REPUBLIQUE DU BENIN

--

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

----*

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

----*--*

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

----*--*--*

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN MEDECINE

Année : **2023** N° **2592**

EPIDEMIOLOGIE GENOMIQUE DU SARS-CoV-2 AU BENIN CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISES DANS LES CTE

THESE

Présentée et soutenue publiquement pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE DIPLOME D'ETAT

Par :

Adjao Olatoundji Yèzid LADJOUAN

Né le 10 Avril 1998 à Adjarra **(**République du Bénin**)**

Directeur de thèse

MCA Géraud **PADONOU**

Co-directeur de thèse

Dr Ange **DOSSOU**

Président du jury

Pr Ghislain **SOPOH**

Membres du jury

MCA Géraud **PADONOU**

MCA Simon **AZONBAKIN**

Année universitaire : 2021-2022

REPUBLIQUE DU BENIN
*****
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE
****

N°1965 /2023/UAC/FSS/VD-Ecoles/VD-UFR Pharma/VD UFR Méd/SGE/OSRH/SA

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

LE DOYEN

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

DOYEN : Professeur AVAKOUDJO Josué Dejinnin Georges

VICE-DOYEN U.F.R Médecine : Maître de Conférences Agrégé VODOUHE Ulrich Bidossèssi

VICE-DOYEN U.F.R Pharmacie : Maître de Conférences Agrégé GANFON Medessou Yowel Habib

VICE-DOYENNE /ECOLES : Professeur AZON KOUANOU Angèle

Année : 2023-2024 (version octobre 2023)

PROFESSEURS TITULAIRES

1.	Dr ADJIBABI Wassi	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
2.	Dr MEHINTO Delphin Kuassi	Chirurgie Viscérale
3.	Dr LALEYE Anatole O. A	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
4.	Dr AMOUSSOU-GUENOU Marcellin Kuassi	Biophysique, Médecine Nucléaire
5.	Dr FIOGBE Michel Armand	Chirurgie Pédiatrique
6.	Dr HANS-MOEVI Aristote	Orthopédie -Traumatologie
7.	Dr KPADONOU Toussaint Godonou	Médecine Physique et de Réadaptation
8.	Dr ODOULAMI-YEHOUESSI Lisette	Ophtalmologie
9.	Dr ZOUMENOU Eugène	Anesthésie-Réanimation
10.	Dr DENAKPO Justin Lewis	Gynécologie Obstétrique
11.	Dr DOSSOU Francis Moïse	Chirurgie Générale
12.	Dr ADEGBIDI Hugues Daniel Gbadébo	Dermatologie Vénérologie
13.	Dr AFFOLABI Dissou	Bactériologie-Virologie
14.	Dr ALAO Modjere Ola Maroufou Jules	Pédiatrie et Génétique Médicale
15.	Dr ATADOKPEDE Agbomènou Félix	Dermatologie- Vénérologie
16.	Dr AWEDE Bonaventure Lucien Sévérin	Physiologie
17.	Dr FIOSSI KPADONOU Emilie	Pédopsychiatrie
18.	Dr TONATO BAGNAN Josiane Angéline A	Gynécologie-Obstétrique
19.	Dr ADJIEN Kodjo Constant	Neurologie
20.	Dr OGOUYEMI HOUNTO Aurore Bertille	Parasitologie
21.	Dr SEHONOU Jean	Hépato-Gastro-Entérologie
22.	Dr AGODOKPESSI Gildas	Pneumo-Phtisiologie
23.	Dr ALAMOU Soulé	Ophtalmologie
24.	Dr ALLABI Aurel Constant Eustache	Pharmacologie Clinique
25.	Dr AVAKOUDJO Josué D. Georges	Urologie-Andrologie
26.	Dr AYELO Ahounmènou Paul	Médecine du Travail
27.	Dr GNONLONFOUN Dieu donné	Neurologie
28.	Dr HOUNKPATIN Benjamin I. Bodounrin	Gynécologie Obstétrique
29.	Dr TSHABU AGUEMON Christiane	Gynécologie Obstétrique
30.	Dr ZOMALHETO Zavier Cossi	Rhumatologie
31.	Dr YEKPE AHOUANSOU Hermione Patricia Frida	Imagerie Médicale
32.	Dr AGUEMON Badirou Din	Santé Publique
33.	Dr ALAGNIDE Hountondji Etienne	Médecine Physique et de Réadaptation
34.	Dr AZON KOUANOU Angèle	Médecine Interne

Université d'Abomey-Calavi • LE DOYEN • FACULTÉ DES SCIENCES DE LA SANTÉ

35. Dr GBESSI Dansou Gaspard ..... Chirurgie Générale
36. Dr HINSON Vikkey Antoine ..... Médecine du Travail
37. Dr HOUNKPE Pierre Claver ..... Anesthésie-Réanimation
38. Dr LALYA Francis Honorat..... Pédiatrie et Génétique Médicale
39. Dr VIGAN Jacques ..... Néphrologie
40. Dr CODJO Houétondji Léopold..... Cardiologie
41. Dr YEMOA Loconon Y. Achille. ..... Chimie Analytique-Bromatologie

MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

1. Dr AVAKOUDJO François ..... ORL-Chirurgie Cervico Faciale
2. Dr LAWSON AFOUDA Sonia..... ORL-Chirurgie Cervico Faciale
3. Dr SISSINTO SAVI DE TOVE Yolande..... Parasitologie-Mycologie
4. Dr AGBODANDE Kouessi Anthelme ..... Médecine Interne
5. Dr ALIHONOU Thierry ..... Neurochirurgie
6. Dr BAGNAN TOSSA Léhila..... Pédiatrie et Génétique Médicale
7. Dr GANFON M. Yowel Habib ..... Pharmacognosie
8. Dr KEREKOU Annelie Célestine. ..... Endocrinologie
9. Dr VODOUHE Ulrich B. ..... ORL-Chirurgie Cervico Faciale
10. Dr WANVOEGBE Armand..... Médecine Interne
11. Dr ABOUBACAR Moufalilou ..... Gynécologie-Obstétrique
12. Dr ABOUKI Chakiratou Olaïdé Adoukê..... Ophtalmologie
13. Dr ADJADOHOUN Sonia B.M. Gwladys..... Radiologie, Radiodiagnostic et Imagerie médicale
14. Dr AKODJENOU Joseph ..... Anesthésie Réanimation
15. Dr AKPADJAN Gbèmawonmédè Fabrice..... Dermatologie-Vénérologie
16. Dr ALIHONOU Florence Nathalie Yacoba..... Pédiatrie et Génétique Médicale
17. Dr ANAGONOU LARY Lucrèce..... Pédopsychiatrie
18. Dr ATTOLOU Sètondji Roger Gilles..... Chirurgie Générale
19. Dr AZONBAKIN Azandégbé Simon ..... Histologie-Embryologie-Cytogénétique
20. Dr BIGOT Cédric Egnonwa Parfait ..... Médecine Légale
21. Dr BOGNON Gilles Modeste Alain..... Pédiatrie et Génétique Médicale
22. Dr CHIGBLO Sègla Pascal Eric..... Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
23. Dr DEGBOE Kaï Bérénice Esthelle ..... Dermatologie-Vénérologie
24. Dr GNANGNON Freddy Houehanou Rodrigue..... Cancérologie Chirurgicale
25. Dr HODONOU Dètondji Fred Jean-Martin..... Urologie-Andrologie
26. Dr IMOROU SOUAÏBOU Yacoubou..... Chirurgie Général
27. Dr KLIKPO Tchédié Etdéchié Elvire ..... Psychiatrie Adulte

Université d'Abomey - Calavi • LE DOYEN • Faculté des Sciences de la Santé

CONFIDENTIEL 2023

28. Dr KPOSSOU Aboudou Raïmi ..... Gastroentérologie et Hépathologie
29. Dr LAWANI Ismaïl..... Chirurgie Viscérale
30. Dr MIKPONHOUE OLOU Rose Christelle ..... Médecine du Travail
31. Dr OGOUDJOBI Ogourindé Mathieu..... Gynécologie-Obstétrique
32. Dr PADONOU Abiodun Adébola Djossè..... Traumatologie-Orthopédie
33. Dr PADONOU Caroline Sourou Clémence..... Pédiatrie et Génétique Médicale
34. Dr PADONOU Sètondji Géraud Roméo..... Santé Publique
35. Dr SEIDOU Falilatou ..... Anatomie et Cytologie Pathologique
36. Dr SONOU Djidjoho Joël Arnaud..... Cardiologie
37. Dr TOGNIFODE Medesse Véronique..... Gynécologie-Obstétrique
38. Dr WACHINOU Ablo Prudence..... Pneumo-Phtisiologie
39. Dr YEVI Dodji Magloire Inès..... Urologie Andrologie
40. Dr ZOHOUN GUIDIGBI Lutécia Myria A..... Pédiatrie et Génétique Médicale

MAITRES ASSISTANTS

1. Dr GANDAHO Hugues Jean-Thierry ..... Neurochirurgie
2. Dr AGBOTON Bruno Léopold ..... Néphrologie
3. Dr ADJAGBA Mahouna Philippe Dotou ..... Cardiologie
4. Dr AMOSSOU Labissi François..... Traumatologie-Orthopédie
5. Dr BADOU Agnès Oladun Sylvie..... Sociologie et Anthropologie sociale
6. Dr GNINKOUN Comlan Jules..... Endocrinologie Métabolisme et Nutrition
7. Dr LOKOSSOU Mègnissè S. Houévi Symphorose..... Gynécologie-Obstétrique
8. Dr TOKOUDAGBA Kossi Jean-Marie Dénis..... Chimie Organique et Chimie des Substances Naturelles
9. Dr ADJOBIMEY Mênonli..... Santé au Travail
10. Dr BANCOLE POGNON Sylvie Arlette A..... Chirurgie Buccale
11. Dr ZOHOUN Comlan Gildas Alban ..... Hématologie
12. Dr AHOUNOU Ernest Stéphane..... Anesthésie-Réanimation
13. Dr AÏGBE Nestor..... Ophtalmologie
14. Dr DANGBEMEY Djima Patrice..... Gynécologie-Odstrétique
15. Dr DO SANTOS ZOUNON Alexis..... OTO-Rhino Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
16. Dr HOUNKPONOU AMOUSSOU-GUENOU Eliane Kayivi Murielle ..... Cardiologie
17. Dr LALEYE Christel Marie Fortunat Olatumbossum B.I. .... Anatomie
18. Dr MIZEHOUN Gbèdécon Carmelle..... Nutrition
19. Dr AGBOKPONTO Janvier Engelbert..... Chimie Analytique

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

OCTOBRE 2023

20. Dr ASSANHOU Assogba Gabin..... Pharmacie Galénique
21. Dr AZA-GNANDJI Guy-Gérard..... Psychiatrie
22. Dr BAGLO Dédé Priscillia Tatiana..... Hématologie Biologie
23. Dr GOUKODADJA Oswald..... Traumatologie Orthopédie
24. Dr SOSSA Jean ..... Urologie
25. Dr HOUNDETOUNGAN David Gilles..... Biophysique
26. Dr VIGNON Koffi Rodolphe ..... Hépato-Gastroentérologie

ASSISTANTS

1. Dr LANKPEKO AFFOLABI Clémence M. ..... Pédiatrie et Génétique Médicale
2. Dr YAKOUBOU YOBO Annatou ..... Pédiatrie et Génétique Médicale
3. Dr AMONLES Yves D. ..... Psychiatrie
4. Dr HOUESSOU ENIANLOKO TCHIAKPE Nicole Zinhoué ... Pédiatrie
5. Dr DADJO Kinski Aumar..... Traumatologie Orthopédie

ASSISTANTS EN POSITION PROBATOIRE

1. Dr HOUEZE Richard Ghislain Constantin..... Neurologie
2. Dr CHABI Yossounon..... Pharmacie hospitalière
3. Dr DANSOU Eugénie..... Médecine interne
4. Dr DJOSSOU Hontongnon Julien..... Rhumatologie
5. Dr AYI MEGNANGLO Codjo Austher..... Radiologie et Imagerie médicale
6. Dr DAHOUE Togbédji Richard..... Orthopédie Dento-Faciale
7. Dr HOUNSOU Nounagnon René..... Chirurgie générale
8. Dr KOGUI DOURO Akim..... Urologie-Andrologie

ASSISTANTS DE RECHERCHE DE RANG DOCTORAL

1. Dr TOHON Gbèdolo Honesty..... Toxicologie et Analyse du risque

Le Doyen,

Université d'Abomey - Calavi • LE DOYEN • Institut des Sciences de l'Homme

Professeur Josué Dejinnin Georges AVAKOUDJO

OCTOBRE 2023

ACTION DE GRÂCE

A DIEU

(1) *Au nom d'Allah, le tout miséricordieux, le très miséricordieux.*

(2) *Louange à Allah, seigneur de l'univers.*

(3) *Le tout miséricordieux, le très miséricordieux.*

(4) *Maître du jour et de la rétribution.*

(5) *C'est toi seul que nous adorons et c'est à toi seul que nous implorons le pardon.*

(6) *Guide-nous dans le droit chemin.*

(7) *Le chemin de ceux que tu as comblés de faveurs et non de ceux qui ont connu ta colère ni des égarés*

AMEN !

