie thoracique :

La tomodensitométrie (TDM) utilise un ordinateur pour fusionner des images radiographiques en 2-D et les convertir en une image en 3-D. Elle nécessite un équipement hautement spécialisé et est réalisée à l'hôpital par un radiologue spécialisé (27). Plusieurs études ont rapporté que les tomodensitogrammes thoraciques montrent des caractéristiques radiographiques typiques chez tous les patients atteints de COVID-19. La Commission nationale de la santé de Chine a signalé que l'atteinte thoracique est d'une grande valeur dans le diagnostic de la COVID-19, le suivi de la progression de la maladie et l'évaluation des plans de traitement (22). Les résultats tomographiques considérés comme typiques de la COVID-19 sont les opacités en verre broyé (OGM), les consolidations et le modèle de pavage fou avec une distribution bilatérale et multifocale, et une prédominance périphérique et postérieure. De tels résultats ne sont pas exclusifs à la COVID-19 et peuvent être trouvés dans d'autres pneumonies virales, des maladies pulmonaires du tissu conjonctif et des maladies pulmonaires induites par des médicaments.

Par conséquent, les données cliniques et la corrélation temporelle avec les résultats radiologiques sont extrêmement importantes, ainsi que la corrélation avec les résultats des examens précédents(26).

Les résultats regroupés ont montré que la tomodensitométrie thoracique a correctement diagnostiqué la COVID-19 chez 87,9 % des personnes qui en étaient atteintes. Cependant, elle a identifié de manière incorrecte la COVID-19 chez 20 % des personnes qui ne l'avaient pas(27).

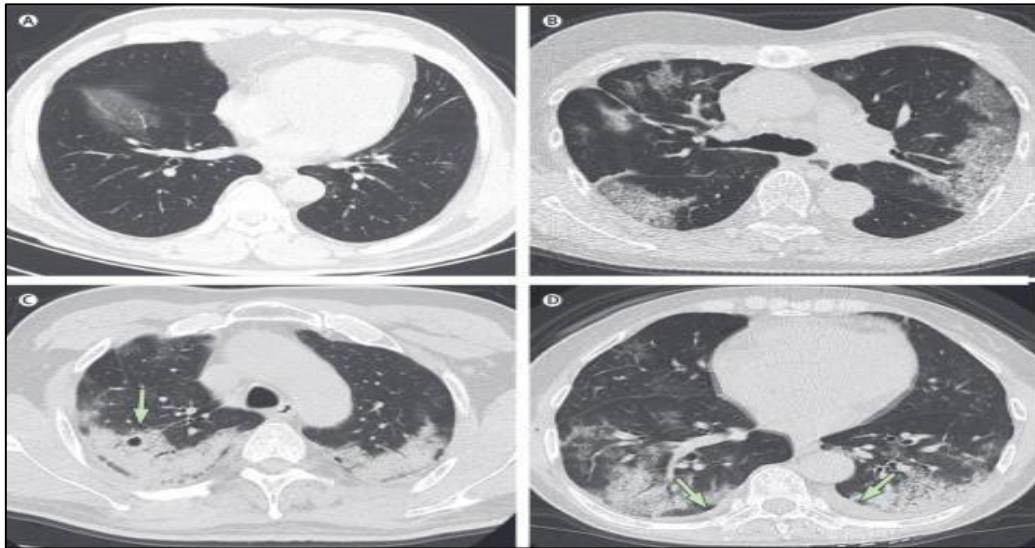


Figure 11 : La tomodensitométrie (TDM) thoracique (28).

3. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

3.1.PCR :

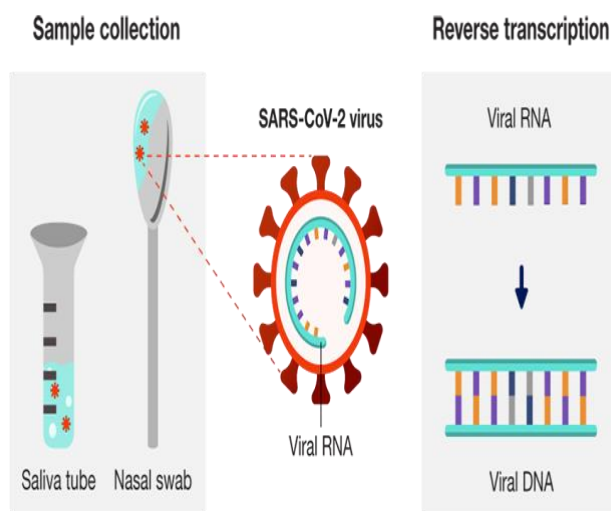
3.1.1. Définitions :

Le test de réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour COVID-19 est un test moléculaire qui analyse l'échantillon des voies respiratoires supérieures, à la recherche de matériel génétique (acide ribonucléique ou ARN) du SARS-CoV-2, le virus qui cause la COVID-19. Les scientifiques utilisent la technologie PCR pour amplifier de petites quantités d'ARN provenant d'échantillons en acide désoxyribonucléique (ADN), qui est répliqué jusqu'à ce que le SARS-CoV-2 soit

délectable s'il est présent. Il est le test de référence pour diagnostiquer la COVID-19 depuis son utilisation autorisée en février 2020. C'est précis et fiable(28).

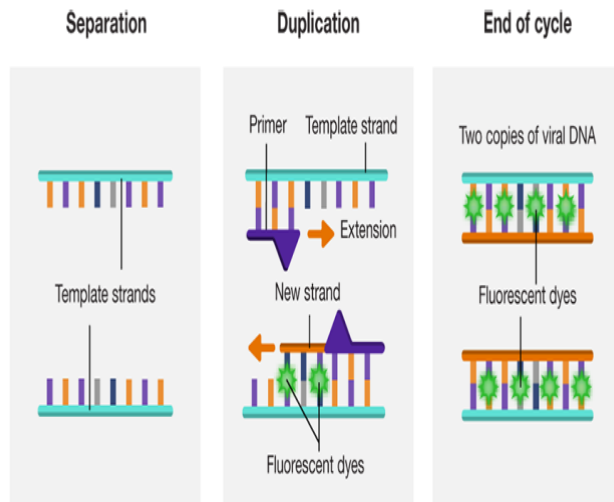
3.1.2. Comment fonctionne le test PCR COVID-19 ?

Le test COVID-19 utilise une version modifiée de la PCR appelée réaction en chaîne quantitative par polymérase (qPCR). Cette technique ajoute des colorants fluorescents au processus de PCR pour mesurer la quantité de matériel génétique dans un échantillon. Dans ce cas, les travailleurs de la santé mesurent la quantité de matériel génétique provenant du SARS-CoV-2(29).



Le processus de test commence lorsque les personnels de la santé prélèvent des échantillons à l'aide d'un écouvillon naso ou oropharyngé. Le virus SARS-CoV-2, qui est l'agent pathogène qui cause la COVID-19, utilise l'ARN comme matériel génétique. l'ARN simple brin est alors converti en ADN double brin dans un processus appelé transcription inverse. Les deux brins de gabarit d'ADN sont ensuite séparés.

Figure 12 : Etape initiale (30).



Les amorces se fixent à l'extrémité de ces brins. Les amorces sont de petits morceaux d'ADN conçus pour se connecter uniquement à une séquence génétique spécifique à l'ADN viral, garantissant que seul l'ADN viral peut être dupliqué (à droite). Une fois les amorces attachées, de nouveaux brins complémentaires d'ADN s'étendent le long du brin modèle. Lorsque cela se produit, des colorants fluorescents se fixent à l'ADN, fournissant un marqueur de duplication réussie. À la fin du processus, deux copies identiques de l'ADN viral sont créées. Le cycle est ensuite répété 20 à 30 fois pour créer des centaines de copies d'ADN correspondant à l'ARN viral du SARS-CoV-2.

Figure 13 : Etapes secondaires (30).

3.1.3. Que signifient les résultats du test PCR COVID-19 ?

Un **résultat de test positif** signifie qu'il est probable l'existence d'une infection par le SARS-CoV-2. Cela pourrait être dû à une infection asymptomatique, mais s'il existe des symptômes, cette infection est appelée COVID-19. La plupart des gens ont une maladie bénigne et peuvent se rétablir en toute sécurité à la maison sans soins médicaux.

Un **résultat de test négatif** signifie qu'il n'y a probablement pas d'infection par le SARS-CoV-2 au moment où l'échantillon a été prélevé. Cependant, il est possible d'avoir la COVID-19 mais de ne pas avoir le virus détecté par le test. Par exemple, cela peut se produire si l'infection est récente mais qu'il n'y a pas encore

de symptômes ou cela peut se produire si la personne a eu COVID-19 pendant plus d'une semaine avant d'être testé(28).

Un **résultat faussement négatif** se produit lorsqu'une personne est infectée, mais qu'il n'y a pas assez de matériel génétique viral dans l'échantillon pour que le test PCR le détecte. Cela peut se produire tôt après qu'une personne soit exposée ou quand le prélèvement est mal fait. Dans l'ensemble, les résultats faussement négatifs sont beaucoup plus probables que les résultats faussement positifs(29).

Limites de la PCR :

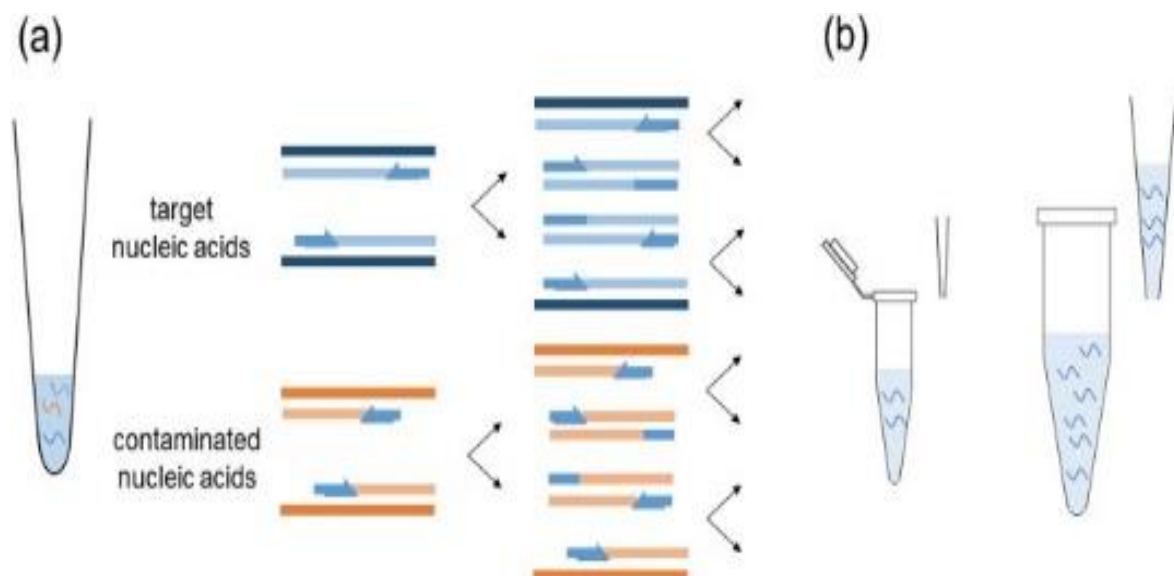


Figure 14 : Technique de PCR (30).

a) Les amplifications non spécifiques (c.-à-d. faussement positives) sont facilement obtenues par les effets d'autres virus, bactéries et contaminations en laboratoire.

b) Le volume de manipulation pour la PCR est généralement d'ordre μL , ce qui peut ne pas permettre de capturer les acides nucléiques cibles. S'il devient un ordre de 100 μL ou plus, comme celui d'un puits de lecteur de microplaques, les chances de capturer les acides nucléiques cibles deviennent plus grandes(30).

3.2. Test antigénique :

3.2.1. Définition :

Le test antigénique s'effectue par prélèvement avec des écouvillons dans les narines. Il permet de savoir si le patient est contaminé ou non, au moment où le test est réalisé. En revanche, contrairement au test RT-PCR qui va réagir au code génétique du virus (ARN) et au test sérologique qui recherche les anticorps, le test antigénique va s'intéresser aux protéines de structure du virus. Dans le cas du COVID-19, deux types de protéines virales seront ainsi recherchées : la *protéine de pointe S (spike)* et la protéine de la nucléocapside (*protéine N*). Ce test, simple et rapide car ne nécessitant pas de laboratoire, mais ne peut pas indiquer si une personne a été infectée par le virus dans le passé (contrairement au test sérologique)(31).

3.2.2. Comment fonctionne le test antigénique COVID-19 ?

Les virus nécessitent un hôte pour se répliquer. Le virus détourne les cellules de l'hôte pour produire plus de copies virales de lui-même. Le matériel génomique du virus SARS-CoV-2 est l'acide ribonucléique (ARN), qui reste dans le corps pendant que le virus se réplique et se reproduit encore. Les tests de diagnostic recherchent des preuves de ce processus de réplication que davantage de virus sont fabriqués pour diagnostiquer une infection active de COVID-19 (32). Dans le cas de la COVID-19, des protéines de pointe se trouvent à la surface du virus SARS-CoV-2. Par conséquent, le test de l'antigène détecte ces protéines ou le matériel génétique du virus SARS-CoV-2(33).

Les tests de diagnostic antigénique fonctionnent par :

- Trouver de plus grands éléments de preuve que le virus SARS-CoV-2 infecte activement une personne.
- Détection d'antigènes spécifiques en 3 dimensions à l'extérieur du virus SARS-CoV-2(32).

Le test antigénique rapide doit être effectué au cours des premiers jours suivant l'apparition des symptômes et pour les personnes asymptomatiques qui ont récemment eu un contact direct avec une personne positive à la COVID-19(33).

3.2.3. Que signifient les résultats du test antigénique de COVID-19 ?

Résultat positif : Deux lignes colorées apparaissent.

Une ligne colorée doit toujours apparaître dans la région Contrôle (C) et une autre ligne doit être dans la région Test (T). Un résultat positif indique la détection d'antigènes du SARS-CoV-2 dans l'échantillon. Un résultat positif au test antigénique est considéré comme précis lorsque les instructions sont suivies attentivement, mais il y a un risque accru de résultats faussement négatifs, ce qui signifie qu'il est possible d'être infecté par le virus mais d'avoir un résultat négatif(34).

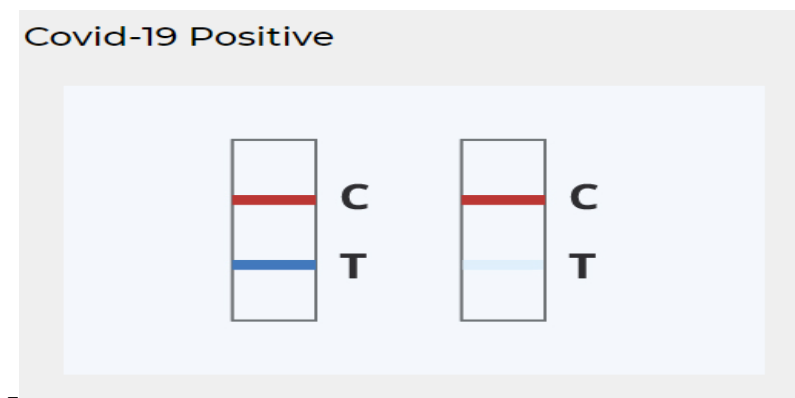


Figure 15 : Test antigénique (34).

Résultat négatif : Une ligne colorée apparaît dans la région Contrôle (C).

Aucune ligne n'apparaît dans la région Test (T).

Comme pour le résultat positif, une ligne colorée doit toujours apparaître dans la région Contrôle (C) : test valide. Un résultat négatif indique que le seuil de détection des antigènes du SARS-CoV-2 dans l'échantillon n'a pas été atteint. Il y a toujours un risque d'infection si la concentration d'antigènes dans l'échantillon est trop faible pour être détectée par le test rapide de l'antigène(34).

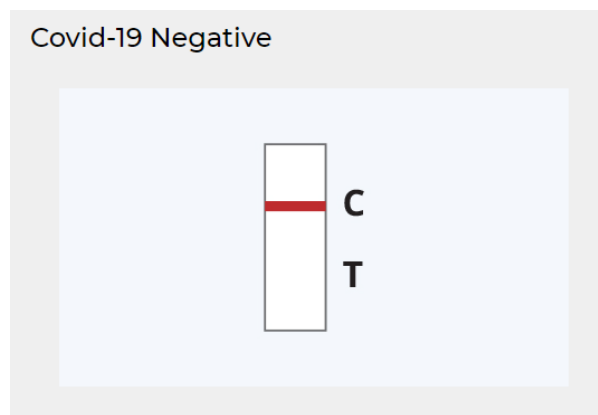


Figure 16 : Test antigénique (34).

