



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche  
Scientifique

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEEN  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de  
l'Univers

### Département de biologie

*Laboratoire : Antibiotiques Antifongiques : physico-chimie, synthèse et  
activité biologique*

## MÉMOIRE

Présenté par

**ZERROUK Imene**

**TAGHZOUTI Fatima Zohra**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En Biochimie

**Thème**

**Epidémiologie microbienne des infections associées au  
SRAS-CoV-2**

Soutenu le 2 Juillet 2022, devant le jury composé de :

Présidente	Boucherit-Otmani Zahia	Pr	Université de Tlemcen
Examineur	Seghir Abdelfettah	MCA	Université de Tlemcen
Encadrante	Kazi Tani-Baba Ahmed Zahira Zakia	MCA	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2021/2022**

## Résumé

La maladie pandémique à coronavirus 2019 (COVID-19), causée par le syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus 2 (SRAS-CoV-2), a touché des millions de personnes dans le monde, en particulier les personnes qui avaient des facteurs de risque. Les infections virales respiratoires, prédisposent les patients aux co-infections, ce qui entraîne une augmentation des complications dues au COVID-19 et de la mortalité. Cependant, les co-infections du SRAS-CoV-2 avec d'autres micro-organismes, jouent un rôle important dans la survenue et le développement de l'infection tels que des virus, des bactéries et des champignons. Les co-pathogènes comprenaient des bactéries, telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et *Acinetobacter baumannii* ; espèces de *Candida* et *Aspergillus flavus*, et des virus tels que le virus de la grippe, le coronavirus, le rhinovirus/entérovirus, le virus de la parainfluenza et le virus de l'immunodéficience humaine. La pandémie du COVID-19 a eu un impact majeur sur l'utilisation des antibiotiques et une augmentation de l'incidence de la résistance aux antimicrobiens. En effet, il y a eu un développement rapide des organismes multirésistants y compris *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* résistants aux carbapénèmes, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et les champignons du genre *Candida auris* un agent causal de la candidémie. Ainsi, cette synthèse bibliographique vise à résumer les données actuelles sur Les co-infections microbiennes et la pandémie du COVID-19.

**Mots-clés** : co-infection microbienne, COVID-19, infection concomitante, résistance aux antimicrobiens, SRAS-CoV-2.

**Abstract**

Pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has affected millions of people worldwide, especially people who had risk factors. Respiratory viral infections predispose patients to co-infections, leading to increased COVID-19 complications and mortality. However, co-infections of SARS-CoV-2 with other microorganisms, play an important role in the occurrence and development of the infection such as viruses, bacteria and fungi. Co-pathogens included bacteria, such as *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, and *Acinetobacter baumannii*; species of *Candida* and *Aspergillus flavus*, and viruses such as influenza virus, coronavirus, rhinovirus/enterovirus, parainfluenza virus and human immunodeficiency virus. The COVID-19 pandemic has had a major impact on the use of antibiotics and an increase in the incidence of antimicrobial resistance. Indeed, there has been a rapid development of multidrug resistant organisms including *Klebsiella pneumoniae*, carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and fungi of the genus *Candida auris* a causative agent of candidemia. Thus, this bibliographical synthesis aims to summarize the current data on Microbial co-infections and the COVID-19 pandemic.

Keywords: antimicrobial resistance, concurrent infection, COVID-19, microbial co-infection, SARS-CoV-2.

## ملخص

أثر جانحة فيروس كورونا المستجد 2019 (COVID - 19) ، الناجم عن متلازمة الجهاز التنفسي الحادة الوخيمة ، فيروس كورونا 2 (السارس - 2 - CoV) ، على ملايين الأشخاص في جميع أنحاء العالم ، وخاصة الأشخاص الذين لديهم عوامل خطر. الالتهابات الفيروسية التنفسية تهيئ المرضى للعدوى المشتركة ، مما يؤدي إلى زيادة شدة المرض والوفيات. ومع ذلك ، فإن العدوى المشتركة لـ SRAS-CoV-2 مع الكائنات الحية الدقيقة الأخرى تلعب دورًا مهمًا في حدوث وتطور العدوى مثل الفيروسات والبكتيريا والفطريات. وتشمل العوامل الممرضة المشتركة البكتيريا ، مثل العقديّة الرئوية ، والمكورات العنقودية الذهبية ، والكلبسيلا الرئوية ، والميكوبلازما الرئوية ، والكلاميديا التهاب الرئوي ، والبكتيريا الرئوية ، والبكتيريا البومانية ؛ أنواع المبيضات و *Aspergillus flavus* ، والفيروسات مثل الأنفلونزا ، الفيروس التاجي ، الفيروس الأنفي / الفيروس المعوي ، نظير الإنفلونزا وفيروس نقص المناعة البشرية. كان لوباء COVID-19 تأثير كبير على استخدام المضادات الحيوية وزيادة في حدوث مقاومة مضادات الميكروبات. في الواقع ، كان هناك تطور سريع للكائنات الحية المقاومة للأدوية المتعددة بما في ذلك *Klebsiella pneumoniae* ، و *Acinetobacter Baumannii* المقاوم للكاربابينيم ، والمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين والفطريات من جنس المبيضات ، وهي عامل مسبب لمبيضات الدم. وبالتالي ، يهدف هذا التوليف البليوغرافي إلى تلخيص البيانات الحالية عن العدوى الميكروبية المشتركة ووباء COVID-19.

الكلمات المفتاحية: COVID - 19 ، SARS - CoV 2 ، عدوى مشتركة جرثومية ، مقاومة مضادات الميكروبات ، عدوى متزامنة.

# Dédicaces

*Moi ZERROUK IMENE*

*À ma très chère et adorable mère*

*Quoi que je fasse quoi que je dise, je ne saurai à quel point te remercier  
comme il se doit*

*Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés  
a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles, grâce  
à toi j'ai eu le courage de continuer et de réaliser mes rêves.*

*Merci à toi le trésor de ma vie.*

*À mon très cher père*

*Mais aucune dédicace ne serait témoin de mon profond amour et mon  
immense gratitude*

*Un grand respect à toi et un grand merci pour ton encouragement.*

*À mon frère et ma sœur bien-aimée*

*Merci mon cher frère de l'aide que tu m'as apportée, merci pour tout le temps  
que tu as sacrifié pour m'aider à réaliser cette thèse, et d'avoir été ma source  
de motivation durant tout mon cursus, c'est grâce à toi que je suis arrivé là, tu  
es mon pilé tu es celui qui m'aide à réaliser mes objectifs.*

*Je ne te remercierai jamais assez.*

*Merci à ma sœur pour son encouragement continue et pour sa confiance, que  
DIEU vous gardes pour moi.*

*À ma cher FATIMA ZOHRA merci pour ta présence et ta disponibilité tout le  
long de notre travail avec beaucoup de stress mais une bonne expérience.*

*Imene*

# Dédicaces

*Moi TAGHZOUTI FATIMA ZOHRA*

*À mon héros père Abdeljellil ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours et à mon âme mère Zakia Je remercie la vie pour m'offrir une maman merveilleuse comme toi, tu es le soleil autour duquel nous évoluons merci mes parents Pour leur amour, leur confiance, leur conseil ainsi que leur soutien inconditionnel qui m'ont permis de réaliser mes études.*

*À mon bras droit mon frère de cœur Mohammed El Amine qui est à Dubaï tu me manques tellement.*

*À ma meilleure amie Imene tu es une des plus belles fleurs merci pour tous les bons moments.*

*À ma chère Nihel merci pour ton amitié.*

*À tous les membres de ma famille Taghzouti et Kherbouche et a toutes mes cousines mes tantes et à ma petite princesse Nourine et surtout mon oncle Hichem qui a quitté la vie que Dieu le bénisse.*

*À tous mes collègues de la promotion de Master II Biochimie de la faculté des sciences de la Nature et de la Vie de l'université Abou Baker Belkaid et je leur souhaite beaucoup de réussite.*

*Fatima Zohra*

## Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de recherches « Antibiotiques, Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activité Biologique » (LAPSAB) de l'université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen.

Nous tenons à remercier chaleureusement notre encadrante, Madame **Baba Ahmed-Kazi Tani Zahira Zakia**, Maître de conférences classe A au département de Biologie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, pour son encadrement, sa disponibilité, ses encouragements inlassables, sa gentillesse et son aide tout le long de la réalisation de ce modeste travail, ses bons conseils, ses immenses contributions, critiques constructives, patience et compréhension qui méritent toute admiration. Nous avons eu beaucoup de chance de l'avoir comme encadrante. Nous saisissons cette occasion pour lui exprimer notre profonde gratitude tout en lui témoignant notre respect pour ses qualités pédagogiques et scientifiques.

Nous tenons à adresser nos plus vifs remerciements à Madame **Boucherit-Otmani Zahia**, Professeur au département de Biologie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, d'avoir accepté de présider ce jury et d'apporter son regard critique à ce travail. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre thèse ; veuillez recevoir le témoignage de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

Notre profonde reconnaissance s'adresse également à Monsieur **Seghir Abdelfettah**, Maître de conférences classe A, au département de Biologie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce travail.

## TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	1
Chapitre 1. Revue de littérature .....	3
1. Coronavirus .....	3
1.1.Historique.....	3
1.2.Classification et taxonomie.....	4
1.3.Structure des particules virales du Coronavirus .....	5
1.1.Emergence et diffusion du SRAS-COV-2 en Algérie .....	7
2. Epidémiologie.....	8
2.1.Origine et Réservoir .....	8
2.2.Mode de transmission .....	9
2.2.1.Transmission animal-homme .....	9
2.2.2.Transmission interhumaine .....	9
2.3.Période d'incubation .....	10
2.4.Contagiosité.....	11
2.5.Facteur favorisant .....	12
3. Mécanismes physiopathologiques.....	13
4. Manifestations cliniques de la maladie.....	16
4.1.Symptôme .....	16
5. Complications et séquelles pulmonaire .....	18
6. Dépistage .....	20
7. Options de traitement émergentes.....	20
8. Co-infections chez les patients hospitalisés atteints du COVID-19 .....	22
8.1.Infection microbiennes chez les patients atteints du COVID-19.....	22
8.2.Co-infections bactériennes .....	23
8.3.Co-infections fongiques .....	26
8.3.1. Les champignons .....	27
8.3.1.1. Les candidoses .....	27
8.3.1.2. L'aspergillose pulmonaire .....	27
8.4.L'impact des co-infections bactériennes et fongiques sur la pathogénèse du Covid 19 .	28
8.5.Le diagnostic des co-infections bactérienne et fongique.....	28
8.6.Les causes des co-infections bactériennes ou fongiques et le traitement antibiotique	29
9. Co-infections virales avec le SRAS-CoV-2 .....	30
9.1.Virus respiratoire.....	31
9.2.Les co-infections par le virus de la grippe et le SRAS- CoV-2 .....	32

9.3.1. La co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le SRAS- CoV-2	33
9.3.2. Co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et le SRAS-CoV-2	34
9.3.3. Co-infection par le cytomégalovirus (CMV) et le SRAS-CoV-2	35
9.3.4. Co-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le SRAS- CoV-2	35
9.4. Diagnostic des co-infections virales.....	36
9.5. Les causes des co-infections virale.....	37
9.6. L'influence des co-infections virales sur la progression et les résultats du SRAS- CoV-2	37
9.7. Prévention des co-infections virales.....	38
10. Impact de la pandémie du SRAS-CoV-2 sur la résistance aux antimicrobiens .....	40
10.1. Candida auris	40
10.2. Staphylococcus aureus	41
10.3. Klebsiella pneumoniae	43
10.4. Acinetobacter baumannii	44
Conclusion et perspectives.....	47
Références bibliographique .....	48

**LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1. Représentation schématique de la taxonomie des Coronaviridae (Chams et coll., 2020).</b> .....	<b>5</b>
<b>Figure 2. Structure du Coronavirus. Structure virale avec ses composants protéiques et son ARN viral (ARNv) (Chams et coll., 2020).</b> .....	<b>7</b>
<b>Figure 3. Voies de transmission via deux modes (1) direct de personne à personne et (2) indirect par contact avec des surfaces ou objets contaminés (Hu et coll., 2021).</b> .....	<b>10</b>
<b>Figure 4. Durée et niveau de contagiosité du SRAS-CoV-2 (Wu et coll., 2020b).</b> .....	<b>12</b>
<b>Figure 5. Orage cytokinique dans la COVID-19 (Kaur et coll., 2021).</b> .....	<b>16</b>
<b>Figure 6. Représentation schématique des séquelles à long terme observées suite à une infection au SRAS-CoV-2 (Desai et coll., 2022).</b> .....	<b>19</b>
<b>Figure 7. Résumé des thérapies potentielles de COVID-19 (Tsang et coll., 2021).</b> .....	<b>22</b>
<b>Figure 8. La co-infection microbienne dans le COVID-19 (Lin et coll., 2020a).</b> .	<b>23</b>

Liste des tableaux

**Tableau 1. Les co-infections microbiennes dans le COVID-19..... 39**

**ACE2:** Angiotensin-converting enzyme 2

**ALP:** Phosphatase alcaline

**ALT :** Alanine aminotransférase

**AMB :** Amphotéricine B

**ANF:** Anidulafongine

**ARN:** Acide ribonucléique

**AST:** Aspartate aminotransférase

**BSI:** Bloodstream infection

**CAS:** Caspofongine

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention

**CMV:** Cytomégalovirus

**CoV :** Coronavirus

**CRAB:** Carbapenem-resistant *A. baumannii*

**CRE:** Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*

**CR-KP:** Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

**CRP:** Protéine C réactive

**CSF:** Colony-Stimulating Factors

**CT:** Computed tomography

**CXR:** Chest X-Ray

**DC:** Dendritic Cell

**DILI:** Drug Induced Liver Injury

**DV :** Decubitus ventral

**E :** protéine d'enveloppe ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

**EBV:** Virus Epstein-Barr

**ELISA:** Enzyme-Linked Immuno Assay

**EP:** Embolie Pulmonaire

**ER :** Réticulum endoplasmique

**FDA:** Food and Drug Administration

**FLU :** Fluconazole

**HAdV :** Adénovirus humain

**HBoV :** Adénovirus du bocavirus humain

**HCQ:** hydroxychloroquine

**HE:** l'hémagglutinine-estérase

**HIV :** human immunodeficiency virus

**HMPV :** Virus métapneumovirus de l'homme

**HRV :** Rhinovirus humain

**HSV :** Virus Herpes simple

**HTA :** Hypertension artérielle

**IFN- $\gamma$  :** Interféron gamma

**IgA:** Immunoglobuline A

**IgG :** Immunoglobuline G

**IgM :** Immunoglobuline M

**IL-6 :** Interleukine 6

**Kb :** kilobases

**KPC:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

**KPC-Kp:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*

**LBA** : liquide bronchoalvéolaire

**LDH** : Lactate déshydrogénase

**LT**: lymphocytes T

**M** : protéine de membrane

**MERS-CoV**: Middle Eastern respiratory syndrome

**MSSA** : Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

**N** : Nucléocapside

**NDM**: New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase

**OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**OXA-48**: Oxacillinase-48

**PAV** : Pneumonie sous ventilation assistée

**PCR**: Polymerase Chain Reaction

**PCT**: Procalcitonine

**PFT**: Pulmonary Function Test

**PIV1, 2, 3, 4** : Parainfluenza types 1, 2, 3 et 4

**qPCR** : PCR quantitative

**RAM** : Résistance aux antibiotiques

**RBD** : receptor binding domain, domaine de liaison au récepteur

**RNP** : Ribonucléoprotéine

**RT-PCR** : Retrotranscription - Polymerase Chain Reaction

**S** : glycoprotéine d'enveloppe S, spike

**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

**SDRA**: Syndrome de détresse respiratoire aiguë

**SIDA** : Syndrome d'immunodéficience acquise

**SRC**: Syndrome de Relargage Cytokinique

**TDM** : tomodensitométrie

**TNF - $\gamma$**  : Facteur de nécrose tumorale gamma

**TNF- $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumorale alpha

**TP**: Taux de prothrombine

**USI** : Unité de soins intensifs

**VHB** : Virus de l'hépatite B

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

**VIM**: Verona Integron Metallo- $\beta$ -lactamase

**VLP** : Particules de type viral

**VRS** : Virus Respiratoire Syncytial

Le SRAS-CoV-2 est un virus qui est à l'origine d'une maladie grave potentiellement mortelle connue sous le nom de COVID-19. Il a été signalé pour la première fois à Wuhan, en Chine, en novembre 2019 et l'organisation mondiale de la Santé (OMS) a signalé le premier cas le 31 décembre 2019. L'épidémie a été déclarée pandémie mondiale le 11 mars 2020 et au 30 mai 2020, un total de 5 899 866 cas positifs ont été enregistrés dont 364 891 décès. Le SRAS-CoV-2 cible principalement les poumons et pénètre dans l'organisme via les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ( ACE2) **(Lin et coll., 2020)**.

L'agent causal de la COVID-19, est principalement transmis par des gouttelettes respiratoires provenant d'individus symptomatiques, asymptomatiques ou pré-symptomatiques **(Musuuza et coll., 2021)**.

D'autre part, les symptômes typiques du COVID-19 comprennent la fièvre, la toux, l'essoufflement et la fatigue, mais certains symptômes atypiques comme la perte d'odorat et de goût ont également été décrits. 20% nécessitent une hospitalisation en raison des complications dues au COVID-19, dont un tiers à besoin d'un soutien intensif. De même que pour les autres agents pathogènes respiratoires, des surinfections et des co-infections par le SRAS-CoV-2 ont été signalées **(Bai et coll., 2021)**.

En effet, les co-infections du SRAS-CoV-2 avec d'autres micro-organismes, tels que des virus, des bactéries et des champignons, est un facteur très important dans la COVID-19, et peut soulever les difficultés de diagnostic, de traitement, de pronostic du COVID-19, et même augmenter les symptômes de la maladie et la mortalité. Actuellement, de nombreuses pistes et enquêtes indiquent la forte relation entre d'autres virus, bactéries, champignons et le SRAS-CoV-2 **(Shen et coll., 2020)**.

Par conséquent, le diagnostic des co-infections chez les patients atteints de COVID-19 est de la plus haute importance. Cela nous permet de mettre en œuvre la gestion et le contrôle approprié de l'utilisation des antibiotiques, avec une prestation efficace de la gestion des antimicrobiens **(Lansbury et coll., 2020)**.

## **Introduction**

---

Dans cette optique, nous nous sommes proposé de réaliser une revue de littérature qui s'articule autour de deux grands volets : des notions sur la COVID-19 et les caractéristiques du virus SRAS-COV-2. Et une seconde partie épidémiologique dont l'objectif est de mettre en évidence les co-infections associées au SRAS-COV-2, ainsi que l'impact de la COVID-19 sur l'antibiorésistance.

### 1. Coronavirus

#### 1.1. Historique

En 2003, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) a été identifié pour la première fois en Chine comme une souche distincte du virus corona. L'origine de ce virus n'a jamais été claire, bien que les premières infections humaines aient été signalées en 2002 au Guangdong, une province chinoise.

En juin 2012, un nouveau coronavirus hautement pathogène du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) a été identifié en Arabie saoudite. Il a été isolé chez un patient présentant une maladie respiratoire grave (**de Wit et coll., 2016**).

Ces deux virus ont été responsables d'épidémies majeures au cours des deux dernières décennies (**Tian et coll., 2020**). Un total de 8 096 cas signalés, dont 774 décès par le SRAS-CoV et des propagations lentes ont été indiquées chez 2502 personnes avec 861 cas de décès par le MERS-CoV (**Yesudhas et coll., 2020**).

Avec l'émergence et la propagation du nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) ou coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2), une nouvelle crise de santé publique a menacé le monde. Le 17 novembre 2019 à Wuhan (Chine), un patient a été hospitalisé pour une grippe respiratoire inconnue très contagieuse. Le virus responsable de cette grippe, a été identifié comme étant le coronavirus (**Kumar et coll., 2020**).

