

CONTRIBUTION DU LABORATOIRE DU CENTRE UNIVERSITAIRE DE RECHERCHE CLINIQUE (UCRC) AU DIAGNOSTIC DE SRAS-COV-2 AU MALI.

Contribution of the University Clinical Research Center's laboratory in the diagnosis of SARS-CoV-2 in Mali.

Dramé HB¹, Diallo D¹, Coulibaly G¹, Kone M¹, Diallo F¹, Diarra HB¹, Coulibaly A¹, Camara F¹, Diakité MT¹, Dégoga B¹, Traoré FG¹, Somboro A¹, Dolo O¹, Denou L¹, Koné K¹, Coulibaly M¹, Togo ACG¹, Togo J¹, Somboro AM¹, Sanogo M¹, Bane S¹, Diallo M², Guindo I², Koné A¹, Tolofoudié M¹, Sarro YDS¹, Toloba Y¹, Dao S¹, Diakité M¹, Diarra B^{1*}, Doumbia S^{1*}.

*: Ces deux auteurs ont contribué de façon égale.

¹ Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC), Université des Sciences, des Techniques, et des Technologies de Bamako (USTTB), Bamako, Mali ; ² Département de Laboratoire et de Recherche Biomédicale, Institut National de Santé Publique (INSP), Ministère de la Santé et des Affaires Sociales, Bamako, Mali.

Auteur correspondant : Toutes les correspondances doivent être adressées à **Dr Bassirou Diarra**, médecin et Responsable du laboratoire P3 de Tuberculose et des Fièvres Hémorragiques de l'UCRC. **BP 1805, E-mail :** bdiarra@icermali.org;

RESUME

Introduction : Les capacités de diagnostic rapide des laboratoires au Mali ont été un élément essentiel dans la riposte contre la COVID-19. Le Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC) a diagnostiqué les premiers cas du Mali. **Objectif :** Était de décrire l'apport de l'UCRC dans le diagnostic de la Covid-19 et de caractériser cliniquement et épidémiologiquement les patients testés au laboratoire de l'UCRC. **Matériels et Méthodes :** Une étude transversale a été conduite pendant huit mois d'activité intense. Les échantillons ont été envoyés de l'Institut National de Santé Publique (INSP) à l'UCRC. **Résultats :** L'UCRC a testé 12 406 échantillons contacts et suspects et a confirmé le diagnostic chez 1091 patients soit 9%. Les symptômes les plus rencontrés ont été la toux (48,78%), les maux de tête (34,14%), la fatigue/faiblesse (34,14%), tandis que (33,33%) des patients étaient asymptomatiques. Le taux de positivité des échantillons a diminué entre mai et août et avec une légère diminution en septembre 2020, avec près de 230% du nombre d'échantillons testés. **Conclusion :** Le laboratoire a joué un grand rôle dans la riposte et il y aurait une faible transmission du virus dans la communauté Malienne. **Mots Clés :** UCRC, SRAS-CoV-2, Covid-19, Mali.

ABSTRACT

Introduction: The rapid diagnostic capacities of laboratories in Mali have been an essential element in the response to COVID-19. The University Clinical Research center (UCRC) diagnosed the first cases of Mali COVID-19. **Objective:** The objective was to describe the contribution of the UCRC in the diagnosis of Covid-19 and to clinically and epidemiologically characterize the patients tested in the UCRC laboratory. **Materials and Methods:** A cross-sectional study was conducted during eight months of intense activity. The samples were sent from the National Institute of Public Health (INSP) to the UCRC. **Results:** The UCRC tested 12,406 contacts and suspected samples and confirmed the diagnosis in 1091 patients, or 9%. The most common symptoms were cough (48.78%), headache (34.14%), fatigue / weakness (34.14%), while (33.33%) of the patients were asymptomatic. The sample positivity rate among new cases decreased from May to September 2020, despite almost 230% of the number of samples tested. **Conclusion:** The laboratory played a major role in the response and there may be a low transmission of the virus in the Malian community. **Keywords:** UCRC, SARS-CoV-2, Covid-19, Mali.