Résultat non valide : La ligne de contrôle n'apparaît pas.

Un volume de diluant insuffisant ou des techniques procédurales incorrectes sont les raisons les plus probables de l'absence de la ligne de contrôle. Les tests antigéniques sont relativement peu coûteux et la plupart peuvent être utilisés au point de service. La plupart des tests actuellement autorisés renvoient les résultats en environ 15 minutes. Les tests antigéniques pour le SARS-CoV-2 sont généralement moins sensibles que la réaction en chaîne par transcription inverse-polymérase (RT-PCR) en temps réel et d'autres tests d'amplification des acides nucléiques (NAT) pour détecter la présence d'acide nucléique viral(34).

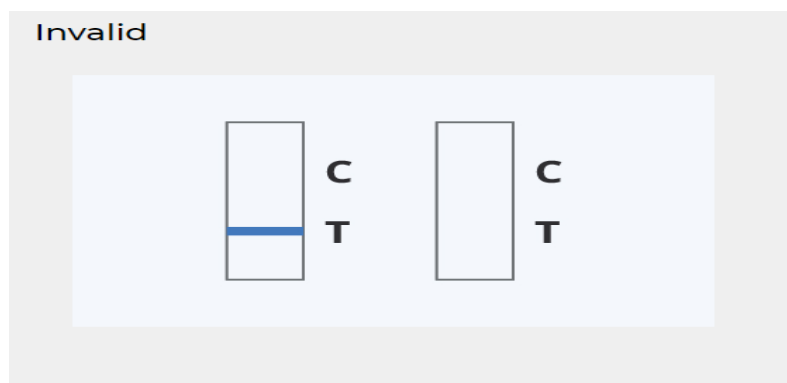


Figure 17 : Test antigénique (34).

3.3. Test sérologique :



Figure 18 : Test sérologique de SARS-CoV-2 (35).

3.3.1. Définitions :

Les tests d'anticorps SARS-CoV-2 (souvent appelés sérologie) recherchent des anticorps dans un échantillon pour déterminer si une personne a déjà été infectée par le virus qui cause la COVID-19. Les tests sérologiques contre la COVID-19

peuvent aider à identifier les personnes qui pourraient avoir été infectées par le virus SARS-CoV-2 ou qui se sont rétablies d'une infection à la COVID-19(36). Le test sérologique est réalisé via une prise de sang, il détecte des anticorps spécifiques produits par l'organisme et dirigés contre le virus SARS-CoV-2.

On distingue deux catégories d'anticorps :

- ✓ Ceux qui apparaissent dans les jours qui suivent l'infection (**IgM**).
- ✓ Ceux qui apparaissent plus tardivement (**IgG**).

On distingue deux catégories principales :

- ✓ **Les tests ELISA automatisables** : ils ne peuvent être faits qu'au sein d'un laboratoire de biologie médicale. Ils sont réalisés sur prélèvement sanguin, généralement par prise de sang, et apportent des informations sur la présence de différents types d'anticorps (IgM et IgG le plus souvent).
- ✓ **Les tests unitaires** sont quant à eux réalisés à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt. Avec ces tests, il ne s'agit pas d'un dosage, mais de la détection d'une quantité donnée d'anticorps. *"La réponse est alors binaire : si le sang contient moins d'anticorps que le seuil minimal, le résultat est négatif; s'il en contient plus, le résultat est positif"* explique la HAS(37).

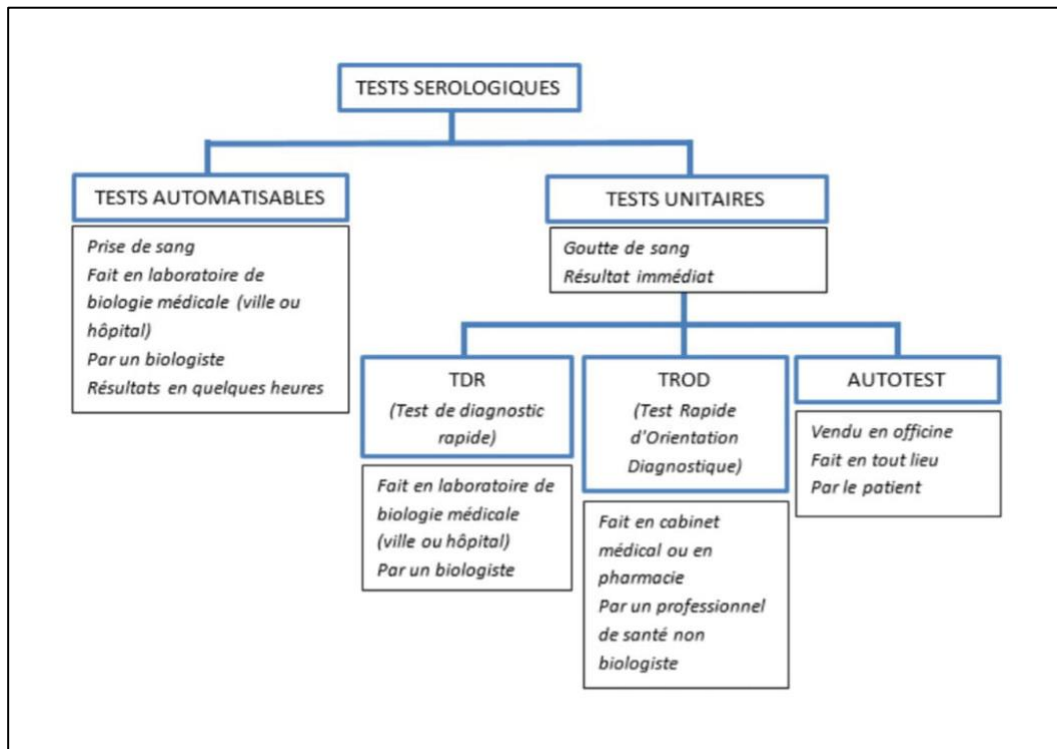


Figure 19 : Types de tests sérologiques (37).

3.3.2. Comment fonctionne le test sérologique ?

Le test sérologique COVID-19 utilise la capillarité pour représenter visuellement si l'échantillon de sang d'un patient contient des anticorps spécifiques aux composants de la protéine « S » du SARS-CoV-2. Le test représente cela à travers la couleur, bien que la fluorescence et le magnétisme puissent également être utilisés dans d'autres tests.

Le test commence par placer l'échantillon de sang du patient à une extrémité de la bandelette de test. Il est important de savoir si la bandelette de test contient des tampons qui absorbent l'échantillon de sang et lui permettent de s'écouler d'une extrémité à l'autre par action capillaire. Au début de la bandelette, le tampon

conjugué contient des morceaux de protéine SARS-CoV-2 « S » attachés à des sondes colorées. Si l'échantillon de sang du patient contient des anticorps contre le SARS-CoV2, ils se fixeront à ces sondes de couleur de protéine « S ». L'échantillon se déplace le long de la bandelette avec la protéine colorée « S » attachée à tous les anticorps du SARS-CoV2, puis rencontre une rangée conçue pour détecter les anticorps IgM. Si l'échantillon du patient contient des anticorps IgM SARS-CoV-2, ces anticorps seront arrêtés dans cette région et la couleur de la protéine « S » attachée deviendra visible sous la forme d'une ligne sur la bandelette.

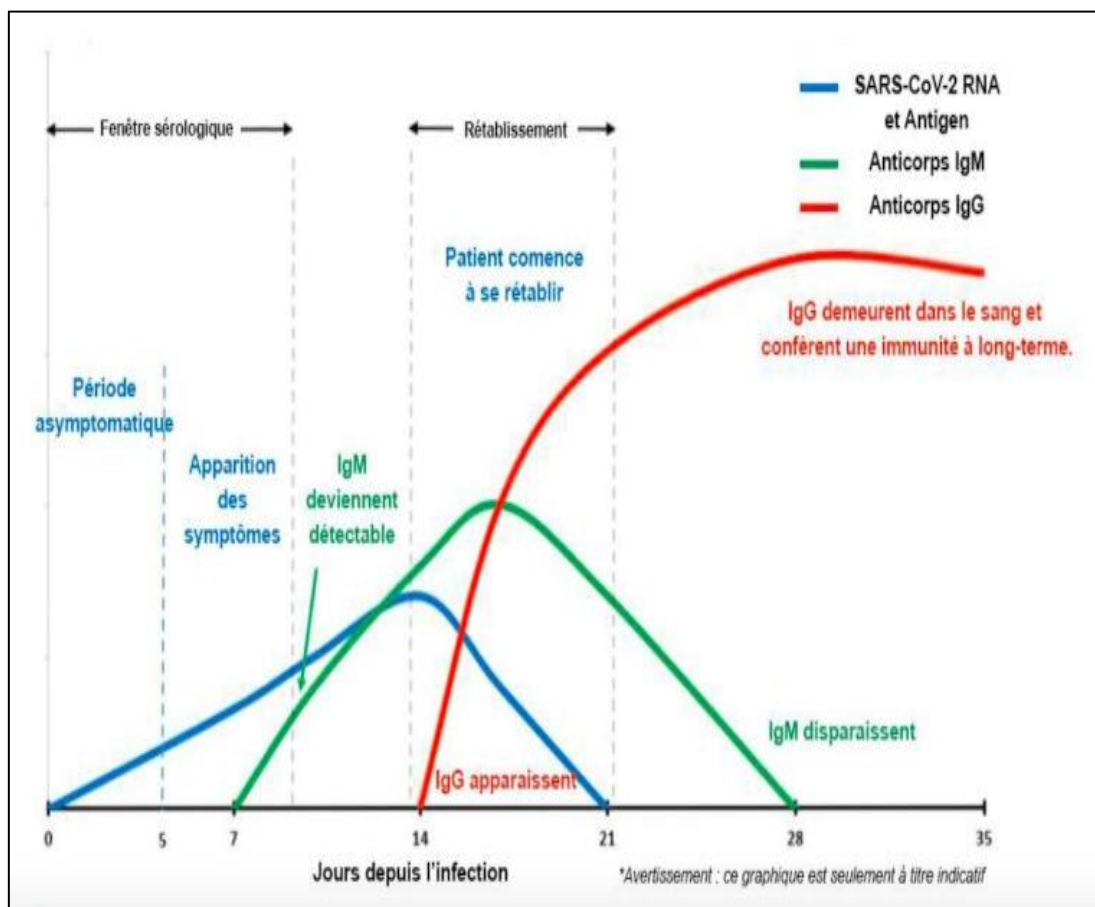
Ensuite, l'échantillon tombe sur une rangée pour détecter les anticorps IgG, qui fonctionnent de la même manière que les IgM. Enfin, une ligne de contrôle détecte les sondes de contrôle qui se sont déplacées avec l'échantillon du patient tout au long du test. La ligne de commande confirme que le test a fonctionné correctement. L'ordre des IgM et des IgG varie selon le fabricant, mais le principe est le même.

Une fois que l'échantillon s'est déplacé sur toute la bande, les résultats peuvent être lus (38).

3.3.3. Que signifient les résultats du test sérologique de COVID-19 ?

- **Résultat négatif** : Si seule la ligne de contrôle de la qualité (C) apparaît et que les lignes de détection G et M ne sont pas visibles, alors aucun anticorps contre la nouvelle Coronavirus n'a été détecté et le résultat est négatif.
- **Résultat positif, IgM uniquement** : Si la ligne de contrôle de la qualité (C) et la ligne de détection M apparaissent, alors l'anticorps IgM du nouvelle Coronavirus a été détecté et le résultat est positif pour l'anticorps IgM.

- **Résultat positif, IgG uniquement** : Si la ligne de contrôle de la qualité (C) et la ligne de détection G apparaissent, alors l'anticorps IgG du nouveau Coronavirus a été détecté et le résultat est positif pour l'anticorps IgG.
- **Résultat positif, IgG et IgM**: Si la ligne de contrôle de la qualité (C) et les deux lignes de détection G et M apparaissent, alors les anticorps IgG et IgM du nouveau Coronavirus ont été détectés et le résultat est positif pour les anticorps IgG et IgM(35).



3.4. Test salivaire : RT-LAMP :

Les tests RT-LAMP sont réalisés sur prélèvement salivaire. C'est une technique d'amplification iso thermique sans extraction ARN. Ils sont moins invasifs et donnent un résultat rapidement.

Tableau 3 : Comparatifs des tests.

Examen	Échantillon	Délai et fenêtre de détection	Sensibilité	Spécificité	Délai de réponse
RT-PCR	Sécrétions nasopharyngées (ou oro-pharyngée)	Positif 2 jours avant le début des symptômes et 7 à 10 jours après	Gold Standard 80-90 %	100 %	24 heures
RT-LAMP	Sécrétions salivaires		84 %	92 %	40 minutes
Tests Antigéniques	Sécrétions nasopharyngées	4 premiers jours après le début des symptômes	66-74 % Sensibilité baisse au-delà de 4 jours	93-99 %	30 minutes
Test sérologique en laboratoire	Prise de sang, sérum	15 jours après les symptômes	Dépendante du délai de réalisation 90 % à partir de J7, 100 % à partir J14	>98 %	4-6 heures

4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

La plupart des personnes qui tombent malades de la COVID-19 pourront se rétablir à la maison. Au-delà de cela, la FDA a également autorisé des traitements qui peuvent être utilisés pour les personnes qui sont hospitalisées avec COVID-19 et d'autres médicaments pour freiner la progression de COVID-19 chez les personnes qui ne sont pas hospitalisées mais qui sont à risque de développer une maladie grave. Les scientifiques continuent de travailler dur pour développer d'autres traitements efficaces(40).

Un bilan pré-thérapeutique, comportant spécialement un ECG, doit être fait au préalable pour éliminer toute contre-indication au traitement.

4.2. Hydroxychloroquine avec ou sans Azithromycine :

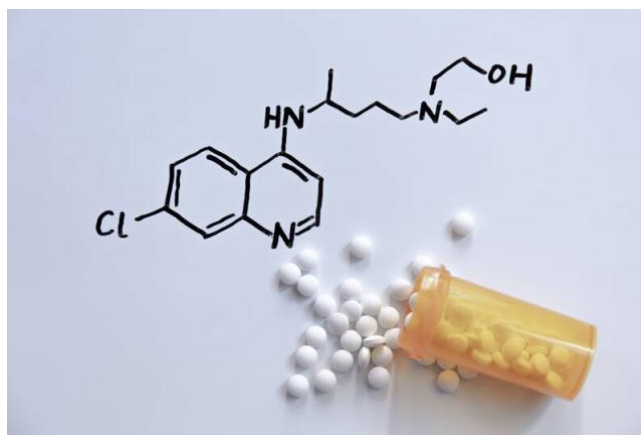


Figure 21 : Structure de l'Hydroxychloroquine (42).

L'Hydroxychloroquine est un médicament bien connu utilisé depuis plusieurs décennies pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux disséminé et de la prophylaxie du paludisme. L'Hydroxychloroquine est un composé de 4-aminoquinolones et l'analogue hydroxyle de la chloroquine. L'Hydroxychloroquine et la chloroquine appartiennent à la classe des 4-aminoquinoléines et ont toutes les deux une chaîne latérale basique qui distingue ces composés de la structure centrale de la 4-aminoquinoléine(43).

La chloroquine et l'Hydroxychloroquine augmentent le pH endosomal, ce qui inhibe la fusion entre le SARS-CoV-2 et la membrane de la cellule hôte. La chloroquine inhibe la glycosylation du récepteur de l'enzyme cellulaire de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), ce qui peut interférer avec la liaison du SARS-CoV au récepteur cellulaire. Des études in vitro ont suggéré que la chloroquine et l'Hydroxychloroquine pourraient bloquer le transport du SARS-

CoV-2 des premiers endosomes aux endolysosomes, empêchant peut-être la libération du génome viral. La chloroquine et l'Hydroxychloroquine ont également des effets immunomodulateurs, qui ont été supposés être un autre mécanisme d'action potentiel pour le traitement de la COVID-19. L'Azithromycine a des propriétés antivirales et anti-inflammatoires. Lorsqu'il est utilisé en association avec l'Hydroxychloroquine, il a été démontré qu'il avait un effet synergique sur le SARS-CoV-2 in vitro et dans des études de modélisation moléculaire. L'innocuité et l'efficacité de la chloroquine ou de l'Hydroxychloroquine avec ou sans Azithromycine et de l'Azithromycine seule ont été évaluées dans le cadre d'essais cliniques randomisés, d'études observationnelles et/ou d'études à un seul bras(44).

