

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des
Technologies de Bamako



FACULTE DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'étude Master de Biologie Médicale

Option : Biologie Médicale

Etude de la co-infection COVID-19 et Tuberculose dans le District de Bamako.

Présenté et soutenu publiquement le : 19 mai 2022

Par **M. Abou COULIBALY**

Pour obtenir diplôme du Master II en Biologie Médicale

Année universitaire 2021 -2022

Mémoire N°

Directeur de mémoire :

Dr Bréhima TRAORE

Jury

Président :

Prof. Flabou BOUGODOGO

Membre :

Dr Ibréhima GUINDO

Membre :

Dr Mohamed Ag BARAIKA

Membre :

Dr Lassina Gadi TIMBINE

DEDICACE ET REMERCIEMENTS

DEDICACE

Nous dédions ce travail au Tout Puissant Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux, par qui le travail s'est rendu possible.

Nous saluons au fond de notre cœur nos parents et notre famille biologique pour leur accompagnement durant nos années de formation.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier sincèrement tous nos partenaires techniques et financiers qui n'ont ménagé aucun effort pour notre accompagnement : les CSRefs de Bamako CI, CII, CIII, CVI, CV et CVI ; le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux-Mali, la Fondation Mérieux, l'Institut de Microbiologie de l'Armée Allemande, le Réseau de Bio-Sûreté du G5 Sahel et le Comité d'Ethique de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako.

Nos remerciements vont particulièrement à l'endroit des personnalités à cause de leur implication de taille pour la réalisation de ces travaux de mémoire : Prof Agrégé Bourèma KOURIBA, Directeur Général du CICM ; Dr Lassine SOUMANO, Gérant de Pharmacie Hôpital du Mali ; Dr Bréhima TRAORE, Directeur de mémoire ; M. Dramane SAMAKE, interne en pharmacie.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Comparaison entre TB et COVID-19	4
Tableau II : Médicaments antituberculeux de première et de deuxième ligne utilisée dans les régimes de traitement standard.....	9
Tableau III : Répartition des patients selon leur provenance.	15
Tableau IV : Répartition des patients selon les antécédents de la COVID-19 et de la tuberculose.	16
Tableau V : Répartition des patients selon le Statut vaccinal.	17
Tableau VI : Répartition des patients selon la Sérologie COVID-19.....	18
Tableau VII : Répartition des patients selon le sexe et la sérologie COVID-19.....	18
Tableau VIII : Répartition des patients selon le statut vaccinal et la sérologie du COVID-19	19
Tableau IX : Répartition des patients selon la tranche d'âge et la sérologie du COVID-19. .	19
Tableau X : Répartition des patients selon la sérologie COVID-19 et le diagnostic de la tuberculose.	20
Tableau XI : Répartition des patients selon la RT-PCR du SARS-CoV-2 et le diagnostic de la tuberculose.	20
Tableau XII : Identification et antibiogramme des mycobactéries isolées chez les patients tuberculeux.....	21
Tableau XIII : Répartition des patients selon le diagnostic de la COVID-19 et du diagnostic de la tuberculose.....	22
Tableau XIV : Répartition des patients selon la sérologie COVID-19 et la sérologie VIH...	23

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Taxonomie des <i>Coronaviridae</i>	5
Figure 2 : Un modèle d'infection et de réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes et les stratégies de traitement actuelles pour interférer avec les étapes du cycle de réplication du SARS-CoV-2.....	6
Figure 3 : Cellules hôtes et environnements pour MTB.	7
Figure 4 : Logigramme de la méthodologie de cette étude.	14
Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe.	15
Figure 6 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.	16
Figure 7 : Les symptômes retrouvés chez les patients pendant la collecte des échantillons. .	17
Figure 8 : Répartition des patients en fonction de la période de prélèvement et du résultat de la RT PCR du SARS-CoV-2.	21
Figure 9 : Valeurs de la RT PCR SARS-CoV-2 en fonction du diagnostic de la tuberculose.	22

LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS

ACE2 : Angiotensin-converting anzyme 2

CFR: Case fatality rate

CI : Confidence interval

CICM-M : Centre d'Infectiologie Charles Mérieux-Mali

CoV : Coronavirus

COVID-19 : Coronavirus disease of 2019

CSRef : Centres de Santé de Référence

DC : dendritic cell

FET : field effect transistor

IgG : Immunoglobulines de type G

IgM : Immunoglobulines de type M

IL-1 : interleukin-1;

IL-6 (interleukin-6)

LPA : line probe assay

LRM : Laboratoire Rodolphe Mérieux

MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

MTB : *Mycobacterium tuberculosis*

MTBC : *Mycobacterium tuberculosis* Complex

NK : Natural Killer

OMS : Organisation mondiale de la Santé

ORFs : Open reading frames

PCR : Polymerase chain reaction

RIF : Rifamycine

RT-qPCR : Quantitative reverse transcription PCR

SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

TB : Tuberculose

TMPRSS2 : transmembrane protease serine 2

USTTB : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

TABLE DE MATIERES

1	Introduction.....	1
2	Objectifs.....	2
2.1	Objectif principal.....	2
2.2	Objectifs spécifiques.....	2
3	Généralités	3
3.1	Définitions	3
3.2	Classification des agents pathogènes.....	5
3.3	Physiopathologie	6
3.4	Diagnostic.....	7
3.5	Traitements	8
3.6	Préventions	9
4	Matériels et Méthodes.....	11
4.1	Cadre de l'étude.....	11
4.2	Période et type d'étude	11
4.3	Participants à l'étude	11
4.4	Analyse et interprétation des résultats.....	12
4.5	Considérations éthiques.....	13
4.6	Méthodes	13
5	Résultats.....	15
5.1	Données socio-démographiques	15
5.2	Résultats de diagnostic de la COVID-19 et de la tuberculose.....	18
6	Discussions	24
6.1	Résultats globaux.....	24
6.2	Données socio-démographiques	24
6.3	Résultats de diagnostics de COVID-19 et de la tuberculose.....	25
7	Conclusion	28
8	Recommandations.....	Erreur ! Signet non défini.
9	Résumé.....	30
10	Références bibliographiques	31
11	Annexes.....	36
11.1	Approbation du Comité d'Ethique	36
11.2	Fiche de collecte des échantillons : co-infection COVID-19/TB.....	37
11.3	Fiche de consentement éclairé du participant à l'étude.....	38

1 Introduction

Le Virus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) est devenu la cinquième pandémie documentée depuis la pandémie de grippe de 1918. Il a été signalé officiellement pour la première fois à Wuhan en fin de 2019, en Chine puis s'est propagé dans le monde entier. Il a été nommé le 12 février 2020 par l'OMS, COVID-19. Le SARS-CoV-2 a une grande capacité de propagation et très dangereux pour les personnes vulnérables (1). A l'échelle mondiale, à la date du 10 mars 2022, un total de 450 229 635 cas ont été confirmés par l'OMS dont 6 019 085 cas de décès, parmi lesquels l'Afrique a notifié 8 478 759 cas dont 170 507 cas de décès (2)(3)(4). Le Mali a notifié son premier cas de COVID-19 le 25 mars 2020 ; et depuis, 30 403 cas ont été notifié à la date du 10 mars 2022 avec un taux de létalité 2,38% (5)(6)(4)(7). La tuberculose (TB) est une maladie transmissible infectieuse et l'une des principales causes de décès dans le monde due à un seul agent infectieux, devant le VIH/SIDA avant la pandémie de COVID-19. La tuberculose est causée par le Complexe *Mycobacterium tuberculosis*, qui a infecté environ un quart de la population mondiale (8). L'incidence de la tuberculose a fortement baissée dans le monde sur la base des cas de tuberculose diagnostiqués et notifiés. L'incidence est passée de 7,1 millions en 2019 à 5,8 millions en 2020, soit une baisse de 18 % selon OMS. Dans le monde, 1,3 million de décès chez les tuberculeux séronégatifs ont été estimés (contre 1,2 million en 2019) et de 214 000 décès supplémentaires chez les personnes séropositives (contre 209 000 en 2019), le total combiné revenant au niveau de 2017. Cette augmentation du taux de mortalité est due au manque d'accès suffisant au diagnostic et au traitement de la tuberculose (9) (8) (10). Ces données du rapport 2020 a montré l'impact négatif de la pandémie de COVID-19 sur les services de lutte contre la tuberculose (10). La pandémie à COVID-19 est caractérisée par un taux élevé de mortalité chez les personnes âgées et surtout les complications surviennent chez les personnes vivant avec les maladies chroniques. La COVID-19 et la tuberculose sont des maladies du même tropisme et des symptômes similaires qui affectent les voies respiratoires supérieurs. Les personnes présentant des Comorbidités et d'autres maladies associées sont susceptibles de développer la forme grave de COVID-19 et même entraîner la mort. La co-infection (COVID-TB) est un risque énorme pour le malade (11). Compte tenu de ce risque, il est important d'évaluer au niveau national la répercussion du SARS-CoV-2 chez les patients tuberculeux. Cette étude a été réalisée dans la capitale malienne dans les six (06) Centres de Santé de Référence de Bamako qui constitue l'épicentre de COVID-19 pour étudier de la co-infection du SARS-CoV-2 chez les patients tuberculeux.

2 Objectifs

2.1 Objectif principal

Étudier la co-infection SARS-CoV-2/TB dans le District de Bamako.

2.2 Objectifs spécifiques

- 1.** Déterminer la prévalence de l'infection du SARS-CoV-2 chez les patients tuberculeux par la technique sérologique ;
- 2.** Déterminer la prévalence de l'infection du SARS-CoV-2 chez les patients tuberculeux par la technique moléculaire ;
- 3.** Décrire les symptômes associés à la co-infection SARS-CoV-2/TB ;

3 Généralités

3.1 Définitions

3.1.1 COVID-19

La maladie à coronavirus 2019 est la cinquième pandémie après la pandémie de grippe de 1918, elle a été détectée pour la fois dans la ville de Wuhan, en Chine en fin décembre 2019. Au début le 12 janvier 2020, la maladie a été appelée pneumonie de Wuhan et ensuite temporairement appelé le nouveau virus 2019 nouveau coronavirus (2019-nCoV), puis a officiellement nommé cette maladie infectieuse à coronavirus 2019 (COVID-19) le 12 février 2020. Plus tard, le Comité international de taxonomie des virus a officiellement désigné le virus comme SARS-CoV-2 sur la base de la phylogénie et de la taxonomie (1). Elle se manifeste par la fièvre, le malaise, la toux sèche, la fatigue et la dyspnée. D'autres symptômes persistants sont des troubles cognitifs et mentaux, des douleurs thoraciques et articulaires, des palpitations, des myalgies, des dysfonctionnements de l'odorat et du goût, des maux de tête et des problèmes gastro-intestinaux et cardiaques (12).

3.1.2 Tuberculose

La tuberculose est une maladie infectieuse et contagieuse causée par des mycobactéries appartenant du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch est le principal agent responsable de la tuberculose (13) (14).

