

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCCEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et del'Univers
Département Biologie



MÉMOIRE

Présenté par

ABDOULAYE SEBY HAMID

Et

BECHIR HASSAN DAOUD

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences biologiques

Option : Infectiologie

Thème

Les infections à *Clostridioides difficile* chez les patients atteints de Covid-19 au niveau de l'EPH Remchi

Soutenu le 07 Juin 2023, devant le jury composé de :

Président	MAMI SOUALEM Z.	M.C.A	Université de Tlemcen
Encadrant	BOUALI W.	M.C.A	Université de Tlemcen
Co-encadrant	KACHEKOUCHE Y.	M.A.B	Université de Chlef
Examineur	MEDJDOUB H.	M.C.B	Université de Tlemcen

Année Universitaire 2022/2023

ملخص

بينما يكافح العالم مكافحة جائحة Covid-19 ، يظهر تهديد صامت وراء الكواليس. انتشرت العدوى بالمطثية العسيرة ، وهي بكتيريا هائلة في المستشفيات ، بين مرضى Sars-Cov2 ، مما زاد من تفاقم حالتهم الصحية غير المستقرة بالفعل. هذه البكتيريا الانتهازية مسؤولة عن عدوى الجهاز الهضمي الحادة.

الهدف من هذا التحقيق الوبائي هو تسليط الضوء على هذا التهديد المزدوج داخل قسم الطب الباطني في EPH Remchi (تلمسان) وتحديد عوامل الخطر المرتبطة بالعدوى المشتركة ل Covid-19 / *C.difficile*. وهكذا ، تم إجراء مسح للحالات المرجعية والشواهد من خلال تحليل السجلات الطبية للمرضى الذين تم إدخالهم إلى قسم الطب الباطني بين يناير 2020 وفبراير 2023. تم اعتبار مرضى Covid-19 الذين أصيبوا لاحقاً بعدوى المطثية العسيرة ب حالات الإسهال ، بينما تم اعتبار المصابين ب Covid-19 وحده حالات ضابطة. من بين 27 حالة مؤكدة من Covid-19 خلال فترة الدراسة ، كانت 15 حالة (56٪) مصابة بعدوى المطثية العسيرة و 12 حالة (44٪) مصابة ب Covid-19 فقط. كانت الدورة السريرية مواتية في 22 مريضاً (81٪) ، بينما تم تسجيل 5 وفيات (19٪). كان معدل الوفيات أعلى في المرضى المصابين بعدوى المطثية العسيرة مقارنة بالمصابين ب Covid-19 وحده.

والانحدار PCA ، تم إجراء تحليل المكون الرئيسي (Covid-19) من أجل تحديد العلاقة بين عدوى المطثية العسيرة و TCMH و LYM و VGM عن ارتباط عدوى المطثية العسيرة بالعمر والمؤشرات الحيوية مثل PCA اللوجستي. كشف ومستويات CDI و كرات الدم الحمراء. تظهر نتائج الانحدار اللوجستي الثنائي وجود ارتباط ذو دلالة إحصائية بين GB و . زيادة في مستويات وحيدات والهيماطوكريت في الدم يمارس تأثير وقائي ضد MCV الخلايا الوحيدة والهيماطوكريت و بحوالي CDI بزيادة خطر الإصابة ب MCV من أجل 24 ٪ و 62 ٪ على التوالي. ومع ذلك ، ترتبط زيادة مستويات CDI ب 7٪. يجب اتخاذ تدابير وقائية للحد من خطر العدوى المشتركة مع المطثية العسيرة.

الكلمات المفتاحية : Covid-19 ، المطثية العسيرة ، عوامل الخطر ، العدوى المشتركة ، الانحدار اللوجستي، ACP.

Résumé

Alors que le monde s'attelle à la lutte contre la pandémie de Covid-19, une menace silencieuse émerge dans les coulisses. Les infections à *Clostridioides difficile*, une redoutable bactérie nosocomiale, se propagent parmi les patients atteints du Sars-Cov2, aggravant davantage leur état de santé déjà précaire. Cette bactérie opportuniste est responsable d'une infection gastro-intestinale sévère.

L'objectif de cette enquête épidémiologique est de mettre en évidence cette double menace au sein du service de médecine interne de l'EPH Remchi (Tlemcen) et d'identifier les facteurs de risque associés à la co-infection Covid-19/ *C.difficile*. Ainsi, une enquête rétrospective cas-témoins a été menée en analysant les dossiers médicaux des patients admis au service de médecine interne entre janvier 2020 et février 2023. Les patients atteints la Covid-19 ayant développé ultérieurement une infection à *Clostridioides difficile* accompagnée de diarrhée étaient considérés comme des cas, tandis que ceux atteints uniquement de Covid-19 étaient considérés comme des témoins.

Parmi les 27 cas confirmés de Covid-19 pendant la période de l'étude, 15 (56%) étaient co-infectés par *C. difficile* et 12 (44%) étaient uniquement atteints de Covid-19. L'évolution clinique était favorable chez 22 patients (81%), tandis que 5 (19%) décès ont été enregistrés. La mortalité était plus élevée chez les patients co-infectés par *C. difficile* que chez ceux atteints uniquement la Covid-19.

Afin d'établir la corrélation entre l'infection à *C. difficile* et la Covid-19, une analyse en composantes principales (ACP) et de la régression logistique a été réalisée. L'ACP a révélé une association de l'infection à *C. difficile* avec l'âge et les marqueurs biologiques tels que le VGM, LYM, TCMH, GB et les GR. Les résultats de la régression logistique binaire montrent une association statistiquement significative entre l'ICD et le taux de monocytes, l'hématocrite et le VGM. Une augmentation de taux de monocytes et d'hématocrite dans le sang exerce un effet protecteur contre l'ICD de l'ordre de 24% et 62% respectivement. Cependant l'augmentation de taux de VGM est associée à une augmentation du risque de l'ICD d'environ 7%.

Des mesures de prévention doivent être mises en place dans le but de réduire les risques de co-infection à *Clostridioides difficile*.

Mots clés : Covid-19, *Clostridioides difficile*, facteurs de risques, co-infection, ACP, régression logistique

Abstract:

As the world grapples with the Covid-19 pandemic, a silent threat is emerging behind the scenes. Infections with *Clostridioides difficile*, a dreaded hospital-acquired bacterium, are spreading among patients with Sars-Cov2, further worsening their already precarious health status. This opportunistic bacterium causes severe gastrointestinal infection.

The objective of this epidemiological investigation is to highlight this double threat in the internal medicine department of EPH Remchi (Tlemcen) and to identify the risk factors associated with Covid-19/*C.difficile* co-infection. Thus, a retrospective case-control survey was conducted by analysing the medical records of patients admitted to the internal medicine department between January 2020 and February 2023. Patients with Covid-19 who subsequently developed *Clostridioides difficile* infection with diarrhoea were considered cases, while those with Covid-19 only were considered controls.

Of the 27 confirmed cases of Covid-19 during the study period, 15 (56%) were co-infected with *C. difficile* and 12 (44%) had Covid-19 alone. The clinical course was favourable in 22 patients (81%), while 5(19%) deaths were recorded. Mortality was higher in patients co-infected with *C. difficile* than in those with Covid-19 alone.

In order to establish the correlation between *C. difficile* infection and Covid-19, a principal component analysis (PCA) and logistic regression were performed. The PCA revealed an association of *C. difficile* infection with age and biological markers such as GMV, LYM, MCHT, WBC and RBC. Binary logistic regression results showed a statistically significant association between CDI and monocyte count, haematocrit and GMV. An increase in monocyte count and haematocrit in the blood exerted a protective effect against DCI in the order of 24% and 62% respectively. However, an increase in GMV is associated with an increase in the risk of DCI of about 7%.

Preventive measures should be implemented in order to reduce the risk of *Clostridioides difficile* co-infection.

Key words: Covid-19, *Clostridioides difficile*, risk factors, co-infection, PCA, logistic regression

Remerciements

Tout d'abord, merci à Dieu, le Tout-Puissant, pour nous avoir accordé la santé, la patience, la persévérance et la détermination nécessaires pour mener à bien ce travail.

*Nous tenons également à exprimer nos reconnaissances envers notre directrice de mémoire, **Dr. BOUALI Waffa**, pour son aide précieuse, son soutien inconditionnel et son investissement total dans notre projet. Sa passion, son expertise et sa gentillesse nous ont grandement inspiré et ont joué un rôle essentiel dans la réussite de ce travail.*

*Nos remerciements s'adressent également au co-directeur de notre mémoire, **Dr. KECHKOUCHE Youcef**, pour sa disponibilité, ses conseils éclairés et son professionnalisme exemplaire. Sa grande contribution sur la partie statistique a été d'une valeur inestimable et a grandement enrichi notre étude.*

*Nous tenons à exprimer notre gratitude envers **Dr. MAMI SOUALEM Z.**, qui a accepté de juger notre travail avec bienveillance en présidant le jury.*

*Nous adressons nos remerciements à **Dr. MEDJDOUB Houria** d'avoir accepté d'examiner notre travail. Ses commentaires constructifs et ses suggestions ont contribué à améliorer la qualité de notre mémoire.*

*Nous souhaitons également remercier **Dr. Bensaoula, Dr Bachir, Dr. Ahmed Dada et Dr. Bel Bachir** pour leur aimable coopération, leur générosité et leur contribution en fournissant les données essentielles à notre recherche, cette contribution a été d'une importance capitale pour la réalisation de notre mémoire. Merci pour leur accueil chaleureux au sein de l'établissement public hospitalier (EPH) Remchi, en nous acceptant comme stagiaires.*

*Nous tenons à exprimer nos profondes gratitude au **Pr. Majda Dali**, éminent cheffe du département de Biologie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, pour son assistance inestimable, ses conseils avisés et sa flexibilité remarquable dans la résolution des problèmes auxquels nous avons été confrontés. C'est avec une sincère reconnaissance que nous vous adressons nos remerciements les plus chaleureux.*

Enfin, au terme de notre parcours académique, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de notre mémoire de fin d'étude.

Dédicace

*Je dédie humblement ce modeste travail en premier lieu à la personne qui occupe une place inestimable dans mon cœur, à celle qui a éclairé chacun de mes pas sur le chemin de ma vie, à celle qui m'a apporté son soutien dans les moments de doute et sa douceur pour apaiser mes peines : ma tendre mère, **Goussoura Bouyéno**. Chère **Maman**, je souhaite exprimer ma profonde gratitude pour ta patience infinie, ta compréhension sans faille, ton amour inconditionnel, tes sacrifices silencieux, tes prières nocturnes et ton dévouement sans limites qui ont pavé la voie de mon succès. C'est avec une immense reconnaissance que je te remercie du fond du cœur.*

A mon défunt papa, ton âme continue de résonner en moi et dont l'influence est indélébile dans ma vie. Cher papa de là où tu te reposes, je te rends un vibrant hommage. Qu'Allah t'accorde son pardon et t'accueille dans son immense paradis.

*A mes chers frères et sœurs ainsi qu'à ma grand-mère **Dahaba Souguia**, vos encouragements incessants et votre présence réconfortante ont fait de mon parcours une aventure mémorable. Merci d'avoir cru à moi. Qu'Allah vous accorde une longue vie.*

*A mon très cher frère aîné **Bokhit Seby**, sache qu'il n'y a pas de mots suffisamment puissants pour exprimer ma gratitude envers toi. Tu as été mon mentor et mon guide. Tes encouragements sans relâche, ta sagesse inestimable et ton soutien inébranlable ont été des piliers indispensables dans mon parcours académique. À toi qui a sacrifié ses études pour assurer le rôle d'un père dans notre famille. Je te dédie ce diplôme, en reconnaissance éternelle de ton amour et de ton impact sur ma vie.*

*À mes chers oncles : **Saleh Djorock Doidi**, **Tom Djeroua** et **Hassan Idriss**, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance pour le rôle prépondérant que vous avez joué dans mon parcours académique. Votre soutien indéfectible, vos conseils inestimables et votre assistance grandiose ont été les éléments essentiels qui ont nourri ma réussite. En cet instant solennel, je souhaite vous adresser mes plus sincères remerciements en signe de gratitude profonde.*

*A mon cher ami, frère et binôme **Bechir Hassan Daoud**, les cinq longues années que nous avons traversées ensemble, de l'université de Guelma à celle de Tlemcen, ont été empreintes de richesse et de passion. Les souvenirs que je garde de notre parcours sont gravés à jamais dans ma mémoire. Je tiens à te remercier du fond du cœur d'avoir été mon alter ego tout au long de ces années. Je te souhaite plein de succès dans ta vie professionnelle.*

À tous ceux qui me sont chers, qu'ils soient amis, membres de ma famille ou connaissances, et qui ont eu un impact positif sur ma vie universitaire et sociale, je souhaite vous exprimer ma plus profonde gratitude.

ABDOULAYE SEBY HAMID

Dédicaces

*Tout d'abord je rends un grand hommage à mon cher grand-père **Kaguiné Sendel** qui m'a toujours encouragé et guidé à travers ses conseils, je le souhaite Qu'ALLAH le tout grand miséricordieux l'accueil dans son vaste paradis.*

*Aussi je rends un grand hommage à mon cher grand-père et semi le défunt générale **Bechir Ali Haggar** que sa disparition nous a marqué une douleur profonde, **Qu'ALLAH** le tout grand miséricordieux l'accueil dans son vaste paradis.*

*Je voudrai à travers ce travail commémoré la mémoire de mon cher oncle le défunt **Mahamat Ali** et mon cousin **Mahamat AbdelSalam** Qu'ALLAH le tout grand miséricordieux les accueillent dans son vaste paradis, qui seront à jamais dans nos pensées.*

*Je dédie ce modeste travail à ma mère **Fatimé Kaguiné** qui m'a donné lavie, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, c'est grâce à vous et pour vous que j'ai atteint ce requis. Que Dieu la procure bonne santé et longue vie.*

*A mon cher père **Hassan Daoud**, mon bras droit, mon soutien moral, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que ce travail traduit ma gratitude et mon affection. Que Dieu le protège.*

*A mon cher grand frère **Mahamat**, mon exemple éternel, qui a été mon ombre durant toutes les années d'études, qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que ce travail traduit ma gratitude et mon affection. Que Dieu le protège.*

*A mon cher grand frère **Abdraman**, mon exemple, qui n'a pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mon chemin. Que je le souhaite longue vie.*

*A mes autres frères **Moustapha** et **Abderrazak**, qui m'ont toujours conseillé et encouragé pour en arriver à ce moment.*

*A mes chères sœurs **Nouracham** et **Hawa** qui source d'appui et d'espoir, qui m'ont soutenu et souhaité les meilleurs. Qu'Allah vous protège.*

*A mon très cher binôme et ami **Abdoulaye Seby**, qui est devenu un frère avec qui on a partagé les années les importantes dans notre cursus universitaire. Que Dieu l'accompagne dans ses futurs projets.*

A l'ensemble ma famille, mes amis que j'ai rencontrés au cours de ma carrière universitaire.

BECHIR HASSAN DAOUD

Liste des Abréviations

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ARN: Acide RiboNucléique

ARNr 16S: ARN ribosomique 16S

COVID-19 : coronavirus disease 2019

CPM : colites pseudomembraneuses

ICD : Infection à *Clostridiodes difficile*

E : protéines d'enveloppe

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

ELISA : dosage d'immunoabsorption enzymatique

EPH : établissement public hospitalière

ERC : essais randomisés contrôlés

GDH : Glutamate Déshydrogénase

HA-ICD : Healthcare-Associated *Clostridium difficile* Infections

HCoV : coronavirus humains

HE : Hémagglutinine-Estérase

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

M : les protéines de membrane

MERS : Syndrome respiratoire du Moyen Orient

N : protéine de capsid

NAP1: Nucleosome assembly protein 1

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR: Odds ratio

PCR: Polymerase Chain Reaction

RaTG13 : *Rhinolophus affinis* Tongguan 2013

RdRp : ARN polymérase ARN-dépendant

RT-qPCR : réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel

R0 : taux de reproduction

S: ProtéineSpike

SRAS : syndrome respiratoire aigu sévère

SARS-CoV-2 : syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus-2

S1 :sous-unité 1

S2 : sous-unité 2

TAAN : Techniques d'amplification des acides nucléiques

TcdA : toxine A « entérotoxine »

TcdB : Toxine B « cytotoxine »

TMF : Transplantation de Microbiote Fécale

TMPRSS2 : transmembranaire protéase à serine 2

USI : les unités de soins intensifs

Liste des figures

Figure 1 : Aspect morphologique de <i>C. difficile</i> au microscope optique après coloration de Gram.....	3
Figure 2 : Cycle de colonisation par <i>C. difficile</i> du tube digestif de l'Homme.....	6
Figure 3: Les différents phyla du microbiote intestinal chez l'adulte.....	8
Figure 4: Différentes causes de dysbiose intestinale.....	9
Figure 5: Processus de la physiopathologie de l'ICD	10
Figure 6 : Image endoscopique, chirurgicale et radiologique d'une infection sévère à <i>Clostridioides difficile</i>	12
Figure 7: Algorithme diagnostique en deux étapes d'une infection à <i>Clostridioides difficile</i>	15
Figure 8 : Transplantation de la microbiote fécale.....	16
Figure 9: Forme schématique de Sars-Cov2(A).....	20
Figure 10: Nombre de cas et de décès, les réservoirs et les hôtes intermédiaires de SRAS, au MERS et à la Covid-19	21
Figure 11 : Transmission direct et indirecte de Sars-Cov25	22
Figure 12: Pénétration de Sars-Cov2 dans la cellule hôte.....	24
Figure 13: Résultat RT-qPCR sur le gène E du SARS-CoV-2:	26
Figure 14: Test Immunochromatographique Covid-19 sur bandelette de nitrocellulose CMTA/UCLouvain et Zentech.....	27
Figure 15 : Test d'Elisa	27
Figure 16: Carte d'Algérie avec emplacement en rouge la wilaya de Tlemcen	30
Figure 17: Situation géographique de la commune de Remchi	30
Figure 18: Représentation graphique sur le test de confirmation de la covid-19.....	32
Figure 19: Représentation graphique du nombre total des cas selon le sexe	32
Figure 20: Représentation graphique du nombre total des cas selon l'âge	33
Figure 21: Représentation graphique sur l'hospitalisation chez les patients atteints Covid-19	34
Figure 22: Représentation graphique sur la prise des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP).....	34
Figure 23: Représentation graphique sur la prise des antibiotiques (Ciprofloxacine)	35
Figure 24: Représentation graphique sur le cancer chez les patients atteints <i>Clostridioides difficile</i> / covid-19	36
Figure 25: Représentation graphique sur la cardiopathie chez les patients atteints <i>Clostridioides difficile</i> / covid-19.....	36

Figure 26: Représentation graphique sur un diabète du type II chez les patients atteints <i>Clostridioides difficile</i> / covid-19.....	37
Figure 27: Représentation graphique sur l'hypertension artérielle (HTA) chez les patients atteints <i>Clostridioides difficile</i> / covid-19	37
Figure 28: Représentation graphique sur la pathologie respiratoire chez les patients atteints <i>Clostridioides difficile</i> / covid-19.....	38
Figure 29: Représentation graphique sur la forme de Covid-19	38
Figure 30: Représentation graphique sur la forme de l'infection à <i>Clostridioides difficile</i> chez les patients atteints la Covid-19	39
Figure 31: Représentation graphique sur l'évolution de l'infection à <i>Clostridioides difficile</i> chez les patients atteints la Covid-19	39
Figure 32: Représentation graphique sur la complication de l'infection à <i>Clostridioides difficile</i> chez les patients atteints la Covid-19	40
Figure 33: Représentation graphique sur les cas récidives de l'infection à <i>Clostridioides difficile</i> chez les patients atteints la Covid-19	41
Figure 34 : Plan ACP axe 1-axe 2, inertie 41%.	43

Liste des tableaux

Tableau 1: Résumé des facteurs de virulence présumés associés aux infections récurrentes à <i>C. difficile</i>	5
Tableau 2: Prévention de l'acquisition de <i>C. difficile</i>	18
Tableau 3: Classification des coronavirus humain	19
Tableau 4 : descriptif des moyennes et ecartypes	42
Tableau 5: Résultats de la régression logistique	44

Table des matières

Résumé

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....	10
Partie I : Synthèse bibliographique	3
Chapitre I : Clostridioides difficile.....	4
1. Généralités sur le <i>Clostridioides difficile</i>	3
1.1. Historique	3
1.2. Caractéristiques microbiologiques de <i>C. difficile</i>	3
1.3. Les facteurs de virulence de <i>C. Difficile</i>	4
1.4. Processus de résistance et colonisation	6
1.5. Épidémiologie.....	6
1.6. Mode de transmission	7
2. Microbiote intestinal et les infections à <i>Clostridioides difficile</i>	7
2.1. Description et composition du microbiote.....	7
2.2. Dysbiose intestinale	8
2.3. Physiopathologie	9
2.4. Facteurs de risque pour les infections à <i>C. difficile</i> chez les patients atteints de Covid-19	10
2.4.1. Exposition aux antibiotiques	10
2.4.2. Une hospitalisation prolongée	10
2.4.3. Les inhibiteurs de la pompe à proton	11
2.5. Manifestations cliniques des ICD.....	11
2.5.1. Portage asymptomatique	12
2.5.2. Diarrhées et colites à <i>C. difficile</i>	12
2.5.3. Complications et récurrence des infections à <i>Clostridioides difficile</i>	13
2.6. Diagnostics des ICD	14

2.6.1.	Détection des toxines TcdA et TcdB par des techniques immunologiques	14
2.6.2.	Détection de la glutamate déshydrogénase par des techniques immunologiques 14	
2.7.	Traitement et prévention des ICD chez les patients Covid-19 positive	15
2.7.1.	Antibiothérapie.....	15
2.7.2.	La Transplantation de Microbiote Fécale ou TMF	16
2.7.3.	Les probiotiques	17
2.7.4.	Traitement chirurgical	17
2.8.	Prévention des infections à <i>Clostridioides difficile</i>	17
Chapitre II : LA COVID-19		19
1.	Généralités sur la covid-19.....	19
1.1.	Historique	19
1.2.	Définition.....	19
2.	L'épidémiologie	20
2.1.	Contagiosité	20
2.2.	Réservoir.....	20
3.	Transmission	21
3.1.	Période d'incubation.....	22
3.2.	Cycle de vie	22
3.2.1.	Pénétration du virus.....	22
3.2.2.	Cycle de réplication.....	23
4.	Les Formes cliniques.....	25
4.1.	Infection asymptomatique	25
4.2.	Infection symptomatique	25
4.3.	Infection sévère et état critique.....	25
5.	Examen biologique.....	26
5.1.	Test précoce	26
5.2.	Test rapide	27
5.3.	Test immunologiques ou sérologiques : ELISA.....	27
6.	Prophylaxie.....	28
7.	Co-infections microbiennes chez les patients atteints de la COVID-19	28
7.1.	Les co-infections à <i>Clostridioides difficile</i>	29

Partie II expérimentale	30
Chapitre I : Méthodologie (enquête épidémiologique rétrospective).....	31
1. Type d'étude.....	30
2. Présentation de la zone d'étude	30
3. Organisation des services	31
4. Critères d'inclusion et d'exclusion de population à étudier	31
5. Analyse statistique.....	31
Chapitre II : Résultats et interprétations	32
1. Test de confirmation de la covid-19.....	32
2. Nombre total des cas (patient et témoins) selon le sexe.....	32
3. Nombre total des cas (patient et témoins) selon l'âge.....	33
4. Notion d'hospitalisation chez les patients atteints la Covid619.....	34
5. La prise des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)	34
6. Prise des antibiotiques	35
6.1. Ciprofloxacine (Cipro)	35
6.2. Céphalosporine de 3ème génération (C3G).....	35
7. Maladies chroniques chez les patients atteints <i>Clostridioides difficile</i> et la covid-19.....	36
7.1. Cancer	36
7.2. Cardiopathie.....	36
7.3. Diabète du type II	37
7.4. Hypertension artérielle (HTA).....	37
7.5. Pathologie respiratoire	38
8. Forme de Covid-19.....	38
9. Les infections à <i>Clostridioides difficile</i> chez les patients atteints Covid-19.....	39
9.1. La forme de l'IDC	39
9.2. Evolution de l'IDC	39
9.3. Complication de l'IDC	40
9.4. La récurrence de l'ICD	41
10. Distribution des paramètres biologiques	42
Tableau 4 : descriptif des moyennes et écartypes	42
11. Analyse des composantes principales (ACP).....	43
12. La régression logistique	44

Chapitre III : Discussion	45
Conclusion générale	48
Références bibliographique.....	50
Annexe	63

Introduction générale

Clostridioides difficile est considérée comme étant la première cause d'infections nosocomiales digestives. La transmission de cet agent pathogène se fait par voie féco-orale et les facteurs de risque les plus importants sont l'antibiothérapie, l'âge avancé et l'hospitalisation. Les infections à *C. difficile* (ICD) induisent une inflammation intestinale importante avec un taux de mortalité élevé, L'infection peut se révéler asymptomatique ou se traduire par des symptômes allant d'une diarrhée, modérée à sévère, à une colite grave et potentiellement mortelle. L'augmentation des infections ces dernières années a été liée à l'émergence de différentes souches de *C. difficile* dites hypervirulentes. L'incidence, la gravité, la mortalité et les coûts de soin de santé associés à l'infection à *C. difficile* ont globalement progressé dans le monde sur les vingt dernières années, faisant de cette bactérie une menace majeure pour la santé publique.

