

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Microbiologie

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم الميكروبيولوجيا

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie  
**Filière :** Sciences Biologiques  
**Spécialité :** Biologie Moléculaire des Microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

***Les co-infections microbiennes chez les patients atteints de Covid-19***

---

Présenté par : TAFER Asma

Le 19/06/2022

FENINEKH Lamis Kaouther

**Jury d'évaluation :**

**Encadreur :** BOUCHELOUKH Warda (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 1 :** MERGOUD Lilia (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 2 :** GUERGOURI Ibtissem (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire  
2021 – 2022**



## *Remerciements*

*Tout d'abord, nous remercions Allah notre Créateur, qui nous a donné la force, la santé et la volonté pour être ici aujourd'hui, et qui nous a permis d'accomplir ce travail,*

*Nos familles qui nous ont toujours encouragés, soutenu et appris à donner le meilleur de nous-mêmes.*

*Un profond respect et remerciement à notre chère encadrante **Mme BOUCHELOUKH***

***Warda** (Maître de Conférences « B » à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1) pour sa disponibilité, ses précieux conseils et son suivi durant la rédaction de ce travail.*

*Nous tenons à remercier aussi les membres de jury, **Mme GUERGOURI Ibtissem** (Maître Assistante « A » à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1) et **Mme MERGOUD Lilia** (Maître Assistante « A » à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1) pour avoir accepté d'évaluer cet humble travail.*

*Nos remerciements vont également à tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation durant toute notre étude.*

## **Dédicaces**

*Et Voilà, je me trouve au bout de mon cursus .A la fin d'un long parcours*

*D'études préliminaires, à la fin duquel j'élabore le présent mémoire de fin d'étude*

*Que je dédie cordialement à :*

*Mes parents qui n'ont jamais cessé de m'aider et de m'encourager.*

*A ma mère Feyrouz pour sa tendresse, pour prendre soin de moi et surtout pour*

*Sa patience*

*A mon père Mohamed pour son soutien, encouragement et tous ce qu'il a fait*

*Pour moi*

*A mes chères sœurs : Amira, Lamis*

*A mon frère Bilal*

*A ma chère Lamis avec qui j'ai pu réaliser ce modeste travail*

*A mes chères amies : Soundous, Lamis, Yasmine, Hiba,, Aya, Noudjoud, Hawadi, Ahlem,*

*Chadha et*

*Tous mes collègues avec qui j'ai passé mes 5 ans d'études.*

**Tafer Asma**

## **Dédicaces**

*Je tiens c'est avec un grand plaisir que je dédie ce modeste travail à :*

*Mes chers parents qui m'ont guidé durant les moments les plus pénibles de ce long  
chemin*

*A ma mère Fadila qui a sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir ce que je suis*

*A mon père Mohamed qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études*

*A mes chers frères Anis Youcef et Mouatez Ayoub*

*A toute ma famille particulièrement ma tante Ouassila*

*A mon binôme Asma qui a contribué à la réalisation de ce modeste travail*

*A mes chères amies : Hiba, Aya et Yasmine et à tous mes amis qui j'ai passé mes 5 ans  
d'études.*

**Feninekh Lamis Kaouther**

## Résumé

La maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigüe sévère (SRAS-Cov2) est devenue une épidémie qui cause un problème de santé publique à l'échelle mondiale. Les patients atteints de la Covid-19 sont exposés à un risque élevé des infections poly-microbiennes d'origine bactérienne, fongique ou virale. Le but majeur de cette étude bibliographique est d'explorer les effets des co-infections microbiennes sur les personnes atteints de la Covid-19 afin de lutter contre ces co-infections par l'utilisation des traitements efficaces. Le SARS-Cov2 infecte les voies respiratoires supérieures et inférieures et se transmet d'une personne à l'autre par contact direct ou indirect. Les symptômes les plus fréquents sont la fatigue, la toux et la fièvre. La co-infection chez les patients Covid-19 est un facteur très important de la pathogenèse de cette maladie qui peut compliquer le diagnostic et le traitement de cette infection. Plusieurs autres agents pathogènes sont détectés chez les malades atteints de la Covid-19 y compris les bactéries tels que *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, les champignons comme *Aspergillus fumigatus*, *Candida* et les virus tels que les virus de la grippe, les virus de l'hépatite et le virus de l'immunodéficience humaine. Les co-infections bactériennes et virales sont les plus courantes et les plus graves. Ces infections mixtes peuvent aggraver les symptômes et peuvent par conséquent augmenter la mortalité et la morbidité. L'utilisation des traitements corrects et efficaces et la mise en œuvre des mesures de précaution permettent de réduire le risque de ces co-infections microbiennes.

**Mots-clés :** Covid-19, SARS-Cov2, co-infections, pathogenèse, bactéries, virus.

## Abstract

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov2) has become an epidemic causing a public health concern worldwide. Patients with Covid-19 are at high risk of polymicrobial infections of bacterial, fungal or viral origin. The main goal of this bibliographic study is to explore the effects of microbial co-infections on people with Covid-19 in order to fight against these co-infections through the use of effective treatments. SARS-Cov2 infects the upper and lower respiratory tract and is transmitted from person to person through direct or indirect contact. The most common symptoms are tiredness, cough and fever. Co-infection in Covid-19 patients is a very important factor in the pathogenesis of this disease which can aggravate and complicate the diagnosis and treatment of this infection. Several other pathogens are detected in patients with Covid-19 including bacteria such as *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, fungi such as *Aspergillus fumigatus*, *Candida* and viruses such as influenza viruses, hepatitis and human immunodeficiency virus. Bacterial and viral co-infections are the most common and serious. These mixed infections can aggravate and complicate symptoms and can therefore increase mortality and morbidity. The use of correct and effective treatments and the implementation of precautionary measures can reduce the risk of these microbial co-infections.

**Keywords:** Covid-19, SARS-Cov2, co-infections, pathogenesis, bacteria, viruses.

## ملخص

أصبح مرض فيروس كورونا 2019 (Covid-19) الناجم عن متلازمة الالتهاب التنفسي الحاد الوخيم فيروس كورونا 2 (SARS-Cov2) وباءً يسبب مخاوف للصحة العامة في جميع أنحاء العالم. يتعرض المرضى المصابون بـ Covid-19 لخطر الإصابة بالعدوى متعددة الميكروبات من أصل جرثومي أو فطري أو فيروسي. الهدف الرئيسي من هذه الدراسة البيليوغرافية هو استكشاف آثار العدوى الميكروبية المشتركة على الأشخاص المصابين بـ Covid-19 من أجل مكافحة هذه العدوى المشتركة من خلال استخدام العلاجات الفعالة. يصيب SARS-Cov2 الجهاز التنفسي العلوي والسفلي وينتقل من شخص لآخر عن طريق الاتصال المباشر أو غير المباشر. الأعراض الأكثر شيوعًا هي التعب والسعال والحمى. تعد العدوى المشتركة في مرضى Covid-19 عاملاً مهمًا للغاية في التسبب في هذا المرض والذي يمكن أن يؤدي إلى تفاقم وتعقيد تشخيص وعلاج هذه العدوى. تم الكشف عن العديد من مسببات الأمراض الأخرى في مرضى Covid-19 بما في ذلك البكتيريا مثل المستدمية النزلية ، الكلبسيلا الرئوية ، الفطريات مثل الرشاشيات المدخنة ، والفيروسات مثل فيروسات الأنفلونزا والتهاب الكبد وفيروس نقص المناعة البشرية. تعد العدوى البكتيرية والفيروسية الأكثر شيوعًا وخطورة. يمكن أن تؤدي هذه العدوى المختلطة إلى تفاقم الأعراض وتعقيدها، وبالتالي يمكن أن تؤدي إلى زيادة معدل الوفيات والمرض. يمكن أن يؤدي استخدام العلاجات الصحيحة والفعالة وتنفيذ التدابير الاحترازية إلى تقليل مخاطر هذه العدوى الميكروبية المشتركة.

**الكلمات المفتاحية:** Covid-19، SARS-Cov2، عدوى مشتركة، مسببات المرض، بكتيريا، فيروسات.



## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ADNc</b>	ADN complémentaire
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>ARS-CoV-2</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
<b>ATB</b>	Antibiotique
<b>ATP</b>	Adenosine tri phosphate
<b>CD4</b>	Cluster de différenciation 4
<b>CD8</b>	Cluster de différenciation 8
<b>CoV</b> s	Coronavirus
<b>HCoV</b>	<i>Human Coronaviruses</i>
<b>HE</b>	Hémagglutinine estérase
<b>IFN</b>	Interféron
<b>IgG</b>	Immunoglobuline G
<b>igM</b>	Immunoglobuline M
<b>IL</b>	Interleukine
<b>NK</b>	Cellules natural killer
<b>OMS</b>	L'Organisation mondiale de la Santé
<b>ORF</b>	<i>Open reading frame</i>
<b>Protéine E</b>	Protéine de l'enveloppe
<b>Protéine M</b>	Protéine de membrane
<b>Protéine N</b>	Protéine de la nucléocapside
<b>Protéine S</b>	Protéine de la membrane (spike)
<b>RdRp</b>	ARN-dépendantes ARN polymérase
<b>RTC</b>	Replication-transcription complex
<b>RT-qPCR</b>	<i>Retro-transcriptase polymerase chain reaction</i>
<b>Covid-19</b>	Coronavirus Disease 2019
<b>SARS-CoV-1</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-1</i>
<b>SDRA</b>	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
<b>SIDA</b>	Syndrome d'immuno déficience acquis
<b>TNF</b>	<i>Tumor necrosis factors</i>

## Glossaire

**Agent étiologique** : désigne un organisme principalement responsable de changements chez un animal hôte, conduisant à la maladie.

**Cholangiocyte** : sont les cellules qui tapissent les voies biliaires. Ils sont responsables d'importantes modifications de la bile sécrétée par les hépatocytes.

**Corticostéroïdes** : sont des médicaments, des hormones produites cliniquement, ils empêchent les globules blancs d'attaquer le tissu sain et diminuent les substances responsables de l'inflammation.

**Cytokines** : sont des messagers solubles qui assurent les communications entre les cellules du système immunitaire.

**Défaillance** : une diminution importante et momentanée des forces physiques.

**Écouvillon nasopharyngé** : consiste à introduire l'écouvillon dans la narine jusqu'au nasopharynx et récupérer autant de cellules que possible.

**Hypercytokinémie** : ou choc cytokinique qui signifie la production excessive de cytokines généralement à cause d'un agent pathogène.

**Hyperplasie** : Il désigne l'épaississement d'un tissu ou l'augmentation de volume d'un organe.

**Immunomodulateur** : est un médicament qui bloque certaines fonctions du système de défense du corps humain et, par conséquent qui est administré pour réguler la réponse immunitaire du patient.

**Immunosuppresseur** : sont des traitements qui limitent l'action du système immunitaire. On les utilise lorsque le système immunitaire ne fonctionne pas correctement

**Lymphophénie** : est un trouble sanguin qui se concrétise par une diminution de certains globules blancs, appelés lymphocytes B et T.

**Oxygénothérapie** : consiste en un apport d'oxygène dans un but thérapeutique.

**Pneumopathie** : Il s'agit d'une infection aigue du poumon liée à un microbe.

**Prophylaxie** : l'ensemble des mesures visant à empêcher l'apparition, la réapparition et la propagation de maladies.

**Thrombopénie** : est un trouble hémorragique habituellement sans anémie ni leucopénie.

**Trachéobronchite** : Inflammation simultanée de la trachée et des bronches.

**Traumatisme** : correspond à toute blessure physique qu'une personne subit, que ce soit voulu ou non, et qui résulte d'un choc, d'un coup, d'une pression.

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Isolement viral de SARS-Cov2 en culture cellulaire.....	2
<b>Figure 2</b> : Classification des coronavirus.....	3
<b>Figure 3</b> : La structure du SARS-Cov2.....	4
<b>Figure 4</b> : Organisation génomique du SARS-Cov2.....	4
<b>Figure 5</b> : Les étapes du cycle viral du SARS-Cov2 dans la cellule hôte infectée.....	6
<b>Figure 6</b> : Les voies de transmission interhumaine du SARS-Cov2.....	8
<b>Figure 7</b> : Interrelation entre le SARS-Cov-2 et les microbiomes respiratoires.....	14
<b>Figure 8</b> : Schéma de l'aspergillose pulmonaire associée à la maladie à coronavirus.....	18
<b>Figure 9</b> : La mucormycose rhinocérébrale.....	19
<b>Figure 10</b> : Image de la mucormycose.....	20
<b>Figure 11</b> : Co-infection du SARS-Cov2 avec d'autres virus.....	21

## Table des matières

Remerciements .....	i
Dédicace .....	ii
Dédicace .....	iii
Résumé .....	iv
Abstract .....	v
ملخص .....	vi
Liste des abréviations .....	vii
Glossaire.....	viii
Liste des figures .....	ix
Table des matières .....	x
<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>

### Chapitre1

#### Généralités sur la maladie à coronavirus (Covid-19)

1. Définition de la maladie à coronavirus.....	2
2. Classification de SARS-Cov2.....	3
3. Structure du virus et son génome.....	3
4. Cycle de vie.....	4
5. Les variants du SARS-Cov2.....	6
6. Epidémiologie.....	7
6.1.Symptômes.....	7
6.2.Transmission.....	8
7. Diagnostique et détection.....	8
7.1. Les tests moléculaires (La RT-PCR).....	9
7.2.Tests immunologique.....	9
7.2.1. La recherche des anticorps (tests sérologiques).....	9
7.2.2. La recherche des antigènes (tests antigéniques).....	9
7.2.3. L'imagerie thoracique.....	10
8. Traitement et vaccin.....	10
8.1.Traitement.....	10
8.2.Vaccins.....	11
9. Prévention et sécurité.....	11

