



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

Année 2021

Thèse N° 040

**Co-infections et surinfections microbiennes chez les patients admis pour pneumopathie grave a sars cov-2 : étude de cohorte rétrospective dans une unité de réanimation marocaine**

**THÈSE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/03/2021

PAR

**Mr. Youssef ENNASSIMI**

Né le 16 Décembre 1994 à AFOURER

Médecin interne au CHU Mohammed VI de Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

**MOTS-CLÉS**

COVID19 – SARS-CoV-2 – co-infection – surinfection – Pandémie  
Réanimation – Détresse respiratoire aigüe

**JURY**

<b>Mr. S. YOUNOUS</b> Professeur d'Anesthésie- Réanimation	<b>PRÉSIDENT</b>
<b>Mr. Y. AISSAOUI</b> Professeur d'Anesthésie –Réanimation	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mr. A. BELHADJ</b> Professeur d'Anesthésie-Réanimation	} <b>JUGES</b>
<b>Mr. A. BENJELLOUN</b> Professeur en Pneumologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ  
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ  
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ  
وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي <sup>صلى</sup>  
إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ

سورة الاحقاف الاية (15)



## *Serment d'hippocrate*

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

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.  
Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades  
sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles  
traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération  
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

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

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

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

**Déclaration Genève, 1948**



*LISTE DES  
PROFESSEURS*

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

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

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

ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

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

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale

BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

#### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio-vasculaire	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie

BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHAASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRETEE LE 01/02/2021



*DEDICACES*

*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

*Marcel Proust.*



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que*

*Je dédie cette thèse ...* 

*A la mémoire de mon grand-père Lhoussain ENNASSIMI, et ma grande -  
mère Fettouma DAHAN*

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de mon grand amour et  
ma profonde affection.*

*Puissent vos âmes reposer en paix éternelle.*

*Que Dieu, le tout-puissant, vous accueille dans son éternel paradis.*

*A la mémoire de mon oncle maternel Mohamed taher AIT ALLA*

*Tu nous as quittés très tôt, le destin en a décidé ainsi.*

*Tu étais courageux, et toujours souriant.*

*Quand une âme s'éteint en ce bas monde, elle brille dans un autre fait de  
beauté et de paix...*

*Toute mon affection. Que Dieu, le tout-puissant, vous couvre de Sainte  
miséricorde.*

A mon cher père Mr. Mohamed ENNASSIMI

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes sont-elles ne sauraient exprimer mon amour, ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as fait de moi ce que je suis et je te dois tout. Tu as su être un ami et un exemple pour moi, je n'ai jamais eu peur du lendemain parce que tu es là et ta confiance en moi est ma force.*

*Que ce travail puisse exprimer mon immense gratitude et mon éternelle reconnaissance, si grande qu'elle puisse être, elle ne sera jamais à la hauteur de tes sacrifices et tes prières pour moi.*

*Je prie Dieu, le tout puissant, de te protéger et de te procurer santé, bonheur et longue vie.*

أحبك أبي

•OR+ξOξX.θ.θ.

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْنِي  
كَمَا رَّبَّنِي صَغِيرًا

سورة الاسراء: 24

A ma chère mère Mme. Saadia AIT ALLA

Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement.

Merci d'avoir toujours été là pour moi ! Tu es restée ma plus belle certitude, quand tout le reste s'est effondré.

Tu étais là : constante et forte, ma consolatrice,  
mon réconfort, patiente, indulgente,  
bienveillante et compréhensive.

Tu es ma certitude. Mon guide dans l'existence.

Mon courage sans rage. Un compagnon de vie si sage.

Depuis ma naissance ma plus belle chance.

Que le tout puissant me donne l'occasion de te combler de joie, qu'il t'accorde une longue vie et une santé de fer.

أحبك أمي

•ORC †ΞOΞX • 6CΞ

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْنِي  
كَمَا رَبَّيْتَنِي صَغِيرًا

سورة الاحقاف 24

*A mon grand frère Abdelmounaïm ENNASSIMI*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.*

*Je te remercie énormément et j'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection pour toi. Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Que Dieu te protège.*

*A mes sœurs Meryem, Fatimazahra et Hajar*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.*

*Je vous remercie énormément mes chères sœurette pour votre soutien, votre aide et votre générosité qui ont été pour moi une source de courage et de confiance.*

*Et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.*

*Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

*Sachez que je serais toujours là pour vous ... Je vous aime fort, infiniment et éternellement.*

*A ma famille paternelle : ENNASSIMI*

*Ma grand-mère paternelle Jemma Aïcha*

*Mes oncles et tantes paternels :*

*Abdelaziz et sa femme ma tante hlima , abdelkabir et sa femme malika,  
hamid et sa femme hafida , omar et sa femme hayat abdelhafid et sa  
femme nora , khadija et son mari mohamed , faitiha et son mari hicham ,  
malika et son mari hassan ...*

*Mes cousins et cousines paternels :*

*Ilham , ouidane, kamal , laïla , abdelghani , oussama , adam , rayan  
, zakaria , mohamed amin , yahya , ouïam , mehdi ...*

*&*

*A ma famille maternelle : AIT ALLA*

*Mon grand-père Abdellah AIT ALLA*

*Mes oncles et tantes maternels :*

*Noureddine , mustapha , yassine , khadija , fatima , aïcha , naïma ,  
hanane ..*

*Mes cousins et cousines maternels :*

*Abdelatif , outman , oualid , badr , ziad ...*

*Je vous dédie tous ce travail pour votre soutien, amour et  
encouragement. Vous trouvez dans ce travail, l'expression de mon amour  
en vous souhaitant beaucoup de bonheur. Que Dieu le Tout Puissant vous  
garde et vous procure santé et bonheur.*

Aux membres du bureau de comité l'AMIMA

*Rhoujjati , saadoun , benhamou , oubihí , zarouk , liquali , jamíl , zetati ,  
elouardi , laalou , katíf , hamdane*

*Je vous remercie d'avoir été de si bons amis durant ce mandat. Vous étiez un refuge pour oublier la routine de l'hôpital et la monotonie des gardes et des astreintes. On a partagés des moments agréables en organisant les journées scientifiques de l'AMIMA, des caravanes médicales et des voyages pleins de beaux souvenirs.*

*Je vous dédie ce travail, et je vous souhaite tout le bonheur du Monde.*

*Vive l'AMIMA.*

A la 18ème promotion des internes, à tout Amimien et à mes collègues de  
la FMPM

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*

*Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.*

*Je vous souhaite un très bon parcours et une vie pleine de joie et de bonheur.*

A mes amis : jamal elyousfi , isamíl myatt

*Merci pour les moments de joie, les rires et les liens conviviaux qui nous unis.*

*Vous êtes formidables chers amis !*

*A l'équipe de service des maladies infectieuses de l'hôpital Arrazi*

*Pr tassí*

*Dr zahíd talibí , Dr raiteb , Dr haboun ,Dr félicité , Dr ouíam ,Dr rania*

*Je vous remercie pour le magnifique passage, l'excellent accueil qui m'a été réservé, la qualité de l'accompagnement dont j'ai bénéficié, pour tous les bons moments qu'on a partagés, je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

*A l'équipe de CCI A hôpital mère et enfant CHU Mohamed VI*

*Pr fizazí ,Pr aghoutane ,Pr salama , Pr amín*

*Dr naoufal , Drsalma , Dr maryem , Dr steavy , Dr ciprien*

*Je vous remercie pour le très beau passage durant lequel j'ai appris tant de choses. Pour votre soutien, votre accueil et votre serviabilité.*

*Que dieu vous protège.*

*Au staff médical et paramédical du service de pédiatrie B du CHU*

*Mohammed VI de Marrakech*

*Pr. Aít sab , Pr bourahouat , Pr nassih , Pr elkadiri.*

*Dr khadija , dr stani , dr hanafi , dr mahir , dr kaoutar , dr zahira , dr fatima , dr abdessamad .*

*Je suis très reconnaissant des efforts particuliers fournis durant cette pandémie covid -19 par l'ensemble du personnel : professeurs, médecins, infirmiers, personnel administratif, équipe d'hygiène et de nettoyage, agents de sécurité...*

*A l'équipe de Réanimation -Anesthésie de l'hôpital militaire Avicenne*  
*Pr Aïssaoui ,Pr belhadj , Pr essadiki , Pr boughalem , Pr alaoui , Pr kamos*  
*, Pr sarghini .*

*Drelbahi ,Dr lakbiri , Dr bouaïhaoui , Dr mehdi ,Dr myatt, Dr didi , Dr*  
*salih , Mr bouil*

*Vous m'avez accueilli parmi vous durant la période de la COVID-19. Je*  
*suis fier de faire partie de votre équipe et de lutter ensemble contre le*  
*SARS-CoV-2.J'ai appris de vous le sens de sacrifice et de dévouement.*  
*Je vous remercie énormément un par un, votre service était mon dernier*  
*passage d'internat.C'est grâce à vous si j'en suis là et si je vois beaucoup de*  
*choses .*

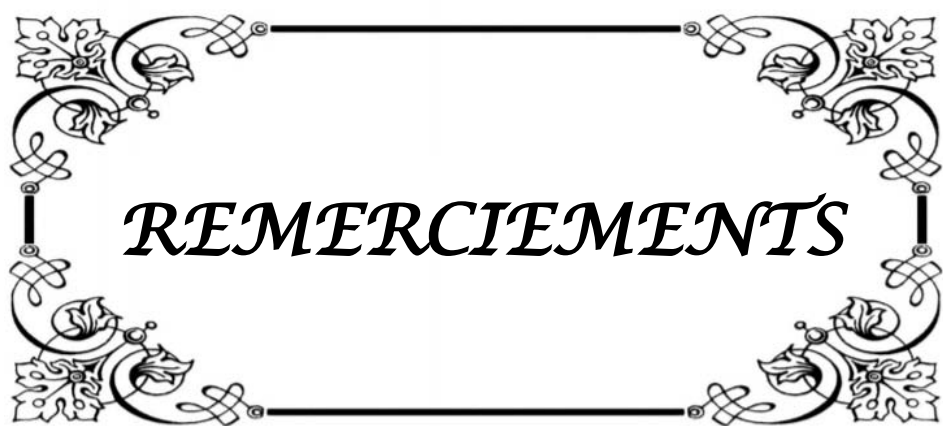
*différemment, je vous dédie ce travail et vous remercie pour tout.*

*A tous mes professeurs et maîtres qui m'ont imbibé de leur Savoir.*

*A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.*

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

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce*  
*travail.*



*REMERCIEMENTS*

*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE*

*PROFESSEUR Saad YOUNOUS*

*Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service d'Anesthésie -  
Réanimation au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Grand est l'honneur que vous nous faites en acceptant sans la moindre  
hésitation de présider le jury de ce modeste travail de thèse. Permettez-  
nous Maître de vous témoigner notre profonde gratitude et notre respect.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre dévouement nous ont  
énormément marqué.*

*Veillez accepter cher Maître nos vifs remerciements pour la présence et  
la sympathie dont vous nous faites preuve.*

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE*

*PROFESSEUR Younes AISSAOUI*

*Professeur de l'enseignement supérieur en Anesthésie -Réanimation a  
l'hôpital militaire Avicenne de MARRAKECH*

*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur  
que vous nous avez fait en acceptant de diriger notre travail et en nous  
consacrant de votre temps précieux pour parfaire cette tâche.*

*Nous vous sommes très reconnaissants pour la qualité de votre  
encadrement, pour votre grande disponibilité, et pour votre aide dans la  
réalisation de ce travail.*

*Que votre sérieux, votre rigueur, vos nobles qualités humaines soient pour  
nous le meilleur exemple à suivre.*

*Veillez trouver, cher Maître, dans ce travail ; L'expression de nos  
remerciements et de notre grande estime.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*PROFESSEUR Ayoub BELHADJ*

*Professeur agrégé en Anesthésie -Réanimation a l'hôpital militaire de  
Marrakech*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire part de cet honorable jury  
et je vous remercie de la confiance que vous avez bien voulu m'accorder.  
Votre présence constitue pour moi un grand honneur. Par votre modestie,  
vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Vos  
remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité  
ma profonde admiration.*

*Je vous prie d'accepter le témoignage de ma reconnaissance et l'assurance  
de mes sentiments respectueux*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*PROFESSEUR Amine BENJELLOUN*

*Professeur agrégé en pneumologie a l'hôpital militaire Avicenne.*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites  
en acceptant de juger ce travail.*

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour la bienveillance et  
la simplicité avec lesquelles vous m'avez accueilli.*

*Que cette thèse soit le témoignage de notre profond respect, notre  
reconnaissance et nos chaleureux remerciements.*

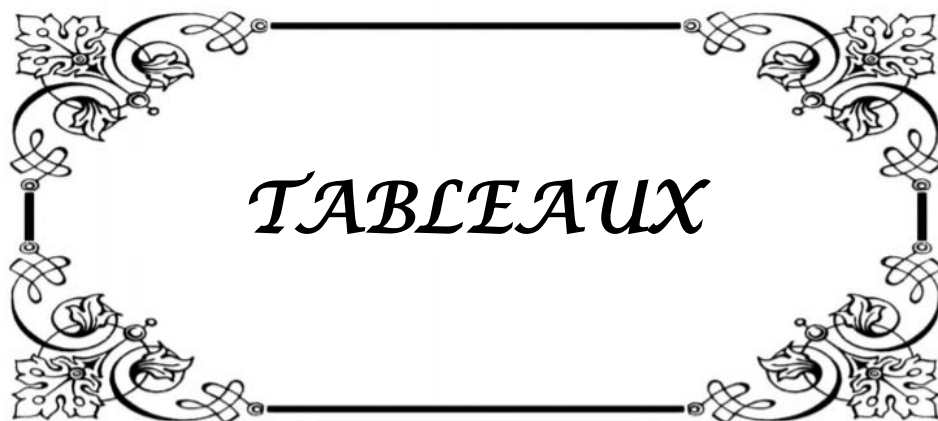
## **REMERCIEMENTS PARTICULIERS**

*Dans cette crise, il est bien évident que le soutien aux équipes qui interviennent quotidiennement et depuis le début de cette situation critique est essentiel.*

*Merci aux soldats de la blouse blanche ; les soldats de première ligne contre la COVID-19. Sans oublier l'ensemble des acteurs mobilisés et impliqués dans cette crise inédite : à nos forces de l'ordre, à nos sapeurs-pompiers, à nos responsables,*

*à toutes les personnes qui poursuivent leur travail pour nourrir notre pays : agriculteurs, conducteurs, commerçants...*

*A tout marocain ayant respecté les mesures de distanciation sociale et le confinement malgré ses dégâts socio-économiques lourds, pour combattre cette situation sanitaire critique.*

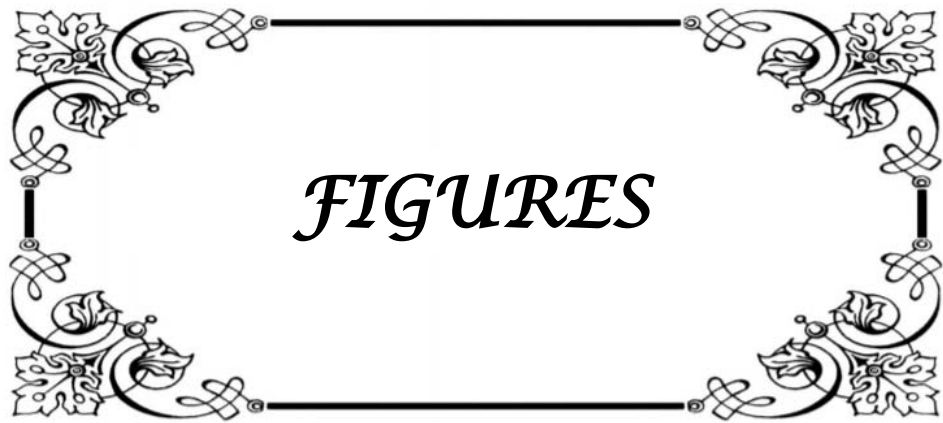


*TABLEAUX*

<b>Tableau I</b>	: Antécédents et comorbidités des patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.
<b>Tableau II</b>	: Antibiothérapie antérieure chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une covid19.
<b>Tableau III</b>	: Paramètres hémodynamiques chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une covid19.
<b>Tableau IV</b>	: Données de la numération formule sanguine chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.
<b>Tableau V</b>	: paramètres du bilan hépatique chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.
<b>Tableau VI</b>	: résultats du bilan rénal chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une covid19.
<b>Tableau VI</b>	: Données du bilan d'hémostase chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.
<b>Tableau VII</b>	: Ferritine et lactico-déshydrogénase (LDH) chez les patients admis en réanimation Pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.
<b>Tableau VIII</b>	: Résultats de la gazométrie artérielle à l'admission chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.
<b>Tableau IX</b>	: Description des lésions scanographiques à l'admission chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.
<b>Tableau X</b>	: Les critères clinique de surinfection/ co-infection chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.
<b>Tableau XI</b>	: résultats de la numération formule sanguine chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19 suspects de surinfection/co-infection.
<b>Tableau XII</b>	: procalcitonine et protéine c-réactive chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19 suspects de surinfection/co-infection.
<b>Tableau XIII</b>	: prélèvements microbiologiques réalisés chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19 suspects de surinfection/co-infection.
<b>Tableau XIV</b>	: résultats microbiologiques de l'examen cytobactériologique des expectorations (ECBC )
<b>Tableau XV</b>	: résultats microbiologiques du Mini -lavage broncho -alvéolaire
<b>Tableau XVI</b>	: résultats microbiologiques des hémocultures
<b>Tableau XVII</b>	: Résultats de la PCR respiratoire MULTIPLEX :
<b>Tableau XVIII</b>	: Épidémiologie détaillée des infections microbiennes documentées chez la population étudiée
<b>Tableau XIX</b>	:traitement antibiotique probabiliste
<b>Tableau XX</b>	: traitement antibiotique documenté

## Liste des tableaux

<b>Tableau XXI</b>	:le traitement corticoïde chez les malades en réanimation covid –19
<b>Tableau XXII</b>	: traitement anti thrombotique chez les malades hospitalisés en réanimation
<b>Tableau XXIII</b>	: les molécules de sédation chez les malades ventilés mécaniquement
<b>Tableau XXIV</b>	:l'utilisation des vasopresseurs , le DV et l'épuration extra rénale chez les malades de la réanimation covid –19
<b>Tableau XXV</b>	: les dispositifs invasifs chez les malades de la réanimation covid–19.
<b>Tableau XXVI–</b>	:Comparaison des données démographiques chez les malades co–infectés et non co–infectés.
<b>Tableau XXVII–</b>	:Comparaison des données cliniques chez les patients Co– infectés et non Co– infectés
<b>Tableau XXVIII–</b>	:Comparaison des données biologiques chez les malades con–infectés et non Co infectés.
<b>Tableau XXIX–</b>	:Comparaison des données démographiques chez les malades surinfectés et non surinfectés .
<b>Tableau XXX–</b>	:Comparaison des données cliniques chez les patients surinfectés et non surinfectes
<b>Tableau XXXI–</b>	:Comparaison des données biologiques chez les malades surinfectés et non surinfectés .
<b>Tableau XXXII</b>	: Taux de mortalité chez les malades Co–infectés et non co–infectés
<b>Tableau XXXIII</b>	: Taux de mortalité chez les malades surinfectés et non surinfectés
<b>Tableau XXXIV</b>	: L'âge médian au moment du diagnostic dans les différentes séries
<b>Tableau XXXVI</b>	: Pourcentage des malades de sexe masculin dans les différentes série.
<b>Tableau XXXVII</b>	: Les comorbidités chez les malades co–infectés et sur infectés selon les différentes séries de la littérature
<b>Tableau XXXVIII</b>	: les scores de gravités SOFA et APACHII dans notre série et les séries de la littérature
<b>Tableau XXXIX</b>	: Profil biologique des patients des différentes séries de la littérature
<b>Tableau XXXX</b>	: comparaison des résultats bactériologique de notre série et les séries de la littérature en cas de co–infection
<b>Tableau XXXXI</b>	: les résultats microbiologique de la surinfection, comparaison avec les données de la littérature
<b>Tableau XXXXII</b>	: Protocoles thérapeutiques proposés pour les pneumonies précoces ; et les pneumonies sans facteurs de risque de germes multirésistants ou maladie grave associée selon l'ATS
<b>Tableau XXXXIII</b>	: Protocoles thérapeutiques proposés pour les pneumonies tardives; et les pneumonies avec facteurs de risque de germes multi résistants ou pathologie grave associée selon l'ATS



*FIGURES*

## Liste des figures

- Figure 1** : Répartition des patients en fonction du sexe, des patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.
- Figure 2** : Motifs d'hospitalisation chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une covid19
- Figure 3** : imageries scannographique montrent des lésions en verre dépoli associé à des condensations parenchymateuse et épanchement pleurale
- Figure 4** : taux de surinfection et de co-infection
- Figure 5** : Taxonomie du SARS-CoV-2[18]
- Figure 6** : Structure du SARS-CoV-2 [19]
- Figure 7** : Etapes du cycle infectieux du SARS-CoV-2 [5]
- Figure 8** : Processus d'attachement et de fusion du SARS-CoV-2 aux cellules cibles [8]
- Figure 9** : Processus de réplication et de transcription du SARS-CoV-2 [24]
- Figure 10** : Processus de maturation, d'assemblage et de libération du SARS-CoV-2 [24]
- Figure 11** : L'interaction entre le SRAS-CoV-2, les bactéries et l'hôte dans les co-infections
- Figure 12** : test de sensibilité aux antibiotiques (méthode de diffusion sur disque)

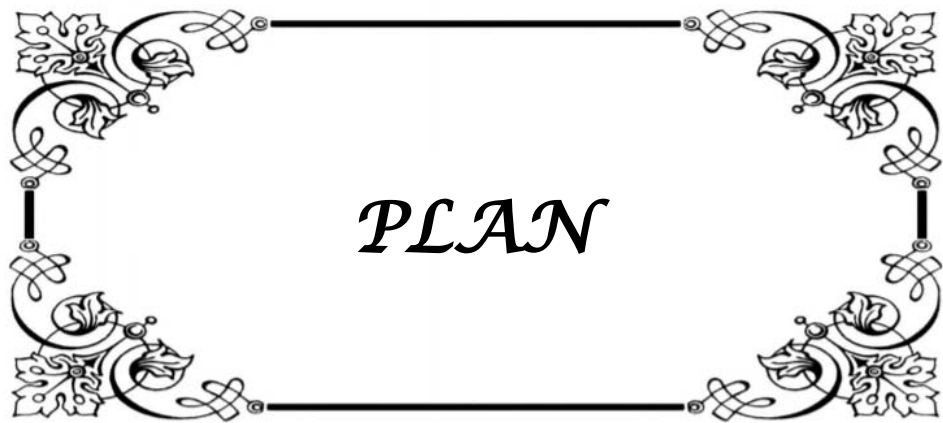


*ABBREVIATIONS*

## Liste des abréviations

<b>ACE 2</b>	Angiotensin–converting enzyme 2
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AINS</b>	Anti–inflammatoires non stéroïdiens
<b>ALAT</b>	Alanine aminotransférase
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ASAT</b>	Aspartate aminotransférase
<b>ATB</b>	Antibiotique
<b>ATCDs</b>	Antécédents
<b>BPM</b>	Battements par minute
<b>APACHE II</b>	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
<b>SOFA</b>	Sepsis–related Organ Failure Assessment
<b>GCS</b>	Score de Glasgow
<b>COVID–19</b>	Coronavirus disease 19
<b>PAS</b>	Pression artérielle systolique
<b>PAD</b>	Pression artérielle diastolique
<b>PAM</b>	Pression artérielle moyenne
<b>FR</b>	Fréquence respiratoire
<b>FC</b>	Fréquence cardiaque
<b>CPA</b>	Cellules présentatrices d’antigènes
<b>CPAP</b>	Continuous Positive Airway Pressure
<b>VNI</b>	Ventilation non invasive
<b>CPK</b>	Créatine phosphokinase
<b>Cpm</b>	Cycles par minute
<b>CRP</b>	Protéine C réactive
<b>IgA</b>	Immunoglobulines A
<b>IgG</b>	Immunoglobulines G
<b>IgM</b>	Immunoglobulines M
<b>LDH</b>	Lactate déshydrogénase
<b>Max</b>	Maximum
<b>MERS–COV</b>	Middle East respiratory syndrome–related coronavirus
<b>Min</b>	Minimum
<b>ND</b>	Non disponible
<b>NFS</b>	Numération de la formule sanguine
<b>NSP</b>	Protéines non structurales