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**).

Une co-infection est définie comme étant une infection survenant en même temps que l'infection initiale. 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 (**Hoque et al., 2021**).

Les patients atteints du SRAS-CoV-2 et ceux ayant survécu à la Covid-19 peuvent être plus fragiles et plus exposés aux infections à *Clostridioides difficile*(ICD), l'utilisation excessive d'antibiotiques peuvent sélectionner des souches résistantes de *C. difficile* dans les hôpitaux (**Baccolini et al., 2021**).

Pendant la pandémie de Covid19, plusieurs patients ont reçu des traitements par des antibiotiques qui ont permis l'éradication du virus. Bien que cette voie de traitement semble être bénéfique pour certains patients mais aussi, elle a des effets négatifs chez d'autres patients plus précisément chez les personnes âgées dont la surutilisation des antibiotiques provoque une dysbiose de leur microbiote intestinal, d'où elle favorise la colonisation de *Clostridioides difficile*. La prise en charge thérapeutique repose sur la sévérité de la colite, le nombre d'épisodes d'infection à *C. difficile* et les facteurs de risques de récurrences.

Dans ce contexte, la présente étude porte sur l'évaluation d'une éventuelle acquisition de *Clostridioides difficile* chez les patients atteints la Covid-19 admis à l'établissement public hospitalier (EPH) de Remchi pendant la pandémie de Covid-19. Des données ont été recueillies au niveau du service de médecine interne de cet établissement et dont les objectifs principaux sont :

- Mettre en évidence la gravité de cette maladie et les facteurs de risque.
- Connaître les facteurs favorisant la survenue d'une colite à *Clostridioides difficile*
- Déterminer l'impact de certains facteurs impliqués dans les fréquences des patients atteints (la tranche d'âge, l'antibiothérapie, les paramètres biochimiques, la durée de séjour).
- Établir une liaison entre la Covid-19 et le *Clostridioides difficile*.
- Connaître les modalités de surveillance et de prévention des récives

Ce travail est organisé en deux grandes parties :

- La première partie est d'ordre théorique divisée en deux grands chapitres,
- La deuxième partie est d'ordre expérimental divisée en trois chapitres : le premier chapitre sur la méthodologie de travail (enquête sur l'ICD chez les patients atteint par la Covid-19), le deuxième chapitre sur les résultats et les interprétations tandis que le troisième chapitre sur la discussion.
- Enfin, nous terminerons ce travail par une conclusion générale.

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Clostridioides difficile

1. Généralités sur le *Clostridioides difficile*

1.1. Historique

La première description de *C. difficile* date de 1935 lorsque Hall et O'Toole isolent cette bactérie anaérobie à Gram positif dans des selles de nouveau-nés. En 1980, Prazmowski décrit le genre *Clostridium* comprenant un grand nombre d'espèces aux caractéristiques phénotypiques communes : anaérobies, Gram positives et sporulées. Plus tard, **Collins** et son équipe ont utilisé les avancées scientifiques, en particulier le séquençage de l'ARN 16S, pour redéfinir le groupe *Clostridium* sur la base des séquences du gène de l'ARN 16S. Ce groupe a été surnommé «ARNr Cluster I» avec *C.difficile* qui s'est avéré être éloigné du groupe I, conduisant à son placement dans le groupe XI. Bien que Yutin et Galperin aient proposé une reclassification de *C. difficile* en *Peptoclostridium difficile* et du groupe XI en *Peptoclostridium* en 2013, la proposition a été rejetée en raison de la trop grande largeur de ce groupe. En 2016, **Lawson et al.** ont décidé de reclasser *Clostridium difficile* en *Clostridioides difficile* et de réduire le genre *Clostridium*.

1.2. Caractéristiques microbiologiques de *C. difficile*

Le *Clostridioides difficile* (anciennement appelé *Clostridium difficile*), est un bacille Gram positif, sporulant, mobile et anaérobie (Figure 1). Elle est retrouvée chez une grande majorité de personnes et faisant partie de la flore digestive. Il s'agit d'un bacille mis en évidence dès 1935 dans la flore intestinale de nouveau-nés en bonne santé par Hall et O'Toole. Cette bactérie tient son nom du fait de la difficulté de sa mise en culture (**Patrick Berger ; Jean-Louis et Simonet, 1988**).

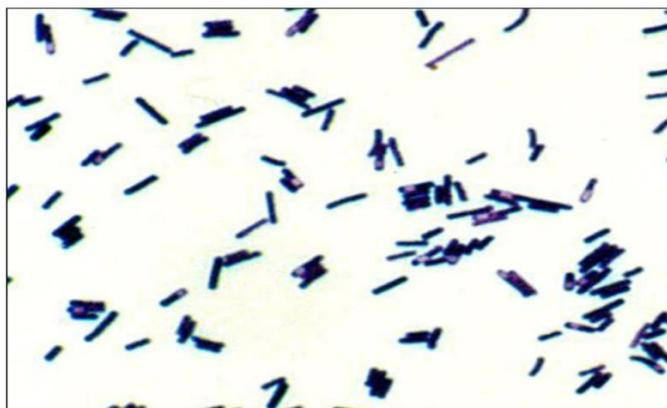


Figure 1 : Aspect morphologique de *C. difficile* au microscope optique après coloration de Gram (**Eckert et al., 2011**)

1.3. Les facteurs de virulence de *C. Difficile*

C. difficile est responsable de l'infection nosocomiale la plus fréquente chez les patients sous antibiotiques. En réponse à la disponibilité limitée des nutriments, *C. difficile* produit trois toxines différentes : la toxine A entérotoxique, la toxine B cytotoxique et la toxine binaire produite par les souches hypervirulentes. Ces toxines sont principalement responsables des symptômes associés à l'infection à *C. difficile* (ICD) tels que la diarrhée, la colite, la nécrose des cellules épithéliales intestinales et la perte de l'intégrité de la barrière intestinale (**Shen, 2012**).

Toutes les souches de *C. difficile* ne présentent pas le même niveau de virulence. Des souches hypervirulentes sont apparues au fil des années et sont associées à un taux de sporulation élevé et des niveaux importants de production de toxines. Les souches hypervirulentes les plus décrites sont : *C. difficile* 027, *C. difficile* 078 et *C. difficile* 017 (**Shen, 2012**). La souche *C. difficile* 027, également appelée NAP1 (Nucleosome assembly protéine 1), est associée aux récurrences d'ICD et au taux de guérison le moins élevé par rapport aux autres ribotypes (**Shen, 2012**). En plus des toxines de *C. difficile* présentent un pouvoir pathogène augmenté par des facteurs de virulence et des processus de résistance (Tableau 1).

Tableau 1: Résumé des facteurs de virulence présumés associés aux infections récurrentes à *C. difficile* (Tijerina et al., 2019)

Facteur	Mécanisme / fonction	Risque / association
<i>tcdC</i> et toxine binaire	Production de niveaux élevés de toxines A et B dans des souches hypervirulentes	Pathogénicité accrue <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>
locus <i>agrI</i> (régulateur de gène accessoire)	Régulation positive de la production de toxine A et de toxine B, indépendante du <i>tcdC</i>	Régulation de la virulence, associée à une colonisation accrue
Biofilm	Niche de survie de <i>C. difficile</i> avec des communautés multispécifiques Accumulation de toxines et de biomasse dans des souches variantes régulées par la détection du quorum	Longue persistance / protection de <i>C. difficile</i>
	Accumulation de spores	Sensibilité réduite aux antibiotiques
SlpA (protéine A de la couche S)	Présence et sous-unités de faible poids moléculaire avec variabilité de séquence dans les souches hypervirulentes	Adhésion accrue à la muqueuse intestinale
Cwp84 (protéine de la paroi cellulaire 84)	Clivage d'adhésines, telles que SlpA, pour l'assemblage de la couche paracrystalline	Libération et dissémination de <i>C. difficile</i> chez l'hôte
	Dégradation de plusieurs protéines de la matrice extracellulaire (fibronectine, laminine, vitronectine) Production d'un biofilm plus épais dans des souches à haute activité protéolytique associée à Cwp84	Augmente l'adhérence et la colonisation Amélioration de la virulence et de l'adhésion hôte-pathogène; maintenance de CDI
Flagella	Présence de modifications post-transcriptionnelles dans la flagelline et les protéines de la cape flagellaire	Augmentation du biofilm, de l'adhérence et de l'internalisation cellulaire, associée à une colonisation efficace <i>in vivo</i>
Spores	Développement de morphotypes structuraux des couches d'exospore les plus externes (fines ou épaisses)	Associé aux interactions hôte-spore, différences d'affinité avec les cellules épithéliales
	L'expression du régulateur sporulant <i>spo0A</i> est associée à une production élevée de spores et à la formation de biofilms	Transmission de l'ICD et maintien de <i>C. difficile</i> chez l'hôte, malgré le traitement antibiotique

1.4. Processus de résistance et colonisation

Les spores de *C. difficile* jouent un rôle prépondérant dans la colonisation du tube digestif. La contamination se fait principalement par voie oro-fécale. En effet, lorsque la forme végétative et la forme sporulée sont ingérées, seule la forme sporulée résiste à l'acidité gastrique. De plus, si la forme végétative est la forme libérant les toxines, elle n'est pas résistante (aux désinfectants par exemple), contrairement à la forme sporulée (Seksik., 2019).

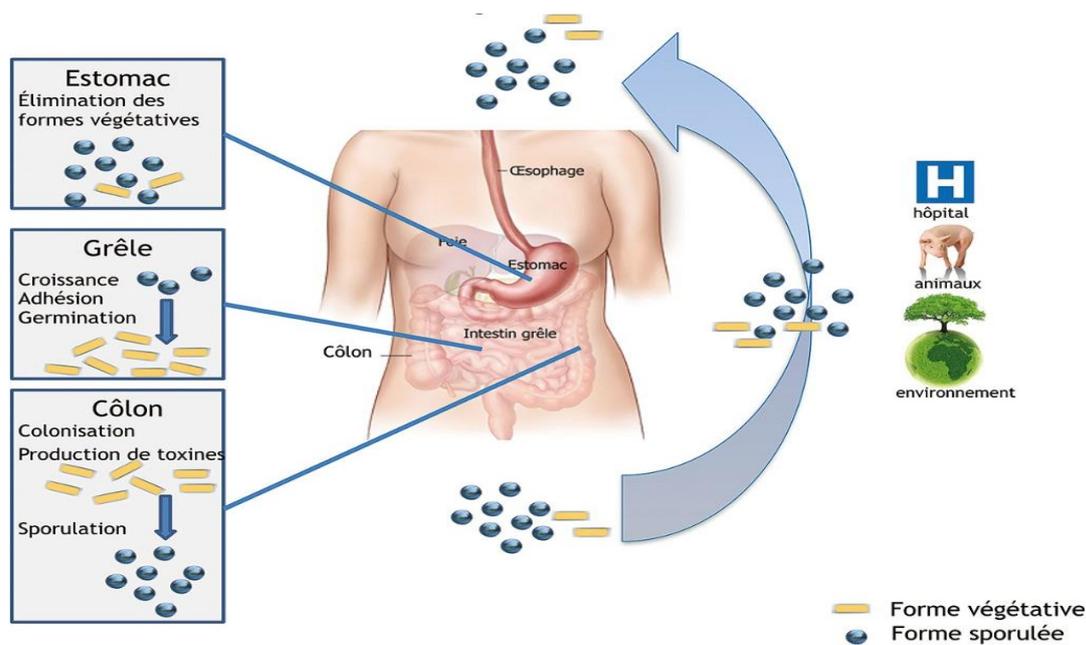


Figure 2 : Cycle de colonisation par *C. difficile* du tube digestif de l'Homme (Semenyuket al., 2014)

1.5. Épidémiologie

C. difficile est un problème de santé publique important avec des conséquences économiques significatives à travers le monde. Les épidémies récentes en Amérique du Nord et en Europe sont dues à l'apparition de souches hypervirulentes ou épidémiques 027, qui représentent un groupe distinct parmi les quatre groupes génétiques différents de *C. difficile* et sont responsables de l'augmentation de l'incidence et de la mortalité associées aux infections à *C. difficile* dans les pays développés (McDonald et al., 2005).

Aux États-Unis par exemple, entre 1996 et 2000, le nombre de cas annuel d'ICD était stable, entre 71 000 et 94 000, mais cette incidence a doublé en 2003 pour atteindre des chiffres allant de 151 000 à 205 000 cas d'ICD (McDonald et al., 2006). Cette incidence a été ensuite estimée en 2015 entre 397 000 et 508 500 cas d'ICD avec une mortalité de 29 300 cas, ce qui montre une progression continue de l'incidence de l'infection au cours du temps (Lessa et al., 2015). Une tendance similaire a été observée au Canada (Gravel Denis, 2007), où il a été

montré que le ratio des ICD a doublé entre les années 1991 et 2003, de 65,5 à 156,3 pour 100 000 habitants respectivement (**Pépin, 2004**).

Plusieurs études multicentriques ont été menées pour décrire l'épidémiologie des ICD et estimer leur prévalence et leur incidence en Europe. En 2000, l'incidence des ICD a été estimée à 1,1 cas par 10 000 patients/jour (**Barbut et al., 2003**). En 2005, cette incidence a doublé à 2,5 cas par 10 000 patient-jours et elle a atteint 4,1 cas par 10 000 patient-jours en 2008 (**Bauer et al., 2011; Barbut et al., 2007**). En 2011-13, une étude prospective, multicentrique et biannuelle des ICD chez des patients hospitalisés présentant une diarrhée estimé une incidence d'ICD de 7 cas par 10 000 patient-jours (**Davies et al., 2014**). Ainsi, le centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies (ECDC) a mené une étude des infections nosocomiales dans les centres hospitaliers européens sur plus de 230 000 patients dans 33 pays Européens. La prévalence des ICD a été estimée à 3,7 % alors que le nombre de cas d'ICD a été estimé à une moyenne de 123 997 cas par an (entre 61 018 et 284 857) avec une mortalité attribuable de 3 % (3 700 décès attribuables par an) (**European Centre for Disease Prevention and Control, 2018**).

1.6. Mode de transmission

La transmission du germe est directe ou indirecte, essentiellement manuportée. La dissémination du *C. difficile* peut se faire de malade à malade, par l'intermédiaire du personnel soignant (présence du germe sous les ongles, sous les bagues...) mais aussi par l'environnement. Les formes végétatives de la bactérie meurent rapidement après exposition à l'air, mais les spores produites lorsque la bactérie rencontre des conditions défavorables à sa survie ont la capacité de subsister pendant plusieurs mois en milieu ambiant. Il s'agit là d'un mode préoccupant de disséminations du germe (**Buyse et al., 2005**).

2. Microbiote intestinal et les infections à *Clostridioides difficile*

2.1. Description et composition du microbiote

Le microbiote intestinal humain correspond à l'ensemble des microorganismes qui évoluent le long de notre tube digestif. Organe à part entière, le microbiote intestinal se compose de quelques 10 000 milliards de bactéries, soit 1 fois plus que le nombre de cellules contenues dans l'organisme et est principalement composé de 4 types de phyla (Figure 3):

- Le phylum des **Firmicutes** : qui est composé des Lactobacilles et Entérobactéries
- Le phylum des **Bactéroidetes**
- Phylum des **Actinobacteria** : comprend les *Bifidobactéries*.

- Phylum de **Proteobactéria** : comprend les *Escherichia*, ainsi que les *Akkermansia* qui dégradant les mucines.

Les phyla Firmicutes et Bactéroidetes sont les plus présents : les Firmicutes représentent 60 à 75% du microbiote intestinal et les Bactéroidetes 30 à 40% (Landman et Quévrain, 2016).

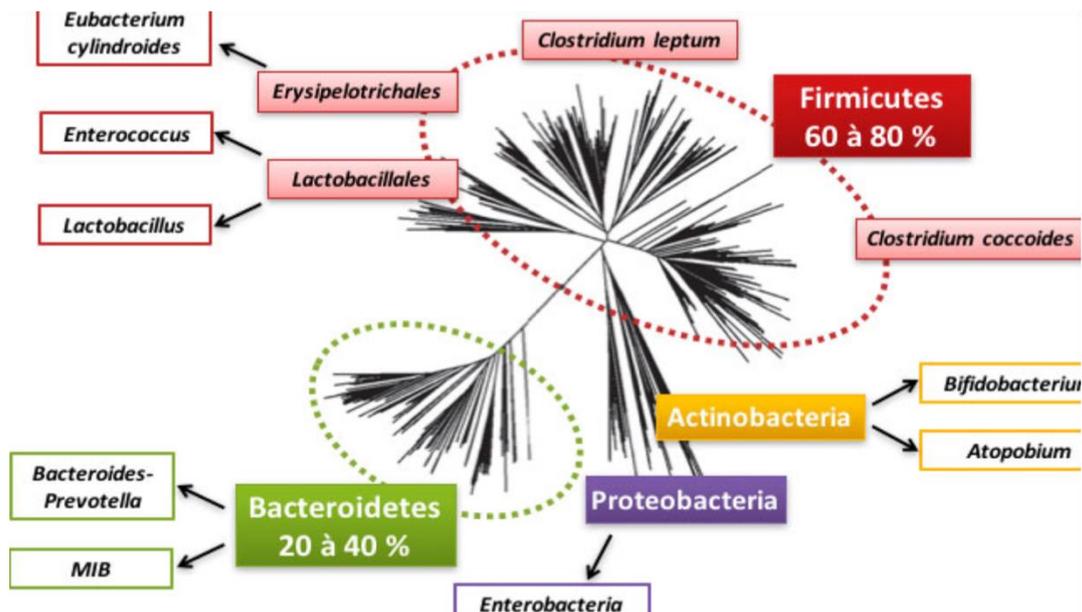


Figure 3: Les différents phyla du microbiote intestinal chez l'adulte (Cassard et Thomas, 2019)

2.2. Dysbiose intestinale

Le terme eubiose définit un microbiote à l'état d'équilibre : il est riche de manière quantitative et qualitative. Ce terme est attribué à un sujet sain. On parle de dysbiose lorsque cet équilibre du microbiote est rompu et est souvent associé à des situations pathologiques. Il peut s'agir d'un microbiote peu présent, ou d'une faible diversité du microbiote (seules quelques espèces sont présentes), ou encore d'un ratio de phyla perturbés avec potentiellement un déficit d'espèces bénéfiques et une augmentation de la quantité de pathogènes. Ces dysbioses peuvent survenir à la suite de différents facteurs : alimentaires, traitements médicamenteux, séjours hospitaliers, affections chroniques, âge, infections...etc. (Figure 4).