Sourate 7 :(Al – Faathia) Méquois

Grâce à Toi, Seigneur,

Le Tout-Puissant, L'Omniscient, L'Omnipotent, Toi qui par Ta miséricorde m'a permis de faire ce travail. Que Tes noms soient les plus exaltés !

DEDICACES

- A mon père aimé, **Gafarou Ignada LADJOUAN**,

  Ceci est le résultat de tes longues années de patience. Tu as fait montre d'une grande rigueur dans mon éducation. Tu m'as beaucoup choyé. Tu me punissais aussi quand il le fallait. Que serais-je devenu sans ton suivi rigoureux ? Chez toi, j'ai appris beaucoup de choses. J'ai appris que l'argent n'est pas tout dans la vie. J'ai appris les valeurs que sont l'amour du prochain, l'amour du travail, le partage, le respect, l'honnêteté et la croyance en Dieu. Ton premier conseil a toujours été « Fais bien ce que tu fais ». Mais l'ai-je toujours suivi à la lettre ? Pardonne-moi, père, pour ces jours où j'aurais manqué à le suivre. Merci pour tous ces moments inoubliables. Merci pour ces moments où tu m'emmenais à la douche pour me laver. Merci pour ces moments où tu me coiffais, me faisais la manicure et la pédicure. Merci pour les bons plats que tu nous cuisinais parfois. Merci pour les moments où tu devenais mon répétiteur en ne rechignant devant rien pour me faire comprendre une notion. Merci pour les moments où tu nous apprenais les jeux de cartes. Merci pour les cadeaux que tu me rapportais de tes voyages. Merci pour les blagues que tu nous racontais. Merci pour les multiples conseils que tu m'as toujours prodigués ainsi que tes messages quotidiens depuis mon entrée dans cette faculté. Tu resteras à jamais ma première école. Je ne cesserai pas de remercier Allah de m'avoir offert un père si formidable, et sans doute le meilleur qu'un enfant puisse avoir. Merci papa pour ton amour. Je te suis infiniment reconnaissant. Ton fils t'aime énormément.

- A ma mère chérie, **Sidikatou Achabi SANDAH**

  Ma conductrice, merci de m'avoir conduit à la vie sans incident. Celle qui prenait les rênes à chaque absence de papa. Celle qui ne renonce à aucun sacrifice pour le bien-être de ses enfants. Que de mots suffiraient pour te remercier pour l'immense amour dont tu m'as toujours comblé et le point d'honneur que tu mettais à me voir exceller autant dans les études scolaires que dans les études coraniques. Merci d'avoir planté dans mon cœur cette crainte de Dieu qui guide aujourd'hui mes pas. Tu m'as bercé avec la sagesse et la richesse de la langue Yoruba. Je remercierai toujours Allah de m'avoir donné une mère aussi formidable. Qu'Allah prête longue vie à papa et toi afin que vous récoltiez le fruit de vos semences. Gratitude infinie, maman. Ton fils t'aime beaucoup.

- A mon très cher oncle, **Mohamed Chakirou Akanho LADJOUAN**

  Celui que j'appelle affectueusement « tonton ». Mon parrain ou mieux encore mon mentor. Tu as toujours été l'exemple que j'ai suivi. Tu m'as accueilli les bras ouverts chez toi pendant ces sept longues années. Tous les mots du monde ne suffiront pas pour te remercier pour ton attention et la source de motivation que tu es pour moi. Tu m'as aimé et accordé ton soutien indéfectible qu'il soit moral ou financier. D'une gentillesse inouïe, d'une simplicité à nulle autre pareille, tu as su avec tes conseils et ta compréhension me faciliter ma mission. Tu demeureras à jamais la troisième figure de cette trilogie parentale à qui je dois beaucoup. Que ton flambeau illumine le chemin de tes enfants. Qu'Allah parachève ses bienfaits sur ta famille et toi. Je te réitère ici mes profonds respects. Gratitude infinie, cher tonton. Ton fils t'aime très sincèrement.

- A mes frères et sœur, **Ziyad LADJOUAN**, **Yèzidath LADJOUAN** et **Halil LADJOUAN**

  Vous avez toujours voulu suivre mon exemple en me témoignant loyauté, amour et respect. Papa et maman ne ménagent aucun effort pour faire de nous des hommes dignes. Je garderai intacts les souvenirs de nos jeux, nos hilarités, nos blagues au cours des travaux domestiques de même que le sérieux que nous mettions quand il fallait étudier. Que ce travail soit le prélude de nombreux autres que nous ferons. Puisse Allah vous combler de ses grâces et faciliter vos cursus scolaires et universitaires. Amour fraternel.

- A mes cousins et cousines

  Vous êtes les autres frères et sœurs merveilleux qu'Allah m'a donnés. Contre rien au monde je n'échangerai notre lien. Trouvez ici l'expression de ma loyauté. Qu'Allah nous protège tous et solidifie davantage nos liens. Très cordialement.

- A mes oncles et tantes

  Merci pour vos encouragements pendant toutes ces années. Profonde reconnaissance.

REMERCIEMENTS

- A notre maitre et directeur de thèse, le Professeur **Géraud PADONOU**,
  Cher maitre, vous avez accepté de diriger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre rigueur, votre sens d'écoute et votre amour du travail bien fait forcent l'admiration. Ils ont par ailleurs contribué grandement à l'aboutissement de ce travail. Merci infiniment pour votre patience au cours du déroulement de ce travail. Veuillez recevoir, cher maitre, nos hommages respectueux et sincères.

- A notre co-directeur de thèse, le Docteur **Ange DOSSOU**,
  Cher maitre, vous avez inspiré le sujet de cette thèse. Dès lors, vous n'avez ménagé aucun effort pour vous assurer de son aboutissement. Vous nous avez été d'une grande aide dans la réalisation de ce travail. Votre attention votre simplicité et votre humilité nous ont toujours séduits. Veuillez accepter, cher maitre, l'expression de notre profonde gratitude.

- A mon ami **Casimir AKODEGBE**,
  Cher ami, ton aide a été d'une grande utilité dans la réalisation de ce travail. Merci pour la disponibilité et les efforts consentis. Que Allah te les rende au centuple et facilite tes projets. Amour fraternel.

- A Sœur **Clotilde AWADIDA**, ma chère institutrice,
  Votre amour des enfants et votre sens de la pédagogie ont contribué grandement à poser les bases de l'homme que je suis devenu aujourd'hui. Vous m'aviez aimé. Vous alliez jusqu'à me faire lire les stations du chemin de croix à l'église. Je n'oublierai jamais ce passage de ma vie à l'École Catholique Sainte Famille d'Adjarra. Votre rigueur ajoutée à celle de papa à la maison ont assis la base indéfectible qui m'a permis de poursuivre sans difficultés mes études. « Cet enfant a de l'avenir. Poussez-le très loin selon ses capacités. » Aviez-vous écrit dans l'un de mes bulletins de notes. Était-

ce de la prophétie ? Je veux bien croire que l'avenir dont vous parlez m'attend encore devant. Continuez de prier pour votre fils pour que cet avenir soit radieux. Veuillez agréer, ici, chère mère, l'expression de ma plus haute estime.

- A mes enseignants du primaire, du secondaire et ceux de l'école coranique **Nouroudine AL-ISLAMIYA**,

  J'ai eu l'immense chance de rencontrer tout au long de mes apprentissages scolaire et coranique des enseignants qui m'ont aimé. Ils ont tout donné pour me faciliter la compréhension des notions. Cet aboutissement est aussi votre réussite. Recevez ici mes profonds respects.

- A mon groupe de stage de l'internat (groupe 2)

  Nous avons partagé des moments de peine, de stress et de joie ensemble tout au long de ces années. Un jour, l'un de vous m'attribuait des traits d'inémotivité. Que ma discrétion ne vous trompe guère. J'ai gardé un bon souvenir de chacun de vous. Qu'Allah nous accorde succès et progrès dans nos carrières respectives. Sincères remerciements.

- A **Anifatou Adoukè WAHIDE**, ma chère amie, ma jumelle d'une autre mère

  Tu as été ma confidente attitrée pendant tout ce cursus universitaire. Avec toi, j'ai échangé énormément de choses. Merci infiniment pour ces moments d'écoute et de partage. Que Allah t'accorde beaucoup de succès dans ta carrière médicale et te comble dans ta vie conjugale. Très cordialement.

- A Fadil BELLO, Mamadou SOW, Yessirath BOUSSARI, Labib LAGNIKA, Razak ANDEMI, Nazifath AMINOU, Fawoziyatou BAKARY, Moutiou SOUMANOU, Nadrath ADEROMOU, Yannick AGUENOU, Arsène ODOUNHOLOU, Douceline GNANVI, Youssouf SOFIANO, Jean-Baptiste BANKOLE, Youchaou DJINADOU et tous les autres amis qui se connaissent tels mais dont je n'ai pas cité les noms.
  Merci pour l'amour, les prières et soutiens de chacun de vous. Qu'Allah Le Tout-Puissant nous unisse davantage. Recevez ici toute ma considération et ma profonde reconnaissance.

- A tous ceux qui n'ont pas été cités ici et qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail
  Vous demeurez dans mon cœur.
  Qu'Allah vous bénisse.

- A toute la 44ème promotion de médecine de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou
  Sincères remerciements pour l'amitié et le soutien mutuel.

HOMMAGES

- A tous nos illustres **Maîtres de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou**

  Vous avez guidé nos pas avec patience et abnégation pendant toute la durée de nos études. Vous avez placé un grand espoir en nous. Nous vous promettons de ne pas vous décevoir. Ceci est le témoignage de notre profonde gratitude.

- A notre **président du jury**

  C'est un immense honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Veuillez agréer nos hommages et notre profond respect.

- Aux **honorables membres du jury**

  Nous vous sommes redevables de l'honneur que vous nous faites en acceptant de porter votre jugement éclairé sur ce travail. Vos remarques et vos critiques contribueront à améliorer sa qualité.

  Veuillez recevoir nos hommages respectueux.