<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>ORF</b>	Open Reading Frame
<b>PAMP</b>	Pathogen Associated Molecular Patterns
<b>PCT</b>	Procalcitonine
<b>PID</b>	Pneumopathie interstitielle diffuse
<b>PNN</b>	Polynucléaires neutrophiles
<b>PRR</b>	Pattern recognition receptor
<b>RTC</b>	Complexe de réplication–transcription
<b>RT–PCR</b>	Reverse Transcription– Polymérase Chain Réaction
<b>SpO2</b>	Saturation pulsée en oxygène
<b>SARS–COV–2</b>	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
<b>SCID</b>	Severe Combined ImmunoDeficiency
<b>Sd</b>	Syndrome
<b>SDRA</b>	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
<b>SLR</b>	Signes de lutte respiratoire
<b>TCA</b>	Temps de céphaline activée
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TMPRSS2</b>	Protéase transmembranaire à sérine 2
<b>TP</b>	Taux de prothrombine
<b>TTT</b>	Traitement
<b>VLP</b>	Virus–like particles
<b>ECBC</b>	Examen cyto bactériologique des expectorations
<b>ECBU</b>	Examen cyto bactériologique des urines
<b>MINI–LBA</b>	Mini lavage broncho–alvéolaire
<b>USI</b>	Unité de soin intensif

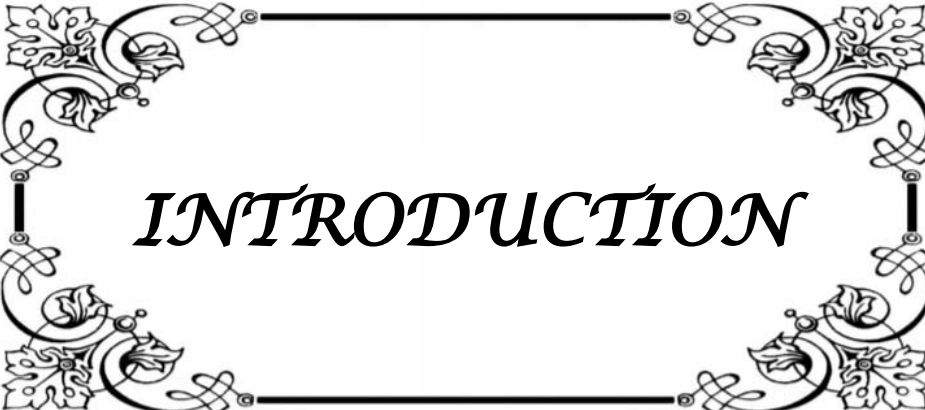


*PLAN*

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b>	<b>4</b>
I. Nature, lieu et durée de l'étude	5
II. Aspects éthiques	5
III. Critères d'inclusion	5
IV. Critères d'exclusion :	5
V. Procédures réalisées :	6
VI. Critères de jugements :	7
VII. Recueil des données	8
1. Données démographiques	9
2. Données cliniques	9
3. Données biologiques :	9
4. Données radiologiques :	10
5. Données microbiologique :	10
6. Prise en charge thérapeutique	11
7. Données évolutives	11
VIII. Méthodes statistiques	11
<b>RÉSULTATS</b>	<b>12</b>
I. Données démographique :	13
1. Âge :	13
2. Sexe :	13
3. Durée de séjour en réanimation :	13
4. Antécédents et index de comorbidité de charlson :	14
5. Délai entre l'apparition des symptômes et l'admission en réanimation :	14
6. Hospitalisation antérieure au service COVID-19 et durée d'hospitalisation :	15
7. Antibiothérapie antérieure :	15
8. Traitement antiviral antérieur :	15
II. DONNÉES CLINIQUES :	16
1. Motif d'hospitalisation :	16
2. Scores de gravité :	16
3. Données respiratoires :	17
4. Données hémodynamiques :	17
5. Données neurologiques :	17
III. Données biologiques :	18
1. Numération de la formule sanguine :	18
2. Marqueurs de l'inflammation :	19
3. bilan hépatique	19
4. Fonction rénale :	20
5. Bilan d'hémostase,;	20
6. Ferritine + lactico-déshydrogénase (LDH):	21
7. Gaz du sang artériels	21
IV. Données radiologique :	22

1. Degré d'atteinte pulmonaire.....	22
2. Description des lésions scanographiques :.....	22
V. co-infection et surinfection microbienne.....	23
1. Critères cliniques de suspicion.....	23
2. critères biologiques de surinfection/co-infection.....	24
3. Critères radiologique de la surinfection /coinféction :.....	25
4. Critères microbiologiques de surinféctions/ coinféctions microbiennes ......	27
VI. Prise en charge thérapeutique.....	33
1. la prise en charge Antibiotique.....	33
2. prise en charge autre que l'antibiothérapie :.....	34
VII. Evolution :.....	37
VIII. Analyse statistique :.....	37
1. comparaison des données démographiques, cliniques et biologiques chez les malades co-infectés et non co-infectés .....	37
2. comparaison des données démographiques, cliniques et biologiques chez les malades surinfectés et non surinfectés.....	40
3. Pronostique de la surinféction et la co-inféction .....	44
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>45</b>
I. Généralités :.....	46
1. Histoire :.....	46
2. Caractères virologiques :.....	46
3. Physiopathologie de la surinféction /co-inféction microbienne en cas de pneumonie Sars cov-2.....	51
II. Données démographique :.....	55
1. Incidence :.....	55
2. Age :.....	56
3. sexe.....	57
4. Antécédents pathologiques préexistant.....	57
5. avant l'admission en réanimation :.....	63
III. Profil clinique :.....	64
1. Motif d'admission.....	64
2. Score de gravité.....	64
3. La symptomatologie clinique.....	65
IV. Profil paraclinique :.....	65
1. Hémogramme:.....	65
2. Les marqueurs inflammatoires (PCT, CRP, Ferritine).....	66
3. Bilan hépatique.....	67
4. la fonction rénale :.....	68
5. marqueurs de la coagulation :.....	68
V. La co-inféction et surinféction microbienne.....	70
1. Définition :.....	70
2. Résultats microbiologiques.....	70
3. Le profil de résistance aux antibiotiques :.....	76

VI. TRAITEMENT antibiotique de la pneumonie: .....	78
1. Traitement empirique:.....	78
2. Antibiothérapie documenté : : .....	80
VII. Pronostique .....	81
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>82</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>84</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>98</b>



*INTRODUCTION*

La COVID-19 (**Coronavirus Disease 2019**) est une maladie virale secondaire à l'infection par un virus appartenant à la famille de coronaviridae, récemment découvert en Décembre 2019 à la ville de Wuhan en Chine, et appelé SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus2), en raison de sa proximité phylogénétique avec le SARS-CoV responsable de l'épidémie de SARS en 2003.[1]

Depuis décembre 2019, la pandémie de COVID-19 s'est propagée pour infecter plus de 122 millions de personnes, avec plus de 2.7 millions de décès associés à la maladie dans le monde (le 21/03/2021) .[2]

D'autres virus respiratoires, comme la grippe saisonnière/pandémique, le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et SARS-CoV-1, montrent différents niveaux de co-infection bactérienne/fongique. Par exemple, il a été suggéré que les surinfections microbiennes liées à la grippe pourraient représenter globalement jusqu'à 30% des cas de pneumonie communautaire acquise.[3]

Par contre il est prouvé que les co-infections ne se produisent pas chez les patients infectés par le MERS-CoV.[4]

En outre, la co-infection/surinfection a été associée à des résultats plus graves en cas de grippe pandémique et saisonnière.[5]

Les patients gravement malades atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) sont-ils exposés à un risque élevé de surinfections bactériennes et fongiques se développant en plus de l'infection virale dans les poumons ou dans d'autres sites corporels ? Et de quels organismes s'agit-il ? La réponse à ces questions apparemment simples pourrait être beaucoup plus difficile que prévu, pour au moins trois raisons importantes. La première est que le moment du développement de la surinfection (précoce ou tardif) par rapport à l'admission dans l'unité de soins intensifs (USI) peut avoir des implications cliniques importantes. En effet, d'après l'expérience acquise dans d'autres unités de soins intensifs, on ne peut exclure a priori que les surinfections précoces et tardives puissent être profondément différentes en termes de risque [6,7] .Cependant, les surinfections précoces et tardives ont souvent été mises dans le même

panier dans la littérature actuellement disponible sur les patients COVID-19, ce qui rend difficile la compréhension de leurs risques respectifs [8,9]

La deuxième raison est que la létalité élevée de la maladie virale en soi peut constituer un important risque concurrent pour le développement d'une surinfection tardive, ce qui peut conduire à une sous-estimation involontaire du risque de surinfection au chevet des patients vivants.

La troisième raison concerne spécifiquement l'aspergillose invasive, pour laquelle l'absence actuelle d'une définition standardisée de la maladie non prouvée chez les patients gravement malades non neutropéniques peut empêcher une évaluation fiable du risque également chez les patients COVID-19 [10] .

L'objectif de ce travail était d'étudier la prévalence de la surinfection et de la co-infection, l'écologie incriminée et les facteurs de risque de ces infections chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une pneumonie grave à SARS-CoV-2



*MATÉRIELS  
ET  
MÉTHODES*

## **I. Nature, lieu et durée de l'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte monocentrique rétrospective réalisée au sein du service de réanimation COVID-19 à l'hôpital militaire Avicenne, sur une période de 10 mois (Mars 2020 à Décembre 2020). Il s'agit d'un service de réanimation de 20 lits dont la création a été motivée par la pandémie de Covid 19.

## **II. Aspects éthiques**

L'accord du comité d'éthique n'a pas été demandé vu le caractère rétrospectif de l'étude. Le respect de l'anonymat ainsi que la confidentialité ont été pris en considération lors de la collecte des données.

## **III. Critères d'inclusion**

Ont été inclus les patients âgés de 18 ans ou plus admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë secondaire à une infection à SARS-CoV2.

Le diagnostic d'infection à SARS-CoV2 était posé devant une RT-PCR à SARS-CoV2 positive réalisée sur un prélèvement nasopharyngé ou un prélèvement des voies aériennes inférieures si le patient était sous ventilation mécanique.

## **IV. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus tous les patients hospitalisés pendant une période de moins de 48 heures au service de réanimation de l'hôpital militaire Avicenne.

## V. Procédures réalisées :

Le diagnostic de co-infection ou de surinfection a été retenu devant la positivité d'un des examens microbiologiques suivants :

- Prélèvements respiratoires non invasifs : Examen cyto bactériologique des crachats (ECBC). L'ECBC était réalisé après une désinfection de la cavité buccale par une solution antiseptique et lors d'un effort de toux (aidé au besoin d'une kinésithérapie) [6]. Avant la mise en culture, un examen microscopique évaluait la qualité du prélèvement. La présence de cellules épithéliales à une valeur de plus de 25 cellules par champs témoignait d'une mauvaise qualité du prélèvement qui était considéré comme salivaire. la présence de polynucléaire  $> 25$  par champs ou à fortiori de bactéries à l'intérieur des polynucléaires constituait un critère d'infection.
- Prélèvements respiratoires invasifs en cas de ventilation mécanique. Le mini-lavage broncho-alvéolaire (mini-LBA) était le prélèvement le plus souvent réalisé. Le mini-LBA a été réalisé selon la technique décrite par Rouby et al .[7] Avant la procédure, le patient était ventilé avec une fraction inspirée de 100% pendant quelques minutes (3 à 5 minutes). En cas de besoin, la sédation était adaptée avec éventuellement injection de curare pour faciliter le prélèvement (bolus de rocuronium). Un dispositif comprenant un double cathéter avec bouchon en polyéthylène a été utilisé (Combicath® de Plastimed). Après Désinfection des mains et port de gants stériles, un champ stérile était sur le thorax du patient. Une seringue de 20 ml était remplie avec du sérum salé stérile. Ensuite, Le double cathéter était introduit dans la sonde d'intubation jusqu'à blocage de ce dernier puis retirée de 1 à 2 cm. L'intercalaire était enlevé et le cathéter interne poussé dans l'arbre trachéo-bronchique. Le sérum salé injecté était aspiré par la même seringue. Le liquide de lavage broncho-alvéolaire aspiré était adressé sans délai au laboratoire de microbiologie dans un flacon stérile. La demande d'examen était soigneusement remplie : date, type de

prélèvement et analyse demandée : examen direct + culture, PCR respiratoire multiplex éventuellement, avec les renseignements du patient : âge, terrain, diagnostic, durée de ventilation mécanique, antibiothérapie en cours, ...

- Hémocultures : étaient réalisées si possible avant toute antibiothérapie. Après désinfection cutanée par la povidone iodée, deux flacons d'hémocultures aérobie et anaérobie étaient adressés au laboratoire de microbiologie. En cas de suspicion d'infection fongique, des hémocultures réalisées sur milieux fongique étaient également adressées au laboratoire de parasitologie.

En plus des techniques de microbiologie classique (examen direct, culture et antibiogramme), des techniques de biologie moléculaires étaient aussi associées en cas de mini-LBA : PCR respiratoire multiplex. Le Panel Pneumonia Plus Filmarray® de Biomerieux® était utilisé. Ce panel identifie 27 agents pathogènes (bactéries et virus) et 7 gènes de résistances aux antibiotiques.

## **VI. Critères de jugements :**

Le diagnostic d'une co-infection/surinfection pulmonaire était suspecté devant des arguments cliniques, biologiques et radiologiques et confirmé par la positivité des examens microbiologiques.

Les critères cliniques de suspicion retenus étaient la réapparition d'une fièvre, une hypothermie, l'apparition de toux avec augmentation des expectorations et/ou leur purulence. Chez les patients ventilés mécaniquement était retenue, l'augmentation des sécrétions trachéales et/ou leur purulence. L'altération des échanges gazeux (désaturation ou augmentation des besoins en oxygène) ainsi que l'apparition de dysfonction d'organes étaient également des critères de suspicion. L'apparition de râles à l'auscultation étaient aussi retenus.[8]

Les critères biologiques de suspicion étaient l'ascension des marqueurs inflammatoires : protéine C réactive (CRP) et procalcitonine, l'apparition d'une hyperleucocytose à polynucléaires ou leucopénie.

Les critères radiologiques comportaient l'apparition d'images de condensations et / ou d'un épanchement pleural à l'imagerie thoracique.[9]

La confirmation de la co-infection/ surinfection pulmonaire reposait sur la positivité des examens microbiologiques. Les seuils de diagnostics retenus étaient une culture de  $10^4$  ufc/ml pour le mini-LBA et de  $10^7$  ufc/ml pour l'ECBC. En cas d'antibiothérapie concomitante, ces seuils pouvaient être revus à la baisse. Concernant l'hémoculture, celle-ci confirmait la co-infection/ surinfection pulmonaire en l'absence d'autres foyers infectieux (urinaire, infections de cathéters, etc.). L'infection urinaire était éliminée en cas de d'examen cytobactériologique (ECBU) des urines stériles. L'infection liée aux cathéters était écartée en l'absence de signes locaux, de positivité des hémocultures éventuellement faites par le cathéter et par une culture stérile du cathéter s'il était enlevé.

La positivité des examens microbiologiques lors des premières 48 heures d'admission étaient considérée comme une co-infection et au-delà comme une surinfection. En cas de surinfections, il s'agissait de pneumonies associées aux soins (nosocomiales), et dans ce cas deux entités étaient distinguées : les pneumonies acquises à l'hôpital (HAP : Hospital Acquired Pneumonia), chez les patients non intubés et les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (VAP : Ventilator Associated Pneumonia) le cas échéant.[10]

## **VII. Recueil des données**

Les données des patients ont été collectées grâce à des fiches de recueil (Annexe 2) remplies à partir des dossiers médicaux des patients du service de réanimation -COVI++D19, comportant pour chaque malade les données nécessaires à notre étude. Les données étaient par la suite saisies sur le Logiciel SPSS. Elles comprenaient :

## 1. Données démographiques

Elles comprenaient :

- Âge.
- Sexe.
- Durée de séjour en réanimation.
- ATCDS pathologiques et index de comorbidité de charlson. [11]
- Délai entre l'apparition des symptômes et l'admission en réanimation.
- Notion d'hospitalisation antérieure pour infection covid-19 (service covid-19), et durée d'hospitalisation.
- Notion de prise d'antibiotique avant l'admission en réanimation, durée d'administration et molécule utilisée.
- Notion de prise de traitement antiviral avant l'admission en réanimation, durée d'administration et molécule utilisée.

## 2. Données cliniques

### 2.1. Evaluation clinique a l'admission :

- Motif d'admission en réanimation
- Evaluation de la gravité à l'admission par le score de SOFA [12] et APACHII [13].
- Symptomatologie respiratoire : FR, SPO2, signes de luttés respiratoire.
- Statut cardiovasculaire : Pression artérielle et fréquence cardiaque à l'admission
- Signes neurologiques : état de conscience, score de Glasgow .[14]

## 3. Données biologiques :

Les données biologiques comprenaient :

- Gaz du sang artériel : pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ou rapport SaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> en l'absence de gaz du sang, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Base Déficit.

- Numération formule sanguine (NFS) : leucocytes, lymphocytes , monocytes , éosinophiles , plaquettes.
- Marqueurs inflammatoires : Protéine C-Réactive (CRP), procalcitonine, lactate déshydrogénase (LDH), ferritinémie .
- Fonction hépatique : transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), Bilirubine totale et conjuguée, phosphatases alcalines (PAL).
- Fonction rénale évaluée par les dosages d'urée et de créatinine sanguine.
- Bilan d'hémostase : taux de Prothrombine, temps de céphaline activée, fibrinogène, D-Dimères.

#### **4. Données radiologiques :**

Ces données étaient basées essentiellement sur la tomodensitométrie thoracique qui évaluait :

- Pourcentage d'atteinte pulmonaire au scanner initial.
- Description des lésions scanographiques : verre dépoli, « crazy paving », condensation alvéolaire, épanchement pleural, ...etc

#### **5. Données microbiologique :**

Résultats des cultures des examens microbiologiques suivants :

- ECBC
- Mini LBA
- PCR respiratoire Multiplex
- Hémo cultures
- ECBU
- Culture de cathéters artériels et veineux

Les organismes microbiens (bactéries et parasites) incriminés dans les co-infections et surinfections pulmonaires ainsi que leur profil de sensibilité aux anti-infectieux ont été rapportés.

## **6. Prise en charge thérapeutique**

- Prise en charge anti-infectieuse au service de réanimation.
- Prise en charge autre : traitements immunomodulateurs, traitement anticoagulant et prise en charge ventilatoire.

## **7. Données évolutives**

L'Evolution de la co-infection / surinfection était considérée comme favorable en cas de guérison clinique et biologiques. Les signes de guérison cliniques retenus étaient : l'apyrexie, l'amélioration de la fonction respiratoire et l'amélioration des échanges gazeux. La guérison biologique était retenue en cas de baisse des marqueurs inflammatoire, des leucocytes, et normalisation des taux de lymphocytes

L'évolution était considérée défavorable en cas d'aggravation de la symptomatologie respiratoire, augmentation des besoins en oxygène et ascension des marqueurs biologiques cités ci-dessus. La survie ou le décès en réanimation ont également été recueillis.

## **VIII. Méthodes statistiques**

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentage, et les variables quantitatives en moyennes (écarts-types) ou en médianes (quartiles). Afin de s'affranchir de la nature de la distribution des variables quantitatives, celles-ci ont été comparées par le test des rangs Mann-Whitney. Les variables qualitatives ont été comparés par le test de Chi-deux. Pour tous les tests, le seuil de significativité statistique a été établi à  $p=0,05$ . L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 23.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA)



*RÉSULTATS*

## I. Données démographique :

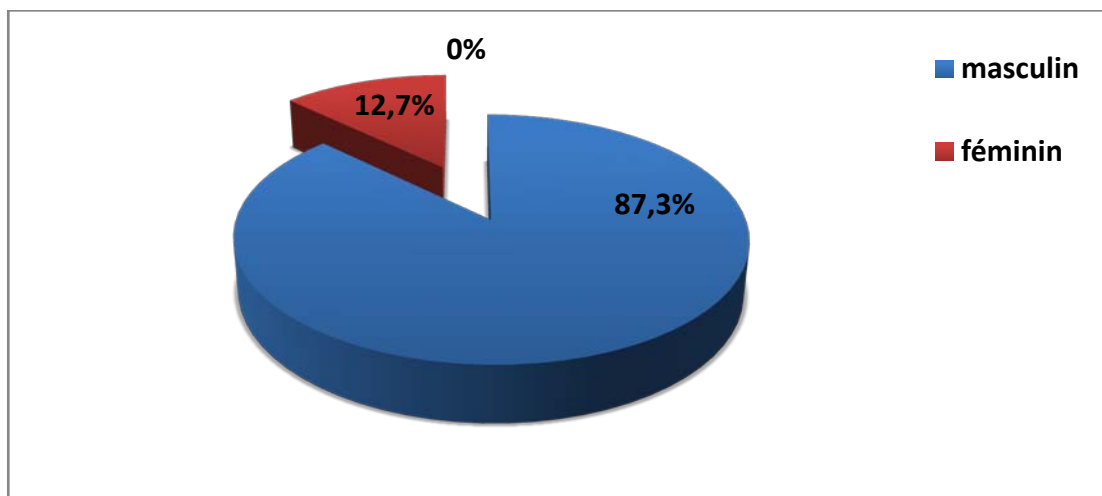
### 1. Âge :

102 patients ont été inclus dans cette étude .

L'âge moyen des patients était de  $67 \pm 7$  ans, avec des extrêmes d'âge allant de 42 ans à 88 ans. La tranche d'âge entre 60 ans et 70 ans était la plus représentée, constituant 57,8 % de la population étudiée. (Figure 1)

### 2. Sexe :

L'étude a montré une nette prédominance masculine avec 89 hommes (87,25 %) et 13 femmes (12,75%).



**Figure 1 :** Répartition des patients en fonction du sexe, des patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.

### 3. Durée de séjour en réanimation :

La durée moyenne d'hospitalisation est de  $9 \pm 5,8$  jours avec des extrêmes allant de 2 à 34 jours.

#### **4. Antécédents et index de comorbidité de charlson :**

Dans cette cohorte de patients, 35,3% des malades étaient diabétiques, 33% étaient suivis pour hypertension artérielle (HTA) et 18 malades (17,6%) avaient une cardiopathie sous-jacente. Une obésité était retrouvée chez 26,5% des malades .Concernant, les antécédents toxiques 24,5% des malades étaient tabagiques, La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) était retrouvée chez 23,5% des patients.

Seulement 4,5% avaient une insuffisance rénale chronique. L'immunodépression était retrouvée chez 2 malades. Les antécédents de maladie cérébro-vasculaire retrouvés chez 2 patients également.

Ces comorbidités sont détaillées dans le tableau I.

**Tableau I : Antécédents et comorbidités des patients admis en réanimation  
pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.**

<b>Terrain</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Diabète	36	35,3%
HTA	33	32,4%
BPCO	24	23,5%
Asthme	0	0%
Cardiopathie	18	17,6%
Obésité	27	26,5%
IRC	5	4,9%
Tabagisme	25	24,5%
Immunodépression	2	2%
Maladie cérébro-vasculaire	2	2%
Index de comorbidité de charlson*	1(0-1)	

\* moyennes et écarts-types

#### **5. Délai entre l'apparition des symptômes et l'admission en réanimation :**

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et l'admission en réanimation Covid19 était de  $8,5 \pm 3$  jours, avec des valeurs maximales allant de 2 à 20 jours.

## **6. Hospitalisation antérieure au service COVID-19 et durée d'hospitalisation :**

Parmi les patients de cette étude, plus de la moitié(50,5) étaient admis en réanimation à partir d'un service hospitalier dédié aux patients ayants une infection covid 19 non grave .

La durée moyenne d'hospitalisation antérieure était de  $4,3 \pm 3$  jours avec des extrêmes allant de 1 à 15 jours.

## **7. Antibiothérapie antérieure :**

Parmi les patients de cette cohorte, 45 patients (44,1 %) étaient traités par un ou plusieurs antibiotiques(ATB) avant l'admission en réanimation

Les céphalosporines de troisième génération principalement la ceftriaxone représentaient les molécules les plus prescrites (64,4%) suivies par l'amoxicilline -acide clavulanique.

La durée moyenne de prise d'ATB avant l'admission en réanimation était de  $4 \pm 2,6$  jours. Les molécules utilisées sont rapportés dans le tableau II.