INTRODUCTION

Découverte à Wuhan, en Chine, en Décembre 2019, la maladie à coronavirus (COVID-19), causée par le virus SRAS-CoV-2, se retrouve aujourd'hui partout à travers le monde. Initialement déclarée comme une épidémie, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) l'a ensuite déclarée comme une pandémie en Mars 2020[1].

Le virus SRAS-CoV-2 est un agent pathogène qui cible principalement le système respiratoire humain. Les épidémies antérieures de coronavirus (CoV) comprennent le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), qui ont été précédemment

caractérisés comme des agents représentant une grande menace pour la santé publique[2]. En raison de la propagation mondiale rapide du COVID-19, il a été nommé «la première pandémie du 21^{ème} siècle» par l'OMS[1]. A la date du 12 novembre, l'OMS a rapporté que des cas de COVID-19 ont été confirmés dans 205 pays ou territoires du monde, avec plus de 52573092 de personnes infectées et 1 299 170 décès[2]. Les personnes âgées et celles atteintes de maladies chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'hypertension, l'asthme et d'autres affections pulmonaires, ainsi que les patients immunodéprimés sont les plus vulnérables et à ce jour, représentent

la majorité des décès[3]. Selon le Centre de Contrôle et de Prévention des Maladies (CDC) des États Unis, 80% des décès dus au COVID-19 sont survenus chez les personnes de plus de 65 ans[4]. Ainsi, des études issues de la population de Wuhan ont établi les caractéristiques cliniques les plus courantes au début de la maladie comme la fièvre, la fatigue, la toux et les symptômes d'une infection des voies respiratoires inférieures, et la pneumonie dans les cas graves de COVID-19[5].

Les pays Africains les plus touchés sont l'Afrique du Sud, l'Égypte, le Nigeria, le Ghana, et l'Algérie[6]. Au Mali, depuis février 2020, le Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC) a commencé les tests de COVID-19, et le pays a enregistré ses deux premiers cas de COVID-19 le 25 Mars 2020 tous diagnostiqués à l'UCRC. Successivement trois autres laboratoires (le laboratoire de l'Institut National de Santé Publique (INSP), le Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée (LBMA), et le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM)) ont été impliqués dans le diagnostic de COVID-19 au Mali. Avec les quatre laboratoires, à la date du 30 Septembre 2020, 2 773 cas confirmés positifs[7]. Les différentes manifestations cliniques n'ont pas été suffisamment explorées au Mali, et en plus, vu la place du laboratoire dans la riposte contre une épidémie, nous nous proposons dans cette étude de décrire la contribution du laboratoire UCRC dans la riposte malienne contre la pandémie COVID-19.

METHODOLOGIE

Population d'étude : Nous avons mené une étude transversale de février à septembre 2020 à l'UCRC. La population d'étude était constituée par les patients suspects ou contacts des cas confirmés positifs, ayant consentis et prélevés dans les structures sanitaires concernées. En plus, des renseignements socio démographiques un écouvillonnage nasopharyngé (NP) ou oropharyngé (OP) a été prélevé. Les échantillons ont été reçus dans le laboratoire de l'UCRC dans des triples emballages (matériel infectieux) en respectant les conditions de biosécurité homologuées par l'OMS.

Méthodes au laboratoire : La détection du virus SRAS-Cov-2 passait par différentes étapes :

Inactivation du virus et extraction d'acide nucléique : Les échantillons ont été inactivés dans le laboratoire de niveau de sécurité biologique 3 (P3) (Biosafety Level 3+ (BSL3+)) avant le transfert dans le laboratoire de biologie moléculaire pour extraction de l'ARN, quantification et la PCR. L'inactivation consistait à l'ajout de 140µl ou 200µl du prélèvement dans 450-560 µl avec ou sans centrifugation pendant 15-20mn en fonction des kits dans la solution de lyse. Plusieurs kits d'extraction et de PCR avec des

caractéristiques spécifiques tous validés pour la détection du SARS-CoV-2 avant leur utilisation au laboratoire tout au long de la période d'étude ont été utilisés. Parmi ceux-ci on peut citer : 2019nCoV CDC EUA kit, Da Angene®, Sansure®, Light Cyler®, Argene®.