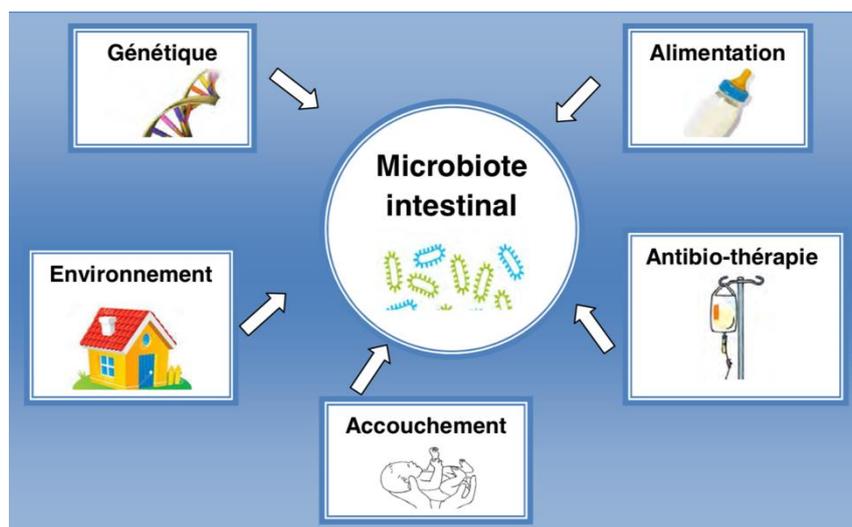


Figure 4: Différentes causes de dysbiose intestinale (Frayssinhes, 2017)

2.3. Physiopathologie

Le développement d'une ICD se produit en plusieurs étapes qui peuvent se produire simultanément ou successivement (figure 5). La première étape implique une diminution de la résistance à la colonisation, ce qui est souvent causé par une dysbiose intestinale induite par l'utilisation d'antibiotiques. Cette dysbiose intestinale permet à *C. difficile* de coloniser le tube digestif et de se multiplier. Cette étape nécessite l'utilisation de plusieurs facteurs de virulence de *C. difficile*, tels que les adhésines et les enzymes protéolytiques (Janoir *et al.*, 2007). Les souches pathogènes de *C. difficile* produisent souvent deux toxines (TcdA et TcdB), qui agissent en synergie pour provoquer une réaction inflammatoire intense et la nécrose des entérocytes. Les toxines A et B sont codées respectivement par les gènes *tcdA* et *tcdB*, situés sur un locus de pathogénicité appelé PaLoc (Dupuy *et al.*, 2008 ; Braun *et al.*, 1996). Certaines souches ne produisent que la toxine B (toxine A-négative, toxine B-positive ou A-B+), qui peuvent être à l'origine d'épidémies. Il est établi que la réponse immunitaire joue un rôle prépondérant dans la survenue d'une ICD. Les travaux de Kyne *et al.* ont mis en évidence le rôle des anticorps sériques dans la survenue des ICD et dans les récurrences (Kyne *et al.*, 2001 ; Kyne *et al.*, 2000).

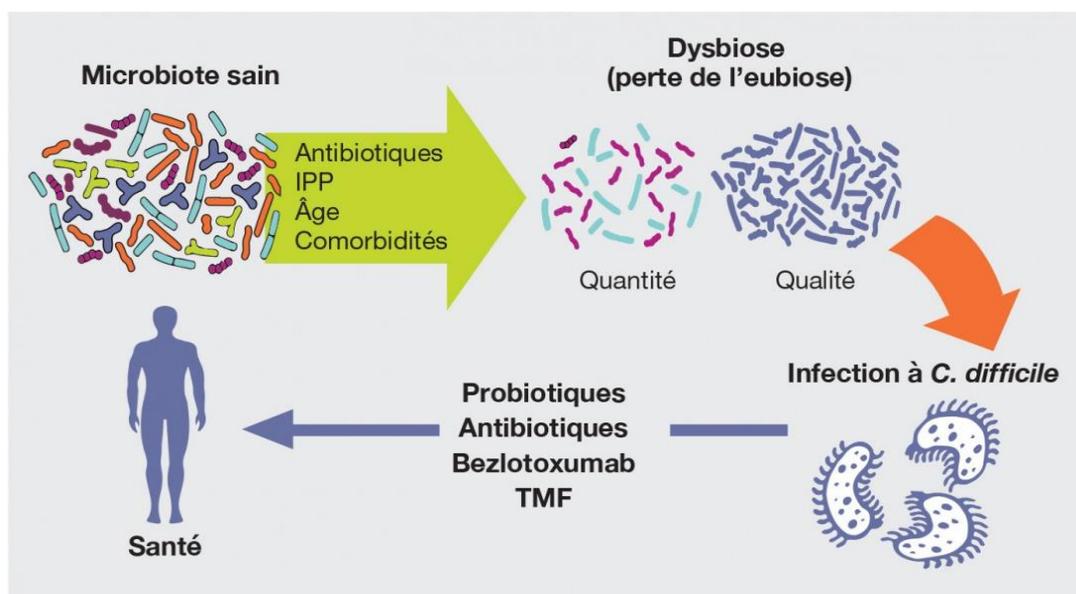


Figure 5: Processus de la physiopathologie de l'ICD (De Roo et Regenbogen, 2020).

2.4. Facteurs de risque pour les infections à *C. difficile* chez les patients atteints de Covid-19

2.4.1. Exposition aux antibiotiques

Les patients atteints de Covid-19 peuvent être traités avec des antibiotiques pour traiter les infections bactériennes concomitantes ou prévenir les infections secondaires. Cependant, l'utilisation d'antibiotiques peut également perturber l'équilibre normal de la flore intestinale, ce qui peut favoriser la croissance de *C. difficile*. En outre, les patients atteints de Covid-19 peuvent être hospitalisés pendant de longues périodes, ce qui peut les exposer davantage à des environnements hospitaliers où l'infection à *C. difficile* est plus courante (Azimirad *et al.*, 2021).

2.4.2. Une hospitalisation prolongée

L'hospitalisation prolongée peut entraîner une exposition accrue aux bactéries présentes dans l'environnement hospitalier, y compris *C. difficile* (Stevens *et al.*, 2011 ; Carignan *et al.*, 2008).

L'hospitalisation fréquente et la durée de séjour prolongée a été identifiée comme un facteur de risque important d'ICD, puisque 94 % des cas d'ICD ont été associés à des hospitalisations. Il a été bien démontré que la contamination par *C. difficile* a lieu par voie oro-fécale, la transmission de personne à personne s'effectuant directement par manuportage ou à partir de l'environnement contaminé (Centers for Disease Control and Prevention, 2018).

2.4.3. Les inhibiteurs de la pompe à proton

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) agissent en empêchant la production d'acide gastrique, entraînant une augmentation du pH gastrique. Ce virage acide favorise la croissance de certains types de bactéries comme les Enterobacteriaceae et les *Clostridium*, dont le fameux *C. difficile* (Ross *et al.*, 2016).

En 2016, une étude de Clooney *et al.* a comparé le microbiote intestinal de deux groupes : utilisateurs chroniques d'IPP (n=32) et non-utilisateurs (groupe témoin, n=29). Les résultats ont révélé que le groupe IPP avait des niveaux inférieurs de Bacteroidetes mais des niveaux plus élevés de Firmicutes dans leur intestin. Ces changements ont conduit à une dysbiose intestinale, les patients présentant des niveaux plus élevés de Firmicutes et des niveaux plus faibles de Bacteroidetes, entraînant un déséquilibre qui a contribué à l'ICD.

2.4.4. Autres

La ventilation mécanique, les cathéters veineux centraux et les sondes gastriques peuvent tous entraîner des altérations de la flore intestinale, qui peuvent également favoriser la croissance de *C. difficile* (Hocquart *et al.*, 2018).

De plus, les patients anémiques présentant une carence en vitamine B9 et B12 sont susceptibles de développer des infections à *Clostridioides difficile* (Lee *et al.*, 2018).

2.5. Manifestations cliniques des ICD

La présentation clinique de l'ICD peut recouvrir différents stades de sévérité et tous les intermédiaires peuvent s'observer allant du portage asymptomatique, la diarrhée isolée sans colite, la colite sans pseudo-membranes, la colite pseudomembraneuse typique jusqu'à la colite fulminante et d'autres complications (Figure 6) (Lübbert *et al.*, 2014; Bergogne-Bérézin, 2000).

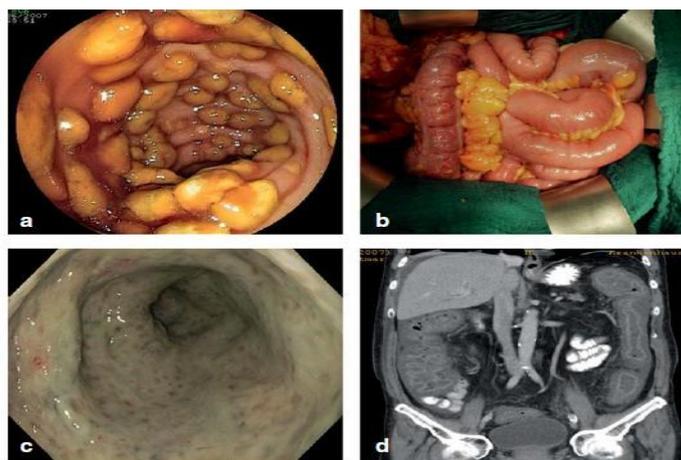


Figure 6: Image endoscopique, chirurgicale et radiologique d'une infection sévère à *Clostridioides difficile*

- a. Une représentation de la colite pseudomembraneuse à travers la lentille d'un endoscope.
 b. L'abdomen aigu d'un homme âgé avec une ICD fulminante affectant le côlontransverse
 c. L'image endoscopique d'un patient âgé qui présente une pancolite sévère, associée à *C. difficile*. Dans ce cas, les pseudomembranes individuelles n'étaient plus discernables.
 d. La paroi du côlon apparaît largement épaissie dans une reconstruction frontale du scanner du patient (Weis *et al.*, 2014).

2.5.1. Portage asymptomatique

Quelle que soit l'origine communautaire ou hospitalière de l'ICD, il est important de faire la distinction entre la colonisation et la maladie ; le portage et la colonisation représentent en effet des termes controversés. Le portage est défini comme l'hébergement de la bactérie dans le microbiote intestinal sans symptômes d'ICD, alors que la colonisation fait partie du processus pathologique de l'ICD (Planche et Wilcox, 2015). Le portage asymptomatique est commun dans les établissements de santé et en communauté, et il peut avoir lieu par des souches toxigènes ou non toxigènes (Ziakas *et al.*, 2015; Riggs *et al.*, 2007). Les porteurs asymptomatiques pourraient contribuer à la dissémination des spores dans l'environnement et à d'autres patients (Clabots *et al.*, 1992).

2.5.2. Diarrhées et colites à *C. difficile*

L'ICD se présente le plus souvent sous la forme d'une diarrhée isolée modérée, sans altération de l'état général, sans glaire ni sang visible, quelques fois accompagnée par une fièvre modérée et des douleurs abdominales de type spasmodiques (Mylonakis *et al.*, 2001; Kelly *et*

al., 1994). Les symptômes apparaissent typiquement 48 à 72 heures après l'infection, mais parfois plusieurs semaines après. L'examen clinique est en général normal, de même que la colonoscopie lorsqu'elle est réalisée. Dans les formes simples d'ICD, la diarrhée disparaît généralement à l'arrêt de l'antibiotique responsable (**Barbut et Petit, 2001**). En cas de colite à *C. difficile*, les manifestations cliniques sont plus sévères que lors de diarrhées. Les formes simples de colites sont associées à des douleurs abdominales et des diarrhées plus importantes, avec une leucocytose et de la fièvre. La colonoscopie révèle une muqueuse inflammatoire et érythémateuse (**Barbut et al., 2004**). Le *C. difficile* est responsable de plus de 95 % des cas de colites pseudomembraneuses (CPM) dans 10 % des cas d'ICD. Les symptômes incluent des diarrhées abondantes, de la fièvre, des douleurs abdominales sévères et une déshydratation extracellulaire. Les pseudomembranes sont souvent visibles dans le côlon proximal et peuvent être difficiles à détacher de la muqueuse (**Kelly et al., 1994**).

2.5.3. Complications et récurrence des infections à *Clostridioides difficile*

La proportion des formes sévères des ICD est estimée à 10% de l'ensemble des cas (**Coignard et al., 2007**). Les CPMs (souches hypervirulentes) peuvent évoluer en colites fulminantes et provoquer des complications toxiques telles que la colite fulminante, le choc septique, le mégacôlon toxique (dilatation massive du colon) ou la perforation digestive (**Eckert et al., 2013**). La colite fulminante survient chez 3 à 8% des patients infectés par *C. difficile* et est associée à une défaillance multi-organique et un taux de mortalité élevé (**Olivas et al., 2010**). Ces complications nécessitent une prise en charge médico-chirurgicale immédiate pour éviter d'autres complications et la mort (**Vaishnavi, 2010**).

Les récurrences des ICD peuvent survenir en général entre 3 jours et 8 semaines après l'arrêt du traitement antibiotique du premier épisode de diarrhée à *C. difficile* (**Barbut et al., 2000**). Le taux de rechute associé à l'ICD est élevé avec des taux rapportés de 20% en moyenne. Les rechutes peuvent être multiples, ainsi le risque d'une seconde récurrence serait de 65% (**Fekety et al., 1997**). Une récurrence peut être due à la même souche de *C. difficile* responsable du premier épisode infectieux, à la germination de spores persistantes après un traitement antibiotique auquel elles sont résistantes, ou à l'acquisition d'une nouvelle souche toxigène de *C. difficile* (réinfection), suite au contact avec des surfaces contaminées ou avec des porteurs sains ou malades. Le taux de réinfection serait ainsi de 38 à 56% (**Barbut et al., 2000; Brar et Surawicz, 2000; Wilcox et al., 1998**).

2.6. Diagnostics des ICD

L'ICD est définie par un tableau clinique compatible avec l'infection, associé à la preuve microbiologique de la présence dans les selles d'une souche de *C. difficile* productrice de toxines, sans autre cause évidente de diarrhée, ou par la présence d'une CPM (**Bauer et al., 2009**). Il existe de nombreuses méthodes de diagnostic dont certaines détectent les toxines libres dans les selles.

2.6.1. Détection des toxines TcdA et TcdB par des techniques immunologiques

Ce test est considéré comme la méthode de référence de détection des toxines et de leur toxicité sur des cellules en culture. Cette méthode est assez longue (24 à 48 h) et «lourde». Elle est très spécifique mais peu sensible. En cas de positivité, elle signe la présence de la maladie (**Crobach et al., 2009**).

2.6.2. Détection de la glutamate déshydrogénase par des techniques immunologiques

Il s'agit d'un test immuno enzymatique permettant de mettre en évidence dans les selles cette enzyme caractéristique de *Clostridioides difficile*. Cette enzyme est produite aussi bien par les souches toxigènes que par les souches non toxigènes. En cas de positivité, ce test doit donc ensuite être couplé à la recherche de toxines pour s'assurer qu'il s'agit bien d'une souche pathogène (**Barbut et al., 2015**).

2.6.3. Techniques d'amplification des acides nucléiques du *Clostridioides Difficile*(TAAN)

Le test le plus couramment utilisé est la PCR en temps réel qui permet la détection qualitative d'ADN de *Clostridioides difficile*. Elle cible le plus souvent les gènes qui codent les toxines A et B ou le gène *tdcC* (répresseur de la production des toxines). La positivité d'un TAAN signifie la présence de *Clostridioides difficile* potentiellement toxigène (c'est-à-dire ayant la capacité de produire des toxines) (figure 7) mais ne donne pas d'information vis-à-vis de la production effective, *in vivo*, de toxines. Les TAANs peuvent donc être à l'origine d'un sur diagnostic (**Eckert et al., 2011**).

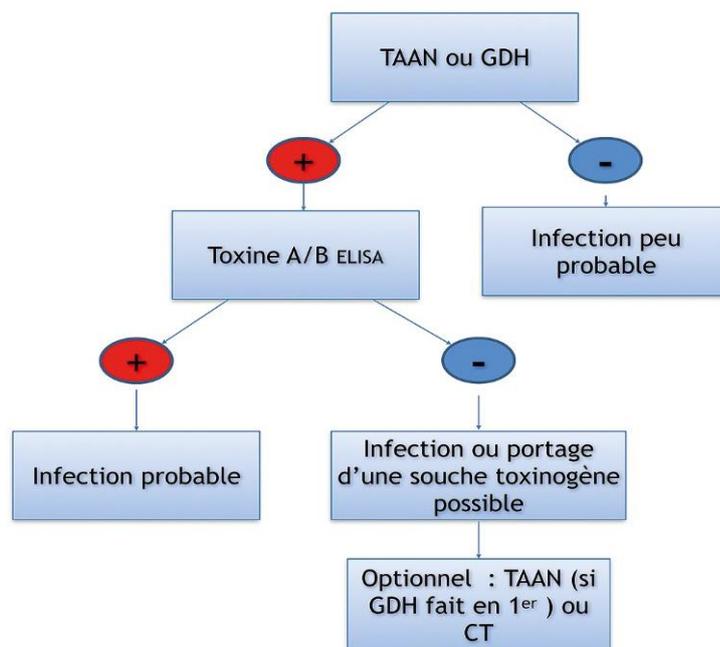


Figure 7: Algorithme diagnostique en deux étapes d'une infection à *Clostridioides difficile* (Seksik, 2019).

2.7. Traitement et prévention des ICD chez les patients Covid-19 positive

2.7.1. Antibiothérapie

L'utilisation responsable de l'antibiothérapie est une approche essentielle dans le traitement de l'infection à *Clostridium difficile* (ICD), bien que cela représente l'un des facteurs de risque de contracter cette infection. La plupart des sociétés savantes, notamment la société américaine des maladies infectieuses (McDonald *et al.*, 2018), recommandent désormais la vancomycine par voie orale en tant que traitement de première intention. La posologie dépend de l'évaluation clinique : pour les formes non sévères, une dose de 125 mg quatre fois par jour pendant 10 jours est recommandée, tandis que pour les cas de colite fulminante, une dose quotidienne de 2 g est généralement nécessaire.

Auparavant largement utilisé en première intention, le métronidazole oral à la dose de 500 mg quatre fois par jour pendant 10 jours est désormais relégué aux cas où la vancomycine ou la fidaxomicine sont contre-indiquées. Il peut également être administré par voie intraveineuse (500 mg/6 heures) lorsque l'administration par voie orale est difficile ou impossible en raison de vomissements ou d'une récente chirurgie abdominale ou d'un iléus. Il est recommandé en association avec la vancomycine pour les cas de colite fulminante. Le métronidazole peut également être administré par voie intraveineuse (Rokas *et al.*, 2015).

Toutefois, il peut entraîner des effets secondaires tels que des nausées, des vomissements, une altération du goût, une éruption cutanée.

2.7.2. La Transplantation de Microbiote Fécale ou TMF

La transplantation de microbiote fécal (TMF) (figure 8) est une méthode médicale qui consiste à administrer un filtrat de suspension de selles d'un donneur sain à un patient malade. Cette méthode a été décrite pour la première fois dans la médecine traditionnelle chinoise au IV^e siècle pour soigner des empoisonnements alimentaires et des diarrhées sévères (**Andre, 2015**). Bien que cette méthode soit tombée en désuétude avec l'avènement des antibiotiques, elle est redevenue une alternative de traitement efficace pour les infections récurrentes à *C. difficile* en raison de l'utilisation abusive des antibiotiques et de l'émergence de nouvelles souches bactériennes résistantes (**Walton et al., 2017; Galpérine et al., 2017; Barlett, 2017; Barbut et al., 2014**). Une étude aux Pays-Bas en 2013 a montré que la TMF avait un taux de guérison de plus de 90% sans récurrence à 10 semaines chez les patients atteints de colite pseudomembraneuse récurrente, comparé à seulement 30% avec la vancomycine seule (**Van Nood et al., 2013**). En conséquence, la TMF est recommandée en complément d'un traitement antibiotique pour les infections récurrentes à *C. difficile* qui ne répondent pas aux traitements antibiotiques usuels.

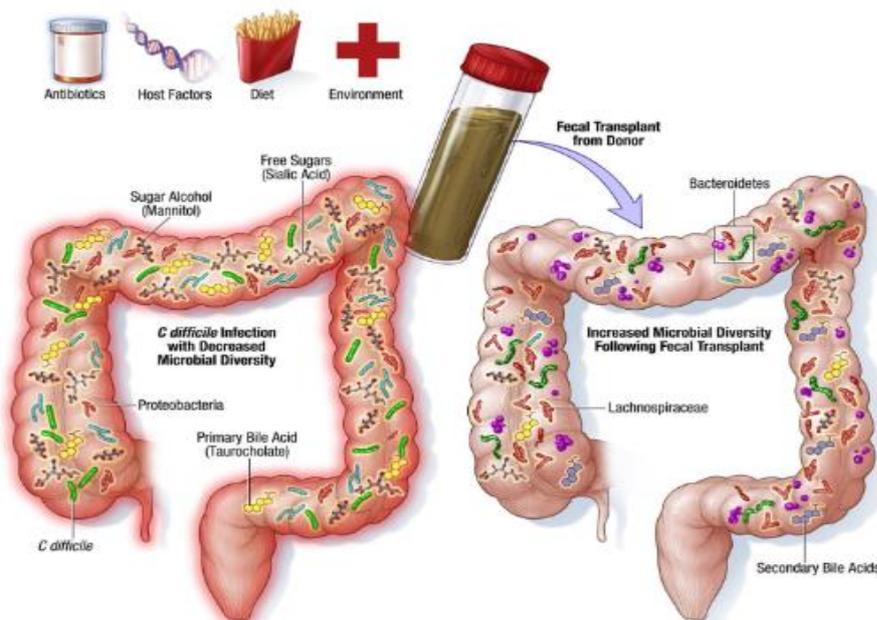


Figure 8 : Transplantation de la microbiote fécale (**Kelly et al., 2016**)

2.7.3. Les probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes bénéfiques pour la santé humaine, présents dans certains aliments, compléments alimentaires ou médicaments. Les effets probiotiques varient en fonction de la souche bactérienne et il est important de ne pas extrapoler les résultats d'une souche à une autre (**Marteau, 2011**). Des essais randomisés contrôlés ont été réalisés pour évaluer l'efficacité de ces souches, mais les méta-analyses doivent être interprétées avec prudence lorsque des probiotiques différents sont regroupés. Plusieurs ERC et méta-analyses ont montré l'efficacité de probiotiques (mais pas de tous) pour diminuer la survenue de perturbations digestives liées à l'antibiothérapie (**Hempel et al., 2012**), parfois pour diminuer les risques d'infections à *C. difficile* (**Johnson et al., 2012**).

2.7.4. Traitement chirurgical

En cas de perforation, de mégacôlon toxique, de péritonite avec défaillance organique ou d'échec du traitement médical, le traitement chirurgical de sauvetage consiste en une colectomie subtotala avec double stomie (iléostomie et sigmoïdostomie), indispensable pour éviter l'issue spontanée habituellement fatale d'une colite grave à *Clostridium difficile* (**Seltman, 2012**). Néanmoins, la mortalité peropératoire de cette chirurgie de sauvetage sur un terrain très débilité reste élevée, allant jusqu'à 50 % (**Halabi et al., 2013**). Certains auteurs ont rapporté l'intérêt d'une chirurgie conservatrice de type Malone ou iléostomie afin d'instiller la vancomycine en intra-colique (**Ferrada et al., 2017**). La place de cette procédure reste à définir (**Brown et al., 2014**).