LISTE DES SIGLES ET ABREBIATIONS

ACE : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine aminotransférase

ANSSP : Agence Nationale de Soins de Santé Primaire

ARN : Acide ribonucléique

ASAT : Aspartate aminotransférase

CTE : Centre de Traitement des Epidémies

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

CRP : C- réactive protéine

CS : Centre de Santé

CTE : Centre de Traitement des Epidémies

DDS : Direction Départementale de la Santé

DNSP : Direction Nationale de la Santé Publique

EPI : Equipement de Protection Individuelle

GISAID : Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data

HTA : Hypertension artérielle

ICTV : International Comittee on Taxonomy of Viruses

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

L : Litre

LDH : Lactate déshydrogénase

LT : Lymphocyte T

MERS-CoV : Coronavirus de syndrome respiratoire du Moyen-Orient

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF : Opening Rading Frame

PN : Polynucléaire neutrophile

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymérase reaction chain

SARS-CoV : Syndrome Respiratoire Aigüe Sévère Coronavirus

SARS-CoV-2 : Syndrome Respiratoire Aigüe Sévère Coronavirus-2

TA : Tension artérielle

Tc : Lymphocyte cytotoxique

TDR : Test de diagnostic rapide

TNR : Tumor Necrosis factor

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Les différents types de vaccins anti-COVID-19 40

Tableau II: Variants préoccupants circulants actuellement 42

Tableau III: Variants préoccupants anciennement circulants 43

Tableau IV: Sous-variants d'Omicron sous surveillance 44

Tableau V: Répartition géographique des cas de COVID-19 dans la population d'étude 56

Tableau VI: Variants du SARS-CoV-2 détectés après séquençage génomique et mutations associées 64

Tableau VII: Répartition des cas de COVID-19 en fonction des variants 65

Tableau VIII: Répartition des variants en fonction du sexe 66

Tableau IX: Ages moyens des patients pour chacun des variants isolés au Bénin 67

Tableau X: Répartition géographique des cas de COVID-19 selon chaque variant 68

Tableau XI: Répartition des professions en fonction des variants 69

Tableau XII: Répartition des cas d'HTA selon les variants 71

Tableau XIII: Répartition des cas de diabète en fonction des variants 71

Tableau XIV: Répartitions des formes cliniques en fonction des variants..... 74

Tableau XV: Répartition des cas d'anémie en fonction des variants 76

Tableau XVI: Répartition des anomalies du nombre de blancs en fonction des variants 77

Tableau XVII: Répartition des cas de CRP positive en fonction des variants .. 78

Tableau XVIII: Distribution des cas de créatininémie élevée selon chaque variant 79

Tableau XIX: Distribution des cas de TP bas en fonction des variants 80

Tableau XX: Distribution des protocoles de traitement en fonction des variants 82

Tableau XXI: Durées moyennes d'hospitalisation en fonction des variants..... 83

Tableau XXII: Taux de guérison et décès en fonction des variants 85

Tableau XXIII: Répartition des cas de la population d'étude en fonction du type de variant prédominant et des caractéristiques socio-démographiques. 86

Tableau XXIV: Répartition des cas en fonction des types de cas diagnostiqués et des variants prédominants 87

Tableau XXV: Répartition des cas en fonction des données biologiques et des variants prédominants..... 88

Tableau XXVI: Répartition des cas en fonction des données évolutives et des variants prédominants..... 89

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure du SARS-CoV-2 15

Figure 2: Présentation schématique de l'organisation du génome du SARS-CoV-2 17

Figure 3: Cycle de réplication du SARS-CoV-2 21

Figure 4: Manifestations cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 28

Figure 5: Stadification de la gravité clinique de la COVID-19 selon le protocole national [60,61]. 29

Figure 6: Répartition des cas COVID selon le sexe 54

Figure 7: Répartition des cas de COVID-19 selon l'âge dans la population 55

Figure 8: Répartition des cas de COVID-19 selon la profession 57

Figure 9: Répartition des cas de COVID-19 selon la présence de comorbidités dans la population d'étude 58

Figure 10: Répartition des cas de COVID-19 selon la présence d'un antécédent de cardiopathie 72

Figure 11: Répartition des cas de COVID-19 selon la gravité du tableau clinique 58

Figure 12: Répartition des cas selon la présence d'anémie dans la population d'étude .....**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 13: Répartition des cas de COVID-19 en fonction des anomalies du nombre de leucocytes .....**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 14: Répartition des cas de COVID-19 selon la positivité de la CRP .....**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 15: Répartition des cas de créatininémie élevée dans la population d'étude .....**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 16: Répartition des cas de TP bas dans la population d'étude**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 17: Répartition des cas de COVID-19 selon le protocole de traitement adopté .....**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 18: Répartition des cas dans la population d'étude selon l'issue thérapeutique. .....**Erreur ! Signet non défini.**

Par délibération, la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou a arrêté que les opinions émises dans cette thèse n'engagent que leurs auteurs.

SOMMAIRE

INTRODUCTION 1

1. GENERALITES 8

2. CADRE ET METHODES D'ETUDE 46

3. RESULTATS 53

4. DISCUSSION 90

CONCLUSION 110

SUGGESTIONS 111

REFERENCES 112

ANNEXES ..... A

TABLE DES MATIERES ..... a

INTRODUCTION

En Décembre 2019 dans la région de Wuhan, une ville de la province de Hubéi en Chine, une épidémie de pneumonies sévères d'allure virale et d'étiologie inconnue a émergé. En Janvier 2020, les autorités sanitaires chinoises et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) annoncent avoir isolé l'agent pathogène responsable : il s'agit du nouveau coronavirus (2019-nCoV) appelé encore SARS-CoV2 par le Comité International de Taxonomie Virale (ICTV), probablement transmis à l'homme par le pangolin sur un marché de fruits de mer à Wuhan. En Février 2020, l'OMS nomme la maladie respiratoire provoquée par le SARS-CoV2 : Covid19. Dès lors, on l'appellera tantôt infection à SARS-CoV2, tantôt maladie à coronavirus 19 ou plus simplement covid19. Sa gravité de même que sa propagation partout dans le monde et ce à une vitesse relativement vertigineuse ont amené l'OMS à la déclarer pandémie le 11 Mars 2020, et la considérer comme une urgence de santé publique à portée internationale [1-2].

Au 10 Janvier 2023, le nombre total de décès mondiaux attribuables à l'infection à SARS-CoV-2 est de 6.705.014 pour un total de 663.482.884 cas confirmés.

Au Bénin, le premier cas de covid19 a été déclaré le 16 mars 2020. A la date du 10 Janvier 2023, on dénombre un total de 27982 cas confirmés positifs dont 168 décès [3]. Depuis le début de la pandémie, le monde scientifique travaille d'arrache-pied pour arrêter ce fléau. Les mesures adoptées dans le but de ralentir la propagation du virus ont entrainé une récession économique sans précédent. Ces mesures étaient entre autres la fermeture des frontières, des écoles et des lieux de loisirs, la distanciation sociale, les couvre-feux, les confinements, etc. Une diminution de 5,2% du produit intérieur brut (PIB) mondial était attendu en 2020 [4]. Outre ces mesures barrières, et vu l'absence d'un traitement antiviral efficace, l'espoir était porté sur les vaccins. Cependant, la mutation continue du virus avec l'apparition de nouveaux variants constitue un défi majeur dans la riposte contre la pandémie.[5] De nombreuses recherches ont été menées et continuent d'être menées afin de mieux connaitre et affronter ce virus redoutable que l'OMS a qualifié d'ennemi de l'humanité. La surveillance mondiale de la séquence

génomique du SARS-CoV2 et des métadonnées associées demeure un levier important de cette riposte [6]. Elle a prouvé son efficacité dans le suivi de la propagation géographique du virus au cours du temps, la détection et l'évaluation rapide des mutations susceptibles d'influer sur la pathogénicité, la transmission du virus ainsi que sur les contre-mesures à adopter (vaccins, traitements, diagnostic). Mais cette surveillance nécessite des outils de génomique constitués de séquenceur du matériel génétique du virus suivi de l'analyse des séquences. Plusieurs pays africains ne disposaient pas de ces outils car bien que le coût du séquençage génétique ait considérablement baissé au cours des dernières décennies, il nécessite encore un investissement substantiel en termes de ressources (financières, infrastructurelles et humaines) [7]. Les prélèvements étaient alors envoyés à l'extérieur pour séquençage génomique. Mais dès lors que les résultats revenaient, il demeurait pertinent de les analyser avec les données géographiques, sociodémographiques, cliniques et biologiques des patients afin d'en dégager les informations subtiles et utiles pour un meilleur suivi épidémiologique de la pandémie, ce qui ne se faisait pas souvent en raison de nombreuses difficultés créées par un défaut de coordination des différents acteurs des systèmes sanitaires.

Au Bénin, les données circulant sur les variants et leurs caractéristiques sont très limitées. Cette étude a été initiée dans le but de mettre en relation les différentes données sur les patients et les génomes pour faire le point sur l'épidémiologie génomique du SARS-CoV-2 au Bénin.

PROBLEMATIQUE

Comme tous les autres virus, le SARS-CoV-2 responsable de la COVID-19 mute avec le temps. La plupart des mutations n'ont que peu ou pas d'incidence sur les propriétés du virus. Cependant, certaines mutations peuvent affecter ces propriétés et influer notamment sur la vitesse de propagation du virus, la gravité de la maladie qu'il entraîne ou l'efficacité des vaccins synthétisés, des médicaments, des outils de diagnostic ou des autres mesures sociales et de santé publique prises à son encontre [8]. C'est pourquoi l'OMS en collaboration avec les autorités sanitaires des différents pays évalue et surveille rigoureusement l'évolution du SARS-CoV2 afin de tenir informés les pays en cas de substitution importante d'acides aminés dans les séquences des protéines [7].

De nombreux variants ont été détectés depuis le début de la pandémie. Selon leurs pathogénicités, ils ont été classés en variants préoccupants (VOC), variants d'intérêt ou variants à suivre (VOI) et variants sous surveillance (VUM). Les autorités nationales peuvent choisir de désigner d'autres variants à suivre ou préoccupants au niveau local [9].

Les variants préoccupants qui ont été décrits à nos jours par l'OMS sont le variant Alpha tirant son origine en Grande-Bretagne, le variant Beta dont la première détection a été effectuée en Afrique du Sud, le variant Gamma du Brésil, le variant Delta en provenance de l'Inde, et récemment le variant Omicron identifié pour la première fois en Botswana/Afrique du Sud. Ces variants peuvent avoir des impacts négatifs sur la transmissibilité, la sévérité de l'infection et sur les stratégies de lutte contre la pandémie [10-11]. Par exemple, les variants Alpha, Delta, Omicron ont une transmissibilité plus élevée [12-13]. Les variants Beta et Omicron ont un échappement immunitaire partiel [14-15]. Les variants Alpha, Delta ont une gravité plus sévère [16-18]. L'émergence et la propagation continue de nouveaux variants d'intérêt et de variants préoccupants sont susceptibles de compromettre notre capacité à gérer la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et induire des conséquences coûteuses pour notre santé, nos

systèmes sanitaires et nos économies [19]. Ainsi, la mise en place d'un système de surveillance de qualité dans chaque pays comme recommandé par l'OMS s'avérait cruciale afin de détecter les nouveaux variants qui peuvent être des obstacles pour le contrôle de la pandémie.

Mais, si les données génomiques seules permettent certaines déductions (e.g. cerner les cas qui sont liés et déterminer quelles mutations se produisent dans un nouveau variant), une valeur nettement supérieure peut être obtenue en combinant un « groupe de quatre » sources de données clés : données génétiques, données épidémiologiques et géographiques, données cliniques et démographiques, et données sur l'immunisation (ou le rétablissement).Les données génétiques font référence aux attributs du virus [19]. Les données épidémiologiques et géographiques renvoient aux informations sur le contexte de transmission, y compris la localisation géographique et la raison du test ou du séquençage (par exemple si l'individu faisait partie d'une éclosion connue, était un voyageur, a fait l'objet d'un échantillonnage aléatoire, d'un échec vaccinal (*breakthrough*), était précédemment infecté ou a été testé pour d'autres raisons). Les données épidémiologiques comprennent également des informations sur la source et le lieu d'exposition : foyer d'infection en milieu de travail, à domicile, voyage, transmission communautaire, zoonose, travailleur de la santé, ainsi que toute autre information relative à l'enquête sur le contact. Les données cliniques et démographiques font référence aux attributs des personnes infectées par le SARS-CoV-2, y compris les traitements administrés, les résultats (par exemple les symptômes, la gravité) et les aspects démographiques (l'âge, les comorbidités, la profession). Les données relatives à la vaccination (ou au rétablissement) font référence aux attributs d'une infection ou d'une vaccination antérieure à la COVID-19, notamment le(s) type(s) de vaccin, le nombre de doses et les dates des doses. Ces données sont généralement recueillies par différentes parties d'un système de santé à différents moments et sont utilisées à des fins diverses, ce qui crée des difficultés pour le couplage des données. Les établissements médicaux

gèrent l'évolution clinique de la maladie, la recherche des contacts et d'autres données sur les cas sont recueillies par les équipes épidémiologiques de la santé publique, le statut vaccinal peut figurer dans les dossiers médicaux ou n'être connu que de l'individu, tandis que les informations sur les séquences sont souvent recueillies dans des centres de séquençage spécialisés. En cours de route, des informations peuvent se perdre ou rester déconnectées. Les juridictions diffèrent quant à la mesure dans laquelle il est possible d'établir des liens entre ces données. Toutefois, la mise en relation de ces quatre sources de données est le moyen le plus prometteur de détecter rapidement les variants susceptibles de passer outre les mesures de confinement de la pandémie. Par exemple, Bager *et al.* ont utilisé des données liées pour les séquences virales, les résultats des hospitalisations et un grand nombre de covariables de l'hôte pour démontrer un rapport de risque rajusté d'hospitalisation plus élevé pour le variant Alpha [20]. Plusieurs études se sont concentrées sur les données du séquençage génomique au tel point que les données liées au patient étaient parfois reléguées au second plan dans le suivi épidémiologique du virus.