**Tableau II : Antibiothérapie antérieure chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une covid19.**

Antibiotiques	n	%
Céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone)	29	64,4%
Amoxicilline-acide clavulanique	9	20%
Fluoroquinolones	4	8,8%
Céphalosporines de troisième génération + Fluoroquinolones	3	6,6%

## **8. Traitement antiviral antérieur :**

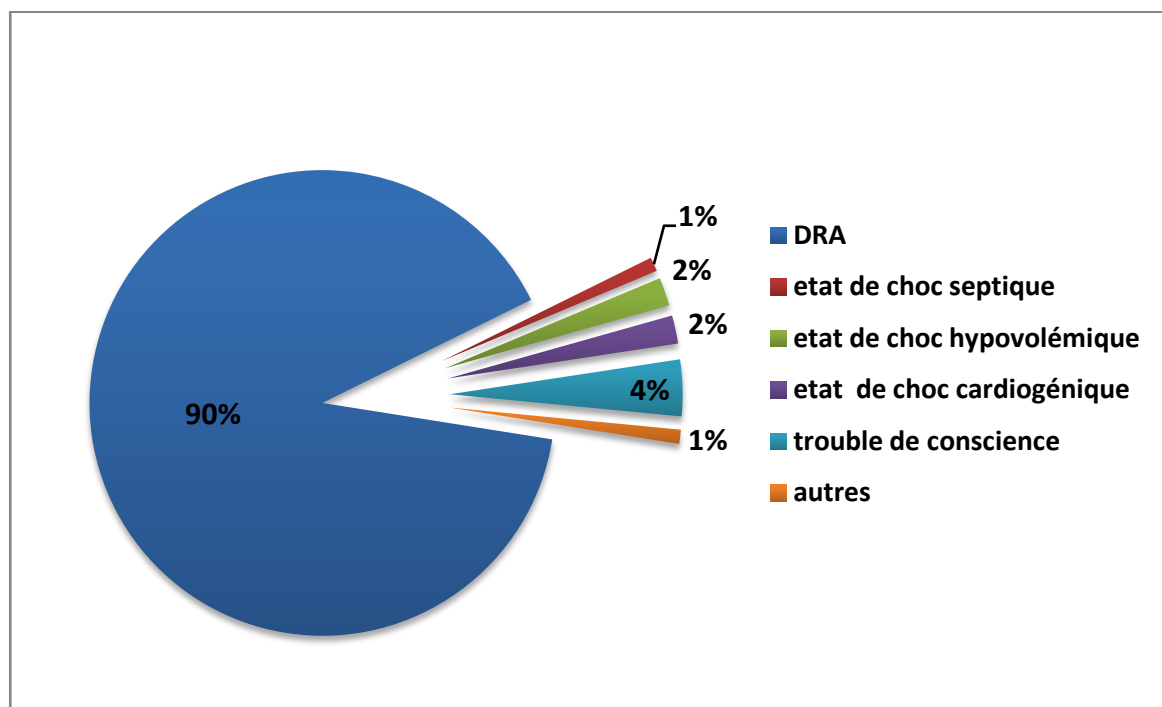
Parmi les patients de notre série, 56,9 % avaient reçu un traitement antiviral antérieur, à base d'hydroxychloroquine associé à l'azithromycine dans 25% des cas et l'azithromycine seule dans 75% des cas.

La durée de moyenne de prise de traitement antiviral était de  $3,7 \pm 2$  jours.

## II. DONNÉES CLINIQUES :

### 1. Motif d'hospitalisation :

La détresse respiratoire aiguë était le motif d'hospitalisation le plus observé au niveau de la réanimation covid-19.



**Figure 2 :** Motifs d'hospitalisation chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une covid19.

### 2. Scores de gravité :

Le score SOFA, calculé durant les 24 premières heures, était en moyenne de  $8 \pm 1$ , avec une valeur maximale de 10.

Le score APACHE II , calculé durant les 24 premières heures était en moyenne de  $18 \pm 0.9$  avec des intervalles allant de 14 à 23.

### 3. Données respiratoires :

La fréquence respiratoire moyenne était de  $35 \pm 5,3$  cycles/min.  
La saturation pulsée en oxygène ( $SpO_2$ ) moyenne était de  $79\% \pm 8$ , sous 15litres/min d'oxygène par masque à haute concentration, avec des valeurs maximales allant de 55% à 93%.  
Seulement 37,3% de la population étudiée avaient des signes de lutte respiratoire.

### 4. Données hémodynamiques :

Les paramètres hémodynamiques à l'admission sont représentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau III : Paramètres hémodynamiques chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une covid19.**

Paramètres hémodynamiques	Moyenne (Ecart-type)
Fréquence cardiaque (BPM)	$90 \pm 18$
Pression artérielle systolique (mmhg)	$128 \pm 22$
Pression artérielle diastolique (mmhg)	$65.5 \pm 13$
Pression artérielle moyenne (mmhg)	$73.3 \pm 9.6$

### 5. Données neurologiques :

L'altération de l'état de conscience à l'admission en réanimation était présente chez 4% des malades de notre série.

La moyenne de score de Glasgow était de  $14,59/15 \pm 1.4$ .

### III. Données biologiques :

#### 1. Numération de la formule sanguine :

La numération de la formule sanguine (NFS) a été réalisée chez tous les patients :

- 63,7 % avaient une hyperleucocytose ,30,3% avaient un taux normal de leucocytes, et 5.8% avaient une leucopénie.
- 90% avaient une lymphopénie, 8,8% avait un taux normal de lymphocytes, et un seul malade avait une lymphocytose de 10000/mm<sup>3</sup>.
- Le taux de monocytes était normal chez 87,26% des malades, 5,8% avait un taux bas des monocytes, et 6.86% avait une monocytose.
- Le taux des éosinophiles était normal seulement chez 1,9% des malades, et 98% avaient une éosinopénie.
- 76,5% avaient un taux normal de plaquettes, 17,6% avaient une thrombopénie et 5,8% avaient une thrombocytose.

**Tableau IV: Données de la numération formule sanguine chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.**

Paramètre	Moyenne Ecart-type	Interprétation : % (Nombre)
Leucocytes (mm <sup>3</sup> ) *	1309±8338	Normal 30.39: % Elevé :63.72 % <i>Diminué :5.89 %</i>
Lymphocytes (mm <sup>3</sup> )*	1022±1032	Normal :8.82 % Elevé 0.98: % Diminué :90.19 %
Monocytes (mm <sup>3</sup> )*	590±621	Normal :87.26 % Elevé :6.86 % Diminué :5.88 %
Eosinophiles(mm <sup>3</sup> )*	19±72	Normal 1.96: % Elevé :0 % Diminué :98.04 %
Plaquettes(mm <sup>3</sup> )*	247 674±139533	Normal :76.48 % Elevé 5.88: % Diminué :17.64 %

\* moyennes et écarts-types

## **2. Marqueurs de l'inflammation :**

La CRP était élevée chez 100% des malades de cette série, avec une médiane de 171 mg/L (quartiles : 90 - 264 mg/L).

La procalcitonine a été réalisée chez 46 malades lors de leur admission en réanimation (46%) de la population étudiée.

Plus de quarante pour cent de la population étudiée avaient un taux élevé de la procalcitonine.

La médiane de procalcitonine à l'admission était de 0,13 ng/ml (quartiles : 0,13 - 0,78 ng/ml).

## **3. bilan hépatique**

- Le dosage des transaminases hépatiques : aspartame aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) a été réalisé chez 87 patients (85%).
- Le taux d'ASAT était élevé chez 36% des patients, alors que le taux d'ALAT était élevé chez 16.1% des patients.
- Le dosage des phosphatases alcalines(PAL) a été réalisé chez 54% des malades de notre série
- Le taux de la PAL était élevé chez 8 malades (14,5%)
- le dosage de la bilirubine totale et conjuguée a été réalisé chez 81% des patients.
- le taux de la bilirubine totale était élevé chez 10% des patients, celui de la bilirubine conjuguée était élevé chez 35% des malades.

**Tableau V : paramètres du bilan hépatique chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.**

Paramètre	Valeurs	Interprétation
ASAT(U/L) *	37 (16 - 63)	Normal :64,36% Elevé :35,64
ALAT(U/L)*	28 (18 - 50)	Normal 83,90% Elevé :16,1
PAL (U/L)*	80 (58 - 96)	Normal :85,45 Elevé :14,54
bilirubine totale ( $\mu\text{mol/L}$ )*	8,5 (6 - 11)	Normal :90,12% Elevé :9,88%
bilirubine conjuguée ( $\mu\text{mol /L}$ )*	4 (3 - 6,8)	Normal :65,4% Elevé :34,57%

\* : médianes et quartiles

#### 4. Fonction rénale :

Le bilan rénal a été réalisé chez la quasi-totalité des malades à l'admission en réanimation :

65% des malades avaient une insuffisance rénale aigue selon la classification KDIGO.

**Tableau VI : résultats du bilan rénal chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une covid19.**

	Moyenne Ecart-type	Interprétation
Urée (mmol/l)	14 $\pm$ 9	Normal :35% Elevé :65%
Créatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )	152 $\pm$ 206	Normal :33% Elevé :67%

#### 5. Bilan d'hémostase,:

Les temps de coagulation ont été réalisés chez la quasi-majorité des patients à leur admission : 89% avaient un TP et un TCA normaux.

Le dosage du fibrinogène a été réalisé chez 51% de la population étudiée.

Les D-dimères ont été dosée chez un tiers des malades de notre série.

**Tableau VI : Données du bilan d'hémostase chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.**

	Interprétation	
TP (%)	83±11	Normal :89,59% Bas :10,41%
TCA (sec) [témoin 34 sec]	34±9	Normal :89.0.2% Allongé : 10.98%
Fibrinogène(g/l) *	4,5 (3 - 6)	Normal : 32.69% Elevé : 67.31%
d-dimères (µg/ml) *	2 (1 - 4)	Normal : 8.82% Elevé : 91.18%

\* médiane (quartiles)

## 6. Ferritine + lactico-déshydrogénase (LDH):

Le dosage de la ferritine a été réalisé chez 81% des malades avec un taux élevé chez 62%

le dosage de la LDH a été effectué chez 54% des patients.

**Tableau VII : Ferritine et lactico-déshydrogénase (LDH) chez les patients admis en réanimation Pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.**

Paramètres	Valeurs	Interprétation
Ferritine (µ/l)*	735 (434 - 1203)	
LDH (UI/L)*	520 (350 - 721)	

\* médiane (quartiles)

## 7. Gaz du sang artériels

Dans cette étude la gazométrie artérielle à l'admission en réanimation a été réalisée chez 25.4 % de la population étudiée.

**Tableau VIII : Résultats de la gazométrie artérielle à l'admission chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.**

Paramètres	
PH *	7,35±0.10
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg) *	116±72
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100 mmHg ou SaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> < [n (%)]	73 (72%)
100<PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <200 mmHg ou 148<SaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> <235 [n (%)]	22 (22%)
200<PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300 mmHg ou 235< SaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> <315 [n (%)]	7 (76%)
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) *	46±13
HCO <sup>3-</sup> (mmol/l) *	23±5
CO <sub>2</sub> T(mmol/l) *	23±6
BE (mmol/l) *	-1,27± - 3,9

\* Moyenne ± écart-type

#### **IV. Données radiologique :**

Le scanner thoracique est ainsi réalisé chez tous les malades de notre série, pour évaluer le type des lésions et le pourcentage d'atteinte pulmonaire.

##### **1. Degré d'atteinte pulmonaire**

Le pourcentage d'atteinte pulmonaire au scanner thoracique à l'admission en réanimation était en médiane de 75% (quartiles : 50% – 75%), avec des valeurs extrêmes allant de 20% à 90%.

##### **2. Description des lésions scanographiques :**

43% des malades de cette cohorte avaient des lésions en verre dépoli, dont 35,6% avaient des lésions de crazy paving surajoutés, alors que 18,6% des malades avaient des lésions en faveur d'une surinfection (condensation parenchymateuse et ou épanchement pleural) .

**Tableau IX : Description des lésions scanographiques à l'admission chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.**

Description des lésions	n	%
Verre dépoli bilatéral	44	43,1%
Verre dépoli+« crazy paving »	36	35,3%
Signes de surinfection : pleurésie et ou condensation parenchymateuse)	19	18,6%
verre dépoli+fibrose pulmonaire	1	1,0%
verre dépoli+poumon de BPCO	2	2,0%

## V. co-infection et surinfection microbienne

### 1. Critères cliniques de suspicion

78% des malades de notre série avaient développés des signes cliniques en rapport avec une surinfection ou co-infection microbienne (80 malades).

Le délai moyen d'apparition des signes cliniques était de 3 ±2.4 jours avec des intervalles allant de 1 jour a 12 jours.

Dans notre étude l'apparition de la toux était le maitre symptôme avec un pourcentage de 65.7%, suivie des râles crépitants (62.7%), la fièvre (49%) et les expectorations dans 35.3%

**Tableau X : Les critères clinique de surinfection/ co-infection chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19.**

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Toux	67	65,7%
Râles crépitant	64	62,7%
Fièvre ≥38.3	50	49%
Expectorations	36	35,3%
Augmentation des Secrétions bronchiques (si intubé)	15	14,7%
Purulence	13	12,7%
Sepsis	13	12,7%
Altération des échanges gazeux	11	10,8%
Râles ronflants	9	8,8%
Hypothermie	7	6,9%
Choc septique	5	4,9%

## 2. critères biologiques de surinfection/co-infection

### 2.1. La numération formule sanguine

La numération de la formule sanguine (NFS) a été réalisée chez tous les patients chez qui ont avait suspecté une surinfection/coinfection :

98,75 % des malades de notre série avaient une hyperleucocytose, seulement un malade avait un taux normal des leucocytes (1.25%).

95% des malades avaient une lymphopénie, seulement 5% des malades avaient un taux normal de lymphocytes.

95% avaient un taux bas des éosinophiles, 5% avaient un taux normal.

77% avaient un taux normal des monocytes, 15% avaient un taux élevé des monocytes, et 7,5% avaient un taux bas des monocytes.

63% de notre population avaient un taux normal des plaquettes, 21% avaient une thrombopénie et 15.19% avaient une thrombocytose.

**Tableau XI : résultats de la numération formule sanguine chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19 suspects de surinfection/co-infection.**

Paramètre	Moyenne Ecart-type	Interprétation : % (Nombre)
Leucocytes (mm <sup>3</sup> )*	14860±7042	Elevé :98,75% Normal : 1,25 %
Lymphocytes (mm <sup>3</sup> )*	983±1128	Diminué :95 % Normal : 5%
Monocytes (mm <sup>3</sup> )*	729±779	Normal :77,5 % Elevé :15 % Diminué :7,5 %
Eosinophiles (mm <sup>3</sup> )*	23±50	Diminué :95 % Normal :5%
plaquettes (mm <sup>3</sup> )*	259698±152260	Normal :63,3 % Diminué :21,51% Elevé :15,19%

\*moyenne ± Ecart-type

## **2.2. Marqueurs de l'inflammation :**

La CRP a été dosée chez 77.5% des malades suspect de surinfection/co-infection(79malades ) et la procalcitonine a été dosée chez 57.85% (59 malades ).

La CRP était élevée chez tous les patients suspects de surinfection/co-infection.

La procalcitonine était élevée chez 69% des malades suspects de surinfection/co-infection (41 malades) et normale chez 30.51% (18 malades)

**Tableau XII : procalcitonine et protéine c-réactive chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19 suspects de surinfection/co-infection.**

<b>Bilan</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Interprétation : % (Nombre)</b>
CRP* (mg/l)	233±113	Elevée : 100% (79 malades)
Procalcitonine* (ng/l)	4±9,5	Elevée :69,49 % (41 malades) Normale : 30,51% (18 malades)

## **3. Critères radiologique de la surinfection /coinféction :**

Dans cette cohorte la TDM thoracique de contrôle a été réalisée chez 9,8% des malades (10 malades ) .

La radiographie thoracique a été réalisée chez 8,8% des malades ( 9 malades).

Un foyer radiologique récent (image d'épanchement ou opacité), et /ou condensations parenchymateuse , ont été identifiés chez tous les patients qui avaient des signes clinico-biologique de surinféction ou de coinféction microbienne .



**Figure 3 :** imageries scannographique montrent des lésions en verre dépoli associé à des condensations parenchymateuse et épanchement pleurale

#### 4. Critères microbiologiques de surinfections/ coinfections microbiennes .

##### 4.1. Types des prélèvements

- ✓ Dans cette étude différents prélèvements ont été réalisés chez les malades qui avaient présentés des signes clinico-biologique et radiologique de surinfection/ co-infection microbienne.
- ✓ L'examen cytobactériologique des crachats a été réalisé chez 35.3 % des malades de notre série (36malades )
- ✓ Mini LBA chez 29.4% des malades (30 malades)
- ✓ PCR respiratoire multiplex chez 15% des malades (15 malades ) .
- ✓ Hémocultures chez 42.2% (43 malades ) .
- ✓ ECBU chez 8,8% (9 malades) .
- ✓ Culture du cathétérisme centrale, chez 3,9% (4 malades )

**TableauXIII: prélèvements microbiologiques réalisés chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une infection covid19 suspects de surinfection/co-infection.**

Examen microbiologique	Nombre de prélèvement	Pourcentage
Hémocultures	43	42.2%
ECBC	36	35.3%
Mini LBA	30	29.4%
PCR respiratoire MULTIPLEX	15	14.7%
ECBU	9	8.8%
Culture KT	4	3.9%

##### 4.2. Résultats des examens microbiologiques

###### a. examen cytobactériologique des expectorations

Les germes retrouvés à la culture de l' ECBC étaient dominés essentiellement par l'Acinetobacter Baumannii (14%), suivi par Klebsiella Pneumoniae chez 11% des malades.

Par contre trois malades (8.34%) avaient une culture positive à candida albicans qui ont été considérée comme des colonisations fongiques.

**Tableau XIV : résultats microbiologiques de l'examen cyto bactériologique des expectorations (ECBC )**

Résultat microbiologique	Nombre	Pourcentage%
<b>Bacilles à gram négatif</b>	<b>11</b>	<b>31%</b>
Acinetobacter baumannii	5	14%
Klebsiella pneumoniae	4	11%
Pseudomonas aeruginosa	1	3%
Proteus sp	1	3%
<b>Cocci à gram positif</b>	<b>6</b>	<b>16.5%</b>
Staphylococcus aureus (mécicilline Résistant)	3	8%
Staphylococcus coagulase négative	3	8.5%
Candida albicans	3	8.5%
<b>Flore mixte</b>	<b>2</b>	<b>5.5%</b>
<b>Seuil bactériologique non significatif</b>	<b>4</b>	<b>11%</b>
<b>Stérile</b>	<b>10</b>	<b>28%</b>
<b>Totale</b>	<b>36</b>	<b>100%</b>

**b. Mini lavage broncho-alveolaire(Mini-LBA) :**

concernant le Mini-LBA , 30% des malades avaient une culture positive a Acinetobacter baumannii , suivi par le pseudomonas aeruginosa , et seulement 2 cas (6.6%) avaient une culture fongique positive, a aspergillus .

**Tableau xv : résultats microbiologiques du Mini -lavage broncho -alvéolaire**

Résultats bactériologique	Nombre	Pourcentage %
<b>Bacilles à gram négatif</b>	<b>19</b>	<b>63%</b>
Acinetobacter baumannii	9	30%
Pseudomonas aeruginosa	4	13%
Klebsiella pneumonie	4	13%
Enterobacter cloacae	2	7%
<b>Champignons</b>	<b>2</b>	<b>7%</b>
Aspergillus	2	7%
<b>Cocci à gram positif</b>		
Staphylococcus aureus (mécicilline sensible)	1	3%
Enterococcus foecium	1	3%
<b>Stérile</b>	<b>7</b>	<b>23%</b>

**c. résultats des hémocultures :**

Pour l'hémoculture le germe le plus isolé était le staphylococcus a coagulase négative chez 11.6% des malades, suivie par l'acinétobacter baumanii chez 9.3%

Un seul malade avait une hémoculture fongique positive cryptococcus.

**TableauXVI : résultats microbiologiques des hémocultures**

Résultats bactériologique	Nombre	Pourcentage%
<b>Cocci à gram positif</b>	<b>12</b>	<b>18%</b>
Staphylococcus a coagulase négative	9	11.6
Enterococcus SP	2	4.6
Staphylococcus aureus (mécicilline S)	1	2.3
<b>Bacilles à gram négatif</b>	<b>7</b>	<b>14</b>
Acinetobactér baumanii	4	9.3
Klebsiella pneumoniae	2	2.3
Pseudomonas aeruginosa	1	2.3
<b>Champignons</b>	<b>1</b>	<b>2.3</b>
Cryptococcus Neoformans	1	2.3
<b>Stérile</b>	<b>23</b>	<b>55.8</b>
<b>Totale</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

**d. résultats de la PCR respiratoire MULTIPLEX**

dans cette cohorte 26.67% des malades avaient une PCR respiratoire MULTIPLEX positive a Acinétobacter baumanii , suivi par klebsiella pneumoniae chez 20% des malades .

Le staphylocoque aureus et le pseudomonas aeruginosa ont été retrouvés avec la même proportion 13.3%.

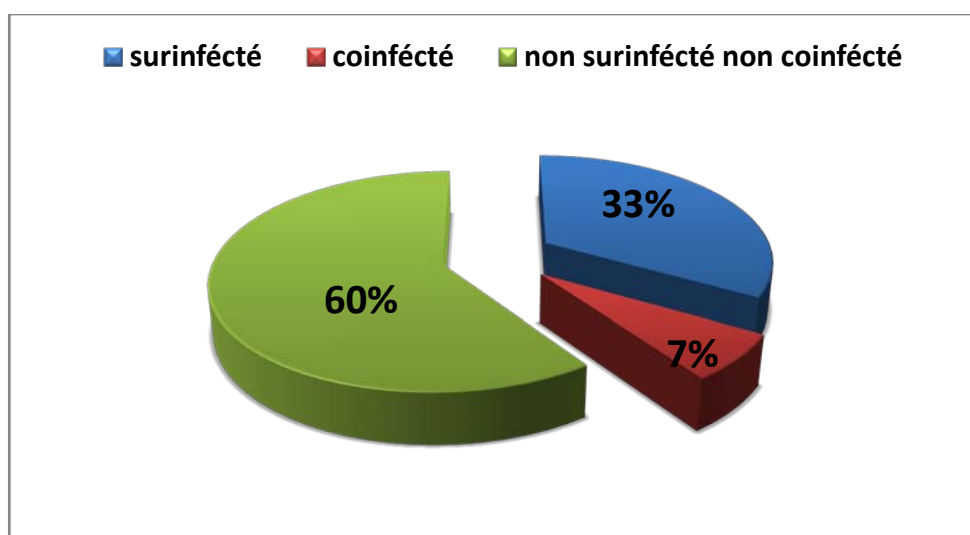
**Tableau XVII : Résultats de la PCR respiratoire MULTIPLEX :**

Résultats microbiologique	Nombre	Pourcentage%
<b>Bacilles à gram négatif</b>	<b>12</b>	<b>67%</b>
Acinetobacter baumannii	4	26.67%
Klebsiella pneumoniae	3	20%
Pseudomonas aeruginosa	2	13.33%
Escherichia coli	1	6.66%
Haemophilus influenzae	1	6.66%
Enterobacter cloacae	1	6.66%
<b>Cocci à gram positif</b>	<b>2</b>	<b>13</b>
Staphylococcus aureus	2	13%
<b>Absence de germe</b>	<b>1</b>	<b>6.7%</b>
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100%</b>

**e. surinfection/co-infection confirmées :**

Dans cette cohorte 33.3% des malades avaient une surinfection microbienne ou pneumonie liée aux soins ( 34 malades ) ;dont 91.2% (31 malades) sont des surinfections bactériennes et 8.8% ( 3 malades ) sont des surinfections fongique (deux a aspergillus et une a cryptococcus).

et seulement 6.9% ( 7 malades) avaient une co-infection ou pneumonie communautaire .  
Toutes étaient d'origine bactérienne .



**Figure 4 : taux de surinfection et de co-infection**

**Tableau XVIII: Épidémiologie détaillée des infections microbiennes documentées chez la population étudiée**

Co-inféction ou surinféction	Gérmes isolés	N et %
Co-inféction N=7	Acinetobacter baumannii	3(43%)
	Klébsiella pneumoniae	2(29%)
	Staphylococcus aureus	1(14%)
	Staphylococcus méti R	1(14%)
Pneumonie liée aux soins N=8	Acinetobacter baumannii	5(62%)
	Klebsiella pneumoniae	5(62%)
	Staphylococcus hémolyticus	2(25%)
	Staphylococcus métiS	2(25%)
	Staphylococcus métiR	1(12,5%)
	Staphylococcus a coagulase négative	2(25%)
	Staphylococcus hominis	1(12,5%)
	Hémophilus influenzae	1(12,5%)
	E.coli	1(12,5%)
	Staphylococcus aureus	1(12,5%)
	Cryptococcus	1(12,5%)
	Enterobacter cloacae	1(12,5%)
Pneumonie acquise sous ventilation N=26	Acinetobacter baumannii	8(31%)
	Pseudomonas aeruginosa	5(19%)
	Staphylococcus a coagulas négative	3(11,5%)
	Aspergillus	2(8%)
	Enterococcus sp	2(8%)
	Enterobacter cloacae	1(4%)
	Staphylococcus non aureus	1(4%)

**f. Le profil de résistance aux antibiotiques**

*f.1. Profil de résistance d'Acinetobacter baumannii aux antibiotiques:*

Concernant les souches d'Acinetobacter baumannii isolées, la majorité a manifesté une résistance accrue aux bêtalactamines, aux aminosides, à la ciprofloxacine et le cotrimoxazole.

Le taux d'Acinetobacter baumannii résistant à l'imipénème (ABRI) et à la céftazidime était respectivement de 65,6% et 70,7%.

Tous les isolats de l'Acinetobacter baumannii ont gardé une sensibilité à la colistine.