2.8. Prévention des infections à *Clostridioides difficile*

Il est fréquent que la bactérie *C. difficile* soit contractée à l'hôpital. Par conséquent, la prévention de cette infection est un élément crucial de son traitement (**Tschudin-Sutter et al., 2018**). Les recommandations des experts en matière de prévention sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2: Prévention de l'acquisition de *C. difficile* (Seksik, 2019).

Action de prévention de l'acquisition de <i>Clostridium difficile</i>
<ul style="list-style-type: none">– Prescription raisonnée d'antibiotique– Réduction de prescription de certains antibiotiques (céphalosporines, clindamycine, macrolides, l'association amoxicilline + acide clavulanique, fluoroquinolones)– Réalisation rapide du diagnostic– Isolement géographique des patients infectés en chambre individuelle– Regroupement des patients infectés dans le même secteur (levée 48-72 h après la fin des symptômes)– Des précautions « contact » (ne s'appliquant qu'aux patients symptomatiques)– Renforcement du port de gants– Renforcement de l'hygiène des mains (seule l'action mécanique du lavage semble efficace pour éliminer la présence de la bactérie Sporulée sur les mains des soignants)– Désinfection des locaux et surfaces avec de l'eau de javel (hypochlorite de sodium à 0,5 % de chlore actif)

Chapitre II : LA COVID-19

1. Généralités sur la covid-19

1.1. Historique

Au cours du 21^{ème} siècle, trois types de coronavirus (CoV) ont été identifiés comme responsables de maladies respiratoires graves chez l'homme. Le premier était le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), qui est apparu en 2002-2003 en Chine suivi de syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), qui a été identifié en 2012 dans la péninsule arabique (Shi, 2021). Enfin, en décembre 2019, une nouvelle maladie à coronavirus est apparue, initialement identifiée chez des patients atteints de pneumopathies sévères inexplicables à Wuhan, en Chine. Cette maladie a été nommée Covid-19 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en février 2020, et est causée par le virus SARS-CoV-2, également connu sous le nom de nCoV-2019. La Covid-19 est la troisième menace sanitaire mondiale causée par un coronavirus en moins de vingt ans, après le SRAS-CoV-1 et le MERS-CoV (Wu *et al.*, 2020; Bonny *et al.*, 2020; Wong *et al.*, 2015). Le 11 mars 2020 a marqué un tournant dans l'histoire de la pandémie de Covid-19, avec la déclaration par l'OMS de son caractère pandémique (Spigaglia, 2020).

1.2. Définition

La Covid-19 est une maladie infectieuse respiratoire apparue en Chine en décembre 2019 et causée par le coronavirus SARS-CoV-2. Le nom Covid-19 a été donné par l'OMS en février 2020, avec "Co" pour "corona", "vi" pour "virus", "D" pour "disease" et 19 pour l'année de son apparition. Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb (Bonny *et al.*, 2020) qui code pour un vaste gène réplicase traduit en deux polyprotéines et seize protéines non structurales nécessaires à la réplication virale. Les protéines de structures du virus sont également codées, notamment les glycoprotéines membranaires Spike (S), Héماغglutinine-Estérase (HE), les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E), ainsi que la protéine de capsid (N) (Spigaglia, 2020).

Tableau 3: Classification des coronavirus humains (HCoV) (Goyal *et al.*, 2020)

Ordre	Nidovirales
Classe	Pisoniviricetes
Famille	Coronaviridae
Sous famille	Orthocoronavirus
Genre	- Alpha Corona virus - Beta corona virus (Strain SARS-CoV, Strain MERS-CoV, Strain SARS-COV-2) - Gamma corona virus - Delta corona virus

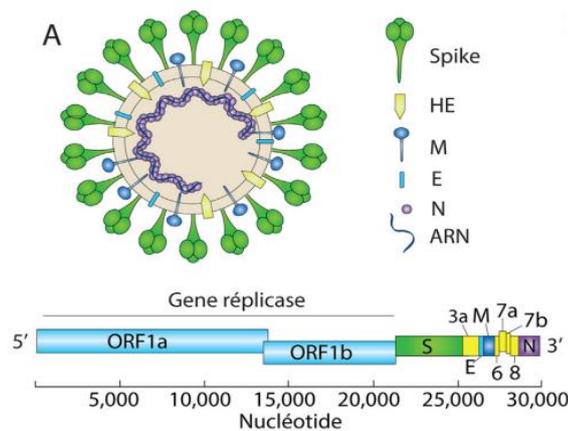


Figure 9: Forme schématique de Sars-Cov2(A) (Bonny *et al.*, 2020)

2. L'épidémiologie

Selon l'OMS (2023), la pandémie de Covid-19 a touché 474 millions de personnes dans le monde, avec un bilan de 7,5 millions de décès. En Algérie, le ministère de la Santé a confirmé 1,5 million de cas et déploré 8 500 décès liés au virus. Ces chiffres témoignent de l'impact considérable de la pandémie à l'échelle mondiale et nationale.

2.1. Contagiosité

Le taux de reproduction (R_0) est un indice déterminant le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen des personnes auxquelles un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée. Un R_0 supérieur à 1 signifie que la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Le confinement réduit cet index. Le risque d'être contagieux est plus important au début des signes cliniques et peut aller jusqu'à trois semaines (Chenetal., 2020; Lescure *et al.*, 2020).

2.2. Réservoir

Le génome du SARS-CoV-2 a une similitude élevée avec celui d'un coronavirus de chauve-souris (RaTG13) détecté en 2013 dans la province du Yunnan en Chine (Zhou *et al.*, 2020). Cependant, des études ont montré que d'autres coronavirus de chauve-souris et de pangolins présentent également des similitudes avec le SARS-CoV-2 (Delaune *et al.*, 2021 ; Shi, 2021). Les premiers cas de COVID-19 étaient liés à un marché de fruits de mer à Wuhan, en Chine, mais les enquêtes n'ont pas trouvé de preuves de la présence du virus sur les animaux vendus sur le marché. Cependant, des échantillons prélevés dans l'environnement du marché ont révélé la persistance de l'ARN du virus pendant deux mois. La source directe et le moment

de transmission du virus dans le marché restent inconnus (Wacharapluesadee *et al.*, 2021; Shi, 2021).

SRAS, MERS et COVID-19

SARS/SARS-CoV : 2002.12-2003.7, 29 pays,

8096 cas avec 774 décès, ~10% de mortalité

MERS/MERS-CoV: 2012-2019.11, Pays du Moyen-Orient, 27 pays,

2494 cas, 858 décès, 34.4% de mortalité

CoVID-19/SARS-CoV-2: > 122 millions de cas et >2 millions de décès

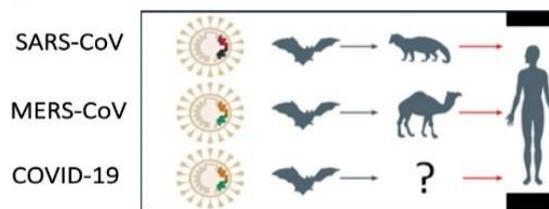


Figure 10: Nombre de cas et de décès, les réservoirs et les hôtes intermédiaires de SRAS, au MERS et à la COVID-19 (Shi, 2021)

3. Transmission

Le virus de la Covid-19 se transmet principalement par l'émission de gouttelettes respiratoires (figure 11), pouvant infecter une personne par contact direct avec une muqueuse ou indirectement avec une surface infectée (Bonny *et al.*, 2020; Lescure, 2020; Van Doremalen *et al.*, 2020). Le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes et a été détecté dans les selles et le sang des patients infectés. Bien qu'il y ait eu des cas postnataux, la transmission verticale n'a pas été prouvée (Gupta *et al.*, 2020; Stower, 2020; Wong *et al.*, 2015; Qiao, 2020).

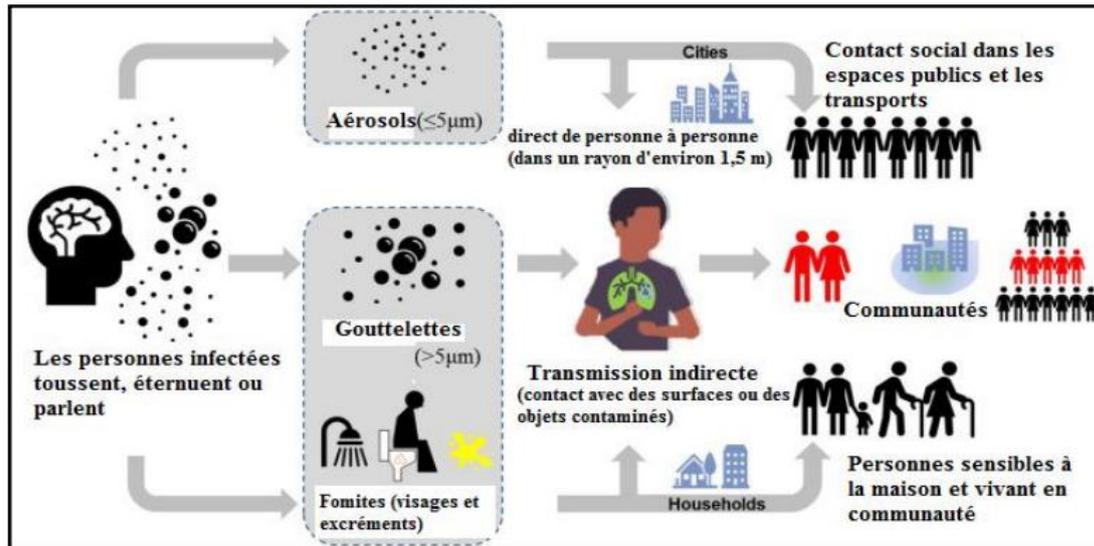


Figure 11 : Transmission direct et indirecte de Sars-Cov25 (Hu *et al.*, 2021)

3.1. Période d'incubation

La période qui s'écoule entre le contact potentiel avec une personne suspecte ou confirmée comme étant atteinte de la Covid-19 et l'apparition des symptômes est un facteur crucial dans la détermination de la durée de l'isolement visant à limiter la propagation de l'infection. Elle est entre deux à quatorze jours, médiane quinze jours (Backer *et al.*, 2020).

3.2. Cycle de vie

3.2.1. Pénétration du virus

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine pour rentrer dans la cellule hôte (Zhou *et al.*, 2020). Après avoir été soigneusement étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison entre la sous-unité S1 et ACE2 entraîne une modification de la conformation de la protéine S. Cette modification expose la sous-unité S2, permettant ainsi l'endocytose et la fusion membranaire (Wit *et al.*, 2016). Cette fusion nécessite l'activation de protéine S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembranaire protéase à serine 2). Dans le cas du SARS-CoV2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (Bonny *et al.*, 2020).

De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro (**Wang *et al.*, 2020**).

3.2.2. Cycle de réplication

Différentes indispensables pour le cycle viral, incluant notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendante. Ces protéines se réunissent pour former un complexe important de transcription et de réplication qui est nécessaire pour permettre la multiplication du virus et sa propagation dans l'organisme hôte (**DeWilde *et al.*, 2018; De Wit *et al.*, 2016**).

Le processus décrit a deux fonctions principales : premièrement, il permet la régénération de l'ARN viral, et deuxièmement, grâce à la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, il permet la synthèse de protéines nécessaires à la structure des nouveaux virions. Finalement, les brins d'ARN produits sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside. L'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (**De Wit *et al.*, 2016**).

La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication. Nous proposons ici un bref tour d'horizon des principales stratégies antivirales proposées aujourd'hui comme traitement potentiel de la Covid-19 (**Bonny *et al.*, 2020**).

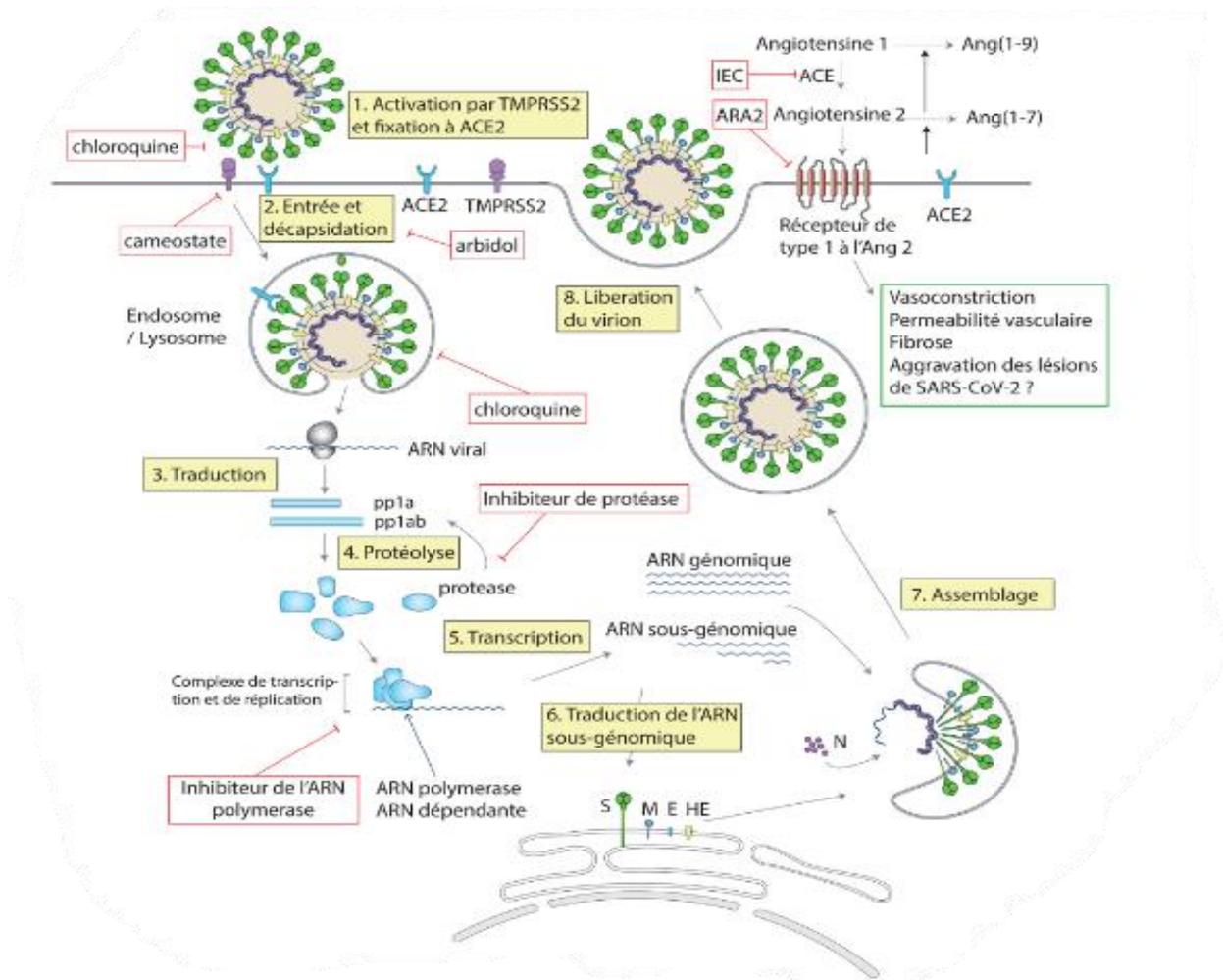


Figure 12: Pénétration de Sars-Cov2 dans la cellule hôte (Bonny *et al.*, 2020).

Le virus SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules du poumon, principalement les pneumocytes de type 2, en se fixant sur le récepteur ACE2 et en étant activé par la protéase TMPRSS2. Le virus est ensuite endocyté et la nucléocapside est libérée dans le cytosol, où le gène réplicase est traduit en polyprotéines. Ces polyprotéines sont ensuite clivées pour former un complexe de transcription et de réplication, permettant la reproduction de l'ARN viral et la formation de nouvelles particules virales. Cette entrée virale pourrait aggraver les lésions pulmonaires en diminuant l'expression membranaire de ACE2 et en activant le système rénine-angiotensine-aldostérone (Bonny *et al.*, 2020).

4. Les Formes cliniques

Les symptômes causés par la Covid-19 peuvent varier depuis des formes légères ou sans symptômes jusqu'à des formes graves qui affectent la respiration et nécessitent l'utilisation d'une ventilation mécanique. Dans les cas les plus graves, les patients doivent être pris en charge dans des services de réanimation, et peuvent présenter des complications telles que des atteintes multiples d'organes, un choc septique et une défaillance viscérale (**Wang et al., 2020**).

4.1. Infection asymptomatique

Des infections asymptomatiques ont été décrites à la fois parmi les premiers cas à Wuhan, mais également par la suite au sein d'autres cohortes. La proportion exacte de personnes infectées par le SARS-CoV-2 qui demeurent asymptomatiques est encore mal définie (**Diana et al., 2020**).

4.2. Infection symptomatique

La forme légère à modérée de la Covid-19 se caractérise par des symptômes similaires à ceux d'une infection virale des voies respiratoires supérieures. Les symptômes les plus courants de la Covid-19 comprennent une fièvre (83-99%), une toux (59-82%), une fatigue (44-70%), une perte d'appétit (40-84%), des difficultés respiratoires (31-40%) et des douleurs musculaires (11-35%). Des symptômes non spécifiques tels que des maux de gorge, une congestion nasale, des maux de tête, des diarrhées, des nausées et des vomissements ont également été signalés (**Huang et al., 2019**). L'anosmie (perte de l'odorat) ou l'agueusie (perte de goût), qui précède l'apparition des symptômes respiratoires, a également été décrite (**Giacomelli et al., 2020; Spinato et al., 2020; Tong et al., 2020**).

4.3. Infection sévère et état critique

La fièvre est souvent associée à une forte détresse respiratoire, une respiration rapide et un faible taux d'oxygène dans le sang chez les patients atteints de Covid-19. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë, une complication majeure, survient chez environ 20% des patients atteints de forme grave de la maladie et peut nécessiter une assistance respiratoire. Dans 12,3% des cas, une ventilation mécanique est nécessaire (**Guan et al., 2020**).

➤ Facteurs de risques de COVID-19 sévère : Les facteurs de risque de COVID-19 sévère sont actuellement :

- Un âge supérieur à 60 ans
- Les maladies chroniques sous-jacentes, (**Alqahtani et al., 2020**).

- Le tabagisme est également reconnu comme un facteur de risque de développer une Covid-19 sévère.
- Le manque d'activité physique est lié à un risque plus élevé de développer une forme grave de COVID-19. Les personnes sédentaires qui contractent la COVID-19 sont statistiquement plus susceptibles d'être hospitalisées (OR 2,26) et de décéder (OR 2,49) que celles qui pratiquent régulièrement une activité physique conformément aux recommandations des organismes de santé publique (**Sallis et al., 2021**).

5. Examen biologique

Poser rapidement le diagnostic de COVID-19 avec le plus d'exactitude possible est la pierre angulaire du contrôle de la pandémie. Les tests diagnostiques utilisés pour confirmer la COVID sont la réaction de transcription inverse suivie d'une réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel (RT-qPCR) et le test de détection des anticorps sériques (ELISA et test de flux latéral)(**Gala et al., 2019**).

5.1. Test précoce

La RT-qPCR La détection du génome viral (ARN) dans les voies aériennes supérieures (nasopharynx) est l'un des piliers du diagnostic de l'infection provoquée par SARS-CoV-2. Ce test cible les gènes E et RdRp du SARS-CoV-2. Elle permet de quantifier la charge virale dans un échantillon et de mesurer l'évolution au cours du temps(**Liu et al., 2020**).

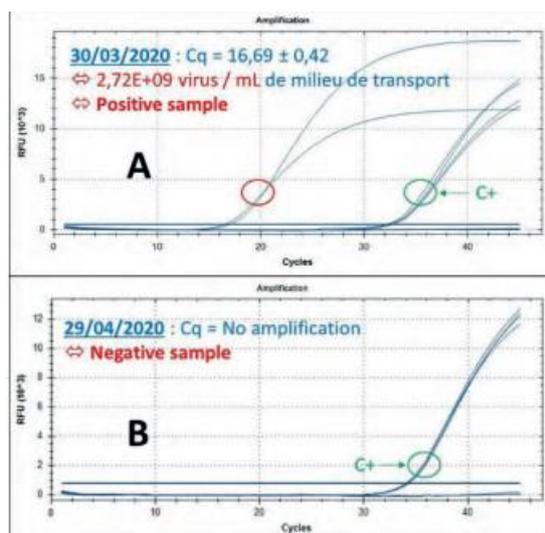


Figure 13: Résultat RT-qPCR sur le gène E du SARS-CoV-2

A, test positif (Ct = 20) ; B, test négatif (absence de fluorescence) (**Gala et al., 2021**).

5.2. Test rapide

Les tests rapides immunochromatographiques sur bandelette de nitrocellulose (aussi appelés communément « lateral flow assay » ou « lfa ») sont des tests de diagnostics rapides qui peuvent fournir un résultat en quelques minutes (<15 minutes). Ces tests impliquent une réaction chimique, enzymatique ou immunologique qui provoque une coloration spécifique, permettant une interprétation immédiate des résultats (Pérez-López et Mir, 2021; Krüttgen et al., 2020).

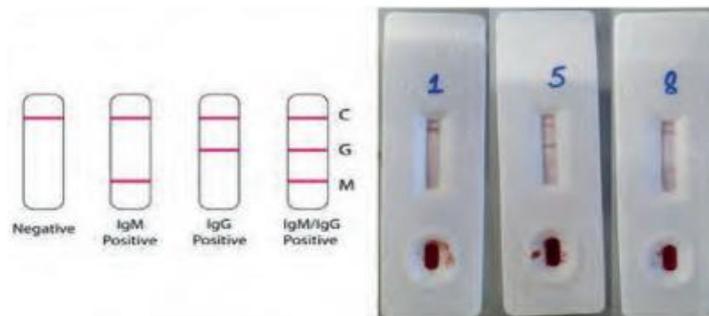


Figure 14: Test Immunochromatographique COVID-19 sur bandelette de nitrocellulose CMTA/UC Louvain et Zentech.