En décembre 2019, des adultes de Wuhan, ont commencé à se rendre dans les hôpitaux locaux, un bon nombre de cas initiaux avaient des contacts partagés au marché de gros des fruits de mer de Huanan, qui vendait également des animaux vivants. Ensuite, le 31 décembre 2019, le bureau de l'OMS en Chine a été informé d'une augmentation soudaine des cas de pneumonie dans la ville de Wuhan. Le 1 janvier, le marché des fruits de mer de Huanan a été fermé. Le 5 janvier 2020, un total de 44 patients, dont 11 gravement malades, ont été infectés par un agent pathogène non identifié. Deux jours plus tard, le 7 janvier le virus a été identifié comme un coronavirus qui avait plus de 95 % d'homologie avec les coronavirus de

chauve-souris et plus de 70 % de similarité avec le SRAS-CoV, et le nombre de cas a commencé à augmenter de façon exponentielle (**WHO 2020**).

Le premier décès a été signalé le 11 janvier 2020, et plusieurs provinces de Chine et des pays comme la Thaïlande, le Japon et la Corée du Sud ont signalé des cas, et le Comité international de taxonomie des virus a nommé le nouveau coronavirus SRAS-CoV-2, et l'OMS a annoncé que le nom de cette nouvelle maladie serait COVID-19 (**OMS 2020**).

Le 23 janvier, 11 millions d'habitants de Wuhan ont été placés sous confinement, mais le nombre de cas a continué de croître de façon exponentielle.

Le 9 février de la même année, un pic a été enregistré dans le nombre de décès avec 910 morts et 40 000 cas rien qu'en Chine. Les décès ont rapidement dépassé ceux de l'épidémie de SRAS de 2002-2003. Au 5 mars 2020, 96 000 cas ont été signalés dans le monde (80 000 en Chine) et 87 autres pays. Il est important de noter que si le nombre de nouveaux cas a diminué en Chine, il a augmenté de façon exponentielle dans d'autres pays, dont la Corée du Sud, l'Italie et l'Iran (**Singhal, 2020**).

Le 11 mars, l'OMS a officiellement déclaré que l'épidémie était une pandémie. Le 21 mars, l'Italie est rapidement devenue le nouvel épicode avec un pic de nouveaux cas quotidien signalé à 6557 (**OMS 2020 ; Worldometer 2020**). Trois millions de cas confirmés ont été enregistrés le 27 avril dans le monde, et le décompte a dépassé les 5 millions le 25 mai (**Machhi et coll., 2020**).

Le monde a été témoin d'une pandémie mondiale dévastatrice avec plus de 238 millions de cas confirmés dans 213 pays et territoires et plus de 560 000 décès (**Li et coll., 2021**).

### 1.2. Classification et taxonomie

Les coronavirus (CoV) sont l'un des plus grands groupes de virus appartenant à l'ordre des *Nidovirales*, sous-ordre des *Cornidovirineae* et famille des *Coronaviridae* (**Figure 1**). Selon l'analyse phylogénétique et la structure du génome, les *Coronaviridae* sont divisés en 2 sous-familles, à savoir les *Letovirinae* et les *Orthocoronavirinae*.

D'après le comité international de taxonomie des virus (ICTV, 2018), les *Letovirinae* comprennent le genre *Alphaletovirus*, tandis que les *Orthocoronaviridae* comportent 4 genres : *Alpha-coronavirus* ( $\alpha$ CoV), *Beta-coronavirus* ( $\beta$ CoV), *Gamma-coronavirus* ( $\gamma$ CoV) et *Delta-coronavirus* ( $\delta$ CoV), qui contiennent 17, 12, 2 et 7 espèces respectivement (Helmy et coll., 2020).

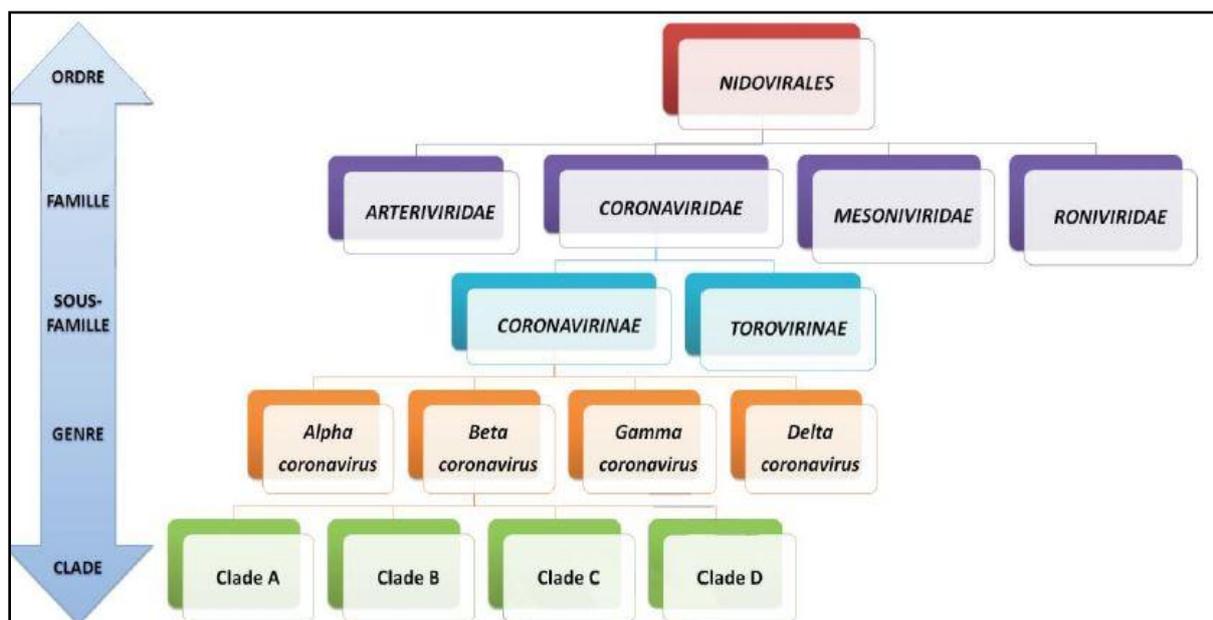


Figure 1. Représentation schématique de la taxonomie des *Coronaviridae* (Chams et coll., 2020).

### 1.3. Structure des particules virales du Coronavirus

Les coronavirus sont des ARN simple brin positifs enveloppés avec le plus grand génome d'ARN connu allant de 26 à 32 kilobases de longueur. Ce sont des virions sphériques avec une coquille centrale et une surface qui ressemble à une couronne solaire en raison de ses projections de protéines de surface, d'où leur nom (latin : corona = couronne). Les bêta-coronavirus ont trois protéines d'enveloppe importantes : la protéine Spike (S), la protéine membranaire (M), la protéine enveloppe (E) et la protéine nucléocapside (N) (Velavan and Meyer, 2020).

Les modifications de la protéine spike (S) sont largement responsables de la variété d'hôtes des coronavirus et de la variété du tropisme tissulaire. La glycoprotéine S est une glycoprotéine membranaire de type 1 avec différents domaines fonctionnels près des extrémités amino (S1) et carboxy (S2).

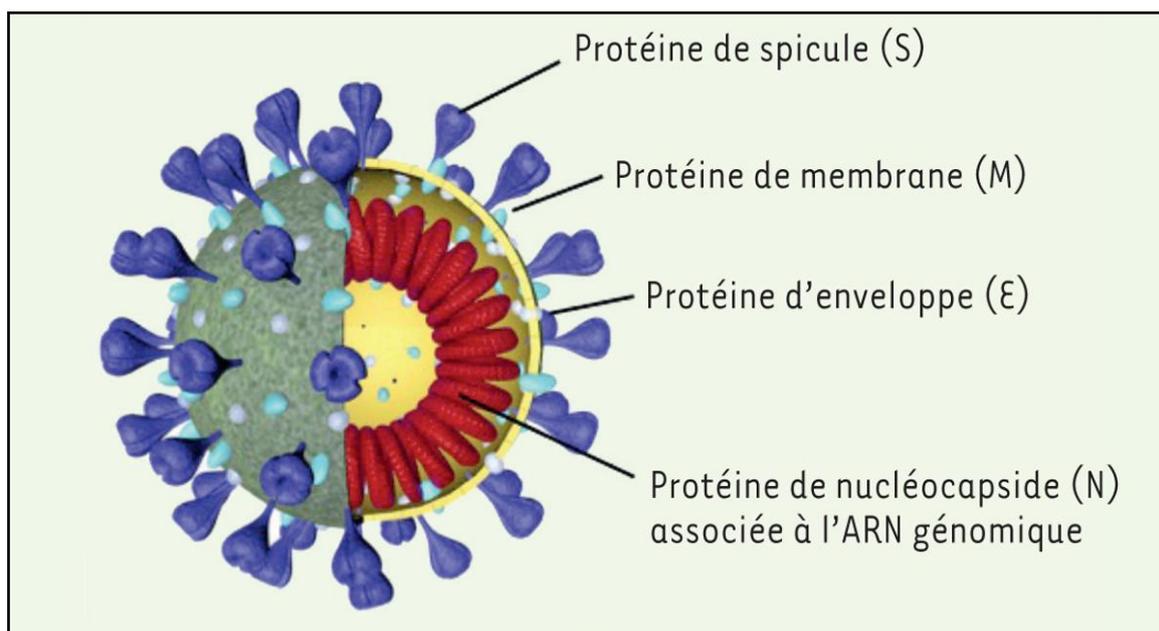
Alors que la sous-unité S2 est une protéine transmembranaire médiant la fusion des membranes virales et cellulaires, la sous-unité S1 est périphérique et est associée à des fonctions de liaison aux récepteurs (receptor-binding domain RBD). D'une manière générale, la glycoprotéine S facilite la liaison virale aux cellules sensibles, provoque la fusion cellulaire et induit des anticorps neutralisants. Parmi les 2 sous-unités fonctionnelles contenant plusieurs sites antigéniques, S1 et S2, l'anticorps monoclonal S1 semble être le plus efficace car il a un niveau d'activité neutralisante plus élevé (**Kumar et coll., 2021**).

Dans l'assemblage du virus, la protéine (M) du coronavirus joue un rôle central car elle transforme les membranes cellulaires en usines où les facteurs du virus et de l'hôte se rejoignent pour créer de nouvelles particules virales. Les protéines M du SRAS-CoV, du SRAS-CoV-2, du MERS-CoV, sont ciblées au voisinage de l'appareil de Golgi. Des études de génétique inverse et des études d'assemblage de protéines pseudo-virales (VLP) suggèrent que la protéine M encourage l'assemblage en interagissant avec la ribonucléoprotéine virale (RNP) et les glycoprotéines S au site de bourgeonnement et en créant un réseau d'interactions membranaire capables d'exclure certaines membranes de l'hôte (**Salzberger et coll., 2020**).

La protéine de l'enveloppe virale (E), la plus petite mais aussi la plus mystérieuse des protéines structurelles majeures. Alors que la protéine E est abondamment exprimée à l'intérieur de la cellule infectée au cours du cycle de réplication, seule une petite partie est incorporée dans l'enveloppe du virion. La majeure partie de la protéine est localisée au niveau du compartiment intermédiaire du réticulum endoplasmique (ER), Golgi et ER-Golgi, le site du trafic intracellulaire, où elle participe à l'assemblage et au bourgeonnement du CoV. Selon des études publiées, 3 rôles ont été proposés pour la protéine E : a) l'interaction entre les queues cytoplasmiques des protéines M et E qui suggère que E participe à l'assemblage viral ; b) son domaine transmembranaire hydrophobe est essentiel pour la libération des virions ; et c) il est impliqué dans la pathogenèse du virus (**Chams et coll., 2020b**) (**Tsang et coll., 2021**).

La protéine (N) est la seule protéine qui forme la nucléocapside et fonctionne principalement pour se lier au génome de l'ARN du coronavirus. Alors que la protéine N est impliquée dans les processus liés au génome viral, elle joue un rôle dans la réplication de l'ARN viral et la réponse cellulaire de l'hôte à l'infection

virale. La localisation du réticulum endoplasmique de la protéine N porte une fonction pour cela dans l'assemblage et le bourgeonnement. De plus, dans certains coronavirus, il a été démontré que l'expression de la protéine N augmente considérablement la production de particules de type viral (**Perlman, 2020**).



**Figure 2. Structure du Coronavirus. Structure virale avec ses composants protéiques et son ARN viral (ARNv) (Chams et coll., 2020).**

### 1.1. Emergence et diffusion du SRAS-COV-2 en Algérie

Le 25 février 2020, l'Algérie a signalé son premier cas d'infection confirmée par le SRAS-CoV-2 dans la wilaya de Ouargla (sud algérien) (**Menasria and Aguilera, 2022**). Cinq jours plus tard, le 1 mars 2020, un nouveau foyer dans la wilaya de Blida, a été identifié. Un autre cas a été signalé le 13 mars au niveau du service de néphrologie, et le nombre de contamination à enregistrer une croissance exponentielle avec un taux de 3902 cas et 131 décès (**Kastali et coll., 2020**). Blida est alors devenue l'épicentre de l'épidémie (**Lounis and Bagal, 2020**). Ce foyer a nécessité l'instauration du confinement sanitaire pour tenter d'endiguer la propagation de ce virus, une mesure qui a toutefois entraîné des retombées négatives considérables aux niveaux socio-économique et psychologique (**Madani et coll., 2020**).

## Chapitre 1. Revue de littérature

---

Du 12 au 15 avril 2020, l'Algérie a choqué le monde en signalant le taux de létalité (nombre de décès/nombre de cas confirmés) le plus élevé au monde (entre 15,1% et 15,8%) et le 19 avril 2020, il y avait 2 629 cas confirmés de COVID-19 et 375 décès liés en Algérie (**Chabane and Arif, 2021**).

Lors de la première vague, le pic s'était établi à 675 cas et plus de 13000 contaminations par jour. La deuxième vague d'introduction du virus s'est produite en octobre 2020, suivie d'une troisième vague de croissance rapide au mois de juillet 2021, en termes d'incidence quotidienne de positivité et de décès. Dans ce pays de 44 millions d'habitants il y a eu, au 7 août 2021 un total de 180350 malades et 4510 décès (**Le monde 2020**).

Le 20 décembre 2021 plus de 214 592 cas ont été confirmés en Algérie avec plus de 6 190 décès dû au virus (**Menasria and Aguilera, 2022**). Ce nombre en fait le cinquième pays le plus touché d'Afrique après l'Afrique du Sud, l'Égypte, le Nigéria et le Ghana. C'est aussi le troisième pays en termes de décès.

Les wilayas les plus touchées étaient Alger (4501), Blida (4435), Oran (3407), Sétif (2903) et Tébessa (2838). A l'inverse, les wilayas les moins touchées étaient Tindouf (195), Tamenrasset et Chlef (194), Relizane (189), Illizi (124) et Saïda (63) (**Lounis, 2021**).

## 2. Epidémiologie

### 2.1. Origine et Réservoir

Il a été rapporté que les origines du nouveau coronavirus remontent (directement ou indirectement) aux chauves-souris en vente au marché des animaux de Wuhan (chine) (**Ren et coll., 2020**). Selon **Daszak et ses collaborateurs (2020)**, les chauves-souris contiennent la plus forte proportion de virus de mammifères susceptibles d'infecter les humains. Elles sont vraiment remarquables car elles peuvent héberger tant de virus dangereux sans qu'elles soient atteintes.

Ces chauves-souris ont été suspectées comme étant l'hôte naturel du SRAS-CoV-2. Elles pouvaient se propager pour infecter les humains via un hôte intermédiaire inconnu, ce qui a conduit à considérer l'origine de ce virus « zoonotique » (**Singhal, 2020**).

Selon les études de Chan-Yeung et Xu., les chauves-souris agissaient comme un réservoir naturel du SRAS-CoV 2 y compris les virus de type SRAS-CoV et MERS-CoV. D'après les études comparatives de Hon et Lam., les génomes ont révélé que les CoV de type SRAS de chauve-souris ont 78 à 92 % de similitude de séquence nucléotidique avec le SRAS-CoV **(Tsang et coll., 2021)**.

Les chauve-souris parcourent la forêt à la recherche de nourriture et transmettent le virus aux différents hôtes avec lesquels elles entrent en contact. Elles peuvent être, par conséquent, une source majeure de transmission de cette maladie zoonotique **(Tsang et coll., 2021)**.

### 2.2. Mode de transmission

#### 2.2.1. Transmission animal-homme

L'épidémiologie des principaux coronavirus dans le passé chez l'homme a suggéré que les chauves-souris agissent comme des réservoirs pour ces virus qui ont traversé la barrière des espèces et infecté les humains ainsi que d'autres mammifères domestiques et sauvages. Il y a également eu des études qui ont rapporté le fait que les civettes palmistes (SRAS) et les dromadaires (MERS) agissaient comme hôtes intermédiaires **(Tsang et coll., 2021)**.

À l'heure actuelle, il existe de nombreux programmes dédiés à la recherche de la source potentielle ainsi que des espèces impliquées dans l'émergence de cette pandémie. Les données de séquence génomique révèlent une similitude de 80 % entre le SRAS-CoV-2 et le précédent coronavirus humain (SRAS-CoV), établissant sa relation étroite avec la population de chauves-souris *Rhinolophus* (chauve-souris en fer à cheval). Cependant, à ce jour, il n'y a pas suffisamment de documentations scientifiques pour expliquer la voie originale de transmission de l'animal à l'homme **(Wu et coll., 2020b)**.

#### 2.2.2. Transmission interhumaine

Le SRAS-CoV-2, le virus responsable de la COVID-19, se transmet d'une personne infectée à d'autres par des gouttelettes respiratoires et des aérosols **(Figure 3)** lorsqu'une personne infectée respire, tousse, éternue ou parle.

La taille des gouttelettes est variable, allant de grosses gouttelettes qui tombent rapidement au sol (en quelques secondes ou minutes) près de la personne infectée,

à des gouttelettes plus petites, parfois appelées aérosols, qui restent dans l'air, en particulier dans les espaces intérieurs (Plaçais and Richier, 2020).

Les gouttelettes ou aérosols infectieux peuvent entrer en contact direct avec les muqueuses du nez, de la bouche ou des yeux d'une autre personne ou être inhalés dans le nez, la bouche, les voies respiratoires et les poumons de celle-ci. Le virus peut également se propager lorsqu'une personne touche une autre personne (par exemple, poignée de main) ou une surface contaminée (également appelé fomites), puis sa bouche, son nez ou ses yeux sans s'être lavé les mains (Mason, 2020).

Il est admis également, que le SRAS-CoV-2 se transmet via les urines et les excréments, de même que par le sang et de la mère à l'enfant (Jamai Amir et coll., 2020).

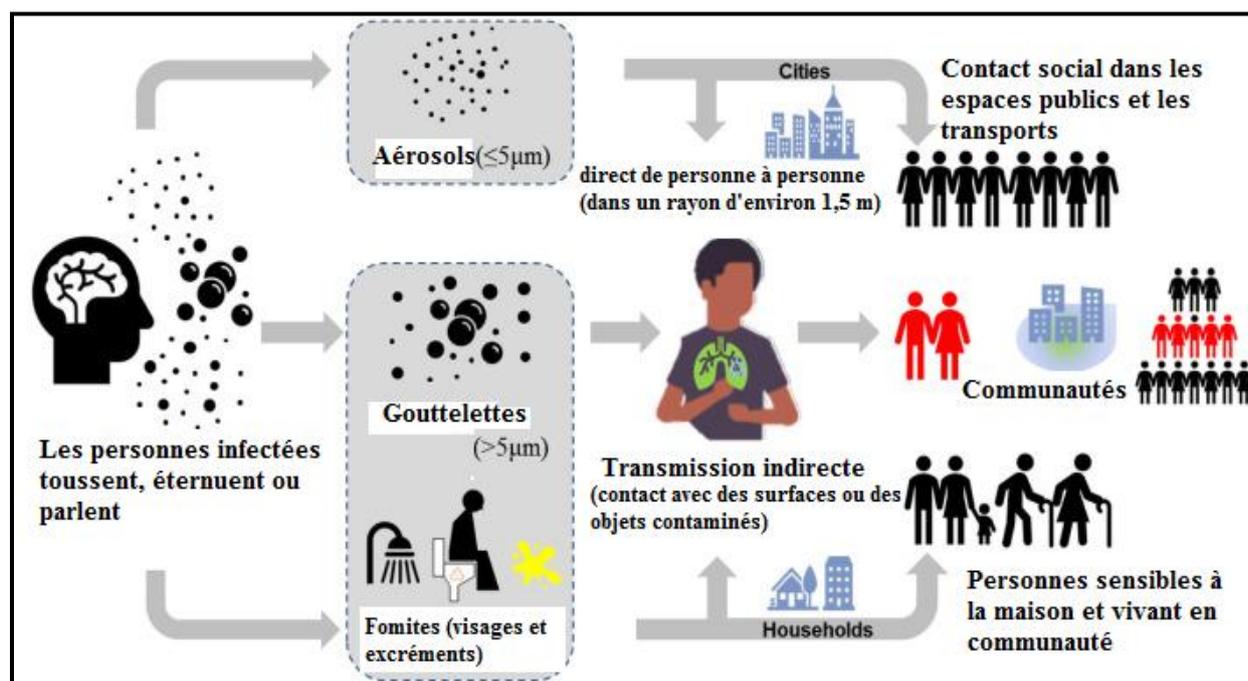


Figure 3. Voies de transmission via deux modes (1) direct de personne à personne et (2) indirect par contact avec des surfaces ou objets contaminés (Hu et coll., 2021).