L'Hydroxychloroquine est-elle sûre et efficace pour traiter la COVID-19 ?

Les premiers rapports en provenance de Chine et de France étaient prometteurs, suggérant que les patients présentant des symptômes graves de COVID-19 s'amélioreraient plus rapidement lorsqu'ils recevaient de l'Hydroxychloroquine. Cependant, dans un article publié en décembre 2020 dans JAMA, les chercheurs ont rapporté que l'Hydroxychloroquine n'a entraîné aucun bénéfice clinique pour les adultes hospitalisés pour une maladie respiratoire de COVID-19, par rapport au placebo. Les directives de traitement des NIH recommandent de ne pas utiliser l'Hydroxychloroquine pour la COVID-19, tant chez les patients hospitalisés que non hospitalisés(40).

4.3. Remdésivir et autres analogues nucléosidiques :

Le Remdésivir est un inhibiteur de la polymérase dépendant de l'ARN dont l'efficacité a été testée dans le traitement de l'infection par le SARS-CoV-2 et a démontré les résultats thérapeutiques antiviraux les plus prometteurs. Contrairement à d'autres analogues nucléotidiques, le Remdesivir est un promédicament phosphoramidate ayant une activité à large spectre contre de nombreux virus, tels que filoviridae, Paramyxoviridae, Pneumoviridae et Orthocoronavirinae (Coronavirus du SARS-CoV et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient [MERS-CoV])(43).

Le Remdésivir se lie à l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral et inhibe la réplication virale par l'arrêt prématuré de la transcription de l'ARN. Il a démontré une activité in vitro contre le SARS-CoV-2. Dans un modèle de macaque rhésus de l'infection par le SARS-CoV-2, un traitement par Remdésivir a été initié peu de temps après l'inoculation; les animaux traités au Remdésivir avaient des niveaux de virus plus faibles dans les poumons et moins de lésions pulmonaires que les animaux témoins(45).

Le Remdesivir a été initialement développé par Gilead Sciences en 2017 comme traitement de l'infection par le virus Ebola(43).

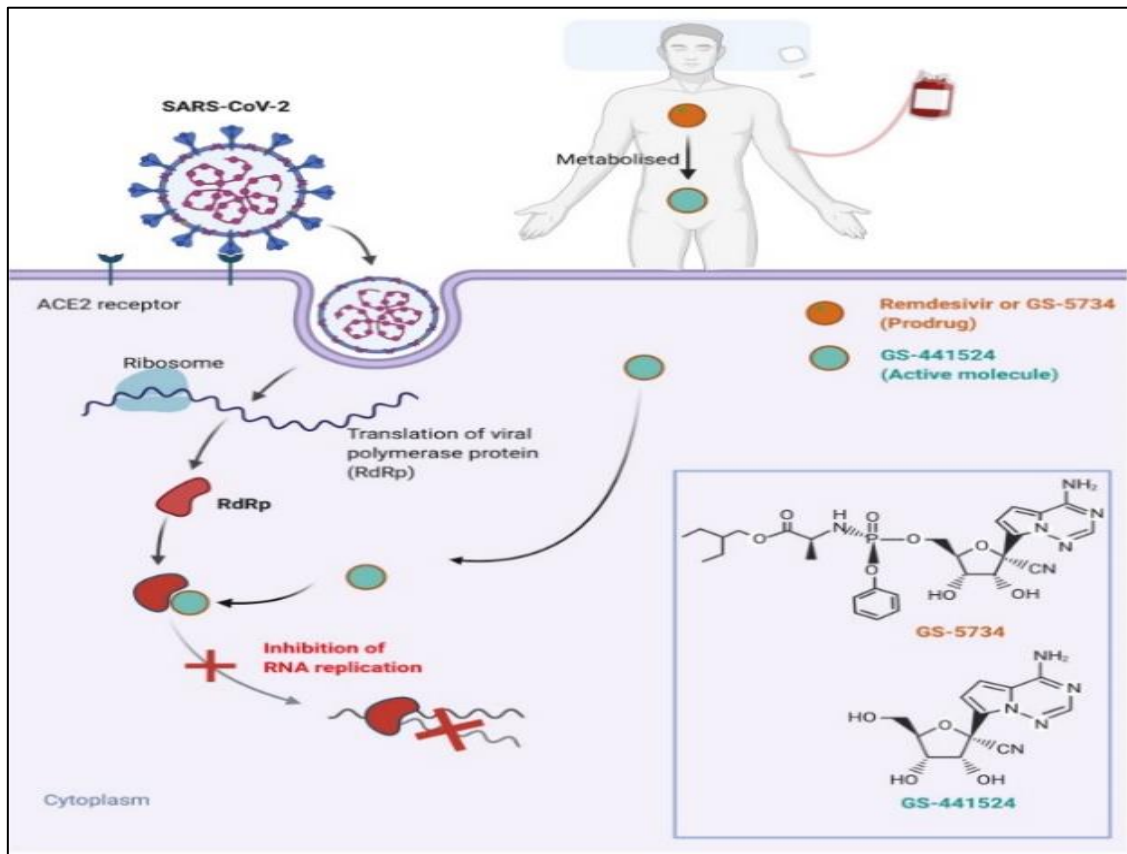


Figure 22 : Structure et mécanisme d'action du Remdésivir et de sa forme active pharmacologique (46).

4.4.Lopinavir-Ritonavir et autres agents antiviraux :

Le Lopinavir-Ritonavir est un inhibiteur de la protéase du VIH et il est indiqué en association avec d'autres produits antirétroviraux pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants de plus de 2 ans infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). En 2004, une étude ouverte a suggéré que l'ajout de Lopinavir-Ritonavir à la Ribavirine réduisait le risque de résultats cliniques indésirables (définis comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë

[SDRA] ou la mort) ainsi que la charge virale chez les patients atteints du SARS(43).

D'après les données actuellement disponibles, il n'y avait aucun avantage clair pour l'utilisation du Lopinavir-Ritonavir par rapport aux soins standard dans la COVID-19 sévère. Les données sur les risques suggèrent une diminution possible des événements indésirables graves. Il y avait une réduction du syndrome de détresse respiratoire aiguë avec le Lopinavir-Ritonavir dans une étude. Dans l'ensemble, le profil bénéfice-risque du Lopinavir-Ritonavir dans la COVID-19 sévère ne peut être considéré comme positif tant que d'autres données sur l'efficacité ne sont pas disponibles(47).

4.5.Corticostéroïdes :

Les patients atteints de COVID-19 sévère peuvent développer une réponse inflammatoire systémique pouvant entraîner des lésions pulmonaires et un dysfonctionnement des organes multisystémiques. Il a été proposé que les puissants effets anti-inflammatoires des corticostéroïdes pourraient prévenir ou atténuer ces effets délétères.

Des résultats cliniques bénéfiques et délétères ont été rapportés avec l'utilisation de corticostéroïdes (principalement de la Prednisone ou de la Méthylprednisolone) chez des patients atteints d'infections pulmonaires. Chez les patients atteints de pneumonie et d'hypoxémie à *Pneumocystis Jirovecii*, le traitement par la prednisone a réduit le risque de décès. Cependant, lors d'éclosions d'infections antérieures au nouveau Coronavirus (c.-à-d. syndrome respiratoire du Moyen-Orient [MERS] et syndrome respiratoire aigu sévère [SARS]), la corticothérapie a été associée à une clairance retardée du virus. Chez

les patients atteints d'une pneumonie sévère causée par des virus grippaux, la corticothérapie semble entraîner des résultats cliniques moins bons, y compris des infections bactériennes secondaires et la mort(48).

4.6. Thromboprophylaxie et fibrinolyse :

La thrombo-embolie veineuse et en particulier l'embolie pulmonaire représentent un risque associé à une infection grave par le SARS-CoV-2 qui est plusieurs fois plus élevé que d'autres pneumonies virales / syndromes de détresse respiratoire aiguë. L'incidence signalée atteint 25 à 27 %. Des niveaux anormaux de marqueurs d'hypercoagulabilité et une mauvaise notation sur les outils standards d'évaluation des risques de thrombo-embolie veineuse (TEV) sont associés à un pronostic plus sombre. Les outils spécifiques d'évaluation de la TEV pour la stratification des risques ne sont pas encore disponibles et la recommandation actuelle est d'appliquer une stratégie thromboprophylactique pharmacologique universelle pour tous les patients hospitalisés. L'agent préféré est l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) qui doit être retenue en cas de saignement actif, lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à $25 \times 10^9/L$, ou fibrinogène inférieur à 0,5 g/L. L'héparine non fractionnée ou l'HBPM à dose réduite doit être administrée lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/minute et le Fondaparinux chez les patients ayant des antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine(43).

Les anticoagulants oraux directs (DOAC) et les antagonistes de la vitamine K doivent être évités car ils peuvent causer des interactions médicamenteuses inconnues avec les thérapies expérimentales et les antiviraux administrés. Certains groupes optent pour une approche renforcée avec une dose intermédiaire

d'HBPM chez les patients gravement malades en soins intensifs, mais les données sont actuellement insuffisantes pour soutenir une telle approche en dehors du contexte des essais cliniques. L'anticoagulation à dose thérapeutique a été aussi proposée par certains centres pour les patients gravement malades et d'autres préconisent de passer d'un régime prophylactique ou d'une dose intermédiaire à un schéma posologique complet chez les patients présentant une détérioration de l'état pulmonaire ou du SDRA, mais les données sont très limitées(43).

4.7. Zinc :

Les activités immunomodulatrices et antivirales du zinc ont fait de ce minéral et de ses ionophores des candidats contre la COVID-19. Le zinc est essentiel à l'intégrité du système immunitaire, avec un rôle important dans le maintien, le développement et l'activation des cellules pendant les réponses immunitaires innées et adaptatives.

Une fonction importante du zinc est son activité antivirale directe, qui le rend essentiel pour la réponse immunitaire en cas d'infection virale. L'augmentation de la concentration intracellulaire de ce minéral peut réduire la réplication d'une variété de virus à ARN et interférer avec le traitement protéolytique viral des polyprotéines.

L'augmentation de la carence en zinc et en particulier la réduction des niveaux de zinc intracellulaires dans les cellules immunitaires sont associées à une plus grande difficulté à mobiliser des réserves de zinc rares dans le corps des personnes âgées et, par conséquent, à la dérégulation progressive des réponses immunitaires (immunosénescence), entraînant une plus grande susceptibilité aux maladies infectieuses(49).

Dans une série de rapports de cas de quatre patients atteints de COVID-19, l'administration de fortes doses de zinc par voie orale (jusqu'à 207 mg / jour) était peut-être associée à une meilleure oxygénation et à une résolution rapide de l'essoufflement après 1 jour de traitement(49).

4.8. Vitamine C :

La vitamine C (acide ascorbique) est une vitamine hydrosoluble dont on pense qu'elle a des effets bénéfiques chez les patients atteints de maladies graves. C'est un antioxydant et piègeur de radicaux libres qui a des propriétés anti-inflammatoires, influence l'immunité cellulaire et l'intégrité vasculaire, et sert de cofacteur dans la génération de catécholamines endogènes. Parce que les humains peuvent avoir besoin de plus de vitamine C dans les états de stress oxydatif, la supplémentation en vitamine C a été évaluée dans de nombreux états pathologiques, y compris les infections graves et la septicémie. Étant donné que l'infection par le SARS-CoV-2 peut causer une septicémie et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), le rôle potentiel de fortes doses de vitamine C dans l'amélioration de l'inflammation et des lésions vasculaires chez les patients atteints de COVID-19 est à l'étude(50).

En ce qui concerne les infections respiratoires aiguës, il a été constaté que l'administration de vitamine C réduisait le score pour les symptômes respiratoires de la pneumonie chez les patients gravement malades. En outre, il a été utilisé comme adjuvant dans deux rapports de cas de patients atteints de SDRA, avec une réduction efficace de l'œdème pulmonaire. Une forte dose de vitamine C chez les patients atteints de SDRA est liée à certains résultats bénéfiques, tels que :réduction de l'inflammation et des lésions organiques, diminution de

l'infection et de la virulence des agents pathogènes et optimisation de la défense immunitaire(49).

De plus, la vitamine C peut moduler la tempête de cytokines, caractérisée par des niveaux élevés de cytokine pro-inflammatoire interleukine (IL)-6, entraînant un risque accru d'insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique chez les patients atteints de COVID-19. Selon une étude in vivo avec 12 hommes en bonne santé, le prétraitement à la vitamine C peut réduire les niveaux d'IL-6, libérés par l'endothéline-1 vasoconstricteur (ET-1), réduisant ainsi le dysfonctionnement vasculaire. En outre, l'augmentation de l'expression de l'ET-1 est également associée à la pneumonie, à l'hypertension pulmonaire, à la fibrose pulmonaire interstitielle et au SDRA(49).

4.9. Vitamine D :

Malgré le nom traditionnel, la vitamine D est en fait une hormone, étant donné qu'en plus d'être produite de manière endogène, elle agit sur la régulation de plus de 200 gènes dans différents types de cellules. Seulement environ 10% de la vitamine D nécessaire est obtenue à partir de la nourriture, ses principales sources comprenant les animaux, tels que les poissons froids d'eau profonde, par exemple, le thon et le saumon (D₃ ou cholécalciférol) et les plantes, comme les champignons comestibles (D₂ ou ergostérol). Les 80 à 90% restants sont synthétisés de manière endogène, un processus qui commence dans les couches profondes de l'épiderme, après une exposition au rayonnement solaire ultraviolet (UV), et implique divers processus d'hydroxylation dans le foie et les reins(49).

La vitamine D₃ joue un rôle important dans la fonction immunitaire de l'organisme. En fait, le Calcitriol agit comme un puissant modulateur du système

immunitaire, étant donné que la vitamine D a des récepteurs dans toutes les cellules immunitaires; elle est associée à la production de lymphocytes T et à la différenciation des lymphocytes B; la vitamine D optimise les fonctions anti-inflammatoires en modifiant les niveaux de cytokines IL-10; et induit la maturation et la différenciation des monocytes et des macrophages(49).

La vitamine D peut également atténuer les réponses inflammatoires exacerbées en régulant à la baisse les cytokines pro-inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α et l'IL-6, impliquées dans le développement d'une tempête de cytokines au cours du SDRA lié à la COVID-19. En fait, les données préliminaires de plus de 5 000 patients atteints de COVID-19 ont suggéré une relation entre la carence en vitamine D et la gravité de la tempête de cytokines, indiquée par des taux sériques élevés de la protéine C-réactive (CRP)(49).

5. APPROCHE VACCINALE

5.1. Structure du virus et organisation génétique :

Les CoV sont des virus enveloppés grossièrement sphériques, avec un diamètre allant de 80 à 200 nm.

Leur enveloppe porte à sa surface de hautes projections formées de la protéine de surface S(Spike) et disposées en couronne ,d'où le préfixe *Corona*(51).

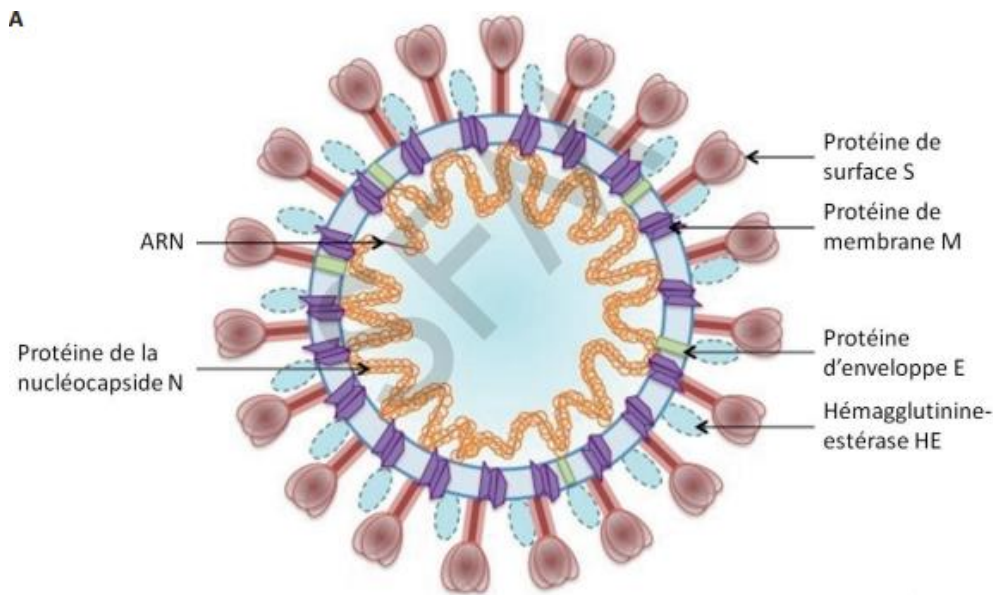


Figure 23 : Structure du COVID-19 (2).