3.1.3 Différences entre COVID-19 et TB

Les principaux symptômes de la tuberculose sont la toux, une faiblesse associée, de la fatigue, une fièvre modérée, une perte d'appétit, des frissons, un malaise et éventuellement une perte de poids. Ces symptômes sont similaires à ceux de la COVID-19 alors la méthode de mise en évidence de chacune de ces pathologies se fasse par les tests de diagnostic microbiologiques. Par conséquent, il est important que les patients suspects de COVID-TB puissent bénéficier les deux diagnostics (15).

Tableau I : Comparaison entre TB et COVID-19

Éléments de comparaison	Tuberculose	COVID-19
Symptômes	Toux souvent productive ; expectorations sanglantes, essoufflement, fièvre, perte de poids inexplicée, sueurs nocturnes, sensation de grande fatigue.	Les principaux symptômes sont la fièvre ou les frissons, la toux, la perte de l'odorat ou du goût, les difficultés respiratoires. Les autres symptômes peuvent être les suivants : maux de gorge, maux de tête, courbatures, fatigue extrême ou lassitude, perte d'appétit, nausées, vomissements et/ou diarrhée.
Transmissions	Le germe de la tuberculose se trouve dans de très petites gouttelettes de <i>flügge</i> qui peuvent rester dans l'air pendant plusieurs heures après l'effort de toux, éternement, cri, ou de chant d'un patient atteint de tuberculose pulmonaire. Une bonne ventilation de l'air avec du soleil diminuent la quantité de germes de tuberculose dans l'air.	Le SARS-CoV-2 se trouve dans les gouttelettes émises par les personnes infectées lorsqu'elles parlent, toussent, éternuent, crient ou chantent. La taille des gouttelettes peut varier et quelques grosses gouttelettes ou de nombreuses petites gouttelettes peuvent contenir suffisamment de virus pour infecter une autre personne. Les petites gouttelettes sont plus légères et peuvent rester plus longtemps dans l'air, notamment dans les espaces intérieurs mal ventilés. Le type de propagation le plus courant est le contact étroit avec une personne infectée.
Agent pathogène	Complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2)

3.2 Classification des agents pathogènes

3.2.1 COVID-19

La taxonomie de *Coronaviridae* se présente comme suite sur la figure 1. Les coronavirus humains appartiennent à la famille *Alphacoronavirus* ou *Betacoronavirus* (16).

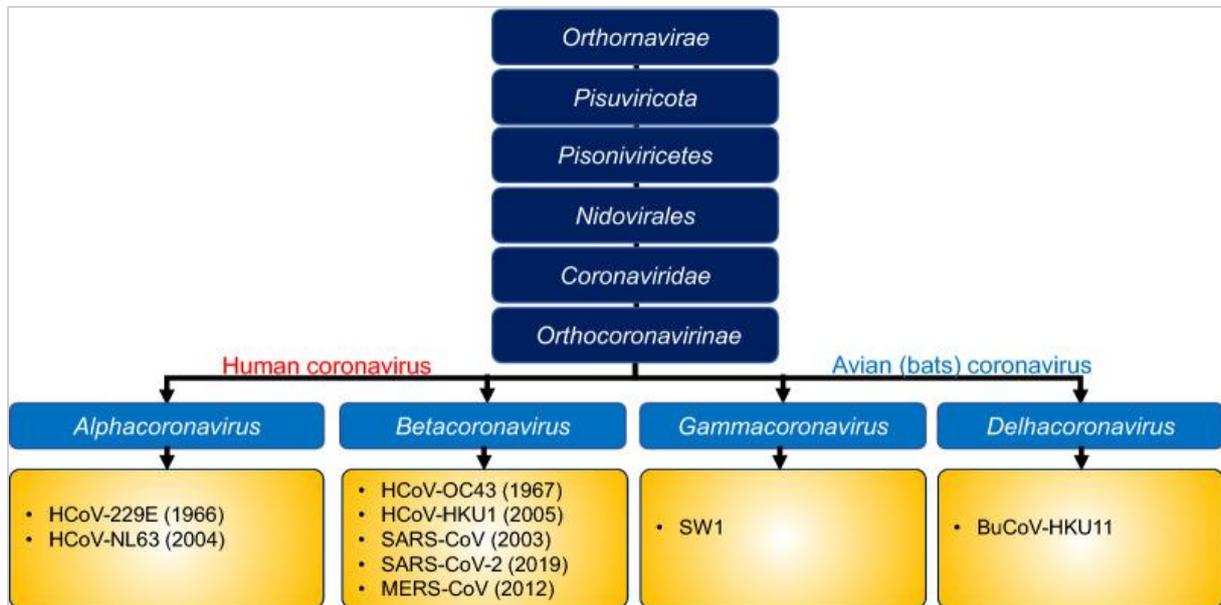


Figure 1 : Taxonomie des *Coronaviridae*.

3.2.2 Tuberculose

Il existe plus de 80 espèces du genre *Mycobacterium* réparties en 3 groupes qui sont classés en fonction de leur pouvoir pathogène (16)(17). Dans l'ensemble, les mycobactéries sont considérées comme des bactéries à Gram positif à haute teneur en GC, mais contrairement à d'autres bactéries à Gram positif, telles que les espèces *Staphylococcus* ou *Bacillus*, qui n'ont pas de membrane externe, les mycobactéries possèdent une enveloppe cellulaire riche en lipides qui contient une membrane interne standard et une membrane externe particulière, appelée mycomembrane, qui est spécifique aux mycobactéries et pourrait remplir une fonction de barrière similaire à celle de la membrane externe des bactéries de Gram négatif (17).

3.2.2.1 Le complexe *Mycobacterium tuberculosis*

Les principales espèces dans ce groupe sont *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti* et *Mycobacterium microti* (17).

3.2.2.2 Les mycobactéries atypiques.

Cultivables in vitro, elles n'ont pas de pouvoir pathogène par injection sous-cutanée chez le cobaye peuvent être à l'origine d'infections humaines appelées mycobactérioses.

Elles peuvent s'aggraver chez les personnes immunodéprimées (immunodépression, VIH, COVID-19 ?). C'est notamment le cas de *Mycobacterium avium* intra cellulaire, *Mycobacterium Kansasii* ou *Mycobacterium xenopi* (17).

3.2.2.3 *M. leprae* responsable de la lèpre

M. leprae ou bacille de Hansen est responsable de la lèpre chez les humains. *M. lepraemurium* est responsable de la lèpre chez rat.

3.3 Physiopathologie

3.3.1 COVID-19

Après infection par les voies aériennes, le SARS-CoV-2 se lie aux cellules hôtes par l'intermédiaire du récepteur ACE2 (19), et après l'endocytose utilisant la machinerie des cellules hôtes pour produire de nouveaux virus. Enfin, les virions SARS-CoV-2 sont libérés de la cellule hôte par exocytose. Cependant, la réplication virale peut être inhibée à différents stades par des médicaments repositionnés (surlignés en rouge). D'autre part, le SARS-CoV-2 stimule le système immunitaire de l'hôte à libérer les cytokines et l'inflammation et le dysfonctionnement immunitaire subséquents par l'activation ou l'altération de diverses cellules immunitaires, telles que les cellules dendritiques, les cellules NK, les macrophages et les neutrophiles. Ce processus peut entraîner une septicémie, un choc septique, une défaillance de plusieurs organes et la mort (16) (20) (21).

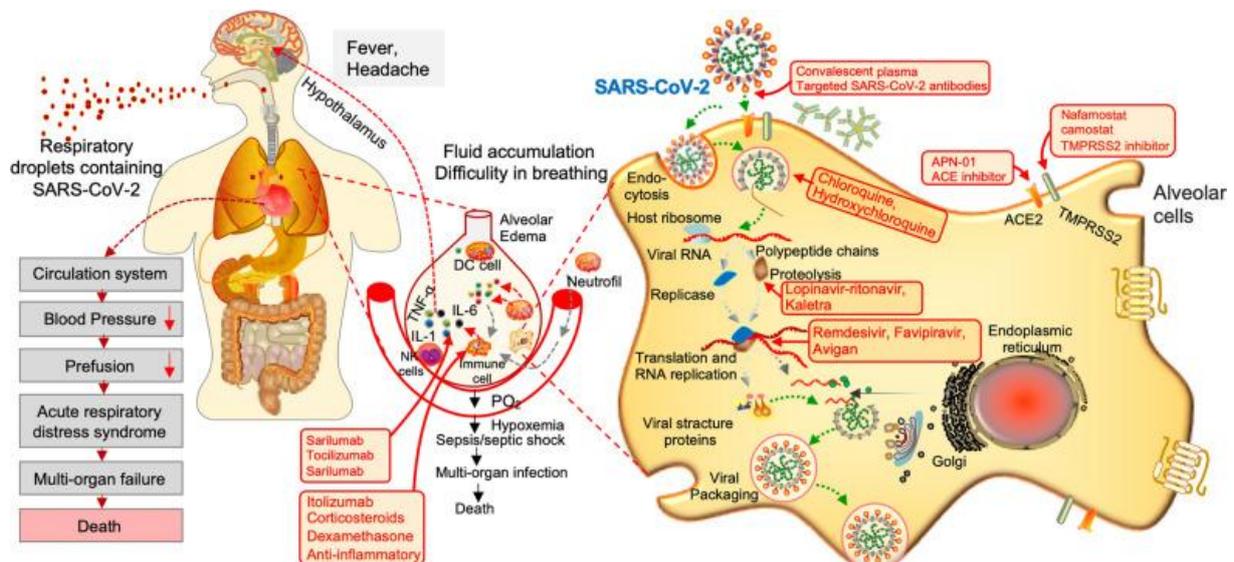


Figure 2 : Un modèle d'infection et de réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes et les stratégies de traitement actuelles pour interférer avec les étapes du cycle de réplication du SARS-CoV-2.

3.3.2 Tuberculose

Après l'inhalation de gouttelettes contenant du MTBC à travers les voies respiratoires supérieures, les BK atteignent les alvéoles des poumons provoquant l'infection pulmonaire. Ils peuvent se propager à d'autres organes et tissus. Une fois que MTB colonise l'hôte, un infiltrat cellulaire inflammatoire vers ces sites pourrait déclencher, notamment dans les poumons, la formation de granulomes, qui sont des agrégats cellulaires constitués de macrophages, de cellules géantes multinucléées, de cellules épithélioïdes et mousseuses, de granulocytes et de lymphocytes. MTB peut infecter plusieurs types de cellules, y compris les neutrophiles, les macrophages et les cellules endothéliales. L'hôte utilisera plusieurs mécanismes cellulaires et immunologiques pour contrôler l'infection qui rivalisera avec un large éventail de stratégies d'évasion et de virulence du BK pour sa survie et sa réplication bactérienne. Ce phénomène peut aboutir à une infection tuberculeuse latente ou la tuberculose active à court et à long terme (16)(22)(23).