### 2.3. Période d'incubation

La durée d'incubation est déterminée comme l'intervalle de temps entre la date de la première exposition potentielle à un patient suspecté ou confirmé de SRAS –CoV2 et la date d'apparition des symptômes (Plaçais and Richier, 2020). Il s'agit d'un

concept important pour déterminer la durée de la quarantaine afin de contrôler la propagation de l'infection.

Selon les données du premier cas à Wuhan et l'enquête du Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies (CDC), la période d'incubation est généralement de 3 à 7 jours (médiane 1,5 jour), similaire au SRAS –CoV (**Wu et coll., 2020b**). Dans l'étude de Qun et coll., elle a été estimée à 2,5 jours (**Qun et coll., 2020**). Cependant, l'étude de Guan et coll. pour les grands échantillons, la période d'incubation est en moyenne de 3 jours avec des cas extrêmes atteignant 24 jours (**Guan et coll., 2020**).

Selon l'Organisation mondiale de la santé, la période d'incubation est estimée entre 2 et 14 jours, avec une moyenne de 5 jours. Il est important de noter que certaines personnes ont contracté le virus sans éprouver de symptômes ni aucune sensation de malaise (**OMS 2020**).

### 2.4. Contagiosité

Le R zéro est un indicateur de la transmission d'un virus et représente le nombre moyen de nouvelles infections qu'une personne contaminée produit dans une population entièrement susceptible d'être infectée, c'est-à-dire qui n'a pas été immunisée contre l'agent infectieux (**figure 4**) (**Dhama et coll., 2020**).

Lorsque  $R_0 > 1$ , le nombre de personnes infectées peut augmenter, par contre quand  $R_0 < 1$ , la transmission peut disparaître. Le nombre de reproduction de base est un concept central dans l'épidémiologie des maladies infectieuses qui indique le risque d'agents pathogènes infectieux associés à la propagation des épidémies (**Núñez-Delgado, 2020**).

Au cours du premier mois de l'épidémie en Chine, le  $R_0$  évalué par l'OMS était de 2,6 (**OMS 2019**).

En mars 2020, une méta-analyse a montré que ce  $R_0$  pouvait être plus élevé, avec une estimation de 3,3.

La réaction en chaîne par polymérase de transcription inverse (RT-PCR) sur des écouvillons nasopharyngés a montré que la charge virale était la plus élevée le premier jour de l'apparition des symptômes et diminuait le onzième jour. La durée

d'une RT-PCR positive peut être prolongée jusqu'à 25 jours après l'apparition des premiers symptômes (**Gralinski and Menachery, 2020**).

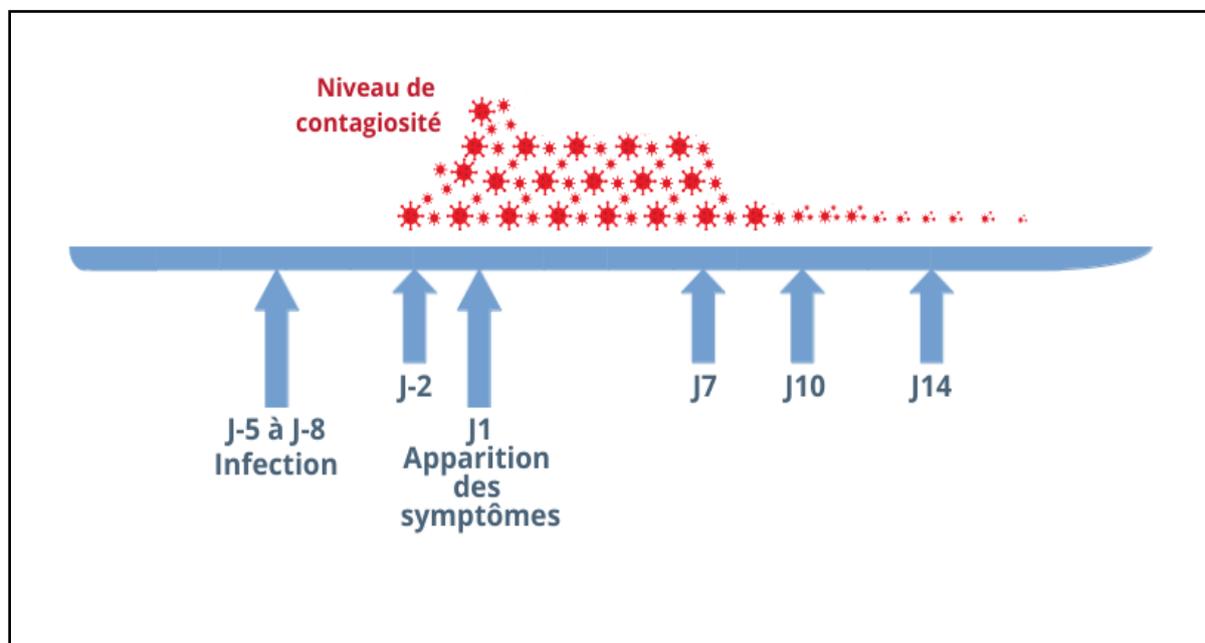


Figure 4. Durée et niveau de contagiosité du SRAS-CoV-2 (Wu et coll., 2020b).

### 2.5. Facteur favorisant

L'incidence de l'infection par le SRAS-CoV-2 est plus fréquente chez les hommes adultes et l'âge médian des patients se situe entre 34 et 59 ans (**Singhal, 2020**). Le SRAS-CoV-2 est également plus susceptible d'infecter les personnes atteintes de comorbidités chroniques telles que les maladies cérébrovasculaires et le diabète. Des manifestations graves peuvent également être associées à une co-infection bactérienne ou fongique (**Dhama et coll., 2020**). La proportion la plus élevée des cas graves survient chez les adultes de plus de 60 ans et chez les personnes atteintes de comorbidités (**Desai et coll., 2022**).

L'âge de 50 ans et plus semble être fortement associé au développement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Tandis qu'au-delà de 65 ans, les patients infectés représentent un risque de complication élevé conduisant à la mort (**Núñez-Delgado, 2020**).

En France, 89 % des personnes décédées avaient plus de 65 ans et 90 % présentaient des comorbidités, principalement du diabète, une cardiopathie, une

hypertension artérielle (HTA), une maladie pulmonaire ou une obésité morbide **(Harrison et coll., 2020)**. Moins de cas de COVID-19 ont été signalés chez les enfants de moins de 15 ans.

Dans une étude de 425 patients atteints de COVID-19 à Wuhan, aucun cas n'a été trouvé chez les enfants de moins de 15 ans. Les caractéristiques cliniques des patients pédiatriques infectés varient, mais la plupart ont des symptômes bénins, pas de fièvre ou de pneumonie, et un bon pronostic **(Wu et coll., 2020a)**.

### 3. Mécanismes physiopathologiques

#### 3.1. Rôle paradoxal de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2)

Étant donné que l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est le principal récepteur cellulaire du SRAS-CoV-2, il a été suggéré qu'une expression élevée de l'ACE2 entraîne une sensibilité accrue à l'infection. Cela peut expliquer pourquoi les patients atteints de diabète ou de cancer qui expriment plus fortement l'ACE2 sont à risque de maladie grave **(Hoffmann et coll., 2020)**.

Cependant, la distribution anatomique d'ACE2 n'est pas strictement liée aux symptômes provoqués par l'infection SRAS-CoV-2. Bien que l'ACE2 soit fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, la glande séminale et les testicules, le SRAS-CoV-2 peut provoquer des maladies respiratoires, nerveuses, digestives, cardiaques, hépatiques, oculaires et/ou cutanées.

De plus, l'ARN de ce virus a été fortement détecté dans les poumons et dans une moindre mesure dans le foie, les reins ou le cœur dans une série d'autopsies de 12 patients. La différence entre la distribution de l'ACE2 dans les tissus et les dommages aux organes causés par le SRAS-CoV-2 suggère la possibilité d'une invasion cellulaire indépendante de l'ACE2 **(Shi et coll., 2020a)**.

Néanmoins, si l'expression tissulaire d'ACE2 favorise la pénétration virale dans les cellules, alors la forme soluble d'ACE2 peut constituer un facteur de protection contre la COVID-19. L'activité circulante de l'ACE2 est plus faible chez les patients en surpoids ou hypertendus et plus élevée chez les enfants, et est positivement corrélée à l'expression des œstrogènes. Pour certains auteurs, cela peut expliquer la

protection relative des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes dans la COVID-19 (**Núñez-Delgado, 2020**).

### 3.2. Réponse de l'hôte a l'infection par SARS-COV-2

L'ACE2 est fortement exprimé dans l'apex des cellules épithéliales pulmonaires dans l'espace alvéolaire, et le SRAS-CoV-2 peut les pénétrer et les détruire, c'est pourquoi des lésions pulmonaires précoces sont souvent observées dans les voies respiratoires distales (**Wu et coll., 2020a**).

Les cellules épithéliales, les cellules dendritiques (DC) et les macrophages alvéolaires sont des composants majeurs de l'immunité innée des voies respiratoires permettant de lutter contre les virus jusqu'à ce que l'immunité adaptative soit établie. Les macrophages et les cellules dendritiques peuvent phagocyter les cellules épithéliales apoptotiques infectées par le virus. Ces cellules se déplacent vers les ganglions lymphatiques drainants pour présenter des antigènes viraux aux lymphocytes T (LT). La présentation de l'antigène au LT suscite l'activation de l'immunité humorale et cellulaire de l'organisme, médiée par les lymphocytes B et T spécifiques du virus (**Huang et coll., 2020a**).

Les CD4+ et CD8+ LT jouent des rôles importants. Les LT CD4+ activent les lymphocytes B pour favoriser la production d'anticorps spécifiques du virus, alors que les LT CD8+ peuvent tuer directement les cellules infectées par des agents pathogènes.

Le profil de sécrétion des anticorps contre le virus SRAS-CoV-2 montre une cinétique typique de production d'immunoglobuline M (IgM) et d'immunoglobuline G (IgG) qui sont des anticorps spécifiques des protéines S et N. Puisque pour les infections virales aiguës courantes, les anticorps IgM spécifiques du SRAS disparaissent à la fin de la 12eme semaine tandis que les IgG peuvent persister plus longtemps, ceci suggèrent qu'ils peuvent être principalement protecteurs (**Shi et coll., 2020b**).

La lymphopénie est une caractéristique courante chez les patients infectés par le SRAS-COV-2 et peut être un facteur clé associé à la gravité de la maladie et à la mortalité (**Tsang et coll., 2021**).

De même, les réponses en phase aiguë chez les patients atteints du SRAS-CoV étaient associées à de fortes réductions des lymphocytes T CD4+ et CD8+. Même en

l'absence d'antigène, les lymphocytes T CD4+ et CD8+ mémoire persistent jusqu'à quatre ans dans un sous-ensemble de la population déjà infectée et peuvent affecter la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines telles que l'interféron (IFN)- $\gamma$  (**Perlman, 2020**).

### 3.3. Tempête des cytokines dans COVID-19

Dans la COVID-19, le virus stimule diverses cellules infectées, y compris les cellules épithéliales pulmonaires et les macrophages alvéolaires, pour libérer des cytokines et des chimiokines (**Kim et coll., 2021**).

Les principales cytokines associées à la tempête de cytokines et au syndrome de relargage cytokinique (SRC) sont, entre autres, l'interleukine (IL), l'interférons (IFN), le facteur de nécrose tumorale (TNF), le facteur stimulant les colonies (CSF) et la famille des chimiokines. Celles-ci activent à leur tour les macrophages, les cellules dendritiques (DC) et d'autres cellules immunitaires pour induire une réponse inflammatoire agressive et libèrent ensuite de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires pour déclencher une tempête de cytokines (**Mason, 2020**).

Ensuite, les chimiokines recrutent des cellules inflammatoires supplémentaires, telles que des monocytes et des phagocytes, sur le site de l'inflammation, entraînant une cascade de réponses inflammatoires induites par l'infection (**Kim et coll., 2021**).

Des tempêtes de cytokines anormales et incontrôlées ont été observées dans des cas graves de COVID-19, qui déclenchent une réponse inflammatoire systémique entraînant une immunopathologie pulmonaire et une défaillance multiviscérale (**figure 5**) (**Soy et coll., 2020**). En outre, on pense que la tempête de cytokines induite par le SRAS-CoV-2 est responsable de la septicémie dans 28 % de tous les cas mortels de COVID-19. Par conséquent, le ciblage des cytokines peut améliorer la survie et réduire la mortalité.

Ainsi, tout traitement potentiel devrait inclure l'élimination directe du coronavirus, des stratégies de prévention (telles que le développement des vaccins) et la résolution des déséquilibres et de l'hyperactivité du système immunitaire (**Kim et coll., 2021**).

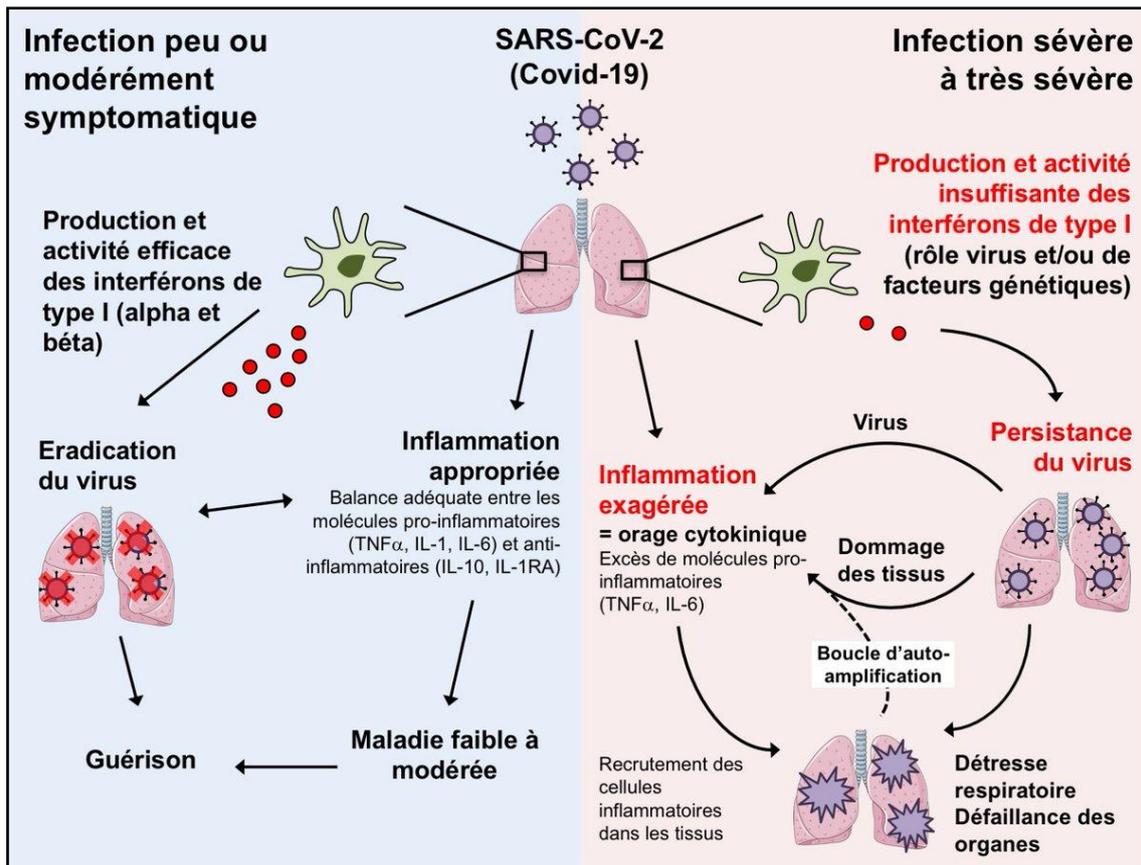


Figure 5. Orage cytokinique dans la COVID-19 (Kaur et coll., 2021).

#### 4. Manifestations cliniques de la maladie

##### 4.1. Symptôme

Les infections par le SRAS-CoV-2 peuvent être asymptomatiques à sévèrement symptomatiques. Les symptômes peuvent apparaître jusqu'à 14 jours après un contact et les signes les plus courants qui ont été diagnostiqués chez les patients positifs au SRAS-CoV-2 sont la fièvre, des signes de difficultés respiratoires de type toux ou essoufflement, les maux de tête, la myalgie, la production d'expectorations, la diarrhée, la dyspnée et la pneumonie (Tsang et coll., 2021).

D'autre part des complications supplémentaires comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une lésion cardiaque aiguë et plusieurs infections secondaires ont été trouvées chez les personnes à un stade avancé de l'infection dans les unités de soins intensifs des hôpitaux (Muralidar et coll., 2020).

### 4.2. Maladie non compliquée (légère)

Les patients présentent généralement des symptômes d'infection virale des voies respiratoires supérieures, notamment toux sèche, fièvre légère, mal de gorge, congestion nasale, maux de tête, douleurs musculaires ou un malaise. Une agueusie et anosmie, de la diarrhée et des vomissements sont fréquemment observées. Des symptômes d'une maladie plus grave, comme les difficultés respiratoires, sont absents (**Mason, 2020**).

### 4.3. Pneumonie modérée

Présence de symptômes respiratoires tels que la toux et essoufflement ou la tachypnée chez les enfants sans signes de pneumonie sévère.

### 4.4. Pneumonie sévère

Dans la pneumonie sévère, la fièvre est associée à une dyspnée sévère, une détresse respiratoire, une tachypnée (plus de 30 respirations/min) et une hypoxie (SpO<sub>2</sub> dans l'air ambiant inférieure à 90 %) (**Ye et coll., 2020**).

Cependant, les symptômes de la fièvre doivent être interprétés avec prudence, car même dans les formes sévères, la fièvre peut être modérée voire absente. La cyanose peut survenir chez les enfants. Dans ce cas, le diagnostic est clinique et la radiologie est utilisée pour éviter les complications.

### 4.5. Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est un syndrome d'insuffisance respiratoire aiguë caractérisé par des opacités radiographiques thoraciques bilatérales associées à une hypoxémie sévère due à un œdème pulmonaire non cardiogénique. Les troubles cliniques les plus couramment associés au développement du SDRA sont les pneumonies bactériennes et virales. Le SDRA est fréquemment causé par une septicémie, pneumonie, à un traumatisme grave aux poumons et une aspiration gastrique, rarement par une pancréatite et des réactions médicamenteuses (surdosage des médicaments) (**Huppert et coll., 2019**).

Par ailleurs, le SDRA est une complication grave prévisible de la COVID-19 qui nécessite une détection précoce et une prise en charge complète (**Gibson et coll., 2021**). En effet, la pandémie de la COVID-19 a provoqué une augmentation du

SDRA et a mis en évidence les défis associés à ce syndrome, notamment le taux de mortalité et le manque de pharmacothérapie efficace (**Meyer et coll., 2021**).