Les scientifiques développent plus de 100 vaccins contre la Coronavirus en utilisant une gamme de techniques, dont certaines sont bien établies et d'autres n'ont jamais été approuvées pour un usage médical auparavant.

La plupart de ces vaccins ciblent les protéines dites de pointe qui recouvrent le virus et l'aident à envahir les cellules humaines. Le système immunitaire peut développer des anticorps qui s'accrochent aux protéines de pointe et arrêtent le virus.

Un vaccin efficace contre la Coronavirus SARS-CoV-2 enseignerait au système immunitaire des gens à fabriquer des anticorps contre le virus sans causer de maladie(52).

Le développement et la distribution d'un vaccin sûr et efficace contre le SARS-CoV-2 (COVID-19) ont suscité un immense intérêt mondial. Moins d'un an après que la COVID-19 a été déclarée pandémie, plusieurs candidats qui fabriquent des vaccins avaient reçu une autorisation d'utilisation d'urgence dans divers pays.

Malgré cette percée scientifique, le parcours de la découverte d'un vaccin à l'immunité collective mondiale contre la COVID-19 continue de présenter des défis politiques importants qui nécessitent une réponse collaborative et mondiale(53).

5.2.Types de vaccins et leur fonctionnement :

Il existe trois approches principales pour concevoir un vaccin. Leurs différences résident dans le fait qu'ils utilisent un virus **entier** ;ou seulement les **parties** du virus qui déclenchent le système immunitaire; ou simplement le **matériel génétique** qui fournit les instructions pour fabriquer des protéines spécifiques et non le virus entier(54).

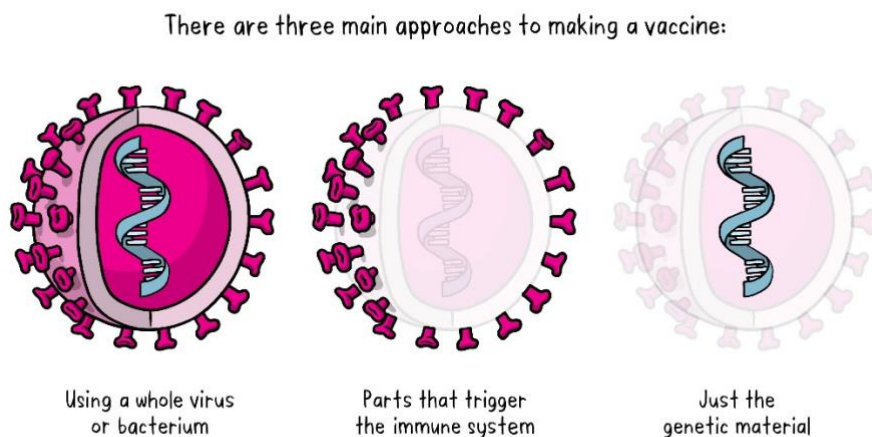


Figure 24 : Les approches vaccinales (54).

5.3.L'approche génétique :

Les vaccins à ARNm contiennent du matériel provenant du virus qui cause la COVID-19 et qui donne à nos cellules des instructions sur la façon de fabriquer une protéine inoffensive unique au virus. Une fois que nos cellules ont fait des

copies de la protéine, elles détruisent le matériel génétique du vaccin. Notre corps reconnaît que la protéine ne devrait pas être là et construit des lymphocytes T et des lymphocytes B qui se souviendront comment combattre le virus qui cause la COVID-19 si nous sommes infectés à l'avenir(55).

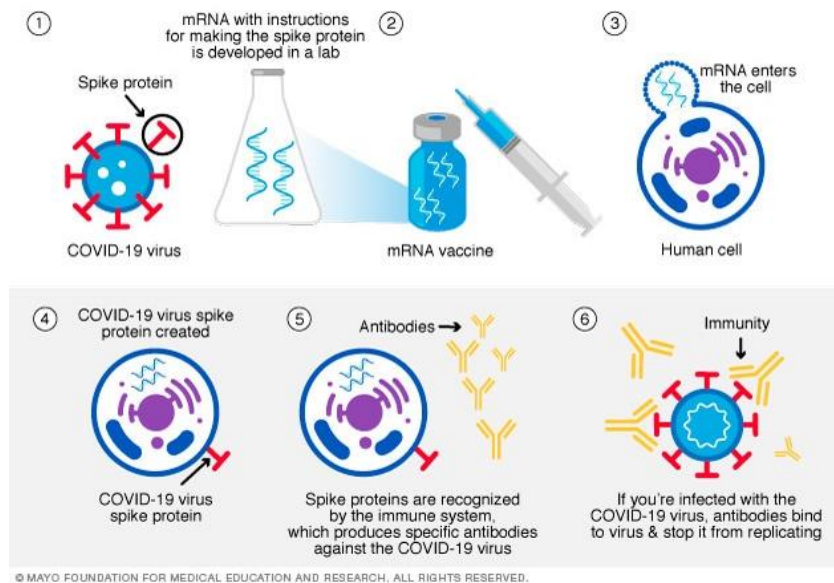


Figure 25 : Vaccin à ARNm (56).

5.4.L'approche des sous-unités :

Les vaccins par sous-unités protéiques comprennent des morceaux inoffensifs (protéines) du virus qui cause la COVID-19 au lieu du germe entier. Une fois vaccinés, notre corps reconnaît que la protéine ne devrait pas être là et construit des lymphocytes T et des anticorps qui se souviendront comment combattre le virus qui cause la COVID-19 si nous sommes infectés à l'avenir(55).

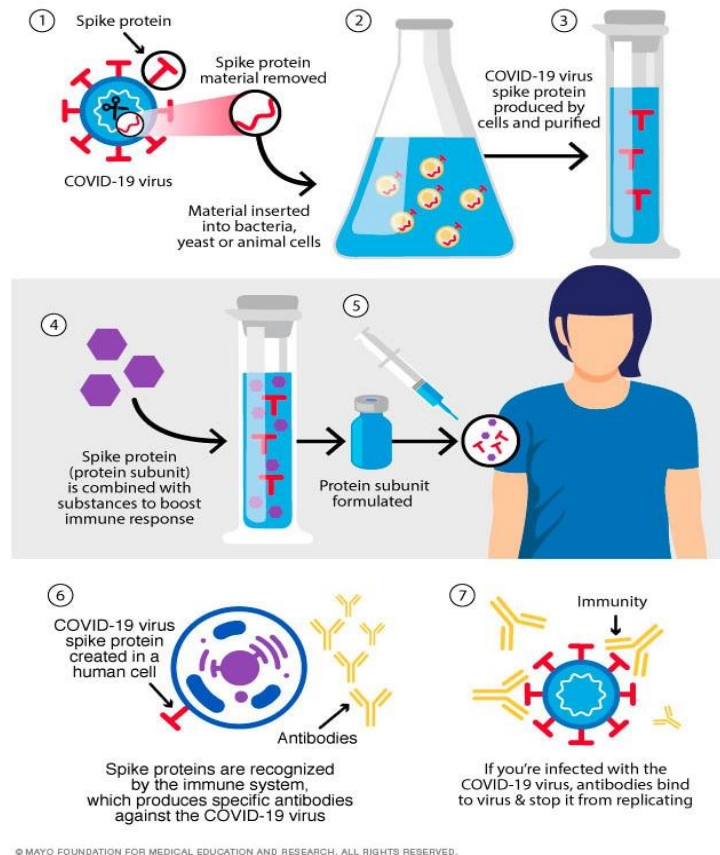


Figure 26 : Vaccin sous-unitaire protéique (56).

5.5.L'approche du microbe entier :

- **Les vaccins vectoriels** contiennent une version modifiée d'un virus différent de celui qui cause la COVID-19. À l'intérieur de la coquille du virus modifié, il y a du matériel du virus qui cause la COVID-19. C'est ce qu'on appelle un « vecteur viral ». Une fois que le vecteur viral est à l'intérieur de nos cellules, le matériel génétique donne aux cellules des instructions pour fabriquer une protéine unique au virus qui cause la COVID-19. En utilisant ces instructions, nos cellules font des copies de la protéine. Cela incite notre corps à construire des lymphocytes T et des lymphocytes B qui se souviendront comment combattre ce virus si nous sommes infectés à l'avenir(55).

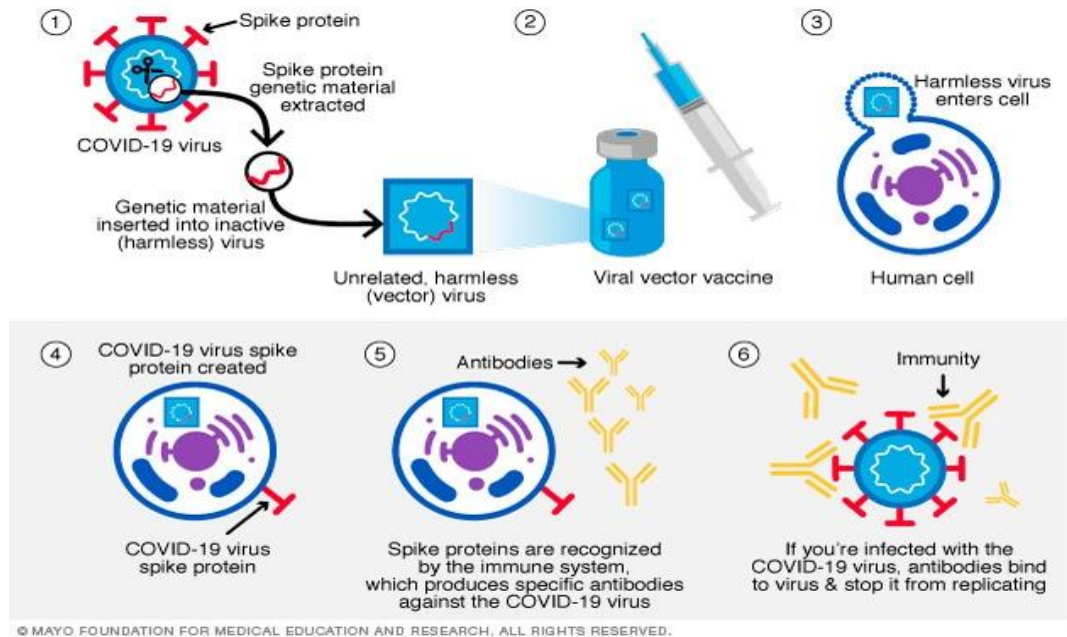


Figure 27 : Vaccin a vecteur viral (56).

- **Vaccin inactivé :** Ce vaccin consiste à inactiver ou tuer le virus qui porte la maladie avec des produits chimiques, des rayonnements ou la chaleur. Cette technique nécessite des installations de laboratoires spéciales. Il sera probablement administré en deux ou trois doses(57).
- **Vaccin vivant atténué :** Ce vaccin utilise une version vivante mais affaiblie du virus ou une version très similaire. Il ne convient pas aux personnes dont le système immunitaire est affaibli.

5.6.Le Maroc et la vaccination contre le SARS-COV-2 :

Lorsque le pays a enregistré ses premiers cas de nouvelles variantes du Coronavirus, le gouvernement a appliqué plusieurs mesures telles que la prolongation de l'état d'urgence national et l'imposition du couvre-feu national nocturne. Ces mesures ont permis de réduire le nombre de cas.

Dans son bulletin quotidien sur la situation épidémiologique, le ministère a en outre précisé que le nombre de primo-vaccinés a atteint 24.769.322, celui des personnes ayant reçu deux doses s'élève à 23.231.420, alors que 5.972.495 personnes ont eu trois injections du vaccin(58).

La priorité est donnée aux personnes en première ligne, telles que les agents de santé, les enseignants, les forces de sécurité, les agents des autorités, les personnes âgées et les personnes souffrant de problèmes de santé sous-jacents. Par la suite, la vaccination sera étendue à la population générale par groupe d'âge(59).

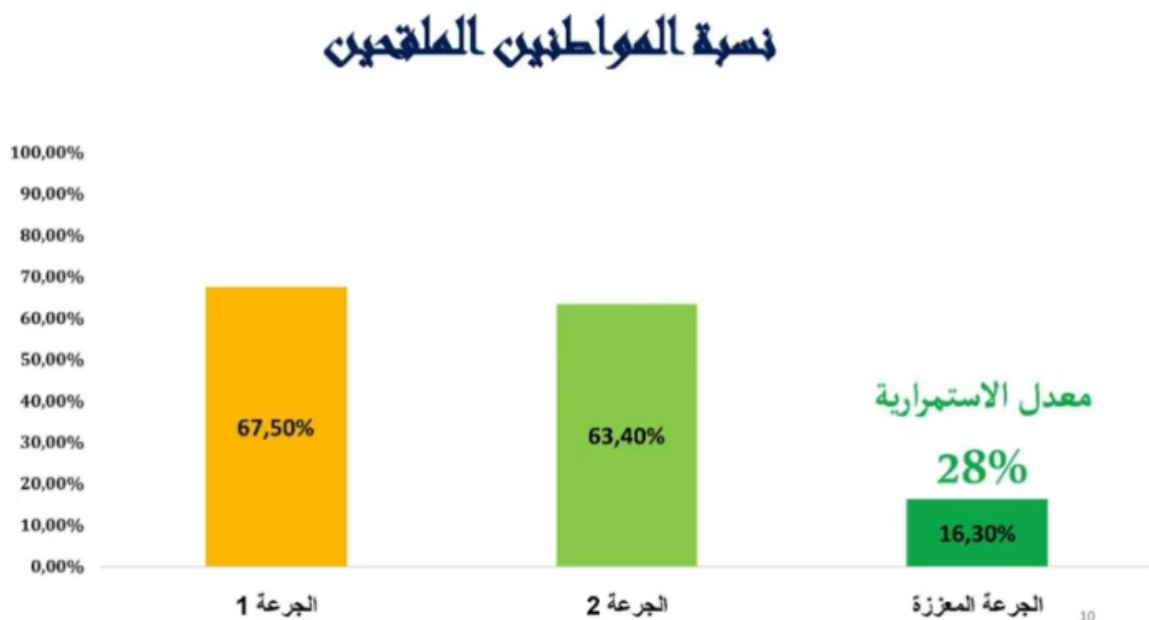


Figure 28 : Vaccination contre COVID-19 au Maroc le 15 mars 2022 (60).

La vaccination au Maroc avait été rapide et efficace par rapport à d'autres pays africains et européens voisins. Le Maroc a souffert économiquement du premier confinement et c'est difficile pour lui de résister à un second. Pour cela, la vaccination de la population est devenue une priorité majeure pour le

gouvernement qui a fourni toutes les ressources financières et logistiques pour atteindre cet objectif. En effet, le Maroc prévoyait la planification de la mise en œuvre d'une stratégie de vaccination telle que la signature d'accords pour l'acquisition de vaccins, le transfert de technologie et la participation à des essais cliniques. Ces accords ont été conclus avec plusieurs sociétés pharmaceutiques afin d'avoir la quantité suffisante de vaccin et de réduire le risque de retards de livraison.

Le Maroc est ainsi un pionnier dans le domaine des programmes de vaccination et de santé dans la région de la Méditerranée occidentale, atteignant des taux de couverture vaccinale de plus de 90% contre plusieurs maladies infectieuses(59). Selon le rapport 2022 sur la situation et les perspectives de l'économie mondiale (WESP), publié jeudi à New York, la plupart des pays africains ont vacciné moins de 5% de leur population, ce qui est moins des objectifs de vaccination fixés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Seuls cinq pays du continent ont atteint ces objectifs, à savoir le Maroc, le Cap-Vert, Maurice, les Seychelles et la Tunisie, révèle le rapport(61).

Dans ce cadre, le Maroc a même inauguré la construction d'une usine de fabrication de vaccins anti-COVID en partenariat avec la société suédoise Recipharm, L'usine, connue sous le nom de Sensyo Pharmatech, produira des vaccins contre la Coronavirus et d'autres maladies, avec une production qui devrait atteindre 116 millions d'unités en 2024 ; a rapporté l'agence de presse officielle MAP.