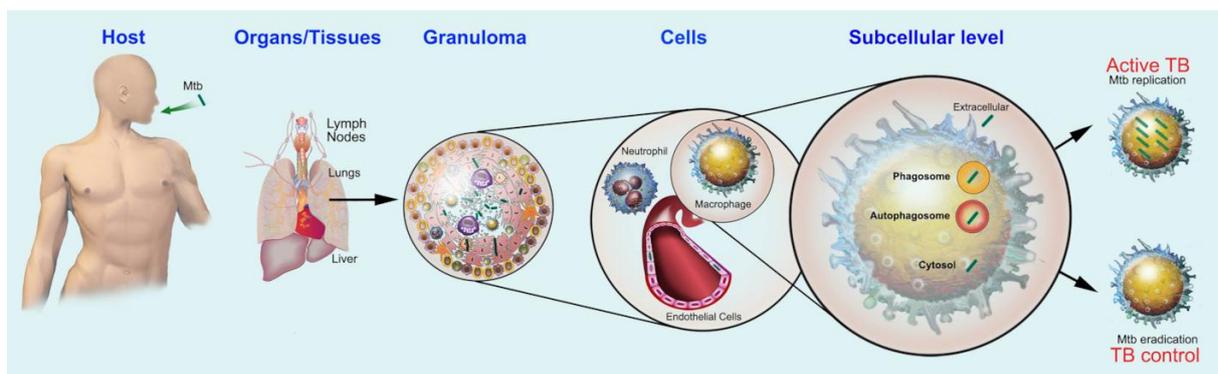


Figure 3 : Cellules hôtes et environnements pour MTB.

3.4 Diagnostic

3.4.1 COVID-19

Les écouvillons nasaux et/ou de la gorge sont utilisés pour la détection du SARS-CoV-2 (16). Les principales technologies permettant l'illustration du diagnostic des cas suspects de COVID-19 sont la méthode de RT-PCR moléculaire (test de référence) ; technique basée sur le séquençage de nouvelle génération (NGS) ; les tests sérologiques basés sur l'interaction entre les antigènes protéiques et les anticorps produits en réponse à la présence du SARS-CoV-2 ; la tomodensitométrie thoracique ; d'autres méthodes telles que la détection basée sur le transistor à effet de champ (FET) et la détection plasmonique n'ont pas encore été appliquées dans les établissements (20) (24) (25) (26) (27) (28).

3.4.2 Complexe *Mycobacterium tuberculosis*

Les échantillons d'expectoration pour la tuberculose pulmonaire et d'autres prélèvements (biopsies, LCR...) sont utilisés pour diagnostiquer la tuberculose en fonction de la localisation du BK (22). Les technologies examinées par l'OMS pour le diagnostic de la tuberculose active et la détection de la résistance aux médicaments sont la radiographie du thorax ; la microscopie ; la culture avec l'antibiogramme (méthode de référence) ; les techniques de détection des antigènes ; les techniques moléculaires (Xpert MTB/RIF ou Xpert Ultra MTB/RIF), LPA de première ligne GenoType MTBDRplus et NIPRO, LPA de deuxième ligne GenoType MTBDRsl ; le séquençage du génome entier (WGS) et test LOOPAMP *Mycobacterium tuberculosis* complexe (29) (30).

3.5 Traitements

3.5.1 COVID-19

IL n'existe pas actuellement un antiviral thérapeutique ou vaccin spécifique contre le SARS-CoV-2. Par contre, pour maîtriser la flambée de la pandémie de COVID-19 en croissance rapide, l'OMS a ordonné plusieurs essais sur des médicaments tels que Remdesivir antiviral ; le médicament contre le paludisme Chloroquine/Hydroxychloroquine associé à l'Azithromycine (antibiotique) ; une combinaison de médicaments contre les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) tels que le lopinavir et le ritonavir ; et enfin, une combinaison de médicaments anti-VIH ajoutés à l'interféron bêta. Le traitement symptomatique est fait selon l'état pathologique du malade (16) .

3.5.2 Complexe *Mycobacterium tuberculosis*

Le traitement est basé sur la combinaison des antibiotiques « antituberculeux ». Chaque forme de tuberculose est traitée avec un schéma thérapeutique spécifique qui peut être modifié selon la résistance du BK aux antituberculeux (17) (29) (23).

Tableau II : Médicaments antituberculeux de première et de deuxième ligne utilisée dans les régimes de traitement standard.

Médicament antituberculeux	Cible(s) principale(s)
Isoniazide	InhA; KatG (activation)
Rifampicine	RpoB
Ethambutol	EmbB
Pyrazinamide	RpsA; PncA (activation)
Streptomycine	RpsL
Fluoroquinolones	GyrA
Acide para-aminosalicylique	Dihydroptéroate synthase ; métabolisme du folate
Agents injectables	
Amikacine, kanamycine ou capréomycine	Sous-unité ribosomique 30S ou interpont
Ethionamide	InhA; EthA (activation)
Cyclosérine	d-alanine racémase et ligase

3.6 Préventions

3.6.1 COVID-19

Plusieurs mesures préventives ont été recommandées par l’OMS comprenant la distanciation sociale d’au moins 1 m les uns des autres, mises en quarantaine pendant au moins 14 jours pour les « cas-contacts », isolement des malades, l’utilisation d’équipement de protection individuelle (EPI), de masques faciaux pour éviter l’infection et de désinfectants pour les mains pour prévenir la propagation du SARS-CoV-2 (21). Certains vaccins ont été approuvés par l’OMS avec des efficacités différentes parmi lesquels nous avons les vaccins à ARNm (vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty et vaccin Moderna Spikevax) et les vaccins à base de vecteurs viraux (vaccin AstraZeneca Vaxzevria et vaccin Johnson & Johnson Janssen). Plusieurs autres vaccins sont disponibles ou en cours de développement (31).

3.6.2 Complexe *Mycobacterium tuberculosis*

La prévention de la tuberculose vise à réduire le risque de l'infection en améliorant l'adoption du traitement préventif à l'isoniazide et la mise en œuvre de mesures de contrôle des infections ; évaluer l'efficacité des outils de diagnostic existants et mettre à l'échelle de nouvelles technologies ; l'amélioration des modèles de prestation de services ; et réduire les facteurs de risque de mortalité chez les patients tuberculeux vivant avec le VIH (32). Le vaccin BCG a certains effets protecteurs, en particulier chez les enfants (22).

4 Matériels et Méthodes

4.1 Cadre de l'étude

4.1.1 Les Centres de Santé de Référence du District de Bamako

Les six (06) Centres de Santé de Référence (CSRefs) de Bamako ont servi de lieu d'échantillonnage. Chaque CSRef possède une unité TB et une unité COVID-19 avec lesquelles, la collecte des échantillons a été effectuée.

4.1.2 Le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux

Le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux du Mali (CICM-M) est situé dans le quartier de l'ex-base aérienne de Bamako, rue du Docteur Charles Mérieux. Il existe au CICM une administration générale, un centre de formation, un laboratoire d'analyses médicales dénommé Laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM) et des laboratoires de recherche. Le LRM est accrédité à la norme NM ISO 15189 depuis le **29 Juillet 2020**.

Tous les échantillons ont été acheminés au laboratoire de recherche de la tuberculose de confinement niveau P3 et à l'unité COVID-19 du CICM pour leur traitement.

4.2 Période et type d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective transversale qui s'est déroulée du 1^{er} août au 31 décembre 2021.

4.3 Participants à l'étude

Tous les patients suspectés de tuberculose dans les CSRefs sont évalués pour le SARS-CoV-2 et l'infection tuberculeuse. Nous avons collecté 154 échantillons dont 64 patients tuberculeux et 90 patients de tuberculose négative.

4.3.1 Critères d'inclusion

- Les patients menus d'un bulletin d'analyse pour le diagnostic de la tuberculose ;
- Tout patient venant pour le diagnostic de la TB pendant la période d'étude ;
- Patients ayant accepté de signer le consentement éclairé ;
- Patients capables de fournir des échantillons adéquats pour le diagnostic de la TB et de la COVID-19.

4.3.2 Critères de non-inclusion

- Enfants et adolescents de moins de 18 ans sauf par la demande du médecin ;
- Patients qui ont refusé de donner leur consentement ;
- Patients incapables de donner les échantillons adéquats (écouvillonnage, crachat, sang).

4.3.3 Variables étudiées

Les variables suivantes ont été étudiées : origine (rurale, ville...), type de patient (hospitalisé, ambulatoire), âge, sexe, mobilité (voyage), symptômes (TB et Covid-19), images radiologiques, statut VIH, antécédents de traitement antituberculeux, moment du diagnostic, résultat bactériologique TB, RT-qPCR, IgM et IgG COVID-19.

4.3.4 Définitions des cas

- Cas confirmé COVID-19

Cas d'infection confirmée selon les critères diagnostiques, quelle que soit la manifestation clinique (tests diagnostiques : RT-PCR COVID-19 en temps réel, isolement du virus).

- Cas suspect COVID-19

Cas présentant de la fièvre (37,5 °C ou plus) et/ou des symptômes respiratoires (toux, maux de gorge, etc.) dans les 14 jours suivant le contact étroit avec un cas confirmé.

- Cas confirmé TB

Cas de tuberculose confirmée, tout patient chez qui le bacille de Kock (BK) du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) a été mis en évidence par la microscopie, la culture et / ou par la PCR.

- Les résultats sérologiques ont été regroupés comme suit : non-infection (IgG-/IgM-), infection passée (IgG+) et infection récente (IgM+ ou IgG+/IgM+).

4.3.5 Collecte des échantillons

L'expectoration spontanée a été collectée afin de faire la microscopie et la culture de la TB. En parallèle, un écouvillonnage oral ou nasopharyngé a été appliqué pour la RT-qPCR du SARS-CoV-2 et un prélèvement sanguin a été fait pour tester la présence des anticorps anti SARS-CoV-2 IgM et IgG.

4.4 Analyse et interprétation des résultats

Les données ont été saisies sur Microsoft Excel, Word office 2016 et analysées par le Logiciel SPSS version 26. L'interprétation et la comparaison des variables ont été faites avec le test Khi carré avec un seuil de signification de 5% et l'intervalle de confiance à 95%, Odds Ratio et Risque Relatif.

4.5 Considérations éthiques

Avant le début de l'étude, le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de l'USTTB avec le numéro d'enregistrement N°2021/226/USTTB.

Tous les participants ont donné leur consentement éclairé écrit. Le formulaire de consentement est en annexe 11.3.

Cette étude a été menée conformément aux bonnes pratiques cliniques et le respect des lois et réglementations applicables au Mali. Tous les documents approuvés par le Comité d'Ethique sont conservés dans le classeur d'étude par le chercheur principal. Le comité d'éthique de l'USTTB sera associé à la diffusion et la valorisation des résultats.