Tout au long de la pandémie de Covid19, le Royaume-Uni a été le chef de file mondial en matière de couplage de données, d'analyses et de communication publique dans ses efforts pour la surveillance génomique du SARS-CoV-2 et son impact sur la santé publique. Le *COVID-19 UK Genomics Consortium [21]* coordonne le séquençage, avec plus d'un million et demi de génomes viraux accessibles au public depuis le 17 février 2022 [22].

Dans la sous-région, une étude a été publiée en 2022 au Mali sur l'épidémiologie génomique du SARS-CoV-2, mais elle s'appesantissait sur les séquences génomiques [23]. Au Bénin, le système de surveillance épidémiologique de la pandémie reposait essentiellement sur la détection des cas par la RT-PCR qualitative et les tests antigéniques. Comme dans plusieurs autres pays, les séquençages génomiques béninois étaient réalisés à l'extérieur, notamment en Allemagne, parfois au Ghana. Certaines données génomiques (114 séquences)

béninoises de Mai à Juillet 2021 ont été publiés sur la base GISAID et révèlent une prédominance des variants B.1.1.318 (43,85%), Delta (41,22%) et Eta (4,38%). Néanmoins, pour un meilleur suivi épidémiologique, il convient de mettre en relation les résultats des séquençages génomiques avec les données socio-démographiques, cliniques et paracliniques des patients. Aucune étude béninoise ne traitait encore de cette problématique. D'où l'intérêt de la présente étude.

- Question de recherche

Quels sont les variants et caractéristiques du SARS-CoV2 qui ont sévi au Bénin ?

- Objectifs d'étude
  - Objectif principal

Étudier l'épidémiologie génomique du SARS-CoV2 au Bénin.

  - Objectifs secondaires

1. Déterminer la prévalence des différents variants de SARS-CoV-2 au Bénin ;
2. Décrire la distribution des variants de SARS-CoV-2 selon la répartition géographique et les caractéristiques socio-démographiques ;
3. Décrire la morbidité et la mortalité des différents variants du SARS-CoV-2 isolés au Bénin.

1. GENERALITES

1.1. Définitions des concepts

- **Virus**

Selon le dictionnaire LAROUSSE, un virus est un agent infectieux très petit, qui possède un seul type d'acide nucléique, A.D.N. (acide désoxyribonucléique) ou A.R.N. (acide ribonucléique), et qui ne peut se reproduire qu'en parasitant une cellule.

- **SARS-CoV-2**

De l'anglais « Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 », il signifie Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère. C'est le virus responsable de la maladie à coronavirus ou Covid-19.

- **Génome**

Selon le dictionnaire LAROUSSE, le génome est l'ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire des molécules d'A.D.N. d'une cellule.

- **Variant**

Selon le dictionnaire LAROUSSE, un variant est un gène, une protéine ou un virus présentant une ou plusieurs mutations par rapport à leur structure d'origine.

- **Génomique**

La génomique est l'étude exhaustive des génomes et en particulier de l'ensemble des gènes, de leur disposition sur les chromosomes, de leur séquence, de leur fonction et de leur rôle. Les génomes des organismes vivants ont des tailles considérables allant de quelques milliers à des milliards de nucléotides (3 milliards pour le génome humain) [24].

- **Epidémiologie**

Selon le dictionnaire LAROUSSE, l'épidémiologie est la science qui étudie au sein de populations (humaines, animales, voire végétales), la fréquence et la répartition des problèmes de santé dans le temps et dans l'espace, ainsi que le rôle des facteurs qui les déterminent.

- **Epidémiologie génomique du SARS-CoV-2**

L'épidémiologie génomique du SARS-CoV-2 au Bénin est donc l'étude de la fréquence et la répartition du ou des matériel(s) génétique(s) du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère dans le temps et dans l'espace, ainsi que le role des facteurs qui les déterminent au Bénin.

- **Cas actif**

Il s'agit d'un cas déclaré positif de la COVID-19, non encore guéri.

- **Cas contact**

Selon l'OMS un cas contact est une personne qui a été exposée à un cas probable ou confirmé de l'une des manières suivantes [25] :

1. S'être trouvé à moins d'un mètre d'un cas probable ou confirmé de COVID-19 pendant plus de 15 minutes ;
2. Avoir eu un contact physique direct avec un cas probable ou confirmé de COVID-19 ;
3. Avoir dispensé des soins directement à un patient chez qui la COVID-19 est probable ou confirmée sans avoir utilisé l'équipement de protection individuelle (EPI) approprié ; ou
4. Autres possibilités, selon l'évaluation locale des risques (12)

- **Cas positif ou cas confirmé de l'infection à SARS-CoV-2**

Selon l'OMS c'est [26] :

- Une personne dont le test PCR est positif

  Ou
- Une personne présentant un TDR antigénique du SARS-CoV-2 positif et répondant soit à la définition de cas probable, soit aux critères A ou B de la définition de cas suspect

  Ou
- Une personne asymptomatique présentant un TDR antigénique du SARS-CoV-2 positif qui est un contact d'un cas probable ou confirmé.

- **Cas probable d'infection à SARS-CoV-2**

Selon l'OMS [26], il s'agit de :

- Un patient qui répond aux critères cliniques ci-dessus et qui est un contact d'un cas probable ou confirmé, ou qui est lié à un foyer épidémique de la COVID-19.
- Un cas suspect dont l'imagerie thoracique révèle des éléments évocateurs de la COVID-19
- Une personne atteinte d'anosmie (perte de l'odorat) ou d'agueusie (perte du goût) en l'absence de toute autre cause identifiée [26].
- Décès, sans autre explication, chez un adulte qui présentait une détresse respiratoire avant le décès et qui était un contact d'un cas probable ou confirmé ou qui était lié à un foyer épidémique de COVID-19.

- **Cas suspect d'infection à SARS-CoV-2**

Selon l'OMS [26] :

A.

Une personne qui remplit les critères cliniques et épidémiologiques :

- Critères cliniques :
  - ✓ Apparition soudaine de fièvre et de toux ; ou
  - ✓ Apparition soudaine d'au moins trois des signes ou symptômes suivants : fièvre, toux, faiblesse/fatigue générale, céphalée, myalgie, mal de gorge, coryza, dyspnée, anorexie/nausées/vomissements, diarrhée, altération de l'état mental.

Et

- Critères épidémiologiques :
  - ✓ Séjour ou travail dans une zone à haut risque de transmission du virus (établissements résidentiels clos, contextes humanitaires tels que les camps ou centres d'accueil pour personnes déplacées) à tout moment au cours des 14 jours précédant l'apparition des symptômes ; ou

- ✓ Séjour ou voyage dans une zone de transmission communautaire à tout moment au cours des 14 jours précédant l'apparition des symptômes ; ou
- ✓ Travail dans le secteur des soins de santé, y compris dans les établissements de santé ou dans la communauté, à tout moment au cours des 14 jours précédant l'apparition des symptômes.

B.

- o Un patient atteint d'une maladie respiratoire aiguë sévère : IRAS (infection respiratoire aiguë sévère) et antécédents de fièvre, ou fièvre mesurée ≥ 38 °C, et de toux, apparues au cours des 10 derniers jours et nécessitant une hospitalisation. 17 C.
- o Une personne asymptomatique ne répondant pas aux critères épidémiologiques présentant un TDR antigénique du SARS-CoV-2 positif [26].

C. Une personne asymptomatique ne répondant pas aux critères épidémiologiques présentant un TDR antigénique du SARS-CoV-2 positif [26].

- **Contrôle de la pandémie**

Réside dans la limitation de la propagation de la maladie se manifestant par la diminution de la proportion de cas de maladie, l'augmentation de la proportion de cas guérit, la réduction de la mortalité liée à la maladie.

- **Dépistage**

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le dépistage consiste à identifier de manière présomptive, à l'aide de tests appliqués de façon systématique et standardisée, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue [27].

- **Efficacité de la prise en charge**

L'efficacité de la prise en charge réside dans la mise sous traitement de tous les cas positifs dépistés, l'augmentation des cas de guérison et dans la diminution de la proportion de cas de décès liés à la maladie.

- **Efficacité du dépistage**

L'efficacité du dépistage réside dans la réalisation de test de dépistage à une grande majorité de la population cible.

- **Impact**

Influence d'une action, d'une activité, ou d'un phénomène sur quelque chose ou quelqu'un.

- **Létalité**

La létalité est définie comme la proportion de décès lié à une maladie par rapport au nombre total de cas atteints de la maladie.

- **VOI (Variant of interest) : Variant à suivre ou variant d'intérêt [28]**

Variant du SARS-CoV-2:

  - qui présente des modifications génétiques dont on sait qu'elles affectent ou dont on prévoit qu'elles affecteront les caractéristiques du virus telles que la transmissibilité, la gravité de la maladie, l'échappement immunitaire, la capacité d'échapper au diagnostic ou au traitement ; ET
  - qui cause une transmission communautaire importante ou plusieurs foyers de COVID-19, dans plusieurs pays, entraînant une prévalence relative croissante ainsi qu'une augmentation du nombre de cas dans le temps, ou d'autres conséquences épidémiologiques observables qui font craindre un risque émergent pour la santé publique mondiale.

- **VOC (Variant of concern) : Variant préoccupant [28]**

Un variant du SARS-CoV-2 qui répond à la définition du variant à suivre (voir ci-dessus) et dont on a montré, au moyen d'une évaluation comparative, qu'il est associé à un ou plusieurs des changements suivants, qui ont une certaine importance pour la santé publique au niveau mondial :

  - Augmentation de la transmissibilité ou évolution préjudiciable de l'épidémiologie de la COVID-19 ; ou
  - Augmentation de la virulence ou modification du tableau clinique ; ou

- Diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et des mesures sociales ou des outils de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles.

- **VUM (Variant Under monitoring)** : Variant sous surveillance [28]

Variant du SARS-CoV-2 qui présente des modifications génétiques soupçonnées d'affecter les caractéristiques du virus, certains éléments indiquant qu'il peut poser un risque futur sans que les preuves de répercussions phénotypiques ou épidémiologiques soient claires à l'heure actuelle, et qui doit donc faire l'objet d'une surveillance renforcée et d'une évaluation répétée en attendant de nouvelles preuves.

1.2. Etiopathogénie de la Covid-19

Agent pathogène

Encore appelée couramment COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), l'infection à SARS-CoV-2 est une maladie infectieuse d'origine virale transmissible causée par un coronavirus zoonotique nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) [29].

1.2.1. Classification

Les coronavirus sont une grande famille de virus à ARN simple brin de sens positif avec une enveloppe de forme sphérique, un diamètre de 60-160 nm. Ils appartiennent à la famille des *Coronaviridae*, sous famille des *Coronavirinae*, ordre des Nidovirales répartis en quatre genres : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus [30].

Le SARS-CoV-2 est un virus du sous-genre Sarbecovirus, du genre Betacoronavirus, de l'ordre des Nidovirales, type Orthocoronavirinae, sous-famille des Coronavirinae et de la famille des Coronaviridae [40]. Des équipes indépendantes de scientifiques chinois ont notifié que ce virus n'avait jamais été observé auparavant [31,32,33]. [3,41,42].

1.2.2. Structure

- **Morphologie**

Le SARS-CoV-2 est un virus de taille moyenne dont le diamètre est compris entre 60 et 140 nm. Il est constitué d'un ARN complexé, une protéine de capside (N), le tout contenu dans une enveloppe phospholipidique [48]. Cette enveloppe contient plusieurs glycoprotéines de surface : S, HE, M et E. La protéine Spike (S) est la protéine qui lie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet son entrée dans la cellule. Elle est constituée de deux sous-unités : S1 et S2 [34]. [48]Ke.