Interprétation des résultats : Une valeur du seuil de détection (valeur Ct) a été prise en compte pour la positivité ou la négativité en fonction des recommandations du fabricant. La positivité de la RT-PCR pour le diagnostic du SRAS-COV2 nécessitait la recherche et l'apparition de deux gènes. En plus, en cas de détection d'un seul gène on procédait à un second prélèvement et un second test de confirmation pour valider le résultat.

Analyses statistiques : Les variables comme les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et épidémiologiques ont été collectées à partir du formulaire national de collecte d'échantillons. Le taux de positivité était calculé par mois pour apprécier sa tendance. La fréquence des symptômes a été déterminée. Ces données ont été saisies sur un fichier Excel et analysées avec Epi infos version 7.2.2.6.

Considérations Ethiques : Les informations/données incluses dans ce manuscrit ont été collectées dans le cadre de la surveillance de santé publique. Ainsi, la soumission aux comités d'éthique institutionnels n'était pas nécessaire, mais les bonnes pratiques cliniques et de laboratoires ont été strictement suivies. La confidentialité a été respectée tout au long de l'étude.

RESULTATS

Durant les huit mois d'étude, l'UCRC a reçu 12046 échantillons de patients suspects ou contacts de COVID-19 et parmi ces patients, 1091 (09%) ont été testés positifs. Le nombre de cas suspects et la proportion des patients positifs sont présentés dans la Figure 1. Parmi les 12046 patients testés, le sexe masculin représentait 70% des cas, soit un sexe ratio de 2,3 (Tableau I). La moyenne d'âge était de 31 ans \pm 1,95 ans pour l'ensemble des patients testés, la tranche d'âge de 25-44 ans était la plus représentée (53,7%) (Tableau II). Le taux de positivité mensuel parmi les nouveaux a augmenté de (0%) en février à 15,76% au mois de mai 2020, avant de diminuer progressivement jusqu'à 5,6% au mois de septembre 2020 malgré une augmentation de près de 230% du nombre d'échantillons testés pendant la même période (Figure 1). Les cas suspects provenaient majoritairement de Bamako et de Kayes avec respectivement 76,28% et 11,48% (Tableau II).

Fréquence des Symptômes : Chez les patients positifs examinés, les symptômes les plus représentés étaient la toux (48,78%), céphalées (34,14%), la fatigue/faiblesse (34,14%), la fièvre (29,26%), le rhume (25,20%), les maux de gorge (20,32%), les douleurs de la poitrine (20,32%). A côté de ces

symptômes, 33,33% des patients étaient asymptomatiques. L'ensemble des symptômes sont représentés dans le Tableau III.