*f.2. Profil de résistance du Pseudomonas aeruginosa aux antibiotiques:*

Le taux de Pseudomonas aeruginosa résistant à l'imipénème (PARI), à l'aztréonam et à la ticarcilline était respectivement de 5,3% 14,3% et 26,3%.

*f.3. Profil de résistance des entérobactéries aux antibiotiques:*

L'étude de résistance des entérobactéries aux bêtalactamines a révélé un taux de résistance élevé pour l'amoxicilline, la ticarcilline et la pipéracilline, un taux moyennement élevé pour l'association amoxicilline-acide clavulanique, la céfalotine, les céphalosporines de 3ème génération, la céfépime, l'aztréonam.

L'étude de résistance aux autres antibiotiques a montré un taux moyennement élevé pour la gentamycine, la tobramycine, le ciprofloxacine et lecotrimoxazole.

Nos souches par contre ont exprimé un taux de résistance discret à l'imipénème et l'amikacine.

*f.4. Profil de résistance du Staphylococcus aureus aux antibiotiques:*

Le taux de résistance du Staphylococcus aureus était élevé pour la pénicilline G, l'amoxicilline, la ticarcilline et la pipéracilline. L'association amoxicilline-acide clavulanique, la méthicilline, la céfotaxime, l'imipénème, les aminosides, la lincomycine et éventuellement l'érythromycine et la tétracycline présentaient une bonne activité sur les souches isolées du Staphylocoque aureus.

Deux des isolats de S. aureus ont été détecté comme étant des Staphylococcus aureus résistants à la méthicilline (SARM) et résistants à tous les autres agents évalués, à savoir la pénicilline, la céfoxitine, l'azithromycine, l'érythromycine, la gentamycine, le cotrimoxazole, le linézolide et la ciprofloxacine

Le reste des isolats du Staphylococcus aureus étaient sensibles complètement à l'amikacine, l'acide fusidique, la rifampicine, le cotrimoxazole, la vancomycine et la teicoplanine.

## VI. Prise en charge thérapeutique

### 1. la prise en charge Antibiotique

#### 1.1. le traitement antibiotique probabiliste :

chez les malades de cette cohorte 77.5% (79 malades ) avaient reçu un traitement antibiotique (probabiliste ).

La durée moyenne du traitement antibiotique probabiliste était de  $5 \pm 2.2$  avec des intervalles allant de 1 jour à 12 jours .

Chez les malades de cette série 27.8% des avaient reçu les céphalosporines de troisième génération (C3G) comme traitement antibiotique probabiliste, suivi par l'association C3G+ fluoroquinolones dans 21.5% des cas .

**Tableau XIX :traitement antibiotique probabiliste**

Molécule antibiotique	Nombre de malades	Pourcentage
Céphalosporines de troisième génération	22	27.84%
Céphalosporines de troisième génération + fluoroquinolones	17	21.5%
Imipenème +amikacine	16	20.25%
Imipenème	10	12.6
Amoxicilline acide clavulanique	9	11.39%
Céftazidime	5	6.32%

#### 1.2. traitement antibiotique documenté :

Adéquation du traitement antibiotique probabiliste a été effectuée chez 38.2% des malades ( 39 malades ).

La durée moyenne du traitement antibiotique documenté était de  $5.5 \pm 2.7$  jours avec des intervalles allant de 2 jours à 15 jours.

**Tableau XX : traitement antibiotique documenté**

molécule	Nombre de malades	Pourcentage
Imipenème + colistine + amikacine	16	30.7%
Vancomycine+ imipenème +colistine	12	25.64%
Ceftazidime +amikacine	7	17.94%
Imipenème +vancomycine+fluconazol	4	10.25%

## 2. prise en charge autre que l'antibiothérapie :

### 2.1. Stéroïdes :

- ✓ Dans notre étude 94.1 % des patients ont été mis sous corticothérapie.
- ✓ La molécule la plus utilisée dans notre série était le méthylprednisolone( solumedrol) avec un pourcentage de 69.79%

**Tableau XXI :le traitement corticoïde chez les malades en réanimation covid -19**

Molécules	Nombre de malades	Pourcentage	Dose
Méthylprednisolone (solumedrol)	67	69%	40mg/24h chez 63 malades 30mg/24h chez 2 malades 20mg/24h chez 1 malade 80mg/24h chez 1 malade
Déxaméthasone	17	17%	6mg/24h chez 15 malades 8mg/24h chez 1 malade
Hémisuccinate d'hydrocortisone	11	11%	200mg/24
Prédnisone ( cortancyl)	1	1%	40m/24h

### 2.2. Prophylaxie thrombose :

- ✓ 98% des malades ont été mis sous traitement anti thrombotique.
- ✓ La molécules la plus utilisée chez nos malades était HBPM (lovenox) dans 97% des cas .

**Tableau XXII : traitement anti thrombotique chez les malades hospitalisés en réanimation**

Molécule	Nombre de malades	Pourcentage	Dose
HBPM (lovenox)	97	97%	1.2UI/24H : 33 malades(34.02%) 0.6UI/24H :6 malades (6.18%) 0.8UI/24H :41 malades (42.26%) 0.4UI/24H :8 malades (8.24%) 1.6UI/24H :2 malades(2.1%) 0.2UI/24H :7 malades (7.21%)
HNF	2	2%	25000UI/24H en PSE
AVK	1	1%	2mg/24h par voie orale

### **2.3. oxygénothérapie :**

A l'admission 96.1 % des malades ont été mis directement sous oxygénothérapie par masque à haute concentration, puis en alternance avec la VNI

Durant l'hospitalisation les besoins en oxygène ont baissé chez 28.57% des malades (de 15l/min a 5l/min) Alors que 71.43% des malades ont nécessité un haut débit d'oxygène (15l/min).

### **2.4. La ventilation non invasive VNI :**

Dans notre série la VNI a été utilisée chez 90.2% des malades

La durée moyenne de la VNI chez la population étudié était de 5.45 ±2.4jours avec des intervalles allant de 1 jour a 24 jours .

La VNI par masque a été utilisé chez 45.1% des malades, alors que l'utilisation du casque a concerné 42.2% des malades .

Au cours des séances de la VNI 52 % des malades ont nécessité la sédation.

Chez 94.34 % des malades, La molécule utilisée pour sédation était la morphine 5mg/6h en sous cutané, alors que la benzodiazépine a été utilisée seulement chez 3 malades (5.66%).

### **2.5. La ventilation invasive**

40.2% des malades de cette série ont été intubé-ventilé.

La durée moyenne d'intubation était de 6 jours avec des intervalles allant de 1 jour a 30 jours .

La réussite de sevrage a été observée seulement chez 2.5 % (un seul malade) des malades intubés.

Les molécules de sédation qui ont été utilisés au cours de la ventilation invasive: fentanyl avec médazolam chez 75.6% des malades, ketamine avec morphine chez 14.65% des malades, et fentanyl + hypnovel chez 9.75%.

**Tableau XXIII : les molécules de sédation chez les malades ventilés mécaniquement**

Molécule	Nombre de malade	pourcentage
Fentanyl+MDZ	31	75.6%
Ketamine+morphine	6	14.65%
Fentanyl+ hypnovel	4	9.75%

Durant l'hospitalisation le décubitus ventral a été réalisé chez 28 malades (27.5%) de la population étudiée ( 25 malades sous ventilation invasive et seulement 3 malades sous VNI).

Le nombre moyen de séances réalisés était de  $2.27 \pm 1.75$  séances avec des intervalles allant de 1 séance à 4 séances.

12.7%( 12 malades de notre série ) , ont été dialysés , le nombre moyenne de séances était de 1.63 séances et des intervalles allant de 1 séance a 3 séances .

41.2% des malades de notre série avaient reçu des vasopresseurs par voie centrale.

**Tableau XXIV:l'utilisation des vasopresseurs , le DV et l'épuration extra rénale chez les malades de la réanimation covid -19**

	Nombre de malade	Pourcentage	Durée
Décubitus ventrale	28	27%	Moyenne : 2.27 intervalles[1-4]
Epuration extra rénale	12	12%	Moyenne : 1.63 intervalles[1-3]
Vasopresseurs	42	41%	Moyenne : 2.93 Intervalles [1-7]

#### 2.6. dispositifs invasifs :

Dans cette étude 40.2% avaient une voie centrale ,37.3% avaient une ligne artérielle, et 45.1% avaient une sonde vésicale.

**Tableau XXV : les dispositifs invasifs chez les malades de la réanimation covid-19.**

	Nombre de malade	pourcentage	Durée
Voie centrale	41	40%	Moyenne : 5.33 Intervalles [1-12]
Ligne artérielle	38	37%	Moyenne : 5.33 intervalle[1-12]
Sonde vésicale	46	45%	Moyenne :5.20 Intervalles [1-12]

## VII. Evolution :

Dans cette cohorte 35.3% (36 malades) avaient une évolution favorable, avec amélioration clinico-biologique (baisse des besoins en oxygène, amélioration de la fonction respiratoire et sur le plan biologique par la baisse des marqueurs inflammatoire et du taux de leucocytes avec une normalisation des taux de lymphocytes dans le sang.)

Dans notre série, nous avons enregistré 67 décès soit un taux de mortalité pour l'ensemble des malades de 65.7%.

## VIII. Analyse statistique :

### 1. comparaison des données démographiques, cliniques et biologiques chez les malades co-infectés et non co-infectés

#### 1.1 comparaison des données démographiques ches les malades co-infectés et non co-infectés

On comparant les résultats des données démographique chez les patients co-infectés et non co-infectés on a constaté que la proportion des patients ayants le diabète comme comorbidité était deux fois plus importante que la proportion des patients non co-infectés, et de façon similaire l'HTA a été retrouvée chez 71% des patients co-infectés versus seulement 29 % des patients non co-infectés.

Ce résultat est statistiquement significatif.

Ainsi la valeur médiane de l'index de comorbidité de charlson chez les patients co-infectés était deux fois plus importante que la valeur médiane de l'index de charlson chez les malades non co-infectés, ce résultat est statistiquement significatif.

**Tableau XXVI-Comparaison des données démographiques  
Chez les malades co-infectés et non co-infectés.**

	Co-infecté (n=7)	Non co-infecté (n=95)	P
Sexe masculin	7 (100%)	82(86%)	0.591
Age	70(65-73)	67 (63-70)	0.285
délai entre l'admission et le début des symptômes	10(7-12)	7(6-10)	0.218
Diabète	4(57%)	32(33%)	0.197
HTA	5(71%)	28(29%)	0.035
BPCO	2(28%)	22(23%)	0.523
Tabagisme	1(14%)	24(25%)	0.451
IRC	1(14%)	4(4%)	0.304
Cardiopathie	1(14%)	18(19%)	0.613
Obésité	2(28%)	25(26%)	0.598
Maladie cérébro-vasculaire	0	2(2%)	0.864
Immunodépression	0	2(2%)	0.867
ATCD d'hospitalisation antérieure	<b>6(85%)</b>	<b>48(50%)</b>	<b>0.077</b>
Index de comorbidité de charlson	<b>2(1-2)</b>	<b>1(0-1)</b>	<b>0.041</b>
Antibiothérapie antérieure	4(57%)	41(43%)	0.379
Traitement antiviral antérieur	6(85%)	52(56%)	0.234
Durée de traitement antibiotique	5(4-7)	4(2-6)	0.057
Durée de traitement antiviral	<b>1.5(1-2)</b>	<b>1(1-2)</b>	<b>0.006</b>
Durée de séjour en réanimation	9(7-11)	8(5-11)	0.511

### 1.2 Comparaison des données cliniques chez les malades co-infectés et non co-infectés

La comparaison des données cliniques chez les malades co-infectés et non co-infectés a objectivé que la fièvre était présente chez 85% des malades co-infectés, et était présente seulement chez 46% des malades non co-infectés, donc ce résultat est statistiquement significatif.

Outre les expectorations étaient présentes chez tous les malades co-infectés, versus 30% des malades non co-infectés, ce résultat est aussi statistiquement significatif.

**Tableau XXVII- comparaison des données cliniques chez les patients Co- infectés et non Co- infectés**

	Co-infecté n=7	Non co-infecté n=95	P
Altération de l'état de conscience	1(14%)	8(8.5%)	0.598
Score de Glasgow	15	15	0.685
Score de SOFA	8(7-9)	9(7-9)	0.381
Score APACHII	19(16-20)	19(19-20)	0.374
Signes de luttés	1(14%)	35(37%)	0.228
FR	35(30-40)	35(31-40)	0.689
Spo2	80(80-88)	80(75-85)	0.315
FC	90(70-110)	86(78-98)	0.642
PAS	150(110-150)	120(120-150)	0.560
PAD	60(60-80)	68(60-70)	0.552
PAM	80(65-85)	72(68-80)	0.671
Fièvre	<b>6(85%)</b>	<b>44(46%)</b>	<b>0.044</b>
Hypothermie	0	7(7%)	0.454
Toux	7(100%)	60(63%)	0.140
Expectorations	<b>7(100%)</b>	<b>29(30%)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Râles ronflants	0	9(9%)	0.394
Râles crépitant	5(71%)	59(62%)	0.622
Augmentation des sécrétions bronchique	0	16(16%)	0.237
Purulence	0	15(15.7%)	0.292
Sepsis	0	13(13.6%)	0.295
Choc septique	0	5(5%)	0.534
Altération des échanges gazeux	1(14%)	10(10.5%)	0.757

### 1.3 Comparaison des données biologiques chez les malades co-infectés et non co-infectés

L'analyse statistiques des données biologiques chez les malades co-infectés et non co-infectés a objectivée que le taux des ALAT et LDH chez les malades co-infectés est plus élevé par rapport aux taux des ALAT et LDH chez les malades non co-infectés. Ces résultats sont statistiquement significatifs

**Tableau XXVIII- comparaison des données biologiques  
Chez les malades con-infectés et non Co infectés.**

	Co-infecté n=7	Non co-infecté n=95	P
Leucocytes	15900(900-19070)	15000(11140-18360)	0.766
Lymphocytes	800(690-990)	750(531-1100)	0.454
Eosinophiles	9(0-10)	10(0-20)	0.152
Plaquettes	207000(142000-335000)	231500(160500-344000)	0.856
Monocytes	510(370-930)	545(350-820)	0.714
CRP	241(236-320)	230(130-217)	0.368
Procalcitonine	0.6(0.3-1.2)	1.19(0.5-3.4)	0.221
Fibrinogène	5.8(3.7--)	4.5(3-5.9)	0.280
D-dimères	2.2(1.3--)	2.2(1.5-4.2)	0.955
TP	88(75-92)	85(77-90)	0.676
TCA	36(31-44)	34(32-40)	0.911
Ferritine	716(626---)	735(424-1210)	0.910
LDH	<b>683(616-820)</b>	<b>498(328-665)</b>	<b>0.096</b>
Urée	7(5-18)	8.8(6.3-12.9)	0.935
Créatinine	112(76-129)	93(75-137)	0.715
Bilirubine totale	8(6-11)	9(6-11)	0.987
Bilirubine conjuguée	5(2-8)	4(3-6)	0.692
ASAT	50(25-101)	37(15-62)	0.325
ALAT	<b>50(28-69)</b>	<b>27(17-46)</b>	<b>0.078</b>
PAL	60(45-76)	80(58-96)	0.112

## **2. comparaison des données démographiques, cliniques et biologiques chez les malades surinfectés et non surinfectés.**

### **2.1 Comparaison des données démographiques chez les malades surinfectés et non surinfectés**

L'analyse statistique des données démographiques des deux groupes a montré que le délai median entre l'apparition des symtomes et l'admission en réanimation, est court chez les malades surinfectés par raport aux malades non surinfectés.

Ainsi la medianne de l'index de comorbidité de charlson chez les malades surinfectés est plus importante par rapport aux malades non surinfectés.

En outre le nombre des malades diabétiques ayant développés une surinfection est plus important par rapport aux malades non surinfectés.

La durée de traitement antibiotique et antiviral antérieure est plus longue chez les malades surinfectés par rapport aux malades non surinfectés.

Donc ces résultats sont statistiquement significatifs

**Tableau XXIX- comparaison des données démographiques  
Chez les malades surinfectés et non surinfectés.**

	Surinfecté (n=35)	Non surinfecté (n=67)	P
<b>Sexe masculin</b>	32 (85%)	59(88%)	0.480
<b>Age</b>	67(63-70)	65(62-69)	0.404
<b>Délai entre le début des symptômes et l'admission en réanimation</b>	<b>7(5-10)</b>	<b>10(7-10)</b>	<b>0.004</b>
<b>Diabète</b>	<b>29(43%)</b>	<b>7(20%)</b>	<b>0.016</b>
<b>HTA</b>	13(37%)	20(29%)	0.228
<b>BPCO</b>	11(31%)	13(19%)	0.133
<b>Tabagisme</b>	10(28%)	15(22%)	0.324
<b>IRC</b>	4(6%)	1(3%)	0.438
<b>Cardiopathie</b>	13(19%)	6(17%)	0.503
<b>Obésité</b>	10(28%)	17(25%)	0.451
<b>Maladie cérébro-vasculaire</b>	2(3%)	0	0.447
<b>Immunodépression</b>	1 (3%)	1 (1%)	0.571
<b>Index de comorbidité de charlson</b>	<b>1(0-1)</b>	<b>0(0-1)</b>	<b>0.078</b>
<b>ATCD d'hospitalisation antérieure</b>	39(58%)	15(42%)	0.103
<b>Antibiothérapie antérieure</b>	30(44%)	15(42%)	0.485
<b>Durée de traitement antibiotique</b>	<b>5(4-7)</b>	<b>4(2-6)</b>	<b>0.002</b>
<b>Traitement antivirale antérieure</b>	41(61%)	17(48%)	0.194
<b>Durée de traitement aniviral</b>	<b>5(4-7)</b>	<b>4(2-6)</b>	<b>&lt;0.001</b>

## 2.2 Comparaison des données cliniques chez les malades surinfectés et non surinfectés

La comparaison des données cliniques chez les malades surinfectés et non surinfectés a objectivé des scores de gravités SOFA et APACHII a l'admission en réanimation sont plus élevés chez les malades surinfectés par rapport aux malades non surinfectés.

Ces résultats sont statistiquement significatifs .

**Tableau XXX- comparaison des données cliniques chez les patients surinfectés et non surinfectés**

	Surinfecté n=35	Non surinfecté n=67	P
Altération de l'état de conscience	7( 10%)	2( 6%)	0.424
Score de Glasgow	15	15	0.441
Score de SOFA	<b>8(7-9)</b>	<b>7(7-8)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Score APACHII	<b>19 (16-20)</b>	<b>17(15-19)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Signes de luttés	16 (46%)	20 (30%)	0.111
FR	35(31-40)	35(30-39)	0.160
Spo2	<b>80(75-85)</b>	<b>80(75-87)</b>	<b>0.013</b>
FC	86(78-98)	85(70-95)	0.213
PAS	120(120-150)	120(110-140)	0.172
PAD	<b>68(60-70)</b>	<b>60(60-70)</b>	<b>0.019</b>
PAM	<b>72(68-80)</b>	<b>70(65-80)</b>	<b>0.066</b>
Fièvre	<b>28(80%)</b>	<b>22(33%)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Hypothermie	2(6%)	5(7%)	0.768
Toux	23(65%)	44(65%)	0.765
Expectorations	<b>17(48%)</b>	<b>19(28%)</b>	<b>0.043</b>
Râles ronflants	5(14%)	4(6%)	0.160
Râles crépitant	<b>28(80%)</b>	<b>36(53%)</b>	<b>0.009</b>
Augmentation des sécrétions bronchique	12(34%)	4(6%)	
Purulence	<b>11(31%)</b>	<b>4(6%)</b>	<b>0.001</b>
Sepsis	<b>10(28%)</b>	<b>3(4%)</b>	<b>0.001</b>
Choc septique	2(6%)	3(4%)	0.784
Altération des échanges gazeux	7(20%)	4(6%)	0.03

### 2.3 Comparaison des données biologiques chez les malades surinfectés et non surinfectés

L'analyse statistique des données biologiques chez les malades surinfectés par rapport aux malades non surinfectés a montré une lymphopénie profonde chez les malades surinfectés par rapport aux malades non surinfectés

Ces résultats sont statistiquement significatifs

**Tableau XXXI-Comparaison des données biologiques  
chez les malades surinfectés et non surinfectés.**

	Surinfectés n=35	Non surinfectés n=67	P
Leucocytes	14680(8760-18600)	15380(11756-18745)	0.290
Lymphocytes	670(530-920)	860(600-1240)	0.055
Eosinophiles	10(0-30)	10(0-20)	0.610
Plaquettes	246000(181000-329750)	207000(150500-345000)	0.529
Monocytes	<b>460(350-590)</b>	<b>720(405-940)</b>	<b>0.020</b>
CRP	248(129-279)	223(137-264)	0.503
Procalcitonine	1.21(0.7-3)	0.9(0.4-3.5)	0.383
Fibrinogène	5.4(4.2-6.4)	4.4(2.6-5.7)	0.133
D-dimères	1.9(1.5-3.2)	2.3(1.5-5.5)	0.358
TP	84(92-75)	85(77-95)	0.930
TCA	34(43-32)	34(31-40)	0.528
Ferritine	751(663-1688)	720(358-1203)	0.281
LDH	566(699-460)	498(313-734)	0.353
Urée	9(6-11)	8.7(6.6-13.7)	0.450
Créatinine	91(73-126)	96(76-143)	0.631
Bilirubine totale	<b>9(8-14)</b>	<b>8(5-11)</b>	<b>0.021</b>
Bilirubine conjuguée	5(3-7)	4(2.5-6.6)	0.217
ASAT	40(22-79)	36(15-56)	0.243
ALAT	28(19-75)	28(17-48)	0.680
PAL	75(68-96)	80(53-91)	0.259
PH	7.4 (7.29-7.45)	7.4(7.39-7.44)	0.237
Pao2	70(61-79)	76(69-83)	0.117
Paco2	42(36-48)	50(34-61)	0.395
HCO3	22(20-25)	21(19-26)	0.758
BE	-2.9(-2- 0.45)	-1.3(-3- 1.2)	0.786

### 3. Pronostique de la surinfection et la co-infection :

L'analyse statistique des taux de mortalités des deux groupes a objectivé que la co-infection microbienne n'a pas influencé le taux de mortalité. (Tableau XXXII)

Alors que le taux de mortalité chez les patients surinfectés était très élevé (88.5%) par rapport aux patients non surinfectés 54 % (tableau XXXIII)

**Tableau XXXII Taux de mortalité et de survie chez les malades Co-infectés et non co-infectés**

	Co-infectés N=7	Non Co infectés N=95	P
Décès	3(43%)	64(67%)	0.228
Survie	4(57%)	31(32%)	

**Tableau XXXIII Taux de mortalité chez les malades surinfectés et non surinfectés**

	Surinfectés N=35	Non surinfectés N=67	P
Décès	31(88.5%)	36(54%)	<0.001
Survie	3(8,5%)	32(48%)	



*DISCUSSION*

## I. Généralités :

### 1. Histoire :

En décembre 2019, Les structures sanitaires de la ville de Wuhan en Chine déclarent des cas de patients présentant une symptomatologie respiratoire d'allure virale. La majorité d'entre eux a déjà visité le marché de fruits de mer de Wuhan quelques semaines avant le début de la symptomatologie, ce marché est considéré donc comme étant la source de l'épidémie. [15]

L'étude des prélèvements respiratoires des patients atteints a permis d'identifier une nouvelle souche de la famille de coronaviridae appelée initialement 2019-nCoV. Ce virus est renommé par l'OMS SARS-CoV-2 en raison de sa proximité du SARS-CoV responsable de l'épidémie de SARS en 2003. La maladie résultante du virus de SARS-CoV-2 est appelée COVID-19. [16]

Le 11 Janvier 2020, la Chine a déclaré le premier cas de décès suite au virus de SARS-CoV-2 dans un tableau de détresse respiratoire aiguë. Des cas de COVID-19 sont, par la suite, rapportés chez des sujets n'ayant jamais fréquenté le marché de Wuhan, mais ayant été en contact avec les patients infectés objectivant une transmission interhumaine. [16]

En fin janvier 2020, la ville de Wuhan est mise en quarantaine et l'OMS déclare que l'épidémie de COVID-19 constitue une urgence sanitaire de portée internationale. [16]