4.6 Méthodes

4.6.1 SARS-CoV-2

Pour l'écouvillonnage buccal ou nasopharyngé, une RT-qPCR après extraction de l'ARN (kit QIAGEN QIAmp Viral RNA) a été effectuée pour la détection du SARS-CoV-2 (kit ARGENE SARS-COV-2 R-GENE de bioMérieux). Les prélèvements sanguins sur le tube sec ont été utilisés pour tester la présence des anticorps IgM et IgG du SARS-CoV-2 par l'automate VIDAS bioMérieux.

4.6.2 Complexe *Mycobacterium tuberculosis*

Les expectorations ont été digérées, décontaminées par la méthode N-acétylcystéine + 2% NaOH et concentrées par centrifugation pendant 15 minutes à 3000 g à 4°C. La microscopie mycobactérienne après coloration de Ziehl Neelsen et auramine et la culture en milieu solide (Lowenstein Jensen) et liquide (tubes indicateurs de croissance des mycobactéries) ont été utilisés. Les cultures positives ont été identifiées avec TB Ag MPT64 (SD BIOLINE).

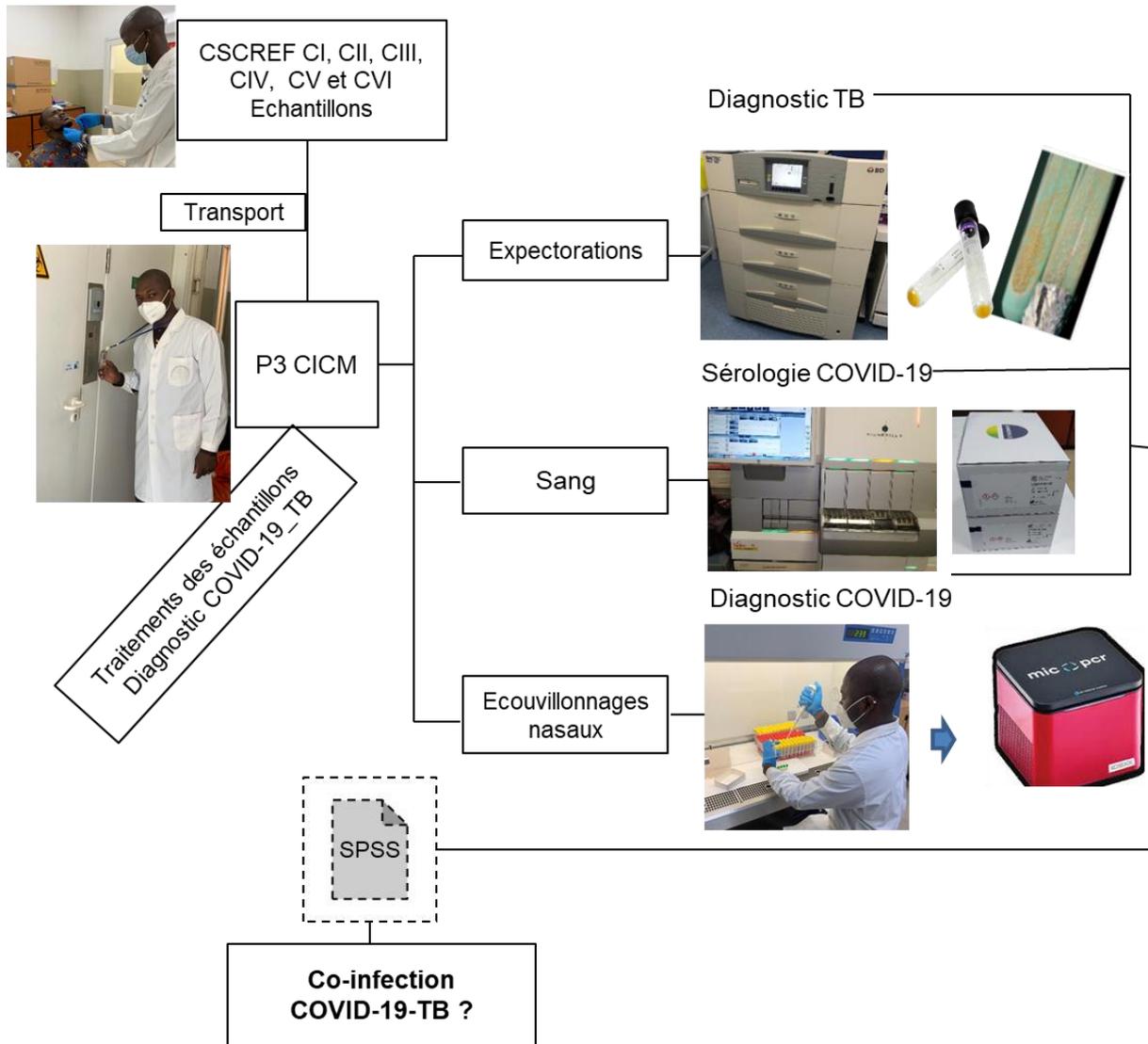


Figure 4 : Logigramme de la méthodologie de cette étude.

5 Résultats

5.1 Données socio-démographiques

Tableau III : Répartition des patients selon leur provenance.

CSREF	Fréquence	Pourcentage
CSREF CI	25	16,2%
CSREF CII	5	3,2%
CSREF CIII	2	1,3%
CSREF CIV	55	35,7%
CSREF CV	28	18,2%
CSREF CVI	39	25,3%
Total	154	100,0%

Le CSRef CIV a fourni le plus grand nombre d'échantillons avec 35,7%.

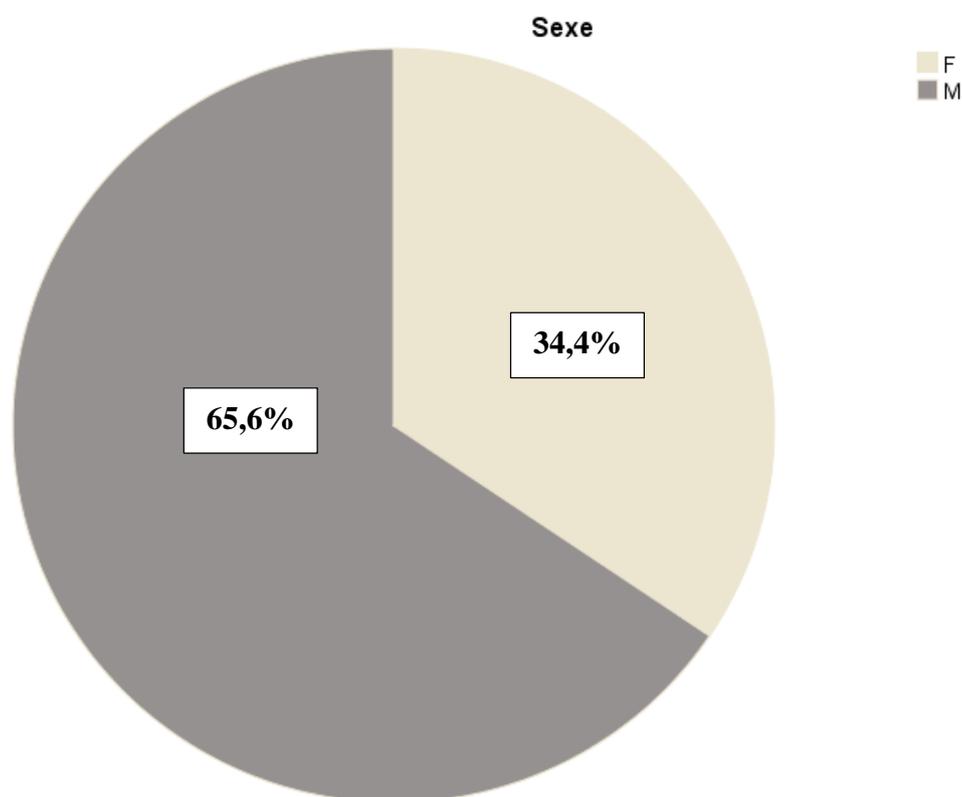


Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe.

Le sexe ratio était de 1,9 en faveur des hommes.

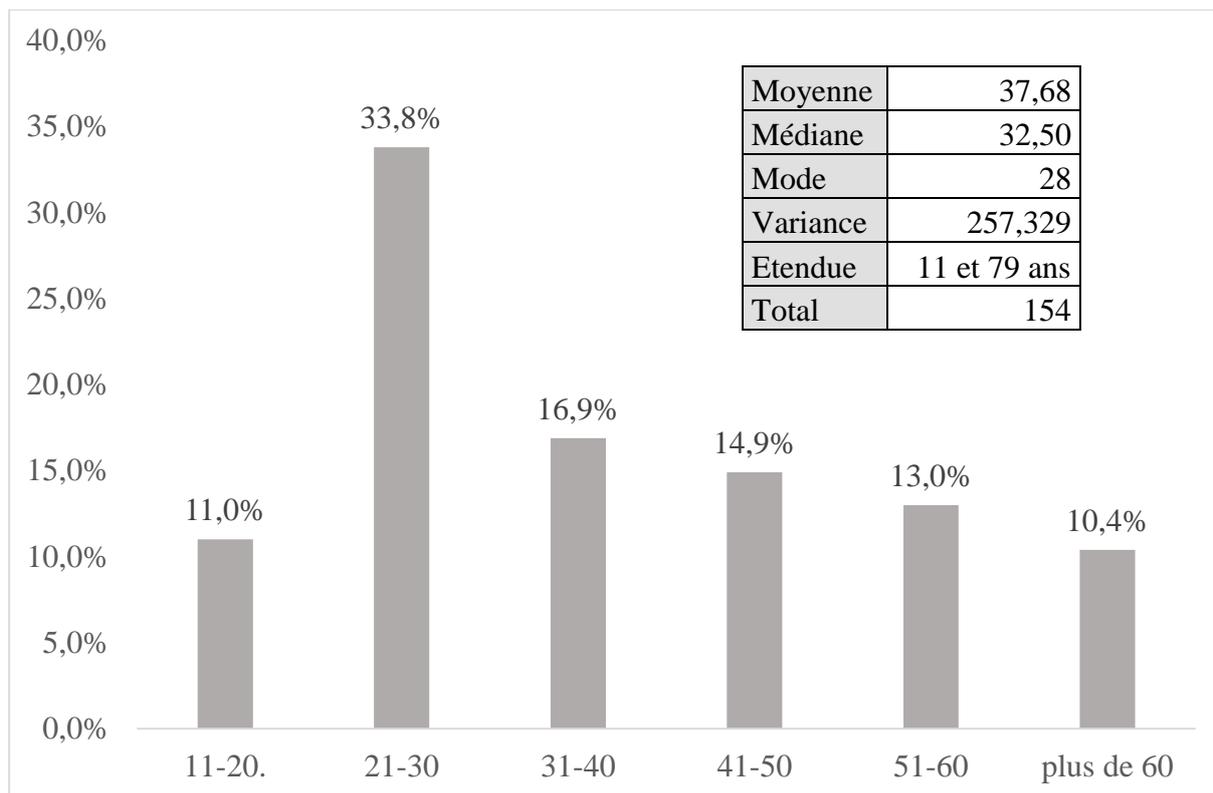


Figure 6 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

La tranche d'âge entre 21 ans et 30 ans était la plus représentée avec 33,8%.