DISCUSSION

Dans sa mission d'appui à la santé publique Malienne et internationale, l'UCRC a commencé depuis février 2020 à faire les tests de diagnostic de SRAS-CoV-2 au Mali. Ainsi, 12046 cas suspects et contacts ont été réalisés à la date du 30 septembre 2020. Parmi ceux-ci, le sexe masculin était plus représenté. La prédominance masculine parmi les cas suspects et les contacts a déjà été notifiée à travers une étude multicentrique regroupant plusieurs pays[8]. D'autres études sont nécessaires pour expliquer si cette susceptibilité des hommes a un fondement biologique. En attendant, une étude a démontré que la sensibilité réduite des femmes aux infections virales pourrait être attribuée à la protection du chromosome X et des hormones sexuelles[9]. Les adultes entre 20-39 ans(51,3%) ont été les plus touchés par le SRAS-CoV-2 dans notre étude. Ces résultats sont similaires à une enquête réalisée au Sénégal sur le covid-19, dans laquelle, la tranche d'âge de 20-39 ans était la plus touchée avec plus de 38%[10]. Les jeunes adultes Africains, de 25 à 45 ans, sont généralement les plus touchés par le coronavirus sur le continent, mais la majorité de ceux qui étaient gravement malades se trouvent dans les groupes d'âge plus avancés [1]. Dans une étude réalisée en Italie par Carla Prezioso et al. en Juin 2020, il a été notifié que les personnes âgées de plus de 62 ans étaient plus touchées par la maladie à COVID-19[11]. Cette différence d'âge moyenne entre l'Afrique et les autres continents pourrait s'expliquer par le fait que leur population est vieillissante que la nôtre donc susceptible à la maladie. Dans notre étude la plus part des patients testés positifs provenaient du district de Bamako (69,92%) et ceci justifie que l'épicentre de la pandémie était Bamako.

Dans notre étude, les symptômes qui prédominaient étaient la toux, la fatigue/faiblesse, la céphalée et la fièvre. Des résultats similaires ont été enregistrés au Sénégal[12]. Par contre, il y avait une différence entre notre étude et d'autres études réalisées en dehors de l'Afrique comme celle réalisée en Chine et en Italie où les symptômes prédominants étaient la fièvre, la toux, des myalgies, la fatigue, la pneumonie et la dyspnée[11, 13]. Abdelbassat Ketfi et al. en Algérie ont rapporté que plus de 70% de leurs patients présentaient des symptômes tels que la fièvre et la toux[14]. Ceci pourrait peut-être être dûes aux manifestations cliniques puisque la majorité de leurs patients était hospitalisée, ce qui n'était le cas au Mali.

Le taux de positivité du SRAS-CoV-2 parmi les nouveaux échantillons testés a augmenté de mai à Août 2020, avec près de 230% du

nombre d'échantillon testés au laboratoire. Si cette tendance avait été observée dans tous les 4 laboratoires du Mali, ainsi ceci aurait pu démontrer une augmentation en capacité des laboratoires et probablement signifier une faible transmissibilité du virus SRAS-CoV-2 dans le pays. Cette augmentation du nombre d'échantillon testé malgré une faible positivité pourrait signifier aussi une plus grande acceptabilité et une adhésion de la population Malienne dans la lutte contre le COVID-19. Mais des études génomiques, immunologiques et bio-informatiques sont nécessaires pour mieux expliquer ce phénomène qu'on observe dans la communauté Malienne.

CONCLUSION

Le COVID-19 est une réalité dans tous les pays du monde, mais il ressort clairement de ces notes que le virus circule moins vite au Mali que les pays Européens, Asiatiques ou Américains. La capacité de diagnostic en laboratoire dans le pays est essentielle pour répondre aux épidémies des maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes telles que le COVID-19. Des laboratoires plus accessibles et équipés comme l'UCRC sont nécessaires pour faciliter la prise en charge des maladies. Dans cette étude, nous avons trouvé un pourcentage élevé de toux parmi les cas confirmés COVID-19, suggérant un élargissement de la surveillance et la recherche de ce symptôme dans la population générale.

Remerciements : Les auteurs remercient toute l'équipe de l'UCRC pour leur soutien tout au long des activités de COVID-19. Aussi, nous remercions tous les partenaires de l'UCRC pour leur soutien en particulier Dr Heinz Feldmann et Dr. Cliffe Lane.

Conflit d'intérêt : Néant

REFERENCES

1. **Flambée de maladie à coronavirus (Covid-19)**
2. WHO: **advice for the public. March 2020.** <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. In.; 2019.
3. Acter T, NU, JD, AA, Choudhury TR, SK: **Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency.** *Science of the Total Environment* 2019.
4. CDC: **Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) or Patients Under Investigation for 2019-nCoV in Healthcare Settings.** In.; 2019.
5. Esteban Ortiz-Prado, Simbaña-Rivera K, LG-B, MR-N, Guaman LP, NCK, CM, AMGJ, CB-O, Cevallos-Robalino D et al: **Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019(COVID-19), a comprehensive literature review.** *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2019.