(1) Test négatif ; (5) Présence d'IgG ++ et d'IgM + ; (8) IgM ++ (Gala et al., 2020).

5.3. Test immunologiques ou sérologiques : ELISA

ELISA est un ancien test biochimique généralisé, présent dans la plupart des laboratoires cliniques, développé par Engvall et Perlmann en 1971 (Engvall et Perlmann, 1972). C'est une technique immuno-enzymatique qui permet de détecter une réaction antigène-anticorps en produisant une réaction colorée à l'aide d'une enzyme fixée à l'anticorps. Elle est utilisée pour détecter la présence d'anticorps humains spécifiques du virus SARS-CoV-2. La concentration d'anticorps détectée est proportionnelle à l'intensité de la coloration produite (Schoy et al., 2020).



Figure 15 : Test d'Elisa (Pérez-López et Mir, 2021)

6. Prophylaxie

La prophylaxie pour la COVID-19 se réfère aux mesures préventives que l'on peut prendre pour réduire le risque de contracter et de propager la maladie.

D'après la recommandation de l'OMS(2020), voici quelques mesures de base qu'on peut prendre pour nous protéger et protéger les autres contre la Covid-19 :

- Vaccination : La vaccination est le moyen le plus efficace de prévenir la Covid-19. Il est recommandé de se faire vacciner dès que possible et de recevoir toutes les doses recommandées pour une protection optimale.
- Distanciation physique : Éviter les contacts étroits avec les personnes malades et maintenir une distance physique d'au moins 1 mètre avec les autres personnes.
- Lavage des mains : Se laver les mains régulièrement avec du savon ou utiliser un désinfectant pour les mains à base d'alcool si l'eau et le savon ne sont pas disponibles.
- Porter un masque
- Ventilation : S'assurer que les espaces clos sont bien ventilés, en ouvrant les fenêtres ou en utilisant des systèmes de ventilation adéquats.
- Éviter les foules : Éviter les grands rassemblements et les endroits bondés où la distanciation physique est difficile à maintenir.
- Éviter de toucher son visage
- Surveillance des symptômes : Surveiller les symptômes de la COVID-19 et rester chez soi si on présente des symptômes ou si on a été en contact avec une personne malade.

Ces mesures ne garantissent pas une protection totale contre la COVID-19, mais elles peuvent aider à réduire le risque de contracter et de propager la maladie(Levin *et al.*, 2023).

7. Co-infections microbiennes 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. 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).

La co-infection bactérienne associée à la pneumonie virale est connue pour être la principale cause du décès. 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**).

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

Plusieurs bactéries responsables de la co-infection ont été identifiées chez les patients atteints de la Covid-19, *C. difficile* est l'agent pathogène le plus fréquent parmi les infections nosocomiales et son incidence a augmenté au cours des dernières années (**Spigaglia, 2022**).

7.1. Les co-infections à *Clostridioides difficile*

Les patients atteints du SRAS-CoV-2 et ceux ayant survécu au Covid-19 peuvent être plus fragiles et plus exposés aux infections à *Clostridioides difficile* (ICD), l'utilisation excessive d'antibiotiques peut sélectionner des souches résistantes de *C. difficile* dans les hôpitaux et peut augmenter le risque d'infection à *Clostridioides difficile* (CDI). La co-infection par ces deux pathologies peut entraîner un risque élevé de complications (**Amarsy et al., 2023; Baccolini et al., 2021; Grau et al., 2021**).

Pendant la pandémie de Covid-19, la nature multifactorielle du CDI est apparue plus clairement qu'auparavant, des mesures de prévention doivent être appliquées afin de réduire les risques de co-infection à *Clostridioides difficile* (**Spigaglia, 2022**)

Partie II : Expérimentale

***Chapitre I: Méthodologie (enquête
épidémiologique rétrospective)***

1. Type d'étude

Notre travail expérimental a été réalisé au niveau de service de médecine interne de l'EPH Remchi. Nous avons mené une enquête épidémiologique rétrospective de type Cas-Témoins de 27 patients, dont 15 ont été diagnostiqués avec une co-infection Covid-19/*Clostridioides difficile* (cas), et 12 patients atteints exclusivement de la Covid-19 (témoins).

2. Présentation de la zone d'étude

L'EPH de Remchi est un établissement public hospitalier situé dans la Wilaya de Tlemcen, en Algérie. Avec une superficie de 31 919.57 m², il joue un rôle crucial dans la région en proposant une large gamme de services de santé à la population locale. En tant qu'entité administrative publique, il bénéficie de la personnalité morale et de l'autonomie financière. (<http://www.eph-remchi.dz/index.php/recrutements>)



Figure 16 : Carte d'Algérie avec emplacement en rouge la wilaya de Tlemcen (PATW, 2011)



Figure 17 : Situation géographique de la commune de Remchi (ANDI, 2014)

L'EPH Remchi tente à être un hôpital leader et d'atteindre l'objectif principal visé par le MSPRH (Ministère de la Santé Publique et de Réforme Hospitalière) qui est la satisfaction des malades avec une qualité de soins très optimale, l'atteinte de cet objectif nécessite la mise en place d'un projet d'établissement quinquennale pour se lancer dans une démarche managériale très efficace dans les domaines :

- Soins et démarche qualité
- Biomédical
- Système d'information
- Politique des RH et stratégie social (<http://www.eph-remchi.dz/index.php/recrutements>)

3. Organisation des services

- Service de chirurgie générale : 22 lits (Hommes et femmes)
 - Service de gynéco-obstétricale : 44 lits (Gynéco et obstétrique)
 - Service de médecine interne, oncologie, maladies infectieuses : 26 lits
 - Service de pédiatrie : 22 lits (pédiatrie et néonatalogie)
 - Service d'urgence médico-chirurgicale : 06 lits (Urgences médicale et chirurgicale)
- (<http://www.eph-remchi.dz/index.php/recrutements>)

4. Critères d'inclusion et d'exclusion de population à étudier

Nous avons établi des critères d'inclusion pour les patients atteints de Covid-19 et d'infection à *Clostridioides difficile*, ainsi que pour les témoins atteints uniquement de Covid-19. Les critères d'exclusion peuvent inclure les patients qui ont reçu un traitement pour une infection à *C. difficile* avant la Covid-19, ou les patients qui ont été diagnostiqués avec d'autres infections bactériennes.

5. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyenne \pm écart type, et les différences de base entre les groupes ont été analysées à l'aide du test t à deux échantillons. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de proportions, et une analyse de régression logistique, a été effectuée pour prendre en compte les variables de prédiction. Les analyses de régression logistique ont inclus plusieurs comparaisons. En outre, l'analyse en composantes principales (ACP) a été utilisée pour calculer les rapports de risque. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Mini Tab avec un niveau de signification statistique fixé $\leq 0,05$.

Chapitre II : Résultats et interprétations

1. Test de confirmation de la covid-19

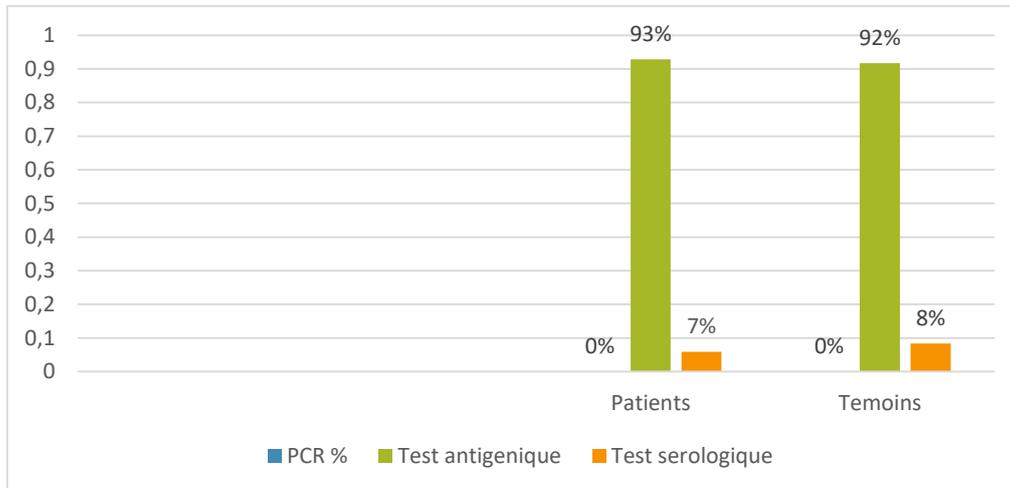


Figure 16: Représentation graphique sur le test de confirmation de la covid-19

D'après les résultats obtenus, nous avons remarqué que, la confirmation de la présence de Covid-19 par le test antigénique est très élevée, à 93%, tandis que le test sérologique ne confirme la Covid-19 que chez seulement 7% de patients. En comparaison, avec les témoins, le test antigénique confirme la Covid-19 chez 92% des sujets, tandis que le test sérologique est positif chez 8% des sujets. Ces résultats suggèrent que la majorité des patients diagnostiqués avec la Covid-19 ont été confirmés par le test antigénique, ainsi que le test antigénique est plus fiable pour diagnostiquer la Covid-19 que le test sérologique.

2. Nombre total des cas (patient et témoins) selon le sexe

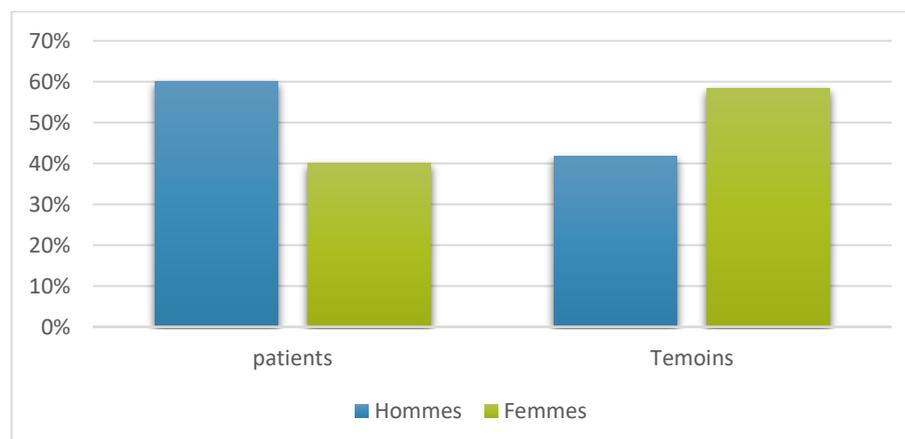


Figure 17: Représentation graphique du nombre total des cas selon le sexe

Nous pouvons constater que 60% des patients sont des hommes et 40% sont des femmes. Cela signifie que sur l'ensemble des patients (cas), il y a une dominance des hommes. Cependant chez les témoins, 42% sont des hommes et 58% sont des femmes. Cela indique que chez les témoins, il y a une dominance de femmes.

3. Nombre total des cas (patient et témoins) selon l'âge

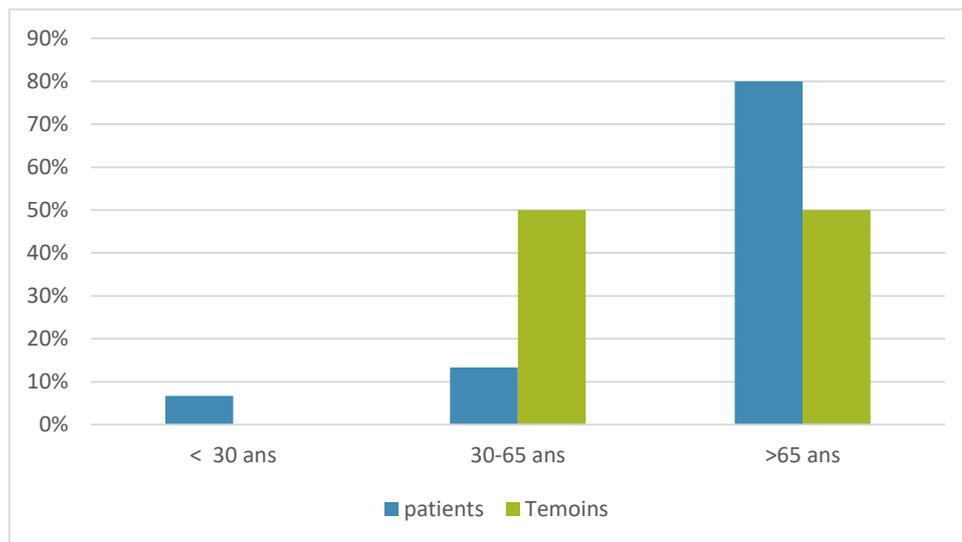


Figure 18: Représentation graphique du nombre total des cas selon l'âge

Selon les résultats de notre présente étude, un faible pourcentage de patients (7%) ont un âge inférieur à 30 ans, tandis que 13% ont un âge compris entre 30 et 65 ans, et la grande majorité des patients (80%) ont plus de 65 ans. En comparaison, avec les témoins, 50% ont un âge compris entre 30 et 65 ans, et 50% ont plus de 65 ans.

4. Notion d'hospitalisation chez les patients atteints de la Covid-19

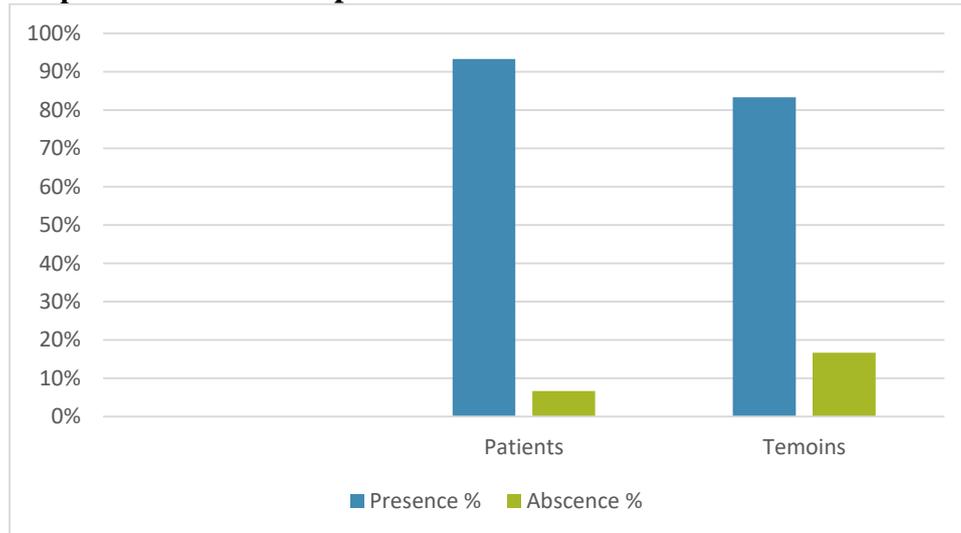


Figure 19: Représentation graphique sur l'hospitalisation chez les patients atteints Covid-19.

D'après les résultats que nous avons enregistrés sur l'hospitalisation, la grande majorité des patients (93%) ont été hospitalisés. Cependant pour les témoins, 83% ont été hospitalisés. Ces résultats suggèrent que l'hospitalisation est beaucoup plus fréquente chez les patients covid-19 que chez les témoins.

5. La prise des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)

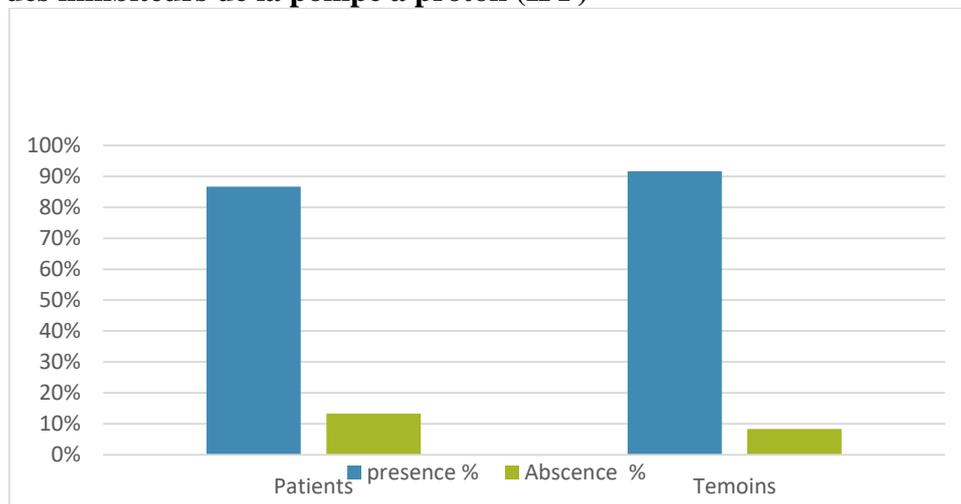


Figure 20: Représentation graphique sur la prise des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)

Pour la prise d'IPP, 87% des patients ont consommé ce médicament. En revanche, chez les témoins, 92% ont pris l'IPP. Ces résultats suggèrent une différence légère entre les deux

groupes en termes de taux de consommation d'IPP. Cependant, d'autres analyses statistiques peuvent être nécessaires pour confirmer ou infirmer ces observations.

6. Prise des antibiotiques

6.1. Ciprofloxacine (Cipro)

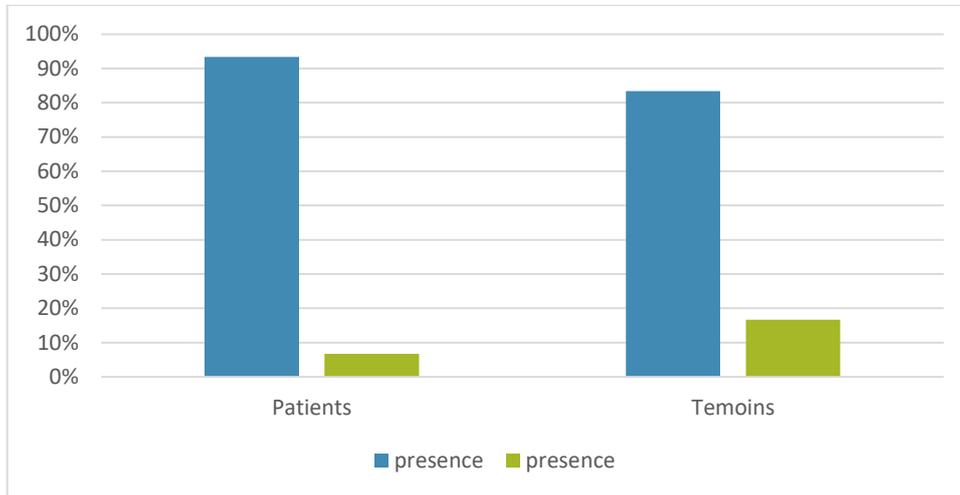


Figure 21: Représentation graphique sur la prise des antibiotiques (Ciprofloxacine)

Les résultats obtenus sur la prise de Ciprofloxacine montrent que 93% des patients l'ont pris. Cependant pour les témoins, 83% ont utilisé le Ciprofloxacine.

6.2. Céphalosporine de 3ème génération (C3G)

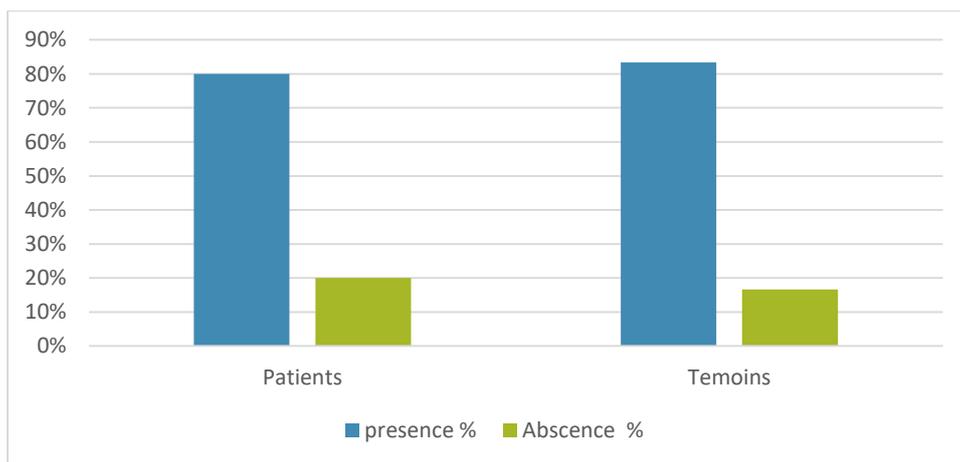


Figure 24 : Représentation graphique sur la prise des antibiotiques (Céphalosporine de 3ème génération)

Le graphique montre que 80% ont pris les Céphalosporine de 3ème génération. Cependant chez les témoins, 83% ont utilisé cet antibiotique (C3G).

7. Maladies chroniques chez les patients atteints *Clostridioides difficile* et la covid-19

7.1. Cancer

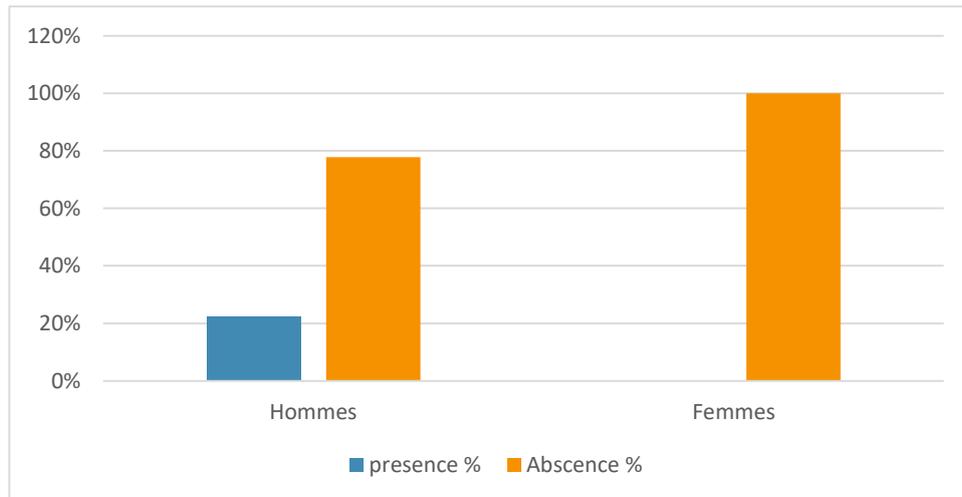


Figure 22: Représentation graphique sur le cancer chez les patients atteints *Clostridioides difficile* / Covid-19

Pour les hommes 22% sont cancéreux. Tandis que chez les femmes 100% non cancéreuses.