### 5. Complications et séquelles pulmonaire

Bien que le SRAS-CoV-2 puisse avoir des effets étendus dans tout le corps, la COVID-19 reste principalement une maladie respiratoire. De nombreuses complications pulmonaires à long terme ont été décrites suite à une infection au COVID-19. Ceux-ci comprennent, mais sans s'y limiter, la dyspnée, la dépendance au ventilateur, la dépendance à l'oxygène, les tests de fonction pulmonaire (PFT) anormaux et la maladie pulmonaire fibrotique.

Le symptôme pulmonaire le plus courant signalé après la COVID-19 est la dyspnée, qui peut persister dans les 2 mois suivant l'apparition des symptômes chez 22,9 % à 53 % des patients (**Trougakos et coll., 2021**).

En plus des symptômes subjectifs, l'infection par le SRAS-CoV-2 peut provoquer des modifications objectives à long terme de la physiologie pulmonaire. Une dépendance à l'oxygène a été signalée chez 6,6 % des survivants à la sortie des soins intensifs. Chez les personnes souffrant d'insuffisance respiratoire nécessitant une trachéotomie, le sevrage à long terme de la dépendance à la ventilation ne réussit pas souvent (**Garg and Paliwal, 2022**).

Ainsi, le SRAS-CoV-2 peut provoquer des lésions pulmonaires par de multiples mécanismes. De nombreux changements qui surviennent après une infection aiguë peuvent favoriser la fibrose et entraîner des complications à long terme. L'entrée directe du virus dans les cellules, en particulier les cellules épithéliales alvéolaires de type II qui stabilise la barrière épithéliale, entraîne la mort cellulaire, qui à son tour entraîne une augmentation des cytokines pro-inflammatoires. Les lésions alvéolaires diffusent et les cytokines qui en résultent recrutent des lymphocytes, des macrophages et des neutrophiles, qui à leur tour recrutent des fibroblastes qui conduisent finalement à la fibrose (**Singhal, 2020**).

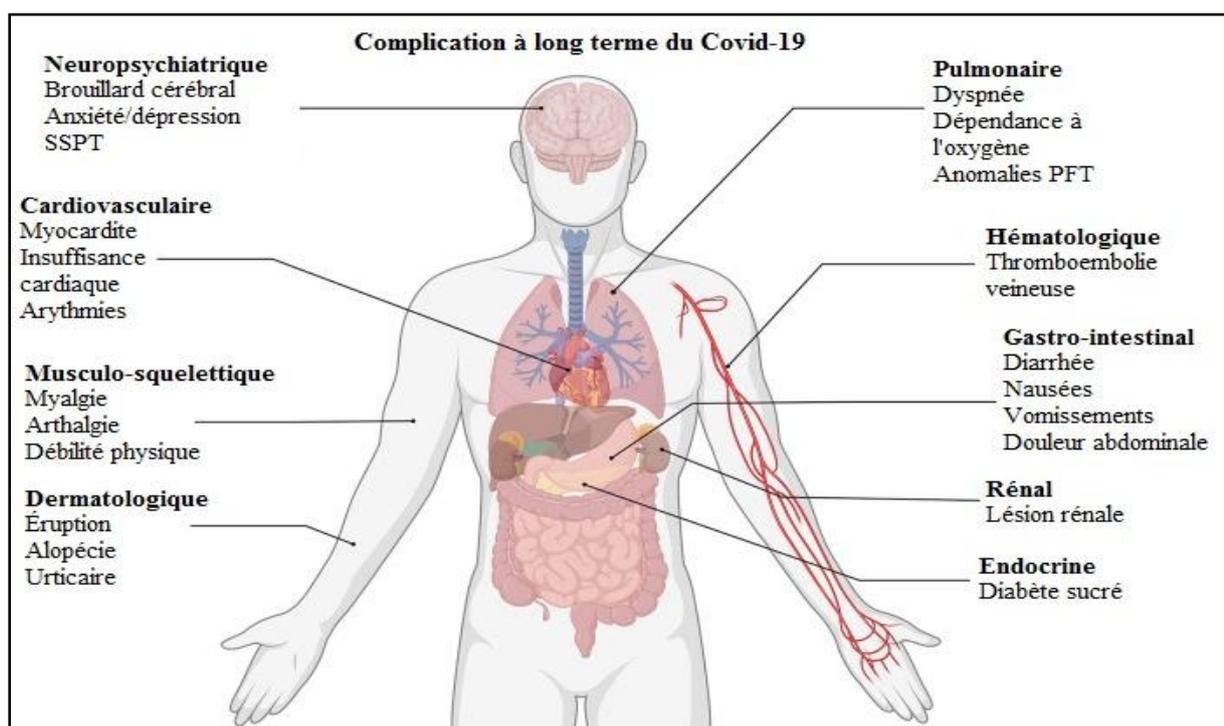
Des dommages dans le système vasculaire pulmonaire ont également été décrits en plus des dommages directs dans le parenchyme pulmonaire. Les premières études d'autopsie ont indiqué la présence de microthrombus dans les petits vaisseaux du système vasculaire pulmonaire.

## Chapitre 1. Revue de littérature

La majorité des considérations de gestion après la sortie du patient atteint de COVID-19 impliquent d'anticiper, de surveiller et de prendre en charge les complications décrites précédemment (**Garg and Paliwal, 2022**).

Concernant la phase de rétablissement de la maladie post-COVID-19 publié par Lutchmansigh et coll, une évaluation précoce et complète après la sortie de l'hôpital est recommandée (**Lutchmansigh et coll.,, 2021**).

Alternativement, chez les patients présentant des symptômes ou des anomalies persistants, l'orientation vers un spécialiste de la prise en charge des maladies pulmonaires avancées doit être envisagée. Les patients qui ont dû être hospitalisés dans une unité de soins intensifs peuvent avoir besoin d'une évaluation et d'un diagnostic plus minutieux à la suite d'une infection, car ils courent un risque accru de nombreuses complications à long terme décrites dans la (**figure 6**).



**Figure 6. Représentation schématique des séquelles à long terme observées suite à une infection au SRAS-CoV-2 (Desai et coll., 2022).**

### 6. Dépistage

Selon les centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC), il existe deux types de tests disponibles pour le SRAS-CoV-2 **(Wu et coll., 2020a)**.

Le test viral qui confirme l'état actuel de l'infection (au moment du test). Il est principalement basé sur la réaction en chaîne par polymérase (PCR) quantitative par transcription inverse des prélèvements naso-pharyngés des patients ainsi que sur l'analyse sérologique pour des résultats fiables. Les couples d'amorces pour le diagnostic doivent être conçus avec soin, car les variant émergents peuvent rapidement affecter les performances de la réaction en chaîne par polymérase quantitative de transcription inverse (RT-qPCR) **(Tsang et coll., 2021)**.

Les tests d'anticorps qui permettent de détecter si une personne a des antécédents d'infection. Ils ne peuvent pas détecter une infection en cours car il faut 15 à 20 jours après l'infection pour développer des anticorps. Il convient de noter que le fait d'avoir des anticorps contre une infection ne protège pas nécessairement une personne d'une réinfection par le virus.

Les dosages immunologiques basés sur la technique du dosage immuno-enzymatique (ELISA) sont également utilisés dans les tests de virus pour améliorer la sensibilité de détection **(Majumder and Minko, 2021)**.

La détection précoce par des examens radiologiques tels que la radiographie thoracique (chest x-ray, CXR) et la tomodensitométrie thoracique (computed tomography CT) sont également utilisées pour détecter le SRAS-CoV-2 **(Shi et coll., 2020a)**.

### 7. Options de traitement émergentes

Les modalités de traitement actuellement approuvées comprennent les soins de soutien et l'oxygène supplémentaire par ventilation non invasive ou mécanique. Les cas graves peuvent également être traités avec des antibiotiques pour les infections bactériennes et un soutien vasopresseur **(Didelot et coll., 2021)**. Plusieurs autres complications, telles que des lésions myocardiques aiguës, des phénomènes thromboemboliques comme l'embolie pulmonaire (EP) et la mort subite, ont été signalées par des cliniciens aux États-Unis et en Italie. Plus d'une douzaine d'essais sont en cours pour tester d'éventuels traitements contre la COVID-19.

## Chapitre 1. Revue de littérature

---

L'Institut de virologie de Wuhan a passé au crible certains médicaments antiviraux ou anti-infectieux approuvés par l'administration des aliments et des médicaments (FDA) et a découvert que le remdesivir et la chloroquine pouvaient inhiber efficacement la croissance du virus dans les tests cellulaires avec une concentration efficace demi-maximale (EC50) de 0,77 et 1,13  $\mu\text{M}$ , respectivement. L'utilisation de ces médicaments s'avère être le moyen le plus pratique pour faire face à l'augmentation rapide des cas positifs (**Fernando et coll., 2021**).

D'autres médicaments antiviraux, des anticorps monoclonaux et du plasma riche en anticorps de patients récupérés ont également été testés (**Basille et Andrejak, 2021**).

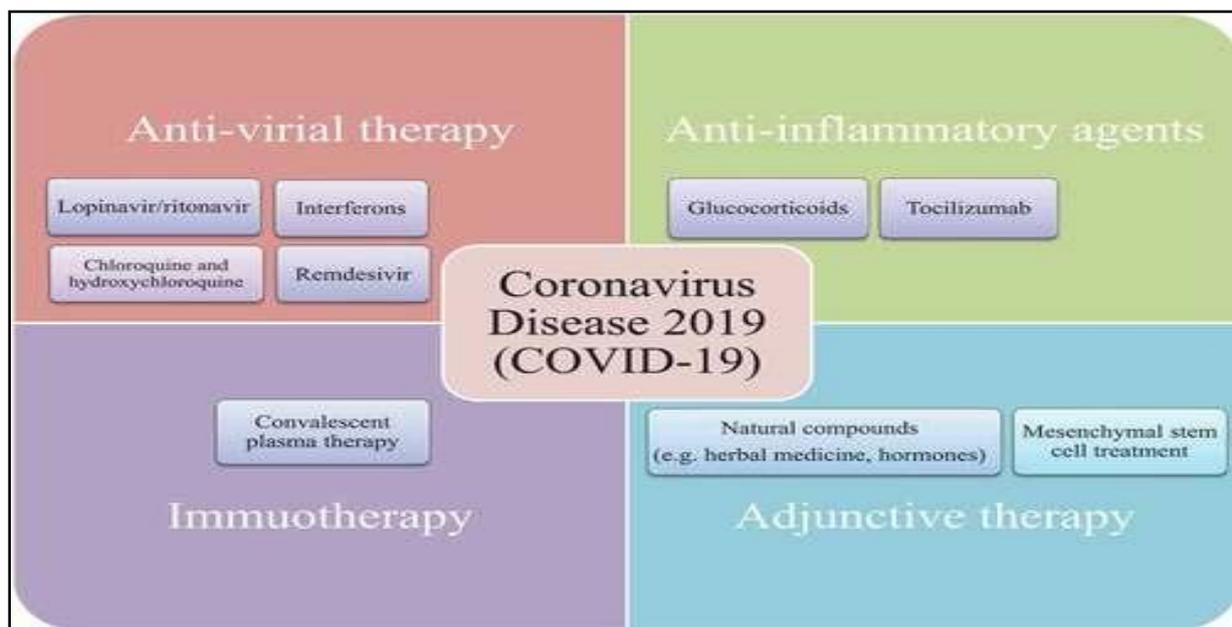
Les thérapies actuelles peuvent être globalement divisées en deux catégories en fonction de leur cible ; la première approche cible l'entité virale en bloquant les enzymes clés responsables des processus vitaux du virus (réplication, traduction, etc.) ou en empêchant les particules virales de pénétrer dans les cellules humaines. Une autre approche met l'accent sur la fonction du système immunitaire en stimulant l'immunité innée/humorale ou en supprimant la réponse inflammatoire qui conduit à l'insuffisance pulmonaire (**Didelot et coll., 2021**).

Le 20 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé a annoncé le lancement de SOLIDARITY, un effort coordonné pour collecter rapidement des données scientifiques. La conception de l'étude était suffisamment simple pour que même les hôpitaux comptant un grand nombre de patients puissent y participer. Les médecins enregistrent simplement la date à laquelle le patient est sorti de l'hôpital ou est décédé, la durée totale du séjour à l'hôpital et si le patient a eu besoin d'une ventilation ou d'oxygène. La conception n'a pas été réalisée en aveugle et le site Web de l'OMS a assigné au hasard les patients à l'un des quatre schémas thérapeutiques ou à la norme de soins locale (**OMS, 2021**).

Pour cette étude, l'OMS a sélectionné un médicament antiviral expérimental, le remdesivir ; le médicament antipaludique, l'hydroxychloroquine, une combinaison des médicaments antirétroviraux lopinavir et ritonavir ; cette combinaison plus l'interféron-béta (IFN $\beta$ ) (**OMS, 2021**).

Kong et *coll.*, ont récemment lancé un serveur d'amarrage pour ancrer de petites molécules, des peptides et des anticorps avec des cibles potentielles du COVID-19.

Ceci est utile pour les chercheurs du monde entier pour prédire les interactions cible-ligand dans la COVID-19 (**Kong et *coll.*, 2021**).



**Figure 7. Résumé des thérapies potentielles de COVID-19 (Tsang et *coll.*, 2021).**

## 8. Co-infections chez les patients hospitalisés atteints du COVID-19

### 8.1. Infection microbiennes chez les patients atteints du COVID-19

Les co-infections microbiennes jouent un rôle important dans la survenue et le développement de l'infection par le SRAS-CoV-2. Elles sont un facteur non négligeable dans la COVID-19. Les co-infections microbiennes exacerbent les processus d'apparition, le développement et le pronostic du COVID-19, ainsi que les difficultés du diagnostic clinique et du traitement (**Bengoechea et Bamford, 2020**).

Les co-infections entre différents micro-organismes et le SRAS-COV-2 est un problème sérieux dans la pandémie du COVID-19. Cependant, il existe peu de rapports sur les co-infections du SRAS-CoV-2 avec les bactéries, les champignons et d'autres virus (**Tableau1**) et (**Figure 8**). Les données cliniques sur les co-infections par le SRAS-CoV-2 sont d'une grande valeur pour guider le traitement. Les patients

atteints d'infections graves par le SRAS-CoV-2, y compris d'autres virus, bactéries et champignons, ont un taux de co-infection significativement plus élevé que ceux qui n'ont pas été gravement touchés (Lin et coll., 2020a).

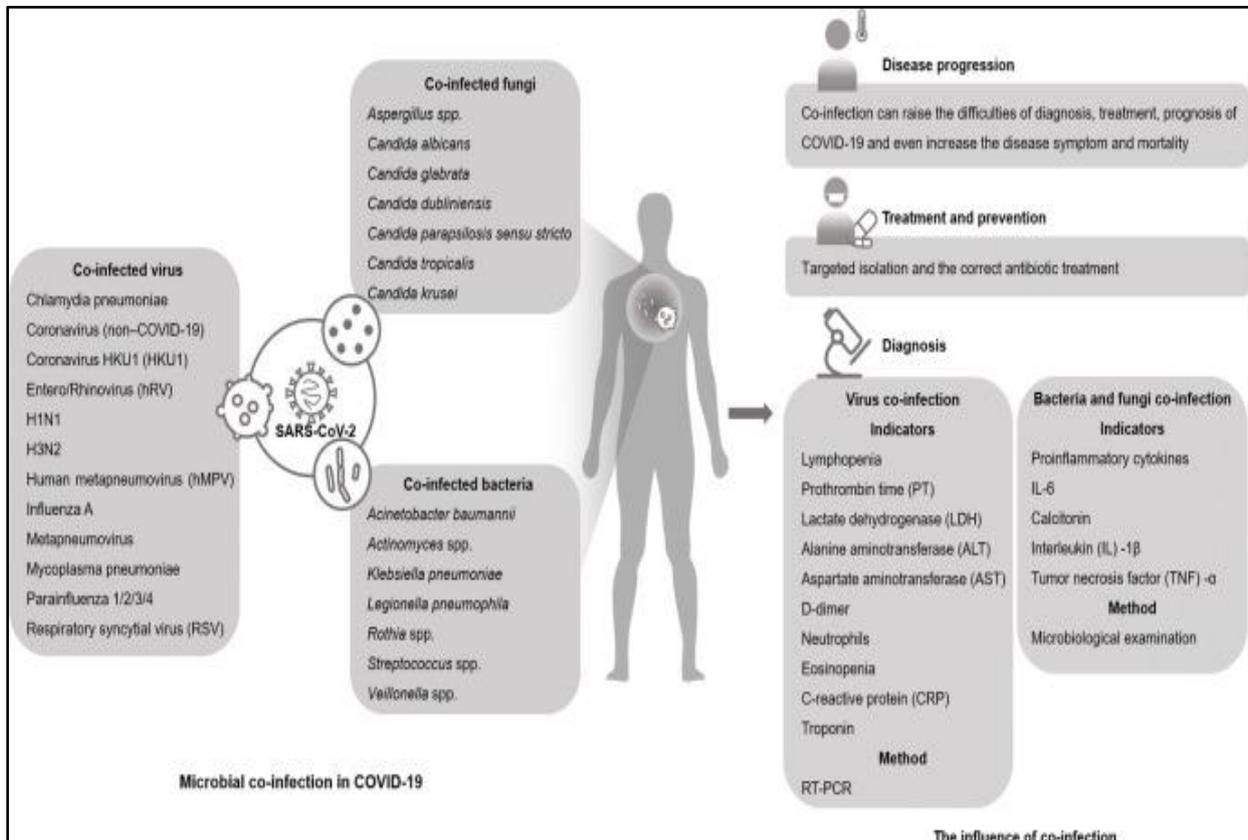


Figure 8. La co-infection microbienne dans le COVID-19 (Lin et coll., 2020a).

## 8.2. Co-infections bactériennes

La nouvelle maladie infectieuse à coronavirus-2019, causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère a traumatisé le monde entier avec la pandémie dévastatrice. Une pléthore de domaines microbiens comprenant des virus (autres que le SARS-CoV-2), des bactéries, et des champignons ont évolué ensemble et interagissent dans une pathogenèse moléculaire complexe avec le SRAS-CoV-2 (Lin et coll., 2020).

Bien que l'incidence des co-infections puisse atteindre 94,2 % dans les cas du COVID-19 confirmés en laboratoire, le sort des co-infections chez les hôtes infectés par le SRAS-CoV-2 dépend souvent de l'équilibre entre l'immunité protectrice et l'immunopathologie de l'hôte (Langford et coll., 2020).

D'après une méta-analyse réalisé par Bradley et *coll.* dans laquelle ils ont examiné un total de 1308 publications et inclus 24 3506 patients atteints de COVID-19 confirmé en laboratoire, une co-infection bactérienne a été identifiée chez 3,5 % des patients et une infection secondaire bactérienne a été identifiée chez 14,3 % des patients (**Bradley et coll., 2020**).

En regroupant toutes les études incluses, la proportion de patients positifs au SRAS-CoV-2 atteints d'une infection bactérienne était de 6,9 %. Lorsqu'elle est stratifiée par population de patients (une estimation de la gravité de la maladie COVID-19), l'infection bactérienne variait de 5,9 % chez tous les patients hospitalisés à 8,1 % chez les patients gravement malades. Des espèces spécifiques de co-pathogènes bactériens ont été signalées dans 11 études sur 24 (45,8 %), représentant 14 % des patients ayant des infections signalées.

Les micro-organismes les plus couramment signalés étaient *Mycoplasma spp.* (11 patients), *Mycoplasma pneumoniae* (3 patients), *Haemophilus influenzae* (5 patients) et *Pseudomonas aeruginosa* (5 patients).

Selon une autre étude menée par Rothe et *coll.*, l'analyse des prélèvements broncho-pulmonaire obtenus à partir d'un sous-ensemble de patients qui souffraient d'une grave maladie à COVID-19 à l'admission (17,9%), a montré que la majorité des cultures étaient stériles et a montré des résultats d'une flore buccale saine sauf chez 3 cas chez lesquels *Escherichia coli* (n=1), *Staphylococcus aureus* (n=1) et *Klebsiella oxytoca* (n=1) ont été identifiés (**Rothe et coll., 2020**).