Tableau IV : Répartition des patients selon les antécédents de la COVID-19 et de la tuberculose.

Antécédents médicaux		ATCD-COVID		Total
		Oui	Non	
ATCD-TB	Pas d'ATCD	1	115	116
	Suivi	0	19	19
	Traité déjà	0	19	19
Total		1	153	154

Les patients déjà traités pour la tuberculose étaient 12,3% et 12,3% des patients étaient suivis sur le traitement des antituberculeux. Un seul patient avait contracté la COVID-19 dans le passé. (ATCD : Antécédents)

Tableau V : Répartition des patients selon le Statut vaccinal.

Vaccination		Vaccin COVID-19		Total
		Oui	Non	
Vaccin BCG	Oui	9 (5,8%)	130 (84,5%)	139 (90,3%)
	Non	1 (0,7%)	14 (9,0%)	15 (9,7%)
Total		10 (6,5%)	144 (93,5%)	154 (100%)

Les patients vaccinés représentaient 6,5% pour le vaccin COVID-19 et 90,3% pour le vaccin BCG.

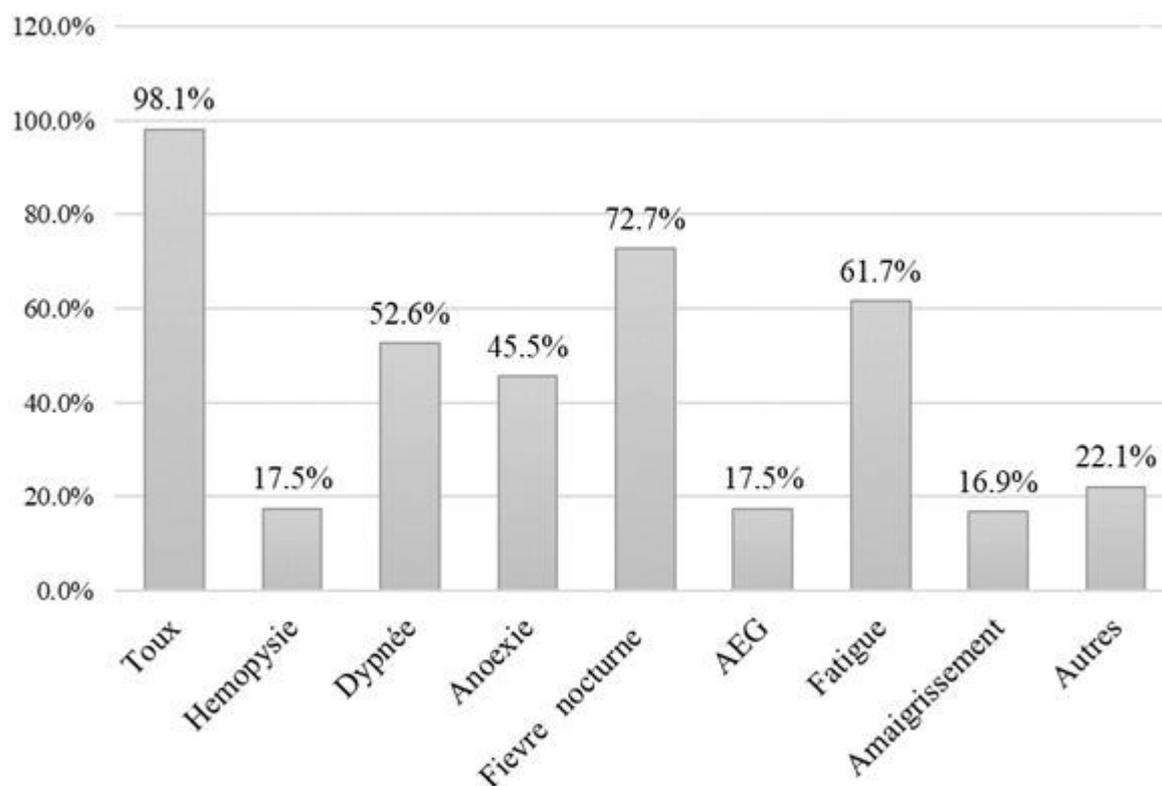


Figure 7 : Les symptômes retrouvés chez les patients pendant la collecte des échantillons.

Les symptômes fréquents étaient respectivement la toux à 98,1% ; la fièvre nocturne à 72,7% ; la fatigue à 61,7% et la dyspnée à 52,6. (AEG : Altération de l'Etat Général). Les autres symptômes étaient, les céphalées, la constipation, la convulsion, la douleur dorsale, la douleur lombaire, les frissons, le rhume, l'hémorroïde, maux de ventre, le vertige, le vomissement, l'insomnie, le rhume et le mal du côté.

5.2 Résultats de diagnostic de la COVID-19 et de la tuberculose

Tableau VI : Répartition des patients selon la Sérologie COVID-19

Sérologie COVID-19		IgM		Total
		Positif	Négatif	
IgG	Positif	9 (5.8%)	84 (54.5%)	93 (60.4%)
	Négatif	2 (1.3%)	59 (38.3%)	61 (39.6%)
Total		11 (7.1%)	143 (92.9%)	154 (100.0%)

Chez 38,3% des patients, aucun anticorps n'a été détecté ; en revanche 5,8% des patients avaient des anticorps de type IgG et IgM.

P = 0,202 ; OR = 3,161 ; RR = 2,952.

Tableau VII : Répartition des patients selon le sexe et la sérologie COVID-19.

Sexe	Effectif	(%)	IgG+	IgM+	IgG+/IgM+	IgG-/IgM-
M	101	65,6	58	1	5	37
F	53	34,4	26	1	4	22
Total	154	100	84	2	9	59

P = 0,603 ; OR = 1,228 ; RR = 1,083.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la présence des anticorps chez les hommes et chez les femmes. P > 0,05.

Tableau VIII : Répartition des patients selon le statut vaccinal et la sérologie du COVID-19

Vaccin COVID-19	Effectif	(%)	IgG+	IgM+	IgG+/IgM+	IgG-/IgM-
Fait	10	6,5	4	0	1	5
Non fait	144	93,5	80	2	8	54
Total	154	100	84	2	9	59

$P = 0,508$; $OR = 0,6$; $RR = 0,800$

Les IgG ont été retrouvées chez 55,6% des personnes non vaccinées. En revanche, une personne sur 10 ayant fait le vaccin avait des IgM. Les valeurs de P ne sont pas statistiquement significatives.

Tableau IX : Répartition des patients selon la tranche d'âge et la sérologie du COVID-19.

Tranche d'âge	Effectif	(%)	IgG+	IgM+	IgG+/IgM+	IgG-/IgM-
11-20	17	11,0	12	0	0	5
21-30	52	33,8	25	1	3	23
31-40	26	16,9	15	0	0	11
41-50	23	14,9	18	0	1	4
51-60	20	13,0	9	1	3	7
>60	16	10,4	5	0	2	9
Total	154	100	84	2	9	59

$P = 0,202$.

La présence des anticorps anti-SARS-CoV-2 n'est pas liée à une tranche d'âge particulière. Les valeurs de P ne sont pas statistiquement significatives.

Tableau X : Répartition des patients selon la sérologie COVID-19 et le diagnostic de la tuberculose.

Sérologie COVID-19	Diagnostic TB		Total
	Positif	Négatif	
IgG+	38	46	84
IgM+	1	1	2
IgG+/IgM+	1	8	9
IgG-/IgM-	24	35	59
Total	64	90	154

P = 1,000 ; OR = 1,061 ; RR = 1,035

Selon le résultat de la sérologie, seulement deux patients avaient une co-infection SARS-CoV-2/TB. Il n'existe pas une différence statistiquement significative.

Tableau XI : Répartition des patients selon la RT-PCR du SARS-CoV-2 et le diagnostic de la tuberculose.

RT PCR SARS-CoV-2	Diagnostic TB		Total
	Positif	Négatif	
Positive	1	2	3
Négative	63	88	151
Total	64	90	154

P = 1,000 ; OR = 0,698 ; RR = 0,799.

Selon le résultat de la RT PCR, seulement un patient était co-infecté par le SARS-CoV-2 et la TB. Il n'existe pas une différence statistiquement significative.

Tableau XII : Identification et antibiogramme des mycobactéries isolées chez les patients tuberculeux.

Identification	Fréquence	Pourcentage
MTBC souche sauvage	38	59,4 %
MTBC souche Résistante à l'INH	01	1,6 %
Non Identifié	25	39,0 %
Total	64	100,0 %

64 patients avaient la tuberculose avec un taux de résistance de 1,6%.

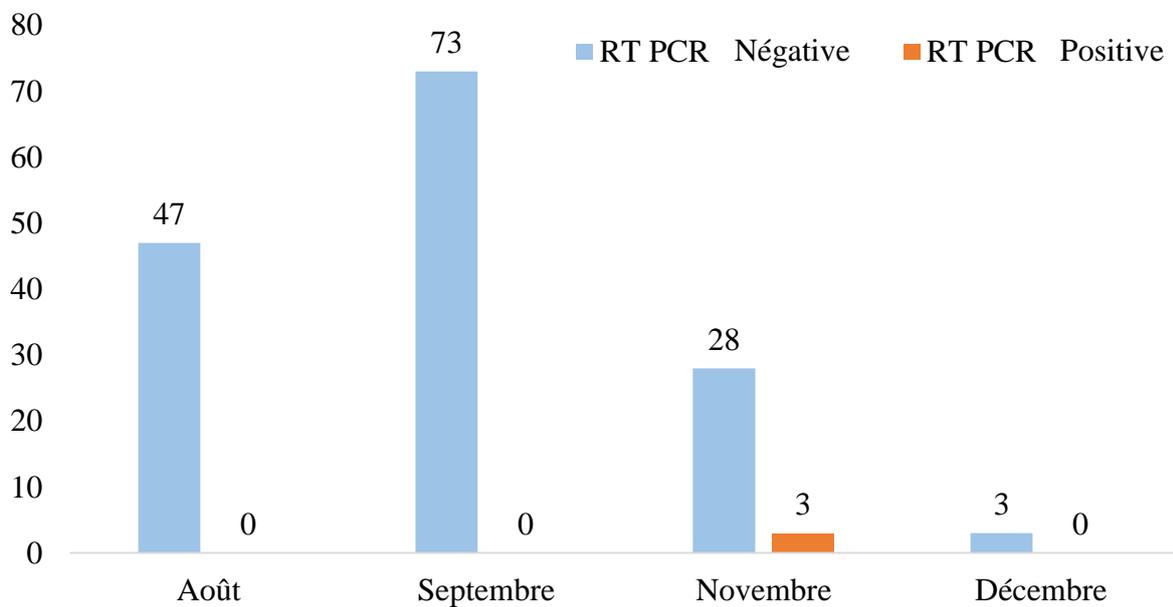


Figure 8 : Répartition des patients en fonction de la période de prélèvement et du résultat de la RT PCR du SARS-CoV-2.