Il a été lancé à Benslimane, une région du centre économique marocain de Casablanca, lors d'une cérémonie à laquelle a assisté le roi Mohammed VI,

Son objectif est de fabriquer, entre 2022 et 2025, « des substances actives pour plus de 20 vaccins, dont trois seraient contre la Coronavirus pour couvrir 70% des besoins du royaume et plus de 60% des besoins à travers l'Afrique », a déclaré l'agence. Notre pays produit déjà le vaccin chinois anti-COVID Sinopharm, avec plus de trois millions de doses par mois(62).

Tableau 5 : Les différents vaccins disponibles au Maroc.

Vaccin	Type	Doses	Efficacité	Conservation
SINOPHARM	Vaccin inactivé	2	79 %	Entre +2°C et 8°C.
ASTRAZENECA	Vecteur viral	2	64 %	Entre +2°C et +8°C pour 30 jours. -20°C pour 6mois.
JANSSEN	Vecteur viral	1	85 %	Entre +2°C et +8°C pour 3mois. -20 °C pour 2ans.
PFIZER-BioNtech	ARN	2	95 %	Entre -15°C et -25°C. Pour 2 semaines -70°C pour 6 mois.

L'administration d'une 3ème dose au moins 6 mois après la primovaccination complète augmente fortement la capacité neutralisante du sérum, y compris contre les variantes les plus récentes. De plus, ce rappel semble se traduire par une diminution significative du risque d'infection toutes formes confondues, en particulier chez les plus de 60 ans et les personnes vulnérables.

Néanmoins, la protection supplémentaire est considérablement plus marquée contre les formes légères à modérées que contre les formes graves pour lesquelles la protection initiale semble suffisante(63).

Un comité spécial de médecins et de pharmaciens assure le suivi de toutes les étapes de l'acheminement des vaccins depuis l'usine au niveau du pays où il a été produit jusqu'à l'aéroport Mohammed V, puis à l'entrepôt central de Casablanca, puis au centre régional.

DEUXIÈME PARTIE :
INFECTIONS FONGIQUES AU
COURS DE L'INFECTION AU SARS-
COV-2

1. Introduction :

Les patients gravement malades atteints de COVID-19 ont des taux de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-6, nécrose tumorale alpha) et anti-inflammatoires (IL-4, IL-10) plus élevés, moins de CD₄ expression interféron-gamma et moins de CD₄ et CD₈ Cellules. Cette situation clinique grave augmente le risque d'infections fongiques graves, telles que l'aspergillose pulmonaire invasive, la candidose invasive et la mucormycose. Cependant, peu d'études ont étudié les co-infections fongiques dans cette population(64).

La plupart des patients immunocompétents qui développent des formes graves de COVID-19 ont plus d'une affection sous-jacente, telle que la maladie pulmonaire obstructive chronique, l'hypertension, le diabète ou la maladie rénale chronique , mais aucun de ces facteurs prédisposants n'est généralement associé à un risque accru de développer des infections fongiques(65).

Les infections bactériennes et fongiques tels que l'aspergillose invasive, la candidose invasive et la mucormycose sont des complications courantes de la pneumonie virale, en particulier chez les patients gravement malades. Ils entraînent un besoin accru de soins intensifs et une mortalité accrue. Chez les patients atteints de grippe, la co-infection bactérienne ou fongique survient chez environ 0,5% des jeunes individus en bonne santé et au moins 2,5% des personnes plus âgées.



Figure 29 : L'état d'un patient COVID-19 atteint de mucormycose, une infection fongique mortelle rare, à l'hôpital NSCB de Jabalpur, le 20 mai 2021 (66).

Jusqu'à présent, plusieurs approches diagnostiques et de prévention pour cibler les complications chez les personnes atteintes de COVID-19 ont été décrites dans les directives cliniques en Chine. Néanmoins, peu d'attention a été accordée aux infections bactériennes et fongiques secondaires, et un processus de diagnostic normalisé reste indisponible. Il existe quelques défis dans le diagnostic de l'infection secondaire chez les patients atteints de COVID-19. Bien qu'il puisse être difficile de différencier l'infection bactérienne ou fongique et la pneumonie virale existante en fonction de l'apparence clinique et radiologique, l'examen

microbiologique peut ajouter une grande valeur aux diagnostics, en particulier à la culture des expectorations(67).

« Essentiellement, plus il y a de dommages dans les poumons d'un virus, plus vous êtes susceptible de recevoir une infection fongique », a déclaré le Dr Darius Armstrong-James, maître de conférence clinique sur les maladies fongiques respiratoires à l'Imperial Collège de Londres. « Et le problème avec les infections fongiques est qu'elles sont beaucoup plus mortelles que les infections bactériennes. Elles sont difficiles à traiter, difficiles à diagnostiquer et causent beaucoup plus de mortalité. » (68).

Les données cliniques concernant les infections fongiques sont précieuses pour guider le traitement de la COVID-19 fondé sur des données concluantes. Ainsi, nous appelons à renforcer l'investigation de l'infection secondaire et / ou de la co-infection chez les patients COVID-19 sans risquer la sécurité du personnel de laboratoire. Les autorités sanitaires et les organisations universitaires doivent établir un processus de diagnostic pratique pour déterminer l'infection bactérienne et fongique chez les patients atteints de COVID-19(67).

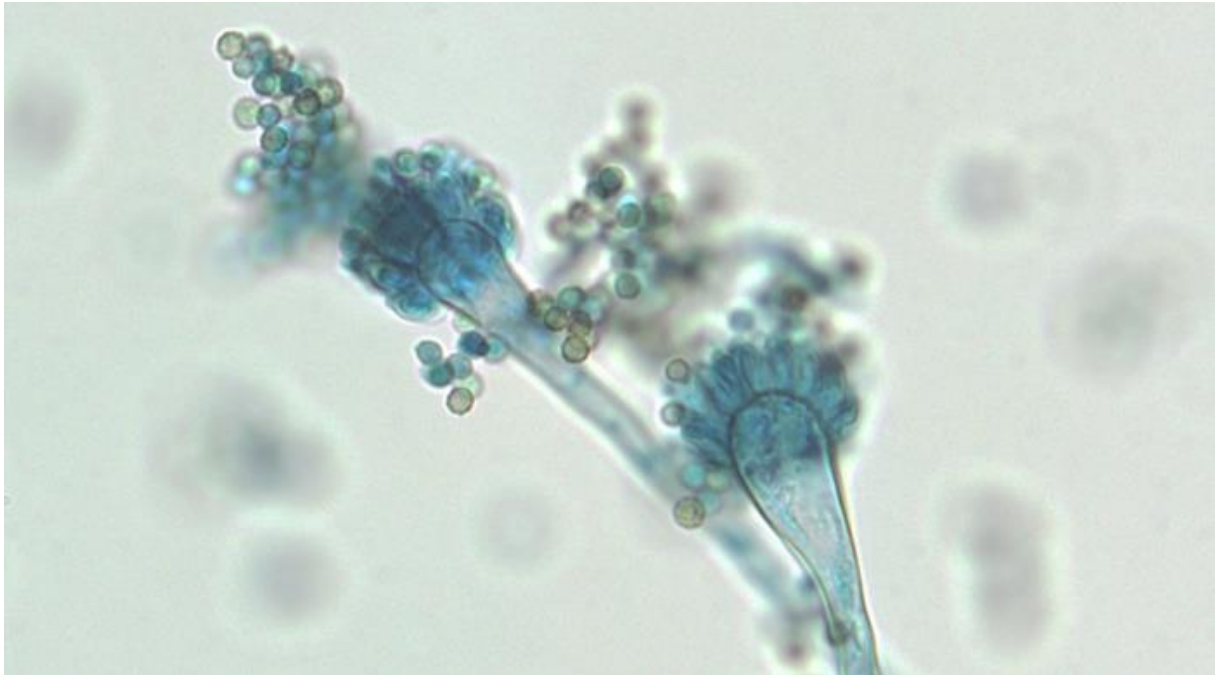


Figure 30 : *Aspergillus fumigatus* responsable de l'aspergillose invasive (70).

2. LES INFECTIONS FONGIQUES ET SARS-COV-2 :

2.1. Les candidoses invasives :

2.1.1. Introduction

La récente pandémie mondiale de COVID-19 a prédisposé un nombre relativement élevé de patients au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), qui comporte un risque de développer des surinfections. Les espèces de *Candida* sont des constituants majeurs du mycobiome humain et la principale cause d'infections fongiques invasives, avec un taux de mortalité élevé. Les infections invasives à levures (IYL) sont de plus en plus reconnues comme une complication de la COVID-19 grave. Malgré la dérégulation immunitaire

marquée de la COVID-19, aucun défaut important n'a été signalé dans les cellules immunitaires qui sont essentiellement nécessaires à l'immunité contre *Candida*. Les espèces de levures appartenant au genre *Candida*, y compris *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* et *Candida krusei*, sont les espèces fongiques les plus répandues, habitant diverses surfaces muqueuses, la peau, et les voies respiratoires, digestives et urinaires. Bien qu'étant commensales au sein de l'hôte humain, les espèces de *Candida* sont équipées d'attributs de virulence, ce qui leur permet d'envahir lorsque des opportunités se présentent et de causer diverses infections invasives chez l'homme, en particulier lorsque le système immunitaire est altéré(69).



Figure 31 : Patient atteint d'une candidose invasive (70).

Candida est l'un des champignons les plus fréquemment isolé dans l'unité de soins intensifs (USI), touchant entre 6% et 10% des patients, et certaines études ont noté une tendance à la hausse de la candidémie.

En effet, l'utilisation à grande échelle d'antibiotiques, de corticostéroïdes et de cathéters veineux centraux, ainsi que les dommages exercés par le SARS CoV-2 chez les patients atteints de SDRA , peuvent permettre au *Candida* commensal des cellules d'envahir les organes internes (71).

Les patients hospitalisés pour COVID-19 sont à risque d'infections associées aux soins de santé (IAS), y compris la candidémie ou les infections de la circulation sanguine causées par *Candida*. Des infections fongiques résistantes au traitement antifongique ont également été décrites chez des patients atteints de COVID-19 sévère. Le diagnostic et la surveillance précoces des infections à *Candida* et des infections résistantes aux antifongiques (par exemple *C. auris*, *Aspergillus* résistant aux azolés) sont essentiels pour réduire le nombre de décès dus à la COVID-19 chez les patients atteints de co-infections fongiques graves à la COVID-19(72).

2.1.2. Symptomatologie de la candidose invasive :

* **La Candidémie** provoque généralement de la fièvre, mais aucun symptôme n'est spécifique. Certains patients développent un syndrome ressemblant à une septicémie bactérienne, avec une évolution fulminante pouvant inclure un choc, une oligurie, un arrêt rénal et une coagulation intravasculaire disséminée.

* **L'endophtalmie** à *Candida* commence par des lésions rétinienne blanches qui sont initialement asymptomatiques, mais qui peuvent progresser, opacifiant le vitré et provoquant des cicatrices et une cécité potentiellement irréversible.

Chez les patients neutropéniques, des hémorragies rétinienne se produisent parfois, mais l'infection réelle de l'œil est rare.

* **Des lésions cutanées papulonodulaires** peuvent également se développer, en particulier chez les patients neutropéniques, chez lesquels elles indiquent une dissémination hématogène généralisée vers d'autres organes. Les symptômes d'une autre infection focale ou invasive dépendent de l'organe impliqué(73).

2.1.3. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque de COVID-19-Associated candidiasis (CAC) peuvent être divisés en deux groupes :

Le premier groupe comprend des facteurs de risque communs prédisposant les patients en soins intensifs à la candidose invasive. Ceux-ci comprennent le diabète sucré, l'insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse, la chirurgie abdominale, les cathéters à triple lumière, la nutrition parentérale, la réception de plusieurs antibiotiques, la durée du séjour en USI >7 jours et les infections abdominales antérieures.

Le deuxième groupe de facteurs de risque est plus spécifiquement associé à la COVID-19.

Premièrement, les patients présentant une insuffisance respiratoire sévère associée à la COVID-19 pourraient nécessiter une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO). L'ECMO implique un plus grand nombre de cathéters vasculaires (cathéters artériels pulmonaires et périphériques et canule ECMO en plus des cathéters veineux centraux). L'ECMO est également associé à une tendance à la coagulation qui facilite l'adhésion des agents pathogènes microbiens (bactéries et champignons) aux cathéters, ainsi qu'à la leucopénie résultant de la

séquestration des leucocytes dans les capillaires pulmonaires et les tissus périphériques, ainsi que de l'adhésion et de la lyse des leucocytes par circuit ECMO.

Deuxièmement, les corticostéroïdes ont été de plus en plus utilisés chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19. Les corticostéroïdes ont des effets immunosuppresseurs sur les neutrophiles, les monocytes et les macrophages et prédisposent les patients à la candidose invasive. Enfin, on ne sait pas si les lésions graves de l'épithélium pulmonaire exercées par le SARS CoV-2 facilitent l'adhésion de *Candida* à la membrane basale provoquant une candidose pulmonaire invasive ultérieure(71).

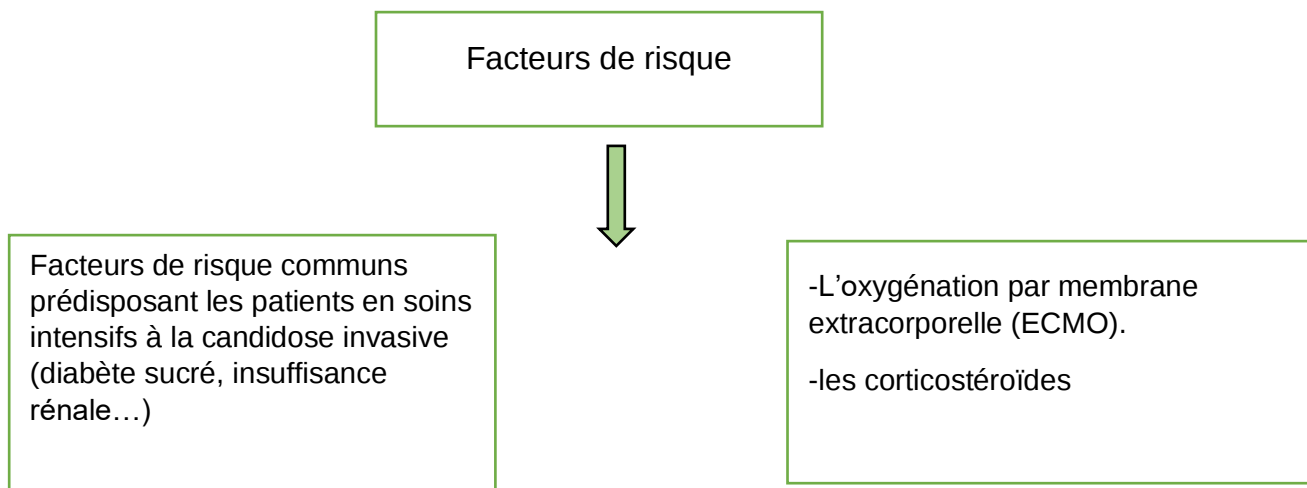


Figure 32 : Facteurs de risque de la candidose.

2.1.4. Exemple d'étude de cas :

Cette étude est réalisée sur 5 patients atteints d'une Candidémie associée au COVID-19. Une analyse rétrospective de la mortalité liée à l'infection et les facteurs de risque associés aux patients ayant COVID-19 dans l'unité de soins

intensifs (USI) est faite dans un centre à Oman. Cinq cas de Candidémie ont été rapportés chez des patients adultes. Les cinq patients admis à l'USI, avaient un cathéter veineux central (CVC) en place au début de la Candidémie et ont reçu une antibiothérapie à large spectre(74).

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques de 5 patients atteints d'une Candidémie associé au COVID-19(74).