Dans une autre étude, sur 50 patients admis aux soins intensifs, des prélèvements respiratoire ont été effectués chez 38 patients (76%). 23 prélèvements (46%) ont montré une prédominance des agents pathogènes suivant : *Enterobacter cloacae* (n=1), *Serratia marcescens* (n=4), *Proteus spp* (n=3), *Escherichia coli* (n=6), *Morganella morganii* (n=1), *Citrobacter spp.* (n=3), *Klebsiella spp.* (n=11), *Pseudomonas aeruginosa* (n= 2), *Staphylococcus aureus* (n= 3) et *Aspergillus fumigatus* (n = 9)

Un seul échantillon respiratoire a été prélevé sur un patient non admis aux soins intensifs, et il a montré la présence de *Klebsiella aerogenes*.

## Chapitre 1. Revue de littérature

---

Rothe et *coll.*, ont inclus un total de 200 patients infectés par le SRAS-CoV-2 dans leur étude dont l'âge médian était de 58,5 ans et 63,5 % des patients étaient des hommes. La toux et la fièvre étaient les symptômes cliniques les plus fréquents et la saturation médiane en oxygène à l'admission était de 91,7 %. Alors que 48% des patients avaient une comorbidité cardiovasculaire préexistante, 16% présentés une comorbidité pulmonaire préexistante, 19% avaient un diabète sucré et 7% avaient une malignité préexistante. Parmi ceux-ci, 23,4% ont été admis dans des unités de soins intensifs et parmi ceux-ci, 15,2% ont nécessité une ventilation mécanique **(Rothe et *coll.*, 2020)**.

Au total, 43% des patients de cette étude ont présenté des résultats de dépistage réaction de polymérisation en chaîne (PCR) approche de dépistage des pathogènes bactériens d'origine communautaire (PCR CABPs) positifs avec au moins un agent pathogène bactérien. Parmi ceux-ci, 17,4 % présentaient plus d'un agent pathogène microbien simultanément en plus du SRAS-CoV-2. *Staphylococcus aureus* (27%) était le pathogène bactérien prédominant, suivi de *Haemophilus influenzae* (13,5%), *Streptococcus pneumoniae* (5,5%), *Moraxella catarrhalis* (2,5%) et *Legionella pneumophila* (1,5%) **(Rothe et *coll.*, 2020)**.

Lansbury et *coll.*, ont rapporté que 7 % des patients hospitalisés COVID-19 avaient une co-infection bactérienne. Les bactéries les plus courantes étaient *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae*. Toombs et *coll.*, ont découvert que deux patients COVID-19 (0,4 %) étaient co-infectés par *Streptococcus pneumoniae*, isolée d'une hémoculture lors de l'hospitalisation au Royaume-Uni **(Lansbury et *coll.*, 2020) (Toombs et *coll.*, 2020)**.

Grâce à une étude de série de cas rétrospective monocentrique incluant 55 patients sévères et 166 patients non sévères atteints de pneumonie SRAS-CoV-2 confirmée en laboratoire, Zhang et *coll.*, ont constaté que chez ces 221 patients, le taux des co-infections bactériennes était de 7,7 %. Dans la même situation que les autres pneumonies virales, le taux des co-infections des patients sévères était significativement plus élevé que celui des patients normaux **(Zhang et *coll.*, 2020)**.

Dans l'étude de Guqin Zhang, les patients gravement touchés ont eu un taux significativement plus élevé des co-infections par des bactéries (25,5 %), tandis que

les taux de co-infection bactérienne chez les patients qui n'étaient pas gravement touchés étaient de 0,8 % (**Guqin Zhang et coll., 2020**).

Une autre étude italienne a révélé que parmi les 16 654 patients atteints des maladies les plus graves décédés d'une infection par le SRAS-CoV-2, 11 % de ces cas ont été signalés comme une co-infection avec d'autres bactéries (**Hughes et coll., 2020**).

Dans une autre étude rétrospective monocentrique menée par Chen et coll., parmi les 99 cas de COVID-19 à Wuhan, les bactéries les plus couramment co-isolées étaient *Acinetobacter baumannii* et *Klebsiella pneumoniae* (**Chen et coll., 2020**).

Une étude de cohorte multicentrique de patients atteints de COVID-19 hospitalisés dans 38 hôpitaux du Michigan, l'antibiothérapie empirique et les co-infections bactérienne d'origine communautaire chez 1705 patients ont été analysées. 59 (3,5%) patients étaient positifs aux co-infections bactériennes communautaire, dont 31 (3,5%) patients avaient une hémoculture positive et 29 autres patients (1,7%) avaient un co-pathogène respiratoire bactérien identifié (d'une culture respiratoire ou d'un test de diagnostic sans culture). Des infections bactériennes d'origine communautaire sont survenues chez 4,9 % (47/965) des patients qui ont reçu un traitement antibactérien empirique précoce contre 1,6 % (12/740) de ceux qui n'en ont pas reçu, dont 33,3 % (4/12) ont ensuite commencé un traitement antibiotique. Les patients étaient plus susceptibles d'avoir une infection bactérienne d'origine communautaire s'ils étaient plus âgés, avaient un indice de masse corporelle inférieur, souffraient d'une maladie rénale, étaient admis dans un établissement de soins infirmiers qualifié, étaient plus gravement malades (p. ex., admis en soins intensifs), ou avait plus de signes d'infection bactérienne (p. ex., un nombre plus élevé de globules blancs) (**Rawson et coll., 2020**).

### 8.3. Co-infections fongiques

Chez les patients COVID-19, les taux des co-infections fongiques sont généralement faibles, avec des taux élevés chez les patients en soins intensifs gravement malades et les agents pathogènes signalés comprenaient *Candida* et *Aspergillus spp* (**Chen et coll., 2020**).

### 8.3.1. Les champignons

#### 8.3.1.1. *Les candidoses*

Les espèces de levures appartenant au genre *Candida* sont des constituants majeurs du mycobiome humain. *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* et *Candida krusei*, sont la principale cause d'infections fongiques, avec un taux de mortalité approchant les 70 % en soins intensifs (USI) (**Rolling et coll., 2020**).

Une étude descriptive a été réalisée sur des patients COVID-19 admis à l'hôpital Shahid Beheshti à Kashan en Iran sur 69 prélèvements de *Candida spp.* D'après les résultats, *Candida albicans* (55 ; 79,7 %) était l'espèce la plus courante, suivie de *Candida glabrata* (12 ; 17,4 %) (**Erami et coll., 2022**). De même, pour une étude réalisée en Haute-Egypte par Ramadan et coll., *Candida albicans* et *Candida glabrata* étaient les isolats fongiques les plus couramment retrouvés (**Ramadan et coll., 2020**).

Dans une autre étude observationnelle rétrospective, 29 802 patients atteints de COVID-19 ont été hospitalisés dans les centres participants. 392 patients (1,3 %) ont été identifiés avec des co-infections confirmées en laboratoire. Les résultats des cultures positives ont montré que *Candida albicans* et *Candida tropicalis* étaient les pathogènes fongiques les plus couramment identifiés (**Senok et coll., 2021**).

Dans une clinique hospitalière de Barcelone (Espagne), une étude de cohorte observationnelle a été réalisée sur 989 adultes atteints de COVID-19. Sept (0,7%) des 989 patients avaient des co-infections fongiques dont quatre cas étaient infectés par *Candida albicans* (**Garcia-Vidal et coll., 2021**).

#### 8.3.1.2. *L'aspergillose pulmonaire*

Au cours de la pandémie à SRAS-CoV-2, l'aspergillus était souvent responsable de co-infection chez les patients COVID-19. *Aspergillus fumigatus* était l'espèce la plus courante suivie d'*Aspergillus flavus* (**Lai and Yu, 2021**).

(**Zhu et coll., 2020**) ont montré que dans un hôpital local de la province du Jiangsu (Chine), du 22 janvier au 2 février 2020, 23,3 % (60/243) des patients COVID-19 avaient une co-infection par *Aspergillus*. De plus, ils ont découvert que l'aspergillose

pulmonaire pouvait se développer chez les patients atteints de COVID-19 asymptomatique, léger, modéré, sévère et critique (**Zhu et coll., 2020**).

Dans l'examen de 34 cas, parmi 29 patients qui avaient une aspergillose confirmée par culture, *Aspergillus fumigatus* était l'agent pathogène le plus courant (89,7 %), suivi d'*Aspergillus flavus* (6,9 %) (**Meijer et coll., 2020**).

### **8.4. L'impact des co-infections bactériennes et fongiques sur la pathogénèse du Covid 19**

Les co-infections par des bactéries et des champignons ont une grande influence sur la progression et le pronostic de la COVID-19. Ils peuvent entraîner une augmentation des besoins en soins intensifs, en traitement antibiotique et une augmentation des décès. Ils peuvent également augmenter le degré d'inflammation systémique chez les patients, en aggravant ainsi la maladie et en retardant le temps de guérison (**Lim et coll., 2019**).

Chez les patients atteints de COVID-19, le nombre de cytokines pro-inflammatoires associées à des lésions pulmonaires graves, en particulier l'interleukine 6, était considérablement élevée. De plus, les co-infections bactériennes et fongiques étaient associées à une multiplication par 2,5 du risque de décès par SRAS-CoV-2 indiquant qu'il existe une certaine interaction entre les bactéries ou les champignons et le SRAS-CoV-2 (**Martins-Filho et coll., 2020**).

### **8.5. Le diagnostic des co-infections bactérienne et fongique**

Pour le diagnostic des patients COVID-19, il existe de nombreuses directives cliniques. Cependant, peu d'attention a été accordée aux co-infections bactériennes et fongiques de cette maladie, et le processus de test standardisé des co-infections n'est toujours pas disponible. Il est difficile de distinguer les infections bactériennes ou fongiques des pneumonies virales existantes sur la base des performances cliniques et radiologiques (**Azoulay et coll., 2020**).

De plus, il existe des articles indiquant que la calcitonine peut également être un moyen auxiliaire pour détecter s'il y a une co-infection bactérienne ou fongique. En effet, à mesure que la concentration d'interleukine (IL)-1 $\beta$ , de facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$  et d'IL-6 augmente, une production et une libération massives de calcitonine dérivée de la parathyroïde a lieu (**Lippi and Plebani, 2020**).

Cependant, la synthèse de la calcitonine dérivée de la parathyroïde est inhibée par l'interféron (INF)  $\gamma$  dont la sécrétion est augmentée lors d'une infection virale. Par conséquent, la forte augmentation de la calcitonine reflétera le chevauchement des infections bactériennes chez les patients qui ont développé des maladies graves, entraînant plusieurs complications des conditions cliniques **(Martins-Filho et coll., 2020)**.

### **8.6. Les causes des co-infections bactériennes ou fongiques et le traitement antibiotique**

L'infection par le SRAS-CoV-2 peut endommager les lymphocytes, en particulier les cellules B, les cellules T et les cellules NK (natural killer) ce qui entraînera une altération du système immunitaire pendant la période de la maladie. La diminution des lymphocytes et de la fonction immunitaire de l'hôte peuvent être les principales raisons des co-infections **(Luo et coll., 2019)**.

Pour les patients gravement malades, ils sont plus susceptibles de recevoir un traitement avec des cathéters invasifs, ce qui entraîne une sensibilité accrue aux infections microbiennes par des agents pathogènes multirésistants tels que *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterococcus spp* **(Rawson et coll., 2020b)**.

Bien que le SRAS-CoV-2 soit dérivé d'un virus, sur la base de l'expérience des infections bactériennes qui se chevauchent dans la grippe, le traitement antibiotique des patients atteints du SRAS-CoV-2 semblait être le principe de base. Selon les données actuelles concernant les patients atteints de pneumonie virale, une co-infection bactérienne ou fongique peut être liée au risque important de retarder un traitement approprié, ce qui entraîne alors une augmentation du taux de mortalité **(Bengoechea et Bamford, 2020)**.

Un grand nombre d'études ont montré que pendant la pandémie du COVID-19, les prescriptions d'antibiotiques étaient importantes et excessives pendant le traitement, et 90 % des patients recevaient des antibiotiques empiriques. Cependant, les espèces bactériennes et fongiques co-identifiées chez les patients atteints du SRAS-CoV-2 n'ont pas été entièrement étudiées et signalées jusqu'à présent **(Lai et coll., 2020)**.

L'utilisation généralisée et inappropriée de ces antibiotiques est susceptible de conduire à la résistance aux antibiotiques (RAM), qui a un impact majeur sur la santé et l'économie mondiale. Par conséquent, un traitement empirique basé sur les symptômes cliniques des patients atteints de coronavirus est recommandé. L'agent antibactérien le plus approprié doit être choisi selon les directives locales et les modèles locaux de sensibilité aux médicaments (**Årdal et coll., 2020**).

### 9. Co-infections virales avec le SRAS-CoV-2

Les co-infections avec d'autres virus sont très fréquentes dans les infections virales des maladies respiratoires. La prévalence des co-infections virales respiratoire varie de 3% à 68%. Plusieurs études cliniques ont indiqué que des co-infections virales du SRAS-CoV-2 se sont produites avec d'autres virus dans différents pays dont Quatorze agents pathogènes respiratoires parmi lesquelles ont distingué les virus suivant: le virus de la grippe A, de la grippe B, l'entéro/rhinovirus (hRV), le métapneumovirus humain (hMPV), le virus respiratoire syncytial (VRS), le virus de la parainfluenza types 1, 2, 3 et 4 (PIV1, 2, 3, 4), le coronavirus HKU1, l'adénovirus du bocavirus humain (HBoV), l'adénovirus humain (HAdV), le virus de l'herpès simplex (HSV), le cytomégalovirus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV) et autres coronavirus (non-SRAS-CoV-2) (**Hoque et coll., 2021**).

Lin et coll., ont mené des tests in vitro sur 186 prélèvements de patients sélectionnés au hasard du 20 janvier au 1er février 2020 à l'hôpital du troisième peuple de Shenzhen. Sur les 92 patients positifs au SRAS-CoV-2, 6 patients (3,2%) étaient testés positifs à une co-infection virale (**Lin et coll., 2020b**). L'entéro/rhinovirus et le coronavirus non-SRAS-CoV-2 étaient les virus co-infectés les plus courants, suivis du virus respiratoire syncytial (VRS), du parainfluenza 3, de la *chlamydia pneumoniae* du virus hMPV et du virus de la grippe A (**Richardson et coll., 2020**).

Dans une autre étude, sur un total de 243 (94,2 %), 81 patients (31,5 %) avaient une co-infection virale dont lequel 9 virus ont été détectés : Rhinovirus humains (HRV) (12, 4,7 %), adénovirus humains (HAdV) (10, 3,9 %), virus herpes simplex (HSV) (8, 3,1 %), influenza B (5, 1,9 %), cytomégalovirus (CMV) (3, 1,2 %), le virus de la grippe A (2, 0,8 %), le bocavirus humain (HBoV) (1, 0,4 %), métapneumovirus humain (HMPV) (1, 0,4 %) et le virus Epstein-Barr (EBV) (52, 20,2 %) (**Zhu et coll., 2020**).

### 9.1. Virus respiratoire

L'identification des co-infections de plus d'un virus respiratoire peut aider à comprendre les divers symptômes cliniques, les effets à long terme sur la santé et les méthodes de prévention appropriées. Dans le cas d'infections virales des voies respiratoires entraînant une pneumonie, une infection mixte peut entraîner une maladie grave chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli (**Ozaras et coll., 2020**).

En outre, les patients atteints des co-infections virales des voies respiratoires sont plus susceptibles d'être admis à l'hôpital que les personnes atteintes d'une seule infection virale respiratoire. De plus, en raison de la similitude des symptômes cliniques courants du COVID-19 avec ceux des maladies causées par d'autres virus respiratoires, il est devenu assez difficile de distinguer précisément l'infection par le SRAS-CoV-2 des autres infections virales (**Huang et coll., 2020**).

On pense que la co-infection avec des virus respiratoires courants peut encore se produire chez des personnes infectées par d'autres souches respiratoires spécifiques. L'infection mixte du SRAS-CoV-2 avec d'autres virus respiratoires a été signalée comme étant peu fréquente, avec un taux de 1,4 % (**Wee et coll., 2020**).

De plus, la gravité de la COVID-19, en cas d'infection mixte avec d'autres virus respiratoires, est corrélée au nombre de lymphocytes et aux taux sériques de D-dimères. Des taux élevés d'interleukine (IL)-6, d'IL-10 et de facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ont également été observés dans les groupes à haut risque ; ainsi, la gravité de la maladie COVID-19 peut être évaluée en fonction des niveaux d'IL-10 et de TNF- $\alpha$  (**Aghbash et coll., 2021**).

Il a été suggéré que l'incidence de la co-infection par le virus de la grippe chez les patients COVID-19 est inférieure à celle de l'adénovirus humain (HAdV) et du rhinovirus humain (HRV), qui sont également associés à une mortalité plus faible.

Malgré une faible mortalité, la co-infection par le virus de la grippe peut entraîner un fardeau économique substantiel en raison des effets indésirables associés à l'une ou l'autre des infections (**Zhu et coll., 2020**).

L'effet de l'infection mixte par le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le virus de l'herpès simplex dans la COVID-19 reste encore incertain. Les virus CMV, HBoV et les

hMPV, sont les principales causes d'infections virales des voies respiratoires chez les enfants, sont très différentes en termes de pathogénèse pour être ignorés chez les patients COVID-19. Plus important encore, les co-infections du SRAS-CoV-2 avec d'autres virus des voies respiratoires supérieures et inférieures peuvent entraîner un chevauchement des symptômes cliniques rendant ainsi la distinction des autres infections difficile **(Aghbash et coll., 2021)**.

Par conséquent, l'infection par d'autres virus doit également être évaluée lors du diagnostic et du traitement de la COVID-19. En général, les co-infections pourraient être associées à une réponse immunitaire diminuée en raison d'une infection par le virus SRAS-CoV-2 déjà présente **(Zhu et coll., 2020)**.

### 9.2. Les co-infections par le virus de la grippe et le SRAS- CoV-2

Dans une étude de Sakamoto et coll., ils suggéraient une incidence plus faible de la grippe en 2020, par rapport aux années précédentes **(Sakamoto et coll., 2020)**. L'infection mixte par le SRAS-CoV-2 et le virus de la grippe s'est avérée courante pendant la pandémie du COVID-19. Les personnes co-infectées par le SRAS-CoV-2 et le virus de la grippe B se sont révélées être affectées par des complications moins graves par rapport à la co-infection par le SRAS-CoV-2 et le virus de la grippe A, qui s'est également avérée courante **(Yue et coll., 2020)**.

De plus, dans une étude menée par Hashemi et coll., il a été rapporté que chez les patients atteints d'une infection mixte par le SRAS-CoV-2 et le virus de la grippe, la présence de maladies sous-jacentes, telles que les maladies cardiaques, l'asthme, le diabète et les pathologies neurologiques pourraient entraîner une augmentation de la mortalité. Il est possible de soutenir que les patients co-infectés par le SRAS-CoV-2 et le virus de la grippe B sont plus susceptibles de développer une maladie chronique que les personnes co-infectées par le virus de la grippe A **(Hashemii et coll., 2020)**.

À cet égard, Yue et coll., ont montré que la co-infection par le SRAS-CoV-2 et le virus de la grippe B, pourrait accentuer les symptômes et entraîner une maladie chronique contrairement au SRAS-CoV-2 et le virus de la grippe A **(Yue et coll., 2021)**.

En raison des similitudes entre les manifestations cliniques du SRAS-CoV-2 et du virus de la grippe, la co-infection de ces deux virus peut potentiellement perturber la réponse des patients aux agents thérapeutiques pour l'une ou l'autre infection, ainsi un diagnostic simultané de ces virus est nécessaire pour assurer une prise en charge efficace (**Ji et coll., 2020**).

### **9.3. Les co-infections par des virus causant des maladies systémiques et le SRAS-CoV-2**

De nombreux virus systémiques causant des maladies, notamment le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB), le cytomégalovirus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le virus de la dengue, peuvent se superposer à l'infection par le SRAS-CoV-2 au milieu de la pandémie généralisée de ce virus (**Kiley et coll., 2021**).