Le mois de novembre semble être la meilleure période pour le diagnostic du SARS-CoV-2.

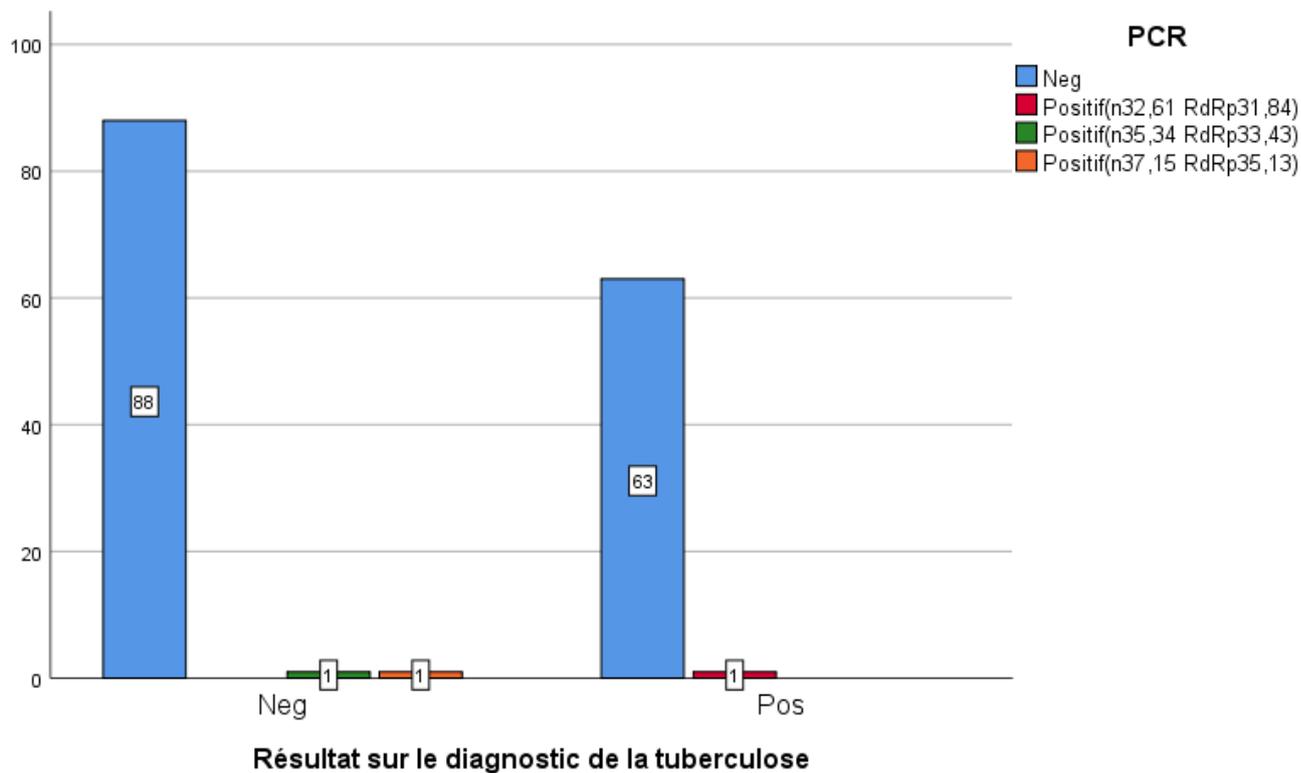


Figure 9 : Valeurs de la RT PCR SARS-CoV-2 en fonction du diagnostic de la tuberculose.

Il n'existe pas une différence statistiquement significative, $P = 1,000$.

Tableau XIII : Répartition des patients selon le diagnostic de la COVID-19 et du diagnostic de la tuberculose.

Diagnostic de la COVID-19	Diagnostic TB		Total
	Positif	Négatif	
Positif	3 (2,0%)	11 (7,1%)	14 (9,1%)
Négatif	61 (39,6%)	79 (51,3%)	140 (90,9%)
Total	64 (41,6%)	90 (58,4%)	154 (100%)

$P = 0,156$; $OR = 0,353$; $RR = 0,493$.

La co-infection COVID-19/TB a été retrouvée chez seulement trois patients soit 2% sur l'ensemble des patients inclus et 4,7% (3/64) chez les tuberculeux. Il n'existe pas de relation statistiquement significative entre la COVID-19 et la tuberculose.

Tableau XIV : Répartition des patients selon la sérologie COVID-19 et la sérologie VIH.

Sérologie COVID-19	VIH			Total
	Positif	Négatif	Non fait	
IgG+	6	36	42	84
IgM+	0	0	2	2
IgG +/- IgM+	0	0	9	9
IgG -/ IgM-	6	23	30	59
Total	12	59	83	154

$P = 0,531$; $OR = 0,639$; $RR = 0,691$.

Parmi les 12 patients de VIH positif, 06 patients avaient les anticorps anti-SARS-CoV-2 IgG positif.

Il n'existe pas une différence statistiquement significative.

6 Discussions

6.1 Résultats globaux

Il s'agissait à notre connaissance de la première étude au Mali sur la co-infection COVID-19/TB prenant en compte les anticorps anti-SARS-CoV-2 et la RT PCR. Cette évaluation de la co-infection est essentielle parce qu'elle peut fournir des renseignements sur la transmission dans le passé et peut aider à suivre l'issue du traitement. Nous avons réalisé une étude prospective transversale qui s'est déroulée du 1^{er} août au 31 décembre 2021 dans les six (06) CSRefs (Centres de Santé de Référence) du District de Bamako. Durant cette période, nous avons inclus 154 échantillons dont 64 patients tuberculeux et 90 patients de tuberculose pulmonaire négative. Les échantillons ont été acheminés et traités au CICM dans le respect strict de bonnes pratiques de laboratoires. Les expectorations étaient utilisées pour le diagnostic de la tuberculose ; la microscopie, la culture, l'identification et l'antibiogramme de complexe *Mycobacterium tuberculosis*. L'ARN du SARS-CoV-2 était extrait à partir des écouvillonnages oro et/ou nasopharyngés et le sérum a été utilisé pour le diagnostic sérologique de la COVID-19.

6.2 Données socio-démographiques

Les âges extrêmes étaient de 11 ans et 79 ans et la tranche d'âge la plus élevée était de 21 ans à 30 ans avec 33,8%. Nous avons inclus 55 patients soit 35,7% au Centre de Santé de Référence de la commune IV ; suivi de celui de la commune VI avec 25,3% des participants qui peuvent être dû à une forte fréquentation de leur unité de prise en charge de la tuberculose. Les hommes étaient nombreux parmi les patients inclus soit 65,6% montrent que les hommes consultent plus que les femmes pour le diagnostic de la tuberculose. Les patients déjà traités pour la tuberculose étaient de 12,3% et les patients venus pour le diagnostic de la TB étaient à 75,3%. Un seul patient avait contracté la COVID-19 dans le passé ce qui pourrait expliquer un faible taux de réalisation de test RT-qPCR du SARS-CoV-2 ou par le faible cas de COVID-19 pendant la période d'étude. Les patients vaccinés représentaient 6,5% pour le vaccin COVID-19 qui peut être un indicateur de faible couverture vaccinale à Bamako et 90,3% pour le vaccin BCG montrant ainsi une couverture près que totale à Bamako similaire au taux de vaccination à l'échelle mondiale qui est proche à 90 % des nouveau-nés vaccinés chaque année avec le BCG dans le monde, le seul vaccin actuellement homologué pour prévenir le développement de la tuberculose active (29). Les symptômes fréquents constatés pendant la collecte des échantillons étaient respectivement la toux à 98,1% ; la fièvre nocturne à 72,7% ; la fatigue à 61,7% et la

dyspnée à 52,6% sont similaires aux symptômes de la tuberculose à une étude réalisée par Madhukar et coll en 2016 au Canada dont les patients présentaient des symptômes de la toux, de la fièvre, des sueurs nocturnes et une perte de poids (29). Ces symptômes étaient similaires aux symptômes de la COVID-19 retrouvés par Wiersinga et coll en 2020 au Jama chez les patients COVID-19 hospitalisés comprennent la fièvre (70 %-90 %), la toux sèche (60 %-86 %), l'essoufflement (53 %-80 %), la fatigue (38 %), les myalgies (15 %-44 %), les nausées/vomissements ou la diarrhée (15 %-39 %), les maux de tête, la faiblesse (25 %) et la rhinorrhée (7 %) (28). Ces symptômes sont proches aux symptômes de premiers cas de COVID-19 détectés au Mali en mars 2021 par Sagara et coll, qui étaient les maux de tête (11 % (19/173)), la fièvre (8,7 %, (15/173)), frissons (1,7 % (3/173) et myalgie (3,5 % (6/173) (33).

6.3 Résultats de diagnostics de COVID-19 et de la tuberculose

Cette étude a montré une séroprévalence COVID-19 de 60,4% sur les 154 patients parmi lesquels 5,8% avaient des IgG+/IgM+ ; IgG+/IgM- (54,5%) et IgG-/IgM+ (1,3%).

La séroprévalence retrouvée dans notre étude était de 55,8% chez les patients suspects de tuberculose, relativement élevée à celles trouvées par Katchunga et coll (40,8% chez les voyageurs et les agents de santé) en RDC en 2020 (34) et Gashi et coll (29,0% chez les travailleurs de la mairie) en Prishtine en 2021 (35). Par contre elle était légèrement basse mais proche à la séroprévalence de l'étude de Maiga et coll au Mali en Juillet 2021 (36) avaient trouvé une séroprévalence de 61,8%. Cette donnée prouve une haute séroprévalence au Mali surtout chez les patients suspects de tuberculose. Nous n'avons remarqué aucune différence statistiquement significative entre le sexe, la vaccination COVID-19/BCG, la tranche d'âge et la sérologie COVID-19. Malgré, la tranche de 21 ans à 30 ans avait séroprévalence plus élevée soit 26 patients (16,9%), ce qui pourrait être dû à la mobilité dans la société de cette catégorie d'individus. La séroprévalence élevée a été observée dans le groupe d'âge de 19 ans et 34 ans avec 37% des cas trouvés par Kleynhans et coll en Afrique du Sud du juillet 2020 au mars 2021 dans la communauté rurale (37). Une autre étude de séroprévalence anti-SARS-CoV-2 a été menée au Cap, en Afrique du Sud, d'août à septembre 2020, a trouvé 23,7 % de sérologie IgG positive pour le SARS-CoV-2 chez les patients tuberculeux (38). La prévalence des anticorps IgG contre le SARS-CoV-2 était 24,1% sur la population générale et les travailleurs de la santé en Inde, juin-juillet 2021, trouvé par Murhekar et coll (39). La séroprévalence COVID-19 est élevée dans notre étude chez les patients tuberculeux que celles de ces auteurs montrant une forte variabilité du taux de séroprévalence entre les pays et en fonction des études.