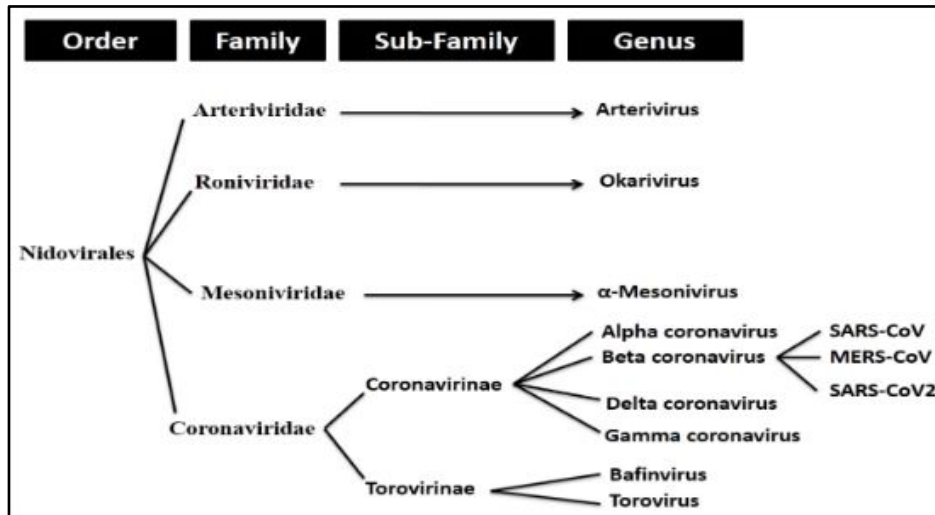
Suite à l'extension rapide du virus de SARS-CoV-2 à travers le monde et l'augmentation de nombre de cas et de décès dans plusieurs pays. L'OMS a annoncé le 11 Mars 2020 que la maladie de COVID-19 est devenue une pandémie mondiale. [1]

## 2. Caractères virologiques :

### 2.1. Classification et taxonomie : [16,17]

- **Ordre :** Nidovirales
- **Famille :** Coronaviridae

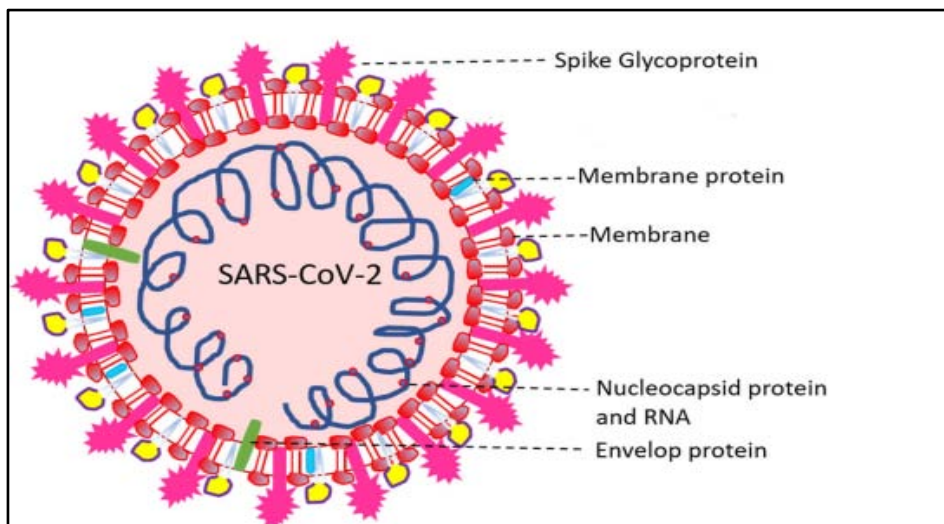
- **Sous-famille** : Orthocoronavirinae
- **Genre** : Betacoronavirus
- **Espèce** : SARS-CoV-2



**Figure (5) : Taxonomie du SARS-CoV-2 [18]**

## 2.2. Structure du virus :

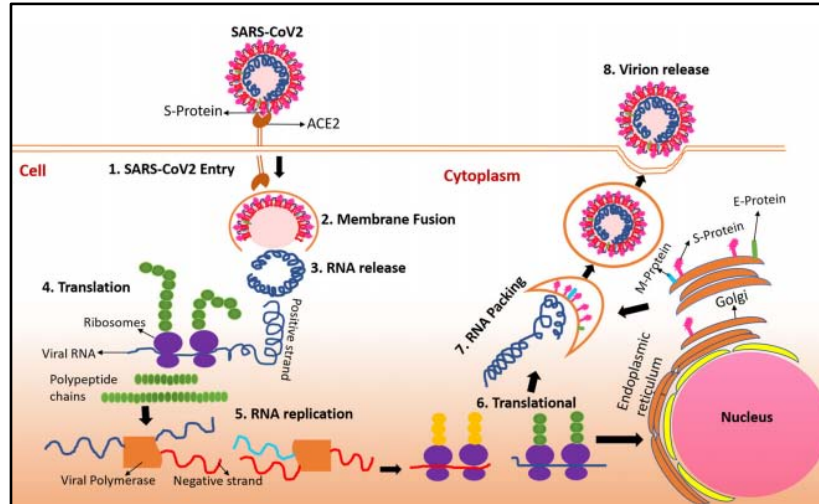
Le virus du SARS-CoV-2 est un virus à ARN enveloppé avec un diamètre de 65 à 125 nm, il possède une capsidie icosaédrique à symétrie cubique. [8,9]



**Figure (6) : Structure du SARS-CoV-2 [19]**

### 2.3. Physiopathologie :

#### a. Cycle infectieux :

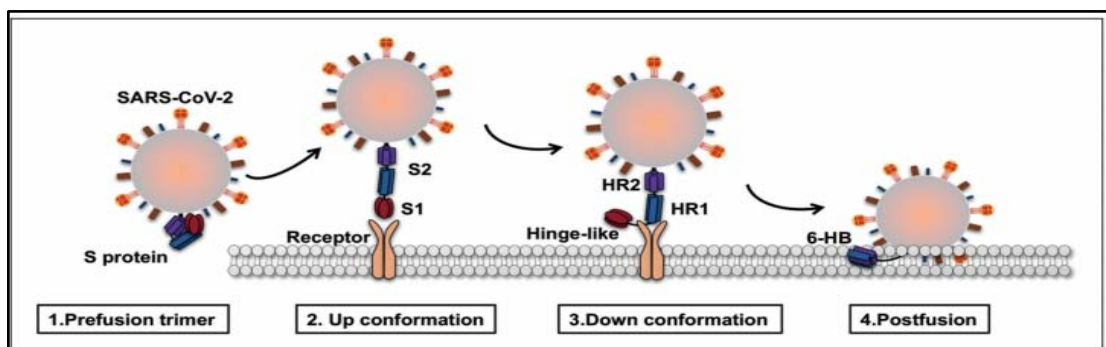


**Figure (7) :** Etapes du cycle infectieux du SARS-CoV-2 [5]

#### a. Attachement et pénétration :

Le SARS-CoV-2 infecte initialement les cellules épithéliales bronchiques ciliées et les pneumocytes type II. Les particules virales se lient à un récepteur membranaire : angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) via la protéine S. [6]

La protéine S se trouve initialement dans une conformation dite « pré-fusion », et va subir par la suite des réarrangements structuraux pour faciliter le processus de fusion de la membrane virale avec celle de la cellule hôte. [7]



**Figure (8) :** Processus d'attachement et de fusion du SARS-CoV-2 aux cellules cibles [8]

L'affinité du SARS-CoV-2 aux récepteurs de l'ACE2 est supérieure 10 à 20 fois à celle du SARS-CoV. [21] Les récepteurs de l'ACE2 sont présents non seulement au tractus respiratoire, mais également au niveau de la muqueuse digestive, les cellules myocardiques, les cellules des tubules proximaux rénaux et l'urothélium vésical, ce qui peut expliquer les manifestations extra-pulmonaires au cours de l'infection au SARS-CoV-2. [22,23]

L'entrée à l'intérieur de la cellule nécessite également une protéase présente sur la membrane de la cellule hôte : la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) qui joue un rôle important dans la transmissibilité du virus. [23]

**b. Décapsidation :**

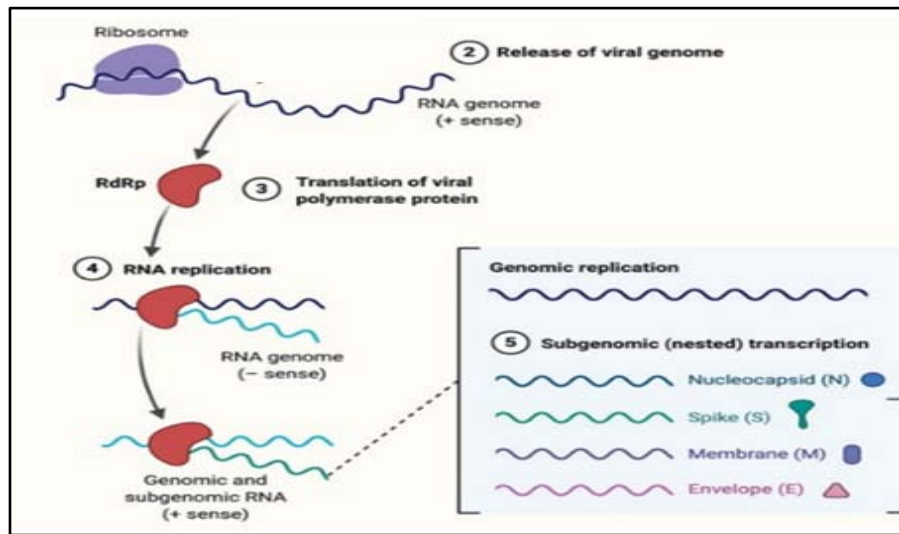
Une fois le SARS-CoV-2 est entré à l'intérieur de la cellule, le génome viral est libéré de sa capsid pour être répliqué et transcrit au niveau du cytoplasme.

**c. Expression et réplication du génome viral :**

Les gènes qui codent pour les protéines non structurales sont les premiers qui seront traduits pour former 2 polyprotéines : pp1a et pp1ab. Ces dernières vont être clivées pour former les 16 protéines non structurales (NSPs). Ces NSP constituent le complexe de réplication-transcription (RTC).

Durant la réplication, le RTC permet la production à partir de l'ARN viral de copies d'ARN à polarité négative, qui vont être utilisés elles même comme modèle pour générer un génome à ARN à polarité positive.

En parallèle, Il y aura la production de l'ARN subgénomique, qui permettra par la suite la traduction des protéines structurales (S, M, N et E) et accessoires. [11]

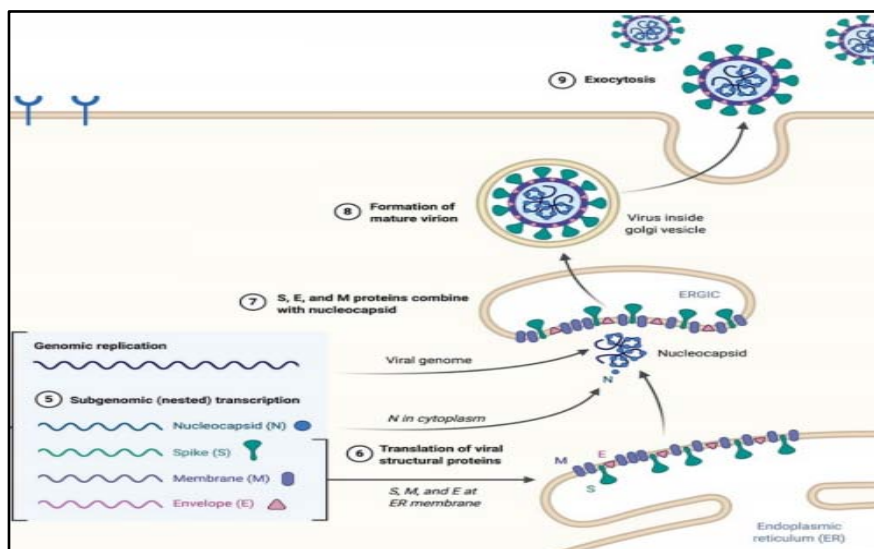


**Figure (9) :** Processus de réplication et de transcription du SARS-CoV-2 [24]

#### d. Maturation, assemblage et libération :

Les protéines structurales et accessoires seront isolées au niveau du réticulum endoplasmique.

L'ARN génomique s'associe à la protéine N pour former la nucléocapside. Les particules virales sont assemblées et excrétées de la cellule via le réticulum endoplasmique rugueux (RER) et dans l'appareil de Golgi par exocytose. [24]



**Figure (10) :** Processus de maturation, d'assemblage et de libération du SARS-CoV-2 [24]

#### **2.4. Réponse immunitaire de l'hôte :**

La réponse immunitaire face au SARS-CoV-2 est très proche de celle du SARS-CoV. Elle se fait par l'intermédiaire des cytokines. [25]

L'entrée du virus à l'intérieur de la cellule hôte va déclencher la réponse immunitaire, qui se fait initialement via l'immunité innée à travers les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) [Macrophages, cellules dendritiques].[26,27] Ces dernières comportent des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) qui permettent la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) qui comprennent les acides nucléiques, fractions glucidiques, glycoprotéines, lipoprotéines ou autres composantes virales.

L'interaction PRR-PAMP induit une cascade de signalisation pour produire les cellules et les molécules effectrices du système immunitaire. [25,26] L'excès de libération des cytokines pro-inflammatoires (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , TGF $\beta$  et les chemokines) par les cellules effectrices du système immunitaire va engendrer une hyper inflammation responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). [27,28]

D'autre part, Les CPA activées par les cytokines, expriment l'antigène du SARS-CoV-2 aux lymphocytes pour reconnaître le virus et le détruire. Les lymphocytes T cytotoxiques (principalement CD8) éliminent les cellules infectées, alors que les lymphocytes T (CD4) stimulent la réponse humorale via les lymphocytes B pour produire des anticorps spécifiques pouvant arrêter la propagation du virus. [18,23,27]

L'infection au SARS2-CoV-2 va produire 2 types d'Immunoglobulines : des IgM spécifiques qui durent 12 semaines, et des IgG d'une durée plus longue. En plus, l'exposition au virus permet la synthèse des cellules mémoires CD4 et CD8 qui peuvent durer jusqu'à 4 ans. [29].

### **3. Physiopathologie de la surinfection /co-infection microbienne en cas de pneumonie Sars cov-2**

L'infection par le SARS2- cov-2 peut endommager les lymphocytes, en particulier les cellules B, les cellules T et les cellules NK, ce qui entraînera l'affaiblissement du système immunitaire pendant la période de la maladie [30].

La diminution des lymphocytes et de la fonction immunitaire de l'hôte pourrait être la principale raison de la co-infection .[31]

En 2007, dans l'étude de la co-infection Bordetella pertussis et SRAS-CoV, les lésions pulmonaires macroscopiques et histopathologiques du groupe co-infecté étaient plus graves, et le groupe co-infecté a considérablement augmenté les expressions et les périodes pour les cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-6 et la MCP-1.[32], indiquant qu'il existe un effet synergique entre B. pertussis et le SRAS-CoV, ce qui peut expliquer en partie la gravité accrue de la pneumonie chez les patients atteints de B. pertussis et de SRAS-CoV.

Chez les patients atteints de COVID-19, le nombre de cytokines pro-inflammatoires associées à de graves lésions pulmonaires, en particulier l'IL-6, a augmenté de manière significative [33].

En outre, la coinfection bactérienne et fongique a été associée à une augmentation de 2,5 fois du risque de décès dans le cas du SRAS-CoV-2 [34].

ce qui indique qu'il existe une certaine interaction entre les bactéries ou les champignons et le SRAS-CoV-2.

Nous envisageons trois scénarios de co-infections bactériennes/SARS-CoV-2 non mutuellement exclusives :

- 1) une "surinfection" secondaire par le sars cov-2 après une infection/colonisation bactérienne .
- 2) une pneumonie combinée virale/bactérienne .
- 3) une "surinfection" secondaire par un agent pathogène après le sars cov-2 (Fig 15).

Les mécanismes sous-jacents de ces scénarios sont fortement contextuels et temporels, impliquant des interactions complexes entre trois entités distinctes (virus, hôte et bactéries). il est clair que la réponse immunitaire au sars cov-2 n'est très probablement pas la même dans le cas d'une pneumonie virale/bactérienne combinée, nous postulons qu'en fin de compte, tout scénario de co-infection aggravera le résultat clinique et la gravité de l'infection COVID-19.

Le sars cov-2 pourrait renforcer la colonisation et la fixation des bactéries aux tissus de l'hôte, et les infections combinées pourraient entraîner une destruction accrue des tissus .

Le dysfonctionnement des voies aériennes, la cytopathologie et la destruction des tissus induite par l'infection par le sars cov-2 ou lors d'une co-infection bactérienne peuvent faciliter la dissémination systémique du virus et/ou des co-pathogènes bactériens, ce qui augmente considérablement le risque d'infections sanguines et de septicémie.

Les infections par les rhinovirus et les virus de la grippe augmentent l'invasion de l'épithélium des voies respiratoires par les agents pathogènes respiratoires [35] .

Bien que les preuves émergentes suggèrent un dysfonctionnement des réponses antivirales et inflammatoires locales et systémiques pendant l'infection par le sars cov-2, la compréhension limitée de la patho-génétique du sars cov-2 et de son effet sur la signalisation immunitaire nous empêche de spéculer davantage [36].

Cependant, les recherches sur Le SRAS-CoV, étroitement lié, a établi que de multiples protéines virales structurelles et non structurelles antagonisent les réponses de l'IFN [37]. Des niveaux réduits d'IFN de type I sont associés à une sensibilité accrue aux infections bactériennes secondaires[38].

On s'attend à ce que le sars cov-2 déploie également de nombreuses protéines, telles que la NSP1, l'ORF6 et l'azote conservés, afin d'atténuer la production et la signalisation de l'IFN. Les co-infections bactériennes peuvent même entraîner un ralentissement de l'activation de la signalisation des défenses de l'hôte, ce qui peut accroître la sensibilité à l'infection par le sars cov-2 .

Par exemple, les agents pathogènes respiratoires, dont *Klebsiella pneumoniae*, limitent l'activation des réponses régies par la NF- $\kappa$ B, qui font également partie du programme antiviral de l'hôte [39].

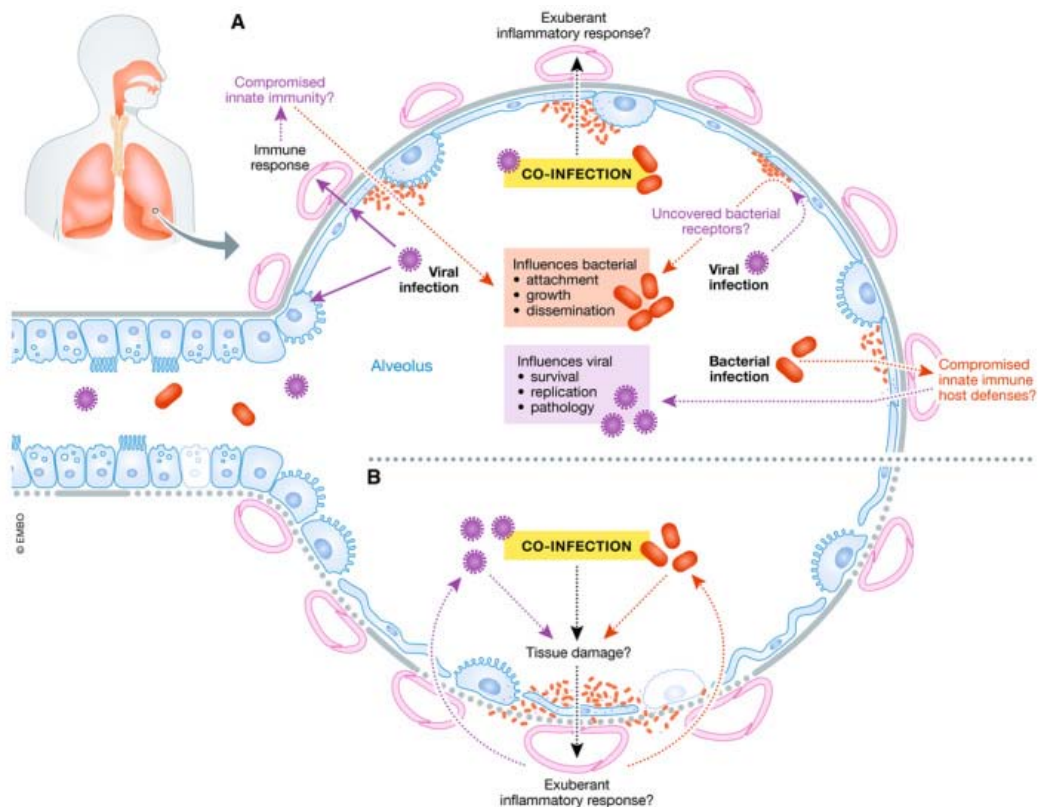
En outre, les IFN de type I et III produits à la suite d'une infection bactérienne peuvent faciliter l'infection par le CoV-2 du SRAS car le récepteur ACE2 utilisé par le virus est un gène stimulé par l'IFN [40] , bien que l'on ignore encore si la régulation de l'ACE2 par l'IFN entraîne une augmentation de l'entrée du virus et de l'infection.

Un autre aspect à considérer est de savoir si l'infection par le sars cov-2 peut perturber l'homéostasie intestinale, favorisant l'infection respiratoire bactérienne.

Il est bien établi que l'axe intestin-poumons joue un rôle important dans le contrôle de la pneumonie bactérienne [41].

Il est intéressant de noter que les symptômes gastro-intestinaux sont relativement fréquents chez les patients atteints de COVID-19 [42], et qu'il a été démontré que le sars cov-2 infecte les entérocytes intestinaux in vitro et provoque une réponse immunitaire [43]

Par conséquent, nous suggérons qu'il est très probable que le microbiote intestinal soit perturbé chez les patients atteints de COVID-19 grave, ce qui affectera au moins l'évolution de la maladie, y compris la prédisposition aux infections bactériennes secondaires du poumon.[44]



**Figure 11 :** L'interaction entre le SRAS-CoV-2, les bactéries et l'hôte dans les co-infections[45]

## II. Données démographique :

### 1. Incidence :

Les coinfections bactériennes et fongiques sont courantes dans les pneumonies virales, en particulier chez les patients gravement malades [46].

Parmi les patients infectés par des virus respiratoires, le nombre de cas de coinfection primaire (pneumonie communautaire) ou de pneumonie liée aux soins se situe entre 11 et 35 % [47].

En 2003, selon une étude de cohorte menée par l'équipe de recherche du professeur Zhong Nanshan, plus de 20 % des patients positifs pour le CoV-SAR ont une coinfection bactérienne et fongique, et les patients coinfectés qui ont subi une opération invasive peuvent représenter 70,6 % [48].

Les patients atteints du SRAS-CoV sont co-infectés par divers agents pathogènes, tandis que les bacilles négatifs et le Candida sont particulièrement les types de bactéries et de champignons les plus courants .[48]

Pour le CoV-2, le phénomène de coinfection bactérienne et fongique existe également.

Une autre étude réalisée en Italie a révélé que parmi les 16654 patients atteints des maladies les plus graves qui sont décédés d'une infection par le CoV-2 du SRAS, 11 % de ces cas ont été signalés comme co-infection par d'autres bactéries et champignons .[49]

Grâce à une étude rétrospective de série de cas dans un seul centre, comprenant 55 cas graves et 166 cas non graves de pneumonie confirmée en laboratoire par le CoV-2, [50] ont constaté que chez 221 patients, le taux de coinfection bactérienne est de 7,7 % et le taux de coinfection fongique de 3,2%.

Dans la même situation que pour les autres pneumonies virales, le taux de coinfection des patients graves est nettement plus élevé que celui des patients normaux [51].

Dans l'étude de Guqin Zhang, les patients gravement atteints ont souffert d'un taux de coinfection bactérienne (25,5%) et fongique (10,9%) nettement plus élevé, tandis que les taux de coinfection bactérienne et fongique des patients qui n'étaient pas gravement atteints sont respectivement de 0,8% et 0,6% .

Une autre étude réalisée en Espagne a révélée que parmi 989 patients , 25 malades soit 2.5% avaient une coinfection ou pneumonie communautaire , et que sur 44 surinfections (ou pneumonie nosocomiale ), 56,8 % sont survenues chez des patients admis aux soins intensifs.[52]

Dans notre étude allant de Mars 2020 à Décembre 2020 ,102 patients ont été hospitalisés au service de réanimation à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech ,dans cette cohorte 34 surinfections microbienne (ou pneumonies liées aux soins ) ont été diagnostiquées soit une incidence de 33.3% .

et seulement 6.9% ( 7 malades) avaient une co-infection ou pneumonie communautaire , ainsi nos résultats sont proche des données de la littérature.

## **2. Age :**

La COVID-19 est une infection qui peut toucher la population à tout âge.

Dans notre série, sur 102 malades, la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 67 ans , avec des extrêmes d'âge allant de 42 ans a 88 ans . L'âge médian était de 65 ans. La tranche d'âge entre 60 ans et 70 ans était la plus représentée, constituant 57.8 % de la population étudiée.