#### **9.3.1. La co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le SRAS- CoV-2**

Malgré l'expansion des informations concernant l'infection par le SRAS-CoV-2, on sait peu de choses sur l'impact potentiel de l'infection par le VIH sur la COVID-19.

Étant donné que des maladies courantes, notamment des lymphomes et des infections opportunistes, telles que la pneumonie à pneumocystis, a été observées chez des personnes atteintes d'immunodéficience humain (VIH) syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ; la déficience du système immunitaire causée par le VIH contribue souvent à l'augmentation de la fréquence de l'infection par le SRAS-CoV-2 (**Kanwugu et Adadi, 2021**).

Une enquête sur des patients infectés par le VIH a rapporté un nombre significativement inférieur de CD4 +Cellules T avant la co-infection par le SRAS-CoV-2. Considérant que les lésions tissulaires dans le cas d'une infection par le SRAS-CoV-2 sont déclenchées par des cascades induites par les cytokines, décès dus à une infection mixte par le VIH et le SARS-CoV-2 sont rares en raison de l'insuffisance des lymphocytes T CD4 +, empêchant la régulation à la hausse de cytokines immunitaires (**Wang et coll., 2020b**).

Les patients atteints du SIDA, en particulier ceux présentant des comorbidités, et une charge élevée d'acide ribonucléaire (ARN) du VIH dans leur circulation générale sont plus vulnérables à l'infection par le SRAS-CoV-2 (**Vizcarra et coll., 2020**).

Malgré l'absence de toute association particulière entre les lymphocytes CD4 + et la COVID-19, l'inhibition du système immunitaire pourrait encore contribuer à la gravité de la maladie, entraînant des conséquences néfastes et la persistance de l'infection virale. Selon un rapport de Qin et coll., la fonction du système immunitaire après une infection par le SRAS-CoV-2 est également altérée dans la phase chronique de l'infection par le VIH, entraînant une baisse du nombre de lymphocytes T (**Qin et coll., 2020**). De plus, une analyse de Suwanwongse et Shabarek, sur les symptômes cliniques chez les personnes co-infectées par le SRAS-CoV-2/VIH, ont constaté que le dysfonctionnement des lymphocytes T CD4 + était inversement corrélé au résultat clinique chez les patients COVID-19 infectés par le VIH (**Suwanwongse et Shabarek, 2020**).

### 9.3.2. Co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et le SRAS-CoV-2

Chez les personnes infectées par le SRAS-CoV-2, une altération de la fonction hépatique est identifiée en plus des symptômes courants. Cette activité hépatique excessive contribue à son tour au développement d'une maladie grave et en fin de compte, au décès par l'infection à SRAS-CoV-2 (**Lei et coll., 2020**). En outre, selon une enquête de Huang et coll., les personnes infectées par le SRAS-CoV-2 sont plus susceptibles de développer une hépatite sévère et une insuffisance hépatique si elles sont infectées par le VHB (**Huang et coll., 2020**).

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) a été reconnue par de nombreuses études comme un récepteur important du SRAS-CoV-2, qui peut être trouvé à la surface des cellules hépatiques dans les voies biliaires (**Sarkesh et coll., 2020**). Par conséquent, en raison de la liaison du SRAS-CoV-2 aux hépatocytes exprimant l'ACE2, la fonction hépatique normale est altérée et la maladie est aggravée. Pourtant, une augmentation du taux sérique de phosphatase alcaline (ALP), un marqueur de lésion des voies biliaires, n'a pas été signalée chez les patients COVID-19 (**Wang et coll., 2020**).

Il a également été démontré que des taux élevés d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST) sont liés à une altération de la fonction

hépatique chez les patients COVID-19. Ce qui signifie que le foie est un organe cible pour le SRAS-CoV-2 (**Chen et coll., 2020**).

### 9.3.3. Co-infection par le cytomégalovirus (CMV) et le SRAS-CoV-2

Le cytomégalovirus (CMV) peut prédisposer les individus à des cas graves de COVID-19 en perturbant la différenciation des cellules T du sang périphérique et en régulant à la hausse les cytokines pro-inflammatoires, y compris l'IL-6, en particulier chez les personnes âgées (**Kadambari et coll., 2020**).

La prévalence de l'infection à CMV chez les patients âgés compromet la réponse immunitaire aux infections virales ultérieures, y compris le SRAS-CoV-2, en atténuant la diversité de la population de cellules T naïves. Le taux sérique d'IL-6 est généralement augmenté chez les personnes infectées par le CMV, ce qui est très similaire aux patients COVID-19, qui présentent des niveaux accrus de cytokines (IL-6, IL-10 et TNF- $\alpha$ ), une diminution des lymphocytes (cellules T CD4 + et CD8 +) et une diminution de la sécrétion d'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) par les cellules T CD4 + (**Chen et coll., 2020a**).

L'utilisation clinique du tocilizumab en tant qu'anticorps monoclonal contre l'IL-6 s'est avéré très efficace dans le traitement des patients COVID-19 admis aux soins intensifs. Par conséquent, il est possible de conclure que la co-infection par le CMV chez les patients COVID-19 peut exacerber la maladie sous-jacente et induire des tempêtes de cytokines. Ainsi, l'identification de ce virus latent peut être efficace pour adopter des méthodes de traitement appropriées pour supprimer l'inflammation (**Zhang et coll., 2020b**).

### 9.3.4. Co-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le SRAS- CoV-2

Agent causal de la mononucléose infectieuse, le virus d'Epstein-Barr (EBV) est impliqué dans le développement d'infections chroniques actives dues à une variété de troubles lymphoprolifératifs, par exemple, le lymphome de Hodgkin, le lymphome de Burkitt, le lymphome à cellules B, le myélome plasmatique, le lymphome à cellules NK/T et Carcinome à cellules NK, en particulier chez les personnes immunodéprimées ou les patients transplantés (**Kim et coll., 2017**).

Comme les patients atteints de COVID-19 peuvent fréquemment développer une lymphocytopenie, ils sont les plus touchés par la co-infection SRAS-CoV-2/ EBV

donc, il est conseillé de les isolées particulièrement les personnes âgées ou les patients greffés, afin de les protéger vu qu'ils sont vulnérable aux 2 virus.

En effet, la diminution du nombre de lymphocytes et l'incapacité du système immunitaire cellulaire à éliminer l'agent infectieux peuvent entraîner le développement d'une dysplasie et finalement d'une malignité, et le taux de mortalité peut augmenter en raison d'une infection simultanée par l'EBV et le SRAS-CoV-2 **(Roncati et coll., 2020)**.

### 9.4. Diagnostic des co-infections virales

Parmi les patients atteints du SRAS-CoV-2, la fièvre est le symptôme le plus courant (90 %), plus de la moitié ont une toux (69,8 %), suivie de la dyspnée (34,5 %), des myalgies (27,7 %), de la pharyngalgie (17,4 %), des maux de tête (7,2 %), de la diarrhée (6,1 %), des maux de gorge (6,1 %), et rhinorrhée (4,0 %) **(Chen et coll., 2020d)**.

La COVID-19 provoque également des changements radiologiques dans les poumons, tels que l'opacité du verre dépoli, l'épaississement de la paroi bronchique et l'épanchement pleura **(Zhou et coll., 2020)**. Par conséquent, en raison des modifications de l'imagerie radiologique et de la similitude des symptômes cliniques causés par le SRAS-CoV-2 avec ceux d'autres infections virales des voies respiratoires, il est difficile de distinguer le type exact de virus et le nombre de virus qui auraient pu infecter les patients, ce qui, à son tour, conduit à un diagnostic erroné du COVID-19 et d'autres maladies respiratoires **(Azekawa et coll., 2020)**.

L'infection par le SRAS-CoV-2 est également associée à une lymphopénie, à un temps de prothrombine (TP) prolongé, à des taux élevés de lactate déshydrogénase (LDH), de l'alanine aminotransférase (ALT), de l'aspartate aminotransférase (AST), des D-dimères, des neutrophiles, la protéine C-réactive (CRP) et la troponine **(Qin et coll., 2020)**. Il est admis que la lymphocytopenie et l'augmentation des taux de La protéine C réactive (CRP) sont les résultats de laboratoire les plus importants. Ils sont également fréquemment observés dans d'autres infections virales **(Li et coll., 2020)**.

Malgré les multiples indicateurs de diagnostic, la réaction en chaîne par polymérase de transcription inverse (RT-PCR) est l'une des méthodes les plus fiables pour

identifier les co-infections par le SRAS-CoV- 2 et d'autres virus. Le test est effectué sur les expectorations ou les sécrétions nasopharyngées des personnes suspectées d'être infectées. Le risque de rapports faussement négatifs et la nécessité de répéter le test pour un diagnostic correct doivent être pris en compte par les cliniciens **(Rodriguez et coll., 2020)**.

### 9.5. Les causes des co-infections virale

La probabilité des co-infections par les virus respiratoires varie de 10 à 68 %. Les co-infections augmentent les niveaux de protéine C-réactive (CRP) et de la procalcitonine (PCT) **(Li et coll., 2019)**.

Les mécanismes des co-infections comprennent des lésions des voies respiratoires induites par le virus, une clairance mucociliaire réduite et des dommages au système immunitaire. Etant donné que de nombreux virus peuvent détruire l'épithélium des voies respiratoires, cela peut entraîner une augmentation des co-infections virale. Les virus peuvent également provoquer des troubles du système immunitaire pour favoriser la possibilité d'infection par d'autres virus **(Denney et Ho, 2018)**.

Il est difficile de déterminer la cinétique des co-infections virales car il existe très peu d'informations sur les paramètres cinétiques du virus de l'infection par le SRAS-CoV-2. De plus le taux des co-infections du SRAS-CoV-2 avec d'autres virus n'est pas élevé. La raison en est peut-être que l'avantage concurrentiel joue un rôle important dans le processus des co-infections du SRAS-CoV-2 et d'autres virus respiratoires **(Nowak et coll., 2020)**.

### 9.6. L'influence des co-infections virales sur la progression et les résultats du SRAS- CoV-2

Les co-infections virales peuvent avoir une grande influence sur le traitement et le pronostic de la maladie. Les co-infections sont généralement liées à la nécessité d'un niveau de soins plus élevé, à une durée de séjour accrue et au développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë **(Cawcutt et Kalil, 2017)**.

Un rapport de cas sur un patient co-infecté par le SRAS-CoV-2 et le VIH a présenté une progression plus longue de la maladie et une génération plus lente d'anticorps spécifiques en raison de l'effondrement du système immunitaire **(Wang et coll., 2020c)**.

L'infection par le SRAS-CoV-2 peut également causer des dommages au foie. Pour les patients qui ont déjà certaines infections virales, telles que le virus de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une lésion hépatique induite par un médicament (DILI) est plus susceptible de se produire **(Boeckmans et coll., 2020)**. Le développement et l'issue du SRAS-CoV-2 co-infecté par d'autres virus dépend fortement de la réponse immunitaire de l'hôte, en particulier chez les personnes âgées **(Nikolich-Zugich et coll., 2020)**.

### 9.7. Prévention des co-infections virales

Afin d'éviter les co-infections du SRAS-CoV-2 et d'autres virus, l'étape la plus importante est la prévention et le contrôle de l'infection **(Yuen et coll., 2020)**. Pour prévenir la propagation de l'infection, la distanciation sociale doit être encouragée **(Yetmar et coll., 2020)**.

Dans le processus du diagnostic et du traitement des patients atteints d'autres co-infections virales, il est préférable de fournir une pièce séparée pour ces patients afin de les isolées pour éviter la propagation de ces co-infections virales **(Alhazzani et coll., 2020)**.

Les patients déjà infectés par un virus VIH, sont plus susceptibles de provoquer une co-infection par le SRAS-CoV-2 lorsque l'immunité systémique décline et que les réponses anticorps spécifiques ont été retardées ou même disparues. Par conséquent, pour ces patients, l'importance de l'isolement devrait être davantage soulignée **(Ferretti et coll., 2020)**.

**Tableau 1. Les co-infections microbiennes dans le COVID-19.**

Les micro-organismes des co-infections		Références
Virus	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	(Lin et coll., <a href="#">2020</a> )
	Coronavirus (non COVID-19)	(Richardson et coll., <a href="#">2020</a> )
	Coronavirus HKU1 (HKU1)	(Wang et coll., <a href="#">2020a</a> , <a href="#">b</a> )
	Entéro/rhinovirus (hRV)	(Kim et coll., <a href="#">2020</a> )
	H1N1	(Zhang et coll., <a href="#">2020</a> )
	H3N2	
	Métapneumovirus humain (hMPV)	
	Grippe A	
	Métapneumovirus	
	<i>Mycoplasme pneumoniae</i>	
	Parainfluenza 1/2/3/4	
	Virus respiratoire syncytial (VRS)	
Bactéries	<i>Acinetobacter baumannii</i>	(Zhang et coll., <a href="#">2020</a> )
	<i>Actinomyces</i> spp.	(Gu et coll., <a href="#">2020</a> )
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(Chen et coll., <a href="#">2020</a> )
	<i>Legionella pneumophila</i>	
	<i>Rothia</i> spp.	
	<i>Streptococcus</i> spp.	
	<i>Veillonella</i> spp.	
Champignons	<i>Aspergillus</i> spp.	(Verweij et coll., <a href="#">2020</a> )
	<i>Candida albicans</i>	(Chen et coll., <a href="#">2020</a> )
	<i>Candida glabre</i>	(Salehi et coll., <a href="#">2020</a> )
	<i>Candida dubliniensis</i>	
	<i>Candida parapsilosis sensu stricto</i>	
	<i>Candida tropicalis</i>	
	<i>Candida krusei</i>	

### 10. Impact de la pandémie du SRAS-CoV-2 sur la résistance aux antimicrobiens

L'antibiorésistance est l'une des menaces de santé publique les plus graves au monde. Selon une étude publiée dans *The Lancet*, les bactéries résistantes aux antibiotiques sont responsables chaque année de 1,3 million de décès directs et de 5 millions de décès indirects. Les estimations ont été faites en 2019, avant que la pandémie du COVID-19 n'aggrave le problème (**Murray et coll., 2022**). Malheureusement, les personnes les plus vulnérables au SRAS-CoV-2, responsable de la COVID-19, sont également les plus vulnérables aux infections résistantes aux traitements. Les personnes de plus de 65 ans et celles souffrant de comorbidités comme les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies respiratoires chroniques et le cancer sont plus susceptibles de développer une maladie grave, quelle qu'en soit la cause (**Sawatwong et coll., 2019**).

De nombreux patients hospitalisés pour la COVID-19 ont reçu des médicaments antimicrobiens, mais relativement peu ont effectivement eu des co-infections bactériennes ou des infections secondaires. Cela signifie que de nombreux médicaments antimicrobiens peuvent avoir été administrés aux patients inutilement, contribuant ainsi à la propagation de l'antibiorésistance. Certaines études ont montré que des antibiotiques ont été administrés à la majorité des patients hospitalisés pour la COVID-19 et à 80 à 100 % des patients en soins intensifs (**Segala et coll., 2021**). Ce qui signifie que la pandémie du SRAS-CoV-2 a entraîné une perturbation massive des systèmes de santé à tous les niveaux. Dans les établissements de soins aigus et intensifs, une exposition inappropriée aux antimicrobiens et l'arrêt des mesures de contrôle des infections peuvent entraîner la sélection et la diffusion d'agents pathogènes résistants aux médicaments. Dans les contextes du COVID-19, les micro-organismes qui présentent un risque particulier d'épidémies nosocomiales sont *Acinetobacter baumannii* et *Klebsiella pneumoniae* résistants aux carbapénèmes, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et la levure *Candida auris* (**Karruli et coll., 2021**).

#### 10.1. *Candida auris*

Dans une étude menée à New Delhi, *Candida auris* était le principal agent causal de la candidémie chez les patients COVID-19 gravement malades admis en unité de soins intensifs (10/15, 67%) et, parmi ceux-ci, le taux de létalité était de 60 %. Il convient de noter que dans cette étude, quatre des six patients décédés ont présenté

une fongémie persistante malgré le traitement à l'échinocandine. Les données des tests de sensibilité aux antifongiques pour les isolats de *Candida auris* ont montré que les taux de résistance au fluconazole, au voriconazole, à l'amphotéricine B étaient respectivement de 100 %, 30 %, 40 %. Dans l'ensemble, trois isolats de *Candida auris* étaient résistants aux multiazoles (fluconazole + voriconazole), tandis que sept étaient multirésistants, dont trois résistants à trois classes d'antifongiques (azoles + amphotéricine B + 5-flucytosine) et quatre isolats résistants à des classes de médicaments (azoles + 5-flucytosine et azoles + amphotéricine B). Tous les isolats étaient sensibles aux échinocandines. Dans ce rapport, les auteurs ont observé qu'une utilisation incorrecte et prolongée de l'équipement de protection individuelle peut avoir joué un rôle dans l'auto-contamination et la transmission de *Candida auris* chez les patients COVID-19 (**Rawson et coll., 2020a**).

Dans une autre série de cas, Villanueva-Lozano et coll., ont documenté une épidémie de *Candida auris* au Mexique, qui a commencé chez un patient non COVID-19, puis s'est propagée à 12 patients admis dans une unité de soins intensifs COVID-19. *Candida auris* a été isolé des prélèvements de sang chez six patients, de l'urine chez huit et des deux sites chez deux autres patients. Dans cette étude, parmi les patients atteints de candidémie, la mortalité était de 83,3 %. Les tests de sensibilité aux antifongiques ont montré que tous les isolats étaient résistants à l'amphotéricine B (AMB), un seul isolat était résistant à l'anidulafungine (ANF), un au caspofungine (CAS) et huit isolats étaient résistants au fluconazole (FLU). Huit isolats étaient résistants à au moins deux grandes classes d'antifongiques (**Villanueva-Lozano et coll., 2020**).

### 10.2. *Staphylococcus aureus*

plusieurs séries de cas ont également documenté une incidence significative d'infections à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (MSSA) et résistant à la méthicilline (SARM) lors du lavage bronchoalvéolaire de sujets admis aux soins intensifs, justifiant l'utilisation de médicaments anti-MRSA dans une approche empirique des pneumonies sévères au cours du COVID-19 avec des marqueurs cliniques ou biochimiques évocateurs d'une surinfection bactérienne (**Musuuzza et coll., 2021**).

Par conséquent, jusqu'à 86,4 % de tous les patients COVID-19 admis aux soins intensifs ont reçu une antibiothérapie à large spectre afin de fournir une couverture adéquate contre d'éventuelles co-infections pulmonaires bactériennes (**Langford et coll., 2020**).

Cette approche pourrait pratiquement résoudre la grande majorité des co-infections, mais a produit une pression sélective dramatique et a exposé un grand nombre de patients à des antibiotiques inutiles. Dans tous les cas, il faut considérer que la présence des co-infections pulmonaires à SARM reflète l'épidémiologie habituelle des différents pays et a été moins influencée par la pandémie du COVID-19 elle-même (**Elabbadi et coll., 2021**).

Par exemple, dans une grande série de cas menée aux États-Unis, une faible prévalence de colonisation nasale par le SARM a été trouvée, conformément à la diminution de l'incidence locale même pendant une importante vague pandémique (**Punjabi et coll., 2021**).

En revanche, les données d'une grande méta-analyse ont montré une influence significative de la co-infection à SARM sur la mortalité par le SARS-CoV-2, en particulier dans le cas des co-infections, provoquant un nombre important d'admissions en USI (**Lansbury et coll., 2020**).

De plus, en excluant les co-infections, des données émergentes ont confirmé l'importance du SARM en tant qu'agent potentiel d'infections secondaires, y compris la pneumonie sous ventilation assistée (PAV) chez les sujets hospitalisés en réanimation pour une insuffisance respiratoire causée par le SRAS-CoV-2 et des bactériémies graves, augmentant significativement le risque global de mortalité (**De Pascale et coll., 2021**).

En fait, une mortalité extrêmement élevée à 14 jours et à 30 jours (54,8 % et 66,7 %, respectivement) a été documentée dans une série de cas récemment publiée de bactériémies à *Staphylococcus aureus*. Fait intéressant, dans cette série, 69 % des bactériémies provenaient d'une source inconnue. À l'inverse, parmi les cas restants, le site d'origine principal était le poumon (19 %), suivi de l'endovasculaire (7,2 %), des os et des articulations (2,4 %) et de la peau et des tissus mous (2,4 %) (**Lin et coll., 2020a**).