	P1	P2	P3	P4	P5
Age (ans)	76	68	38	64	49
Sexe	M	M	M	M	M
Conditions sous-jacentes	Pneumonie	Pneumonie	Pneumonie ; AVC Hypertension ; Dyslipidémie.	Pneumonie Hypertension	Pneumonie
PCR en temps réel pour COVID-19	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Hémoculture périphérique	-	Positif	Positif	Positif	Positif
Hémoculture de lignée CV	Positif	Positif	-	Positif	-
Cultures positive d'autres sites	TS	-	AstuceCV	L'EIT	-
Présence d'une cathéter veineux central au début de la Candidémie	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
ATB à large spectre avant la Candidémie	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Ventilation mécanique (MV)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Admission à l'USI avant la candidémie	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Tempête de cytokines	Oui	Non	Oui	Non	Non
Colonisation des espèces de Candida avant la Candidémie	Non	Non	Non	Non	Non
Traitement avec des antifongiques	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Résultat	Mort	Mort	Mort	Vivant	Vivant

Les 5 patients ont été diagnostiqués comme candidose invasive par l'hémoculture positive. Trois espèces de *Candida* ont été identifiées par Maldi-tof : *C. albicans*, *C. galabrata* et *C. tropicalis*. Tous les patients ont subi une ablation du CVC. Une Candidémie persistante est survenue chez un patient malgré l'ablation du CVC et un traitement antifongique approprié. Quatre patients ont reçu un traitement antifongique; deux ont reçu de la caspofungine seule, deux ont reçu une combinaison de (caspofungine + amphotéricine B) et (voriconazole + caspofungine) et un patient n'a reçu aucun antifongique. Malgré le traitement antifongique, 3 patients sur 5 sont décédés. Nos observations suggèrent un risque accru pour les patients gravement malades de COVID-19 de développer une co-infection par *Candida*, ce qui est susceptible d'augmenter les taux de mortalité. Compte tenu de la mortalité élevée, la nécessité d'une reconnaissance précoce de la Candidémie et d'un traitement antifongique approprié sont des exigences de base pour améliorer les résultats des patients atteints de COVID-19 en soins intensifs. Avec ce rapport, nous visons à attirer l'attention des cliniciens pour penser aux infections nosocomiales associées aux patients atteints de COVID-19(74).



Figure 33 : Patient en réanimation avec CVC (75).

2.2. Les aspergilloses invasives :

2.2.1. Introduction :

Aspergillus est un agent pathogène fongique opportuniste qui peut causer une maladie dévastatrice chez les hôtes immunodéprimés, y compris ceux atteints de tumeurs malignes hématologiques. *Aspergillus* est un agent pathogène en suspension dans l'air, amenant les poumons en première ligne pour la défense. Récemment, des infections pulmonaires virales graves se sont révélées associées à un risque accru d'aspergillose pulmonaire invasive (IPA). La grippe sévère chez les patients gravement malades, par exemple, est compliquée par l'IPA dans 7 à 23% des cas et associée à un taux de létalité de plus de 50%.(76).l'aspergillose

est une infection fongique qui affecte souvent les voies respiratoires inférieures par l'inhalation de spores du champignon filamenteux *Aspergillus*.

L'aspergillose pulmonaire invasive (API) est une complication bien connue du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) chez les patients gravement malades, en particulier chez les patients atteints de grippe sévère. Dans le contexte de la maladie à Coronavirus 2019 (COVID-19), le SDRA est la principale manifestation de la COVID-19 gérée dans les unités de soins intensifs (USI)(77). L'API associée à la COVID-19 (CAPA) est une complication potentiellement mortelle chez les patients en unité de soins intensifs (USI), et l'incidence rapportée de CAPA varie de 4 à 35%. La variation des estimations peut être due en partie à des approches et des définitions diagnostiques différentes. Quelle que soit la définition utilisée, l'API serait associée à la fois à des facteurs viraux et des facteurs d'hôtes. Par exemple, le SARS-CoV-2 peut induire de graves lésions pulmonaires ou immunitaires qui nuisent à la capacité de l'hôte à éliminer *l'Aspergillus* spp. Certains patients critiques ont été immunodéprimés en raison du diabète et de l'insuffisance rénale chronique, sont associés à un risque accru de développer une IPA. Certains médicaments utilisés pour traiter la COVID-19, y compris les stéroïdes, peuvent également rendre les patients plus vulnérables à l'infection à *Aspergillus* spp(78).

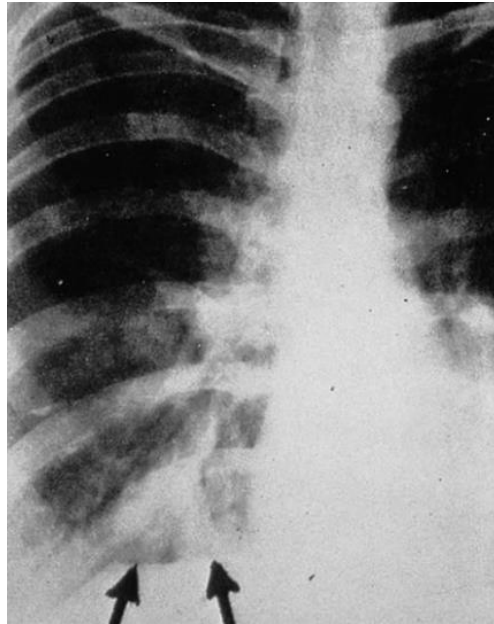


Figure 34 : Aspergillose bronchopulmonaire allergique (79).

Cette radiographie thoracique de face montre des ombres en flèches, apparaissant sous la forme de densités tubulaires ramifiées représentant des exsudats intra-bronchiques avec un épaississement de la paroi bronchique.

2.2.2. Symptomato­logie de l'aspergillose invasive :

L'**aspergillose pulmonaire invasive aiguë** entraîne une toux, le plus souvent accompagnée d'une hémoptysie, d'une douleur pleurale et d'une dyspnée. Si l'aspergillose pulmonaire invasive est non traitée, elle peut entraîner une défaillance respiratoire rapidement évolutive, et mortelle(79).

2.2.3. Facteur de risque :

Traditionnellement, les facteurs de risque reconnus d'aspergillose pulmonaire invasive (API) sont sous-jacents à des maladies hématologiques ou à des affections associées à une immunosuppression sévère (par exemple neutropénie,

greffe de cellules souches hématopoïétiques, chimiothérapie, inhibiteurs du TNF- α ou corticothérapie prolongée) et, dernièrement, d'autres facteurs ont été ajoutés à la liste (par exemple immunodéficiences héréditaires graves et faible numération de CD4) (78).

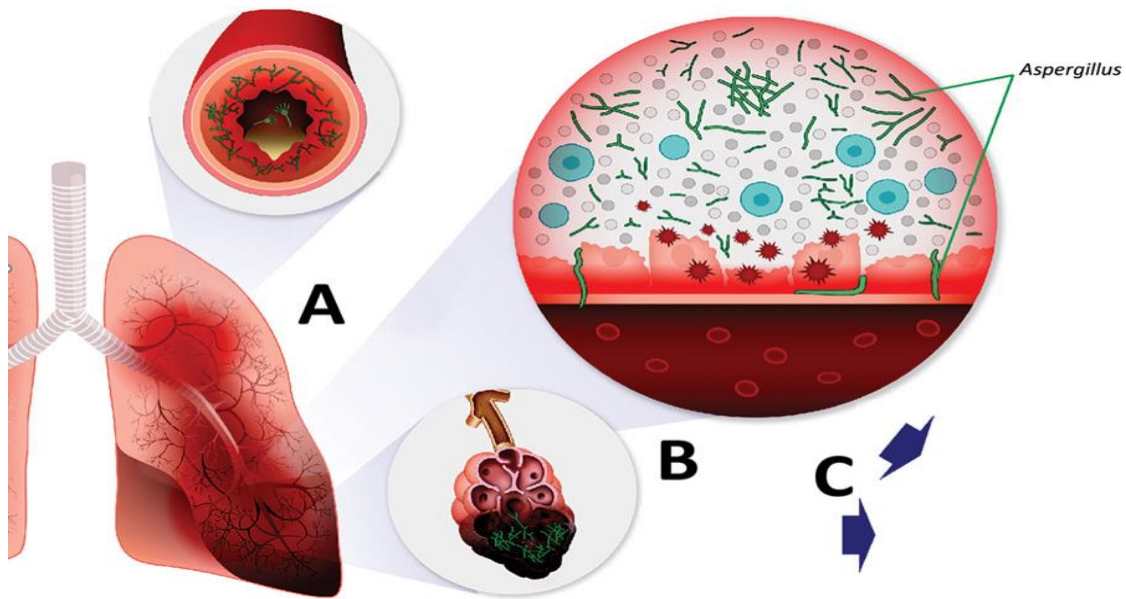


Figure 35 : Schéma de l'aspergillose pulmonaire associée à la maladie de Coronavirus (80) .

2.3. Les mucormycoses :

2.3.1. Introduction :

Alors que la nouvelle maladie à Coronavirus (COVID-19) continue de se déchaîner, une augmentation soudaine du nombre d'infections fongiques opportunistes a été observée. À l'échelle mondiale, plusieurs cas de mucormycose ont été décrits chez des patients atteints de COVID-19, une entité décrite comme une mucormycose associée à la COVID-19 (CAM). Bien qu'un lien de causalité

entre la COVID-19 et la mucormycose reste mis au jour, de multiples facteurs, notamment les glucocorticoïdes, l'aggravation du contrôle de la glycémie et la lymphopénie induite par le virus, ont été impliqués dans le développement de la mucormycose chez les patients atteints de COVID-19(81).

La mucormycose est considérée comme le type le plus grave de zygomycose, cette dernière décrivant les infections causées par les espèces Mucorales du phylum zygomycota. La mucormycose est une infection potentiellement mortelle qui affecte souvent les personnes immunodéprimées, en particulier celles atteintes de diabète sucré, de leucémie, de lymphome, de neutropénie, d'une greffe antérieure de cellules souches et de l'utilisation systémique de corticostéroïdes.

Certains des symptômes caractéristiques de la mucormycose comprennent la décoloration ou la rougeur du nez, une vision floue ou double, ainsi que plusieurs symptômes respiratoires, notamment des douleurs thoraciques, des difficultés respiratoires et des crachats de sang. La mucormycose est également souvent associée à des infarctus du myocarde et à la nécrose des tissus hôtes qui surviennent à la suite d'une invasion fongique du système vasculaire(82).



Figure 36 : Mucormycose (82).

Les mucoraceae, qui sont les champignons responsables de la mucormycose, pénètrent dans les hôtes par les voies respiratoires. Avec une affinité pour les artères, les mucoraceae passeront par le nez et les sinus et pénétreront dans les vaisseaux sanguins par l'occlusion vasculaire. Les symptômes dominants de la mucormycose à ce stade comprennent la sinusite aiguë, la fièvre, la congestion nasale, l'écoulement nasal purulent et les maux de tête(82).

L'Inde a signalé une augmentation récente des cas de mucormycose. La prévention de la mucormycose associée à la COVID-19 doit se concentrer sur la recherche d'un meilleur contrôle glycémique chez les patients atteints de COVID-19 et sur le suivi de l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans le traitement des cas graves(83).

2.3.2. Symptomatologie de la mucormycose :

Les symptômes de la mucormycose dépendent de l'endroit dans le corps où le champignon se développe. La présentation la plus courante est une infection des sinus (sinusite) qui s'accompagne d'une congestion nasale, d'un écoulement nasal et d'une douleur aux sinus. Une fièvre et des maux de tête peuvent également survenir(83).

La mucormycose rhino cérébrale est généralement grave et souvent mortelle à moins d'être diagnostiquée tôt et traitée de manière agressive.

Des lésions nécrotiques apparaissent sur la muqueuse nasale ou parfois sur le palais. L'invasion vasculaire par les hyphes conduit à une thrombose et à une nécrose tissulaire progressive qui peut impliquer la cloison nasale, le palais et les os entourant l'orbite ou les sinus. Les manifestations peuvent inclure la douleur, la fièvre, la cellulite orbitaire, la proptose, l'ophtalmoplégie, la perte de vision, l'écoulement nasal purulent et la nécrose muqueuse(84).



Figure 37 : Mucormycose rhinocérébrale (84).

La mucormycose pulmonaire ressemble à une aspergillose invasive. Les symptômes pulmonaires (par exemple, toux productive, forte fièvre, dyspnée) sont graves(84).

Mucormycose cutanée (peau) qui se manifeste par une Lésion cutanée qui ressemble à des cloques ou des ulcères. La zone infectée peut devenir noire. D'autres symptômes comprennent la douleur, la chaleur, une rougeur excessive ou un gonflement autour d'une plaie.

Mucormycose gastro-intestinale caractérisée par la douleur abdominale, nausées et vomissements et des saignements gastro-intestinaux.

Mucormycose disséminée qui tend à se produire chez les personnes qui sont déjà malades d'autres conditions médicales, ce qui rend difficile l'identification des symptômes liés à la mucormycose. Les patients atteints d'une infection disséminée dans le cerveau peuvent développer des changements d'état mental ou un coma(83).

2.3.3. Facteur de risque :

La mucormycose est rare, mais elle est plus fréquente chez les personnes qui ont des problèmes de santé ou qui prennent des médicaments qui réduisent la capacité du corps à combattre les germes et les maladies. Certains groupes de personnes sont plus susceptibles de contracter la mucormycose, y compris les personnes ayant :

- Transplantation d'organes.
- Greffe de cellules souches.
- Utilisation à long terme de corticostéroïdes.
- Consommation de drogues injectables.

- Trop de fer dans le corps (surcharge en fer ou hémochromatose).
- Lésion cutanée due à une intervention chirurgicale, à des brûlures ou à des plaies.
- Prématurité et faible poids à la naissance (pour la mucormycose gastro-intestinale néonatale)(85).

Le traitement préalable par le voriconazole est un autre facteur de risque de mucormycose.

Les patients atteints de diabète sucré non contrôlé, particulièrement ceux atteints d'acidocétose, sont à haut risque. Il existe d'autres groupes à haut risque qui comprennent les patients atteints de cancer, en particulier ceux qui sont neutropéniques et ceux qui reçoivent des antibiotiques à large spectre, et les personnes recevant des agents immunosuppresseurs, y compris des stéroïdes oraux ou intraveineux et des antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF)-alpha bloquants (patients atteints de troubles rhumatoïdes). De plus, les patients atteints d'un cancer hématologique qui ont des infections opportunistes à cytomégalovirus et la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) courent un risque accru(86).

3. DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE DES INFECTIONS FONGIQUES :

3.1. Introduction :

Le diagnostic mycologique comprend 4 étapes considérables :

- Le prélèvement ;
- L'examen direct ;
- La culture sur milieux appropriés ;
- L'identification des champignons isolés.

Le diagnostic mycologique suppose une collaboration entre le médecin et le biologiste. Le médecin doit fournir des renseignements cliniques et épidémiologiques afin d'orienter le biologiste dans le choix des milieux et techniques à utiliser.

Et le biologiste doit signaler le plus rapidement possible au médecin les résultats obtenus et les interpréter en fonction des renseignements dont il dispose(87).

3.2. Diagnostic :

Suspicion clinique Ou patient à risque d'infections fongiques

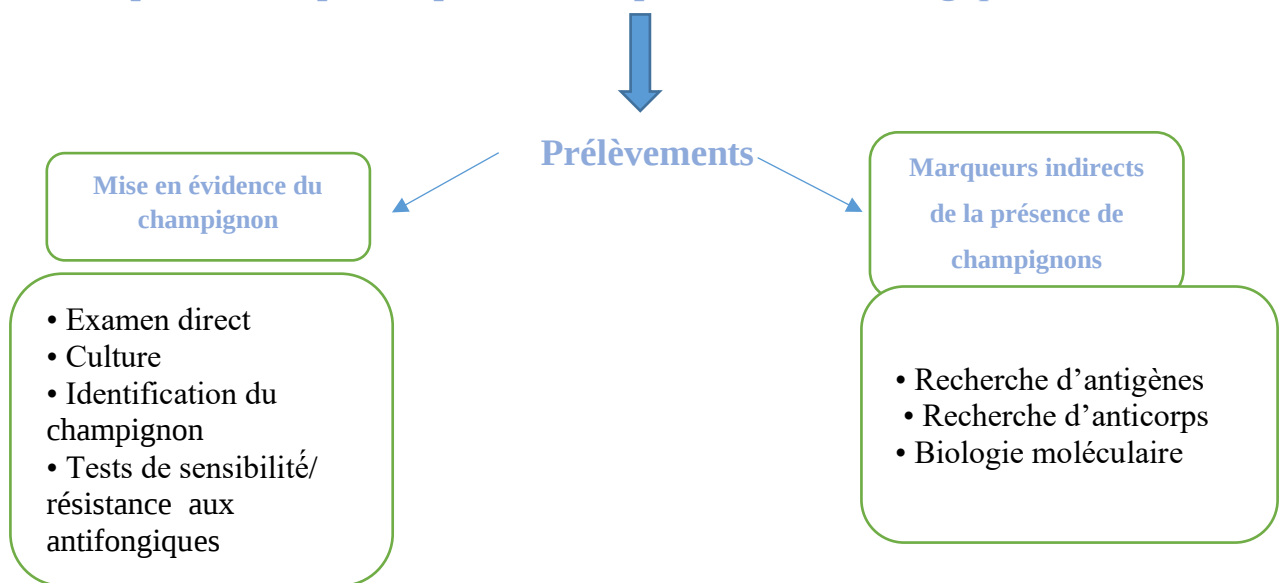


Figure 38 : Etapes de diagnostic mycologique (88).