Les résultats des séries de contou et al [44] et de garcia vidal et al [52] sont les plus proches de notre étude concernant l'âge médian, ainsi que les résultats publiés dans l'étude de pria nori et al [53] et zhihua lv et al [54] sont concordent avec notre étude

**Tableau (XVII) : L'âge médian au moment du diagnostic dans les différentes séries**

Série	Taille de l'échantillon	L'âge médian et intervalle
<i>Priya nori et al (USA)</i> [43]	152	62ans [52.5ans-72 ans]
<i>Contou et al (FRANCE)</i> [44]	92	61 ans [55ans -70ans]
<i>Garcia vidal et al (Espagne)</i> [52]	989	61ans [48ans -74ans]
<i>Zhihua lv et al (chine)</i> [54]	84	65.5ans [35ans-90ans]
<b>Notre série (maroc)</b>	102	67ans [42ans -88ans]

### 3. sexe

Chez l'adulte. La COVID-19 touche les deux sexes, avec une légère prédominance masculine.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette inégalité: [16]

- Les sujets de sexe masculin expriment les récepteurs de l'ACE2 plus que les sujets de sexe féminin. [16]
- Réponse immunitaire face aux virus plus développée chez le sexe féminin. [56]

Les résultats de notre étude concordent avec les résultats de la littérature qui montrent une prédominance masculine .

**Tableau (XXXII) : Pourcentage des malades de sexe masculin dans les différentes série.**

Série	Pourcentage du sexe masculin
<i>Zhihua lv et al (chine)</i> [44]	47%
<i>Priya nori et al (USA)</i> [43]	59%
<i>Garcia vidal et al (Espagne)</i> [41]	60.5%
<i>Contou et al (FRANCE)</i> [42]	79%
<b>Notre série (maroc)</b>	87%

### 4. Antécédents pathologiques préexistant

L'analyse des données cliniques et épidémiologiques du COVID-19 des derniers mois suggèrent que les comorbidités spécifiques augmentent le risque d'infection et de survenu des lésions pulmonaires plus graves.

Les comorbidités les plus courantes signalées jusqu'à présent sont l'hypertension, les maladies cardiovasculaires et le diabète [46]

En outre, une forte proportion des patients ayant des comorbidités ont plus de chance de développer des formes pulmonaires graves nécessitant l'hospitalisation en soins intensifs. [57]

#### **4.1. Diabete et covid -19 :**

Les personnes diabétiques ont tendance à contracter des infections dues une altération des capacités des cellules phagocytaires.

En outre, plusieurs autres facteurs augmentent le risque de COVID-19 chez les patients diabétiques. Un taux élevé du niveau des récepteurs ACE-2 s'avère être lié au diabète ,par l'analyse de randomisation mendélienne ; cela pourrait exposer les personnes diabétiques à l'infection par le sars cov-2 [58].

La furine est une protéase membranaire type 1 exprimée a des niveaux élevés chez les patients diabétique [59], Cette protéine convertase est impliquée dans l'entrée du virus à l'intérieur de la cellule de hôte en diminuant la dépendance du sars cov-2 aux protéases humaines .

La protéine du pic (S) du SRAS-CoV-2 qui se fixe aux récepteurs ACE-2 est activée par l'énorme niveaux de furine. Cette préactivation de la protéine S permet l'entrée du virus dans la cellule et s'échappe du système immunitaire humain [60].

On outre la fonction altérée des cellules T et les niveaux élevés d'interleukine-6 (IL-6) jouent également un rôle décisif dans le développement de La maladie COVID-19 chez les diabétique [61].

Nouvelles données sur la COVID-19 suggère que 11 à 58% de tous les patients COVID-19 sont diabétiques, et un taux de mortalité de 8 % été signalé chez les patients diabétiques [62,63]

Le risque d'admission en USI chez les personnes COVID-19 ayant la comorbidité diabétique est 14,2 % plus élevée que celle des personnes sans diabète

Dans notre série 35.3% des patients admis en réanimation avaient le diabète . dont 57% des malades co-infectés étaient diabétique et 20% des malades surinfectés avaient le diabète comme comorbidité cela rejoint les résultats de la littérature .

#### **4.2. Hypertension et COVID-19**

Une pression artérielle non contrôlée est associée à l'infection par le COVID-19 et également à un taux de létalité élevé (CFR).

En Chine, 23% des cas de COVID-19 hypertendus ont été signalés avec un taux de létalité de 6 %, et ce chiffre est en constante augmentation en raison de l'inquiétude liée à la pandémie [64]

Chez les patients souffrant d'hypertension, les inhibiteurs de l'ECA-2 et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA) sont fréquemment utilisés pour le but du traitement.

Ces inhibiteurs, lorsqu'ils sont utilisés en grande quantité, régulent à la hausse l'expression du récepteur de l'ECA-2, entraînant ainsi une susceptibilité accrue à l'infection par le SRAS-CoV-2 [65] L'augmentation de d'expression des cellules réceptrices dans les poumons rend l'infection plus vulnérable, et les risques de lésions pulmonaires graves et les chances accrues d'insuffisance respiratoire.

D'autre part, des études expérimentales suggèrent que l'ACE-2 est un puissant agent anti-inflammatoire et protège contre les lésions pulmonaires, des lésions rénales et du syndrome de détresse respiratoire, qui sont les complications sévères courantes dans le COVID-19.

L'utilisation d'ECA et d'ARA renforce l'ECA 2, ce qui réduit l'action inflammatoire de l'angiotensine II [66].

Il n'est pas clair si l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA ou d'ARA est nuisible ou bénéfique, mais il est recommandé d'utiliser ces molécules pour maintenir une pression artérielle normale.

Le contrôle de la pression artérielle doivent rester une considération essentielle chez les patients COVID-19 pour réduire la charge de la maladie.

Dans notre cohorte 37% des malades suinféctés avaient l'HTA , et 71% des maldes co-inféctés avaient aussi l'HTA comme comorbidité , cela suggère que les patients avec une HTA ont plus de chance de développer des formes grave en cas d'une infection par le covid-19.

#### **4.3. la Maladie cardiovasculaire et Covid-19 :**

Les Maladies cardiovasculaires avaient une forte relation avec le SRAS (8 %) et le MERS (30 %) [50,67]

De même, une prévalence accrue de MCV a été observée chez les patients COVID-19, notamment chez les patients présentant des signes et des symptômes graves.

Une étude menée à Wuhan a noté que 6,8 % des malades décédés par le covid-19 avaient une MCV .

tandis qu'une autre recherche a observé que 17 % des non-survivants de la COVID-19 présentaient aussi des MCV [68,69].

Bien que le mécanisme à l'origine de l'association entre les MCV et la COVID-19 ne soit pas précis, qu'il s'agisse d'une relation directe ou indirecte, la plupart de ces patients atteints de COVID-19 présentaient un système immunitaire compromis qui est commun chez les patients atteints de MCV [70].

Le risque élevé de COVID-19 chez les patients atteints de MCV préexistantes pourrait être dû à la présence de récepteurs de l'ECA-2, sur les cellules du muscle cardiaque, ce qui suggère l'implication potentielle du système cardio-vasculaire dans les maladies cardiovasculaires, cardiovasculaire dans l'infection par le SRAS-CoV2.

Les patients atteints de MCV ont un risque plus élevé de développer un syndrome coronarien aigu lors d'infections aiguës. Ce syndrome accroît la demande myocardique, ce qui conduit finalement à une lésion ou un infarctus du myocarde. ou un infarctus. De plus, un taux accru de cytokines inflammatoires dans les cas de COVID-19 provoque l'athérosclérose, l'activation procoagulante et l'instabilité hémodynamique, conduisant à l'ischémie et à la et à la thrombose [71]

Les comorbidités cardiovasculaires sont fréquentes chez les patients atteints de COVID-19, qui nécessitent des soins immédiats pour réduire la morbidité et la mortalité.

Dans notre étude 17% des malades surinfectés avaient une maladie cardiovasculaire sous-jacente et 14% des malades co-infectés avaient aussi une maladie cardiovasculaire.

#### **4.4. Maladies rénales et COVID-19**

Le SRAS-CoV-2 affecte les reins par des lésions cellulaires directes ou par une septicémie, entraînant une tempête de cytokines.

Récemment, à Guangzhou, en Chine des scientifiques ont réussi à isoler le SRAS-CoV-2 à partir de l'échantillon d'urine d'un patient infecté , ce qui suggère que les reins sont également une cible potentielle du SRAS-CoV-2 [72]

Des Lésion rénale aiguë ont été observée dans 3 à 9 % des cas de COVID-19, alors qu'elle a été signalée chez des patients atteints de SRAS (5 %) et de MERS (15 %) avec des lésions rénales aiguës avec un taux de mortalité de 60 à 90 % ,[72,73].

On outre l'infection par le covid-19 augment le risque d'insuffisance rénale aiguë.

des études récentes suggèrent que 26,7% des patients atteints par le covid -19 développent une hématurie, 34% une albuminurie, 63% une protéinurie [74,75].

Les patients souffrant de maladies rénales sont plus susceptibles de développer une infection par COVID-19 en raison d'une augmentation de l'expression de l'ACE-2.

#### **4.5. Obésité et COVID-19**

L'obésité (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) est liée à une hypoxémie par une altération de la fonction ventilatoire.

De plus, d'autres éléments caractéristiques d'une inflammation de bas grade due à l'obésité peuvent apparaître, comme les sécrétions anormales de cytokines, d'adipokines et d'interféron qui ont pour conséquence une réponse immunitaire compromise [63].

De manière surprenante, l'obésité n'était pas un facteur de risque pour le COVID-19 dans les premiers rapports provenant de Chine, Italie et des États-Unis [62,76,77].

Néanmoins, le nombre élevé de cas de COVID-19 observé dans les régions d'Europe et d'Amérique du Nord [78] où l'obésité est la plus répandue, est un facteur de risque.

**Tableau(XXXII) : Les comorbidités chez les malades co-inféctés et sur inféctés  
selon les différentes séries de la littérature**

Notre série	Nombre de malades n=102	Co-inféctés n=7		Surinféctés n=35	
	Valeurs	Valeurs	P	Valeurs	P
HTA	33(35.3 %)	5(71%)	0.035	13(37%)	0.228
Diabète	36(35.3%)	4(57%)	0.197	7(20%)	0.016
Maladie cardiovasculaire	18(17.6%)	1(14%)	0.613	6(17%)	0.503
BPCO	24(23.5%)	2(28%)	0.523	11(31%)	0.133
IRC	5(4.9%)	1(14%)	0.304	1(3%)	0.438
Série de Garcia vidal et al	Nombre de maldes n=917	Co-inféctés n=31		Surinféctés n=43	
	Valeurs	Valeurs	P	Valeurs	P
HTA	167(18.2%)	7(22.6%)	0.537	7(16.3%)	0.748
Diabète	89(9.7%)	7(22.6%)	0.019	7(16.3%)	0.163
Maladie cardiovasculaire	122(13.3%)	9(29%)	0.013	7(16.3%)	0.576
BPCO	95(10.4%)	6(19.4%)	0.110	7(16.3%)	0.218
IRC	47(5.1%)	8(25.8%)	<0.001	6(14%)	0.013
Série de louis kreitmann et al [79]	Nombre de maldes n=47	Co-inféctés n=13		Surinféctés	
	Valeurs	Valeurs	P	Valeurs	P
HTA	18 (52.9)	7 (53.8)	1	-	-
Diabète	8 (23.5)	4 (30.8)	0.713	-	-
Maladie cardiovasculaire	-	-		-	-
BPCO	2 (5.9)	1 (7.7)	1	-	-
IRC	-	-	-	-	-

une étude réalisé au niveau d'une unité de soins intensif en France a objectivé que 64% des malades avaient une HTA , une obésité morbide chez 41% , une atteinte pulmonaire chronique chez 20% , une cardiopathie sous-jacente chez 10% un diabète type 2 chez 38% , maladie cérébraux -vasculaire chez 9%, et une insuffisance rénale chronique chez 8% des malades .[44]

## **5. avant l'admission en réanimation :**

Dans la série de damien contou[49] et al réalisés sur une population de 92 malades, Le délai médian entre l'hospitalisation et l'admission en USI était de 1 [0-4] jour et 30 (33%) des 92 patients ont été hospitalisés dans les services pendant 48 heures ou plus avant leur admission en USI .

Ainsi Trente-neuf des 92 patients (42 %) ont reçu une antibiothérapie avant (> 12 h) l'admission en USI , principalement du céfotaxime (n = 14/39, 36 %), une association amoxicilline/clavulanate (n = 13/39, 33 %), de l'amoxicilline (n = 6/39, 15 %), une association pipéracilline/tazobactam (n = 1/39, 3 %) ou d'autres antibiothérapies .

Une autre étude réalisée au CHU de Lyon par Louis Kreitmann et[84] al portée sur 47 patients [84] suggère que la durée moyenne entre le début des symptômes et l'admission en réanimation était de 7 jours (3-8) et que 22 malades (64.7) avaient une prise d'antibiotique avant l'admission en réanimation.

dans notre cohorte Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et l'admission en réanimation Covid19 était de  $8.5 \pm 3.6$  jours.

Parmi les patients de notre étude 50.5% avaient un ATCD d'hospitalisation récent avant l'admission en réanimation.

Parmi les patients de notre cohorte 44.1 % (45 malades) avaient reçu une antibiothérapie, principalement du ceftriaxone( 64.4% ), suivie par l'amoxicilline -acide clavulanique.

Ces résultats concordent avec les données de la littérature .

### III. Profil clinique :

#### 1. Motif d'admission

Le motif d'admission en réanimation était dans la majorité des cas une aggravation de la symptomatologie respiratoire d'où la nécessité d'une prise en charge adéquate dans une unité de soins intensive.

Une étude réalisée en Espagne par C. Ferrando et al [85], a objectivée que la détresse respiratoire aiguë représente 71% de la symptomatologie clinique a l'admission.

Dans notre série le motif d'admission était la détresse respiratoire aiguë chez 90% des malades.

#### 2. Score de gravité

Dans la série de damien contou [49]et al réalisée sur 92 malades le score de SOFA chez les malades admis en réanimation durant les 24 premiers heurs était en moyenne de 4 (3-7).

Ainsi l'étude de kreitman et al [82]réalisée sur 47 malades a objectivée une moyenne de score de SOFA de 6(3-8) .

Une autre étude réalisée en Espagne sur une cohorte de 663 patients a objectivée une moyenne de score de SOFA de 5(3-5) , avec un score APACHII a 12(9-17) [85]

Dans notre cohorte Le score SOFA, calculé durant les 24 premières heures, était en moyenne de  $8 \pm 1$ , avec une valeur maximale de 10. Pour les patients du Groupe avec un score APACHII en moyenne de  $18 \pm 0.9$  (14-23).

**Tableau (XXXIII) : les scores de gravités SOFA et APACHII dans notre série et les séries de la littérature**

Série	Score de SOFA	Score APACHII
Damien contou et al [48] (France)	4(3-7)	-
kreitman et al [82]	6(3-8)	-
<i>Ferrando et al</i> [83]	5(3-5)	12(9-17)
Xiaobo Yang et al [86]	6(4-8)	18(16-20)
Jiqian Xu et al [87]	6(5-7)	15(13-17)
<b>Notre série</b>	8(5-10)	18(14-23)

### 3. La symptomatologie clinique

Une étude réalisée en Espagne par ferrando et al sur une population de 663, a objectivée une fréquence respiratoire a 25(20-30) , avec une Spo2 91(86-94), une fréquence cardiaque a 83(72-96) , et une PAM a 86( 78-96). [85]

Dans notre cohorte la polypnée est un signe fréquent avec une fréquence respiratoire moyenne de  $35 \pm 5.3$  cycles/min associés a des signes de luttés dans 37.3% des cas , aussi la saturation pulsée en oxygène était de  $79\% \pm 8$  ,sous 15litres/min d'oxygène , ce qui traduit l'état d'hypoxie .Ainsi une PAM moyenne de  $73.3 \pm 9.6$  (45-95).

## IV. Profil paraclinique :

La co-inféction ou surinfection microbienne peut être associée à certaines anomalies biologiques.

### 1. Hémogramme:

Les anomalies biologique les plus observées dans notre série étaient l'hyperleucocytose chez 98% des malades et la lymphopénie chez 95 %.

Une étude réalisée en chine par Grasselli et al sur une cohorte de 197 malades a objectivée aussi la présence d'une lymphopénie chez 34.5% et une hyperleucocytose chez 23.4% des patients admis en[81]

Une autre étude de chaolin huang et al sur une cohorte de 41 patients [88] a objectivée que la numération sanguine des patients à l'admission a montré une leucopénie (nombre de globules blancs inférieur à  $4 \times 10^9/L$ ) chez [25%] des 40 patients

et une lymphopénie (nombre de lymphocytes  $<1-0 \times 10^9/L$ ) chez 26 [63%] des patients.

Dans la série de garcia vidal et al une lymphopénie a été objectivée aussi chez les malades co-inféctés et surinféctés [57].

## **2. Les marqueurs inflammatoires (PCT, CRP, Ferritine)**

les marqueurs d'inflammation peuvent apparaître élevés chez les personnes infectées, y compris celles infectées par le SRAS-CoV-2 [89]Des travaux antérieurs suggèrent que l'ampleur de l'élévation de la numération leucocytaire, de la CRP et de la PCT pouvait être liée à la gravité de la COVID19 qui en résulte [55,73] .

Ainsi La Commission nationale de la santé de la République populaire de Chine a inclus des facteurs inflammatoires élevés tels que ferritine et la CRP comme des indicateurs potentiels d'alerte précoce de la gravité d'atteinte par le covid -19 [90].

Dans notre série La CRP était élevée chez 100% des malades .

La procalcitonine a été réalisée seulement chez 46 malades soit : 45.9% de la population étudiée.

43.48% de la population étudiée avaient un taux élevé de la procalcitonine.

Cette augmentation des marqueurs inflammatoire peut être due au nombre réduit de notre échantillon.

### 3. Bilan hépatique

L'analyse du bilan hépatique chez les patients atteints d' une infection covid-19 a montré une perturbation de la fonction hépatique presque chez la moitié de la population étudiée .

Une méta-analyse de 11 études évaluant les paramètres biologique hépatiques de 2 541 patients infectés par le sars cov-2 a donné les résultats suivants :

- ✓ une élévation des taux d'AST et/ou d'ALT (25 %), augmentation de la
- ✓ LDH (20 %), et bilirubine élevée (3 %) [91].
- ✓ Ce qui peut indiquer une atteinte hépatique limitée, directement liée au virus, en raison de la surexpression de l'ACE2 sur les cholangiocytes.
- ✓ La plus grande étude publiée à ce jour, qui comprenait 5700 patients, a révélé que les taux d'AST et d'ALT étaient tous deux élevés chez (58,4 % et 39,0 % des patients, respectivement) [92].
- ✓ la GGT était élevée plus de 3 fois la normal chez 41 % des patients [93] et dans une autre étude, la GGT était élevée dans les cas graves sars cov-2 [94] .
- ✓ En outre, l'infection par le COVID19 n'était pas systématiquement associée à une altération de la fonction hépatique [55]Seuls de rares cas d'insuffisance hépatique aiguë ont été signalés chez les patients infectés [95].

Dans notre étude Le dosage des transaminases hépatiques : aspartame aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) a été réalisé chez 87 patients (85.30% de notre population).

Le taux d'ASAT était élevé chez 35.64% des patients, alors que le taux d'ALAT était élevé chez 16.1% des patients.

Le taux de la PAL était élevé chez 8 malades (14.5%)

Le taux de la bilirubine totale était élevé chez 9.88% alors que le taux de la bilirubine conjuguée était élevé chez 34.57% des malades de notre série.

Ces données concordent avec celle de la littérature.

#### **4. la fonction rénale :**

Dans une série de cas portant sur 116 patients chinois non gravement malades de Wuhan, Wang L. et al. ont constaté que seuls 12 (10,8 %) avaient une légère augmentation de la créatinine sérique ou de l'azote uréique dans les 48 premières heures de l'hospitalisation [96].

Cependant, cette constatation a été remise en question par les résultats les plus récents. L'insuffisance rénale aiguë pendant le séjour à l'hôpital est signalée avec une incidence moyenne de 11 % (8-17 %), avec des fourchettes plus élevées chez les patients gravement malades 23% (14-35%)

En effet, l'incidence réelle de l'insuffisance rénale aiguë, en particulier en soins intensifs, reste incertaine et peut avoir été sous-estimée en raison de la conception rétrospective des études et de l'absence de définition opérationnelle claire de l'IRA.

Il convient de noter que, bien que plusieurs études ont utilisé la définition de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [62,97,98] , aucune d'entre elles n'a signalé les stades d'IRA.

dans une cohorte de Paul Gabarre et al [99] de 99 patients atteints d'une infection grave par le SRAS-CoV-2, 42 (42,9 %) des malades ont développé une IRA et parmi eux 32 (74,4 %) une IRA sévère (stade III du KDIGO).

Dans notre série presque deux tiers des malades avaient une fonction rénale perturbée à l'admission en réanimation avec une urée augmentée chez 65 % et une créatinine sanguine élevée chez 67% des malades .

#### **5. marqueurs de la coagulation :**

La perturbation du bilan de coagulation est associée aux formes graves, et est généralement prédictive de la mortalité. Les anomalies de la coagulation qui peuvent se voir sont : la diminution du taux de prothrombine (TP), l'augmentation des D-Dimères et l'hyperfibrinogénémié.[7,100] .

Dans notre série 10.5 % des patients avaient un taux de prothrombine bas ,un TCA allongé chez 11% des malades, des D-dimères élevés chez 91% , et une hyperfibrinogénémie chez 67% des malades .

**Tableau (XXXIV) : Profil biologique des patients des différentes séries de la littérature**

Série Bilan	Notre série (Maroc)	Santus et al (Italie) [101]	Contou et al (France) [49]	[97]	Louis kreitmann et al (France) [84]	Nori et al (USA) [58]	Suleyman et al (USA) [102]
GB (/mm3)	15,9 (9-19)	6.7 (5.1-9.4)	9.0 (6.8-12.2)	9,3 (2,8-16,9)	11.4 (6.11-16.01)	15.7(11-24.)	6.2(4.5-7.8)
LYM (/mm3)	0,8 (0,7-0,9)	0.98 (0.67-1.33)	0.8 (0.6-1.1)	0,8 (0,2-2,3)	0.8 (0.5-1.1)	-	0.8 (0.6-1.0)
PNN (/mm3)		5.1 (3.3-8.1)	-		-	-	
CRP (mg/L)	241(236-320)	153 (86-219)	175 [131-232]		159 (75-260)	31.2 (20.9-41.8)	
PCT (ng/L)	0,6(0.3-1.2)	-	0.9 [0.3-2.2]		0.72 (0.49-1.55)	1.9 0.4-10.9	31 (22.0)
ASAT (UI/L)	50(25-101)	-	-	273 (14-4432)	-	-	44 (30-67)
ALAT (UI/L)	50(28-69)	-	-	108 (11-1414)	-	-	
LDH (UI/L)	683(616-820)	-	-	-	-	-	735 (347-1330)
Urée (g/L)	7(5-18)	-	-	-	-	-	
Créatinine (mg/L)	12 (8.5-14.5)	9.1 (8-13)	-	14,5 (1-45)	-	-	13,2 (9,8-19,2)
TP (%)	88(75-92)	-	-	-	-	-	
Fibrinogène (g/l)	4.5(3-5.9)	-	7.7 [6.1-8.8]	-	-	-	
D-Dimères µg/L	2.2(1.5-4.2)	1,40 (1-3,4)	-	-	-	-	1.43 (0.81-3.22)
Ferritine µg/L	735(424-1210)	1271 (499-2653)	-	-	-	-	

## V. La co-inféction et surinféction microbienne

## **1. Définition :**

La co-inféction est définie par positivité des examens microbiologiques lors des premiers 48 heures d'admission en réanimation et au-delà comme surinfection , En cas de surinfections, il s'agissait de pneumonies associées aux soins (nosocomiales), et dans ce cas deux entités étaient distinguées : les pneumonies acquises à l'hôpital, chez les patients non intubés et les pneumonies acquises sous ventilation mécanique [103].

## **2. Résultats microbiologiques**

### **2.1. Co-inféction microbienne**

Dans ce chapitre on va aborder la co-infection communautaire, Cependant, la plupart des études incluses ne distinguaient pas le contexte dans lequel l'échantillonnage a été effectué (soins intensifs ou non).

De plus, il n'est pas clair si les infections bactériennes rapportées dans ces études étaient communautaires ou nosocomiales (pneumonie acquise à l'hôpital ou associée au ventilateur)[9]

Dans notre étude 6.9% ( 7 malades) avaient une co-inféction ou pneumonie communautaire tous sont d'origine bactérienne, les germes incriminés dans cette co-inféction étaient : trois co-inféctions à *Acinetobacter baumannii* , deux à *klebsiella pneumoniae* , une co-inféction à *staphylococcus aureus* et une à *staphylococcus méti R* .

Une étude réalisée en Espagne sur une cohorte de 989 patients a montré que 31 patients avaient une co-inféction bactérienne (3.1%) des patients

les germes les plus fréquents sont : *S. pneumoniae* , *Moraxella catarrhalis* et *Haemophilus influenzae* ainsi que Deux patients ont eu des infections causées par *S. aureus* résistant à la méthicilline.[57]

Dans cette série Une co-infection par un virus communautaire a été détectée dans sept cas.

Les virus incriminés dans cette co-inféction sont : le virus de l'influenza A, le virus de l'influenza B, et le virus respiratoire syncytial.