6. OMS: **Coronavirus: 6 mois plus tard, l'Afrique résiste mieux que les prévisions de l'OMS.** In.; 2020.
7. OMS M-S-C-: **RAPPORT DE SITUATION COVID-19 AU MALI.** In.; 2020.
8. Eileen P. Scully JH, Rebecca L. Ursin , Cara Tannenbaum and, Klein SL: **Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes.** *Nature Reviews | Immunology* 2020, **20**: 1-6.
9. Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D, Canivet A, Grunenwald S, Pienkowski C, Chaumeil J, Mejia JE, Guery JC: **TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells.** *Science immunology* 2018, **3**(19).
10. PNUD: **IMPACT SOCIO-ÉCONOMIQUE DE LA PANDÉMIE DE LA COVID-19 AU SÉNÉGAL.** In.; 2020.
11. Carla Prezioso MEM, Anna Teresa Palamara, Giovanna De Chiara, Valeria Pietropaolo: **The "Three Italy" of the COVID-19 epidemic and the possible involvement of SARS-CoV-2 in triggering complications other than pneumonia.** *J Neurovirol (2020)* 2020: 26:311-323
12. Abdoul Aziz Diouf, Khardiata Diallo Mbaye, Mamour Gueye, Daouda Thioub, Ndama Niang, Christelle Yonta Dekou, Mame, Diarra Ndiaye Gueye MD, Magatte Mbaye, Marie Edouard Faye Dieme, Alassane Diouf, Moussa Seydi: **Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 infection in nine pregnant women: a report from a sub-Saharan African country, Senegal.** *Pan African Medical Journal* 2020:35(32):58.
13. Stanislaw P Stawicki RJ: **The 2019-2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper.** *Journal of Global Infectious Diseases Wolters Kluwer -- Medknow Publications*:47-93.
14. Abdelbassat Ketfi OC, Samia Chemali, Mohamed Mahjoub, Merzak Gharnaout, Rama Touahri, Kamel Djenouhat, Fayçal Selatni, Helmi Ben Saad: **Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires.** *Pan African Medical Journal* 2020, **35**.

Légende du tableau I : La moyenne d'âge était de $30 \pm 17,34$ pour les femmes et $36 \pm 17,34$ pour les hommes.

Le sexe masculin représentait 70% des patients testés et 73% des cas confirmés.

La tranche d'âge la plus représentée était de 25-44 ans (53,77%).

Legend table I

The average age was $30 \pm 17,34$ for women and $36 \pm 17,34$ for men. The male sex accounted for 70% of patients tested and 73% of confirmed cases. The most represented age group was 25-44 years (53.77%).

Légende tableau II : La majorité des cas confirmés provenait de Bamako (76,28%) et de Kayes (11,48%).

Legend table II: The majority of confirmed cases came from Bamako (76.28%) and Kayes (11.48%).

Légende tableau III : Les symptômes les plus représentés parmi les cas confirmés étaient la toux (48,78%), les céphalées (34,14%), la fatigue/faiblesse (34,14%), la fièvre (29,26%), le rhume (25,20%), les maux de gorge (20,32%), les douleurs de la poitrine (20,32%). Les asymptomatiques représentaient 33,33%.

Legend table III: The most common symptoms among the confirmed cases were cough (48.78%), headache (34.14%), fatigue/weakness (34.14%), fever (29.26%), cold (25.20%), sore throat (20.32%), chest pain (20.32%). Asymptomatic patients accounted for 33.33%.