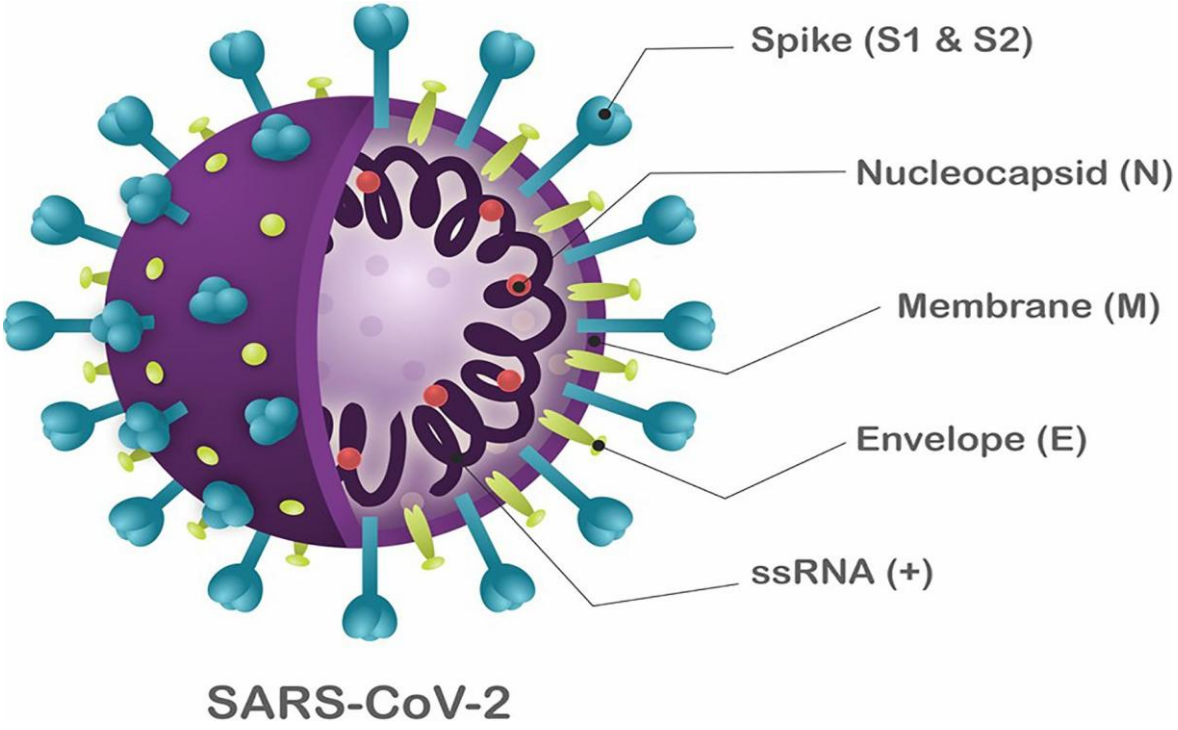


Figure 1: Structure du SARS-CoV-2

- **Organisation du génome de SARS-CoV-2**

Les coronavirus possèdent le plus long génome parmi tous les virus à ARN de 27 à 32 kilobases (kb)[30]. Le génome de SARS-CoV-2 est divisé en trois (3) parties : cadres de lecture ouverts 1a (ORF 1a), cadres de lecture ouverts 1b (ORF1b) et les protéines structurales. Lors du processus de réplication les ORF 1a et 1b codent pour deux poly-protéines PP1a et PP1ab qui serviront pour la synthèse des

protéines non structurales (nsps). Le génome comprend 6 à 11 ORFs avec des régions non traduites (UTR) en 5 'et 3'. Les protéines non structurales sont au nombre de seize (nsp1-nsp16). Les proteines non structurales assurent le bon déroulement de la réplication. La nsp3 code pour la protéase de type papaïne, la nsp5 code pour la protéase de type chymotrypsine, la nsp12 code pour l'ARN polymérase ARN dépendante et la nsp13 pour l'hélicase [35]. Les protéines structurales sont indispensables pour contracter l'infection au SARS-CoV-2. Ces protéines sont aux nombres de quatre :

- Protéine de pointe S : sous forme de spicule, elle est présente sur toute la surface du virus et lui donne l'apparence d'une couronne, d'où le nom coronavirus (Figure 1). Cette protéine joue un rôle très important dans l'entrée du virus dans la cellule cible. La protéine spike a deux sous unité, la sous unité S1 (deux sous-domaines le domaine N-terminal (NTD) et le domaine 8 C-terminal (CTD) lui permettant de se lier au récepteur d'entrée (ACE-2) dans la cellule hôte suivi de son amorçage par les protéases membranaires (TMPRSS2, Cat B/L). La sous unité S2 facilite la fusion du virus avec les membranes cellulaires. Malgré la présence en commun de la protéine S dans les deux virus, le SARS-CoV-2 se distingue de SARS-CoV-1 par la présence de six acides aminés dans le domaine de liaison au récepteur ACE-2 lui conférant une affinité plus forte pour le récepteur que le SARS-CoV-1. Cette protéine offre plusieurs cibles thérapeutiques car la réussite de l'infection dépend de sa liaison avec le récepteur [36] [30], [37].
- Protéines de nucléocapsides (N) : protègent le génome viral des cellules hôte extérieures pour le bon déroulement de la réplication.
- Protéines M et E : sont responsables de l'assemblage, du transport transmembranaire, du bourgeonnement et de la libération des virions formés [36], [38].

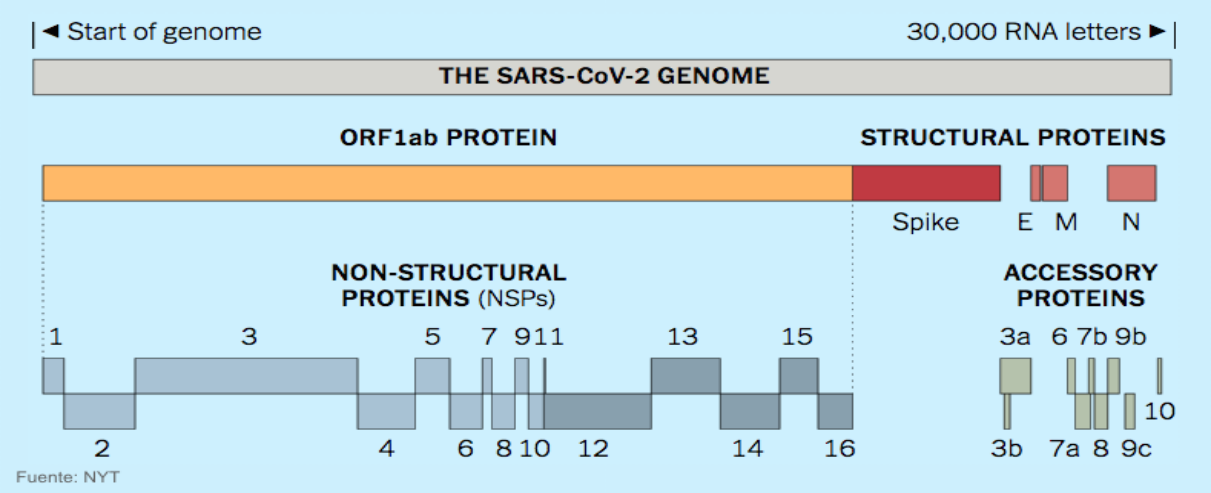


Figure 2: Présentation schématique de l'organisation du génome du SARS-CoV-2

Le génome de SARS-CoV-2 dans les 2/3 contient deux cadres ouverts de lectures (ORF 1a et ORF1b) qui codent pour deux larges poly-protéines (pp1a et pp1ab) et une petite partie code pour les protéines structurales.

1.2.3. Réservoir

Le réservoir du SARS-CoV-2 est exclusivement humain. Les données sur l'origine du virus suggèrent que les pangolins, les chauves-souris, les serpents et les tortues sont les hôtes intermédiaires de SARS-CoV-2. De plus, la souche humaine aurait été détectée chez des animaux de compagnie [39,40]. Toutefois, les mécanismes de passage du germe de l'animal à l'homme et vice versa restent à éclairer [36,41].

1.2.4. Mode de transmission

Les données épidémiologiques actuelles indiquent que la transmission du SARS-CoV-2 est interhumaine [39,40]. Elle se fait par le biais de sécrétions infectées telles que la salive et les sécrétions respiratoires ou leurs gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle ou chante.

- Transmission par voie aérienne ou transmission aéroportée : La transmission aéroportée est définie comme la propagation d'un agent infectieux causée par la dissémination de noyaux de gouttelettes (aérosols)

qui demeurent infectieux lorsqu'ils sont en suspension dans l'air sur de longues distances et dans le temps [42]. La transmission aérienne du SARS-CoV-2 peut se produire lors d'interventions médicales qui génèrent des aérosols (« procédures génératrices d'aérosols »). [43] L'OMS, en collaboration avec la communauté scientifique, a activement examiné et évalué si le SARS-CoV-2 pouvait également se propager par les aérosols en l'absence de procédures génératrices d'aérosols, en particulier dans les environnements intérieurs mal ventilés.

- Transmission par contact direct : tout contact avec le sujet infecté notamment le serrage de main, échange de baisers, etc.
- Transmission par contact indirect : le virus peut être aussi contracté via les surfaces extérieures récemment (quelques heures à quelques jours) touchées ou utilisées par un sujet infecté. Au nombre de ces surfaces extérieures, on peut citer : le latex, l'aluminium et le cuivre infectants pendant 8 heures ; le carton 24 heures ; un comptoir, un plastique, l'acier inoxydable 1 à 3 jours, bois et verre 5 jours. [44] L'ARN du SARS-CoV-2 a aussi été isolé dans les selles et les secrétions conjonctivales. Néanmoins, à ce jour, il n'existe aucune preuve évidente de transmission via ces sources [45,46].
- Transmission verticale (de la mère au nouveau-né) : Actuellement, il n'existe aucune preuve de transmission intra-utérine du SARS-CoV-2 des femmes enceintes infectées à leurs fœtus, bien que les données restent limitées. L'OMS a récemment publié une note scientifique sur l'allaitement maternel et la COVID-19. Cette note explique que des fragments d'ARN viral ont été trouvés par test RT-PCR dans quelques échantillons de lait maternel de mères infectées par le SARS-CoV-2, mais que des études visant à déterminer si le virus pouvait être isolé n'ont révélé aucun virus viable [47].

1.2.5. Pathogénie – Cycle de réplication du SARS-CoV-2

La principale voie d'entrée du SARS-CoV-2 est la voie respiratoire ou les muqueuses faciales [48]. Le virus s'attaque à plusieurs organes exprimant le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) mais avec un fort tropisme pour les cellules pulmonaires. En effet, le récepteur ACE2 est exprimé à 80% au niveau des cellules alvéolaires pulmonaires de types II ; mais également au niveau des muqueuses nasales de l'arbre respiratoire supérieure, de l'endothélium vasculaire, ainsi que des tissus cardiaques, rénaux, et digestifs [49]. La protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2) est exprimée aussi au niveau des cellules endothéliales des tractus respiratoires et digestifs. Ces deux récepteurs sont très importants pour la pénétration virale au sein des cellules hôtes [49]. Après l'attaque du poumon la multiplication virale se déroule en cinq (5) étapes : attachement et entrée cellulaire, la transcription de la réplicase virale, la transcription et la réplication génomique, la traduction des protéines structurales, assemblage et libération de virion

L'infection est facilitée par l'attachement de la protéine de pointe (S) de SARS-CoV-2 avec l'ACE-2. La liaison initiale commence par l'attachement du virus à la cellule hôte via son domaine S1 au récepteur de l'ACE-2 initiant la fusion, suivi également par la fusion de la protéine S via le domaine S2 à la protéine transmembranaire cellulaire (de type furine). Cela facilite l'amorçage du virus par la serine protéase transmembranaire (TMPRSS2). Ainsi le virus est clivé et l'entrée dans la cellule hôte se fait par endocytose. La protéine S de SARSCoV-2 a une forte affinité de liaison pour le récepteur ACE-2.