Une autre études menée en France par contou et al [49] avait rapporté un taux de 28% de co-infection bactérienne principalement due à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Enterobacteriaceae*.

Le taux de 28 % et le spectre bactérien observés dans cette cohorte sont proches de ceux rapportés chez les patients en état critique atteints de grippe saisonnière sévère [104,105] ou de grippe H1N1 [106,107]

Il convient de noter que *Pseudomonas aeruginosa* a été isolé chez deux patients et *Acinetobacter baumannii* chez un patient, alors qu'aucun d'entre eux ne présentait de facteurs de risque tels qu'une immunosuppression, une corticothérapie à long terme, une maladie respiratoire chronique ou une hospitalisation récente avec administration d'une antibiothérapie parentérale [108] .

Aucune co-infection virale n'a été détectée dans cette (contou et al ) cohorte, en particulier aucun virus influenza malgré le dépistage de 75% des patients inclus dans cette étude et la période saisonnière active.

Ces résultats sont en contradiction avec ceux de Kim et al. qui ont rapporté un taux de 21% (n = 24/116) de co-infections virales avec un pathogène respiratoire non-SARS-CoV-2, principalement des rhinovirus/entérovirus, le virus respiratoire syncytial et des *Coronaviridae* non-SARS-CoV-2.

Néanmoins,les résultats de contaou et al combinés à ceux de Kim et al. qui n'ont rapporté qu'un seul patient positif pour le virus de la grippe sur 116 patients testés, découragent la prescription systématique d'un traitement antiviral empirique avec des inhibiteurs de la neuraminidase chez les patients gravement malades avec une pneumonie SRAS-CoV-2 confirmée

**Tableau XXXV : comparaison des résultats bactériologique de la co-infection de notre série  
Et les séries de la littérature.**

Séries	Résultats bactériologique	Nombre
Garcia vidal et al [57] (Espagne) N=989	Streptococcus pneumonia	12
	Staphylococcus aureus	6
	Haemophilus influenzae	2
	Moraxella catarrhalis	1
	Pseudomonas aeruginosa	2
Série de damian contou et al (France ) N=92	Staphylococcus aureus	6
	Heamophilus influenzae	6
	Streptococcus pneumoniae	5
	E.coli	2
	Klebsiella pneumonia	2
	Enterobacer cloacea	1
	Acinetobacter baumanii	1
	Pseudomonas aeruginosa	1
Notre série (maroc ) N=102	Acinéto <b>b</b> acter baumanii	3
	Klebsiella pneumoniae	2
	Staphylococcus aureus	1
	Staphylococcus méti R	1

## **2.2. surinfection microbienne**

La fréquence des surinfections acquises à l'hôpital est restée faible même si de nombreux patients suivaient un traitement entraînant une immunosuppression sévère.

Certains facteurs peuvent fournir une explication à cette observation, notamment l'utilisation empirique d'antibiotiques, les mesures d'isolement ou l'activation des macrophages de l'hôte.

En outre, l'absence de tests microbiologiques supplémentaires après la détection du SRAS-CoV-2 peut également contribué.

Les surinfections ont été principalement liées à l'admission dans les unités de soins intensifs, en particulier à l'utilisation de la ventilation mécanique et des cathéters.

L'épidémiologie attendue est étroitement liée à la flore hospitalière prédominante.

Dans notre étude 34 % des malades avaient une surinfection documenté par un prélèvement bactériologique, dont 8% avaient une pneumonie liée aux soins, le germe le plus isolé était acinetobacter baumanii , suivie par klebsiella pneumonia .

Et 26% des malades avaient une pneumonie acquise sous ventilation, les germes les plus incriminés sont : acinetobacter baumannii , le pseudomonas aeruginosa .

On note aussi dans notre cohorte trois surinfections fongiques, deux étaient à aspergillus ( ces deux malades étaient sous ventilation mécanique ) et une fongémie a cryptococcose .

L'aspergillose compliquant la COVID-19 était cliniquement assez différente et pas aussi fréquente que celle observée chez les patients atteints de la grippe[9,113]

Chez les patients atteints de COVID-19, l'aspergillose se manifestait généralement par une trachéobronchite, notamment en association avec les patients présentant une maladie pulmonaire antérieure, une ventilation mécanique prolongée et une dose élevée d'immunosuppresseurs.

Nous pensons que ce fait peut également être partiellement lié aux différents dysfonctionnements immunologiques dans les infections par le virus de la grippe et le COVID-19 [114,115].

Les macrophages sont la cellule hôte clé dans la lutte contre les espèces d'Aspergillus en raison de leur participation à la reconnaissance des spores d'Aspergillus [115].

Les patients admis avec COVID-19 présentaient également des surinfections à Candida spp.

Principalement liées à la nutrition parentérale et aux cathéters urinaires.

Des cas anecdotiques de surinfections lors d'infections par le SRAS-CoV-2 et d'autres Infections virales ont déjà été signalés [116]

Dans l'étude de ihsan charifipour et al [117], axée sur l'infection secondaire des voies respiratoires inférieures des patientsa montré que l'acinetobacter baumannii était l'organisme le plus isolé au cours des surinféctions , suivi de S. aureus.

Ces dernières années, les souches émergentes de ces deux espèces qui ont acquis des caractéristiques génétiques supplémentaires se sont révélées être couramment associées à l'hypervirulence et résistantes à de nombreux types d'antibiotiques [44,118]

ces souches ont été associées à d'autres bactéries, notamment Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp, Serratia marcescens et Citrobacter freundii, qui avaient été précédemment isolées dans les salles de soins intensifs et chez les patients non COVID-19 admis dans des unités de soins intensifs.

En outre, *A. baumannii* et *S. aureus* figuraient parmi les bactéries les plus isolées chez les patients des unités de soins intensifs non COVID- 19 en Iran et dans d'autres pays [13]

Dans une étude de 2019 menée à Téhéran, en Iran, *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter* présentaient les taux d'incidence les plus élevés dans les USI [117]

Dans une étude de 2018, *A. baumannii* et *Klebsiella spp* étaient les organismes les plus fréquemment isolés à Mysuru, en Inde [119]

En 2014, les souches les plus courantes acquises en USI étaient *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* et *Klebsiella pneumoniae* à Shanghai, en Chine [120]

Une autre étude de Garcia Vidal et al sur une cohorte de 989 [57] a mis en évidence un total de 51 surinfections (surinfection sur prélèvement respiratoire et ou hémoculture) acquises à l'hôpital chez 43 patients.

Parmi celles-ci, 44 étaient bactériennes et ont été diagnostiquées chez 38 patients (3,8 %).

Le délai moyen entre l'admission à l'hôpital et le diagnostic de la surinfection était de 10,6 (6,6) jours

Sur ces 44 surinfections, 25 (56,8 %) sont survenues chez des patients admis en soins intensifs.

Les micro-organismes les plus fréquemment isolés étaient *P. aeruginosa* (n = 8),

*E. coli* (n = 6), *Klebsiella spp.* (n = 5) et *S. aureus* (n = 5).

Sept (0,7 %) des 989 patients présentaient des surinfections fongiques nosocomiales ; trois cas étaient causés par *Aspergillus fumigatus* et quatre par *Candida albicans*.

**Tableau XXXVI : les résultats microbiologique de la surinfection, comparaison avec les données de la littérature.**

Séries	Germes de la Pneumonie lié aux soins	Nombre %	Les germes de la Pneumonie acquise sous ventilation	Nombre %
Garcia vidal et al [57]	Staphylococcus aureus	4(36.4)	Staphylococcus aureus	1(25)
	Pseudomonas aeruginosa	3(27)	Pseudomonas aeruginosa	1(25)
	Stenotrophomonas maltophilia	2(18)	s.maltophilia	1(25)
	Klebsiella pneumoniae	1(9)	k.pneumoniae	1(25)
	Serratia marcescens	1(9)	-	-
Nori et al [58]	S aureus	(30)	-	-
	S . epidermidis	(12)	-	-
	Streptococcus spp	(10)	-	-
	E .coli	(7)	-	-
	Pseudomonas	(6)	-	-
	Candida spp	(5)	-	-
	Klebsiella	(3)	-	-
Shariffipour et al [117]	Acinetobacter baumannii	17(90)	-	-
	Staphylococcus aureus	2(10)	-	--
Notre série	Acinétobacter baumannii	5(62%)	Acinetobacter baumannii	8(31%)
	Klebsiella pneumoniae	5(62%)	Pseudomonas aeruginosa	5(19%)
	Staphylococcus hémolyticus	2(25%)	Staphylococcus a coagulas négative	3(11,5%)
	Staphylococcus métiS	2(25%)	Aspergillus	2(8%)
	Staphylococcus métiR	1(12,5%)	Enterococcus sp	2(8%)
	Staphylococcus a coagulase négative	2(25%)	Enterobacter cloacae	1(4%)
	Staphylococcus hominis	1(12,5%)	Staphylococcus non aureus	1(4%)
	Hémophilus influenzae	1(12,5%)		
	E.coli	1(12,5%)		
	Staphylococcus aureus	1(12,5%)		
	Cryptococcus	1(12,5%)		
	Enterobacter cloacae	1(12,5%)		

### **3. Le profil de résistance aux antibiotiques :**

La résistance bactérienne aux antibiotiques(ATB) est l'une des problèmes de santé publique mondiaux les plus graves.

De nombreux germes (bactéries, parasites et virus) responsables de maladies infectieuses ne réagissent plus aux antibiotiques courants.

Dans notre série Les résultats des tests de sensibilité aux antimicrobiens ont montré un haut niveau de résistance

Surtout pour les souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées, dont la majorité a manifesté une résistance accrue aux bêtalactamines, aux aminosides, à la ciprofloxacine et le cotrimoxazole.

Le taux d'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI) et à la céftazidime était respectivement de 65,6% et 70,7%.

Tous lesisolats de l'*Acinetobacter baumannii* ont gardé une sensibilité à la colistine.

Aussi Le taux de *pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème (PARI), à l'aztréonam et à la ticarcilline était respectivement de 5,3% 14,3% et 26,3%.

Plusieurs études ont objectivé que les souches de *A. baumannii* ont montré une résistance très étendue à toutes les classes d'antibiotiques et aucune zone d'inhibition n'a été observée dans la méthode de diffusion sur disque.

Les isolats résistants de bactéries, en particulier *A. baumannii*, ne sont pas rares parmi les patients admis dans les hôpitaux et les infections nosocomiales sont devenues une préoccupation majeure pour les systèmes de santé.

Wang et al. ont montré que le taux de résistance des isolats d'*A. baumannii* était approximativement > 98% à la pipéracilline, à l'imipe- nem, à la ceftriaxone, à la ciprofloxacine et à la ceftazidime[117]

Castilho et al. ont également signalé que des isolats d'*A. baumannii* provenant d'unités de soins intensifs de Goiânia, au Brésil, étaient classés comme multirésistants (MDR) avec une incidence élevée de résistance aux carbapénèmes.

Le développement de la résistance aux carbapénèmes et autres  $\beta$ -lactames peut être dû à la production des LBM.

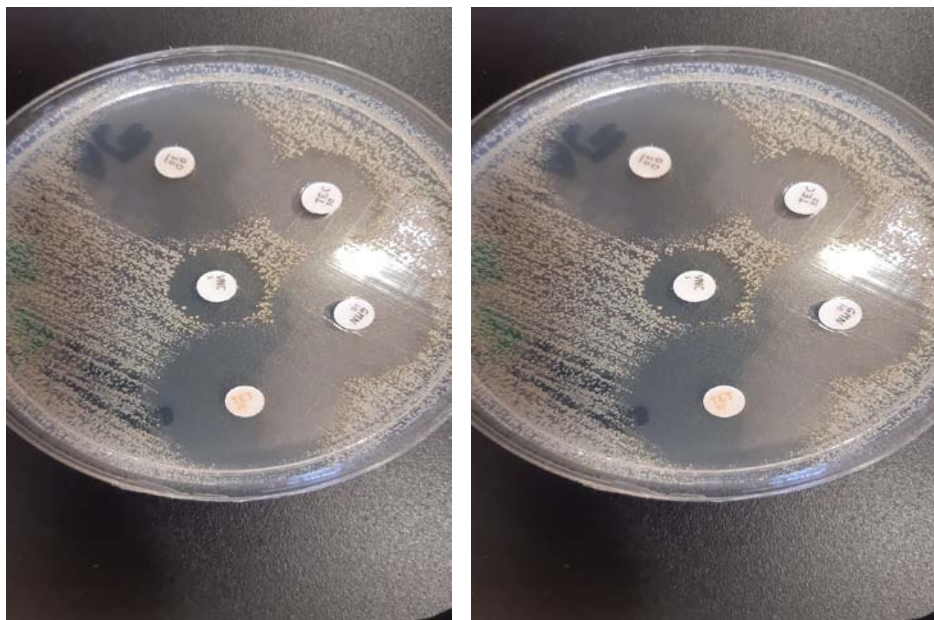
Ces dernières sont l'une des plus communes participant aux mécanismes de résistance qui peuvent inactiver une large gamme de  $\beta$ -lactamines[121]

Néanmoins, aucune souche d'*A. baumannii* productrice de MBL n'a été isolée. Cependant, les bactéries peuvent utiliser d'autres stratégies pour résister aux effets des antibiotiques[120,122].

Dans notre étude, deux souches de *S. aureus* a été identifiée comme étant un SARM. Cet organisme joue un rôle important dans les complications graves des infections dans les environnements de soins intensifs.

La probabilité de contracter le SARM peut augmenter ( $> 2,5-4$  fois) chez les patients qui restent plus longtemps dans le service, c'est-à-dire plus d'une semaine[123].

Différentes études ont également montré que les infections des voies respiratoires inférieures causées par le SARM peuvent être associées à un niveau significatif de mortalité chez les patients admis dans les unités de soins intensifs [13,123].



**Figure 12 : test de sensibilité aux antibiotiques (méthode de diffusion sur disque)**

## **VI. Traitement antibiotique de la pneumonie:**

Le choix d'un traitement antibiotique dans les pneumonies communautaires ou dans les pneumonies liées aux soins reste tributaire d'un certain nombre de facteurs, parmi lesquels l'émergence de bactéries résistantes.

Prescrire un traitement antibiotique adapté, au moment opportun et sur une durée optimale, passe par une réflexion impliquant des critères cliniques et microbiologiques.

### **1. Traitement empirique:**

Dans les pneumopathies nosocomiales, il est primordial de suivre correctement les procédures diagnostiques établis devant la suspicion clinico-radiologique et la confirmation bactériologique, afin de choisir l'agent antimicrobien le plus approprié.

Ainsi l'American Thoracic Society a établi des recommandations strictes pour traiter les pneumopathies nosocomiales, en définissant deux groupes différents selon le délai d'apparition de l'infection et la présence ou non de bactéries multirésistantes.

Facteurs de risques de Pneumopathie nosocomiale à germes multirésistants :

- Antibiothérapie préalable pendant les derniers 3mois.
- Séjours hospitaliers  $\geq$  5jours
- Notion de résistance élevée aux antibiotiques dans l'unité hospitalière
- Maladie et/ou traitement immunosuppresseur.

**Tableau XXXVI : Protocoles thérapeutiques proposés pour les pneumonies précoces ; et les pneumonies sans facteurs de risque de germes multirésistants ou maladie grave associée selon l'ATS.**

Germes	Antibiotiques
Germes Groupe 1 : S.pneumoniae H.influenzae SAMS Enterobacteries : E.coli , Klebsiella , Enterobacter , Proteus Serratia	Céphalosporine de troisième génération Ou Levofloxacine ; oxifloxacine/ciprofloxacine ou Ampicilline/Sulbactam Ou Ertapenem

S.pneumoniae ; Streptocoque pneumoniae SAMS : Staphylocoque aureus méticilline sensible ATS : American Thoracic Society

**TableauXXXVII : Protocoles thérapeutiques proposés pour les pneumonies tardives; et les pneumonies avec facteurs de risque de germes multi résistants ou pathologie grave associée selon l'ATS.**

Germes	Antibiotiques
Germes du groupe 1 + P.aeruginosa Acinetobacter sp Klebsiellapneumonies S.A. méticilline résistant Legionella pneumophila	Céphalosporines Antipseudomonal (cefepime, ceftazidime) ou Antipseudomonal carbapenem (imipenem, meropenem) ou Bêtalactamine/inhibiteur de bêtalactamase (piperacilline- tazobactam) + Antipseudomonal, fluoroquinolone (ciprofloxacine, Levofloxacine) ou Aminoglycosides (Amikacine, gentamycine, tobramycine) + Linezolid, vancomycine

ATS : American Thoracic Society

S.A : Staphylocoque aureus

Dans notre cohorte 77.5% (79 malades) avaient reçu un traitement antibiotique (probabiliste).

La durée moyenne du traitement antibiotique probabiliste était de  $5 \pm 2.2$  avec des intervalles allant de 1 jour à 12 jours.

Chez les malades de cette série 27.8% des avaient reçu les céphalosporines de troisième génération (C3G) comme traitement antibiotique probabiliste, suivi par l'association C3G+ fluoroquinolones dans 21.5% des cas.

## **2. Antibiothérapie documenté :**

Une fois la décision de traitement est prise, il est nécessaire d'effectuer une synthèse des différents éléments décisionnels : terrain et gravité de l'infection, connaissance de l'écologie bactérienne de l'unité de soins et de la flore colonisante du patient.

De même, les durées d'hospitalisation, de ventilation mécanique ou les antibiothérapies antérieures à la pneumonie nosocomiale, doivent être prise en compte.

Les résultats de la culture avec antibiogramme permettront une désescalade thérapeutique

Secondaire, indispensable dès que possible pour retourner l'antibiothérapie la plus simple efficace, c'est-à-dire une antibiothérapie à spectre plus étroit, adaptée aux résultats microbiologiques.

Si le diagnostic s'avère erroné, on doit envisager l'arrêt du traitement.

L'optimisation de l'antibiothérapie, passe également par l'utilisation de posologies adaptées, administrées initialement par voie intraveineuse jusqu'à l'amélioration clinique, puis relayées par la voie orale ou entérale dès que l'état digestif le permet.

Au service de réanimation de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, le choix du protocole thérapeutique dépend de l'écologie du service, du type du germe isolé, de son profil de résistance et des résultats de l'antibiogramme.

## VII. Pronostique

Dans notre cohorte 35% des malades admis en réanimation pour pneumopathie grave a sars cov -2 avaient une evolution favorable, par une amélioration de la fonction respiratoire avec baisse des besoins en oxygene, et amélioration des echange gazeux, ce qu' avait motivé leurs transfert vers un service dédié aux malades covid -19 stables .

Par contre nous avons enregistré 67 décès soit un taux de mortalité pour l'ensemble des malades de 65.7 %

Sur une etude réalisée en France par contou et al [49], le taux de mortalité globale était de 49% (pour une série de 92 malades) .

L'etude de shariffipour[85] et al sur une cohorte de 19 malades ,admis en réanimation a objectivé un taux de mortalité plus élevé de 95 %.

Dans notre étude le taux de mortalité chez les patients co-inféctés était de 43%, alors que les patients surinféctés avaient un taux de mortalité très élevé de 88.5%

Dans la littérature, l'étude de garcia vidal et al a objectivé un taux de mortalité faible par raport a notre etude chez les malades co-inféctés 16%.

Alors que le taux de mortalité chez les malades surinféctés était de 18.6%.



*CONCLUSION*

Notre rapport est l'un des rares études portés sur les malades admis en réanimation pour une pneumopathie grave à sars cov-2 et qui développent une surinfection ou co-infection microbienne.

Nos résultats soulignent l'inquiétude que suscitent les infections bactériennes qui sont résistants aux antibiotiques à spectre étendu couramment utilisés pour le traitement des infections bactériennes potentiellement mortelles.

Ainsi on note que le taux de mortalité chez les malades covid-19 surinfectés est fortement élevé, par rapport aux patient non surinfectés.

il est essentiel que les co-infections et les surinfections ne soient pas sous-estimées et qu'elles fassent au contraire partie d'un plan intégré et holistique visant à limiter la charge mondiale de morbidité et de mortalité pendant la pandémie de SRAS-CoV-2 et au-delà. Nous espérons que l'exploration du rôle des co-infections et surinfections bactériennes et du SRAS-CoV-2 permettra d'améliorer l'état de santé des patients atteints de la maladie COVID-19, mais aussi de découvrir une nouvelle biologie passionnante des interactions " trans-royaumes " entre les pathogènes viraux et bactériens dans les muqueuses respiratoires de l'hôte.



*ANNEXES*



Bilirubine :T..... $\mu$ mol/L ; conjuguée :..... ; ASAT :..... ; ALAT :..... ; PAL :..... ;  
GDS: pH=..... ,P/F=.....(SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>=.....)PaCO<sub>2</sub>:....., HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.....,  
CO<sub>2</sub>T:.....,BE:.....,

**PEC thérapeutique (autres que ATB) :**

- Stéroïdes, molécule :..... Dose :.....
- Prophylaxie thrombose, molécule :..... Dose :.....
- Oxygénothérapie (Débit=de .....l/min à.....l/min)
- VNI :  casque  masque, de J.....à J.....,  sédation bolus/ continue  morphinique :..... BZD
- Ventilation invasive, Jour de ventilation : J....., durée de ventilation :.....jours,  réussite sevrage  Sédation :..... Décubitus ventral : nbre de séances :.....
- vasopresseurs : ....., durée :.....jrs  Epuration extrarénale : nbre de séances : .....
- .....  
Autres trt :.....
- Dispositifs invasifs :  voiecentrale : J.....à J..... ligne artérielle :J.....à J... .. sonde urinaire :J.....à J.....

**Surinfection/ co-infection :**

Jour de suspicion (=introduction des anti-infectieux) : J.....

**Critères cliniques de suspicion:**

- Fièvre > 38,3  Hypothermie  Toux  Expectations  Râles ronflants, crépitants
- 1Secrétions bronchiques (si intubé)  purulence  sepsis (défaillance d'organe)  choc septique
- altération échanges gazeux  autres :

**Critères radiologiques de suspicion:**

- Radiographie du thorax :
- TDM thoracique :

**Critères biologiques de suspicion :**

Leucocytes :...../mm<sup>3</sup> ; lymphocytes :..... mm<sup>3</sup> ; éosinophiles :..... /mm<sup>3</sup> ;  
monocytes :...../mm<sup>3</sup> ; Plaquettes :..... mm<sup>3</sup> ; CRP=.....mg/L ;  
Procalcitonine.....ng/ml ;

**Critères bactériologiques de confirmation :**

ECBC :réalisé à J ..... résultats :..... (  colonisation)  
Mini LBA : réalisé à J ..... résultats :..... (  colonisation)  
PCR respiratoire Multiplex : réalisé à J ..... résultats :.....  
Hémocultures: réalisées à J .....J.....J.....J.....résultats :.....  
(  contamination)  
Antigènes urinaires :.....  
ECBU :réalisé à J ..... résultats :..... (  colonisation)  
Culture KT (  Art  Vein) réalisé à J ..... résultats :.....  
(  colonisation)

**ANTIBIOGRAMME A GARDER (PHOTOCOPIE OU PHOTOGRAPHIE)**

***Traitement antibiotique probabiliste :***

Molécule : .....Dose : ..... Durée :.....jrs

Adéquation ATB probabiliste initiale  oui  non

***Traitement antibiotique documenté :***

Molécule : ..... Dose : .....Durée :.....jrs

***Evolution***

- Guérison clinique :
- Guérison biologique :
- Guérison microbiologique :
- Décès  Survie

**Particularité du dossier :**

Ex :  thrombose des Membres .....Embolie pulmonaire :.....

## Annexe 2 :

### Score de gravité SOFA

Score					
Système	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	<400 (53,3)	< 300 (40)	<200 (26,7) avec soutien ventilatoire	<100 (13,3) avec soutien ventilatoire
<b>Coagulation</b>					
Plaquettes, x10 <sup>3</sup> /µl	≥ 150	< 150	<100	< 50	< 20
<b>Foie</b>					
Bilirubine, µmol/l (mg/dl)	<1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (204)
<b>Cardiovasculaire</b>					
	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamine < 5 ou dobutamine (toute dose)*	Dopamine 5,1-15 ou adrénaline ≤ 0,1 ou noradrénaline ≤ 0,1*	Dopamine <15 ou adrénaline >0,1 ou noradrénaline >0,1*
<b>Système nerveux central</b>					
Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Rénal</b>					
Créatinine, µmol/l (mg/dl)	<1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-400)	>5 (440)
Diurèse, ml/j				<500	<200

## Annexe 3 :

### Score de gravité APACHII

The APACHE II Severity of Disease Classification System

Physiologic Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature - rectal (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart Rate	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Respiratory Rate (nonventilated or ventilated)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenation (mmHg)	a. $FiO_2 > 0.5$ use $A-aDO_2$								
	b. $FiO_2 < 0.5$ use $PaO_2$								
	≥500	350-499	200-349		<200				
					> 70	61-70		55-60	<55
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Sodium (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum Potassium (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Creatinine (mg/dl, Double point score for acute renal failure)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
White Blood Count (in 1000/mm <sup>3</sup> )	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow-Coma-Scale (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								
Serum HCO <sub>3</sub> (venous, mmol/l, use if no ABGs)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
A = Total Acute Physiology Score APS	Sum of the 12 individual variable points								
B = Age Points	C = Chronic Health Points								
≤44 years 0 points	If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised assign points as follows: a. For nonoperative or emergency postoperative patients - 5 points b. For elective postoperative patients - 2 points								
45-54 years 2 points									
55-64 years 3 points									
65-74 years 5 points									
≥75 years 6 points									
<b>APACHE II Score = Sum of A (APS points) + B (Age points) + C (Chronic Health points)</b>									

(From: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13(10):818-29)

## Annexe 4 :

### INDEX de comorbidité de CHARLSON

<b>Comorbidity</b>	<b>Score</b>
Prior myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Cerebrovascular (hemiplegia) event	2
Moderate-to-severe renal disease	2
Diabetes with chronic complications	2
Cancer without metastases	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
Acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS)	6

doi:10.1371/journal.pone.0154627.t003



*RESUMES*

## Résumé

### **Introduction :**

L'association d'une pneumonie grave à SARS-CoV-2 et d'une co-infection microbienne est difficile à reconnaître.