Tableau 7 : Catégories des infections fongiques (89).

Catégories	Représentants les plus fréquents
Levures	<i>Candida</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Trichosporon</i>
Champignons filamenteux	<i>Aspergillus</i> <i>Mucormycoses, Fusarium</i>

3.3. L'examen direct :

L'utilité de l'examen direct est due à sa rapidité. Dans le cas d'un résultat qui est positif, l'interprétation doit tenir compte du site de prélèvement (site normalement stérile ou non), des facteurs de risque présents chez le patient et de la clinique associée.

Les examens directs microscopiques utilisés pour la mise en évidence d'éléments mycosiques dans les échantillons cliniques sont :

- Examen à l'état frais sans coloration, avec ou sans adjonction de KOH à 20%, réservé surtout aux prélèvements superficiels (peau, muqueuses...) ou aussi les urines.
- Examen avec coloration de Gram qui sans être une coloration de choix pour les champignons permet de mettre en évidence les levures du genre *Candida* apparaissant « Gram positif ». Cet examen est surtout utile lorsqu'une demande ciblée de recherche d'éléments fongiques n'a pas été envisagée par le clinicien.
- Examen avec différentes substances fluorescentes mettant en évidence au microscope à fluorescence la paroi des champignons (Calcofluor).

- Examen avec encre de Chine, qui permet la visualisation de la capsule des Cryptocoques dans certains liquides biologiques, en particulier dans le LCR ou les urines(89).

Tableau 8 : Caractéristiques morphologiques (87).

Genre <i>Aspergillus</i>	Genre <i>Candida</i>	Genre <i>mucormycose</i>
Filaments épais de 4 à 5 µm de diamètre, cloisonnés, avec ramifications dichotomiques à angle aigu à 45°, rarement des têtes aspergillaires(87)	Levures rondes ou ovales, de 4-8 µm, bourgeonnantes +/- pseudomycélium(87)	Filaments mycéliens hyalins, larges (5 à 20 µm), à contours irréguliers, à paroi fine, rubanés, peu ou pas septés, et ayant souvent des ramifications à angles droits(90)

-**S' il est négatif**, l'infection n'est pas exclue car la sensibilité de cet examen est très modérée(89).

-**S'il est positif**, il permet :

*L'orientation du diagnostic selon éléments fongiques observés

*suspecter ou confirmer la pathogénicité du champignon isolé(87).

3.4. La culture :

La culture est un complément indispensable de l'examen direct. La culture a l'avantage d'isoler l'agent étiologique spécifique si elle est positive. De plus, la culture permet de réaliser l'antifongigramme(91).

Elle utilise le Sabouraud Chloramphénicol avec incubation à 37°C pendant 48h à 5 jours.



Figure 39 : Milieu de culture (92).

Les milieux de cultures dans un endroit éclairé nous permettent de savoir l'aspect des colonies(87) :



3.5. Autres Examens que l'examen mycologique :



3.5.1. Recherche d'antigènes :

Des tests de dépistage de l'antigène fongique sont disponibles pour aider au diagnostic des infections fongiques. Une autre approche pour diagnostiquer les infections fongiques invasives consiste à utiliser des réactifs immunologiques pour détecter et quantifier les antigènes fongiques dans les fluides corporels de l'hôte. Parmi ces marqueurs figurent le mannane pour les candidoses et les galactomannanes pour l'aspergillose, qui se sont révélés utiles dans le diagnostic de l'aspergillose invasive et de la candidose invasive(93).

Pour les mucormycoses, il n'existe pas de marqueurs antigéniques disponibles dans le commerce pour les détecter, comme le galactomannane (GM) pour *Aspergillus*. Cependant, les tests GM dans le sang et le LBA chez les patients hématologiques ou les patients avec des résultats d'imagerie CT thoracique compatibles peuvent être utilisés pour réduire la probabilité de mucormycose. De plus, le test panfongique du β -d-glucane ne détecte pas les composants antigéniques des *Mucorales*(94).

3.5.2. Recherche d'anticorps :

La détection des anticorps spécifiques des réponses humorale de l'hôte peut fournir cette information supplémentaire pour le diagnostic des IFI. Cette méthode est surtout utilisée pour les mycoses endémiques à cause de la difficulté de les détecter par les méthodes traditionnelles comme la culture(95).

4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

4.1. Les polyènes :

Tableau 9 : Les indications de l'antifongique polyène (96).

DCI	Nom Commercial	Indications et posologies
Amphotéricine B désoxycholate	Fungizone®	• Mycoses systémiques à germe sensible : 0,3–1,5 mg/kg/j selon la sévérité de l'infection, la nature de l'agent en cause, la fonction rénale et la tolérance.
Amphotéricine B liposomale**	Ambisome®	• Pour le traitement des infections fongiques invasives à <i>Aspergillus</i> en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole. • Le traitement des infections fongiques invasives à <i>Candida</i> : 3 mg/kg.
Amphotéricine B complexe phospholipidique	Abelcet®	• Traitement des aspergilloses et des candidoses systémiques chez des patients dont la fonction rénale est altérée : 5 mg/kg/.

4.2.Flucytosine :

Tableau 10 : Les indications de l'antifongique Flucytosine(97)

DCI	Nom commercial	Indications et posologies
5-fluorocytosine (5-FC)**	Ancotil®	• Mycoses systémiques sévères à germes sensibles, notamment candidoses, et certaines formes d'aspergillose. Forme comprimé à utiliser en alternative ou en relais de la voie parentérale Association à un autre antifongique : il est indispensable d'utiliser la Flucytosine en association pour éviter au maximum la sélection de mutants résistants, notamment dans le traitement des candidoses, association avec l'Amphotéricine B souvent synergique et jamais antagoniste. • Posologie : 100-200 mg/kg/j selon l'infection Si associé à l'Amphotéricine B : 75–100 mg/kg/j. •

4.3.Triazolés :

Tableau 11 : Les indications de l'antifongique des Triazolés (98).

DCI	Nom commercial	Indications et posologie
Fluconazole**	Triflucan® et génériques	Prévention des candidoses : 400 mg/j en une prise quotidienne, débuter l'administration de fluconazole dès l'initiation de la chimiothérapie ou du conditionnement de la greffe, la poursuivre jusqu'à 7 jours après la remontée des taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 1 000/mm³ ou pendant une durée plus longue (jusqu'à 75 jours).
Itraconazole	Sporanox®	Mycoses superficielles et systémiques : 100-200 mg toutes les 12-24 heures selon l'indication.
Voriconazole**	Vfend®	Traitement des aspergilloses invasives, des candidémies chez les patients non neutropéniques, et des infections invasives graves à Candida (y compris Candida krusei) résistant au fluconazole.
Isavuconazole	Cresemba®	Traitement de l'aspergillose invasive et de la mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié Dose de charge de 200 mg toutes les 8 heures pendant les premières 48 heures puis 200 mg × 1/j.

4.4.Échinocandines :

Tableau 12 : Les indications de l'antifongique des Échinocandines(99)

DCI	Nom commercial	Indications et posologie
Caspofungine	Cancidas® à conserver entre 2 et 8 °C	- Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques, de l'aspergillose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole et traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à Candida ou Aspergillus) chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles. - Dose de charge de 70 mg le 1er jour puis 50 mg/j Chez les patients de plus de 80 kg : après la dose de charge initiale de 70 mg, il est recommandé d'administrer la caspofungine à la dose de 70 mg/j.

Anidulafungine**	Ecalta®	Traitement des candidoses invasives chez l'adulte : dose de charge de 200 mg le 1er jour puis 100 mg/j.
Micafungine**	Mycamine®	- Traitement de la candidose invasive : >40 kg : 100 mg/j ; ≤40 kg : 2 mg/kg/j. - Si réponse insuffisante : >40 kg : 200 mg/j ; ≤40 kg : 4 mg/kg/j. - Prévention des infections à Candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de CSH ou chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles >40 kg : 50 mg/j; ≤40 kg : 1 mg/kg/j).

CONCLUSION

L'infection fongique suite à la COVID-19 a entraîné des complications supplémentaires et d'autres dévastations avec sa mort, sa maladie et son désespoir économique. La COVID-19 a donné lieu à une myriade d'infections bactériennes et fongiques secondaires, avec la prévalence d'un taux élevé d'infections secondaires par des agents pathogènes résistants aux médicaments. Les options de traitement limitées ainsi que le traitement antifongique empirique présentent de graves risques d'aggravation de la résistance aux antimicrobiens (RAM). La forte augmentation des cas fongiques n'est pas bien étudiée. Une trilogie de facteurs tels que l'abus endémique de stéroïdes, en particulier dans les infections bénignes, le diabète non contrôlé dans la population indienne et les lésions muqueuses causées par le virus, rendant le patient gravement immunodéprimé, se sont combinés pour créer l'infection fongique plus mortelle. La clé pour contrer l'augmentation rapide de l'infection secondaire due aux agents pathogènes résistants chez les patients infectés par la COVID-19 est les programmes de gestion des antimicrobiens qui viseront à désamorcer rapidement et à sélectionner un traitement empirique optimal(101).

L'épidémie de SARS-CoV-2 est une préoccupation mondiale. L'issue idéal pour faire face à l'épidémie de SARS-CoV-2 consiste à contrôler les sources d'infection, à protéger les personnes sensibles et à couper la transmission. Les patients atteints de COVID doivent être identifiés tôt par des technologies de détection rapides et performantes, dotées d'un traitement optimisé en temps opportun. Les contacts doivent être mises en quarantaine avec suivi. Les personnes en bonne santé doivent être conscientes de la gravité de la COVID-19

et prendre des mesures pour se protéger, comme rester à la maison, limiter les contacts sociaux et porter un masque de protection en public. Les autorités devraient encourager les gens à respecter les mesures de précaution. Ces mesures de contrôle aideront les pays infectés par la COVID-19 à prévenir efficacement l'épidémie.

L'année 2022 verra-t-elle la fin des masques et le retour à la vie normale ? C'est l'hypothèse dont tout le monde rêve, beaucoup d'espoirs ces jours-ci dans la variante omicron, beaucoup plus contagieux mais considérablement moins sévère, son déferlement fait paradoxalement naître un vent d'optimisme.

RÉSUMÉS

RESUME

Titre : Infections fongiques et COVID -19

Auteur : Balsam EL AROUSSI

Directeur de la thèse : Pr Badre Eddine LMIMOUNI

Mots clés : Pneumonie, COVID-19, Aspergillose invasive, Candidose invasive, Mucormycose.

Le 30 décembre 2019, un foyer de cas de pneumonie a été signalé à Wuhan, une ville de 11 millions d'habitants située dans la province chinoise du Hubei. Plus tard, la cause s'est avérée être une nouvelle Coronavirus, appelé ensuite SARS-CoV-2. La pandémie de COVID-19 est une pandémie d'une maladie infectieuse émergente, appelée la maladie à Coronavirus 2019 ou COVID-19, provoquée par la Coronavirus SARS-Cov-2. C'est une maladie très contagieuse, Le virus se propage principalement d'une personne à l'autre par le biais de gouttelettes respiratoires produites lorsqu'une personne infectée tousse, éternue ou parle. Les patients atteints de ce virus peuvent être asymptomatique, comme ils peuvent présenter des symptômes. Un processus de vaccination est mis en place afin de construire un mur d'immunité contre la COVID-19. Cette épidémie a amplifié une myriade de complications qui ont causé des maladies critiques en raison de l'altération du système immunitaire ou à cause de la présence d'autres comorbidités qui ont provoqué une entrée libre à toute infection bactérienne ou fongique. Les infections fongiques les plus courantes chez les patients atteints de COVID-19 comprennent l'aspergillose invasive, la candidose invasive ou la mucormycose. De plus, l'apparition fréquente de ces complications chez les sujets gravement malades et l'absence de caractéristiques pathognomoniques, ainsi que l'émergence d'espèces fongiques avec une sensibilité réduite aux traitements de première intention et le profil d'innocuité difficile à gérer de plusieurs médicaments antifongiques, exigent une attention supplémentaire sur ces complications rares mais difficiles. Les infections fongiques chez les patients atteints de COVID-19 nécessiteront une détection précoce par une intervention diagnostique complète pour assurer des traitements efficaces

ABSTRACT

Title : COVID-19 and fungal infections

Written by : Balsam El aroussi

Director of the thesis : Pr Badre Eddine LMIMOUNI

Keywords : Pneumonia, COVID-19, invasive Aspergillosis, invasive Candidiasis, Mucormycosis.

On December 30th 2019, an outbreak of pneumonia cases was reported in Wuhan, a city of 11 million people located in China's Hubei province. The cause turned out to be a new Coronavirus, later called SARS-CoV-2. The COVID-19 pandemic is a pandemic of an emerging infectious disease, called the Coronavirus 2019 disease or COVID-19, caused by the Coronavirus SARS-Cov-2. It is a highly contagious disease, The virus is spread mainly from person to person through respiratory droplets produced when an infected person coughs, sneezes or talks. Patients with this virus can be asymptomatic, as they can present symptoms. A vaccination process is implemented to build a wall of immunity against COVID-19. This epidemic has amplified a myriad of complications that have caused critical illnesses due to the alteration of the immune system or because of the presence of other comorbidities that have caused a free entry to any bacterial or fungal infection. The most common fungal infections in patients with COVID-19 include invasive aspergillosis, invasive candidiasis or mucormycosis. In addition, the frequent occurrence of these complications in critically ill subjects and the lack of pathognomonic features, as well as the emergence of fungal species with reduced susceptibility to first-line therapies and the difficult-to-manage safety profile of many antifungal drugs, require additional attention to these rare but challenging complications. Fungal infections in patients with COVID-19 will require early detection through comprehensive diagnostic intervention to ensure effective treatments.

ملخص

العنوان: الإلتهابات الفطرية وكوفيد 19

الكاتبة: بلسم العروسي

المشرف: الأستاذ بدر الدين ميموني

الكلمات الأساسية: الالتهاب الرئوي، كوفيد-19، الرشاشيات الغازي، داء المبيضات الغازي أو داء الغشاء المخاطي.

في 30 دجنبر 2019 ، تم الإبلاغ عن تفشي حالات الالتهاب الرئوي في ووهان، المدينة التي يبلغ عدد سكانها 11 مليون نسمة والواقعة في مقاطعة هوبي الصينية. تبين في وقت لاحق أن السبب في ذلك هو فيروس كورونا المستجد. وباء كوفيد 19 هو وباء لمرض معدي مستجد يسمى مرض فيروس كورونا 2019 أو كوفيد 19 الناجم عن فيروس كورونا من نوع سارس-كوف 2. هو مرض شديد العدوى، وينتشر بشكل أساسي من شخص لآخر عن طريق الرذاذ التنفسي الذي ينتج عندما يسعل الشخص المصاب أو يعطس أو يتحدث. يمكن أن يكون المرضى المصابون بهذا الفيروس بدون أعراض، كما يمكن أن تكون ظاهرة عليهم بعض الأعراض. هناك عملية تطعيم قائمة لبناء جدار مناعة ضد كوفيد 19. لقد أدى هذا الوباء إلى تضخيم عدد لا يحصى من المضاعفات التي تسببت في أمراض خطيرة بفعل ضعف جهاز المناعة أو بفعل وجود أمراض مصاحبة أخرى تسببت في الدخول السلس لأي عدوى بكتيرية أو فطرية. تشمل العدوى الفطرية الأكثر شيوعاً لدى مرضى كوفيد 19 داء الرشاشيات الغازي، داء المبيضات الغازي، أو داء الغشاء المخاطي. بالإضافة إلى ذلك، فإن الظهور المتكرر لهذه المضاعفات على الأشخاص المصابين بأمراض خطيرة وغياب السمات المرضية، فضلاً عن ظهور أنواع فطرية ذات قابلية منخفضة للعلاجات الأولية وصعوبة إدارة ملف السلامة للعديد من الأدوية المضادة للفطريات، يتطلب مزيد من الاهتمام لهذه المضاعفات النادرة والصعبة. تتطلب العدوى الفطرية لدى مرضى كوفيد-19 الكشف المبكر عن طريق التدخل التشخيصي الشامل لتوفير العلاج الفعال.