Le génome de SARS-CoV-2 dans les 2/3 contient deux cadres ouverts de lectures (ORF 1a et ORF1b) qui codent pour deux larges poly-protéines (PP1a et PP1ab) et une petite partie code pour les protéines structurales (Figure 1). Après l'entrée et le décapsidage réussis du virus, la fusion membranaire libère la nucléocapside entourant l'ARN génomique dans le cytosol, ensuite l'ARN génomique (sgRNA) sert de transcrit et permet la traduction dépendante de la cape de l'ORF1a

produisant la polyprotéine pp1a. Ensuite, une séquence glissante et un pseudoknot d'ARN vers la fin d'ORF1a conduit 25 à 30% des ribosomes à subir un décalage de cadre, d'où la poursuite de la traduction sur ORF1b ensuite la production de la poly-protéine pp1ab plus longue. Le clivage auto-protéolytique de la PP1a et de la PP1ab génère seize (16) protéines non structurales 11 (nsps) qui possèdent des fonctions spécifiques. L'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRP) est codé par nsp12. nsp7 et nsp8 sont les cofacteurs de la polymerase. Les nsp3 et nsp5 respectivement codent la papaïne-like protease (PLpro) et la protéase principale (Mpro). Les protéines Nsp3 , Nsp4 et Nsp6 sont spécialisés dans le réarrangement de la membrane cellulaire pour former des vésicules à double membrane (DMV) [36,50]. Après la libération l'ARN génomique sert de modèle pour la synthèse d'ARN de sens négatif grâce à la polymérase (NSP12) par un mécanisme non encore élucidé. Cet ARN sens négatif sert de matrice pour la production d'ARNm codant pour les différentes protéines structurales et d'ARNs génomique qui seront ensuite encapsidés. Les protéines structurales S, Enveloppe (E), Membrane (M) sont traduites par des ribosomes liés au réticulum endoplasmique (RE). Le réticulum endoplasmique forme des vésicules à double membrane (DMV) dans lesquelles l'ARN viral est répliqué et protégé du système immunitaire inné de l'hôte. Ensuite la Nsp3 crée des pores à travers lesquels l'ARN viral quitte les DMV pour l'assemblage du virion Une fois la réplication finie le nouvel ARN génomique formé s'associe à la protéine N pour former la nucléocapside. Ensuite il y aura une interaction entre les différentes protéines structurales leur permettant de s'associer à partir de la nucléocapside après différents processus de modification pour former la membrane et ensuite certaines protéines non structurales (Nsp3, Nsp4 et Nsp6) spécialisées dans le réarrangement cellulaire vont intervenir pour compléter l'assemblage [51]. L'ensemble du processus de réplication a lieu dans le cytoplasme et l'assemblage dans le compartiment intermédiaire du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi (ERGIC) (Figure 2) [52]. Une fois l'assemblage fini les vésicules doubles membranes sont

transportées et relarguées à la surface des cellules via l'appareil de Golgi et ensuite les virions sont libérés par exocytose prêts à attaquer d'autres cellules [36,50,53].

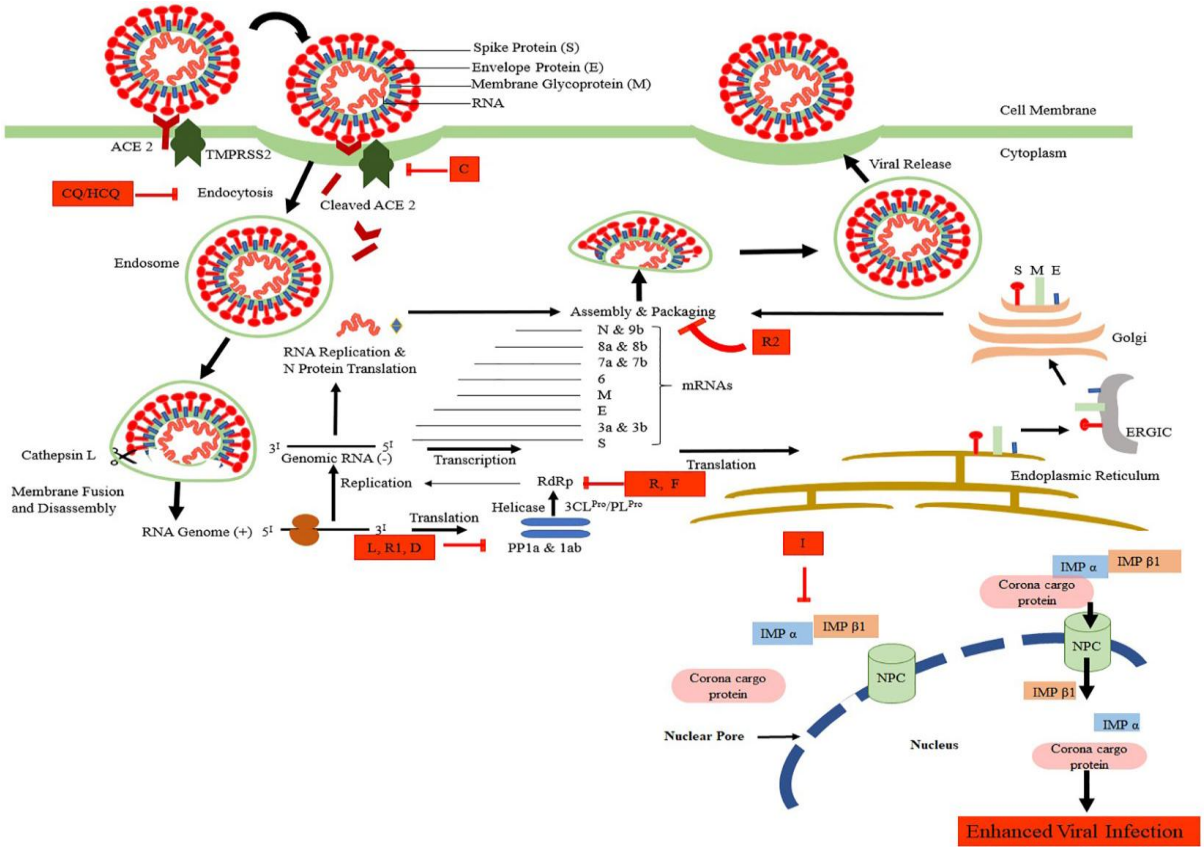


Figure 3: Cycle de réplication du SARS-CoV-2

1.3. Physiopathologie de la covid-19

Le SARS-CoV-2 a un tropisme élevé pour les voies respiratoires (supérieures et inférieures) entrainant des infections allant du simple état grippal au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Outre le système respiratoire, les organes tels que le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules ne sont aussi nullement épargnés. La présence de récepteur principal (ACE-2) d'entrée dans la cellule au niveau de ces organes tels les expose au SARS-CoV-2 qui provoque des atteintes respiratoires, neurologiques, digestives, cardiologiques, hépatiques, oculaires, et/ou cutanées perturbant ainsi l'homéostasie de l'organisme dans sa globalité. [36,51,54].

1.3.1. Atteintes respiratoires et pulmonaires

La caractéristique principale de la maladie est l'aboutissement au syndrome de détresse respiratoire aigu sévère (SDRA) du fait de l'expression de l'ACE-2 au niveau des pneumocytes. Ce syndrome se manifeste différemment en fonction du terrain de l'infection [36]. Le syndrome respiratoire aigu sévère est provoqué par la forte mobilisation des cellules immunitaires par le SARS-CoV-2 conduisant à une sécrétion exagérée de cytokines **(tempête cytokinique)** entraînant une hypoxémie, ainsi qu'une défaillance multiviscérale au stade terminal. Le rapport neutrophiles/lymphocytes est utilisé comme indicateur de cette manifestation de la maladie. Une majorité (67-85 %) des patients admis en unités de soins intensifs avec un diagnostic confirmé d'infection à SARS-CoV-2 développent un syndrome respiratoire aigu sévère [36,51].

1.3.2. Atteintes vasculaires

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est la deuxième grande manifestation des formes graves de l'infection par le SARS-CoV-2. Le mécanisme n'est pas encore bien élucidé. Néanmoins, l'expression du récepteur ACE-2 par les cellules endothéliales exposerait ces dernières à un parasitisme par le SARS-CoV-2, puis à la longue à leur destruction suite aux nombreuses réactions locales, ce qui ferait le lit aux manifestations pro thrombotiques. Les taux de D-dimères (> 10 000 µg/L), du fibrinogène (> 8 g/L), de la prothrombine et de la C-reactive protein (CRP) (> 100 mg/L) élevés sont associés à une issue fatale de COVID-19. L'âge, la surcharge pondérale ou l'obésité sont également des facteurs de risque de MVTE.

Les complications veineuses associées à la maladie sont des thromboses telles que la thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs et des embolies pulmonaires (EP) mais également des thromboses artérielles et des thromboses micro-vasculaires. L'échographie Doppler permet de mettre en évidence cette atteinte veineuse [51,55].

1.3.3. Atteintes digestives

Le tube digestif n'est pas non plus épargné par le SARS-CoV-2, vu la forte expression du récepteur ACE-2 par les cellules qu'il contient. Cela rend aussi compte de la détection de la possibilité de détection du virus dans les selles [51,56].

1.3.4. Atteintes hépatiques

Le SARS-CoV-2 peut aussi attaquer le système hépatique. En effet, des taux anormaux d'enzymes hépatiques ont été rapportés chez les sujets infectés de COVID-19. De plus, on rapporte des taux élevés de bilirubines et des aminotransférases chez les cas sévères de COVID-19 [1]. Des cas d'hépatomégalies, œdématiées et infiltrées par des cellules inflammatoires ont été rapportés [36,51].

1.3.5. Neuro-invasion

Des tissus cérébraux hyperémiés et œdémateux ont été rapportés. Le mécanisme expliquant serait le ralentissement de la circulation sanguine au niveau cérébral dû à l'état hypercoagulable dans la microvascularisation facilitant les interactions de la protéine de pointe S de SARS-CoV-2 avec l'endothélium capillaire. L'endothélium capillaire possède des récepteurs ACE-2 qui permettent aux particules de virion de traverser la muqueuse endothéliale méningée pour pénétrer dans le cerveau. Dans le cerveau, les particules de virion interagissent ensuite avec le récepteur ACE-2 exprimant les cellules de la névroglie pour initier le cycle de dissémination virale qui cause des dommages neuronaux. Le virus peut aussi pénétrer dans le cerveau par la voie olfactive [36]. Pour autant, il a été rapporté que le tropisme neurologique éventuel de SARS-CoV-2 serait responsable de l'anosmie/agueusie, d'une atteinte neuromusculaire, ainsi que d'une atteinte du centre respiratoire médullaire favorisant les détresses respiratoires aiguës [51,54]

1.3.6. Atteintes rénales

Le SARS-CoV-2 peut infecter les cellules rénales du fait de l'expression de L'ACE2 dans tous les segments tubulaires (par le glomérule). Les paramètres rénaux modifiés incluent la protéinurie, l'hématurie etc. Le virus peut infecter les podocytes et les cellules épithéliales tubulaires causant plus de dommage au rein[1]. Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20 % des patients infectés) et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité. Le mécanisme d'entrée du virus au sein du parenchyme rénal n'est toutefois pas totalement élucidé [51,35].

1.3.7. Atteintes cardiaques

L'atteinte cardiaque est l'un des facteurs majeurs de mortalité lors de l'infection par le SARS-CoV-2. On note les manifestations telles que : les arythmies, les infarctus du myocarde et les lésions du myocarde. Par ailleurs, les biomarqueurs tels que la troponine plasmatique, et le peptide natriurétique cérébral de la prohormone N-terminale sont augmentés lors de ces atteintes cardiaques. Ces paramètres étaient augmentés chez les patients atteints de COVID-19 en phase terminale par rapport aux survivants [36]. Des études cliniques ont montré que l'insuffisance cardiaque concernait 7 à 20 % des patients COVID-19 [51].

1.3.8. Atteintes endothéliales

Toutes cellules exprimant l'ACE-2 peuvent être touchées par le SARS-CoV-2. Des cas d'atteintes endothéliales ont été rapportés en cas de COVID-19 au niveau de plusieurs organes (les poumons, le cœur, les reins, le foie, et l'intestin grêle) [51].

1.3.9. Impact de l'infection à SARS-CoV-2 sur la glycémie

L'ACE-2 jouerait un rôle de régulateur glycémique de par son amélioration de la tolérance au glucose et la stimulation de la sécrétion d'insuline. La diminution de l'expression de l'ACE2 induite par le SARS-CoV-2 pourrait donc conduire aussi

à une hyperglycémie. L'hyperglycémie était un facteur indépendant prédictif de morbidité et de mortalité chez les patients infectés par le SARS-CoV-1, qu'ils aient un diabète préexistant ou non [51].

1.3.10. Autres atteintes

- **Cutanées** :

Erythèmes vésiculaires, purpura, urticaire, livedo, engelures, angiome ont été rapportées. Elles résulteraient de la réponse inflammatoire disproportionnée et de l'hypercoagulabilité.

- **Ophtalmologiques** :

Des signes inflammatoires tels que les conjonctivites, kératites ont été rapportés[51].