Le diagnostic de la tuberculose montrait 94 (61,0%) patients tuberculeux dont la tranche d'âge de 21 à 30 ans était plus élevée dû à leur déplacement pour les activités génératrices (âge de la jeunesse). Le diagnostic de la tuberculose ne différait pas selon la tranche d'âge, le sexe et la vaccination au BCG. Après les cultures des Mycobactéries, 64 (41,6%) souches de complexe *Mycobacterium tuberculosis* ont été isolées dont une seule souche du profil de résistance isolée à l'isoniazide, cela peut s'expliquer par le faible de cas de tuberculose multirésistante au niveau des CSRefs. Il n'existait pas une différence significative entre la séroprévalence COVID-19 et la tuberculose (60,9%) avec P égale à 1,000 ; Odds Ratio (OR) = 1,061 [Intervalle de Confiance (IC) à 95 % : 0,548 à 2.052] ; Risque Relatif (RR) = 1,035 [IC à 95% : 0,702 à 1,526] ; RR (ou OR) de 1,0 indique qu'il n'y a pas de différence de risque entre les infections de COVID-19 et de TB. Une étude transversale de séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 menée dans une unité de référence tertiaire de traitement de la tuberculose à Rio de Janeiro, au Brésil ; sur 83 patients sous traitement antituberculeux, 26,5% ont déjà été infectés par la COVID-19 et la plupart des patients étaient asymptomatiques (69 %) ; Gomes et coll, (40).

La méthode de diagnostic de référence de la COVID-19 est la technique RT-qPCR qui a permis de détecter 03 patients COVID-19 qui ne se différait pas au diagnostic de la TB et de la séroprévalence avec les valeurs de P égale à 1,000 ; OR = 0,698 [IC à 95 % : 0,062 à 7,872] ; RR = 0,799 [IC à 95% : 0,159 à 4,003] ; RR (ou OR) <1,0 montre une diminution du risque pour la co-infection COVID19/TB ; ce taux est identique au résultat trouvé par Gomes et coll, ont détecté également 03 patients de RT-PCR du SARS-CoV-2 positive. Notre étude a trouvé trois (03) cas de COVID-19 (4,7%) parmi les 64 patients bactériologiquement positifs avec les valeurs de P égale à 0,156 ; OR = 0,353 [IC à 95 % : 0,094 à 1,322] ; RR = 0,493 [IC à 95% : 0,177 à 1,365] ; RR (ou OR) <1,0 indique une diminution du risque entre les patients infectés à COVID-19 et les patients tuberculeux montrant ainsi une différence statistiquement non significative, mais inférieur au pourcentage de co-infection COVID-19/TB (7,3%) trouvé par Mbithi et coll du mars 2020 au février 2021 au Kenya (41). Nous remarquons un faible taux de comorbidité entre la COVID-19 et la tuberculose dans ces deux études réalisées, cela ne permettrait pas d'évaluer l'impact direct de cette co-infection. La COVID-19 a eu d'énormes répercussions sanitaires, sociales et économiques en 2021 surtout sur la fourniture, l'accès aux services essentiels et la morbidité de la tuberculose (incidence et mortalité). Le dernier rapport 2020 de l'OMS montrait des perturbations sur les services de santé causées par la pandémie de COVID-19 augmentant le nombre de décès dus à la tuberculose dans le monde (8). Nous n'avions pas pu déterminer la mortalité en cas de co-infection par COVID et TB et l'impact de cette co-infection n'a pas été évalué dans cette étude dans le temps pendant cette étude. Par

ailleurs il existe très peu d'études réalisées sur la mortalité en cas de co-infection par COVID-19/TB, Bandyopadhyay et coll en 2020 (42). Une étude cohorte sur 49 patients réalisée par Tadolini et coll montre 18,3 % des patients avaient été diagnostiqués simultanément avec la tuberculose et la COVID-19. Au cours du traitement de la TB, 38,8 % des patients ont contracté la COVID-19, ce qui montre le risque potentiel de transmission au personnel soignant (43). Une étude réalisée par Udawadia et coll en 2020 en Inde, a montré une comorbidité tuberculeuse plus fréquente pour la COVID-19 (36%), le diabète (25%), l'hypertension (22%), les cardiopathies ischémiques (8%) et la BPCO (6%). Ils ont constaté que la co-infection COVID-19/TB évoluait plus rapidement vers le stade de gravité en cas de comorbidité (44). Dans notre étude, 71 patients ont bénéficié la sérologie VIH parmi lesquels 12 étaient VIH séropositifs (16,9%) avec les valeurs de P égale à 0,156 ; OR = 0,639 [IC à 95 % : 0,184 à 2,223] ; RR = 0,691 [IC à 95% : 0,247 à 1,930] ; RR (ou OR) <1,0 indique une diminution du risque entre les patients séropositifs à COVID-19 et les patients VIH séropositifs ; légèrement élevée à 6,1% VIH positif de l'étude de Mbithi et coll du mars 2020 au février 2021 au Kenya (41). Il est nécessaire d'approfondir les études chez les tuberculeux pour mieux élucider leur co-infection avec la COVID-19.

7 Conclusion

La pandémie à COVID-19 a provoqué une énorme perturbation à travers des restrictions de confinement, sur les services de santé en général et le Programme National de Lutte contre la tuberculose au Mali en particulier. Le manque en stock des réactifs et la rupture des antituberculeux peuvent avoir un impact important sur la mise en place de suivis et de stratégies de surveillance de la tuberculose. Notre étude a prouvé une séroprévalence élevée chez les patients tuberculeux, ces expositions antérieures au SARS-CoV-2 peut expliquer la diminution de conséquences fatales causant par la COVID-19 au Mali. Un seul cas de co-infection COVID-19 et la tuberculose a été détecté par la technique de RT-qPCR. Aucune différence significative n'a été constatée entre les patients tuberculeux et les patients de tuberculose négative par rapport de la co-infection COVID-19 et la tuberculose. Les efforts doivent être mener simultanément pour une réponse plus efficace et rapide à la prise en charge de la COVID-19 et de la tuberculose. A la lumière de cette étude, nous suggérons une étude plus approfondie afin de comprendre la physiopathologie et évaluer l'impact de la co-infection COVID-19/TB.

8 Perspectives

Suite aux résultats de cette étude, comme perspectives nous tenons à poursuivre ce protocole de recherche pour permettre d'acquérir des informations précises sur la physiopathologie et la prise en charge en cas de co-infection COVID-19/TB. Faire une étude de surveillance des différents variant du SARS-CoV-2 au Mali.

9 Résumé

Titre : Etude de la co-infection COVID-19 et Tuberculose dans le District de Bamako.

Introduction : La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse transmissible opportuniste pouvant s'aggraver en cas de co-infection avec la COVID-19.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude prospective transversale dans les six (06) Centres de Santé de Référence (CSRefs) de Bamako du 1^{er} août au 31 décembre 2021 chez les patients suspects de tuberculose. Les écouvillons nasaux ont été utilisés pour la détection du SARS-CoV-2 par la RT-PCR et les sérums des patients étaient traités par le VIDAS bioMérieux pour la sérologie COVID-19. Le diagnostic de la tuberculose a été fait à partir des expectorations à travers la microscopie, la culture, l'identification et l'antibiogramme du Complexe *Mycobacterium tuberculosis*.

Résultats : Au total, 154 patients ont été enrôlés pendant la période d'étude parmi lesquels 35,7% venaient au CSRef CIV. Les hommes étaient les plus représentés avec 65,6 % des patients. Les patients vaccinés représentaient 6,5% pour le vaccin COVID-19 et 90,3% pour le vaccin BCG. La séroprévalence chez les 154 patients était de 55,8% et les patients tuberculeux avaient 62,5% de sérologie COVID-19 positive. 12/71 soit 16,9% des patients dépistés avaient la sérologie VIH positive. Trois cas de COVID-19 ont été détectés par la RT-PCR parmi tous les patients.

Conclusion :

Globalement, une séroprévalence élevée du SARS-CoV-2 a été trouvée chez les tuberculeux, qui peut refléter probablement un niveau d'immunité voire une protection à un certain degré. Nos résultats montrent un faible nombre de cas de COVID-19 chez les tuberculeux au Mali, ce qui n'est pas dû à un manque d'exposition des patients au SARS-CoV-2, certainement à d'autres facteurs à investiguer.

Mots-clés : SARS-CoV-2 ; COVID-19 ; co-infection ; séroprévalence ; tuberculeux ; CSREF ; Bamako; Mali.

Abstract

Title: Study of COVID-19 and tuberculosis co-infection in the District of Bamako.

Introduction: Tuberculosis (TB) is an opportunistic transmissible infectious disease that can worsen in case of co-infection with COVID-19.

Materials and methods: We conducted a prospective cross-sectional study in the six (06) Reference Health Centers (CSRefs) of Bamako from August 1 to December 31, 2021 in patients suspected of having TB. Nasal swabs were used for the detection of SARS-CoV-2 by RT-PCR and patients' sera were processed by bioMérieux VIDAS for COVID-19 serology. Diagnosis of tuberculosis was made from sputum through microscopy, culture, identification and antibiogram of *Mycobacterium tuberculosis* complex.

Results: A total of 154 patients were enrolled during the study period of which 35.7% came to the CSRef CIV. Men were the most represented with 65.6% of patients. Vaccinated patients represented 6.5% for the COVID-19 vaccine and 90.3% for the BCG vaccine. The seroprevalence among the 154 patients was 55.8%, and the tuberculosis patients had 62.5% positive COVID-19 serology. 12/71 or 16.9% of the patients screened were HIV positive. Three cases of COVID-19 were detected by RT-PCR among all patients.

Conclusion: Overall, a high seroprevalence of SARS-CoV-2 was found in TB patients, which may probably reflect a level of immunity or even protection to some degree. Our results show a low number of COVID-19 cases in tuberculosis patients in Mali, which is not due to a lack of exposure of the patients to SARS-CoV-2, certainly to other factors to be investigated.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; co-infection; seroprevalence; tuberculosis patients; CSRef; Bamako; Mali.

10 Références bibliographiques

1. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. août 2020;43(4):328- 33.
2. Gao Y, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID- 19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta- analysis. *J Med Virol*. 28 juill 2020;10.1002/jmv.26311.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
4. CARTE EN DIRECT - Progression du Coronavirus dans le monde [Internet]. SudOuest.fr. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/sante/coronavirus/coronavirus-carte-monde-temps-reel/>
5. McQuide PA, Finnegan A, Terry KM, Brown A, Toure CO, Tessougue J, et al. Applying WHO COVID-19 workforce estimate tools remotely in an African context: a case report from Mali and Kenya. *Hum Resour Health*. 28 janv 2022;19(Suppl 1):111.
6. Mali : Les derniers chiffres, graphiques et cartes sur l'évolution du coronavirus. Reuters [Internet]. [cité 10 mars 2022]; Disponible sur: <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/fr/countries-and-territories/mali/>
7. Mali: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
8. Global Tuberculosis Report 2021 [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>
9. Tuberculosis and COVID-19 | Stop TB Partnership [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.stoptb.org/covid19>
10. Pai M, Kasaeva T, Swaminathan S. Covid-19's Devastating Effect on Tuberculosis Care — A Path to Recovery. *N Engl J Med*. 5 janv 2022;0(0):null.
11. Song W mei, Zhao J yu, Zhang Q yun, Liu S qi, Zhu X han, An Q qi, et al. COVID-19 and Tuberculosis Coinfection: An Overview of Case Reports/Case Series and Meta-Analysis. *Front Med [Internet]*. 2021 [cité 11 févr 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2021.657006>
12. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis Lond Engl*. oct 2021;53(10):737- 54.