## Chapitre2

<b>Les co-infections microbiennes chez les patients atteints du Covid-19</b>	
1. Co-infections microbiennes détectées chez les patients atteints du Covid-19.....	13
2. Les co-infections bactériennes.....	15
3. Les co-infections fongiques.....	16
3.1. L'aspergillose pulmonaire invasive (API).....	17
3.2. La candidose invasive.....	18
3.3. Les mucormycoses invasives.....	18
4. Les co-infections virales.....	20
4.1. Le SARS-Cov2 et co-infections respiratoires virales.....	20
4.1.1. La co-infection virus de l'influenza/SARS-Cov2.....	21
4.1.2. Le SARS-Cov2 et la co-infection causée par les autres coronavirus.....	22
4.2. Le SARS-Cov2 et les co-infections causées par les virus des maladies systématique .....	22
4.2.1. La co-infection virus de l'immunodéficience humaine (VIH) /SARS- Cov2 .....	22
4.2.2. La co-infection virus de l'hépatite B (VHB)/SARS-COV2.....	22
4.2.3. La co-infection virus de dengue (DENV)/SARS-Cov2.....	23
4.2.4. La co-infection Cytomégalovirus (CMV)/SARS-Cov2.....	23
4.2.5. La co-infection Epstein-Barr virus/ SARS-Cov2.....	24
5. Les co-infections archéennes .....	24
6. Mécanismes et pathogenèse moléculaire des co-infections microbiennes chez les patients atteints du COVID-19 .....	24
7. Traitement des co-infections chez les patients atteints de la COVID-19 .....	25
a. Traitement des co-infections bactériennes.....	25
b. Traitement des co-infections fongiques.....	26
c. Traitement des co-infections virales.....	26
<b>Conclusion .....</b>	<b>27</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>28</b>

# *Introduction*

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-Cov2) constitue une menace pour la santé publique, provoquant une pandémie en cours dans de nombreux pays. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a annoncé que la désignation officielle de la maladie serait maladie à coronavirus 19 (Covid-19) (**Amir et al., 2020 ; Dham et al., 2020 ; Ermani et al., 2021**).

La Covid-19 est une maladie très contagieuse dont les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la fatigue et la toux, et il peut y avoir des cas asymptomatiques. La transmission interhumaine du virus est très rapide dont il se transmet directement ou indirectement ce qui facilite la propagation (**Rothan et al., 2020; Placais, 2020 ; Jamaï et al., 2020**).

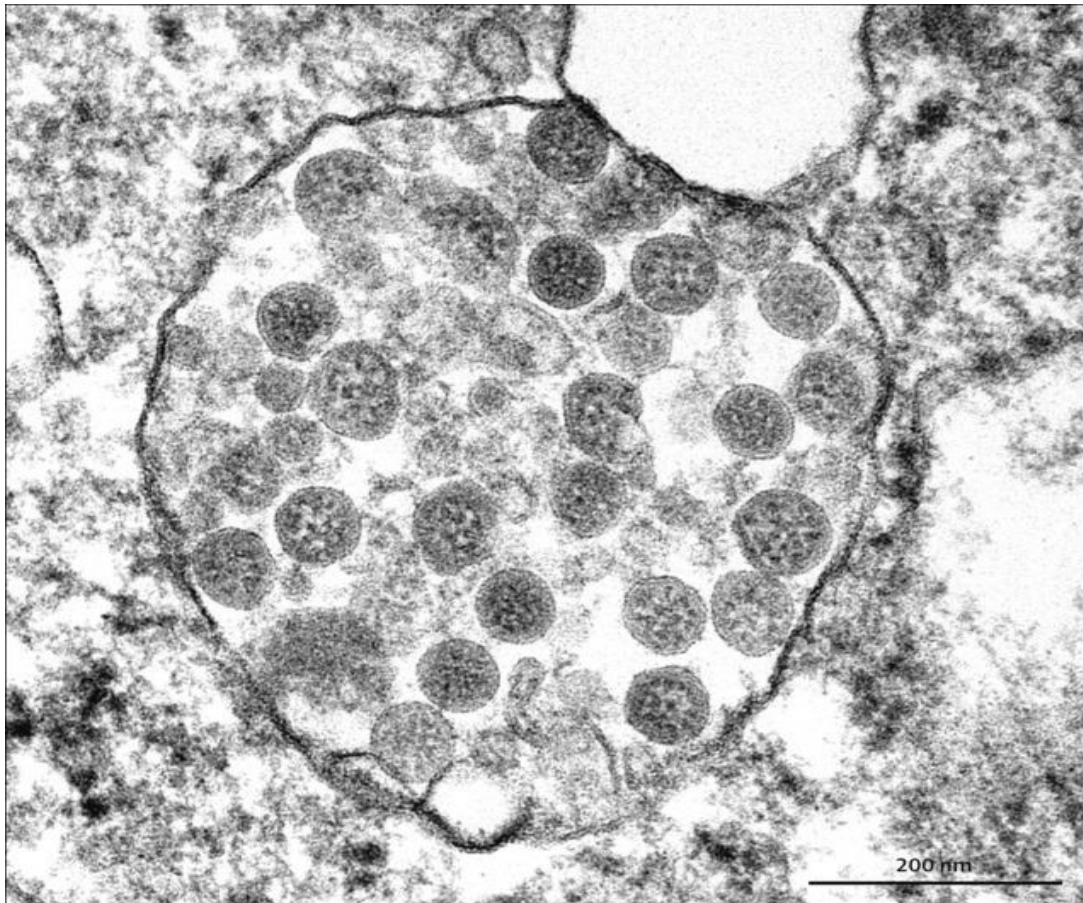
La co-infection est définie par *the Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (États-Unis) comme étant une infection survenant en même temps que l'infection initiale. Les co-infections microbiennes ont été signalées dans de nombreuses maladies infectieuses respiratoires auparavant et de plus en plus de preuves montrent que la co-infection microbienne augmente le risque de gravité de la maladie chez l'Homme. Plusieurs études et essais cliniques et métagénomiques ont montré la coprésence d'autres virus, bactéries et champignons chez les patients atteints du Covid-19 ce qui peut compliquer le diagnostic précis de la maladie, le traitement et même augmenter les taux de mortalité (**Fledman et al., 2021 ; Hoque et al., 2021**).

Dans cette optique, il nous a paru essentiel d'aborder une étude bibliographique bien documentée. Le but étant d'identifier les différents types de micro-organismes responsables d'infections secondaires chez les patients atteints du Covid-19, les traitements les plus couramment utilisées ainsi que les mécanismes moléculaires conduisant à ces co-infections. Cette revue comporte deux principaux chapitres dont le premier est dédié aux généralités sur la Covid-19 et le deuxième se concentre sur les différents types de micro-organismes responsables de co-infections microbiennes chez les patients Covid-19 en se basant sur les résultats des études internationales.

***Chapitre 1 :***  
***Généralités sur la maladie à***  
***coronavirus (Covid-19)***



Les coronavirus sont des virus à ARN qui ont la capacité d'infecter différentes espèces animales et les humains, à muter rapidement, à modifier le tropisme tissulaire, et à s'adapter à différentes situations épidémiologiques (**Figure 1**). Au cours de ces deux dernières décennies, le monde a vécu la propagation de trois épidémies à coronavirus, et actuellement le SARS-Cov2 a balayé le monde, formant une pandémie avec un impact sur divers domaines (**Helmy *et al.*, 2020 ; Rehman *et al.*, 2020**).



**Figure 1:** Isolement viral de SARS-Cov2 en culture cellulaire (**Goldsmith *et al.*, 2020**).

### 1. Définition de la maladie à coronavirus

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a annoncé que la désignation officielle de la maladie actuelle, associée au SARS-Cov2, serait la maladie à coronavirus (Covid-19). Cette dernière constitue une grande menace pour la santé publique. C'est une infection respiratoire causée par le SARS-Cov2 (Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère). Ce virus a été

identifié pour la première fois dans la ville de Wuhan, province de Hubei, Chine, en 2019 (Dhama *et al.*, 2020 ; Rothan *et al.*, 2020).

## 2. Classification de SARS-Cov2

Le SARS-Cov2 a été classé dans le genre des Bétacoronavirus, situé dans la sous-famille des Orthocoronavirinae, elle-même comprise dans la famille des Coronaviridae (Figure 2). Cette dernière appartient à l'ordre des Nidovirales (Dhama *et al.*, 2020).

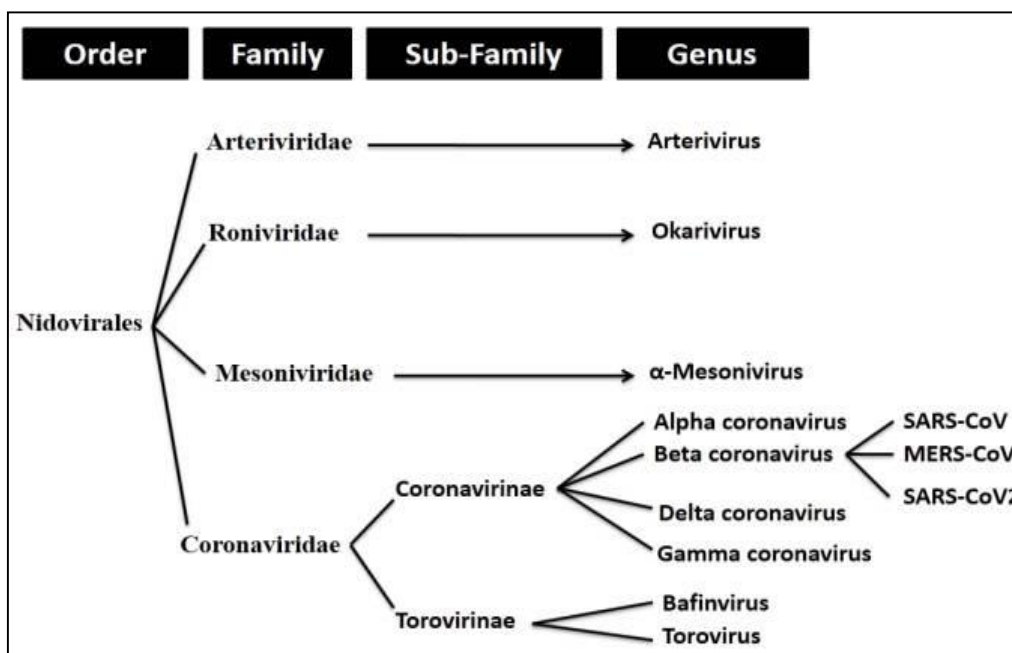


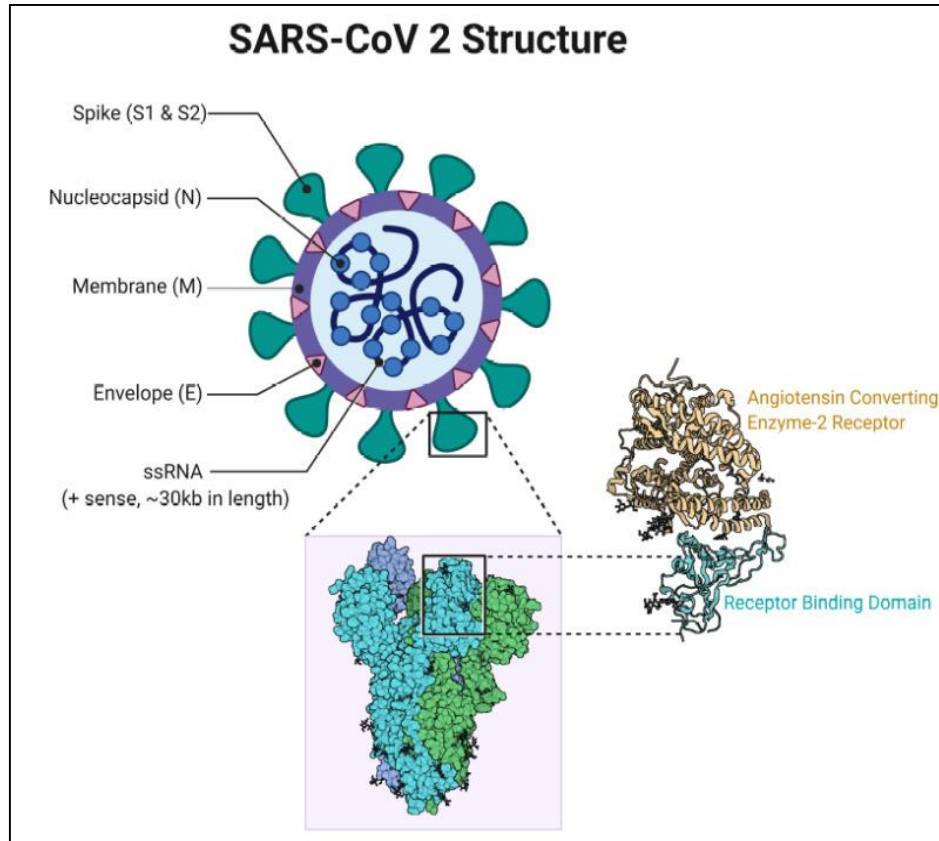
Figure 2 : Classification des coronavirus (Rehman *et al.*, 2020).