L'infection à SARS-CoV-2 est pour ainsi dire une maladie complexe alliant à la fois les manifestations virales, inflammatoires et thrombotiques.

1.4. Manifestations cliniques

Elles varient d'un sujet à un autre, allant d'une simple rhinorrhée au syndrome de détresse respiratoire aigu sévère. Les manifestations cliniques de la COVID-19 se produisent entre 2-14 jours après l'infection (temps d'incubation). Parallèlement à la physiopathologie, ces manifestations peuvent aussi se faire sentir dans plusieurs parties de l'organisme. Mais d'abord, nous avons les signes généraux qui sont essentiellement : la fièvre, les courbatures, les maux de tête, la toux, les maux de gorge, l'anosmie et l'agueusie [24]. L'anosmie et l'agueusie sont considérées comme des signes de certitude de l'infection bien avant la réalisation du test [54].

1.4.1. Manifestations pulmonaires

Il s'agit surtout du syndrome de détresse respiratoire aigu associant :

- Insuffisance respiratoire aiguë qui évolue depuis une semaine ou moins
- Opacités bilatérales visibles sur l'imagerie thoracique
- Œdème pulmonaire dont la participation hydrostatique n'est pas prédominante.
- Hypoxémie définie à partir du rapport PaO2/FIO2, où FIO2 est la fraction inspirée d'oxygène dans l'air insufflé par le respirateur qui permet de classer le SDRA en 3 stades :

  a-Léger :$200 < \frac{\text{PaO2}}{\text{FIO2}} \leq 300 mmHg$

  b-Modéré :$100 < \frac{\text{PaO2}}{\text{FIO2}} \leq 200 mmHg$

  c-Sévère : PaO2/FIO2 $\leq 100\ mmHg$

Ces critères doivent en outre être obtenus avec une pression expiratoire positive (PEP) réglée sur le respirateur à au moins 5 cm H2O. Le stade léger est autorisé chez les sujets non intubés. Les stades modéré et sévère ne concernent que les malades intubés.

1.4.2. Manifestations neurologiques

Il s'agit notamment des étourdissements, maux de tête, anosmie, agueusie, les maladies cérébrovasculaires aiguës, des troubles de la conscience et du squelette, anxiété, maux de tête, étourdissements, confusion, ataxie, syndrome de Guillain-Barré (SGB), méningo-encéphalite, accidents ischémique transitoire et accidents vasculaires cérébraux hémorragiques chez les jeunes ou personnes d'âge moyen [55].

1.4.3. Manifestations vasculaires

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est la manifestation attendue à ce niveau. Après le syndrome respiratoire aigu sévère, les thromboses sont les deuxièmes manifestations graves de la maladie. La COVID-19 peut toucher les

vaisseaux entrainant une thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs et une embolie pulmonaire (EP) mais également une thrombose artérielle et une thrombose microvasculaire. Ces atteintes peuvent être diagnostiquées par l'échographie-Doppler veineux [57].

1.4.4. Manifestations cardiaques

Il s'agit des arythmies, insuffisance cardiaque, lésions myocardiques et infarctus du myocarde

1.4.5. Manifestations hépato-digestives

Les signes cliniques rapportés sont essentiellement les nausées, les vomissements, l'anorexie, les douleurs abdominales et la diarrhée [55].

1.4.6. Manifestations rénales

Les manifestations rénales sont au nombre de trois : la nécrose tubulaire aiguë chez les cas graves, une tubulopathie proximale et une hyalinose segmentaire plus focale chez les sujets prédisposés génétiquement [55,58].

1.4.7. Manifestations oculaires

On peut citer : la conjonctivite, l'hyperhémie conjonctivale, le chémosis, l'épiphora ou une augmentation des sécrétions chez des cas suspects [55]. Tous ces signes seraient en rapport avec la coagulopathie associée à la maladie [58].

1.4.8. Manifestations cutanées

Elles sont peu fréquentes. Néanmoins, on peut citer : le rash érythémateux, la rougeur cutanée, l'urticaire diffuse ou vésicules, des éruptions érythématopapuleuses décrites comme un exanthème, l'éruption varicelle-like qui se différencie de la varicelle par l'absence de prurit, les cicatrices et les lésions des muqueuses [55], [59].

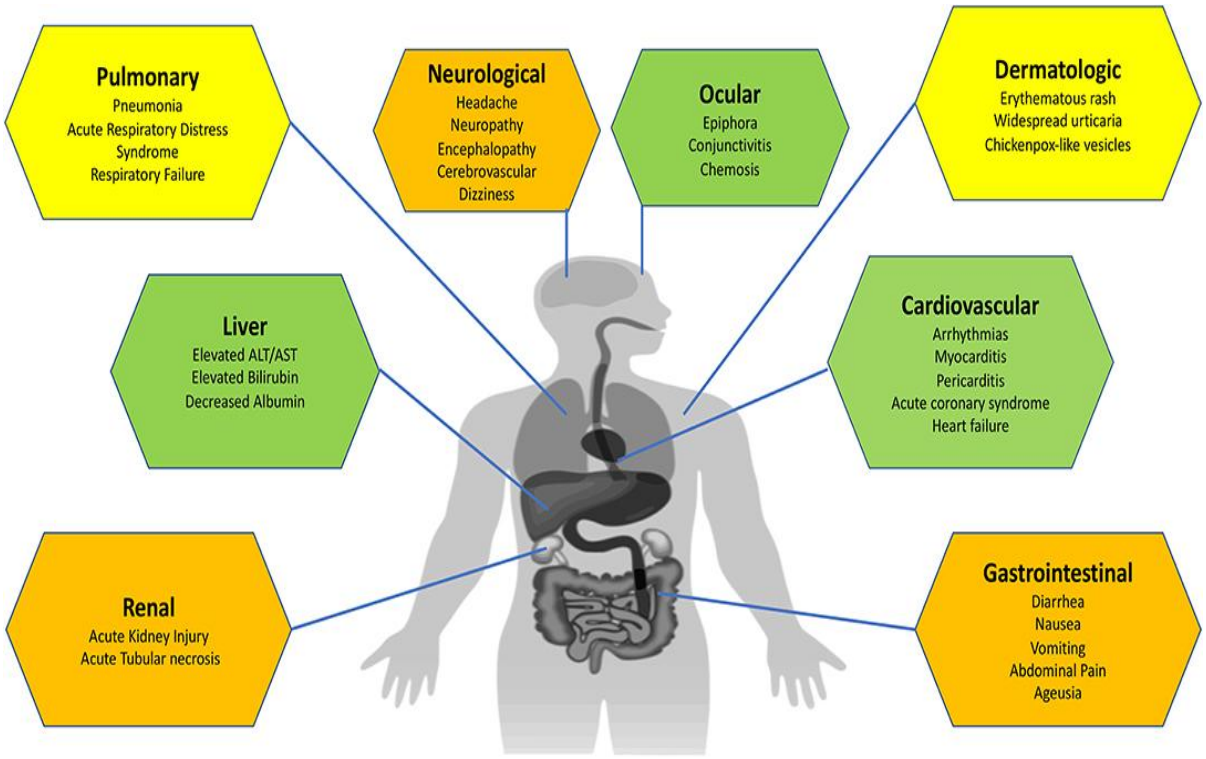


Figure 4: Manifestations cliniques de l'infection à SARS-CoV-2

1.5. Diagnostic positif

Le diagnostic est basé sur les éléments suivants :

- Contexte favorisant
- Signes fonctionnels évocateurs de la COVID-19 (fièvre, toux, asthénie, céphalée, anosmie, agueusie)
- TDR sérique ou TDR antigénique ou RT-PCR Positif et/ou
- Imagerie thoracique (scanner ou radiographie thoracique standard) montrant des signes typiques de la COVID-19.

1.6. Diagnostic de gravité

La figure suivante présente la stadification de la gravité clinique de la COVID-19 selon le protocole national.[48]



Figure 5: Stadification de la gravité clinique de la COVID-19 selon le protocole national [60,61].

1.7. Diagnostic biologique

Trois moyens sont utilisés pour diagnostiquer l'infection à SARS-CoV-2. Il s'agit de :

- la PCR ;
- les tests antigéniques ; et
- les tests sérologiques

A ces tests, vient s'ajouter le séquençage génomique pour une surveillance rigoureuse de l'évolution du virus dans la population.

1.7.1. RT-PCR

1.7.1.1. Prélèvements

Actuellement, le diagnostic spécifique de Covid-19 est réalisé par une RT-PCR spécifique sur un écouvillonnage nasopharyngé. Le résultat peut être obtenu généralement en quatre heures. Les prélèvements à réaliser pour le diagnostic initial de Covid-19 sont les suivants : naso-pharyngé et un prélèvement des voies respiratoires basses (crachats, LBA, ATB) en cas d'atteinte parenchymateuse et le sang [62].

1.7.1.2. Acheminement

Le clinicien doit informer le laboratoire de la suspicion d'infection Covid-19. Les échantillons respiratoires sont adressés au laboratoire par un transporteur en utilisant un conditionnement de catégorie B (norme UN 3373)/triple emballage (tube – contenant rigide à visser – Biotainer rigide UN 3373). L'utilisation de pneumatique est contre-indiquée.

1.7.1.3. Étape analytique Biologie moléculaire RT-PCR

- **Technique**

La RT-PCR est la technique la plus précise de dépistage du virus de la COVID-19. Elle consiste en une transcription inverse de l'ARN du virus en ADN, nécessaire pour l'amplification du matériel génétique par la réaction de polymérisation en chaîne. Un échantillon est prélevé sur les parties du corps où le virus s'accumule. À cet effet, une étude a montré que le prélèvement le plus sensible était le lavage bronchoalvéolaire (93 %), suivi par les expectorations (72 %), les écouvillonnages nasopharyngé (63 %) et oropharyngé (32 %). Ce dernier prélèvement doit être répété pour atténuer le taux des faux négatifs. D'autres études ont montré la présence du virus dans les selles, le sang et les urines, mais leurs sensibilités restent médiocres (< 50 %) [63].

On traite l'échantillon avec plusieurs solutions chimiques pour le débarrasser de certaines substances, notamment les protéines et les graisses, et extraire uniquement l'ARN qu'il contient. L'ARN est alors converti en ADN lors de la transcription inverse, grâce à une enzyme spécifique. De courts fragments d'ADN complémentaires de certaines séquences de l'ADN viral transcrit y sont ajoutés. Si le virus est présent dans l'échantillon, ces fragments s'attaquent aux séquences d'ADN viral cibles. Certains fragments d'ADN ajoutés servent simplement à construire de nouveaux brins d'ADN lors de l'amplification, tandis que les autres servent aussi au marquage des brins qui permettront de détecter le virus. Le mélange est ensuite placé dans un appareil de RT-PCR, où il est chauffé et refroidi

suivant des cycles qui déclenchent des réactions chimiques permettant d'obtenir de nouvelles copies identiques des séquences d'ADN viral cibles. Les cycles se répètent de nombreuses fois pour continuer à copier ces séquences. La quantité double à chaque cycle. Le processus de RT-PCR en temps réel comprend généralement 35 cycles et à la fin du processus environ 35 milliards de nouvelles copies d'ADN viral sont produites à partir de chaque brin d'ARN viral présent dans l'échantillon. A mesure que les copies des séquences de l'ADN viral sont produites, les marqueurs se fixent sur les brins d'ADN et émettent une fluorescence qui est mesurée par l'ordinateur de l'appareil. Les résultats s'affichent en temps réel à l'écran. L'ordinateur effectue un suivi de la quantité de fluorescences dans l'échantillon à la fin de chaque cycle. Lorsque le niveau de fluorescence dépasse un certain seuil, la présence du virus est confirmée.

- **Avantages**

C'est une technique possédant une sensibilité et une spécificité élevées. Une étude chinoise rétrospective réalisée sur 1 014 patients atteints du Covid-19 et qui avait comme objectif de comparer la sensibilité et la spécificité RT-PCR et du scanner thoracique, a révélé que la sensibilité du scanner thoracique est estimée à 97 %, et la spécificité à 25 %, contre une sensibilité de 65 % et une spécificité de 83 % pour la RT-PCR [64].

- **Inconvénients**

Outre sa sensibilité et sa spécificité élevées, la RT-PCR requiert néanmoins un temps d'exécution trop long, soit environ 24heures. Elle présente des limites importantes du point de vue clinique, car elle ne précise aucune clarté quant à la progression de la maladie contrairement à d'autres tests sérologiques [65].