### 10.3. *Klebsiella pneumoniae*

Selon une étude récente sur les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE) pendant la COVID-19, explorant en particulier les infections secondaires causées par *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes (CR-Kp), la prévalence de la co-infection chez les patients COVID-19 variait considérablement, allant de 0,35 % à 53 %. Il est important de noter que le gène de résistance le plus fréquemment isolé était le *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase (KPC), suivi de l'oxacillinase (OXA)-48-like (l'OXA-48) et du métallo- $\beta$ -lactamase de New Delhi (NDM). Le principal type d'infection était pulmonaire et sanguin, en revanche, les infections des voies urinaires, intra-abdominales, de la peau et des tissus mous étaient très rares, probablement parce que les principaux moteurs de dissémination de CR-Kp ont été identifiés comme étant l'utilisation de la ventilation mécanique et des cathéters centraux **(Segala et coll., 2021)**.

À cet égard, Yang et coll., ont observé un taux plus élevé de colonisation par le CRE chez les patients où le positionnement (position ventrale ou bien décubitus ventral) était utilisé dans le processus de traitement, par rapport aux patients qui n'étaient pas en décubitus ventral (DV) (67 % contre 37 %). Malgré l'absence d'explication claire de ce résultat, il est possible qu'une combinaison d'une large prescription d'antibiotiques, d'une gravité de la maladie plus élevée chez les patients en décubitus ventral et de l'emploi de personnel supplémentaire qui n'avait souvent aucune expérience de travail en USI aient causé ce phénomène **(Yang et coll., 2021)**.

Il convient de noter que la colonisation et les infections par CR-Kp étaient associées à un taux élevé de mortalité dans plusieurs rapports, représentant un défi clinique important en termes de contrôle des infections et de pratique clinique, malgré la disponibilité d'antimicrobiens nouveaux et efficaces pour la CRE **(Mędrzycka-Dąbrowska et coll., 2021) (Yang et coll., 2020) (Karruli et coll., 2021)**.

Dans tous les cas, une utilisation accrue d'agents antimicrobiens actifs contre ces agents pathogènes a été signalée dans de nombreux pays au cours de la pandémie, induisant d'autres problèmes en termes de gestion des antimicrobiens. Fait intéressant, la large propagation des infections à *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénémases (KPC-Kp) et la surutilisation de nouveaux bêta-lactamines/inhibiteurs de bêta-lactamase ont déjà montré qu'elles induisaient une

sélection et une propagation supplémentaires de gènes multirésistants associés dans les USI, comme la métallo-bêta-lactamase, y compris NDM et VIM, ou sélection de KPC-Kp hypervirulentes résistantes à la ceftazidime/avibactam **(Segala et coll., 2021)**.

Dans l'ensemble, ces données indiquent la nécessité d'une grande attention aux infections causées par CR-Kp, l'agent pathogène nosocomial prédominant parmi les CRE, en particulier chez les patients atteints de COVID-19 critique chez qui le système immunitaire subit un schéma complexe de dérégulation immunitaire **(Giamarellos-Bourboulis et coll., 2020)**.

### **10.4. *Acinetobacter baumannii***

Avec les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE), une autre menace nosocomiale importante est représentée par les infections secondaires *Acinetobacter baumannii* résistante aux carbapénèmes (CRAB). À ce jour, plusieurs éclosions de CRAB ont été signalées dans des hôpitaux dédiés au COVID-19. Un rapport récent de l'Italie a démontré que l'incidence globale des infections au CRAB est passée de 5,1 pour 10 000 jours-patients en USI en janvier-avril 2019 à 26,4 pour 10 000 jours-patients en USI en janvier-avril 2020, suggérant une aggravation de propagation du CRAB en réanimation strictement corrélée à la survenue de la pandémie de COVID-19 **(Pascale et coll., 2022)**.

Les infections et la colonisation par le CRAB représentent un facteur de risque important de morbidité et de mortalité en raison du spectre étendu de résistance antimicrobienne de ces bactéries et représente une complication reconnue des séjours prolongés en USI. Cependant, des données émergentes ont montré un effet indépendant du CRAB sur le risque de mortalité chez les patients COVID-19 par rapport aux sujets hospitalisés en USI pour d'autres conditions médicales **(Nebreda-Mayoral et coll., 2022)**.

Fait important, dans le cadre de la COVID-19, un facteur de risque supplémentaire de développer une infection multirésistante ou de mortalité après une infection était la corticothérapie et les médicaments immunomodulateurs, tels que le tocilizumab, le baricitinib, etc **(Bavaro et coll., 2020)**.

## Chapitre 1. Revue de littérature

---

En fait, ces agents sont associés à un effet immunosuppresseur bien connu qui pourrait faciliter les infections secondaires ou influencer directement la réponse à la dissémination bactérienne **(Langford et coll., 2020)**.

La mortalité liée à l'infection CRAB est fortement influencée par la faible réponse aux antimicrobiens, en particulier dans le cadre de patients gravement malades. En fait, le traitement principal des infections au CRAB est toujours représentée par la colistine, un antibiotique chargé d'une toxicité élevée et de propriétés pharmacocinétiques/ pharmacodynamiques imprévisibles, et les données cliniques de nouvelles options thérapeutiques, telles que le céfidéocol, sont encore nécessaires de toute urgence **(Falcone et coll., 2021)**.

Pour atténuer l'impact potentiel à long terme de la COVID-19 sur la résistance aux antimicrobiens (RAM), il est nécessaire d'intégrer les activités de gestion des antimicrobiens dans la réponse à la pandémie **(Chen et coll., 2020e)**.

## Conclusion et perspectives

---

Les pandémies représentent un immense défi pour la santé publique, les systèmes de soins de santé et la sécurité économique mondiale. En raison des pratiques agricoles modernes qui augmentent l'interface homme-animal, les nouveaux coronavirus zoonotiques continueront probablement à se propager des animaux aux humains, provoquant de futures épidémies.

Il est essentiel de mieux comprendre tous les aspects des coronavirus pour mettre en œuvre des mesures de contrôle appropriées pour aider à prévenir ces épidémies ou à atténuer leur impact sur les humains et la société si elles devaient encore se produire.

Une attention particulière doit être accordée à la compréhension de leur physiopathologie pour aider à mieux adapter et générer des thérapies médicamenteuses et des vaccinations efficaces.

Néanmoins, notre capacité à gérer les futures épidémies dépendra des actions que nous prendrons sur la base des leçons que nous avons tirées des pandémies précédentes. Ainsi, nous devons nous concentrer sur la poursuite du développement des médicaments et des vaccins spécifiques pour contrôler cette pandémie. Ainsi l'épidémie de COVID-19 nous a appris de nombreuses leçons sur les réservoirs zoonotiques ; par conséquent, une meilleure compréhension des modèles animaux peut fournir des informations vitales pour démêler la pathogénicité virale et la conception rationnelle de la thérapeutique pour toute future épidémie virale pathogène. Et une interdiction totale doit être appliquée à la consommation d'animaux sauvages comme source de nourriture. En effet, après avoir subi l'effet dévastateur de trois pandémies majeures de coronavirus, la communauté mondiale peut maintenant faire des efforts supplémentaires pour prévenir la transmission de virus animaux à l'homme et rester vigilante, si cela devait se reproduire à l'avenir. Bien que l'évolution future d'une telle pandémie reste imprévisible, le strict respect des directives classiques de santé publique est hautement impératif.

Un diagnostic précoce et rapide à l'aide d'approches métagénomiques basées sur le séquençage de nouvelle génération permettra la détection d'un large éventail d'agents pathogènes (y compris leurs profils de résistance aux antimicrobiens) et

## Conclusion et perspectives

---

contribuera sans aucun doute à l'amélioration nécessaire de la gestion des antibiotiques.

Cependant, nous pensons également qu'il est impératif de générer une compréhension moléculaire des causes et des conséquences des co-infections bactériennes pendant la COVID-19 afin d'aider au développement de nouvelles interventions thérapeutiques influençant les cibles avec une efficacité et une sécurité élevées pendant les co-infections.

Il est impératif de ne pas sous-estimer les co-infections et de mettre en place 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 bactériennes et du SRAS-CoV-2 se traduira à la fois par l'amélioration de la santé des patients COVID-19, mais également par la découverte d'une nouvelle biologie passionnante des interactions à trois voies « trans-royaume » entre les virus et les bactéries pathogènes dans les muqueuses respiratoires de l'hôte.

La prévention des infections est le 1er pilier de la lutte contre l'antibiorésistance. En effet, tout traitement antibiotique comporte un risque de résistance bactérienne.

Pour que les antibiotiques restent efficaces, c'est-à-dire pour limiter l'apparition de bactéries résistantes, quelques principes d'utilisation sont de mise : la bonne molécule, à la bonne dose, et pour la bonne durée. Il existe également des tests de diagnostic rapides qui permettent une détection facile des infections bactériennes et éviter des traitements antibiotiques inutiles (si les tests diagnostiques sont négatifs).

## Références bibliographique

---

Aghbash, P.S., Hemmat, N., Nahand, J.S., Shamekh, A., Memar, M.Y., Babaei, A., and Baghi, H.B. (2021a). The role of Th17 cells in viral infections. *Int Immunopharmacol* 91, 107331. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107331>.

Aghbash, P.S., Eslami, N., Shirvaliloo, M., and Baghi, H.B. (2021b). Viral coinfections in COVID-19. *J Med Virol* 10.1002/jmv.27102. <https://doi.org/10.1002/jmv.27102>.

Alhazzani, W., Møller, M.H., Arabi, Y.M., Loeb, M., Gong, M.N., Fan, E., Oczkowski, S., Levy, M.M., Derde, L., Dzierba, A., et coll. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 46, 854–887. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.

Årdal, C., Balasegaram, M., Laxminarayan, R., McAdams, D., Outtersson, K., Rex, J.H., and Sumpradit, N. (2020). Antibiotic development - economic, regulatory and societal challenges. *Nat Rev Microbiol* 18, 267–274. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0293-3>.

Azekawa, S., Namkoong, H., Mitamura, K., Kawaoka, Y., and Saito, F. (2020). Co-infection with SRAS-CoV-2 and influenza A virus. *IDCases* 20, e00775. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00775>.

Azoulay, E., Russell, L., Van de Louw, A., Metaxa, V., Bauer, P., Povoia, P., Montero, J.G., Loeches, I.M., Mehta, S., Puxty, K., et coll. (2020). Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med* 46, 298–314. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05906-5>.

Bai, L., Zhao, Y., Dong, J., Liang, S., Guo, M., Liu, X., Wang, X., Huang, Z., Sun, X., Zhang, Z., et coll. (2021). Coinfection with influenza A virus enhances SRAS-CoV-2 infectivity. *Cell Res* 31, 395–403. <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00473-1>.

Basille, D., and Andrejak, C. (2021). [SRAS-CoV-2 infection: Available data on 15th April 2021]. *Rev Mal Respir* 38, 616–625. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.04.014>.

Bengoechea, J.A., and Bamford, C.G. (2020). SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol Med* 12, e12560. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012560>.

Boeckmans, J., Rodrigues, R.M., Demuyser, T., Piérard, D., Vanhaecke, T., and Rogiers, V. (2020). COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Arch Toxicol* 94, 1367–1369. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02734-1>.

Cawcutt, K., and Kalil, A.C. (2017). Pneumonia with bacterial and viral coinfection. *Curr Opin Crit Care* 23, 385–390. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000435>.

Chabane, F., and Arif, A. (2021). Determining the environmental and atmospheric effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) quarantining by studying the total aerosol optical depth, black carbon, organic matter, and sulfate in Blida City of Algeria. *Glob Health J* 5, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.glohj.2021.02.010>.

## Références bibliographique

---

- Chams, N., Chams, S., Badran, R., Shams, A., Araji, A., Raad, M., Mukhopadhyay, S., Stroberg, E., Duval, E.J., Barton, L.M., et coll. (2020). COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health* 8, 383. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00383>.
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., et coll. (2020a). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 130, 2620–2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
- Chen, L., Huang, S., Yang, J., Cheng, X., Shang, Z., Lu, H., and Cheng, J. (2020b). Clinical characteristics in patients with SARS-CoV-2/HBV co-infection. *J Viral Hepat* 27, 1504–1507. <https://doi.org/10.1111/jvh.13362>.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., et coll. (2020c). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Chen, X., Liao, B., Cheng, L., Peng, X., Xu, X., Li, Y., Hu, T., Li, J., Zhou, X., and Ren, B. (2020d). The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol* 104, 7777–7785. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>.
- Chen, X., Liao, B., Cheng, L., Peng, X., Xu, X., Li, Y., Hu, T., Li, J., Zhou, X., and Ren, B. (2020e). The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol* 104, 7777–7785. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>.
- COVIDSurg Collaborative (2020). Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SRAS-CoV-2infection: an international cohort study. *Lancet* 396, 27–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31182-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31182-X).
- Denney, L., and Ho, L.-P. (2018). The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection. *Biomed J* 41, 218–233. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.08.004>.
- Desai, A.D., Lavelle, M., Boursiquot, B.C., and Wan, E.Y. (2022). Long-term complications of COVID-19. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 322, C1–C11. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>.
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y.S., Singh, K.P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D.K., and Rodriguez-Morales, A.J. (2020). Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev* 33, e00028-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>.
- Didelot, N., Hofmann, C., Larcher, B., Drexler, D., and Lefort, H. (2021). [COVID-19, drugs and hospital pharmacy]. *Rev Infirm* 70, 40–42. <https://doi.org/10.1016/j.revinf.2021.02.014>.
- Erami, M., Raiesi, O., Momen-Heravi, M., Getso, M.I., Fakhrehi, M., Mehri, N., Yarahmadi, M., Amiri, S., Raissi, V., and Hashemi, S.J. (2022). Clinical impact of *Candida* respiratory tract colonization and acute lung infections in critically ill patients

## Références bibliographique

---

with COVID-19 pneumonia. *Microbial Pathogenesis* 166, 105520. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105520>.

Fernando, S.M., Ferreyro, B.L., Urner, M., Munshi, L., and Fan, E. (2021). Diagnostic et traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë. *CMAJ* 193, E978–E986. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202661-f>.

Ferretti, L., Wymant, C., Kendall, M., Zhao, L., Nurtay, A., Abeler-Dörner, L., Parker, M., Bonsall, D., and Fraser, C. (2020). Quantifying SRAS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* 368, eabb6936. <https://doi.org/10.1126/science.abb6936>.

Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Pouton, N., Chumbita, M., Fernandez-Pittol, M., Pitart, C., Inciarte, A., Bodro, M., et coll. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection* 27, 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>.

Garg, R.K., and Paliwal, V.K. (2022). Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination. *Neurol Sci* 43, 3–40. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05662-9>.

Gibson, P.G., Qin, L., and Pua, S.H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *The Medical Journal of Australia* <https://doi.org/10.5694/mja2.50674>.

Gralinski, L.E., and Menachery, V.D. (2020). Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 12, 135. <https://doi.org/10.3390/v12020135>.

Harapan, B.N., and Yoo, H.J. (2021). Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol* 268, 3059–3071. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10406-y>.

Harrison, A.G., Lin, T., and Wang, P. (2020). Mechanisms of SRAS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology* 41, 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>.

Hashemi, S.A., Safamanesh, S., Ghasemzadeh-Moghaddam, H., Ghafouri, M., and Azimian, A. (2021). High prevalence of SRAS-CoV-2 and influenza A virus (H1N1) coinfection in dead patients in Northeastern Iran. *J Med Virol* 93, 1008–1012. <https://doi.org/10.1002/jmv.26364>.

Helmy, Y.A., Fawzy, M., Elswad, A., Sobieh, A., Kenney, S.P., and Shehata, A.A. (2020). The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med* 9, E1225. <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>.

Hirotsu, Y., Maejima, M., Shibusawa, M., Amemiya, K., Nagakubo, Y., Hosaka, K., Sueki, H., Mochizuki, H., Tsutsui, T., Kakizaki, Y., et coll. (2020). Analysis of Covid-19 and non-Covid-19 viruses, including influenza viruses, to determine the influence

## Références bibliographique

---

of intensive preventive measures in Japan. *J Clin Virol* 129, 104543. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104543>.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., et coll. (2020). SRAS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

Hoque, M.N., Rahman, M.S., Ahmed, R., Hossain, M.S., Islam, M.S., Islam, T., Hossain, M.A., and Siddiki, A.Z. (2021). Diversity and genomic determinants of the microbiomes associated with COVID-19 and non-COVID respiratory diseases. *Gene Rep* 23, 101200. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101200>.

Hu, Q., He, L., and Zhang, Y. (2021). Community Transmission via Indirect Media-To-Person Route: A Missing Link in the Rapid Spread of COVID-19. *Front. Public Health* 9, 687937. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.687937>.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., et coll. (2020a). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., et coll. (2020b). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

Hughes, S., Troise, O., Donaldson, H., Mughal, N., and Moore, L.S.P. (2020). Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection* 26, 1395–1399. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>.

Huppert, L.A., Matthay, M.A., and Ware, L.B. (2019). Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 40, 31–39. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683996>.

Jamai Amir, I., Lebar, Z., yahyaoui, G., and Mahmoud, M. (2020). Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio* 31, 15–20. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(20\)30178-1](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(20)30178-1).

Ji, M., Xia, Y., Fong-Chuen Loo, J., Li, L., Ho, H.-P., He, J., and Gu, D. (2020). Automated multiplex nucleic acid tests for rapid detection of SARS-CoV-2, influenza A and B infection with direct reverse-transcription quantitative PCR (dirRT-qPCR) assay in a centrifugal microfluidic platform. *RSC Advances* 10, 34088–34098. <https://doi.org/10.1039/D0RA04507A>.

Kadambari, S., Klenerman, P., and Pollard, A.J. (2020). Why the elderly appear to be more severely affected by COVID-19: The potential role of immunosenescence and CMV. *Rev Med Virol* 30, e2144. <https://doi.org/10.1002/rmv.2144>.

## Références bibliographique

---

- Kanwugu, O.N., and Adadi, P. (2021). HIV/SRAS-CoV-2coinfection: A global perspective. *J Med Virol* 93, 726–732. <https://doi.org/10.1002/jmv.26321>.
- Kastali, M., Kada, A.Y., and Ounnas, S. (2020). Impact of COVID-19 infections on hemodialysis patients in the province of Blida, Algeria. *Pan Afr Med J* 37, 51. <https://doi.org/10.11604/pamj.suppl.2020.37.1.26850>.
- Kaur, S., Bansal, R., Kollimuttathuillam, S., Gowda, A.M., Singh, B., Mehta, D., and Maroules, M. (2021). The looming storm: Blood and cytokines in COVID-19. *Blood Reviews* 46, 100743. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100743>.
- Kiley, J.L., Chung, K.K., and Blyth, D.M. (2021). Viral Infections in Burns. *Surg Infect (Larchmt)* 22, 88–94. <https://doi.org/10.1089/sur.2020.130>.
- Kim, H.-J., Ko, Y.H., Kim, J.E., Lee, S.-S., Lee, H., Park, G., Paik, J.H., Cha, H.J., Choi, Y.-D., Han, J.H., et coll. (2017). Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders: Review and Update on 2016 WHO Classification. *J Pathol Transl Med* 51, 352–358. <https://doi.org/10.4132/jptm.2017.03.15>.
- Kim, J.S., Lee, J.Y., Yang, J.W., Lee, K.H., Effenberger, M., Szpirt, W., Kronbichler, A., and Shin, J.I. (2021). Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* 11, 316–329. <https://doi.org/10.7150/thno.49713>.
- Kumar, S., Nayak, B., Collins, P.L., and Samal, S.K. (2020). Retraction for Kumar et coll., “Evaluation of the Newcastle Disease Virus F and HN Proteins in Protective Immunity by Using a Recombinant Avian Paramyxovirus Type 3 Vector in Chickens.” *J Virol* 94, e01867-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01867-19>.
- Lai, C.-C., and Yu, W.-L. (2021). COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J Microbiol Immunol Infect* 54, 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.09.004>.
- Lai, C.-C., Shih, T.-P., Ko, W.-C., Tang, H.-J., and Hsueh, P.-R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 55, 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>.
- Langford, B.J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Westwood, D., MacFadden, D.R., Soucy, J.-P.R., and Daneman, N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 26, 1622–1629. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>.
- Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., and Lim, W.S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* 81, 266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.
- Lei, F., Liu, Y.-M., Zhou, F., Qin, J.-J., Zhang, P., Zhu, L., Zhang, X.-J., Cai, J., Lin, L., Ouyang, S., et coll. (2020). Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology* 72, 389–398. <https://doi.org/10.1002/hep.31301>.