## 3. Structure du virus et son génome

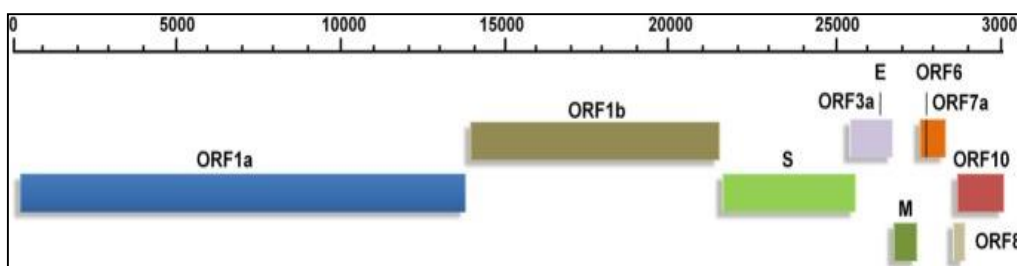
Les coronavirus sont des virus à ARN à sens positif et monocaténaire. La taille du génome est de 26 à 32 kb (Figure 3). Le SRAS-Cov2 comporte 16 protéines non structurales (nsp1-16) ainsi que 4 protéines structurales (S, M, E, et N). Ces protéines sont : la protéine Spike (S), la protéine membranaire (M), la protéine de l'enveloppe (E) et la protéine de la nucléocapside (N) (Wang *et al.*, 2020 ; Samudrala *et al.*, 2020).

Le génome de SRAS-Cov2 contient plusieurs *Open Reading Frame* (ORF) (Figure 4). Les deux tiers du génome correspondant au (ORF1 a/b) sont traduits en 2 protéines pp1a et pp1b qui sont par la suite clivées par des protéases en 16 protéines non structurales. Le tiers restant code pour des protéines structurales ; la protéine (S), l'Hémagglutinine-Estérase (HE), les protéines de la membrane (M), la protéine de l'enveloppe (E) et la protéine

de la nucléocapside (N). Les gènes ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF8, ORF10 codent pour 6 protéines accessoires. Il existe aussi dans le génome du virus deux parties non traduites ; 5 UTR et 3 UTR (**Bonney *et al.*, 2020 ; Gioventti *et al.*, 2020**).



**Figure 3** : La structure du SARS-Cov2 (**Cascella *et al.*, 2022**).



**Figure 4** : Organisation génomique du SARS-Cov2 (**Kumar *et al.*, 2020**).

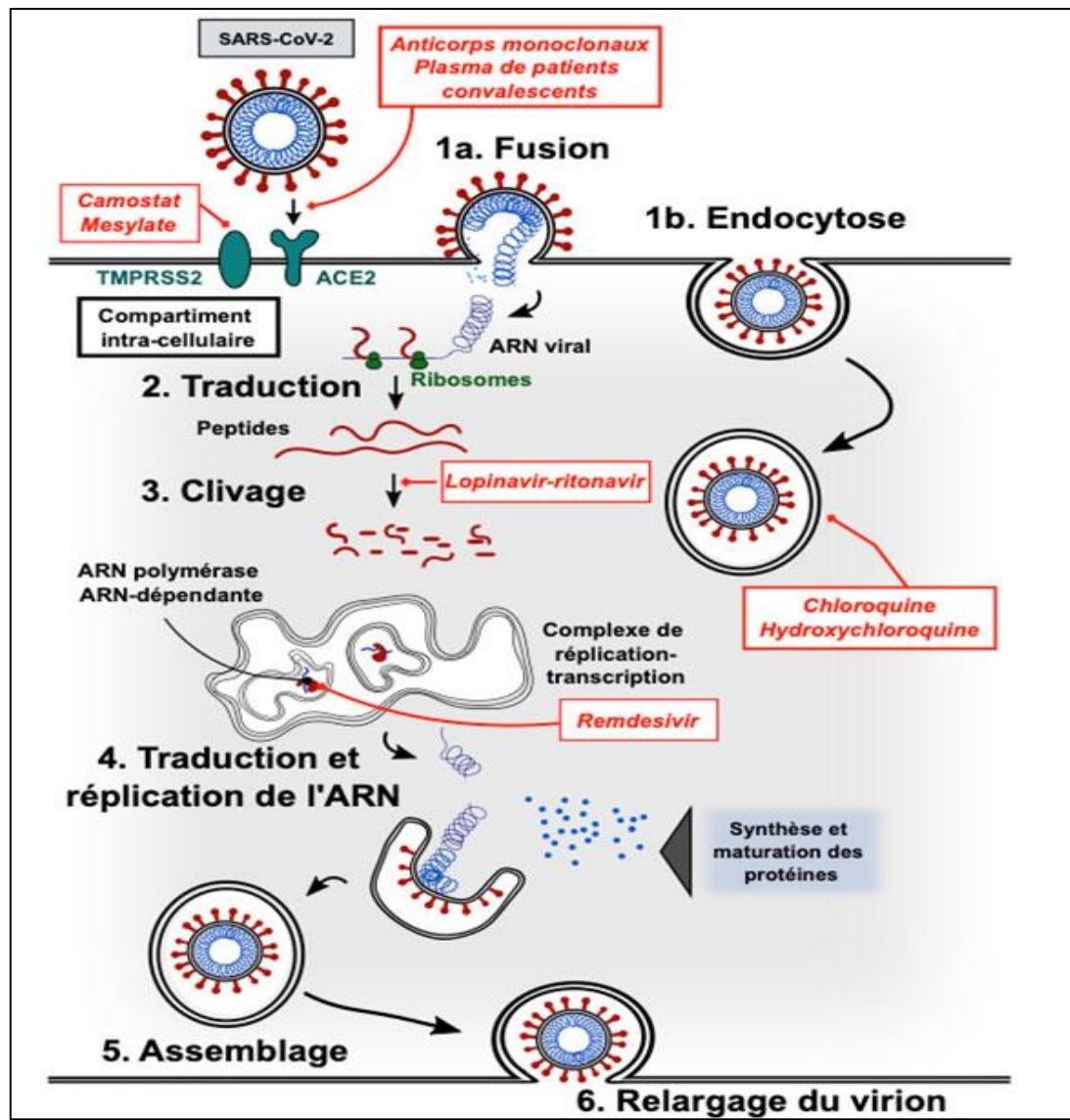
#### 4. Cycle de vie

Le SRAS-Cov2 infecte les cellules hôtes selon plusieurs étapes, commençant par l'entrée et l'attachement, la pénétration, la décapsidation et enfin la synthèse des différentes macromolécules (**Jamai *et al.*, 2020 ; Emrani *et al.*, 2021**).

L'entrée dans la cellule hôte se fait par le processus d'endocytose ou par la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. Le virus se lie spécifiquement à la cellule hôte par des intercalins entre la protéine S virale et l'ACE2 (*Angiotensin converting enzyme*) de la cellule. Le clivage de la protéine S par la protéase TMPRSS2 permet la fusion avec la membrane de la cellule hôte (**Figure 5**). Les furins parmi plusieurs autres protéines qui facilitent l'entrée de virus par la voie endocytique (**Jamai *et al.*, 2020 ; Emrani *et al.*, 2021**).

Le virus est enfin dans la cellule, l'ARN du SRAS-Cov2 se libère dans le cytoplasme et la réplication du génome et la production des protéines se fait grâce au complexe réplication-transcription RTC. Plusieurs enzymes de transformation et de modification de l'ARN inclus dans le RTC et le RdRp réalisent la synthèse de l'ARN. La réplication du génome du virus commence par la transcription à sens négatif qui permet la synthèse de l'ARN génomique dans le sens positif. La traduction de la protéine N a lieu dans le cytoplasme par contre les protéines S, M et E se produisent dans le réticulum endoplasmique rugueux (**Khade *et al.*, 2020 ; Jamaï *et al.*, 2020 ; Emrani *et al.*, 2021**).

Une fois les protéines sont assemblées en capsomères, ensuite en nucléocapside le génome répliqué est intégré. La maturation se fait à l'intérieur des vésicules de Golgi pour produire l'enveloppe lipidique autour des virions. La libération des bourgeons, contenant les nouveaux virions, se fait par exocytose, et de façon répétitive. A leur tours, les nouveaux virions libérés peuvent infecter d'autres cellules hôtes (**Khade *et al.*, 2020 ; Jamaï *et al.*, 2020**).



**Figure 5** : Les étapes du cycle viral du SARS-Cov2 dans la cellule hôte infectée (Seksik, 2020).

## 5. Les variants du SARS-Cov2

La plupart des virus, y compris le SRAS-Cov2 responsable de la maladie du Covid-19, peuvent subir des modifications ou des mutations au niveau du génome. Ces modifications changent les propriétés du virus ce qui conduit à la formation de plusieurs nouveaux variants du SRAS-Cov2 (Choi *et al.*, 2021 ; Aleem *et al.*, 2022).

En décembre 2020, le premier variant préoccupant a été détecté en Royaume-Uni, c'est l'Alpha (B.1.1.7). Ce dernier a été caractérisé par sa transmissibilité accrue et croissante dès la première découverte dans le monde et une incidence d'hospitalisation grâce à sa propagation rapide (Domingo *et al.*, 2021 ; Mohammadi *et al.*, 2021 ; Aleem *et al.*, 2022).

En Décembre 2020, le premier variant Beta (B.1.351) a été détecté en Afrique du Sud (**Aleem et al., 2022**).

En Février 2020, les variants, contenant la mutation D614G dans la RBD de la protéine S, qui sont apparues en Europe sont devenu les souches responsables de pandémie (**Choi et al., 2021**).

En début Janvier 2021, le variant Gamma (P.1) a été détecté pour la première fois au Brésil. Ce variant a été caractérisé par une augmentation des cas des patients hospitalisés. Une réinfection par ce variant Gamma a été également observée chez les personnes déjà infectées par la Covid-19 (**Mohammadi et al., 2021 ; Aleem et al., 2022 ; de Silva et al., 2022**).

En Décembre 2021, le variant Delta (B.1.617.2) a été déclaré pour la première fois en Inde. Les symptômes des deux variants Alpha et Delta ont été identiques sauf que chez les personnes infectées par le variant Delta ont souffert des caillots de sangs, une perte de l'odorat et une déficience auditive (**Hendaus et al., 2021 ; Shiehzadegan et al., 2021 ; Aleem et al., 2022**).

En Novembre 2021, le variant Omicron (B.1.1.529) a été détecté en Afrique du Sud et signalé par l'OMS en tant que variant préoccupant. Ce variant est caractérisé par une infection et une transmission rapide. Une des propriétés du variant Omicron c'est de pouvoir échapper à la réponse immunitaire chez les personnes déjà vaccinées (**Choi et al., 2021 ; Callaway, 2021 ; Aleem et al., 2022**).

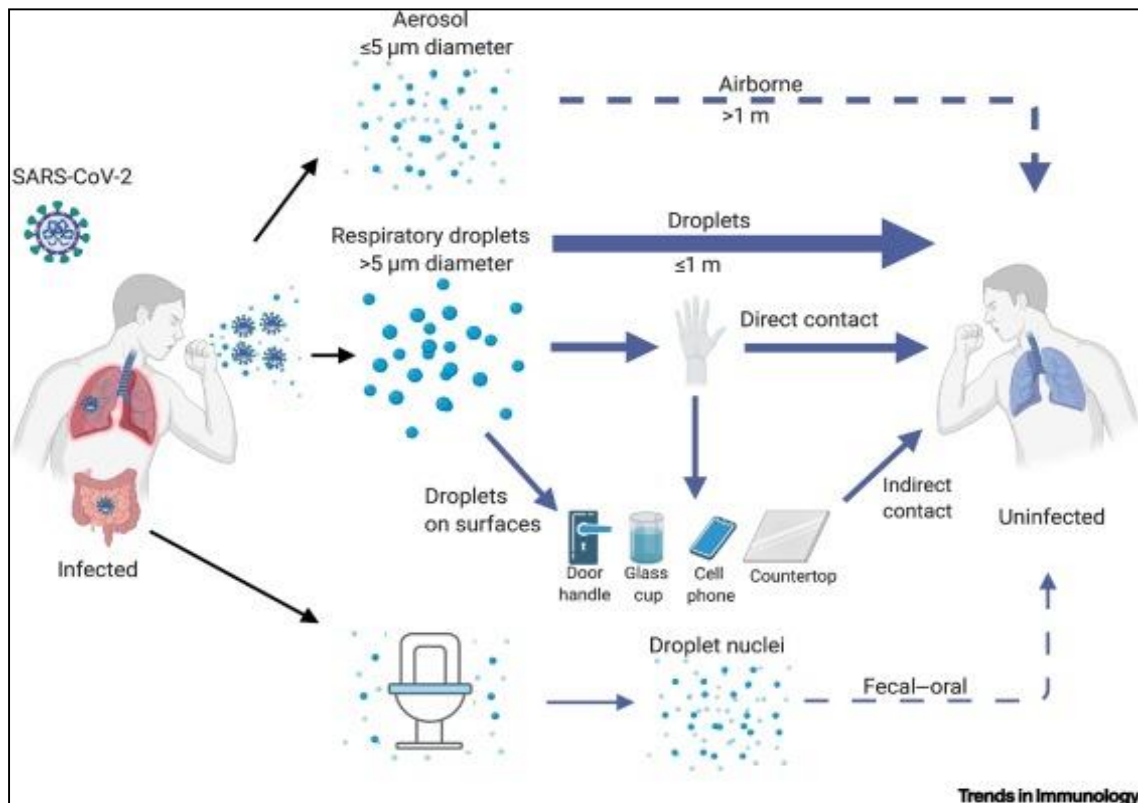
## **6. Epidémiologie**

### **6.1 Symptômes**

Les symptômes de la maladie Covid-19 apparaissent environ 2 à 5 jours après l'infection par le virus, on parle de temps d'incubation du virus, qui est définie comme l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des symptômes. Les symptômes courants de la maladie sont la fièvre, la fatigue, la toux, une dyspnée, des maux de tête, des maux de gorge et une conjonctivite, il est donc difficile de différencier cette maladie des autres maladies respiratoires. Dans un pourcentage faible de cas une atteinte gastro-intestinale avec diarrhée, nausées et vomissements a été détecté. (**Rothan et al., 2020 ; Placais 2020 ; Pascarella et al., 2020**).