RÉFÉRENCES

1. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? J Med Virol. 2020 ;92(7):719-25.
2. SFM [Internet]. Société Française de Microbiologie. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org>.
3. COVID-19 : épidémiologie et transmission [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/resources/pages/covid-19-epidemiology-and-transmission>
4. COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline--covid-19>
5. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin H, Coupland H, Mellan T, et al. Report 13: Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries [Internet]. Imperial College London ; 2020 mars [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <http://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/77731>
6. Ouest-France. Covid-19 dans le monde : chiffres, cartes et graphiques sur l'évolution de l'épidémie du coronavirus [Internet]. Ouest-France.fr. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/virus/coronavirus/tableau-de-bord-evolution-epidemie-covid-19-carte-chiffres-graphiques/monde/>
7. Evolution de l'épidémie Covid 19 au Maro [Internet]. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.leconomiste.com/covid19/>
8. Covid-19 / Maroc : La situation épidémiologique au 15 mars 2022 à 16H00 [Internet]. Aujourd'hui le Maroc. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://aujourd'hui.ma/societe/covid-19-maroc-la-situation-epidemiologique-au-15-mars-2022-a-16h00>
9. Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. Option/Bio. 2020;31(619):15-20.
10. transmission covid photo - Bing images [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.bing.com/images>

11. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386-9.
12. covid19endo_prischarg.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: https://www.sfed.org/files/files/covid19endo_prischarg.pdf.
13. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 10 mars 2020;M20-0504.
14. ALIX E. Coronavirus. Quel est vraiment le taux de létalité du Covid-19 ? [Internet]. Ouest-France.fr. 2020 [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/virus/coronavirus/coronavirus-quel-est-vraiment-le-taux-de-letalite-du-covid-19-6882368>
15. WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mortality-2020.1-fre.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333842/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mortality-2020.1-fre.pdf
16. Graphiques sur le coronavirus : cas et décès dans le monde - Worldometer [Internet]. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.worldometers.info/coronavirus/worldwide-graphs/>
17. Clinical characteristics of COVID-19 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/clinical>
18. les figures sur les symptomes de covid -19 - Bing images [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.bing.com/images/search>
19. Tsai P-H, Lai W-Y, Lin Y-Y, Luo Y-H, Lin Y-T, Chen H-K, et al. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J Chin Med Assoc.* janv 2021;84(1):3-8.
20. Kolifarhood G, Aghaali M, Mozafar Saadati H, Taherpour N, Rahimi S, Izadi N, et al. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med.* 1 avr 2020;8(1):e41.

21. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* mai 2020;109:102433.
22. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiogr Lond Engl* 1995. mai 2021;27(2):682-7.
23. Fields BKK, Demirjian NL, Dadgar H, Gholamrezanezhad A. Imaging of COVID-19: CT, MRI, and PET. *Semin Nucl Med.* juill 2021;51(4):312-20.
24. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespín N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *J Imag Diagn Interv.* sept 2020;3(4):249-58.
25. Détecter la présence du Covid-19 grâce à un scanner, une solution alternative de test [Internet]. *LExpress.fr.* 2020 [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/detecter-la-presence-du-covid-19-grace-a-un-scanner-une-solution-alternative-de-test_2123165.html
26. de Farias L de PG, Fonseca EKUN, Strabelli DG, Loureiro BMC, Neves YCS, Rodrigues TP, et al. Imaging findings in COVID-19 pneumonia. *Clinics.* 2020;75:e2027.
27. Quelle est la précision de l'imagerie thoracique dans le diagnostic de la COVID-19 ? [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD013639/INFECTN_quelle-est-la-precision-de-limagerie-thoracique-dans-le-diagnostic-de-la-covid-19
28. PCR Test for COVID-19: What It Is, How Its Done, What The Results Mean [Internet]. *Cleveland Clinic.* [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/21462-covid-19-and-pcr-testing>
29. Understanding COVID-19 PCR Testing [Internet]. *Genome.gov.* [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Understanding-COVID-19-PCR-Testing>
30. Kyosei Y, Yamura S, Namba M, Yoshimura T, Watabe S, Ito E. Antigen tests for COVID-19. *Biophys Physicobiology.* 10 févr 2021;18:28-39.
31. Test antigénique : définition, comment ça se passe ? [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et->

- examens/2668993-test-antigenique-definition-grippe-coronavirus-indications-deroule-gratuit/
32. designer J website. Antigen and Molecular Tests | Types of COVID-19 Tests [Internet]. COVID-19 Testing Toolkit. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.centerforhealthsecurity.org/covid-19TestingToolkit/testing-basics/types-of-COVID-19-tests/antigen-and-molecular-tests.html>
 33. What Is the COVID-19 Antigen Test? How It Works [Internet]. MedicineNet. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: https://www.medicinenet.com/what_is_the_covid-19_antigen_test/article.htm
 34. aurorabiodev A. COVID-19 Antigen Rapid Test Results - How do I interpret them? [Internet]. Aurora Biomed. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.aurorabiomed.com/interpret-results-covid-19-rapid-antigen-test/>
 35. How Do the COVID-19 Coronavirus Tests Work? [Internet]. MedicineNet. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: https://www.medicinenet.com/how_do_the_covid-19_coronavirus_tests_work/article.htm
 36. Health C for D and R. Antibody (Serology) Testing for COVID-19: Information for Patients and Consumers. FDA [Internet]. 19 mai 2021 [cité 26 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/antibody-serology-testing-covid-19-information-patients-and-consumers>
 37. Test sérologique Covid : pass sanitaire, ordonnance, où le faire ? [Internet]. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2708822-test-serologique-covid-pass-sanitaire-c-est-quoi-fiabilite-pharmacie-positif-prix-laboratoire-sans-ordonnance/>
 38. Explained : How a COVID-19 Serology Test Works And Obstacles to its Use [Internet]. Research!America. 2020 [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.researchamerica.org/blog/explained-how-covid-19-serology-test-works-and-obstacles-its-use>
 39. Covid-19 News | 10 avril 2020 [Internet]. Gustave Roussy. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/covid-19-news-10-avril-2020>

40. Treatments for COVID-19 [Internet]. Harvard Health. 2020 [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/treatments-for-covid-19>
41. Voici la mise à jour du protocole national thérapeutique Covid-19 - Medias24 [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://medias24.com/2021/08/05/protocole/>
42. Monod O. Covid-19 : pourquoi l'hydroxychloroquine est efficace en labo, mais pas in vivo [Internet]. Libération. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: https://www.liberation.fr/sciences/biologie/covid-19-pourquoi-lhydroxychloroquine-est-efficace-en-labo-mais-pas-in-vivo-20210629_CAOMTT5D4ZG7XCXMYTOIRJDPCU/
43. Gavriatopoulou M, Ntanas-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis I-G, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. Clin Exp Med. 30 oct 2020;1-13.
44. Chloroquine or Hydroxychloroquine | Coronavirus Disease COVID-19 [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-and-or-azithromycin/>
45. Remdesivir [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/remdesivir/>
46. Frediansyah A, Nainu F, Dhama K, Mudatsir M, Harapan H. Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review. Clin Epidemiol Glob Health. 1 janv 2021;9:123-7.
47. Osborne V, Davies M, Lane S, Evans A, Denyer J, Dhanda S, et al. Lopinavir-Ritonavir in the Treatment of COVID-19: A Dynamic Systematic Benefit-Risk Assessment. Drug Saf. 1 août 2020;43(8):809-21.
48. Corticosteroids [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>

49. Name JJ, Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS, Pereira CPM. Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity. *Front Nutr.* 7 déc 2020;7:606398.
50. Vitamin C [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/supplements/vitamin-c/>
51. SFM [Internet]. Société Française de Microbiologie. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/>
52. Corum J, Sheikh K, Zimmer C. Different Approaches to a Coronavirus Vaccine. *The New York Times* [Internet]. 20 mai 2020 [cité 30 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/05/20/science/coronavirus-vaccine-development.html>
53. Forman R, Shah S, Jeurissen P, Jit M, Mossialos E. COVID-19 vaccine challenges: What have we learned so far and what remains to be done ? *Health Policy.* 1 mai 2021;125(5):553-67.
54. The different types of COVID-19 vaccines [Internet]. [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
55. CDC. Understanding How COVID-19 Vaccines Work [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html>
56. How do different types of COVID-19 vaccines work? [Internet]. Mayo Clinic. [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/different-types-of-covid-19-vaccines/art-20506465>
57. Les différents types de vaccins contre la COVID-19 [Internet]. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
58. Covid-19: plusieurs centres de vaccination ferment leurs portes [Internet]. Le Site Info. 2022 [cité 15 mars 2022]. Disponible sur:

- <https://www.lesiteinfo.com/maroc/covid-19-plusieurs-centres-de-vaccination-ferment-leurs-portes/>
59. Drissi Bourhanbour A, Ouchetto O. Morocco achieves the highest COVID-19 vaccine rates in Africa in the first phase: what are reasons for its success? *J Travel Med.* 20 mars 2021;taab040.
 60. situation épidémiologique au maroc 15-3-2022 ministere de santé.
 61. COVID-19: Morocco among the five African countries having reached the global vaccination targets – UN [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://marabi.net/covid-19-morocco-among-the-five-african-countries-having-reached-the-global-vaccination-targets-un/>
 62. Morocco starts construction of anti-Covid vaccine plant [Internet]. RFI. 2022 [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.rfi.fr/en/morocco-starts-construction-of-anti-covid-vaccine-plant>
 63. Vaccins contre la COVID19 : la troisième dose, pourquoi, pour qui ? [Internet]. VIDAL. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27895-vaccins-contre-la-covid-19-la-troisieme-dose-pourquoi-pour-qui.html>
 64. Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García-Vidal C, Salavert M, Ramírez P, Puchades F, et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Rev Iberoam Micol.* 2020;37(2):41-6.
 65. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, Lampros A, Marcelin A-G, Thellier M, et al. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient - Volume 26, Number 7—July 2020 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. [cité 7 déc 2021]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-1603_article
 66. Lanternier F. Covid-19 : Qu'est-ce que la mucormycose, l'infection fongique qui frappe les malades indiens ? [Internet]. *The Conversation.* [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <http://theconversation.com/covid-19-quest-ce-que-la-mucormycose-linfection-fongique-qui-frappe-les-malades-indiens-161788>
 67. Zhou P, Liu Z, Chen Y, Xiao Y, Huang X, Fan X-G. Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. *Infect Control Hosp Epidemiol.* :1-2.

68. Grover N, correspondent NGS. Covid 'perfect storm' as more patients hit by fungal infections. The Guardian [Internet]. 1 juill 2021 [cité 8 déc 2021]; Disponible sur: <https://www.theguardian.com/science/2021/jul/01/covid-perfect-storm-as-more-patients-hit-by-fungal-infections>
69. Garcia-Hermoso D. Diagnostic microbiologique des mucormycoses. médecine/sciences. 1 mars 2013;29:13-8.
70. candidemie - Bing images [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.bing.com/images/search>
71. Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH, Hedayati MT, Netea MG, Perlin DS, et al. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? J Fungi. 8 oct 2020;6(4):211.
72. Maladies fongiques et | COVID-19 CDC [Internet]. 2021 [cité 10 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/fungal/covid-fungal.html>
73. Candidiasis (Invasive) - Infectious Diseases [Internet]. Merck Manuals Professional Edition. [cité 10 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/fungi/candidiasis-invasive>
74. Al-Hatmi AMS, Mohsin J, Al-Huraizi A, Khamis F. COVID-19 associated invasive candidiasis. J Infect. févr 2021;82(2):e45-6.
75. patient en réanimation avec cvc - Bing images [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.bing.com/images/search?q=patient+en+r%C3%A9animation+avec+cvc&form=HDRSC2&first=1&tsc=ImageBasicHover>
76. Prattes J, Valentin T, Hoenigl M, Talakic E, Reisinger AC, Eller P. Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU - A case report. Med Mycol Case Rep. 11 mai 2020;31:2-5.
77. Gouzien L, Cocherie T, Eloy O, Legriel S, Bedos J-P, Simon C, et al. Invasive Aspergillosis associated with Covid-19: A word of caution. Infect Dis Now. 1 juin 2021;51(4):383-6.
78. Xu J, Yang X, Lv Z, Zhou T, Liu H, Zou X, et al. Risk Factors for Invasive Aspergillosis in Patients Admitted to the Intensive Care Unit With

- Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Retrospective Study. *Front Med.* 2021;8:2170.
79. Aspergillose - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/mycoses/aspergillose>
 80. Figure 3 - L'aspergillose compliquant la maladie à coronavirus grave - Volume 27, numéro 1 - Janvier 2021 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC [Internet]. *Emerging Infectious Diseases journal*. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/1/20-2896-f3>
 81. Pal R, Singh B, Bhadada SK, Banerjee M, Bhogal RS, Hage N, et al. COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature. *Mycoses*. 25 juin 2021;10.1111/myc.13338.
 82. Mucormycosis and COVID-19 [Internet]. News-Medical.net. 2021 [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.news-medical.net/health/Mucormycosis-and-COVID-19.aspx>
 83. Mucormycosis [Internet]. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/india/emergencies/coronavirus-disease-\(covid-19\)/mucormycosis](https://www.who.int/india/emergencies/coronavirus-disease-(covid-19)/mucormycosis)
 84. Mucormycosis - Infectious Diseases [Internet]. Merck Manuals Professional Edition. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/fungi/mucormycosis>
 85. Personnes à risque de mucormycose | Mucormycose | CDC [Internet]. 2021 [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/mucormycosis/risk-prevention.html>
 86. Naqvi HA, Nadeem Yousaf M, Chaudhary FS, Mills L. Gastric Mucormycosis: An Infection of Fungal Invasion into the Gastric Mucosa in Immunocompromised Patients. *Case Rep Gastrointest Med*. 16 sept 2020;2020:1-7.
 87. BENLARIBI IMANE HALIMA diagnostic mycologique.
 88. Les méthodes diagnostiques des infections fongiques en réanimation Dr Christine BONNAL.

89. le diagnostic des infections fongiques invasives revue médicale suisse .2005 .Bille J.
90. Culture mycologique [4, 28] - DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://123dok.net/article/culture-mycologique-diagnostic-au-laboratoire.yjd27omy>
91. Laboratory diagnosis of Fungal Infections • Microbe Online [Internet]. Microbe Online. 2019 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://microbeonline.com/laboratory-diagnosis-fungal-infections/>
92. Laboratory tests for fungal infections | DermNet NZ [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://dermnetnz.org/topics/laboratory-tests-for-fungal-infection>
93. Yeo SF, Wong B. Current Status of Nonculture Methods for Diagnosis of Invasive Fungal Infections. Clin Microbiol Rev [Internet]. juill 2002 [cité 6 mars 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/CMR.15.3.465-484.2002>
94. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. J Fungi. 2 nov 2020;6(4):265.
95. Editorial S. Fungal Antibody Tests [Internet]. SeekHealthZ. 2020 [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.seekhealthz.com/health/fungal-antibody-tests/>
96. traitement des infections fongiques invasives et superficielles Yasmine Nivoix, Dominique Leveque, Raoul Herbrecht, Geneviève Ubeaud-Séquier.
97. traitement des infections fongiques invasives et superficielles Yasmine Nivoix, Dominique Leveque, Raoul Herbrecht, Geneviève Ubeaud-Séquier
98. traitement des infections fongiques invasives et superficielles Yasmine Nivoix, Dominique Leveque, Raoul Herbrecht, Geneviève Ubeaud-Séquier
99. traitement des infections fongiques invasives et superficielles Yasmine Nivoix, Dominique Leveque, Raoul Herbrecht, Geneviève Ubeaud-Séquier
100. Patel P, L'augmentation de cas de mucormycose, de candidose et d'aspergillose dans le contexte de la COVID 19, ncbi.nlm.nih,2021.P.67-91.

101. Ghosh A, Sarkar A, Paul P, Patel P. The rise in cases of mucormycosis, candidiasis and aspergillosis amidst COVID19. *Fungal Biol Rev.* déc 2021;38:67-91.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

ⓓ'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

ⓓ'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

ⓓ'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 43

سنة: 2022

الالتهابات الفطرية وكوفيد 19

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيدة بلسم العروسي

المزودة في 19 غشت 1997 بالرباط

لنيل شهادة دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الالتهاب الرئوي، كوفيد-19، الرشاشيات الغازي، داء المبيضات الغازي أو داء الغشاء المخاطي.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد امعيوط محمد

أستاذ في قانون الصيدلة

مشرف

السيد بدر الدين لميموني

أستاذ في علم الطفيليات

عضو

السيدة حكيم القباچ

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيدة حفيظة النواي

أستاذة مبرزة في علم الطفيليات

عضو

السيدة مريم اكن

أستاذة مبرزة في علم الطفيليات