Au cours de l'hospitalisation, ces pneumonies peuvent aussi se compliquer de surinfection dont le diagnostic est un véritable challenge.

Par ailleurs, la fréquence de ces phénomènes reste méconnue.

L'objectif de ce travail était d'étudier la prévalence de la surinfection et de la co-infection, l'écologie incriminée et les facteurs de risque de ces infections chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à une pneumonie grave à SARS-CoV-2.

### **Méthodes :**

Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective sur une durée de 9 mois en réanimation COVID-19 à l'hôpital militaire Avicenne.

Ont été inclus les patients âgés de plus de 18 ans admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë secondaire à une pneumonie grave à SARS-CoV-2.

Les critères de jugement principaux étaient la présence d'une co-infection microbienne et la survenue d'une surinfection microbienne au cours de l'hospitalisation.

Les facteurs de risque de co-infection et de surinfection ont été étudiés en analyse univariée.

L'association entre la survie et ces 2 phénomènes a été également explorée.

### **Résultats :**

102 patients ont été inclus âgés en moyenne de  $67 \pm 7$  ans dont 87% étaient de sexe masculin. Les patients inclus étaient porteurs de nombreuses comorbidités notamment le diabète et les cardiopathies.

Plus de la moitié des patients étaient admis à partir d'un service COVID et 44% avaient reçu une antibiothérapie antérieure.

La prévalence de la co-infection était de 7 % et celle de la surinfection de 33 %. L'écologie microbienne était dominée par les bactéries à gram négatif et principalement l'*Acinetobacter Baumannii*.

Les principaux facteurs de risque associés à la co-infection étaient l'hypertension artérielle, un index de comorbidité élevé et une durée courte de traitement antiviral (hydroxychloroquine et azithromycine).

Les principaux facteurs de risque associés à la surinfection étaient une durée importante d'antibiothérapie antérieure, une durée courte du traitement antiviral, et des scores de gravités à l'admission élevés (SOFA et APACHE2).

La survie était impactée de façon significative par la survenue d'une surinfection.

Elle était de 10% en présence de surinfection et 89% en son absence ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion :**

Dans cette étude la co-infection associée à la pneumonie grave à SARS-CoV2 n'était pas fréquente.

Par contre, la prévalence de la surinfection était élevée et était à une surmortalité dramatique.

## **Abstract**

### **Introduction:**

The association of severe SARS-CoV-2 pneumonia and microbial co-infection is difficult to recognize.

During hospitalization, these pneumonias can also be complicated by superinfection, the diagnosis of which is a real challenge.

Moreover, the frequency of these phenomena remains unknown.

The objective of this study was to investigate the prevalence of superinfection and co-infection, the ecology involved and the risk factors for these infections in patients admitted to the ICU for respiratory distress secondary to severe SARS-CoV-2 pneumonia.

### **Methods:**

This was a single-center retrospective study over a period of 9 months in the COVID-19 intensive care unit at the Avicenne military hospital.

Patients over 18 years of age admitted to intensive care for acute respiratory failure secondary to severe SARS-CoV-2 pneumonia were included.

The primary endpoints were the presence of a microbial co-infection and the occurrence of a microbial superinfection during hospitalization.

Risk factors for co-infection and superinfection were studied in univariate analysis.

The association between survival and these 2 phenomena was also explored.

### **Results:**

102 patients were included with an average age of  $67 \pm 7$  years, 87% of whom were male. The patients included had numerous comorbidities including diabetes and heart disease.

More than half of the patients were admitted from a COVID service and 44% had received previous antibiotic therapy.

The prevalence of co-infection was 7% and superinfection 33%.

The microbial ecology was dominated by gram-negative bacteria and mainly *Acinetobacter Baumanii*.

The main risk factors associated with co-infection were hypertension, high comorbidity index, and short duration of antiviral therapy (hydroxychloroquine and azithromycin).

The main risk factors associated with superinfection were long duration of previous antibiotic therapy, short duration of antiviral therapy, and high admission severity scores (SOFA and APACHE2).

Survival was significantly affected by the occurrence of superinfection.

It was 10% in the presence of superinfection and 89% in its absence ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:**

In this study, co-infection with severe SARS-CoV2 pneumonia was not common.

However, the prevalence of superinfection was high and was associated with dramatic excess mortality.

## ملخص

### مقدمة:

تعتبر العلاقة بين الإلتهاب الرئوي الحاد الناتج عن الإصابة بفيروس كوفيد 19 والإلتهابات الرئوية المصاحبة علاقة غير واضحة المعالم. حيث أن هذا الإلتهاب الحاد لذى المرضى الذين يتلقون العلاج في المستشفى قد يتطور ويتعقد بسبب عدوى رئوية تم اكتسابها داخل المستشفى . علاوة على ذلك لا يزال تواتر هذه الظواهر غير معروف.

الهدف من هذا البحث هو دراسة نسبة العدوى المصاحبة، و العدوى الرئوية المكتسبة في المستشفى، وكذا البيئة المعنية و العوامل المساهمة في تفشي هذه العدوى لذى المرضى الذين يعانون من إلهاب الرئوي الحاد المصاحب للدائقة التنفسية و الذين تم استشفائهم داخل وحدة العناية المركزة .

### المرضى والمنهج المعتمدة:

هذه الدراسة عبارة عن بحث بأثر رجعي في مدة زمنية تقارب تسعة أشهر ، داخل وحدة العناية المركزة لمرضى كوفيد 19 في المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش ، تم قبول المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 18 سنة في هذه الدراسة و الذين تم إدخالهم إلى وحدة العناية المركزة نظرا لتعرضهم لفشل تنفسي ناتج عن إلهاب رئوي حاد بسبب الإصابة بمرض كوفيد 19 .

معايير الانتقاء هي وجود عدوى مصاحبة أو مكتسبة خلال مدة الاستشفاء . العوامل المساهمة و المسببة للعدوى تمت دراستها و تحليلها بواسطة تحليل أحادي المتغير . تمت أيضا دراسة العلاقة بين هاتين الظاهرتين و نسبة الإماتة .

### النتائج:

هذه الدراسة شملت 102 مريضا. متوسط أعمارهم يتراوح بين  $7 \pm 67$  سنة, نسبة الذكور كانت 87% ، المرضى المشمولون كانوا يعانون من أمراض مزمنة كداء السكري و أمراض القلب ، أكثر من نصف العينة المدروسة كانت تتلقى العلاج داخل مصالح كوفيد 19 ، و نسبة 44% كانت تأخذ مضادات حيوية.

نسبة العدوى المصاحبة ل الإلهاب الرئوي الحاد كانت % 7. بينما كانت نسبة العدوى المكتسبة في المستشفى % 33.

سيطرت البكتيريا سالبة الغرام على البيئة الميكروبية.

أهم العوامل المسببة للعدوى المصاحبة هي ارتفاع ضغط الدم ، و ارتفاع مؤشر الاعتلال المشترك و طول مدة العلاجات بمضادات الفيروسات و المضادات الحيوية ، كما أن أهم العوامل المساهمة في تفشي العدوى المكتسبة في المستشفى كانت طول مدة العلاج بالمضادات الحيوية و المضادات الفيروسية . كما أن معياري الخطر (SOFA et APACHE2) كانا مرتفعين عندما تم استقاء المرضى.

تأثر معامل البقاء على قيد الحياة بشكل كبير بسبب العدوى المكتسبة، وقد كان بنسبة 10% مع تفشي العدوى و بنسبة 85% بدون تفشي العدوى.

#### الاستنتاج:

من خلال هذه الدراسة تبين أن نسبة العدوى المصاحبة الإلتهاب الرئوي الحاد سارس كوف 19 ضئيلة مقارنة مع العدوى المكتسبة داخل المستشفى و المصاحبة لنسبة وفيات جد مرتفعة.



***BIBLIOGRAPHIE***

1. **OMS COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [Internet]. [cité 1 mars 2021].**
2. **Nouveau coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [cité 1 mars 2021].**
3. **Joseph C, Togawa Y, Shindo N.**  
Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(s2):105-13.
4. **Zahariadis G, Gooley TA, Ryall P, Hutchinson C, Latchford MI, Fearon MA, et al.**  
Risk of Ruling out Severe Acute Respiratory Syndrome by Ruling in another Diagnosis: Variable Incidence of Atypical Bacteria Coinfection Based on Diagnostic Assays [Internet]. Vol. 13, *Canadian Respiratory Journal.* Hindawi; 2006 [cité 1 mars 2021]. p. 172 2.
5. **Joseph C, Togawa Y, Shindo N.**  
Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(s2):105-13.
6. **Ibn Saied W, Souweine B, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Darmon M, Bailly S, et al.**  
Respective impact of implementation of prevention strategies, colonization with multiresistant bacteria and antimicrobial use on the risk of early- and late-onset VAP: An analysis of the OUTCOMEREA network. *PloS One.* 2017;12(11):e0187791.
7. **Micek ST, Hampton N, Kollef M.**  
Risk Factors and Outcomes for Ineffective Empiric Treatment of Sepsis Caused by Gram-Negative Pathogens: Stratification by Onset of Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2018;62(1).
8. **Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS.**  
Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* août 2020;81(2):266-75.
9. **Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al.**  
Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 1 nov 2020;71(9):2459-68.
10. **Bassetti M, Giacobbe DR, Grecchi C, Rebuffi C, Zuccaro V, Scudeller L, et al.**  
Performance of existing definitions and tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in critically ill, adult patients : a systematic review with qualitative evidence synthesis. *J Infect.* 2020;81(1):131-46.
11. **Dahyot S, Lemee L, Pestel-Caron M.**

- [Description and role of bacteriological techniques in the management of lung infections].  
Rev Mal Respir. déc 2017;34(10):1098-113.
12. **Boselli E, Breilh D, Djabarouti S, Guillaume C, Rimmelé T, Gordien J-B, et al.**  
Reliability of mini-bronchoalveolar lavage for the measurement of epithelial lining fluid concentrations of tobramycin in critically ill patients. Intensive Care Med. sept 2007;33(9):1519-23.
  13. **Koenig SM, Truwit JD.**  
Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. Clin Microbiol Rev. oct 2006;19(4):637-57.
  14. **Butler KL, Sinclair KE, Henderson VJ, McKinney G, Mesidor DA, Katon-Benitez I, et al.**  
The chest radiograph in critically ill surgical patients is inaccurate in predicting ventilator-associated pneumonia. Am Surg. sept 1999;65(9):805-9; discussion 809-810.
  15. **Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauger S, Gibot S, et al.**  
Pneumonies associées aux soins de réanimation. Anesth Réanimation. sept 2018;4(5):421-41.
  16. **Brusselsaers N, Lagergren J.**  
The Charlson Comorbidity Index in Registry-based Research. Methods Inf Med. 2017;56(5):401-6.
  17. **Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B.**  
The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. Crit Care Lond Engl. 27 nov 2019;23(1):374.
  18. **Wang Y, Xiao QM, Qi HN, Li W, Zhu BY, Liu YJ, et al.**  
[Value of APACHE.II score and DIC score in predicting the death of patients with heat stroke]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi Chin J Ind Hyg Occup Dis. 20 janv 2019;37(1):43-5.
  19. **Mehta R, GP trainee, Chinthapalli K,**  
Consultant neurologist. Glasgow coma scale explained. BMJ. 2 mai 2019;365:l1296.
  20. **Cui J, Li F, Shi Z-L.**  
Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. mars 2019;17(3):181-92.
  21. **Davenne E, Giot JB, Huynen P.**

- [Coronavirus and COVID-19: focus on a galloping pandemic]. *Rev Med Liege.* avr 2020;75(4):218-25.
22. **Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, et al.**  
Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol.* avr 2012;86(7):3995-4008.
23. **Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al.**  
On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev.* 1 juin 2020;7(6):1012-23.
24. **Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P.**  
Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn.* 30 avr 2020;1-10.
25. **Li C, Xu B-H.**  
The viral, epidemiologic, clinical characteristics and potential therapy options for COVID-19: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* avr 2020;24(8):4576-84.
26. **Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation | Science [Internet].** [cité 6 mars 2021].
27. **Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al.**  
High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 24 févr 2020;12(1):1-5.
28. **Immunobiology – The Immune System in Health and Disease (5th Ed.) – Garland Publishing | Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M., (Eds.), (2001) | download [Internet].** [cité 6 mars 2021].
29. **Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M.**  
The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathog Basel Switz.* 29 avr 2020;9(5).
30. **Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu R-H.**  
COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753-66.
31. **Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD.**
-

- SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathog Basel Switz.* 20 mars 2020;9(3).
32. **Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al.**  
Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* avr 2020;92(4):424-32.
33. **Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, et al.**  
Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol.* févr 2010;84(3):1289-301.
34. **Fan Y-Y, Huang Z-T, Li L, Wu M-H, Yu T, Koup RA, et al.**  
Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch Virol.* 2009;154(7):1093-9.
35. **Wang M, Luo L, Bu H, Xia H.**  
One case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient co-infected by HIV with a low CD4+ T-cell count. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* juill 2020;96:148-50.
36. **Luo Y, Xie Y, Zhang W, Lin Q, Tang G, Wu S, et al.**  
Combination of lymphocyte number and function in evaluating host immunity. *Aging.* 20 déc 2019;11(24):12685-707.
37. **Brockmeier SL, Loving CL, Nicholson TL, Palmer MV.**  
Coinfection of pigs with porcine respiratory coronavirus and *Bordetella bronchiseptica*. *Vet Microbiol.* 1 avr 2008;128(1-2):36-47.
38. **Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al.**  
Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 27 mars 2020;5(1):33.
39. **Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS.**  
Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med.* juin 2020;76:97-9.
40. **Bosch AATM, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EAM, Bogaert D.**  
Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog.* janv 2013;9(1):e1003057.
41. **Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP.**
-

- The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* juin 2020;20(6):363-74.
42. **Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SHE, Spaan WJM.**  
Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology.* 25 avr 2007;361(1):18-26.
43. **Rynda-Apple A, Robinson KM, Alcorn JF.**  
Influenza and Bacterial Superinfection: Illuminating the Immunologic Mechanisms of Disease. *Infect Immun.* oct 2015;83(10):3764-70.
44. **Bengoechea JA, Sa Pessoa J.**  
Klebsiella pneumoniae infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiol Rev.* 1 mars 2019;43(2):123-44.
45. **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al.**  
SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 16 avr 2020;181(2):271-280.e8.
46. **Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O.**  
The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* déc 2018;20(12):e12966.
47. **Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al.**  
Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 22 mai 2020;369:m1985.
48. **Mm L, J B, J van der V, K K, J P, Ti B, et al.**  
SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes [Internet]. Vol. 369, *Science* (New York, N.Y.). Science; 2020 [cité 7 mars 2021].
49. **Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al.**  
Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care.* déc 2020;10(1):119.
50. **Bengoechea JA, Bamford CG.**  
SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol Med.* 7 juill 2020;12(7):e12560.
51. **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.* sept 2020;41(9):1124-5.
52. **Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh Y-H, et al.**  
The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* sept 2016;10(5):394-403.
53. **Gu J, Korteweg C.**  
Pathology and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Am J Pathol.* avr 2007;170(4):1136-47.
54. **Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J.**  
COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juill 2020;26(7):808-10.
55. **Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al.**  
Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juin 2020;127:104364.
56. **Choi S-H, Hong S-B, Ko G-B, Lee Y, Park HJ, Park S-Y, et al.**  
Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2012;186(4):325-32.
57. **García-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, García-Pouton N, Chumbita M, et al.**  
Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* janv 2021;27(1):83-8.
58. **Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al.**  
Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol.* janv 2021;42(1):84-8.
59. **Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, et al.**  
Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes Infect.* mai 2020;22(45):195-9.
60. **Sex differences in susceptibility to viral infection.**  
*Sex Horm Immun Infect.* 2009; – Search Results [Internet]. PubMed. [cité 7 mars 2021].
61. **Ruiz Cantero MT.**
-

- [Health statistics and invisibility by sex and gender during the COVID-19 epidemic]. *Gac Sanit.* févr 2021;35(1):95-8.
62. **Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al.**  
Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 17 mars 2020;323(11):1061-9.
63. **Rao S, Lau A, So H-C.**  
Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits. *Diabetes Care.* juill 2020;43(7):1416-26.
64. **Fernandez C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engström G, Orho-Melander M, et al.**  
Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med.* oct 2018;284(4):377-87.
65. **Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al.**  
Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 mai 2020;117(21):11727-34.
66. **Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB.**  
Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight.* 17 oct 2019;4(20).
67. **Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al.**  
Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region – Case Series. *N Engl J Med.* 21 mai 2020;382(21):2012-22.
68. **Zhang X, Zheng J, Zhang L, Liu Y, Chen GP, Zhang HP, et al.**  
Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control. *Allergy Asthma Proc.* 2 janv 2018;39(1):43-50.
69. **Ma L-Y, Chen W-W, Gao R-L, Liu L-S, Zhu M-L, Wang Y-J, et al.**  
China cardiovascular diseases report 2018: an updated summary. *J Geriatr Cardiol JGC.* janv 2020;17(1):1-8.
70. **Fang L, Karakiulakis G, Roth M.**  
Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* avr 2020;8(4):e21.
71. **Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC.**
-

- Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 29 avr 2020;33(5):373-4.
72. **Badawi A, Ryoo SG.**  
Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. août 2016;49:129-33.
73. **Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al.**  
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 28 mars 2020;395(10229):1054-62.
74. **Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X.**  
COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. mai 2020;17(5):259-60.
75. **Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al.**  
Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. mai 2020;94:91-5.
76. **Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW.**  
Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 1 juill 2020;5(7):751-3.
77. **Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, et al.**  
Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microbes Infect*. déc 2020;9(1):991-3.
78. **Chen Y-T, Shao S-C, Lai EC-C, Hung M-J, Chen Y-C.**  
Mortality rate of acute kidney injury in SARS, MERS, and COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 16 juill 2020;24(1):439.
79. **Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al.**  
Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. mai 2020;97(5):829-38.
80. **Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients | medRxiv [Internet]. [cité 20 mars 2021].**
81. **Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al.**
-

- Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 avr 2020;323(16):1574-81.
82. **Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al.**  
Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 mars 2020;382(13):1199-207.
83. **Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S.**  
COVID 19 and the Patient with Obesity – The Editors Speak Out. *Obes Silver Spring Md*. mai 2020;28(5):847.
84. **Kreitmann L, Monard C, Dauwalder O, Simon M, Argaud L.**  
Early bacterial co-infection in ARDS related to COVID-19. *Intensive Care Med*. sept 2020;46(9):1787-9.
85. **Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al.**  
Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. oct 2020;67(8):425-37.
86. **Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al.**  
Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. mai 2020;8(5):475-81.
87. **Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y, et al.**  
Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care Lond Engl*. 6 juill 2020;24(1):394.
88. **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al.**  
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 15 févr 2020;395(10223):497-506.
89. **Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al.**  
Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. juin 2020;80(6):639-45.
90. **Chinese Center for Disease Control and Prevention [Internet].** [cité 22 mars 2021].
91. **Kukla M, Skonieczna-Żydecka K, Kotfis K, Maciejewska D, Łoniewski I, Lara LF, et al.**
-

- COVID-19, MERS and SARS with Concomitant Liver Injury—Systematic Review of the Existing Literature. *J Clin Med.* mai 2020;9(5):1420.
92. **Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet].** [cité 22 mars 2021].
93. **Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al.**  
COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 1 sept 2020;73(3):566-74.
94. **Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X.**  
Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998-1004.
95. **Severe liver failure during SARS-CoV-2 infection | Gut [Internet].** [cité 22 mars 2021].
96. **Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al.**  
Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 30 avr 2020;382(18):1708-20.
97. **Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al.**  
Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 28 avr 2020;323(16):1612.
98. **Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China – FullText – American Journal of Nephrology 2020, Vol. 51, No. 5 – Karger Publishers [Internet].** [cité 22 mars 2021].
99. **Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L.**  
Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* juill 2020;46(7):1339-48.
100. **Plaçais L, Richier Q.**  
COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Médecine Interne.* 1 mai 2020;41(5):308-18.
101. **Santus P, Radovanovic D, Saderi L, Marino P, Cogliati C, De Filippis G, et al.**

- Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. *BMJ Open*. oct 2020;10(10):e043651.
102. **Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al.**  
Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 16 juin 2020;3(6):e2012270.
103. **Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH.**  
Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. juill 2002;122(1):262-8.
104. **Mason JW.**  
Antimicrobials and QT prolongation. *J Antimicrob Chemother*. 1 mai 2017;72(5):1272-4.
105. **Kalil A, Thomas P.**  
Influenza virus-related critical illness: Pathophysiology and epidemiology. *Crit Care*. 1 déc 2019;23.
106. **Chertow DS, Memoli MJ.**  
Bacterial Coinfection in Influenza: A Grand Rounds Review. *JAMA*. 16 janv 2013;309(3):275-82.
107. **Cuquemelle E, Soulis F, Villers D, Roche-Campo F, Ara Somohano C, Fartoukh M, et al.**  
Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study. *Intensive Care Med*. mai 2011;37(5):796-800.
108. **Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al.**  
Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2019;200(7):e45-67.
109. **Zheng F, Liao C, Fan Q, Chen H, Zhao X, Xie Z, et al.**  
Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci*. 1 avr 2020;40(2):275-80.
110. **Comparative Study on the Clinical Features of Coronavirus 2019 (COVID-19) Pneumonia With Other Pneumonias | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 23 mars 2021].**
111. **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al.**
-

- Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15 févr 2020;395(10223):497-506.
112. **Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al.**  
SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 1 oct 2020;39(5):553-61.
113. **Schauwlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al.**  
Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 1 oct 2018;6(10):782-92.
114. **Invasive Aspergillosis Complicating Pandemic Influenza A (H1N1) Infection in Severely Immunocompromised Patients | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet].** [cité 23 mars 2021].
115. **Scopus preview – Scopus – Welcome to Scopus [Internet].** [cité 23 mars 2021].
116. **SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection – ScienceDirect [Internet].** [cité 23 mars 2021].
117. **Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al.**  
Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 1 sept 2020;20(1):646.
118. **Tang J, Hui J, Ma J, Mingquan C.**  
Nasal decolonization of *Staphylococcus aureus* and the risk of surgical site infection after surgery: a meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 30 juill 2020;19(1):33.
119. **M M, Bs J, Ks L, Sk C, Vv V, S L, et al.**  
Antibiotic Prescription, Organisms and its Resistance Pattern in Patients Admitted to Respiratory ICU with Respiratory Infection in Mysuru. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 1 avr 2018;22(4):223-30.
120. **Andonovska BJ, Kotevska VI, Andonovski AG.**  
MULTIDRUG RESISTANT INFECTIONS IN INTENSIVE CARE UNITS. *SANAMED*. 28 déc 2020;15(3):265-71.

121. **Acinetobacter baumannii strains isolated from patients in intensive care units in Goiânia, Brazil: Molecular and drug susceptibility profiles [Internet].** [cité 24 mars 2021].
122. **Munita JM, Arias CA.**  
Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* avr 2016;4(2).
123. **Hardy KJ, Hawkey PM, Gao F, Oppenheim BA.**  
Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. *Br J Anaesth.* janv 2004;92(1):121-30.



# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية  
متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

**التعفنات المصاحبة للتعفنات الاستشفائية الجرثومية لدى  
المرضى المصابين بالالتهاب الرئوي الحاد سارس كوف 2  
دراسة عينية في وحدة انعاش مغربية**

**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/03/30  
من طرف

**السيد يوسف النسيمي**

المزداة في 16 دجنبر 1994 بأفورار

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

كوفيد 19 - سارس كوف 2 - التعفنات المصاحبة - التعفنات الاستشفائية -  
جائحة - الانعاش - الضائقة التنفسية.

**اللجنة**

الرئيس

المشرف

الحكام {

**س. يونس**

أستاذ في التخدير والانعاش

**ي. عيساوي**

أستاذة في التخدير والانعاش

**أ. بلحاج**

أستاذ في التخدير والانعاش

**أ. بن جلون**

أستاذ في أمراض الرئة

السيد

السيد

السيد

السيد