## 6.2 Transmission

La pénétration du virus dans l'organisme peut être effectuée indirectement par contact avec les yeux, le nez, la bouche avec des mains contaminées ou directement par des gouttelettes propagées par la toux ou les éternuements d'une personne contaminée (**Figure 6**). Il y a encore une possibilité de contamination sanguine ou or-fécale après la détection d'ARN viral dans le sang et les selles (**Jamai *et al.*, 2020 ; Rothan *et al.*, 2020**).



**Figure 6** : Les voies de transmission interhumaine du SARS-Cov2 (**Harrison *et al.*, 2020**).

## 7. Diagnostic et détection

Actuellement, il n'existe aucun test de référence parfait pour le diagnostic du Covid-19. En effet les résultats des tests utilisés dépendent de la propagation et du stade de l'épidémie dans le pays où les tests sont effectués et celui de la maladie chez l'individu, encore il faut prendre en compte le moment où les tests sont effectués par rapport à l'apparition des symptômes lors de la comparaison des outils de diagnostic (**Gala *et al.*, 2020**).

### 7.1 Les tests moléculaires (La RT-PCR)

Dans la RT-PCR la détection du virus se fait par l'analyse d'un écouvillon nasopharyngé prélevé chez un patient suspect. Cette technique est basée sur l'amplification par l'ADN polymérase de l'ADNc obtenue à partir de l'ARN viral en utilisant des amorces qui ciblent de différentes parties du génome viral, permettant la détection du virus ainsi que la quantification de la charge virale (**Gala et al., 2020 ; Kevadiya et al., 2020**).

La sensibilité de l'analyse par la RT-PCR dépend largement du type d'échantillon, du moment du prélèvement, de la technique d'échantillonnage et de la qualité du test et de l'équipe de test. Le taux de sensibilité de la RT-PCR est estimé à environ 66-80% (**Gala et al., 2020 ; Pascarella et al., 2020**).

### 7.2 Tests immunologiques

Les tests immunologiques sont des tests permettant de mesurer les anticorps (IgM et IgG circulants) ainsi que la détection des antigènes chez des patients atteints du Covid-19 (**Gala et al., 2020**).

#### 7.2.1 La recherche des anticorps (tests sérologiques)

Les tests sérologiques sont les tests qui permettent la détection des anticorps spécifiques produits par l'organisme après l'infection par le SARS-Cov2. Ces tests sont réalisés par l'analyse des prélèvements du sang afin d'identifier la présence ou non de ces anticorps qui signifie que la personne est infectée ou pas par le virus (**Jamai et al., 2020**).

La réponse immunitaire primaire à l'infection par le SARS-Cov2 se traduit par la synthèse des anticorps dirigés contre ce virus. Les IgM deviennent détectables dans un délai médiane de cinq jours après l'apparition des symptômes dans 92,7% des cas, et les IgG dans une médiane de quatorze jours et dans 77,9% des cas (**Jamai et al., 2020 ; Kevadiya et al., 2020**).

Au cours de la première semaine après l'infection le niveau des IgM augmente jusqu'à sa valeur maximale après la deuxième semaine, puis diminue jusqu'à des niveaux proches du niveau de fond chez la plupart des individus, alors que les IgG deviennent détectables après la première semaine et restent pendant une longue période qui peut aller jusqu'à plus de 48 jours formant une protection contre la réinfection par le virus (**Kevadiya et al., 2020**).

#### 7.2.2 La recherche des antigènes (tests antigéniques)

Des tests rapides de diagnostic du Covid-19 ont été développés en se basant sur la détection des antigènes viraux exprimés par le SARS-Cov2 dans des échantillons provenant des voies respiratoires. Dans ces tests, les anticorps contre le SARS-Cov2 sont fixés sur une bande de papier enfermée dans une boîte en plastique et l'antigène présent dans l'échantillon va se lier



à ces derniers générant un signal visuellement détectable en une demi-heure (**Kevadiya et al., 2020**).

### 7.3 L'imagerie thoracique

Le scanner du thorax joue un rôle important dans le diagnostic du Covid-19 car des changements interstitiels et de petites ombres de plaques ont été montrés par la radiographie du thorax dans les premiers jours de l'infection par le SARS-Cov2. Les plages de verre dépoli bilatérales, multifocales et asymétriques sont les anomalies les plus caractéristiques de la maladie Covid-19 détectées par la scanographie (**Helmy et al., 2020 ; Lodé et al., 2020**).

## 8. Traitement et vaccins

### 8.1 Traitement

Le traitement se fait en deux phases, quand la réplication du virus est maximale c'est la phase précoce. Des traitements avec des anticorps et des médicaments antiviraux sont utilisés dans cette phase. Parmi les anticorps utilisés ; Coalescent Plasma et Strovimab. Plusieurs antiviraux ont été utilisés comme la chloroquine et l'hydroxychloroquine (**Cascella et al., 2022**).

Une fois les cytokines sont libérés et le système coagulant est activé, c'est l'état hyper inflammatoire de la phase ultérieure. Des corticostéroïdes et des traitements immunomodulateurs sont utilisés dans cette phase. Parmi les médicaments utilisés ; Interferon- $\beta$ -La (IFN- $\beta$ -La), Interleukin (IL)-L Antagonists et Tyrosine Kinase (**Cascella et al., 2022**).

L'utilisation de l'oxygénothérapie lorsque le cas de pneumopathie devient grave et la saturation de l'oxygène devient inférieur à 94 % .Une coagulopathie associée à l'infection par le Covid-19 est un risque thrombotique chez les malades atteints du virus. Les médecins utilisent plusieurs anticoagulants parmi lesquels une prophylaxie avec une héparine tels que Enoxaparine, Tinzaparine et Fondaparinux (**Basille et al., 2021 ; Satre, 2020**).

Pour l'antibiothérapie, l'Azithromycine l'un des antibiotiques utilisés pour lutter contre le SRAS-Cov2 qui a des effets antiviraux *in vitro* (**Matusik et al., 2020**).

Plusieurs oligo-éléments comme le Zinc et le Sélénium, qui ont un effet antioxydant et protecteur, sont utilisés dans le traitement contre la Covid-19, en association avec plusieurs compléments alimentaires tels que les vitamines A, C, D et l'huile de poisson pour optimiser l'immunité des malades (**Pardo, 2020**).

## 8.2 Vaccins

Plusieurs types de vaccins ont été produits mondialement ;

- le premier type concernant les vaccins à base d'ARN y compris BNT16b2, mRNA-1273, CVnCOV ;
- Le deuxième type correspond aux vaccins à vecteur viral non répliquant y compris AZD1222 ChAdOx1 COV-19 vaccine, Ad26.COV2.S, Gam-COVID VAX Sputnik V, Convidecia Ad5-nCOV ;
- Le troisième type du vaccin c'est les vaccins à base de protéines y compris NVX-Cov2373, EpiVacCorona, ZF2001, CIGB-66 Abdala et enfin
- le quatrième type du vaccin sont les vaccins à virus inactivé y compris CoronaVac, BBIBP-COV, Covaxin, QaVac QazCovid-In et Coviran Barkat (**Fiolet *et al.*, 2022**).

## 9. Prévention et sécurité

A cause de l'évolution du virus SARS-Cov2 avec le temps et que neuf variantes sont notables à ce jour, malheureusement la protection et l'efficacité des vaccins diminuent avec la détection de chaque nouveau variant. Les lieux publics tels que les écoles, les hôpitaux et les magasins sont les milieux favorisant la transmission du virus à cause de la mobilité personnelle et la surpopulation. La fermeture complète pourrait être une des mesures efficaces pour limiter la propagation du virus mais elle sera la cause des pertes économiques énormes, donc il est essentiel de mettre en œuvre des mesures de précaution (**Pan *et al.*, 2022**), Parmi lesquelles :

- Se laver très régulièrement les mains.
- Tousser ou éternuer dans le coude ou dans un mouchoir.
- Utiliser un mouchoir à usage unique puis le jeter dans une poubelle et se laver les mains.
- Porter un masque obligatoirement.
- Saluer sans serrer la main et éviter les embrassades.
- Limiter les contacts directs et indirects avec les personnes.
- Utiliser une solution hydro-alcoolique pour désinfecter les mains.
- Nettoyer régulièrement les surfaces et les objets courants.
- Éviter les lieux très fréquentés et ouvrir les fenêtres pour la ventilation naturelle.
- Éviter de cracher et de se moucher sur les sols.
- Respecter une distance de sécurité d'un mètre ou plus avec les autres.
- Consulter un médecin en cas de fièvre, de toux ou de difficulté respiratoire.

- Il est très important de se faire vacciner contre le Covid-19 (**OMS, 2022**).

***Chapitre 2 :***

***Les co-infections microbiennes***

***chez les patients atteints du***

***Covid-19***

L'interaction entre l'hôte humain et l'agent pathogène peut être modulée souvent par des co-pathogènes qui jouent un rôle fonctionnel dans la définition du résultat physiologique de l'infection. La co-infection peut se traduire soit comme un agent pathogène préexistant et qui est accentué par un nouvel agent pathogène, soit comme une nouvelle infection acquise en raison d'un système immunitaire affaibli (**Devi et al., 2021**).

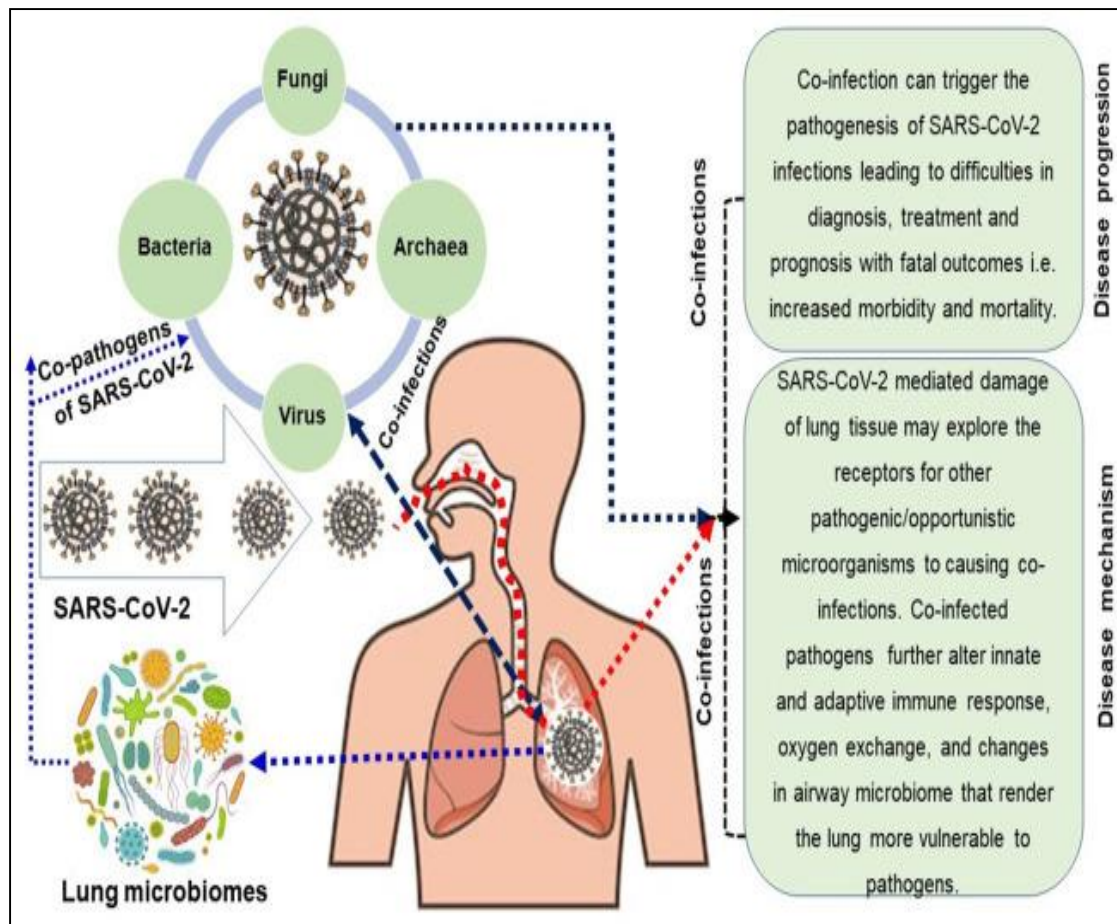
L'exposition à de multiples agents pathogènes potentiels est continue, et la plupart des gens sont infectés de manière chronique ou latente. Il est courant qu'une infection par au moins deux agents pathogènes soit toujours pire qu'une infection par un seul agent pathogène. Même si la co-infection est juste mauvaise chance, on peut s'attendre à ce que l'effet négatif sur la santé sera additif. Mais il y a des interactions, à plusieurs niveaux, et elles ne sont pas toujours nocives (**McArdle et al., 2018**).

La co-infection désigne l'infection simultanée d'une cellule ou d'un hôte par deux ou plusieurs espèces ou des souches d'agents pathogènes. C'est une infection qui se produit conjointement avec l'infection initiale. Il existe couramment chez les personnes immunodéprimées des co-infections par des communautés mixtes d'agents pathogènes (**Hoffman et al., 2006 ; Hoque et al., 2021 ; Feldman et al., 2021**).

Les co-infections et les surinfections microbiennes sont très fréquentes dans plusieurs maladies infectieuses respiratoires d'origine virale. La co-infection du SARS-Cov2 avec d'autres micro-organismes est un facteur très important de la pathogenèse de Covid-19 qui peut compliquer le diagnostic, le traitement ainsi que le pronostic précis de la maladie. À l'heure actuelle, de nombreuses pistes et enquêtes indiquent le lien étroit entre d'autres virus, bactéries, champignons pathogènes et le SARS-Cov2 (**Chen et al., 2020 ; Hoque et al., 2021**).