7.2. Cardiopathie

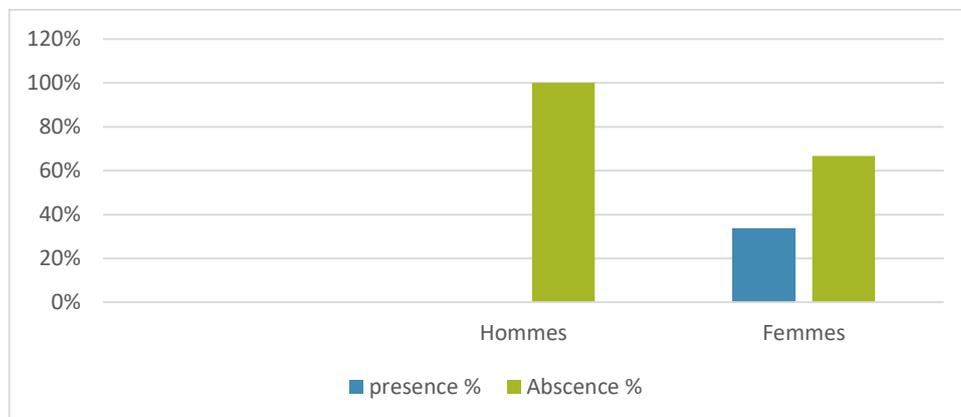


Figure 23: Représentation graphique sur la cardiopathie chez les patients atteints *Clostridioides difficile* / Covid-19

Tous les hommes inclus dans cette étude sont sans antécédents de cardiopathie. Cependant les résultats obtenus dans cette étude montrent que 33% de femmes présentent une cardiopathie.

7.3. Diabète du type II

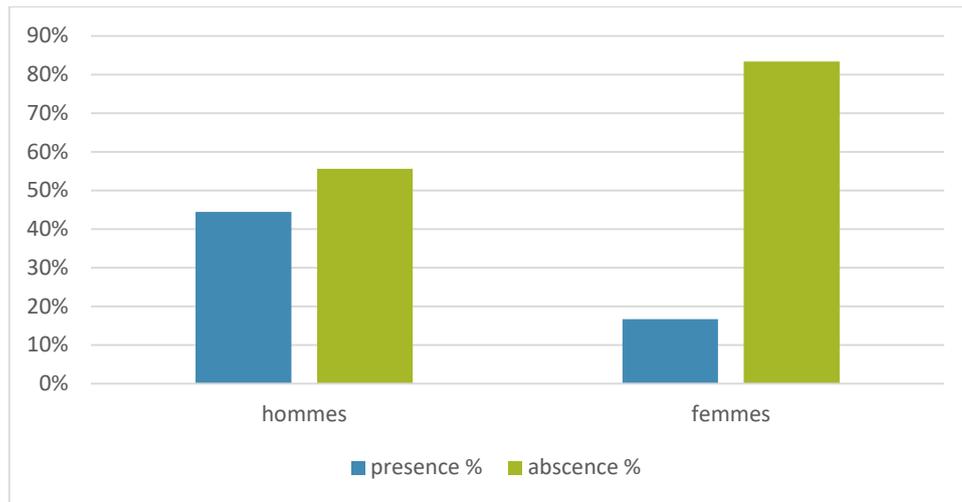


Figure 24: Représentation graphique sur un diabète du type II chez les patients atteints *Clostridioides difficile* / Covid-19

Pour le diabète du type II, 44% des hommes sont diabétiques. Tandis que, 17% de femmes ont le diabète du type II.

7.4. Hypertension artérielle (HTA)

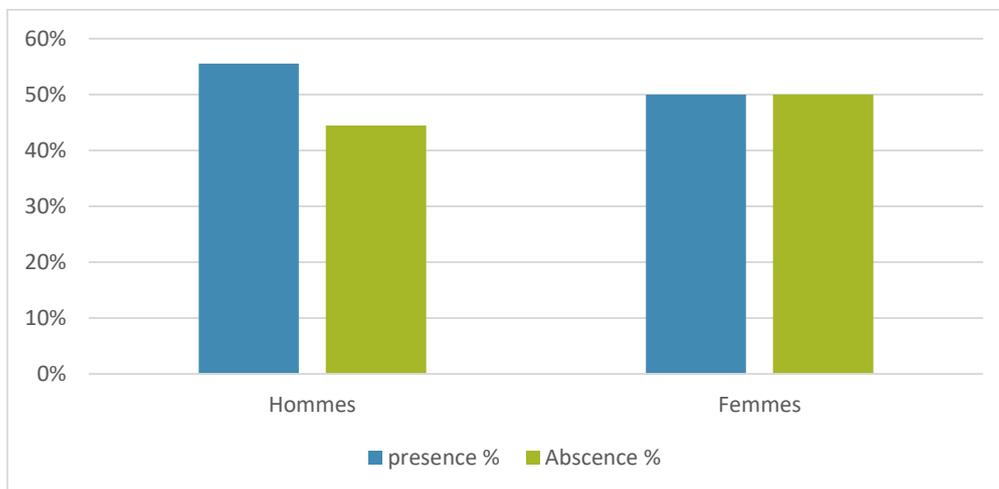


Figure 25: Représentation graphique sur l'hypertension artérielle (HTA) chez les patients atteints *Clostridioides difficile* / Covid-19

Le graphique montre le taux de l'hypertension artérielle (HTA) chez les patients atteints *Clostridioides difficile* /Covid, 19, 56% des hommes sont hypertendus. Cependant 50% de femmes ont une hypertension artérielle.

7.5. Pathologie respiratoire

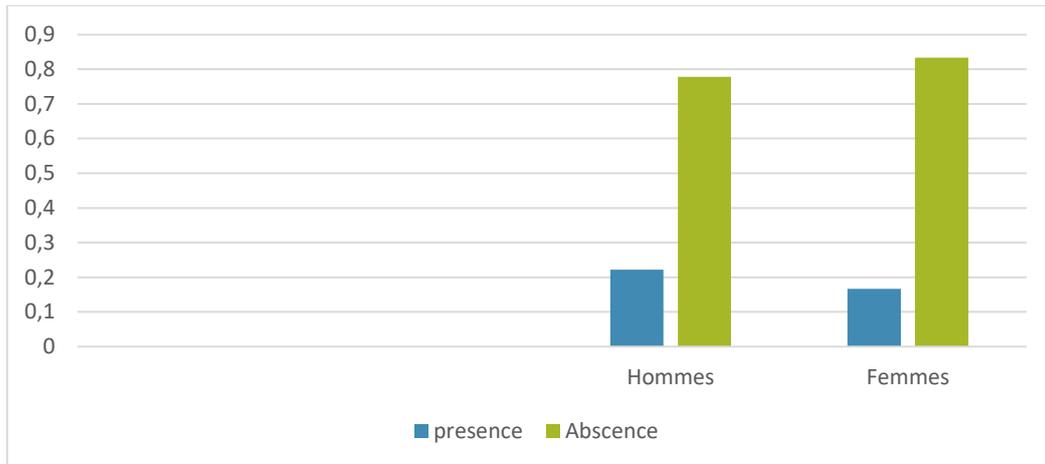


Figure 26: Représentation graphique sur la pathologie respiratoire chez les patients atteints *Clostridioides difficile* /Covid-19

Pour la pathologie respiratoire, 22% des hommes sont atteints cette pathologie et 78% sont sains. Tandis que chez les femmes 16% ont la pathologie respiratoire

8. Forme de Covid-19

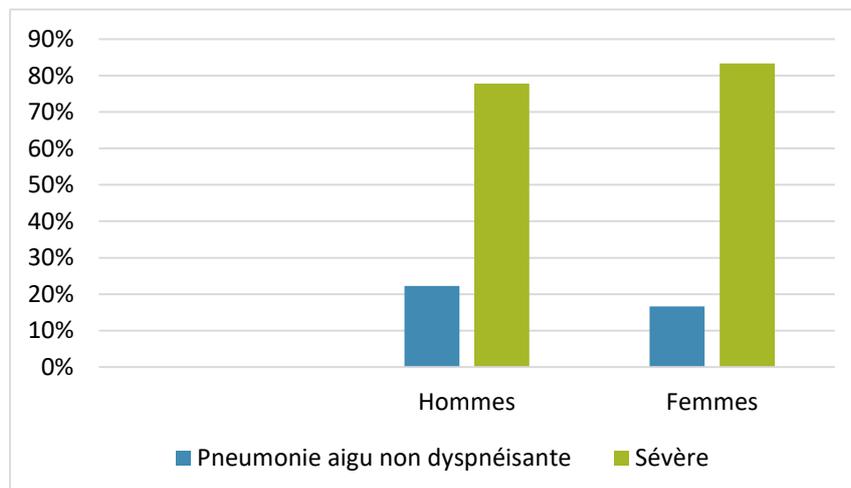


Figure 27: Représentation graphique sur la forme de Covid-19

Les résultats obtenus montrent que 22% des hommes présentent une pneumonie aiguë non dyspnéisante et 78% de forme sévère. Alors que 17% des femmes présentent une pneumonie aiguë non dyspnéisante et 83% dont la forme est sévère.

9. Les infections à *Clostridioides difficile* chez les patients atteints Covid-19

9.1. La forme de l'IDC

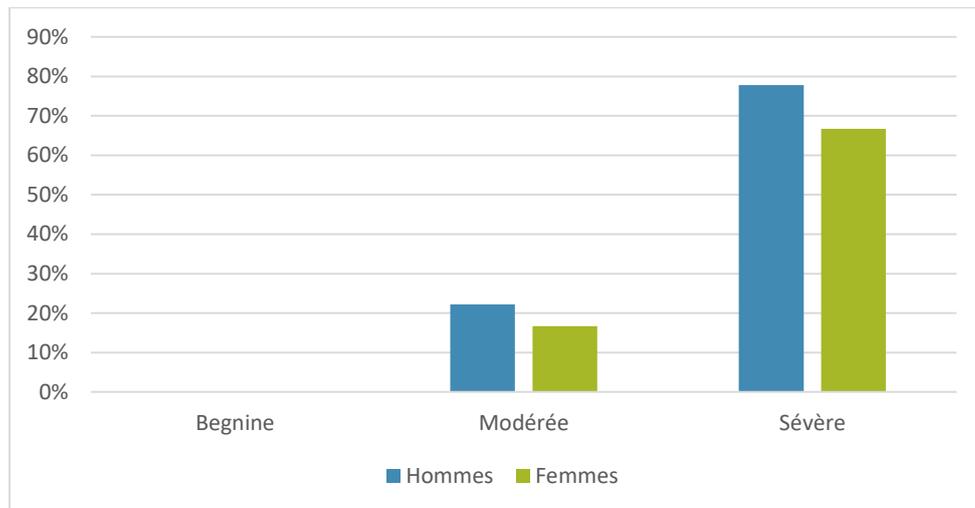


Figure 28: Représentation graphique sur la forme de l'infection à *Clostridioides difficile* chez les patients atteints la Covid-19

Les résultats de notre étude montrent que la forme de l'ICD varie significativement entre les hommes et les femmes. En effet, parmi les hommes, 22% présentent une forme modérée de l'ICD tandis que 78% présentent une forme sévère. En revanche, chez les femmes, 33% ont une forme modérée d'ICD et 67% ont une forme sévère. Ces résultats soulignent l'importance d'une évaluation précise de la forme de l'ICD chez les patients,

9.2. Evolution de l'IDC

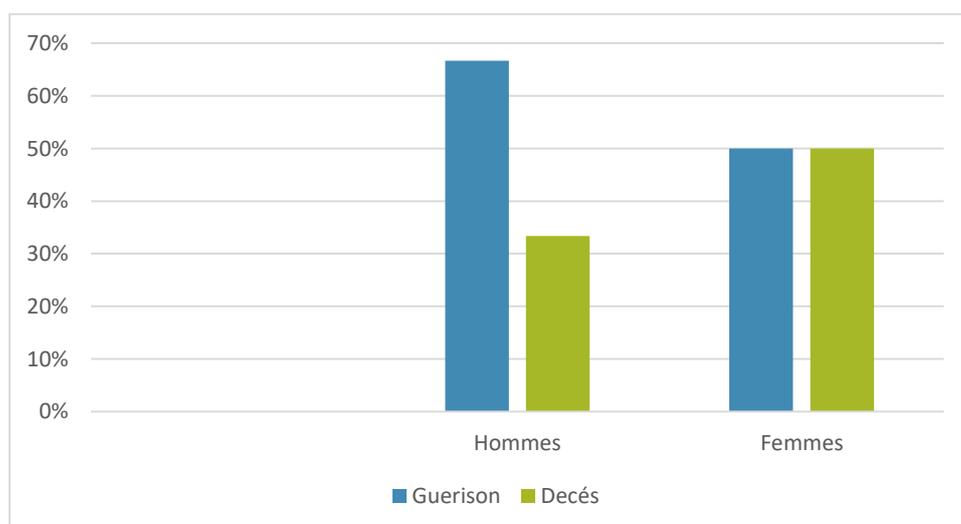


Figure 29: Représentation graphique sur l'évolution de l'infection à *Clostridioides difficile* chez les patients atteints la Covid-19

Les résultats obtenus dans notre étude sur l'évolution de l'ICD chez les hommes et les femmes montrent que 67% des hommes ont guéri de la maladie, tandis que 33% sont malheureusement décédés. En revanche, chez les femmes, on observe un taux de guérison et de décès équivalents, avec 50% des femmes guéries et 50% décédées. Ces résultats soulignent l'importance d'une prise en charge rapide et efficace de l'ICD.

9.3. Complication de l'IDC

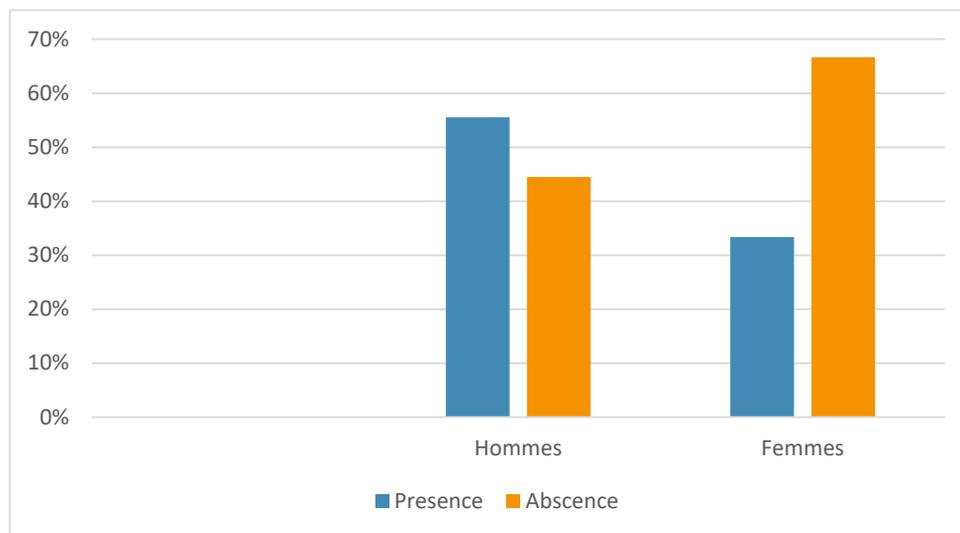


Figure 30: Représentation graphique sur la complication de l'infection à *Clostridioides difficile* chez les patients atteints la Covid-19

Notre étude a permis d'évaluer les complications associées à l'ICD chez les hommes et les femmes. Les résultats montrent que 56% des hommes ont présenté des complications. Cependant, chez les femmes, on observe un taux de complications inférieur, 33% de femmes ayant présenté des complications. Ces résultats soulignent l'importance d'une surveillance étroite des patients atteints d'ICD, en particulier chez les hommes qui semblent être plus à risque de complications.

9.4. La récurrence de l'ICD

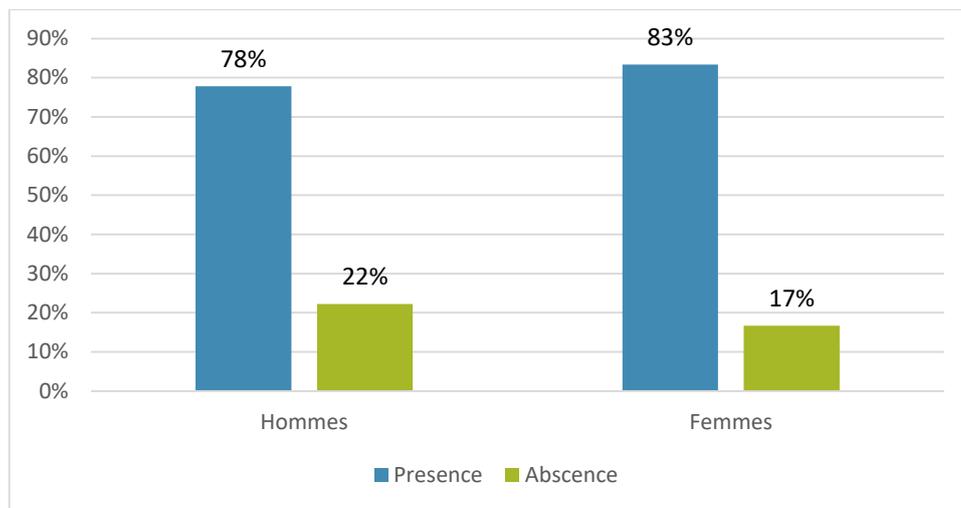


Figure 31: Représentation graphique sur les cas récidives de l'infection à *Clostridioides difficile* chez les patients atteints la Covid-19

Les résultats montrent que chez les hommes, 78% ont présenté une récurrence de la maladie. Par contre, chez les femmes, le taux de cas récurrence est plus élevé, avec 83%. Ces résultats soulignent l'importance de la recherche d'autres traitements comme une alternative intéressante pour prévenir les récurrences de l'infection à *Clostridioides difficile* chez les patients.

10. Distribution des paramètres biologiques

Tableau 4 :descriptif des moyennes et ecartypes

Paramètre	Patients	Témoins	P value
Créatinine	9,92±7,08	12,99±3,02	0,17
Urée	0,655 ± 0,51	0,64 ± 0,21	0,93
CRP	20,3±14,5	93,3±19,6	0,0001
GB	18,5±10,4	13,25±2,75	0,1
LYM%	11,2±7,9	7,9±4,03	0,2
MON%	3,9±3,05	13,7±16,1	0,028
GR	18,8±24,5	4,63±0,41	0,057
HGB	10,85±3,1	31,4±27,7	0,008
HCT	32,45±7,48	43,65 ± 1,47	0,0001
VGM	81,3±16	41,5±27,6	0,0001
TCMH	32,4±11,2	29,52±0,76	0,38
CCMH	32,83±3,37	32,06±1,07	0,45
PLT	196±125	5105±920,2	0,04
Prise d'IPP	0,867± 0,352	0,917 ± 0,289	0,69
C3G	0,80 ±0,41	0,833±0,389	0,83

Nos résultats montrent qu'il y a des différences statistiquement significatives entre les moyennes des paramètres sanguins notamment des patients et celles des témoins. Les patients ont des moyennes beaucoup plus faibles concernant le taux de monocytes, les hémoglobines, HCT, VGM et les plaquettes que les témoins.

Pour les monocytes, nous avons obtenu une P-value de 0,02, ce qui indique une différence statistiquement significative entre les moyennes. La moyenne des patients (3,9±3,05) est nettement plus faible que celle des témoins (13,7±16,1).

La moyenne d'hémoglobine des patients (10,85±3,1) est nettement plus faible que celle des témoins (31,4±27,7). Avec une p-value de 0,008.

La moyenne d'hématocrite de témoins (43,65±1,47) est plus élevée que celle de témoins (32,45±7,48) avec une p-value très significatif de 0,0001. Sur la même P-value, la moyenne de VGM des patients (81,3±16) est plus élevée que celle de témoins (41,5±27,6).

Enfin, pour les plaquettes, nous avons constaté une P-value de 0,04, ce qui suggère une différence statistiquement significative entre les moyennes des deux groupes. La moyenne des plaquettes chez les patients (196±125) est significativement plus faible que celle des témoins (5105±920,2).

11. Analyse des composantes principales (ACP)



Figure 32 : Plan ACP axe 1-axe 2, inertie 41%.

L'ACP nous permet de comprendre les relations entre les paramètres étudiés et l'ICD. Nous avons observé une forte liaison entre l'ICD et le VGM. La liaison de l'ICD avec l'âge, les lymphocytes, les globules rouges, les globules blancs et le TCMH est relativement faible. Tandis que d'autres paramètres tels que la créatinine, l'urée, les PLT, le CCMH, la durée de séjour, la notion d'hospitalisation, le C3G, la prise d'IPP, la forme de la COVID, le HCT, le HGB, le sexe, la CRP et les MON ne sont pas liés à l'ICD.

12. La régression logistique

Tableau 5: Résultats de la régression logistique

Paramètres	Coefficients	Z	P	OR	Intervalle de confiance
Sexe	-0,741937	-0,94	0,346	0,48	0,1-2,23
Tranches d'âge	0,776326	1,06	0,288	2,17	0,52-9,11
Notion d'hospitalisation	1,02962	0,80	0,426	2,80	0,22-35,29
Durée de séjour	0,105335	1,45	0,147	1,11	0,96-1,28
Forme de covid-19	-0,800423	-0,77	0,441	0,45	0,06-3,43
Prise d'IPP	-0,526093	-0,41	0,684	0,59	0,05-7,43
Prise C3G	-0,223144	-0,22	0,825	0,80	0,11-5,77
Créatinine	-0,107194	-1,33	0,184	0,90	0,77-1,05
Urée	0,0869804	0,09	0,930	1,09	0,16-7,62
CRP	-5,25767	-0,02	0,983	0,01	0,00-1,88
GB	0,123758	1,57	0,117	1,13	0,97-1,32
LYM %	0,0863355	1,27	0,204	1,09	0,95-1,25
MON%	-0,276784	-2,49	0,013	0,76	0,61-0,94
GR	0,120810	1,11	0,266	1,13	0,91-1,40
HGB	-2,57536	-1,68	0,093	0,08	0,00-1,53
HCT	-0,980409	-2,39	0,017	0,38	0,17-0,84
VGM	0,0654548	2,99	0,003	1,07	1,02-1,11
TCMH	0,0645205	0,77	0,439	1,07	0,91-1,26
CCMH	0,125330	0,75	0,455	1,13	0,82-1,57
PLT	-0,0002677	-0,50	0,616	1,00	1,00 1,00

Les résultats de la régression logistique binaire montrent une association statistiquement significative entre l'ICD et le taux de monocytes, l'hématocrite et le VGM.