13. Tuberculose : définition, symptômes, traitements [Internet]. Sciences et Avenir. 2014 [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante-maladie/tuberculose-definition-symptomes-traitements_104680
14. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* mars 2017;58(1):E9- 12.
15. How to differentiate COVID-19 and tuberculosis? | UNDP in Kyrgyz Republic [Internet]. UNDP. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://www.kg.undp.org/content/kyrgyzstan/en/home/presscenter/articles/2020/04/how-to-differentiate-covid-19-and-tuberculosis-.html?utm_source=EN&utm_medium=GSR&utm_content=US_UNDP_PaidSearch_Brand_English&utm_campaign=CENTRAL&c_src=CENTRAL&c_src2=GSR&gclid=EAIaIQobChMIpOmT__719QIVSIjVCh33YQxYEAAYASAAEgL-NvD_BwE
16. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med.* 15 sept 2020;18:353.
17. Chevalier FL, Cascioferro A, Majlessi L, Herrmann JL, Brosch R. Mycobacterium tuberculosis evolutionary pathogenesis and its putative impact on drug development. *Future Microbiol.* août 2014;9(8):969- 85.
18. Ba M. Etude d'une série de 8 cas de tuberculose chez les enfants de 0 à 15 ans au service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali [PhD Thesis]. USTTB; 2020.
19. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol.* nov 2020;73(5):1231.
20. Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosens Bioelectron.* 15 févr 2021;174:112830.
21. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 15 sept 2020;883:173375.
22. Bussi C, Gutierrez MG. Mycobacterium tuberculosis infection of host cells in space and time. *FEMS Microbiol Rev.* 27 mars 2019;43(4):341- 61.
23. Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc.* juill 2020;67(3):295- 311.
24. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID- 19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 3 déc 2020;e12998.

25. Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* 29 janv 2021;538:226- 30.
26. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med.* sept 2020;40(5):351- 60.
27. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 15 janv 2021;172:112752.
28. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 25 août 2020;324(8):782- 93.
29. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primer.* 27 oct 2016;2(1):1- 23.
30. Acharya B, Acharya A, Gautam S, Ghimire SP, Mishra G, Parajuli N, et al. Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. *Mol Biol Rep.* mai 2020;47(5):4065- 75.
31. Vaccines Available in B.C. [Internet]. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.bccdc.ca/health-info/diseases-conditions/covid-19/covid-19-vaccine/vaccines-for-covid-19>
32. Sculier D, Getahun H, Lienhardt C. Improving the prevention, diagnosis and treatment of TB among people living with HIV: the role of operational research. *J Int AIDS Soc.* 6 juill 2011;14 Suppl 1:S5.
33. Sagara I, Woodford J, Kone M, Assadou MH, Katile A, Attaher O, et al. Rapidly increasing SARS-CoV-2 seroprevalence and limited clinical disease in three Malian communities: a prospective cohort study. *medRxiv* [Internet]. [cité 8 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8095226/>
34. Katchunga PB, Murhula A, Akilimali P, Zaluka JC, Karhikalembu R, Makombo M, et al. Séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 parmi les voyageurs et travailleurs dépistés à la clinique Saint Luc de Bukavu, à l'Est de la République Démocratique du Congo, de mai en août 2020. *Pan Afr Med J.* 27 janv 2021;38:93.
35. Gashi B, Osmani V, Halili R, Hoxha T, Kamberi A, Hoti N, et al. Seroprevalence of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies among Municipal Staff in the Municipality of Prishtina. *Int J Environ Res Public Health.* 28 nov 2021;18(23):12545.

36. Somboro AM, Cissoko Y, Camara I, Kodio O, Tolofoudie M, Dembele E, et al. High SARS-CoV-2 Seroprevalence among Healthcare Workers in Bamako, Mali. *Viruses*. janv 2022;14(1):102.
37. Kleynhans J, Tempia S, Wolter N, von Gottberg A, Bhiman JN, Buys A, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence in a Rural and Urban Household Cohort during First and Second Waves of Infections, South Africa, July 2020–March 2021. *Emerg Infect Dis*. déc 2021;27(12):3020– 9.
38. Shaw JA, Meiring M, Cummins T, Chegou NN, Claassen C, Du Plessis N, et al. Higher SARS-CoV-2 seroprevalence in workers with lower socioeconomic status in Cape Town, South Africa. *PLoS ONE*. 25 févr 2021;16(2):e0247852.
39. Murhekar MV, Bhatnagar T, Thangaraj JWV, Saravanakumar V, Kumar MS, Selvaraju S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence among the general population and healthcare workers in India, December 2020-January 2021. *Int J Infect Dis*. 2021;145– 55.
40. Gomes KM, Leite SP, Moutinho MHV, Souza TA de, Batista R de C, Oliveira LCM de, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibodies seroprevalence among patients submitted to treatment for tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil: a cross-sectional study [Internet]. *medRxiv*; 2021 [cité 16 avr 2022]. p. 2021.11.17.21266274. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.17.21266274v1>
41. Mbithi I, Thekkur P, Chakaya JM, Onyango E, Owiti P, Njeri NC, et al. Assessing the Real-Time Impact of COVID-19 on TB and HIV Services: The Experience and Response from Selected Health Facilities in Nairobi, Kenya. *Trop Med Infect Dis*. 10 mai 2021;6(2):74.
42. Bandyopadhyay A, Palepu S, Bandyopadhyay K, Handu S. COVID-19 and tuberculosis co-infection: a neglected paradigm. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace*. 4 sept 2020;90(3).
43. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J [Internet]*. 1 juill 2020 [cité 16 avr 2022];56(1). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/56/1/2001398>
44. Udawadia ZF, Vora A, Tripathi AR, Malu KN, Lange C, Sara Raju R. COVID-19 - Tuberculosis interactions: When dark forces collide. *Indian J Tuberc*. déc 2020;67(4):S155– 62.

11 Annexes

11.1 Approbation du Comité d’Ethique

**UNIVERSITE DES SCIENCES,
DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO**

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
FACULTE DE PHARMACIE/ BP 1805, BAMAKO – MALI

☎ : (223) 20 22 52 77

☎ : (223) 20 22 96 58

N°2021/ 226 /USTTB

Bamako, le 16 septembre 2021

Le Président du Comité D’Ethique de l’USTTB

(-)-u

Docteur Abou COULIBALY

Cher Docteur,

J’ai le plaisir de vous informer que le comité d’Ethique de l’USTTB approuve définitivement votre protocole de recherche intitulé «**Co-infection Tuberculose et Covid-19 dans le District de Bamako**» ayant constaté l’effectivité de la prise en compte des différentes recommandations faites.

Cette approbation est valable du **16 septembre 2021 au 15 septembre 2022**. Elle sera renouvelée après le dépôt du rapport annuel.

Le Comité d’Ethique de l’USTTB vous souhaite plein succès dans vos recherches.

P/LE PRESIDENT P.O
LE VICE- PRESIDENT

Prof. Amadou DIALLO



11.2 Fiche de collecte des échantillons : co-infection COVID-19/TB

Renseignements socio-démographiques

CSRef..... N° ID CSRef :----- ID CICM :-----

Domicile :-----

Sexe : M F Age :.....ans Profession :-----

Statut social : Acceptable Très acceptable Démuni Très démuni

Ethnie :..... N° de téléphone :.....

Voyage récent:.....quand-----où-----

Antécédents Médicaux

Vaccin COVID-19 : Oui [] Non [] Quand ?----- nbre de doses.....

BCG : Oui [] Non []

VIH : Positif [] Négatif [] Non fait []

Diabète : Oui [] Non []

Asthme : Oui [] Non []

Autres antécédents biomédicaux :.....

Hospitalisation : Oui [] du...../...../20... au .../.../20...Non []

Déjà traité : TB Oui [] Non [] COVID-19 : Oui [] Non []

Renseignements cliniques

Durée des symptômes avant la consultation :.....

Toux Hémoptysie Dyspnée Anorexie Convulsion

Fièvres nocturnes Altération de l'état général fatigue.....

Autres à préciser :.....

Symptomatologie :.....

Diagnostic bactériologique

Date du prélèvement :...le...../...../20.....

Nature du prélèvement : expectoration 5ml sang Ecouvillonnage

11.3 Fiche de consentement éclairé du participant à l'étude

Titre : Etude de la co-infection Covid-19 et Tuberculose dans le District de Bamako.

CSRef..... N° ID du patient au CSRef :-----N° ID CICM :-----

Profession :----- Domicile :----- Sexe : F..... M

Cette étude a été initiée dans le cadre de la réalisation des travaux de mémoire du Master pour étudier la co-infection de la tuberculose/COVID-19 dans le District de Bamako au Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM). La participation à cette étude est entièrement volontaire, libre et révoquant à tout moment. La confidentialité des informations recueillies sera assurée par les chercheurs impliqués dans le protocole de recherche. Les prélèvements biologiques porteront un code identifiant. Chaque participant est supposé donner trois 03 échantillons (crachat, 5ml du sang et écouvillonnage) pour l'analyse au laboratoire.

Le reste des échantillons peuvent être conservés au CICM pour une recherche future.

Si vous acceptez de participer à l'étude, il y aura un questionnaire à renseigner.

Risques

La collecte de ces échantillons ne présente pas de risques biologiques particuliers. Par ailleurs vous aurez une sensation désagréable passagère lors de l'écouvillonnage nasopharyngé.

Bénéfices

Vous bénéficierez gratuitement d'un meilleur diagnostic et d'un traitement complet contre la tuberculose et de la covid-19 durant la période de l'étude, si le diagnostic venait à être confirmé. Les traitements seront assurés par le Programme National de Lutte contre la tuberculose (PNLT) selon les recommandations et l'unité de prise en charge de la COVID-19. Les analyses relatives à l'étude seront faites sans frais.

Adresses

Si vous avez des questions ou des inquiétudes à propos de votre participation à cette étude ou sur la destruction future des échantillons, contactez : Dr TRAORE Bréhima, 76049161 ou Dr COULIBALY Abou, 62935938 / 79265144.

Je soussigné,confirme avoir reçu oralement les informations nécessaires sur l'étude. Aucune pression ne m'a été exercée pour obtenir ma participation à l'étude et je suis prêt à y participer.

Signature ou empreinte du patient : lu et approuvé

Date de l'inclusion

L'investigateur