### **1. Co-infections microbiennes détectées chez les patients atteints de la COVID-19**

La co-infection microbienne constitue l'un des principaux facteurs qui peut augmenter le risque de gravité de la maladie à coronavirus (**Figure7**). La coprésence d'autres virus, bactéries, champignons et archées chez les patients atteints du Covid-19 a été indiquée par plusieurs essais cliniques et métagénomiques et environ 50% des décès à cause de ce virus avaient des infections bactériennes secondaires (**Zhu et al., 2020 ; Hoque et al., 2021**).



**Figure 7** : Interrelation entre le SARS-Cov2 et les microbiomes respiratoires (Hoque *et al.*, 2021).

Dans une étude effectuée sur 257 patients atteints du Covid-19, dans la province chinoise Jiangsu, 94,2% de patients étaient co-infectés par un ou plusieurs pathogènes. Au total, 24 pathogènes ont été détectés dont 11 bactéries, 9 virus et 4 champignons, en montrant que la co-infection bactérienne était dominante. Parmi les pathogènes bactériens détectés : *Staphylococcus pneumoniae*, virales : La grippe de types A et B et fongiques : *Aspergillus* (Zhu *et al.*, 2020).

Trente études portant sur 3834 patients hospitalisés ont été examinées. Au total, 7 % de patients souffraient de la co-infection bactérienne. Une plus grande proportion de patients en soins intensifs présentait des co-infections bactériennes que les patients en soins intensifs/services mixtes. La proportion de personnes ayant une co-infection virale était de 3 % (le virus respiratoire syncytial VRS et la grippe A étant les plus répandus). Trois études ont signalé la présence de co-infections fongiques (Lanssbury *et al.*, 2020).

Plusieurs autres études, effectuées dans le même objectif et dans différentes régions du monde touchées par le virus, ont révélé la présence des co-infections bactériennes, virales ou fongiques chez les patients atteints du Covid-19 et chez les cas non-survivants (**Lai et al., 2020**).

## 2. Les co-infections bactériennes

La co-infection bactérienne associée à la pneumonie virale est connue pour être la principale cause du décès. Elle a une grande incidence sur la progression et le pronostic de la maladie, particulièrement chez les patients graves. Cela peut augmenter les besoins en soins intensifs, le traitement antibiotique et le nombre de décès (**Chen et al., 2020 ; Zhu et al., 2020 ; Hoque et al., 2021**).

Des co-infections bactériennes ont été déjà signalées chez des malades présentant des symptômes respiratoires causés par le SARS-Cov2 recevant des soins intensifs. Sur le plan clinique, il est difficile de distinguer une infection virale isolée liée à la Covid-19 d'une possible infection bactérienne surchargée. Des infections bactériennes secondaires de la Covid-19 ont été rapportées à Wuhan chez 15 % des patients hospitalisés. Elles étaient élevées chez le groupe des non-survivants (50 %) que celui des survivants (1 %) (**Hughes et al., 2020 ; Hoque et al., 2021**).

Les bactéries responsables de la co-infection les plus communément identifiées étaient *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae* et *Clamidia pneumoniae*. En outre, d'autres bactéries telles que *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* ainsi que certaines espèces du genre *Proteus*, *Enterobacter* et *Citrobacter* ont également été isolées chez des patients hospitalisés. *Pseudomonas aeruginosa* et *E. coli* sont les pathogènes multirésistants les plus souvent isolés associés à des surinfections nosocomiales. *Mycobacterium tuberculosis* a été également détectée (**Fattorini et al., 2020 ; Hoque et al., 2021**).

La diversité bactérienne intestinale chez les patients atteints de la Covid-19 diminue considérablement. L'abondance relative des pathogènes opportunistes tels que *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* et *Actinomyces* est considérablement plus élevée alors que l'abondance relative des symbiotes bénéfiques tels que *Blautia*, *Romboutsia*, *Collinsella* et *Bifidobacterium* est plus faible (**Chen et al., 2020**).

Dans une étude monocentrique rétrospective menée par **Chen et al. (2020)** sur 99 cas de Covid-19, les bactéries associées à la co-infection étaient *Acinetobacter baumannii* et *Klebsiella pneumoniae*.

Dans une autre étude effectuée sur plusieurs cas de Covid-19, le pathogène bactérien le plus souvent décelé était *Mycoplasma pneumoniae*, suivi de *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* et *Klebsiella pneumoniae*. Seulement, un seul cas de SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) a été détecté (**Lanssbury et al., 2020**).

Dans une étude ultérieure effectuée sur des patients adultes gravement malades atteints de la Covid-19 sévère, une forte prévalence de co-infection bactérienne précoce au cours d'une pneumonie sévère était décelée, avec une présence importante de *Staphylococcus aureus* (**Elabbadi et al., 2021**).

Peu d'agents pathogènes d'importance clinique ont été isolés à partir des hémocultures. Deux bactéries à Gram négatif ; *Klebsiella pneumoniae* et *E. cloacae*, associés aux ventilateurs respiratoire, ont été attribuées à des infections respiratoires. Trois *Candida albicans*, deux *entérocoques sp*, et un *Pseudomonas aeruginosa* ont été isolés à partir d'un cathéter veineux central. Seulement une souche d'*Escherichia coli* a été isolée à partir d'une sonde urinaire (**Hughes et al., 2020**).

### 3. Les co-infections fongiques

Les patients en phase critique, en particulier les patients admis à l'unité de soins intensifs et ayant besoin d'une ventilation mécanique, étaient plus susceptibles de développer des co-infections fongiques. Par conséquent, il est important de souligner que les patients atteints de la Covid-19 peuvent développer d'autres infections fongiques pendant les stades intermédiaires et tardifs de cette maladie (**Song et al., 2020**).

L'étude de **Chen et al. (2020)** menée sur 99 patients atteints de Covid-19 a décelé cinq cas d'infection fongique dont un cas d'*Aspergillus flavus*, un cas de *Candida glabrata* et trois cas de *C. albicans*.

**Yang et al. (2020)** ont indiqué que 3 patients sur 52 cas avaient une co-infection fongique. Les champignons isolés étaient *A. flavus*, *A. fumigatus* et *C. albicans*. Selon une autre étude menée par **Koehler et al. (2020)** cinq patients sur 19 (26,3 %) souffraient d'aspergillose pulmonaire invasive (API) associée à la Covid-19 chez des patients gravement malades atteints de SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë).

Les patients gravement malades atteints de la Covid-19 présentent des niveaux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, une diminution de l'expression des interférons CD-4 et des cellules CD4 et CD-8. Cette situation clinique grave augmente le risque d'infections fongiques invasives (IFI), comme l'aspergillose pulmonaire invasive (API), la candidose invasive (CI) ou la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (**Peman et al., 2020**).



Les principaux pathogènes fongiques associés aux co-infections fongiques chez les patients atteints de Covid-19 grave sont l'*Aspergillus* et le *Candida*. D'autres infections pulmonaires causées par des champignons pathogènes opportunistes peu fréquents devraient aussi être envisagées, comme *Mucor* et *Cryptococcus* (Song *et al.*, 2020).

Des patients gravement malades et hospitalisés à cause de la Covid-19 ont été déclarés ayant un système immunitaire déréglementé. Ceci augmente le risque de co-infections, comme la mucormycose (champignon noir), l'aspergillose pulmonaire et la candidose. Plusieurs médecins ont déclaré et documenté un nombre alarmant de co-infections aux champignons noirs chez les patients atteints de la Covid-19 au début de 2021 (Soni *et al.*, 2021).

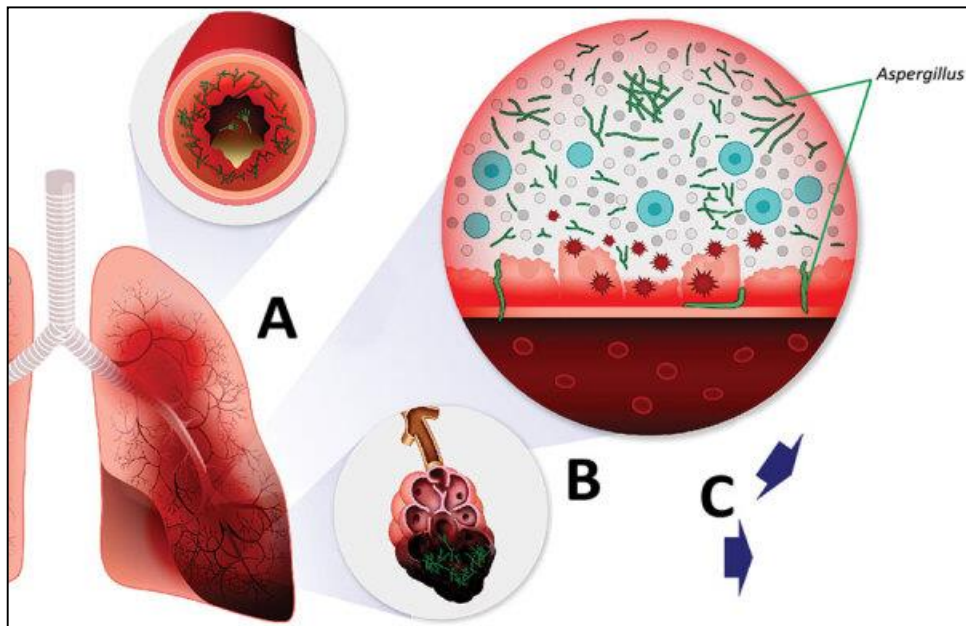
### 3.1 L'aspergillose pulmonaire invasive (API)

Les espèces d'*Aspergillus* peuvent être une cause majeure d'infection potentiellement mortelle chez les patients atteints de la Covid-19, en particulier ceux dont les facteurs de risque sont élevés (Song *et al.*, 2020).

L'API est une complication bien connue chez les patients immunodéprimés ce qui fait que la moitié des cas surviennent chez des patients qui sont souvent admis aux soins intensifs. Plusieurs études menées en Asie et en Europe ont rapporté jusqu'à 28 % d'API chez les patients atteints de grippe sévère. *Aspergillus fumigatus* étant l'agent étiologique de la plupart des infections, suivi d'*Aspergillus flavus* (Peman *et al.*, 2020).

La culture des sécrétions respiratoires constitue l'outil le plus précis pour le diagnostic de l'Aspergillose pulmonaire invasive associées au Covid-19 (APIAC) malgré s'il n'est pas facile de distinguer entre la colonisation et l'infection après l'isolement d'*Aspergillus* à partir de ces échantillons cliniques (Peman *et al.*, 2020).

L'API provoque de multiples manifestations, notamment une trachéobronchite et une pneumonie obstructive, ainsi que des complications invasive (nodules, nécrose avec caries, invasion pleurale). La prolifération provoque une inflammation pathologique des voies respiratoires et une production excessive de mucus (Figure 8). La croissance des hyphes provoque une pneumonie invasive (Marr *et al.*, 2021).



**Figure 8 :** Schéma de l'aspergillose pulmonaire associée à la maladie à coronavirus. des complications de la pneumonie fongique invasive (nodules, nécrose avec caries, invasion pleurale)(A), *Aspergillus* provoque une inflammation pathologique des voies respiratoires et une production excessive de mucus (B), La croissance des hyphes provoque une pneumonie invasive(C)

(Marr *et al.*,2021).

### 3.2 La candidose invasive

En plus d'*Aspergillus* spp., les patients atteints de la Covid-19 gravement malades sont exposés à d'autres agents pathogènes fongiques comme les espèces de *Candida*. Les patients admis en réanimation ayant les facteurs de risque classiques peuvent développer une candidémie. En effet, plusieurs espèces de *Candida* ont été isolées à partir d'échantillons respiratoires (Song *et al.*, 2020).

Le risque d'infection par les espèces de *Candida* peut augmenter de manière significative chez les patients atteints de la Covid-19 sévère et qui peut être traitée avec des médicaments antibactériens à large spectre, une nutrition parentérale et des examens invasifs, et d'autres facteurs de déficience immunitaire (Peman *et al.*, 2020).

### 3.3 Les mucormycoses invasives

Les mucormycoses, connus sous le nom du champignon noir, provoquent une maladie rare et mortelle (Figure 9). Elles peuvent s'associer avec le SARS-Cov2 et causer une co-infection grave et mortelle. Un risque élevé est observé chez les patients atteints de la Covid-19 et qui souffrent du diabète sucré, de l'hyperglycémie, et de l'immunodépression. Une

neutropénie prolongée et un traumatisme ont été détectés en cas de cette infection mixte (**Song et al.,2020 ;Sayed-Alinaghi et al., 2022 ; Soni et al., 2022**).



**Figure 9** :La mucormycose rhinocérébrale (**Sanjay, 2021**).

Dans le cas de la co-infection par le SARS-Cov2 et la mucormycose, un état immunodéprimé est causé par la diminution des lymphocytes T et l'augmentation des marqueurs inflammatoires IL-6, IL-2R, IL-10 , et TNF $\alpha$ . Ceci provoque une tempête des cytokines qui peut augmenter la concentration en fer dans les cellules. Le fer à son tour provoque la nécrose et endommage les tissus. En effet, le milieu contenant le fer est considéré comme un milieu favorable pour la croissance des mucormycoses. Le nez, les sinus et les orbites sont les organes les plus touchés par cette infection mixte (**Figure 10**). (**Sayed-Alinaghi et al., 2022 ; Soni et al., 2022**).