Une augmentation de taux de monocytes dans le sang est associée à une diminution du risque de l'ICD de l'ordre de 24% (OR=0,76 ; IC95%= 0,61-0,94; p=0,013).

De même, l'élévation du taux d'hématocrite exerce un effet protecteur contre l'ICD d'environ 62% (OR=0,38 ; IC95%=0,17-0,84 ; p=0,017). Par contre, l'augmentation des niveaux de VGM semble augmentée le risque de l'ICD de 7% (OR=1,07 ; IC95%=1,02-1,11 ; p=0,003).

Chapitre III : Discussion

III. Discussion

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. 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.

Notre étude sur les infections à *Clostridioides difficile* chez les patients atteints de Covid-19 au niveau de l'EPH Remchi a pour objectif de fournir une explication et de démontrer la corrélation entre la Covid-19 et *C. difficile*, cette étude a révélé des résultats intéressants concernant les différences statistiquement significatives entre les moyennes des paramètres sanguins des patients et celles des témoins, ainsi que les différences dans les caractéristiques démographiques et médicales des deux groupes.

Nos résultats montrent que la confirmation de la Covid-19 par le test antigénique est plus fiable que le test sérologique. Ces résultats sont cohérents avec les résultats d'études antérieures. Une étude menée par **Fang et al. (2020)** a montré que le test antigénique est plus sensible et spécifique que le test sérologique pour la détection de la Covid-19 chez les patients hospitalisés. De même, une étude menée par **Zhen et al. (2021)** a montré que le test antigénique est plus fiable que le test sérologique pour le diagnostic de la Covid-19 chez les patients présentant des symptômes légers à modérés.

Les résultats concernant les différences dans les paramètres sanguins des patients et des témoins sont aussi cohérents avec les résultats d'études antérieures. Une étude menée par **Zhou et al. (2021)** a montré que les patients atteints de Covid-19 ont des niveaux plus bas de globules blancs, de plaquettes et de lymphocytes que les témoins sains. De même, une étude effectuée par **Xu et al. (2020)** a montré que les niveaux de monocytes et de plaquettes sont significativement plus bas chez les patients atteints de Covid-19 que chez les témoins. Ces résultats suggèrent que la Covid-19 peut affecter les paramètres sanguins des patients, ce qui peut augmenter leur risque de développer des infections nosocomiales, telles que les ICD.

Nos résultats concernant les caractéristiques démographiques et médicales des patients et des témoins sont également cohérents avec les résultats d'études antérieures. Une étude menée par **Guan et al. (2020)** a montré que les patients atteints de Covid-19 sont plus

susceptibles d'être les hommes et âgés que les témoins sains. De même, une étude menée par **Chen et al. (2021)** a montré que les patients atteints de Covid-19 sont plus susceptibles d'avoir des comorbidités, telles que l'hypertension artérielle, le diabète et les maladies cardiovasculaires, que les témoins sains. Ces résultats suggèrent que les patients atteints de Covid-19 sont plus vulnérables aux infections nosocomiales en raison de leur état de santé préexistant et de leur âge avancé. De plus, le sexe masculin et l'âge avancé, similaires à ceux de notre étude ont été identifiés comme des facteurs de risque d'ICD sévère. Les patients âgés de plus de 65 ans représentaient 62,5 % des patients atteints de CDI (**Henrich et al., 2009**).

La majorité des patients et les témoins de notre enquête ont consommé des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ces résultats sont cohérents avec les résultats effectués par **Li et al. (2020)**. L'IPP est connu pour être associé au développement, à la gravité et à la récurrence de l'ICD. Dans une étude *in vitro*, **Riggs et al. (2007)** ont rapporté la survie prolongée de *C. difficile* dans le contenu gastrique de patients utilisant des IPP avec un pH élevé (pH > 5).

Bien que notre enquête n'ait pas révélé une association significative entre le *C. difficile* et l'utilisation des antibiotiques et/ou l'IPP, plusieurs études ont rapporté que ces derniers sont des facteurs de risque de contraction d'une ICD (**Azimirad et al., 2021; Bentivegna et al., 2021; Othman et al., 2017**). L'exposition aux IPP favorisait l'expression des gènes de la toxine de *C. difficile*. En outre, une étude expérimentale sur des souris a démontré que les titres de toxines A et B et l'activité de la myéloperoxydase, qui est un marqueur de l'activité inflammatoire, étaient élevés dans les groupes recevant des antibiotiques et des inhibiteurs de la pompe à protons. Cette constatation suggère que les antibiotiques et l'IPP devraient être utilisés de manière appropriée.

Le VGM (volume globulaire moyen) augmente dans le cas d'une anémie. Nos résultats ont montré qu'il y a une association très significative (p-value=0,0001) entre le VGM et le *C. difficile*, d'où on peut déduire que les patients co-infectés sont anémiques (par exemple, carence en fer, en vitamines B12). Dans une étude effectuée par **Othman et al. (2017)**, il a été démontré que les patients atteints d'anémie ont un risque accru d'ICD. De même, **Morceau et al. (2010)** ont montré qu'une association entre l'anémie et la colite a été notée dans un modèle de colite aiguë chez la souris. L'anémie est également influencée par l'inhibition de l'érythropoïèse médiée par les cytokines pro-inflammatoires. Il est possible que l'anémie chez les patients lors de la présentation initiale de l'ICD puisse représenter la gravité de cette infection associée à une ischémie relative dans un état inflammatoire du côlon. Comme montre notre étude, l'anémie

pourrait être un facteur important des ICD, en tant que représentant d'une condition sous-jacente et de la gravité d'une maladie aiguë.

Nos résultats montrent qu'il y a une relation entre les globules rouges et les ICD, qui sont similaire aux résultats d'études antérieures. Dans une étude publiée dans **Cell Host et Microbe (2021)**, une équipe de **Vanderbilt University Medical Center de Nashville** a décrit que le *C. difficile* est capable de se concentrer sur l'hème, un cofacteur de l'hémoglobine de la protéine des globules rouges, et de la réutiliser comme une barrière contre les antibiotiques et les réponses immunitaires naturelles du corps. Lorsqu'une personne contracte une infection et subit une inflammation et des lésions tissulaires, les cellules sanguines se lisent ou s'ouvrent. Cette lyse libère de l'hème, la partie du sang qui attache le fer à l'oxygène et donne au sang sa couleur rouge. L'hème est lié et transformé en un mécanisme de protection, permettant aux bactéries d'éviter l'impact des thérapies employées contre lui.

Comme nous l'avons pu constater les résultats obtenus démontrent qu'il y'a une liaison assez importante entre les lymphocytes et *Clostridioides difficile*, ce qui est similaire aux résultats d'études antérieures. Afin d'étudier le rôle des toxines TcdA et TcdB du *C. difficile* dans la destruction et la migration des lymphocytes T du sang humain, **Dan Wu et al. (2013)** ont mené une étude envisageant à tester plusieurs concentrations de ces toxines. Après les résultats ils ont remarqué que la viabilité des lymphocytes T a diminué avec la concentration croissante de TcdA ou de TcdB. Il a été aussi constaté bien que les deux toxines diminuent la motilité des lymphocytes T, seul le TcdA mais pas le TcdB diminue le chimiotactisme des lymphocytes T. Ainsi, ils ont prouvé que le TcdA et le TcdB ont un effet toxique sur les lymphocytes T du sang humain. Bien que les mécanismes des réponses cellulaires médiées par la TcdA et la TcdB soient complexes, il a été démontré que ces toxines peuvent modifier les réponses chimiotactiques des neutrophiles et des cellules épithéliales intestinales, conduisant à des réponses immunitaires innées et à des dommages tissulaires.

A la fin, Les patients atteints de Covid-19 qui souffrent de diarrhée doivent être étroitement surveillés pour une éventuelle ICD. Et des mesures de prévention doivent être appliquées afin de réduire les risques de la co-infection à *Clostridioides difficile*.

Conclusion générale

Les infections causées par *Clostridioides difficile* sont classées comme infections nosocomiales, ce qui signifie qu'elles sont contractées par des patients hospitalisés dans des établissements médicaux. Ces infections se retrouvent plus fréquemment dans certaines circonstances bien définies. Le contributeur le plus important au risque d'infection est un système immunitaire (microbiote intestinal) affaibli, également connu sous le nom d'immunodépression. Cette condition peut être causée par des facteurs physiologiques, comme l'âge, ou par des conditions médicales qui ont un impact sur le microbiote intestinal, comme les hémopathies, les cancers, le diabète, l'hypertension artérielle et l'utilisation excessive d'antibiotiques. Les patients atteints de la Covid-19 qui souffrent de diarrhée doivent être étroitement surveillés pour une éventuelle ICD.

Pour répondre à l'enquête sur les facteurs de risque liés à l'ICD chez les patients atteints de Covid-19, nous avons mené une étude approfondie. Notre objectif était de fournir une explication complète et de démontrer la corrélation entre la Covid-19 et *C. difficile*. Nous avons recueilli des données et des informations auprès de patients et de témoins dans la région d'étude pour identifier les facteurs qui contribuent à cette infection. Notre objectif est d'évaluer les risques et de formuler des mesures efficaces pour lutter contre cette maladie. De plus, notre étude vise à explorer des méthodes préventives pour réduire l'incidence de cette infection à l'avenir.

Notre travail a montré plusieurs résultats clés, notamment :

- Au cours de l'étude, il a été constaté que sur 27 cas confirmés de Covid-19, 15(56%) des sujets étaient infectés par *C. difficile*, tandis que 12(44%) souffraient uniquement de Covid-19. L'identification de facteurs de risque spécifiques par l'analyse des données des cas et des témoins peut expliquer cette divergence.
- Sur le nombre total de patients, 22 d'entre eux (ce qui représente 81%) ont eu une évolution favorable, tandis que les 5 patients restants sont malheureusement décédés (19%). Fait intéressant, le taux de mortalité s'est avéré plus élevé chez les patients qui avaient été co-infectés que chez ceux qui avaient uniquement contracté la Covid-19.
- Après avoir collecté des données auprès des patients et des témoins, on a effectué une analyse en composantes principales qui a démontré que cette co-infection est liée chez les patients âgés et présentant plusieurs paramètres biologiques, notamment le VGM, LYM, TCMH, GB et les GR.

Les ICD continuent d'être un défi de gestion majeur. L'émergence de nouvelles thérapies, y compris les probiotiques et la transplantation de microbiote fécal, a ajouté des options pour la prise en charge des ICD. Des recherches supplémentaires sont en cours pour identifier d'autres alternatives.

Les conseils et les recommandations pour prévenir les ICD, peuvent être résumés comme suit :

- Réduction de la prescription de certains antibiotiques afin de réduire l'incidence des ICD
- Effectuer un diagnostic rapide des ICD
- Renforcement de l'hygiène des mains
- Bio nettoyage de l'environnement avec un produit sporicide
- Nettoyez fréquemment la chambre, la salle de bain, les surfaces et les objets qui pourraient être contaminés par la personne infectée.
- Chercher d'autres alternatives que les antibiotiques par exemple comme les plantes médicinales, les probiotiques...
- Pour les formes sévères résistantes au traitement médical, une colectomie subtotale de sauvetage doit être discutée.
- La transplantation de microbiote fécale est très efficace pour le traitement et la prévention des formes récidivantes.

Malgré les résultats prometteurs de notre enquête épidémiologique, il est important de noter que la généralisation de ces résultats est limitée en raison de la taille restreinte de notre échantillon. Pour garantir la fiabilité et la validité de nos conclusions, il est impératif d'étendre notre recherche en incluant un nombre significatif d'échantillons provenant de diverses régions. Une augmentation de la taille de l'échantillon permettrait une analyse plus approfondie et une interprétation plus concluante des données.

Références bibliographiques

- Alqahtani J.; Oyelade T.; Aldhahir AM. et al.(2020): Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE*, 15(5): 0233147
- Amarsy, R., Robert, J., & Jarlier, V. (2023). Impact de la première année de la pandémie de COVID-19 sur l'épidémiologie des infections invasives (bactériémies) dans les hôpitaux de l'Assistance Publique–Hôpitaux de Paris. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 207(2), 131-135. doi.org/10.1016/j.banm.2022.11.013
- Andre, V. (2019). <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/12/images-forums-2015-forum-nutrition-05-15h35-va-b-v2.pdf>.
- ANDI (Agence Nationale de Développement de l'investissement) (2014).<http://www.andi.dz/PDF/monographies/Tlemcen.pdf>.
-
- Baccolini, V., Migliara, G., Isonne, C., Dorelli, B., Barone, L. C., Giannini, D., Marotta, D., Marte, M., Mazzalai, E., Alessandri, F., Pugliese, F., Ceccarelli, G., De Vito, C., Marzuillo, C., De Giusti, M., & Villari, P. (2021). The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections in intensive care unit patients : A retrospective cohort study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 10(1), 87. doi.org/10.1186/s13756-021-00959-y
- Backer, J. A., Klinkenberg, D., & Wallinga, J. (2020). Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance*, 25(5), 2000062. doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062
- Barbut F., Beaugerie L., Eckert C. (2015).*Clostridium difficile* et pathologie digestive. *Encycl Med Chir Maladies infectieuses* 8(38), 20.
- Barbut F., Delmée M., Brazier JS., Petit JC., Poxton IR., Rupnik M. (2003). A European survey of diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 9(10), 960-989.
- Barbut F., Lalande V., Petit J-C. (2004). Épidémiologie et prévention des infections digestives à *Clostridium difficile*, *Rev Fr Lab*,(368), 27-34.
- Barbut F., Petit JC. (2001). Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*, 7(8), 405-410.

- Barbut F., Richard A., Hamadi K., Chomette V., Burghoffer B., Petit JC. (2000). Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol*, 38(6), 2386-2388.
- Barbut, F., Guery, F., Eckert C. (2014). Comment traiter une infection digestive à *Clostridium difficile* en 2014 ? *Reanimation*, 284-297.
- Barlett, J. G. (2017). *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin N Am*. 31(3), 489-495. Doi : 10.1016/j.idc.2017.05.012
- Bauer MP., Notermans DW., van Benthem BHB., Brazier JS., Wilcox MH., Rupnik M., (2011). *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*, 377(9759), 63-73.
- Bauer, M.P., Kuijper, E.J., van, Dissel J.T. (2009). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*, 15(12), 1067–1079
- Berg, A.M., Kelly, C.P., Farraye, F.A. (2013). *Clostridium difficile* Infection in the Inflammatory Bowel Disease Patient: Inflammatory Bowel Diseases. 1,194-204.
- Bergogne-Bérézin E. (2000). Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents*, 16(4), 521-526.
- 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*, 41(6), 375-389. doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003
- Brar HS., Surawicz CM. (2000). Pseudomembranous colitis: an update. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*, 14(1):51-56
- Braun, V., Hundsberger, T., Leukel, P., Sauerborn, M., von Eichel-Streiber, C. (1996). Definition of the single integration site of the pathogenicity locus in *Clostridium difficile*. *Gene*. 181(12), 29–38.
- Buyse, S., Azoulay, E., Barbut, F., Schlemmer, B. (2005). Infection à *Clostridium difficile* : physiopathologie, diagnostic et traitement, *Réanimation*, 14(4), 255-263
- Carignan A., Allard C., Pépin J., Cossette B., Nault V., Valiquette L. (2008). Risk of *Clostridium difficile* infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain, *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 46(12): 1838-1843.

- Cassard, A.M., Thomas M. (2020). Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé - Encyclopédie de l'environnement. In : Encyclopédie de l'environnement. Association des Encyclopédies de l'Environnement et de l'Énergie.
- Chen, N. (2021). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513.
- Chen, Y., Chen, L., Deng, Q., Zhang, G., Wu, K., Ni, L., Yang, Y., Liu, B., Wang, W., Wei, C., Yang, J., Ye, G., & Cheng, Z. (2020). The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 833-840. doi.org/10.1002/jmv.25825.
- Chen, P., Xiang, J., Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Chen, X., Liao, B., Cheng, L., Peng, X., Xu, X., Li, Y., Hu, T., Li, J., Zhou, X., & Ren, B. (2020). The microbial coinfection in COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(18), 7777-7785. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
- Clabots CR., Johnson S., Olson MM., Peterson LR., Gerding DN. (1992). Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. *J Infect Dis*, 166(3), 561-567.
- Clayton, E., Rea, M., Shanahan, F., Quickley, E., Kieley, B., Hill, C. (2009). The vexed relationship between *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: an assessment of carriage in an outpatient setting among patients in remission. *PubMed*, 104(5), 1162-9. Doi : 10.1038/ajg.2009.4
- Clooney, A.G., Bernstein, C.N., Leslie, W.D., Vagianos, K., Sargent, M., et Laserna-Mendieta, E.J. (2016). A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 43(9), 974-84.
- Coignard B., Barbut F., Blanckaert K., Thiolet J-M., Carbonne A., Poujol I. (2007). Actualité des infections digestives à *Clostridium difficile*, France, 2007. *Rev Francoph Lab.* (396), 41-48.
- Crobach MJ., Dekkers OM., Wilcox MH, Kuijper EJ. (2009) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*, 15(12), 1053-1166

- Dallal RM., Harbrecht BG., Boujoukas AJ., Sirio CA., Farkas LM., Lee KK.(2002). Fulminant *Clostridium difficile*: An Underappreciated and Increasing Cause of Death and Complications. *Ann Surg.* 235(3): 363–372
- De Wilde A.; Snijder E.; Kikkert M. et al.(2018): Host factors in coronavirus replication. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 419: 1-42.
- De Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS : Recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8),doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81
- Debast, M. B., Bauer M. P., Kuijper, E. J.(2014). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(1), 21-26.
- Delaune, D., Hul, V., Karlsson, E. A., Hassanin, A., Ou, T. P., Baidaliuk, A., Gámbaro, F., Prot, M., Tu, V. T., Chea, S., Keatts, L., Mazet, J., Johnson, C. K., Buchy, P., Dussart, P., Goldstein, T., Simon-Lorière, E., & Duong, V. (2021). A novel SARS-CoV-2 related coronavirus in bats from Cambodia. *Nature Communications*, 12(1), doi.org/10.1038/s41467-021-26809-4
- Diana B.; Egli-Gany D.; Counotte M. et al.(2020): Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*, 17(9): e1003346.
- Dupuy, B., Govind, R., Antunes, A., Matamouros, S. (2008). *Clostridium difficile* toxin synthesis is negatively regulated by TcdC. *J Med Microbiol.* 57(6), 685–689.
- Eckert C., Coignard B., Hebert M., Tarnaud C., Tessier C., Lemire A.(2013) Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. *Med Mal Infect*, 43(2), 67-74.
- Eckert C., Lalande V., Barbut F. (2011). Diagnostic des infections à *Clostridium difficile*.*Journal des Anti-Infectieux*.13(2) : 67-73.
- Eckert C., Lalande V.,Barbut F.(2011). Diagnostic des infections à *Clostridium difficile*. *Journal des Anti-infectieux*, 13(2), 67-73
- Engvall, E., & Perlmann, P. (1972). Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Elisa : III. Quantitation of Specific Antibodies by Enzyme-Labeled Anti-Immunoglobulin in Antigen-Coated Tubes1. *The Journal of Immunology*, 109(1), 129-135. doi.org/10.4049/jimmunol.109.1.129

- European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridium difficile* infections - Annual Epidemiological Report for 2016 (2018). Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/clostridium-difficile-infections-annual-epidemiological-report-2016>
- Fang, Y., et al. (2020). Comparison of sensitivity of different diagnostic tests for COVID-19 in hospitalized patients: RT-PCR, antibody, and antigen test. *Journal of Medical Virology*, 92(9), 1692-1697.
- Fekety R., McFarland LV., Surawicz CM., Greenberg R., Elmer GW., Mulligan ME. (1997). Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis*, 24(3), 324-333.
- Fischer, M., Kao, D., Mehta, S. R., Martin, T., Dimitry, J., Keshteli, A. H., Cook, G. K., Phelps, E., Sipe, B. W., Xu, H., & Kelly, C. R. (2016). Predictors of Early Failure After Fecal Microbiota Transplantation for the Therapy of *Clostridium difficile* Infection : A Multicenter Study. *Official Journal of the American College of Gastroenterology ACG*, 111(7), 1024. doi.org/10.1038/ajg.2016.180
- Frayssinhes, L. (2017). Pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie. [Faculté des Sciences Pharmaceutiques] : Toulouse III Paul Sabatier.
- Gala, J.-L., Nyabi, O., Durant, J.-F., Chibani, N., & Bentahir, M. (2019). *Méthodes diagnostiques du COVID-19*.
- Galpérine, T. et Guéry B. (2018). Exploring ways to improve CDI outcomes. *Médecine et maladies infectieuses*, 48(1), 10-17. Doi: 10.1016/j.medmal.2017.10.009.
- Giacomelli A.; Pezzati L.; Conti F. et al.(2020): Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, 71(15): 889-890.
- Goyal, N.; Chung, M.; Bernheim, A. et al.(2020): Computed Tomography Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of Thoracic Imaging*, 35(4) : 211–218.
- Granata, G., Bartoloni, A., Codeluppi, M., Contadini, I., Cristini, F., Fantoni, M., Ferraresi, A., Fornabaio, C., Grasselli, S., Lagi, F., Masucci, L., Puoti, M., Raimondi, A., Taddei, E., Trapani, F. F., Viale, P., Johnson, S., Petrosillo, N., & On Behalf Of The CloVid Study Group, null. (2020). The Burden of *Clostridioides Difficile* Infection during the COVID-19 Pandemic : A Retrospective Case-Control Study in Italian Hospitals (CloVid). *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 3855. doi.org/10.3390/jcm9123855