- Li, X., Wang, L., Yan, S., Yang, F., Xiang, L., Zhu, J., Shen, B., and Gong, Z. (2020). Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 94, 128–132. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.053>.
- Li, Z., He, L., Li, S., He, W., Zha, C., Ou, W., Hou, Q., Wang, W., Sun, X., and Liang, H. (2019). Combination of procalcitonin and C-reactive protein levels in the early diagnosis of bacterial co-infections in children with H1N1 influenza. *Influenza Other Respir Viruses* 13, 184–190. <https://doi.org/10.1111/irv.12621>.
- Lim, Y.K., Kweon, O.J., Kim, H.R., Kim, T.-H., and Lee, M.-K. (2019). Impact of bacterial and viral coinfection in community-acquired pneumonia in adults. *Diagn Microbiol Infect Dis* 94, 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.11.014>.
- Lin, D., Liu, L., Zhang, M., Hu, Y., Yang, Q., Guo, J., Guo, Y., Dai, Y., Xu, Y., Cai, Y., et coll. (2020a). Co-infections of SRAS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci. China Life Sci.* 63, 606–609. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1668-5>.
- Lin, D., Liu, L., Zhang, M., Hu, Y., Yang, Q., Guo, J., Guo, Y., Dai, Y., Xu, Y., Cai, Y., et coll. (2020b). Co-infections of SRAS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci* 63, 606–609. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1668-5>.
- Lippi, G., and Plebani, M. (2020). Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 505, 190–191. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>.
- Liu, R., Zhao, L., Cheng, X., Han, H., Li, C., Li, D., Liu, A., Gao, G., Zhou, F., Liu, F., et coll. (2021). Clinical characteristics of COVID-19 patients with hepatitis B virus infection - a retrospective study. *Liver Int* 41, 720–730. <https://doi.org/10.1111/liv.14774>.
- Lounis, M. (2021). COVID-19: Why Algeria's Case Fatality Rate Seems to be Among the Highest in the World? *Eurasian J Med* 53, 160–161. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2021.20192>.
- Lounis, M., and Bagal, D.K. (2020). Estimation of SIR model's parameters of COVID-19 in Algeria. *Bull Natl Res Cent* 44, 180. <https://doi.org/10.1186/s42269-020-00434-5>.
- Luo, W., Ige, O.O., Beacon, T.H., Su, R.-C., Huang, S., Davie, J.R., and Lakowski, T.M. (2021). The treatment of SARS-CoV2 with antivirals and mitigation of the cytokine storm syndrome: the role of gene expression. *Genome* 64, 400–415. <https://doi.org/10.1139/gen-2020-0130>.
- Luo, Y., Xie, Y., Zhang, W., Lin, Q., Tang, G., Wu, S., Huang, M., Yin, B., Huang, J., Wei, W., et coll. (2019). Combination of lymphocyte number and function in evaluating host immunity. *Aging (Albany NY)* 11, 12685–12707. <https://doi.org/10.18632/aging.102595>.

## Références bibliographique

---

Majumder, J., and Minko, T. (2021). Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J* 23, 14. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00532-2>.

Martins-Filho, P.R., Tavares, C.S.S., and Santos, V.S. (2020). Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med* 76, 97–99. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.043>.

Mason, R.J. (2020). Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J* 55, 2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>.

Meijer, E.F.J., Dofferhoff, A.S.M., Hoiting, O., Buil, J.B., and Meis, J.F. (2020). Azole-Resistant COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in an Immunocompetent Host: A Case Report. *J Fungi (Basel)* 6, E79. <https://doi.org/10.3390/jof6020079>.

Menasria, T., and Aguilera, M. (2022). Genomic Diversity of SRAS-CoV-2 in Algeria and North African Countries: What We Know So Far and What We Expect? *Microorganisms* 10, 467. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020467>.

Meyer, N.J., Gattinoni, L., and Calfee, C.S. (2021). Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 398, 622–637. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00439-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00439-6).

Muralidar, S., Ambi, S.V., Sekaran, S., and Krishnan, U.M. (2020). The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie* 179, 85–100. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.09.018>.

Musuuza, J.S., Watson, L., Parmasad, V., Putman-Buehler, N., Christensen, L., and Safdar, N. (2021). Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SRAS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 16, e0251170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>.

Nassima, D. Bida: retombées socio-économiques et psychologiques négatives du confinement.

Nickbakhsh, S., Mair, C., Matthews, L., Reeve, R., Johnson, P.C.D., Thorburn, F., von Wissmann, B., Reynolds, A., McMenamin, J., Gunson, R.N., et coll. (2019). Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A* 201911083. <https://doi.org/10.1073/pnas.1911083116>.

Nikolich-Zugich, J., Knox, K.S., Rios, C.T., Natt, B., Bhattacharya, D., and Fain, M.J. (2020). SRAS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience* 42, 505–514. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00186-0>.

Nowak, M.D., Sordillo, E.M., Gitman, M.R., and Paniz Mondolfi, A.E. (2020). Coinfection in SRAS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? *J Med Virol* 92, 1699–1700. <https://doi.org/10.1002/jmv.25953>.

## Références bibliographique

---

Núñez-Delgado, A. (2020). What do we know about the SRAS-CoV-2 coronavirus in the environment? *Science of The Total Environment* 727, 138647. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138647>.

Ozaras, R., Cirpin, R., Duran, A., Duman, H., Arslan, O., Bakcan, Y., Kaya, M., Mutlu, H., Isayeva, L., Kebanli, F., et coll. (2020). Influenza and COVID-19 coinfection: Report of six cases and review of the literature. *J Med Virol* 92, 2657–2665. <https://doi.org/10.1002/jmv.26125>.

Perlman, S. (2020). Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* 382, 760–762. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>.

Plaçais, L., and Richier, Q. (2020). 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. *La Revue de Médecine Interne* 41, 308–318. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.04.004>.

Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., et coll. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 71, 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.

Ramadan, H.K.-A., Mahmoud, M.A., Aburahma, M.Z., Elkhawaga, A.A., El-Mokhtar, M.A., Sayed, I.M., Hosni, A., Hassany, S.M., and Medhat, M.A. (2020). Predictors of Severity and Co-Infection Resistance Profile in COVID-19 Patients: First Report from Upper Egypt. *Infect Drug Resist* 13, 3409–3422. <https://doi.org/10.2147/IDR.S272605>.

Rawson, T.M., Moore, L.S.P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., and Holmes, A. (2020a). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases* ciaa530. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.

Rawson, T.M., Moore, L.S.P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., and Holmes, A. (2020b). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 71, 2459–2468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.

Ren, L.-L., Wang, Y.-M., Wu, Z.-Q., Xiang, Z.-C., Guo, L., Xu, T., Jiang, Y.-Z., Xiong, Y., Li, Y.-J., Li, X.-W., et coll. (2020). Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* 133, 1015–1024. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722>.

Richardson, S., Hirsch, J.S., Narasimhan, M., Crawford, J.M., McGinn, T., Davidson, K.W., the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby, D.P., Becker, L.B., Chelico, J.D., et coll. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 323, 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.

Rodriguez, J.A., Rubio-Gomez, H., Roa, A.A., Miller, N., and Eckardt, P.A. (2020). Co-Infection with SRAS-COV-2 and Parainfluenza in a young adult patient with

## Références bibliographique

---

pneumonia: Case Report. *IDCases* 20, e00762.  
<https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00762>.

Rolling, T., Hohl, T.M., and Zhai, B. (2020). Minority report: the intestinal mycobiota in systemic infections. *Curr Opin Microbiol* 56, 1–6.  
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.05.004>.

Roncati, L., Lusenti, B., Nasillo, V., and Manenti, A. (2020). Fatal SRAS-CoV-2 coinfection in course of EBV-associated lymphoproliferative disease. *Ann Hematol* 99, 1945–1946. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04098-z>.

Sarkesh, A., Daei Sorkhabi, A., Sheykhsaran, E., Alinezhad, F., Mohammadzadeh, N., Hemmat, N., and Bannazadeh Baghi, H. (2020). Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg* 103, 1783–1796.  
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0986>.

Sawatwong, P., Sapchookul, P., Whistler, T., Gregory, C.J., Sangwichian, O., Makprasert, S., Jorakate, P., Srisaengchai, P., Thamthitawat, S., Promkong, C., et coll. (2019). High Burden of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase–Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia in Older Adults: A Seven-Year Study in Two Rural Thai Provinces. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 100, 943–951. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0394>.

Segala, F.V., Bavaro, D.F., Di Gennaro, F., Salvati, F., Marotta, C., Saracino, A., Murri, R., and Fantoni, M. (2021). Impact of SRAS-CoV-2 Epidemic on Antimicrobial Resistance: A Literature Review. *Viruses* 13, 2110.  
<https://doi.org/10.3390/v13112110>.

Senok, A., Alfaresi, M., Khansaheb, H., Nassar, R., Hachim, M., Suwaidi, H.A., Almansoori, M., Alqaydi, F., Afaneh, Z., Mohamed, A., et coll. (2021). <p>Coinfections in Patients Hospitalized with COVID-19: A Descriptive Study from the United Arab Emirates</p>. *IDR* 14, 2289–2296.  
<https://doi.org/10.2147/IDR.S314029>.

Shen, Z., Xiao, Y., Kang, L., Ma, W., Shi, L., Zhang, L., Zhou, Z., Yang, J., Zhong, J., Yang, D., et coll. (2020). Genomic Diversity of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 71, 713–720. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa203>.

Shi, Y., Wang, G., Cai, X.-P., Deng, J.-W., Zheng, L., Zhu, H.-H., Zheng, M., Yang, B., and Chen, Z. (2020a). An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B* 21, 343–360. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083>.

Shi, Y., Wang, G., Cai, X., Deng, J., Zheng, L., Zhu, H., Zheng, M., Yang, B., and Chen, Z. (2020b). An overview of COVID-19. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 21, 343–360. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083>.

Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 87, 281–286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>.

## Références bibliographique

---

Soy, M., Keser, G., Atagündüz, P., Tabak, F., Atagündüz, I., and Kayhan, S. (2020). Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol* 39, 2085–2094. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>.

Suwanwongse, K., and Shabarek, N. (2020). Clinical features and outcome of HIV/SRAS-CoV-2coinfecting patients in The Bronx, New York city. *J Med Virol* 92, 2387–2389. <https://doi.org/10.1002/jmv.26077>.

Talan, D.A., Krishnadasan, A., Gorwitz, R.J., Fosheim, G.E., Limbago, B., Albrecht, V., Moran, G.J., and for The EMERGENCY ID Net Study Group (2011). Comparison of Staphylococcus aureus From Skin and Soft-Tissue Infections in US Emergency Department Patients, 2004 and 2008. *Clinical Infectious Diseases* 53, 144–149. <https://doi.org/10.1093/cid/cir308>.

Tian, S., Xiong, Y., Liu, H., Niu, L., Guo, J., Liao, M., and Xiao, S.-Y. (2020). Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 33, 1007–1014. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>.

Trougakos, I.P., Stamatelopoulos, K., Terpos, E., Tsitsilonis, O.E., Aivalioti, E., Paraskevis, D., Kastiritis, E., Pavlakis, G.N., and Dimopoulos, M.A. (2021). Insights to SRAS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci* 28, 9. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>.

Tsang, H.F., Chan, L.W.C., Cho, W.C.S., Yu, A.C.S., Yim, A.K.Y., Chan, A.K.C., Ng, L.P.W., Wong, Y.K.E., Pei, X.M., Li, M.J.W., et coll. (2021). An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 19, 877–888. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1863146>.

Vizcarra, P., Pérez-Elías, M.J., Quereda, C., Moreno, A., Vivancos, M.J., Dronda, F., Casado, J.L., and COVID-19 ID Team (2020). Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV* 7, e554–e564. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30164-8).

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., et coll. (2020a). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323, 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

Wang, F., Nie, J., Wang, H., Zhao, Q., Xiong, Y., Deng, L., Song, S., Ma, Z., Mo, P., and Zhang, Y. (2020b). Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis* 221, 1762–1769. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.

Wang, M., Luo, L., Bu, H., and Xia, H. (2020c). 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* 96, 148–150. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.060>.

## Références bibliographique

---

Wang, M., Wu, Q., Xu, W., Qiao, B., Wang, J., Zheng, H., Jiang, S., Mei, J., Wu, Z., Deng, Y., et coll. (2020d). Clinical diagnosis of 8274 samples with 2019-novel coronavirus in Wuhan. 2020.02.12.20022327. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022327>.

Wee, L.E., Ko, K.K.K., Ho, W.Q., Kwek, G.T.C., Tan, T.T., and Wijaya, L. (2020). Community-acquired viral respiratory infections amongst hospitalized inpatients during a COVID-19 outbreak in Singapore: co-infection and clinical outcomes. *J Clin Virol* 128, 104436. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104436>.

de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., and Munster, V.J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 14, 523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>.

Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., Hu, Y., Tao, Z.-W., Tian, J.-H., Pei, Y.-Y., et coll. (2020a). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579, 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.

Wu, Y., Ho, W., Huang, Y., Jin, D.-Y., Li, S., Liu, S.-L., Liu, X., Qiu, J., Sang, Y., Wang, Q., et coll. (2020b). SRAS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 395, 949–950. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30557-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30557-2).

Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., et coll. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SRAS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 8, 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

Ye, Q., Wang, B., and Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 80, 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.

Yesudhas, D., Srivastava, A., and Gromiha, M.M. (2020). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection* 1–15. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>.

Yetmar, Z.A., Issa, M., Munawar, S., Burton, M.C., Pureza, V., Sohail, M.R., and Mehmood, T. (2020). Inpatient Care of Patients with COVID-19: A Guide for Hospitalists. *Am J Med* 133, 1019–1024. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.041>.

Yue, H., Zhang, M., Xing, L., Wang, K., Rao, X., Liu, H., Tian, J., Zhou, P., Deng, Y., and Shang, J. (2020). The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SRAS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol* 92, 2870–2873. <https://doi.org/10.1002/jmv.26163>.

Yuen, K.-S., Ye, Z.-W., Fung, S.-Y., Chan, C.-P., and Jin, D.-Y. (2020). SRAS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci* 10, 40. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00404-4>.

## Références bibliographique

---

Zhang, C., Shi, L., and Wang, F.-S. (2020a). Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5, 428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).

Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., Wang, J., Qin, Y., Zhang, X., Yan, X., et coll. (2020b). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 214, 108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.

Zhou, S., Wang, Y., Zhu, T., and Xia, L. (2020). CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol* 214, 1287–1294. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22975>.

Zhu, X., Ge, Y., Wu, T., Zhao, K., Chen, Y., Wu, B., Zhu, F., Zhu, B., and Cui, L. (2020). Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res* 285, 198005. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005>.

(2020). Coronavirus : record de contaminations en Algérie, avec 753 nouveaux cas en vingt-quatre heures. *Le Monde.fr*.

## Résumé

La maladie pandémique à coronavirus 2019 (COVID-19), causée par le syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus 2 (SRAS-CoV-2), a touché des millions de personnes dans le monde, en particulier les personnes qui avaient des facteurs de risque. Les infections virales respiratoires, prédisposent les patients aux co-infections, ce qui entraîne une augmentation des complications dues au COVID-19 et de la mortalité. Cependant, les co-infections du SRAS-CoV-2 avec d'autres micro-organismes, jouent un rôle important dans la survenue et le développement de l'infection tels que des virus, des bactéries et des champignons. Les co-pathogènes comprenaient des bactéries, telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et *Acinetobacter baumannii* ; espèces de *Candida* et *Aspergillus flavus*, et des virus tels que le virus de la grippe, le coronavirus, le rhinovirus/entérovirus, le virus de la parainfluenza et le virus de l'immunodéficience humaine. La pandémie du COVID-19 a eu un impact majeur sur l'utilisation des antibiotiques et une augmentation de l'incidence de la résistance aux antimicrobiens. En effet, il y a eu un développement rapide des organismes multirésistants y compris *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* résistants aux carbapénèmes, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et les champignons du genre *Candida auris* un agent causal de la candidémie. Ainsi, cette synthèse bibliographique vise à résumer les données actuelles sur Les co-infections microbiennes et la pandémie du COVID-19.

**Mots-clés :** co-infection microbienne, COVID-19, infection concomitante, résistance aux antimicrobiens, SRAS-CoV-2.

## Abstract

Pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has affected millions of people worldwide, especially people who had risk factors. Respiratory viral infections predispose patients to co-infections, leading to increased COVID-19 complications and mortality. However, co-infections of SARS-CoV-2 with other microorganisms, play an important role in the occurrence and development of the infection such as viruses, bacteria and fungi. Co-pathogens included bacteria, such as *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, and *Acinetobacter baumannii*; species of *Candida* and *Aspergillus flavus*, and viruses such as influenza virus, coronavirus, rhinovirus/enterovirus, parainfluenza virus and human immunodeficiency virus. The COVID-19 pandemic has had a major impact on the use of antibiotics and an increase in the incidence of antimicrobial resistance. Indeed, there has been a rapid development of multidrug resistant organisms including *Klebsiella pneumoniae*, carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and fungi of the genus *Candida auris* a causative agent of candidemia. Thus, this bibliographical synthesis aims to summarize the current data on Microbial co-infections and the COVID-19 pandemic.

Keywords: antimicrobial resistance, concurrent infection, COVID-19, microbial co-infection, SARS-CoV-2.

## ملخص

أثر جائحة فيروس كورونا المستجد 2019 (COVID - 19) ، الناجم عن متلازمة الجهاز التنفسي الحادة الوخيمة ، فيروس كورونا 2 (السارس - 2 - CoV) ، على ملايين الأشخاص في جميع أنحاء العالم ، وخاصة الأشخاص الذين لديهم عوامل خطر. التهابات الفيروسية التنفسية تهيئ المرضى للعدوى المشتركة ، مما يؤدي إلى زيادة شدة المرض والوفيات. ومع ذلك ، فإن العدوى المشتركة لـ SRAS-CoV-2 مع الكائنات الحية الدقيقة الأخرى تلعب دوراً مهماً في حدوث وتطور العدوى مثل الفيروسات والبكتيريا والفطريات. وتشمل العوامل الممرضة المشتركة البكتيريا ، مثل العقديّة الرئوية ، والمكورات العنقودية الذهبية ، والكلبسيلا الرئوية ، والميكوبلازما الرئوية ، والكلاميديا التهاب الرئوي ، والبكتيريا الرئوية ، والبكتيريا البومانية ؛ أنواع المبيضات و *Aspergillus flavus* ، والفيروسات مثل الأنفلونزا ، الفيروس التاجي ، الفيروس الأنفي / الفيروس المعوي ، نظير الإنفلونزا وفيروس نقص المناعة البشرية. كان لوباء COVID-19 تأثير كبير على استخدام المضادات الحيوية وزيادة في حدوث مقاومة مضادات الميكروبات. في الواقع ، كان هناك تطور سريع للكائنات الحية المقاومة للأدوية المتعددة بما في ذلك *Klebsiella pneumoniae* ، و *Acinetobacter Baumannii* المقاوم للكاربابينيم ، والمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين والفطريات من جنس المبيضات ، وهي عامل مسبب لمبيضات الدم. وبالتالي ، يهدف هذا التوليف الببليوغرافي إلى تلخيص البيانات الحالية عن العدوى الميكروبية المشتركة ووباء COVID-19. الكلمات المفتاحية: COVID - 19 ، SARS - CoV 2 ، عدوى مشتركة جرثومية، مقاومة مضادات الميكروبات، عدوى متزامنة.