**Figure 10** : Image de la mucormycose (Cuffari, 2021).

#### **4. Les co-infections virales**

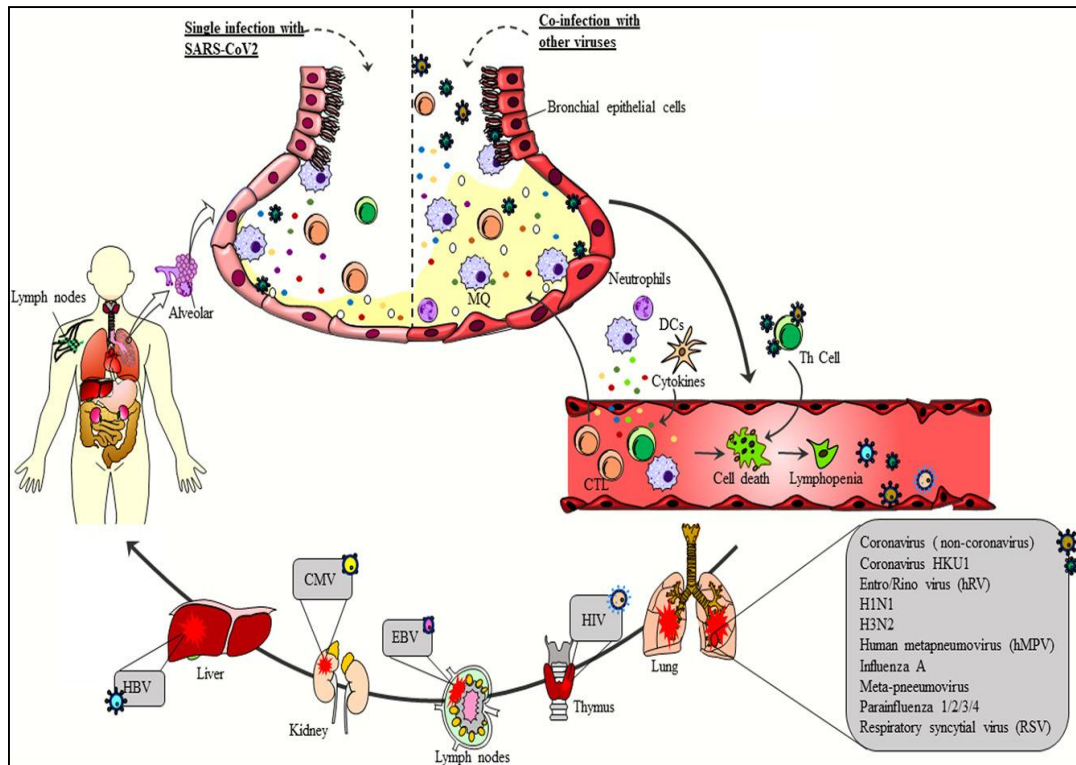
Plusieurs agents pathogènes viraux peuvent s'associer avec le SARS-Cov2 et augmentent ainsi la gravité de cette infection (Cimolai, 2021 ; Feldman et Anderson, 2021).

##### **4.1. Le SARS-Cov2 et co-infections respiratoires virales**

Chez les personnes ayant une infection mixte par les virus respiratoires et le SARS-Cov2 (Figure 11), la différenciation de la maladie est très difficile à cause de la similitude des symptômes (Aghbash *et al.*, 2021).

Les entérovirus, les rhinovirus, le virus respiratoire syncytial (VRS) et le H1N1 sont les agents viraux les plus impliqués dans ce type de co-infection. Les métapneumovirus humains (MPVH) et les VRS sont également détectés chez les enfants de moins de 3 ans (Aghbash *et al.*, 2021 ; Peci *et al.*, 2021).

La fièvre et la toux sont les symptômes légers les plus observées. Les bocavirus humains (HBoV) et les MPVH affectent les voies respiratoires des enfants. Les adénovirus humains et les rhinovirus humains (HRV) causent une faible mortalité par rapport aux autres virus (Aghbash *et al.*, 2021 ; Peci *et al.*, 2021).



**Figure 11 :**Co-infection du SARS-Cov2 avec d'autres virus (Aghbash *et al.*, 2021).

#### 4.1.1 La co-infection virus de l'influenza/SARS-Cov2

Au cours de la période grippale saisonnière, le SARS-Cov2 peut chevaucher l'infection avec le virus de la grippe. Les symptômes observés en relation avec cette co-infection sont la fièvre, la dyspnée, maux de gorge, la fatigue. Elle peut causer également des complications graves potentiellement mortelles telles que le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), le choc septique, la défaillance d'organe multiple chez les patients âgés ayant des maladies chroniques. Par conséquent, les symptômes cliniques et dynamiques de la transmission chez les malades atteints de la Covid-19 ou de la grippe sont presque semblables, ce qui augmente le nombre de malades ayant une co-infection non apparente au cours de la saison grippale (Aghbash *et al.*, 2021 ; Dadashi *et al.*, 2021 ; Guan *et al.*, 2021).

La détection du SARS-Cov2 nécessite l'utilisation des méthodes moléculaires par contre pour détecter le virus de l'influenza, il suffit juste d'appliquer le diagnostic sérologique (Dadashi *et al.*, 2021).

Pour réduire le risque de la co-infection, il est indispensable de porter les masques et de respecter une distance de sécurité et de prendre les vaccins antigrippales non seulement pour diminuer le risque de la co-infection mais aussi pour renforcer l'immunité (Aghbash *et al.*, 2021 ; Guan *et al.*, 2021).

#### 4.1.2 Le SARS-Cov2 et la co-infection causée par les autres coronavirus

Il existe sept COVS humains, parmi lesquels quatre endémiques ayant des symptômes qui ressemblent à ceux du rhume et des voies respiratoires inférieures. Ces virus sont ; HCOV-229E, HCOV-OC43, HCOV-NL63, et HCOV-HKU1 (Aghbash *et al.*,2021).

Chez les malades atteints d'un coronavirus (COV) autres que le SARS Cov2, un taux de recombinaison élevé a été observé en raison de la grande taille d'ARN. Ce taux est estimé à 25% ce qui permet l'apparition des mutations (Baddalet Cakir, 2020 ; Aghbash *et al.* 2021).

La co-infection entre le SARS-Cov2 et les COVS représente un risque pour la santé publique donc la possibilité de la propagation et la mal réapparition d'un nouveau COV transmissible et mortel au sein des êtres humains (BaddaletCakir, 2020)

#### 4.2 Le SARS-Cov2 et les co-infections causées par les virus des maladies systémiques

##### 4.2.1 La co-infection virus de l'immunodéficience humaine (VIH) /SARS-Cov2

La maladie du Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) cause l'immunodépression en réduisant les cellules CD4, aussi la diminution de la capacité des malades de se défendre les infections soit les infections parasitaires, bactériennes, fongiques ou virales tel que l'infection par la Covid19 (Aghbash *et al.*,2021 ; Danwang *et al.*, 2022).

Chez les patients co-infectés par le virus du SIDA et la covid19, une diminution des cellules CD4+T est observée. Cette diminution est liée à la perte des lymphocytes et des plaquettes et l'augmentation d'IL6. Après la co-infection par les deux virus, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)et SARS-Cov2, une lésion tissulaire peut avoir lieu et qui peut être déclenchée par des cascades produit par les cytokines (Aghbash *et al.*,2021).

Une diminution des lymphocytes (B et T) et les cellules *Natural Killer(NK)*, une corrélation entre les résultats cliniques et le dysfonctionnement des CD4+T sont observés chez les personnes co-infectées par le VIH et le SARS-Cov2.Plusieurs symptômes sont observés, parmi lesquels la toux, la fièvre et le mal du gorge (Marimuthu *et al.*,2020 ;Aghbash *et al.*, 2021 ; Danwanget *al.*, 2022).

##### 4.2.2 La co-infection virus de l'hépatite B (VHB)/SARS-Cov2

Le virus de l'hépatite B (VHB) peut chevaucher avec le SARS-Cov2 et causer une co-infection grave et mortelle. Des symptômes comme la congestion nasale, la toux et des frissons ont lieu chez les patients co-infectés par les deux virus (Lin *et al.*, 2021 ; Xiang *et Zheng*, 2021).

Chez les porteurs inactifs du VHB, le risque augmente lorsque ses patients aient une infection mixte entre ce virus et le SARS-Cov2. Une induction remarquable de la lésion hépatique chez les patients ayant cette co-infection de type hépatocyte en plus d'une cholangiocyte (Aghbash *et al.*, 2021 ; Lin *et al.*, 2021).

La détection d'une production anormale du lactate déshydrogénase (LDH) et de D-dimère ainsi que d'Interleukine-6 (IL6) a été remarquable comme une réponse inflammatoire, cette réponse contribue à la lésion hépatique. L'élévation des GGT (gamma-glutamyl transférase) et ALP (phosphatase alcaline) cause des dommages au foie ce qui entraîne une exacerbation de la fonction hépatique (Aghbash *et al.*, 2021 ; Lin *et al.*, 2021).

#### **4.2.3 La co-infection virus de dengue (DENV)/SARS-Cov2**

La co-infection par le virus de dengue (DENV) et le SARS-Cov2 cause un problème de santé publique. Des symptômes, qui ressemblent à ceux de la grippe et une forte fièvre, ont été observés chez les patients atteints de cette infection mixte (Aghbash *et al.*, 2021 ; Venkatesh *et al.*, 2021).

Ces deux maladies donnent des symptômes similaires, il est difficile donc de distinguer entre les deux. Ces symptômes sont la fièvre, des maux de tête, une myalgie, une diarrhée, des douleurs abdominales, des vomissements et de la fatigue. Une lymphopénie, une thrombopénie et une transaminase accrue ont été également détectés (Bicudo *et al.*, 2020 ; Venkatesh *et al.*, 2021).

Au cours de cette co-infection, une diminution des lymphocytes, monocytes, plaquettes et des taux élevés de glycémie ont été remarqués. Un diagnostic erroné peut aggraver cette infection ce qui peut entraîner des conséquences mortelles (Bicudo *et al.*, 2020 ; Aghbash *et al.*, 2021).

#### **4.2.4 La co-infection Cytomégalovirus (CMV)/SARS-COV2**

L'infection mixte entre le Cytomégalovirus et le SARS-Cov2 provoque une diminution des lymphocytes T et les cellules *Natural Killer* (NK), ce qui peut aboutir à une immunosuppression. Cette co-infection provoque l'exacerbation des tempêtes de cytokines. Des spéculations ont été observées chez les patients atteints de cette infection mixte comme une lymphocytopenie très grave. Cette dernière provoque un changement des systèmes hématopoïétique et réticuloendothéliaux tel que les ganglions lymphatiques, la rate et la moelle osseuse ce qui mène à la mort des cellules T. Une leucopénie a été également détectée chez les malades co-infectés par les deux virus en même temps (Aghbash *et al.*, 2021 ; Shah *et al.*, 2021).

#### 4.2.5 La co-infection Epstein-Barr virus/ SARS-Cov2

L'Epstein-Barr virus (EBV), l'agent responsable de la mononucléose infectieuse, peut chevaucher avec le SARS-Cov2 et provoquer l'augmentation du taux de mortalité. Chez les patients touchés par cette co-infection, une lymphocytopénie peut se développer surtout chez les personnes âgées. Dans cette situation, le système immunitaire ne sera pas capable d'éliminer les virus ce qui résulte une dysplasie ainsi qu'une malignité (Aghbash *et al.*, 2021 ; Nadeem *et al.*, 2021).

#### 5. Les co-infections archéennes

La plupart des co-infections, qui ont été signalées chez les patients Covid-19, sont des co-infections causées par des virus, bactéries ou champignons. D'autres micro-organismes pathogènes tels que les archées ont été également détectés. En effet, des études métagénomiques ont confirmé la présence des genres d'archées suivants ; *Methanosarcina* , *Methanocaldococcus* , *Thermococcus* , *Methanothermobacter* , *Haloarcula* , *S taphylothermus* , *Natronomonas* , *Ferroglobe*, *Caldivirga* , *Halobacterium* , *Natrialba*, *Metha nosphaerula* et *Picrophilus* comme des agents de co-infections archéenne chez les patients Covid-19 (Hoque *et al.*, 2021a ; Hoque *et al.*, 2021b).

#### 6. Mécanismes et pathogenèse moléculaire des co-infections microbiennes chez les patients atteints du COVID-19

Les effets induits par le SARS-Cov2 tels que la sécrétion de mucus altéré, l'hyperplasie des cellules caliciformes, la réduction de l'échange d'oxygènes peuvent être associées à différents mécanismes moléculaires par lesquels la prédisposition du virus se produit dans les voies respiratoires ce qui facilite l'infection simultanée (Manna *et al.*, 2020).

Les dommages que les infections virales causent à l'épithélium respiratoire ainsi que leurs effets sur l'immunité innée et adaptative améliorent l'adhérence bactérienne, la colonisation et l'invasion des sites sains des voies respiratoires (Fledman *et al.*, 2021).

Au cours de la maladie Covid-19, les lymphocytes en particulier les cellules B, T et les cellules NK peuvent être endommagées ce qui altère le système immunitaire. Il peut avoir également une diminution de la fonction immunitaire à cause de la diminution des lymphocytes et par conséquent la formation des infections secondaires (Fledman *et al.*, 2021).

Des études récentes ont montré que les patients atteints de la Covid-19 ayant des co-infections microbiennes sont caractérisés par une lymphopénie ainsi que des niveaux accrus de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine-6 (IL-6) et une colonie de



granulocytes dans le plasma. Les niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires pourraient entraîner un choc ainsi qu'une insuffisance respiratoire. L'hypercytokinémie, se traduit par une hyperactivation du système immunitaire qui peut être aggravés par des co-infections. Ce qui peut détruire les tissus pulmonaires, car les cytokines pro-inflammatoires endommagent les alvéoles (**Fledman et al., 2021**).