- Grau, S., Hernández, S., Echeverría-Esnal, D., Almendral, A., Ferrer, R., Limón, E., Horcajada, J. P., & on behalf of the Catalan Infection Control Antimicrobial Stewardship Program (VINCat-PROA). (2021). Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*, 10(8), Article 8. doi.org/10.3390/antibiotics10080943
- Gravel D., Miller M., Simor A, Taylor G., Gardam M., McGeer A.(2009). Health care-associated *Clostridium difficile* infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 48(5), 568-576.
- Gravel Denis MM. (2007). *Clostridium difficile* Associated Diarrhea in Acute-Care Hospitals Participating in CNISP: November 1, 2004 to April 30, 2005, *Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program*, 7-17. Disponible sur : http://www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/pdf/c-difficile_cnisp_pcsin-eng.pdf
- Guan W.; Ni Z.; Hu Y. et al.(2021): Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N.Engl. J. Med.*, 382: 1708-1720
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T.,
- Gupta, S., Parker, J., Smits, S., Underwood, J., & Dolwani, S. (2020). Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces – a rapid review. *Colorectal Disease*, 22(6), 611-620. <https://doi.org/10.1111/codi.15138>
- Hempel, S., Newberry, S.J, Maher, A.R., Wang, Z., Miles, J.N., Shanman, R. (2012). Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 307(18), 1959-1969. Doi : 10.1001/jama.2012.3507
- Hu, Q., He, L., and Zhang, Y. (2021). Community Transmission via Indirect MediaTo-Person Route: A Missing Link in the Rapid Spread of COVID-19. *Front. Public Health* 9, 687-937. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.687937>
- Huang C.; Wang Y.; Li X. et al.(2020): Clinical features of patientsinfected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223): 497-506.
- 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 in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(10), 1395-1399. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>

- Hoque, M. N., Akter, S., Mishu, I. D., Islam, M. R., Rahman, M. S., Akhter, M., Islam, I., Hasan, M. M., Rahaman, Md. M., Sultana, M., Islam, T., & Hossain, M. A. (2021). Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. *Microbial Pathogenesis*, 156, 104941. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104941>
- Janis, W., Denis, B., Kay, E.G. (2017). Process and outcome of fecal microbiota transplants in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Society of Gastroenterology Nurses and Associates*, 40(15), 411-419.
- Janoir, C., Péchiné, S., Grosdidier, C., Collignon, A. (2007). Cwp84, a surface-associated protein of *Clostridium difficile*, is a cysteine protease with degrading activity on extracellular matrix proteins. *J Bacteriol*, 189(20), 7174–7180.
- Johnson, S., Maziade, P.J., McFarland, L.V., Trick, W., Donskey, C., Currie, B. (2012). Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics. *Int J Infect Dis*, 16 (11), 786-792. Doi : 10.1016/j.ijid.2012.06.005.Epub 2012 Aug
- Kelly CP., Pothoulakis C., LaMont JT. (1994). *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med*. 330(4), 257-262.
- Krüttgen, A., Cornelissen, C. G., Dreher, M., Hornef, M., Imöhl, M., & Kleines, M. (2020). Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SARS-CoV-2 IgG. *Journal of Clinical Virology*, 128, 104394. doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104394
- Kyne, L., Warny, M., Qamar, A., Kelly, CP. (2000). Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*. 342(6), 390–397.
- Kyne, L., Warny, M., Qamar, A., Kelly, CP. (2001). Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet Lond Engl*. 357(9251), 189–193.
- Landman, C., Quévrain, E. (2016). Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*, 37(6), 418-23.
- Lawson PA., Citron DM., Tyrrell KL., Finegold SM. (2016).Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile*.*Anaerobe*, 95(9), vol.40.
- Lescure, F.-X., Bouadma, L., Nguyen, D., Parisey, M., Wicky, P.-H., Behillil, S., Gaymard, A., Bouscambert-Duchamp, M., Donati, F., Le Hingrat, Q., Enouf, V., Houhou-Fidouh, N., Valette,

- M., Mailles, A., Lucet, J.-C., Mentre, F., Duval, X., Descamps, D., Malvy, D., Yazdanpanah, Y. (2020). Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe : A case series. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 697-706. [doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0)
- Lessa FC., Mu Y., Bamberg WM., Beldavs ZG., Dumyati GK., Dunn JR.(2015). Burden of Clostridium difficile Infection in the United States. *N Engl J Med*.372 (9), 825-834.
 - Levin, M. J., Ustianowski, A., Thomas, S., Templeton, A., Yuan, Y., Seegobin, S., Houlihan, C. F., Menendez-Perez, I., Pollett, S., Arends, R. H., Beavon, R., Dey, K., Garbes, P., Kelly, E. J., Koh, G. C. K. W., Ivanov, S., Near, K. A., Sharbaugh, A., Streicher, K., ... the COVID-19 Study to Optimally Reduce Morbidity in CareHomes and Sites with Enhanced Risk (STORMCHASER) Study Group. (2023). AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for Post-Exposure Prophylaxis of Symptomatic Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 76(7), 1247-1256. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac899>
 - Liu, Y., Yan, L.-M., Wan, L., Xiang, T.-X., Le, A., Liu, J.-M., Peiris, M., Poon, L. L. M., & Zhang, W. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 656-657. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
 - Lübbert C., John E., von Müller L. (2014). *Clostridium difficile* infection: guideline-based diagnosis and treatment, *Dtsch Arzteblatt Int*, 111 (43), 31-723
 - Marteau, P. (2011). Evidence of probiotic strain specificity makes extrapolation of results impossible from a strain to another, even from the same species. *Ann Gastroenterol Hepatol*, 2(1), 2719-2728.
 - Marteau, P., Seksik, P. (2016). Microbiote intestinale. *Elsevier Masson*, 12(1), 1-9.
 - McDonald LC., Killgore GE., Thompson A., Owens RC., Kazakova SV., Sambol SP. (2005). An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 353 (23), 2433-2441.
 - McDonald LC., Owings M., Jernigan DB. (2006). *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis*, 12(3), 150-409.
 - McDonald, L. C.(2018).Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 66(7), 987–994.
 - Mylonakis E., Ryan ET., Calderwood SB. (2001). *Clostridium difficile*-Associated diarrhea: A review,*Arch Intern Med*, 161(4), 33-525.

- Olivas AD., Umanskiy K., Zuckerbraun B., Alverdy JC. (2010). Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect*, 11(3), 299-305.
- outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*, 323(20): 2089-2090.
- Patrick Berche ; Jean louis et Simonet. (1989) : les bactéries des infections humaines. *Médecine-Sciences Flammarion*, 2-257-10489-7 : 399-401.
- PATW Tlemcen (2011) Plan d'Aménagement du Territoire de la Wilaya de Tlemcen évaluation territoriale, l'Agence Nationale d'Aménagement du Territoire (ANAT). Direction de l'Urbanisme et de la Construction.
- Pépin J., Valiquette L., Alary M-E., Villemure P., Pelletier A., Forget K. (2004). *Clostridium difficile*- associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ Can Med Assoc J*, 171(5), 372-466.
- Pérez-López, B., & Mir, M. (2021). Commercialized diagnostic technologies to combat SARS-CoV2 : Advantages and disadvantages. *Talanta*, 225, 121898. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121898>
- Planche T., Wilcox MH. (2015). Diagnostic pitfalls in *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am*, 29(1), 63-82.
- Qiao, J. (2020). What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet (London, England)*, 395(10226), 760-762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2)
- Riggs MM., Sethi AK., Zabarsky TF., Eckstein EC., Jump RLP., Donskey CJ. (2007). Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 45(8), 8-992.
- Rokas, K. E. E.(2015). The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated with Improved Mortality in Critically Ill Patients with *Clostridium difficile* Infection. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am*, 61(6), 934-941.
- Ross, C.L., Spinler, J.K., Savidge, T.C. (2016). Structural and functional changes within the gut microbiota and susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*, 41, 37-43.
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109, 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Sallis, R., Young, D. R., Tartof, S. Y., Sallis, J. F., Sall, J., Li, Q., Smith, G. N., & Cohen, D. A. (2021). Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes :

A study in 48 440 adult patients. *British Journal of Sports Medicine*, 55(19), 1099-1105.

<https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104080>

- Scohy, A., Anantharajah, A., Bodéus, M., Kabamba-Mukadi, B., Verroken, A., & Rodriguez-Villalobos, H. (2020). Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *Journal of Clinical Virology*, 129, 104455. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104455>
- Seksik P. (2019). Colite à *Clostridium difficile* : quelle prise en charge en 2019 ? *Association Française de Formation Continue en Hépatogastro-Entérologie*. 10. 83-89
- Seksik, P. (2019). Colite à *Clostridium difficile* : Quelle prise en charge en 2019 ? *GASTRO ENTÉROLOGIE*.
- Semenyuk EG., Laning ML., Foley J., Johnston PF., Knight KL., Gerding DN. (2014). Spore Formation and Toxin Production in *Clostridium difficile* Biofilms. *Setlow P, éditeur. PLoS ONE*. 9 (1), 687-757.
- Shen A. (2012) *Clostridium difficile* Toxins: Mediators of Inflammation. *J Innate Immun*. 4(2), 149-158.
- Shi, Z. (2021). Du SRAS et du MERS à la COVID-19 : Un voyage pour comprendre les coronavirus des chauves-souris. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205(7), 732-736. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2021.05.008>
- Spigaglia, P. (2020). COVID-19 and *Clostridioides difficile* infection (CDI) : Possible implications for elderly patients. *Anaerobe*, 64, 102233. doi.org/10.1016/j.anaerobe.2020.102233
- Spigaglia, P. (2022). *Clostridioides difficile* infection (CDI) during the COVID-19 pandemic. *Anaerobe*, 74, 102518. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2022.102518>
- Spinato G.; Fabbris C.; Polesel J. (2020): Alterations in smell or taste in mildly symptomatic
- Stower, H. (2020). Virological assessment of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0848-x>
- Tijerina-Rodriguez L., Villarreal-Treviño L., Morfin-Otero R., Camacho-Ortiz A., Garza-Gonzalez E. (2019). Virulence Factors of *Clostridioides (Clostridium) difficile* Linked to Recurrent Infections, *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*.
- Tissot, F et Maillard M.(2014). Colite à *Clostridium difficile* : nouvelles recommandations de prise en charge. 110, 913-919.

- Tong, J. Y., Wong, A., Zhu, D., Fastenberg, J. H., & Tham, T. (2020). The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients : A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 163(1), 3-11. <https://doi.org/10.1177/0194599820926473>
- Tschudin-Sutter, S. (2018). Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. *Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 24, 1051–1054.
- Vaishnavi C. (2010). Clinical spectrum & pathogenesis of *Clostridium difficile* associated diseases. *Indian J Med Res*, 131(4), 487-499.
- Van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 368(5), 407-415.
- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1564-1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., Visser, C. E., Kuijper, E. J., Bartelsman, J. F. W. M., Tijssen, J. G. P., Speelman, P., Dijkgraaf, M. G. W., & Keller, J. J. (2013). Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, 368(5), 407-415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>
- Wacharapluesadee, S., Tan, C. W., Maneern, P., Duengkae, P., Zhu, F., Joyjinda, Y., Kaewpom, T., Chia, W. N., Ampoot, W., Lim, B. L., Worachotsueptrakun, K., Chen, V. C.-W., Sirichan, N., Ruchisrisarod, C., Rodpan, A., Noradechanon, K., Phaichana, T., Jantararat, N., Thongnumchaima, B., Wang, L.-F. (2021). Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nature Communications*, 12(1), Article 1. doi.org/10.1038/s41467-021-21240-1
- Wang J., Zeng H., Deng S., Zhou Z., Qiu X., Li Z., Wang J., Duan H., Tu L.(2021). Diagnostic value of combined nucleic acid and antibody detection in COVID-19: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Microbiology*, 59(3), 2501-2520.

- Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, 323(18), 1843-1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
- Weis S., John E., Lippmann N., Mössner J., Lübbert C.(2014). *Clostridium-difficile*-infektionen (CDI) im Wandel der Zeitein Thema nur für den Inter misten? *Zentralbl Chir*, 139(4), 460-468
- Wilcox MH., Fawley WN., Settle CD., Davidson A.(1998). Recurrence of symptoms in *Clostridium difficile* infection--relapse or reinfection? *J Hosp Infect*, 38(2), 93-100.
- Wong, G., Liu, W., Liu, Y., Zhou, B., Bi, Y., & Gao, G. F. (2015). MERS, SARS, and Ebola : The Role of Super-Spreaders in Infectious Disease. *Cell Host & Microbe*, 18(4), 398-401. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.09.013>
- Wu, Y., Ho, W., Huang, Y., Jin, D.-Y., Li, S., Liu, S.-L., Liu, X., Qiu, J., Sang, Y., Wang, Q., Yuen, K.-Y., & Zheng, Z.-M. (2020). SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *The Lancet*, 395(10228), 949-950. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30557-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30557-2)
- Xu, H., Huang, S., Qiu, C., Liu, S., Deng, J., Jiao, B., Tan, X., Ai, L., Xiao, Y., Belliato, M., & Yan, L. (2020). Monitoring and Management of Home-Quarantined Patients With COVID-19 Using a WeChat-Based Telemedicine System : Retrospective Cohort Study. *Journal of Medical Internet Research*, 22(7), e19514. <https://doi.org/10.2196/19514>
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y.,Liu Z., Xiang J., WangY., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y.,Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. (2021). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062.
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., 34.Shen, X.-R., Wang, X., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), Article 7798. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Ziakas PD., Zacharioudakis IM., Zervou FN., Grigoras C., Pliakos EE., Mylonakis E. (2015). Asymptomatic Carriers of Toxigenic *C. difficile* in Long-Term Care Facilities: A Meta-Analysis of Prevalence and Risk Factors. *PLOS ONE*, 10(2), 117-195.

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

Sites Webs :

<http://www.eph-remchi.dz/index.php/recrutements>

Annexe

QUESTIONNAIRE

Clostridium difficile et Covid-19

Les infections à *Clostridium difficile* chez les patients atteints de Covid-19 au niveau de l'EPH Remchi

Encadrant : Dr. BOUALI Waffa

Etudiants

Abdoulaye Seby Hamid

Bechir Hassan Daoud

Laboratoire de recherche : Antibiotiques Antifongique : Physico-chimie, Synthèse et Activité Biologique (LapSab)

Département de biologie, Faculté SNV/STU, Université de Tlemcen

1. -Etat civil

▪ **Nom et prénom :**

• **Sexe:**

Masculin

Féminin

• **Age :**

<30ans

30 - 64 ans

Plus de 65 ans

-Antécédent

• **Les maladies chroniques**

Oui

Non

- **Type des maladies chroniques**

- Hypertension artérielle
- Diabète
- Diabète
- Cardiopathie ischémique
- pathologie respiratoire chronique
- Insuffisance respiratoire
- Insuffisance rénale
- Vascularité
- Cancer
- Intervention chirurgicale
- Autre :

2. Notion d'hospitalisation

- oui
- Non

- **Durée de séjour :**

- **Covid 19**

- Pneumonie aiguë non dyspnéisante
- Sévère

- **Durée de séjour :**

- **Confirmation de l'infection à Covid 19**

PCR

Test antigénique

Test sérologique IgM IgG

- **Vaccination contre la Covid-19**

oui

Non

- **Type du vaccin.....**

3. Prise des médicaments

Prise des IPP

ATB

C3G

C2G

Cipro

Amoxo

Les autres traitements.....

4. Promixuité

5. Notion de cas similaire familial

▪ **Examen clinique**

Asat(TGO) :.....Alat(TGP):..... Glycémie:.....
Créatinine:..... Urée:..... CRP:.....
Ionogramme:..... DDimère :..... TP :.....
GB :..... LYM :..... MON:..... GRA:.....
LYM%:..... MON % :..... GRA%:.....
GR:..... HGR:..... HCT:.....
VGM:..... TCMH:..... CCMH:.....
PLT:.....
Echography.....Scanner.....Sérologique.....

Forme

begnine

modérée

sévère

- Complication.....

Récidive

• **Evolution**

décès

guérison

ملخص

بينما يكافح العالم مكافحة جائحة Covid-19 ، يظهر تهديد صامت وراء الكواليس. انتشرت العدوى بالمطثية العسيرة ، وهي بكتيريا هائلة في المستشفيات ، بين مرضى Sars-Cov2 ، مما زاد من تقاعدهم الصحية غير المستقرة بالفعل. هذه البكتيريا الانتهازية مسؤولة عن عدوى الجهاز الهضمي الحادة.

الهدف من هذا التحقيق الوبائي هو تسليط الضوء على هذا التهديد المزوج داخل قسم الطب الباطني في EPH Remchi (تلمسان) وتحديد عوامل الخطر المرتبطة بالعدوى المشتركة ل Covid-19 / *C.difficile* . وهكذا ، تم إجراء مسح للحالات المرجعية والشواهد من خلال تحليل السجلات الطبية للمرضى الذين تم إدخالهم إلى قسم الطب الباطني بين يناير 2020 وفبراير 2023. تم اعتبار مرضى Covid-19 الذين أصيبوا لاحقاً بعدوى المطثية العسيرة ب حالات الإسهال ، بينما تم اعتبار المصابين ب Covid-19 وحده حالات ضابطة. من بين 27 حالة مؤكدة من Covid-19 خلال فترة الدراسة ، كانت 15 حالة (56٪) مصابة بعدوى المطثية العسيرة و 12 حالة (44٪) مصابة ب Covid-19 فقط. كانت الدورة السريرية مواتية في 22 مريضاً (81٪) ، بينما تم تسجيل 5 وفيات (19٪). كان معدل الوفيات أعلى في المرضى المصابين بعدوى المطثية العسيرة مقارنة بالمصابين ب Covid-19 وحده.

عن ارتباط عدوى المطثية العسيرة والعمر والمؤشرات PCA والانحدار اللوجستي. كشف PCA ، تم إجراء تحليل المكون الرئيسي (Covid-19) من أجل تحديد العلاقة بين عدوى المطثية العسيرة و مستويات الخلايا الوحيدة والهيماتوكريت CDI و كرات الدم الحمراء. تظهر نتائج الانحدار اللوجستي الثنائي وجود ارتباط ذو دلالة إحصائية بين GB و TCMH و LYM و VGM الحيوية مثل زيادة خطر الإصابة MCV من أجل 24 ٪ و 62 ٪ على التوالي. ومع ذلك ، ترتبط زيادة مستويات CDI. زيادة في مستويات وحيدات والهيماتوكريت في الدم يمارس تأثير وقائي ضد MCV بحوالي 7٪. يجب اتخاذ تدابير وقائية للحد من خطر العدوى المشتركة مع المطثية العسيرة CDI.

الكلمات المفتاحية: Covid-19 ، المطثية العسيرة ، عوامل الخطر ، العدوى المشتركة ، الانحدار اللوجستي، ACP.

Résumé :

Alors que le monde s'attelle à la lutte contre la pandémie de Covid-19, une menace silencieuse émerge dans les coulisses. Les infections à *Clostridioides difficile*, une redoutable bactérie nosocomiale, se propagent parmi les patients atteints du Sars-Cov2, aggravant davantage leur état de santé déjà précaire. Cette bactérie opportuniste est responsable d'une infection gastro-intestinale sévère.

L'objectif de cette enquête épidémiologique est de mettre en évidence cette double menace au sein du service de médecine interne de l'EPH Remchi (Tlemcen) et d'identifier les facteurs de risque associés à la co-infection Covid-19/ *C.difficile*. Ainsi, une enquête rétrospective cas-témoins a été menée en analysant les dossiers médicaux des patients admis au service de médecine interne entre janvier 2020 et février 2023. Les patients atteints la Covid-19 ayant développé ultérieurement une infection à *Clostridioides difficile* accompagnée de diarrhée étaient considérés comme des cas, tandis que ceux atteints uniquement de Covid-19 étaient considérés comme des témoins.

Parmi les 27 cas confirmés de Covid-19 pendant la période de l'étude, 15 (56%) étaient co-infectés par *C. difficile* et 12 (44%) étaient uniquement atteints de Covid-19. L'évolution clinique était favorable chez 22 patients (81%), tandis que 5 (19%) décès ont été enregistrés. La mortalité était plus élevée chez les patients co-infectés par *C. difficile* que chez ceux atteints uniquement la Covid-19.

Afin d'établir la corrélation entre l'infection à *C. difficile* et la Covid-19, une analyse en composantes principales (ACP) et de la régression logistique a été réalisée. L'ACP a révélé une association de l'infection à *C. difficile* avec l'âge et les marqueurs biologiques tels que le VGM, LYM, TCMH, GB et les GR. Les résultats de la régression logistique binaire montrent une association statistiquement significative entre l'ICD et le taux de monocytes, l'hématocrite et le VGM. Une augmentation de taux de monocytes et d'hématocrite dans le sang exerce un effet protecteur contre l'ICD de l'ordre de 24% et 62% respectivement. Cependant l'augmentation de taux de VGM est associée à une augmentation du risque de l'ICD d'environ 7%.

Des mesures de prévention doivent être mises en place dans le but de réduire les risques de co-infection à *Clostridioides difficile*.

Mots clés : Covid-19, *Clostridioides difficile*, facteurs de risques, co-infection, ACP, régression logistique

Abstract:

As the world grapples with the Covid-19 pandemic, a silent threat is emerging behind the scenes. Infections with *Clostridioides difficile*, a dreaded hospital-acquired bacterium, are spreading among patients with Sars-Cov2, further worsening their already precarious health status. This opportunistic bacterium causes severe gastrointestinal infection.

The objective of this epidemiological investigation is to highlight this double threat in the internal medicine department of EPH Remchi (Tlemcen) and to identify the risk factors associated with Covid-19/*C.difficile* co-infection. Thus, a retrospective case-control survey was conducted by analysing the medical records of patients admitted to the internal medicine department between January 2020 and February 2023. Patients with Covid-19 who subsequently developed *Clostridioides difficile* infection with diarrhoea were considered cases, while those with Covid-19 only were considered controls.

Of the 27 confirmed cases of Covid-19 during the study period, 15 (56%) were co-infected with *C. difficile* and 12 (44%) had Covid-19 alone. The clinical course was favourable in 22 patients (81%), while 5 (19%) deaths were recorded. Mortality was higher in patients co-infected with *C. difficile* than in those with Covid-19 alone.

In order to establish the correlation between *C. difficile* infection and Covid-19, a principal component analysis (PCA) and logistic regression were performed. The PCA revealed an association of *C. difficile* infection with age and biological markers such as GMV, LYM, MCHT, WBC and RBC. Binary logistic regression results showed a statistically significant association between CDI and monocyte count, haematocrit and GMV. An increase in monocyte count and haematocrit in the blood exerted a protective effect against DCI in the order of 24% and 62% respectively. However, an increase in GMV is associated with an increase in the risk of DCI of about 7%.

Preventive measures should be implemented in order to reduce the risk of *Clostridioides difficile* co-infection.

Key words: Covid-19, *Clostridioides difficile*, risk factors, co-infection, PCA, logistic regression