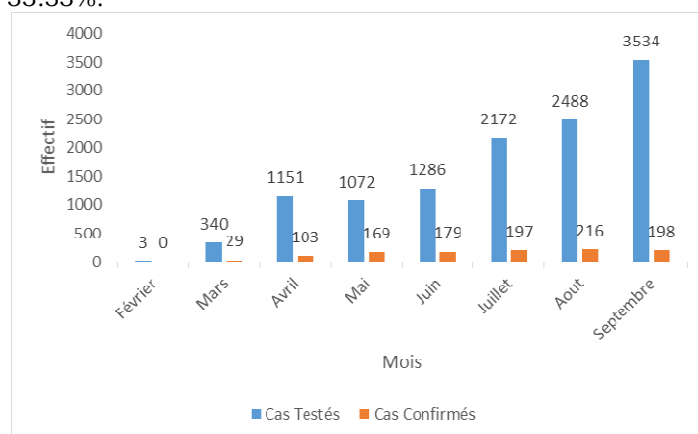


Figure 1 : Répartition des cas de COVID-19 en fonction des mois.

Légende de la Figure 1 : Il y'a une augmentation de plus de 230% des activités de laboratoire, entre le mois de mai 2020 et septembre 2020. Au même moment, le taux de positivité (nombre de cas positifs / nombre de test réalisé à l'UCRC) entre février et septembre 2020. Le taux le plus bas était de 0% au mois de février et le plus élevé, 18% a été atteint au mois de mars 2020.

Legend Figure 1: Change in the positivity rate (number of positive cases / number of tests performed at the UCRC) between February and September 2020.

Tableau I: Caractéristiques de base des patients avec COVID-19. **Table I.** Some baseline characteristics of SARS-CoV-2 patient

Age	Nombre total de Cas Suspects (N=12046)	Nombre total de Cas Confirmés (N=1091)
Médiane		
±Standard		
Déviation		
	N(%)	N(%)

Sikasso	400 (3,32%)	27 (2,49%)
Ségou	40 (0,33%)	5 (0,35%)
Mopti	554 (4,60%)	112 (10,32%)
Gao	10 (0,08%)	6 (0,53%)
Tombouctou	119 (0,99%)	68 (6,22%)
Kidal	46 (0,38%)	4 (0,35%)

Variables			
Femmes	30±17,34		
Hommes	36±17,34		
Sexe			
Masculin		8432 (70%)	796 (73%)
Féminin		3614 (30%)	295 (27%)
Tranche d'âge			
0—24 ans		2291 (19%)	180 (16,5%)
25-44 ans		6471 (53,7%)	557 (51%)
45-64 ans		2753 (22,8%)	265 (24,3%)
≥75 ans		531 (14,5%)	89 (8,2%)

Tableau III: Les différents symptômes présentés par les patients positifs au COVID-19. **Table III.** Summary of symptoms presented by SARS-CoV-2 positive-patients

Symptômes	Nombre de patient (%)
Fièvre	319 (29, 26%)
Fatigue/Faiblesse	372 (34, 14%)
Douleurs musculaire	293 (26, 85%)
Toux	532 (48, 78%)
Rhume	275 (25, 20%)
Eternuement	87 (8, 13%)
Diarrhée	107 (9, 8%)
Céphalée	372 (34, 14%)
Douleur thoracique	222 (20, 32%)
Maux de gorge	222 (20, 32%)
Difficulté respiratoire	177 (16, 26%)
Écoulement Nasal	122 (11, 23%)
Douleur Abdominale	97 (8, 94%)
Nausée/Vomissement	44 (4, 06%)
Asymptomatique	363 (33, 33%)

Tableau II: Situation cumulée par district sanitaire des suspects testés et cas confirmés au cours de l'étude. **Table II.** Cumulative cases per regions

District	Patients	
Sanitaire	Suspects	Cas Confirmés
	N (%)	N (%)
Bamako	9188 (76,28%)	763 (69,92%)
Kayes	1382 (11,48%)	79 (7,29%)
Koulikoro	299 (2,48%)	27 (2,49%)