Il a été également rapporté que le SRAS-Cov2 supprime la production d'IFN (réponse d'interférons) de type 1. Ce qui compromet le recrutement et la fonction des macrophages alvéolaires et favorisent ainsi l'attachement bactérien aux cellules structurelles de l'hôte. Par conséquent, il y aura lieu la formation d'un environnement pro-inflammatoire propice à la suppression des défenses antibactériennes de l'hôte (**Fledman et al., 2021**).

La gravité de la maladie Covid-19 réside dans le fait que cette infection virale respiratoire aboutit à l'augmentation de la mortalité à cause des taux élevés des co-infections microbiennes chez les cas graves. La gravité consécutive de la co-infection bactérienne est exacerbée par des facteurs hôtes préexistants tels que l'obésité. Les patients gravement malades sont plus susceptibles de recevoir des traitements via des cathéters invasifs ce qui augmente la sensibilité aux co-infections par des agents pathogènes multirésistants tels que les bactéries *Acinetobacter baumannii* et *Escherichia coli* (**Hoque et al., 2021**).

## **7. Traitement des co-infections chez les patients atteints de la COVID-19**

Les co-infections, par les différents micro-organismes, causent un grave problème au cours de la pandémie de Covid-19. Ces infections poly-microbiennes permettent le développement de l'infection par le SRAS-Cov2 ainsi que l'augmentation de sa gravité. En même temps, elles posent des difficultés lors du traitement de la Covid-19 (**Chen et al., 2020 ; Scott et al., 2021**).

### **a. Traitement des co-infections bactériennes**

Dans le cas des infections bactériennes associées au SRAS-Cov-2, le traitement le plus courant c'est l'utilisation de plusieurs antibiotiques (ATB) en plus d'un traitement antiviral. Les ATB les plus couramment utilisés sont ; la vancomycine, l'azithromycine et la ceftriaxone. Ce traitement est utilisé pendant 7 jours. Un autre traitement est basé sur l'utilisation de la pipéracilline/tazobactam associés avec l'amoxicilline/acide clavulanique. La clarithromycine peut être aussi utilisée (**Townsend et al., 2020 ; Baghdadi et al., 2021**).

Pour les patients atteints de la Covid-19 grave ou critique associée à une infection bactérienne, des corticostéroïdes et le tocilizumab peuvent être également prescrits. L'utilisation

inapproprié des antibiotiques provoque souvent une résistance aux antibiotiques ce qui conduit à une infection plus grave et mortelle (**Chen *et al.*, 2020 ; Baghdadi *et al.*, 2021** ).

### **b. Traitement des co-infections fongiques**

En outre, plusieurs infections fongiques associées au SRAS-Cov2 ont été détectées. Dans ce cas, un traitement antifongique est prescrit y compris la caspofungine-voriconazol et amphotericine-liposomale. Le traitement de l'aspergillose pulmonaire (AP) est basé sur un immunosuppresseur/immunomodulateur en association avec un traitement antifongique prophylactique/ empirique. Le patient doit être sous ventilation invasive. Le voriconazole ou isovuconazonium doivent être prescrits pendant 6 à 12 jours associé à un corticostéroïdes (**Baddley *et al.*, 2021 ; Borg *et al.*, 2021**).

Afin d'éliminer l'infection mixte ; candidose plus COVID-19, un traitement antifongique associé avec des agents immunomodulateurs tels que les corticostéroïdes et le tocilizumab est prescrit (**Baddley *et al.*, 2021**).

### **c. Traitement des co-infections virales**

Par ailleurs, une infection virale mixte liée à l'infection au SRAS-Cov2 a été découverte chez plusieurs patients qui souffrent de la covid19. Dans le cas du virus Influenza, plusieurs traitements antiviraux ont été proposés y compris peramivir, cefaclor, oseltamivir, lopinavir-ritonavir associés à des médicaments antibactériens tels que l'azithromycine, la ceftriaxon et le levoflaxine. Ces traitements ont été combinés avec oseltamivir et l'hydroxychloroquine (**Aghbash *et al.*, 2021 ; Dadashiet *et al.*, 2021**).

Dans le cas de la co-infection, maladie de SIDA/infection au SRAS-Cov2, un traitement antirétroviral basé sur la combinaison tenofovir-dispoxil fumarate/entricitabine (TDF/FTC) est prescrit. Un autre traitement est appliqué, il est basé sur l'utilisation du tenofovir et entricitabine associé avec des bictégavir et des dolutégravir, en plus de rilpivirine et efavirenz (**Marimuthet *et al.*, 2020 ; Kanwuguet Adadi, 2020**).

Un chevauchement entre l'infection par le virus de l'hépatite B et l'infection par le SRAS-Cov2 peut provoquer une co-infection mortelle. Adefovir, entecavir, telbivudine et tenofovir sont utilisés comme un traitement antiviral associés à plusieurs antibiotiques (**Aghbash *et al.*, 2021 ; Kang *et al.*, 2021**).

## *Conclusion*

Le SARS-Cov2 constitue l'un des virus hautement contagieux apparus dans les dernières années. Ce virus a balayé le monde en peu de temps à cause de sa grande vitesse de transmissibilité provoquant une panique dans le monde entier et influençant différents secteurs. Comme les autres coronavirus propagés auparavant, il infecte les voies respiratoires supérieures et inférieures, et les symptômes les plus courants de la maladie sont la fièvre, la toux et la fatigue.

Les maladies respiratoires sont les maladies les plus prédisposées à la co-infection microbienne. La coprésence d'autres micro-organismes généralement peut aggraver la maladie et augmenter les taux de mortalité. Depuis l'apparition du SARS-Cov2, plusieurs autres agents pathogènes ont été détectés chez les patients atteints du Covid-19 dont des virus principalement les virus de la grippe A et B, des bactéries appartenant aux genres *Klebsiella pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* ainsi que des champignons tels que *Aspergillus flavus*. Ces infections secondaires peuvent provoquer d'autres symptômes ou même aggraver les symptômes de la maladie et l'un des principales raisons de ces co-infections est l'état immunodéprimé causé par la Covid-19.

Il est essentiel de noter que la co-infection microbienne ne doit pas être négligée ou sous-estimée, au contraire il faut mieux comprendre les interactions entre les différents agents pathogènes et le SARS-Cov2 pour pouvoir réduire les taux de morbidité et de mortalité de la maladie en améliorant l'état de santé des patients gravement malades atteints de la Covid-19 et co-infecté par d'autres micro-organismes.

Par ailleurs, vu que les micro-organismes associées aux maladies respiratoires peuvent avoir un profond impact sur la pathogénèse du SARS-Cov2, des futures études devraient être dirigées vers l'étude des caractéristiques cliniques des agents co-pathogènes aussi bien que les échanges et les interactions entre ces micro-organismes et l'hôte afin de diminuer la pathogénèse d'autres maladies prédisposées aux co-infections microbiennes.

## *Références bibliographiques*

**A**

- Aghbash, PS., Eslami, N., Shirvaliloo, M., et al. (2021).** Viral coinfections in COVID-19. *Journal of medical microbiology* [en ligne], 93(9), (page consultée le 06 avril 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8242380/#>
- Aghbash, PS., Eslami, N., Shirvaliloo, M., et al. (2021).** Viral coinfections in COVID-19. *JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY*[en ligne], 93(9), (page consultée le 02 juin 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8242380/>
- Aleem, A., Akbar Samad, AB., Slenker, AK .(2022).** Emerging Variants of SARS CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* [en ligne], (page consultée le 20 mars 2022).  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033342/>
- Amir, I., Lebar, Z., yahyaoui,G., Mahmoud,M. (2020).**Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *El sevier public health emergency collection*[en ligne]. 31(619), (page consulté le 22 mars 2022).  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0992594520301781?via%3Dihub>

**B**

- Baddal, B., Cakir, N. (2020).** Co-infection of MERS-CoV and SARS-CoV-2 in the same host: A silent threat. *Journal of Infection and Public Health* [en ligne], 13(9), (page consultée le 07 avril 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7306724/>
- Baddley, JW., Thompson, GR et al. (2021).** Coronavirus Disease 2019–Associated Invasive Fungal Infection. *Open Forum Infectious Diseases*[en ligne], 8(12), (page consultée le 02 juin 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8643686/>
- Baghdadi, JD., Coffey, KC et al. (2021).** Antibiotic Use and Bacterial Infection among Inpatients in the First Wave of COVID-19: a Retrospective Cohort Study of 64,691 Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [en ligne], 65(11), (page consultée le 01 juin 2020).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8522758/>
- Basille, D., Andrejak, C. (2021).** Infection à SARS-CoV-2 : connaissances au 15 avril 2021. *Revue des Maladies Respiratoires* [en ligne], 38(6), (page consultée le 26 mars 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8086807/>
- Bicudo, N., Bicudo, E et al .(2020).** Co-infection of SARS-CoV-2 and dengue virus: a clinical challenge. *The Brazilian Journal of Diseases* [en ligne], 24(5), (page

consultée le 16 avril 2022).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7448779/>

**Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., Richier, Q. (2020).** COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne* [en ligne], 41(6), (page consultée le 12 mars 2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250743/>

**Borg, D., Farrugia, J., Mallia-Azzopardi, C. (2021).** SARS-CoV-2 related ARDS and Invasive Fungal Infections in Intensive Care Patients. *Clinical Infection in Practice* [en ligne], 13(1), (page consultée le 01 juin 2022).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8650806/>

## C

**Callaway, E. (2021).** Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert. *Nature* [en ligne], 600(7887), (page consultée le 22 mars 2022)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34824381/>

**Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, SC., Di Napoli R. (2022).** Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* [en ligne], (page consultée le 26 mar 2022).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/>

**Chen, N., Zhou, M *et al.*(2020).** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [en ligne], (page consultée le 07 avril 2022).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/>

**Chen, X., Liao, B., Cheng, L., *et al.* (2020).** The microbial coinfection in COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology* [en ligne], 104(18), (page consultée le 01 juin 2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417782/>

**Choi, JY., Smith, DM (2021).** SARS-CoV-2 Variants of Coronavirus. *Yonsei Medical Journal* [en ligne], 62(11), (page consultée le 20 mars 2022).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8542474/>

**Cimolai, N (2021).** The Complexity of Co-Infections in the Era of COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine* [en ligne], 3(7), (page consultée le 22 avril 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8064700/>

**Cuffari, B. (2021).** Mucormycosis and COVID-19. *News-Medical Life Science* [en ligne], (page consultée le 25 avril 2022).

<https://www.news-medical.net/health/Mucormycosis-and-COVID-19.aspx>

**D**

- Dadash, M., Khaleghnejad, S., Abedi Elkhichi, P., et al. (2021).** COVID-19 and Influenza Co-infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine* [en ligne], 8(68), (page consultée le 05 avril 2022). (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34249971/>)
- Dadashi, M., Khaleghnejad, S et al. (2021).** COVID-19 and Influenza Co-infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*[en ligne], 8(1), (page consultée le 02 juin 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8267808/>
- Danwang, C., Noubiap, JJ., Robert, A., et al. (2022).** Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Research and Therapy* [en ligne], 19(3), (page consultée le 10 avril 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8759058/>
- De Silva, JF., Esteves, RJ., Siza, C .(2022).** Cluster of SARS-CoV-2 Gamma Variant Infections, Parintins, Brazil, March 2021. *Emerging Infectious Diseases* [en ligne], 28(1), (page consultée le 21 mars 2022) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8714215/>
- Devi,P., Khan,A et al. (2021).** Co-infections as Modulators of Disease Outcome: Minor Players or Major Players?.*Frontiers in microbiology* [en ligne], (page consultée le 01 juin 2020). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.664386/full#B48>
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R. et al. (2020).** Coronavirus Disease2019–COVID-19.clinical microbiology reviews[en ligne]. 33(4), (page consultée le 21 mars 2022). <file:///C:/Users/TAHAINFO/Desktop/memoire/Covid%2019/Coronavirus%20Disease%202019%E2%80%93COVID-19.html>
- Domingo, P., de Benito, N. (2021).** Alpha variant SARS-CoV-2 infection: How it all starts. *EBioMedicine* [en ligne], 74(1), (page consultée le 19 mars 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8598133/>

**E**

- Elabbadi,A.,Turpin,M.,Voirit,G.,Fartoukh,M.(2021).**Bacterial coinfection in critically ill Covid-19 patients with severe pneumonia .*Springer nature* [en ligne],49,(page consultée le 10 avril 2022). <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-020-01553-x>
- Emrani, J., Ahmed, M., Jeffers-Francis, L., et al. (2021).** SARS-COV-2, infection, transmission, transcription, translation, proteins, and treatment: A review. *International Journal of Biological Macromolecules* [en ligne] ,193(1), (page



consultée le 17 mars 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8552795/?fbclid=IwAR26VyW2fjW3NLKlqzkoFBaJr7CHgoxyCuERwoMHHBQg1fDSblEn38Y#!po=12.9098>

## F

- Fattorini,L.,Creti,R.,Palma,C. ,Pantosti,A.(2020).**Bacterial coinfections in Covid-19 :an underestimated adversary.Original articles and reviews[en ligne],56(3) ,(page consultée le 10 avril 2022).  
<https://annali.iss.it/index.php/anna/article/view/1116/643>
- Feldman, C., Anderson,R. (2021).** The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. Pneumonia [en ligne], 13(5), (page consultée le 22 avril 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8068564/>
- Fiolet, T., Kherabi, Y., MacDonald, CJ. (2022).** Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION [en ligne], 28(2), (page consultée le 27 mars 2022). (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8548286/>)

## G

- Gala,J., Nyabi,O ., Durant ,J., Chibani ,N., Bentahir,M.(2020).**Methodes diagnostiques du covid19.biologie et technologies moleculaires appliquées[en ligne] . 139 (05-06), (page consultée le 21 mars 2022).  
<https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/galajl.pdf>
- Gao, SJ., Guo, H., Luo, G. (2021) .** Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2, a global urgent public health alert! . JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY [en ligne], 94(4), (page consultée le 22 mars 2022).  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34850421/>
- Giovanetti, M., Benedetti, F., Campisi, G., et al. (2021).** Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants . Biochemical and Biophysical Research Communications[en ligne], 538(1), (page consultée le 05 mars 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836704/>
- Goldsmith,C .,Miller,S .,Martines,R .,Bullock,H .,Zaki,S.(2020).**Electron microscopy of SARS-CoV2 :a challenging task.international congress on peer review and scientific publication,[en ligne],395,( page consulté le 9mars2022).  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31188-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31188-0/fulltext)
- Guan, Z., Chen, C., Li, Y., et al. (2021).** Impact of Coinfection With SARS-CoV-2 and Influenza on Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Medicine [en ligne], 9(773130), (page consultée le 05 avril 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8703010/>

**H**

- Harrison,A .,Lin,T .,Wang,P.(2020).**Mecanism of sarscov2 transmission and pathogenesis.Trends in immunology[en ligne] ,41(12),(Page consulté le 08mars2022).  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490620302337>
- Helmy,Y ., Fawzy,M ., Elasad,A ., Sobieh,A ., Kenney,S ., Shehata,A. (2020).**The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology,Diagnosis,,Treatment,[enligne],[Page consulté le 08mars2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230578/>
- Hendaus, MA., Jomha, FA. (2021).** Delta variant of COVID-19: A simple explanation. Qatar Medical Journal [en ligne], 2021(3), (page consultée le 20 mars 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8497780/>
- Hoffman ,L., Déziel ,E et al .(2006).** Selection for *Staphylococcus aureus* small-colony variants due to growth in the presence of *Pseudomonas aeruginosa*.*Microbiology* , [en ligne], 103(52), (page consultée le 02 juin 2022).  
<https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0606756104>
- Hoque ,M., Rahman,M et al.a.(2020).**Diversité et déterminants génomiques des microbiomes associés au COVID-19 et aux maladies respiratoires non COVID.Gene reports [en ligne],23,(page consulté le 28 juin 2022).  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452014421001850>
- Hoque, M.N ; Akter,S ; et al b. (2021)** Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis .Microbial pathogenesis,[enligne]156, (page consultée le 05 avril 2022).  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401021002138?via%3Dihub>
- Hughes,S.,Troise,O.,Donaldson,H.,Mughal,N.,Moore,L,S,P.(2020).**Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with Covid-19 :a retrospective cohort study i, a UK scndary .Care setting .Clinical microbiology and infection,[enligne],26(10), (page consultée le 05 avril 2022).  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20303694>

**K**

- Kang, SH., Cho, DH et al. (2021).** Association between chronic hepatitis B infection and COVID-19 outcomes: A Korean nationwide cohort study. PLoS One[en ligne], 16(10), (page consultée le 02 juin 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8491877/>
- Kanwugu, ON., Adadi, P. (2020).** HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective. JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY[en ligne], 93(2), (page consultée le 02 juin 2022).

2022).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404432/>

**Kevadiya, B., Machhi, J. et al. (2021).** Diagnostics for SARS-CoV-2 infections .Nature Materials [en ligne].20,( Page consulté le 08mars2022).

<https://www.nature.com/articles/s41563-020-00906-z.pdf>

**Khade, SM., Yabaji, SM., Srivastava, J. (2020).** An update on COVID-19: SARS-CoV-2 life cycle, immunopathology, and BCG vaccination. Preparative Biochemistry & Biotechnology [en ligne], 51(7), (page consultée le 10 mars 2022).  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33226885/>

**Koehler, P., Cornely, O,A et al.(2020).** Aspergillose pulmonaire associée au COVID19.Mycoses.(page consulté le 5 avril 2022).  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/myc.13096>

**Kumar S., Nyodu R., Maurya V. K., Saxena S. K. (2020).** Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Nature public health emergency collection[en ligne], (Page consulté le 08 mars 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189391/>

## L

**Lai, C., Wang, C., Hsueh, P. (2020).** Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents?. Microbiol immunol infect[en ligne], 53(4), page consulté le 5 avril 2022).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245213/>

**Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., Lim, S.W. (2020).** Co-infections in people with Covid-19 a systematic review and meta-analysis. journal of infection[en ligne], 81(2), (page consult le 6 avril 2022).

[https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30323-6/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30323-6/fulltext)

**Lin, Y., Yuan, J., Long, Q., et al. (2021).** Patients with SARS-CoV-2 and HBV co-infection are at risk of greater liver injury. Genes & Diseases [en ligne], 8(4), (page consultée le 11 avril 2022).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7672332/>

**Lodé, B., Jalaber, C et al. (2020).** Imagerie de la pneumonie Covid-19. Elsevier public health emergency collection[en ligne] ,3(4), (Page consulté le 08mars2022).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7203047/>

## M

**Marimuth, J., Kumar, B.S., Aravind Gandhi, P., et al. (2020).** HIV and SARS CoV-2 co-infection: A retrospective, record based, case series from South India. JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY [en ligne], 93(1), (page consultée le 10 avril 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361737/>

- Marr,K., Platt,A., Tornheim,J. (2021).** Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease. *emerging infectious diseases*[en ligne] , 27(1),(page consulté le 11 avril 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7774554/>
- Matusik, É., Ayadi, M., Picard, N. (2020).** Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actualités Pharmaceutiques* [en ligne], 59(599), (page consultée le 25 mars 2022)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442000/>
- McArdle,A., Turkova, A., Cunnington, A,J. (2018).** When do co-infection matter. *Current opinion in infectious diseases*, [en ligne], 31(3), (page consultée le 02 juin 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6037283/>
- Moghadas, SM., Vilches, TN., Zhang, K., et al .(2021).** The Impact of Vaccination on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreaks in the United States. *Clinical Infection Diseases* [en ligne], 73(12), (page consultée le 25 mars 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7929033/>
- Mohammadi, M., Shavestehpour, M., Mirzaei, H. (2021).** The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [en ligne], 25(4), (page consultée le 21 mars 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8367756/>

## N

- Nadeem, A., Suresh, K., Awais, H., et al .(2021).** Epstein-Barr Virus Coinfection in COVID-19. *Journal of Investigative Medicine HIGH IMPACT CASE REPORTS*, 9(1), (page consultée le 19 avril 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8392798/>

## O

- OMS .(2022).** Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19): conseils au grand public.  
<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

## P

- Pan, L.,Wang,J.et al .(2020).** Prevention and control of coronavirus disease 2019 (COVID-19)in public places. *Environmental Pollution*,292.[en ligne]  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749121018558>

- Pardo, E. (2020).** Prise en charge nutritionnelle des patients de réanimation ayant une infection au SARS-CoV-2. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* [en ligne], 24(4), (page consultée le 26 mars 2022) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7351417/>
- Pascarella,G.,Strumia,A et al .(2020)** ;COVID-19 diagnosis and management :a comprehensive review .Wiley public health emergency collection[en ligne], (page consultée le 26 mars 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267177/pdf/JOIM-9999-na.pdf>
- Peci, A., Tran,V., Guthrie,JL., et al. (2021).** Prevalence of Co-Infections with Respiratory Viruses in Individuals Investigated for SARS-CoV-2 in Ontario, Canada. *Viruses*, 13(1), (page consultée le 18 avril 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7831481/>
- Pemán,J., Ruiz-Gaitán,A et al. (2020).** Fungal co-infection in COVID-19 patients : Should we be concerned ?. *el sevier public health emergncy collection* 37(2) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489924/>
- Plaçais, Q., Richier,A. (2020).** COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au coeur de la pandémie. *EL sevier public health emergency collection*[en ligne]. 41(5), (page consultée le 26 mars 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164907/>

## R

- Rehman, S. Ur., Shafique, L., Ihsan ,A., Liu ,Q .(2020).** Evolutionary Trajectory for theEmergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens*[en ligne], 9(3), (page consultée le 26 mars 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7157669/>
- Rothan,H ., Byrareddy,S. (2020).** The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak . *Elsevier public Health emergency collection*[en ligne]. 109, (page consultée le 26 mars 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127067/>

## S

- Samudrala, PK., Kumar, P., Choudhary, K., et al.(2020).** Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology* [en ligne], 883(1), (page consultée le 03 mars 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366121/>
- Sanjay,G .(2021).** *Mucormycosis - Infectious Diseases. Merck Manuals Professional Edition* [en ligne], (page consultée le 26 avril 2021). <https://www.merckmanuals.com/professional/infectiousdiseases/fungi/mucormycosis>
- Satre, B, L. (2020).** Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* [en ligne],

- 24(4), (page consultée le 26 mars 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357462/>
- Sayed-Alinaghi, S., Karimi, A., Barzegay, A., et al. (2022).** Mucormycosis infection in patients with COVID-19: A systematic review. *Health Science Reports* [en ligne], 5(2), (page consultée le 25 avril 2022)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8885749/>
- Scott, S.J., Pfothauer, B., Weiner, J. (2021).** Respiratory Pathogen Coinfections in SARS-CoV-2-Positive Patients in Southeastern Wisconsin: A Retrospective Analysis. *Microbiology Spectrum* [en ligne], 9(2), (page consultée le 01 juin 2022)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8528126/>
- Seksik, P. (2020).** 11 AVRIL 2020 -INFECTION À SARS-COV2 : CE QUE DOIT SAVOIR L'HÉPATO-GASTROENTÉROLOGUE. *John Libbey Eurotext* [en ligne], (page consultée le 30 mars 2022).  
[https://www.jle.com/fr/contenu\\_libre.phtml?code\\_contenu=covid19-ce-que-doit-savoir-l-hepato-gastroenterologue](https://www.jle.com/fr/contenu_libre.phtml?code_contenu=covid19-ce-que-doit-savoir-l-hepato-gastroenterologue)
- Shah, M., Kakar, A., Gogia, A., et al. (2021).** Convalescent plasma, cytomegalovirus infection, and persistent leukopenia in COVID-19 recovery phase : What is the link?. *Journal of Postgraduate Medicine*, 67(2), (page consultée le 17 avril 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8253328/>
- Shiehzaidegan, S., Alaghemand, N., Fox, M., Venketaraman, V. (2021).** Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. *Clinics and Practice* [en ligne], 11(4), (page consultée le 21 mars 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8544471/>
- Song, G., Liang, G., Liu, W. (2020).** Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia* [en ligne], (page consultée le 25 avril 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7394275/>
- Soni, S., Namdeo Pudake, R., Jain, U., et al. (2022).** A systematic review on SARS-CoV-2-associated fungal coinfections. *JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY* [en ligne], 94(1), (page consultée le 25 avril 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8661750/>

## T

- Townsend, L., Hughes, G et al. (2020).** Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *JAC-Antimicrobial Resistance* [en ligne], 2(3), (page consultée le 02 juin 2022).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7446659/>

## V

**Venkatesh, U., Ish, P., Kumari,S., et al. (2021).** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Dengue Virus Co-infection: Indian Perspectives. Disaster Medicine and Public Health Preparedness [en ligne], (page consultée le 18 avril 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8529349/>

## W

**Wang, MY., Zhao, R., Gao,LJ., et al .(2020).** SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development . Frontiers in Cellular and Infection Microbiology [en ligne], 10(1), (page consultée le 04 mars 2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7723891/>

## X

**Xiang, TD., Zheng,X. (2021).** Interaction between hepatitis B virus and SARS-CoV-2 infections. World Journal of Gastroenterology [en ligne], 27(9), (page consultée le 14 avril 2022) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7941862/>

## Y

**Yang,X., Yu ,Yet al.(2020).** Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China : a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med[en ligne], 8(5), (page consulté le 14 avril 2022) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105632/>

## Z

**Zhu,X ;Ge,Y ;Wu,T et al. (2020).** Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 .virusresearch [en ligne], 285, (page consulté le 20avril 2022). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170220303531?via%3Dihub>

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : TAFER Asma  
FENINEKH Lamis Kaouther

## Les co-infections microbiennes chez les patients atteints de Covid-19

### Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie Moléculaire des Microorganismes

#### Résumé

La maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-Cov2) est devenue une épidémie qui cause un problème de santé publique à l'échelle mondiale. Les patients atteints de la Covid-19 sont exposés à un risque élevé des infections poly-microbiennes d'origine bactérienne, fongique ou virale. Le but majeur de cette étude bibliographique est d'explorer les effets des co-infections microbiennes sur les personnes atteints de la Covid-19 afin de lutter contre ces co-infections par l'utilisation des traitements efficaces. Le SARS-Cov2 infecte les voies respiratoires supérieures et inférieures et se transmet d'une personne à l'autre par contact direct ou indirect. Les symptômes les plus fréquents sont la fatigue, la toux et la fièvre. La co-infection chez les patients Covid-19 est un facteur très important de la pathogenèse de cette maladie qui peut aggraver et compliquer le diagnostic et le traitement de cette infection. Plusieurs autres agents pathogènes sont détectés chez les malades atteints de la Covid-19 y compris les bactéries tels que *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, les champignons comme *Aspergillus fumigatus*, *Candida* et les virus tels que les virus de la grippe, les virus de l'hépatite et le virus de l'immunodéficience humaine. Les co-infections bactériennes et virales sont les plus courantes et les plus graves. Ces infections mixtes peuvent aggraver et compliquer les symptômes et peuvent par conséquent augmenter la mortalité et la morbidité. L'utilisation des traitements corrects et efficaces et la mise en œuvre des mesures de précaution permettent de réduire le risque de ces co-infections microbiennes.

**Mots-clefs :** COVID-19, SARS-CoV-2, co-infections, pathogenèse, bactéries, virus.

#### Laboratoires de recherche :

Laboratoire de ..... (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadreur :** BOUCHELOUKH Warda (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 1 :** MERGOUD Lilia (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 2 :** GUERGOURI Ibtissem (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).