1.7.1.4. RT-LAMP

L'amplification isotherme médiée par boucle (Lamp) est une technique développée par Notomi et al. en 2000 [66]. C'est une méthode d'amplification visuelle rapide, sensible et efficace des acides nucléiques. Dernièrement, cette

méthode a été largement utilisée pour l'isolement du virus de la grippe, du syndrome respiratoire du Moyen-Orient-CoV, du virus du Nil occidental, du virus Ebola, du virus Zika, du virus de la fièvre jaune et d'une variété d'autres agents pathogènes [67]. Néanmoins, cette technique ne saurait être recommandée pour le dépistage car plusieurs évaluations ont mis en évidence une sensibilité insuffisante de l'ordre de 70 % et des cas de faux négatifs [38,68].

De nombreuses options de tests sérologiques sont présentes.

1.7.2. Tests antigéniques

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du Sars-CoV-2. Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés, des prélèvements des voies respiratoires basses. Comme les tests de RT-PCR, ils assurent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë. Toutefois, compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse, ces tests antigéniques ne sont à ce jour pas recommandés en usage clinique dans le cadre du Covid-19, comme l'a souligné l'OMS dans sa position du 8 avril 2020.

1.7.3. Tests sérologiques

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps (Ac) spécifiques (immunoglobulines : Ig) produits par l'organisme et dirigés contre le Sars-CoV-2. Ces tests sont réalisés sur des prélèvements de sang et pourraient être utilisés pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du Sars-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas. Les tests sérologiques pourraient identifier dans certaines circonstances les patients étant ou ayant été infectés par le Sars-CoV-2, connaître le statut sérologique de personnes exposées (professionnels de santé par exemple). Enfin, ces tests pourraient également avoir une utilité dans le recueil des données épidémiologiques liées au Covid-19 (patients réellement infectés, taux de mortalité...). Toutefois, la pertinence du recours à ces tests en pratique clinique dépend de la disponibilité préalable de

connaissances physiopathologiques, techniques et cliniques permettant leur évaluation et leur validation [39].

Guo et al. ont montré que les IgA et IgM anti-protéine de la nucléocapside sont détectés dans un délai médian de cinq jours après l'apparition des premiers symptômes dans 85,4 % et 92,7 % des cas respectivement. Les IgG sont détectées dans un délai médian de quatorze jours et dans 77,9 % des cas. L'association RT-PCR et test Elisa IgM détectent 98,6 % des cas [40]. Une seconde étude portant sur 173 patients a montré un délai plus long pour la détection des IgM antiprotéine M, avec un délai médian de douze jours [41]. En conclusion, le diagnostic de certitude de Covid-19 repose sur l'isolement du génome viral par RT-PCR à partir des prélèvements respiratoires. En revanche, l'accessibilité limitée à cette technique et le chiffre élevé de faux négatifs (30 %) pourraient justifier l'utilisation de l'association de symptômes cliniques courants et d'une image scannographique évocatrice pour poser le diagnostic de Covid-19. L'utilisation de la sérologie est en cours d'évaluation.

1.7.4. Le séquençage génomique

Le séquençage génomique est une méthode dont le but est la détermination de la succession linéaire des bases A, C, G et T qui constituent la molécule d'ADN ou ARN. La lecture de cette séquence permet d'étudier l'information biologique qu'elle contient. Le séquençage de l'ADN a révolutionné le monde scientifique de par ses nombreuses applications, notamment dans le domaine médical pour les diagnostics, les études génétiques, l'étude de la paternité, la criminologie, la compréhension des mécanismes physiopathologiques, la synthèse des médicaments et les enquêtes épidémiologiques. C'est un examen primordial car il permet de détecter de nouveaux variants du virus au fur à mesure de leur évolution [38].

On distingue à ce jour plusieurs méthodes de séquençage :

- Les méthodes de séquençage de 1ère génération ou méthodes classiques (anciennes)
  - Technique de Maxam et Gilbert (méthode chimique)
  - Technique de Sanger (méthode par synthèse enzymatique)
- Les méthodes de séquençage de nouvelle génération ou NGS (les séquenceurs à hauts débits)
  - Pyroséquençage 454 de Roche
  - Solexa d'Illumina
  - Solid d'Applied Biosystems
  - Les cadets de la seconde génération
    - ✓ Ion torrent de Life Technologies
    - ✓ Polonator G007
- Séquençage de troisième génération
  - HeliScope d'Helicos
  - Technologies des nanopores
  - Plateforme de Pacific Biosciences
  - Starlight [69]

1.7.5. Examens biologiques complémentaires

- La numération formule sanguine montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8. Une baisse de l'hémoglobine et des plaquettes sont rares [33].
- Une élévation de la CRP, dans 60,7 %-85,6 % des cas, atteignant des valeurs élevées (150 mg/L) [70].
- Le bilan biochimique révèle une hypoalbuminémie, hyperferritinémie, élévation des transaminases dans 25 % des cas, augmentation de la bilirubine et de LDH et également des réserves alcalines [70].

- Au bilan de crase, le TP diminué (94 %) et les D-dimères augmentés (23,3 %-46,4 %), poussent le clinicien à penser à une coagulopathie associée aux formes graves à forte mortalité [70].
- La troponine est élevée chez 23 % des insuffisants cardiaques aigus et 17 % des patients non cardiaques [71].
- La fonction rénale est souvent conservée (seulement 4,5 % des patients ont présenté une insuffisance rénale aigue).
- L'hyperurémie est associée à un pronostic péjoratif.
- Les facteurs de l'inflammation sont également élevés, indiquant le statut immunitaire des patients : IL-6, IL-10, facteur de nécrose tumorale-α (TNF-α) [71].
- Les patients présentant un syndrome respiratoire aigu présentent les signes suivants : augmentation des D-dimères > 1 µg/mL et une baisse de TP ;
  - augmentation des polynucléaires neutrophiles et diminution des lymphocytes.
  - hyperbilirubinémie totale, hypoalbuminémie, élévation de l'urée et des LDH [70,71] ;
  - élévation d'IL-2, IL-7, IL-10, facteur de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF), protéine induite par l'interféron gamma 10 kD (IP-10), protéine chimio attractante des monocytes 1 (MCP-1), protéine inflammatoire des macrophages 1-α (MIP -1α)et TNF-α [71].

En dehors de toutes ces examens biologiques, la tomodensitométrie et l'échographie-Doppler, etc sont aussi d'une grande utilité pour le suivi des complications de la maladie.

1.8. Traitement

1.8.1. Traitement curatif

1.8.1.1. Moyens thérapeutiques

- Moyens non médicamenteux
  - Assistance respiratoire (oxygénothérapie, ventilation non invasive et ventilation invasive lunette, masque à oxygène ou IOT)
  - Soins de Nursing
  - Mise en quarantaine des sujets contacts
- Moyens médicamenteux
  - Antiviraux
    - ✓ Chloroquine /hydroxychloroquine ou Umifenovir ou Chlorpromazine : inhibiteurs de liaison ACE-2-proteine spike [72]
    - ✓ Ribavirine ou Favipiravir ou Remdesivir ou c-phycocyanine de spiruline plantesis ou Ivermectine ou Lopéramide : inhibiteurs de réplication
    - ✓ Lopinavir + Ritonavir, Darunavir, Mésylate de Camostat : inhibiteurs de protéase [73].
  - Antibiotiques
    - ✓ Azithromycine
    - ✓ Ceftriaxone
  - Anti-inflammatoires
    - ✓ Anticorps monoclonaux : Tocilizumab (anti IL6) [74]
    - ✓ Corticoïdes : Dexaméthasone
    - ✓ Plasma de sujets convalescents (déjà guéris).
  - Traitement adjuvant
    - ✓ Anticoagulants, vitamine C, vitamine D, Zinc
    - ✓ Antalgiques
    - ✓ Solutés de remplissage

1.8.1.2. Protocole national de traitement de l'infection à SARS-CoV-2

Devant l'absence d'un traitement consensuel universel, chaque pays à travers un comité scientifique, a mis en place des protocoles de soins tenant compte des molécules disponibles et du plateau technique [75,76]. Au Bénin, le Ministère de la santé a opté pour des schémas thérapeutiques bien codifiés pour les patients atteints de la COVID-19. Ces schémas s'appliquent sur toute l'étendue du territoire national béninois et la prise en charge est multidisciplinaire, impliquant l'infectiologue, l'obstétricien, le réanimateur, le psychiatre, le pédiatre, le cardiologue, l'endocrinologue et le pneumologue [61]. Ces schémas incluent :

- **Oxygénothérapie**

Elle doit être adaptée à l'importance de la détresse respiratoire. Ainsi on utilise la sonde nasale pour les cas grave grade I, masque à haute concentration pour les cas graves grade II et les appareils à haut débit d'oxygénation avec assistance respiratoire pour les cas graves grade III (VNI, intubation) [60,61].

- **Protocole national de 1ère ligne**

Hydroxychloroquine (200mg : 1cp/12h) + azithromycine (250mg : 1cp/12h) + traitement adjuvant (vitamine C 1g : 1cp/jour avant 16h, zinc 1cp/jour à jeun et vitamine D : 4000UI/jour) pendant 10 jours, pour les cas simples et modérés [61]. Ce protocole ne doit être institué que sous le respect strict des contres indications relatives et absolues de la chloroquine que sont : les rétinopathies, le déficit en G6PD, les troubles du rythme cardiaque et les hypersensibilités connues des aminoquinoléines.

- **Protocole national de 2ème ligne**

Ribavirine (400mg/12h par iv) + lopinavir/ritonavir (02 cp/12h) + dexaméthasone (20mg/jour) + ceftriaxone (2g/jour) + anticoagulant (0,5ml/kg/12h) + traitement adjuvant pour les cas graves. La durée moyenne du traitement est de 10 jours [93-94]. Ce protocole ne doit être institué que sous le respect strict des contre-indications relatives et absolues de chaque molécule. Le changement de molécule

peut varier au cas par cas en fonction de l'évolution du processus inflammatoire et des antécédents médicaux des patients.

- Traitement adapté des comorbidités
- Prévention de l'ulcère de stress (oméprazole 20mg/jour)
- Soutien psychologique
- Kinésithérapie respiratoire

1.8.2. Prophylaxie

La prophylaxie médicamenteuse avait été initiée avec certains médicaments tels que l'hydroxychloroquine associée ou non. Cette molécule avait été suggérée dans la prise en charge et dans la prophylaxie (pré ou post-exposition) de la COVID-19, mais des études n'ont montré aucun bénéfice de ladite molécule dans la prévention de l'infection [35]. La prévention efficace contre la COVID-19 passe donc par le respect strict des mesures générales et la vaccination.

1.8.2.1. Mesures générales

C'est l'ensemble des stratégies mises en place pour empêcher qu'un sujet sain n'entre en contact avec un sujet infecté par la COVID-19. Le principe consiste en l'éviction du comptage, en limitant la durée d'exposition et le risque d'exposition. Pour cela, lors de la pandémie de COVID-19, le ministère de la Santé du Benin, de même que l'OMS recommande des « gestes barrières » comme : [77, 78]

- La vaccination afin d'éviter les formes graves de la COVID-19 dès l'âge de 18 ans
- L'hygiène des mains et l'installation des dispositifs de lavage des mains : se laver les mains régulièrement et correctement à l'eau et au savon ou avec une solution hydroalcoolique
- L'évitement des expositions
- Le port systématique de masques (FFP2, masques chirurgicales) pour se protéger soit même et les autres, des gouttelettes pflugge en suspension dans l'air en se couvrant les voies aériennes supérieures et la voie buccale

- La distanciation physique signifie que les individus doivent maintenir une distance de 1 à 2 mètres des autres
- L'interdiction des rassemblements festifs ou autres de plus de cinquante (50) personnes
- La mise en quarantaine des sujets exposés au virus mais ne présentant pas encore de symptômes
- L'hygiène de la toux qui consiste à se couvrir la bouche et le nez avec le pli du coude ou un mouchoir en cas de toux ou d'éternuement, puis de jeter immédiatement le mouchoir usagé ;
- Le nettoyage fréquent des surfaces et objets que l'on touche

1.8.2.2. La vaccination anti-COVID-19

Dans le monde, les données statistiques à la date du 17 Février 2022 montrent qu'environ 10,5 Milliards de doses de vaccins ont été administrées. 4,31 Milliards de personnes sont complètement vaccinées soit 55,3% de la population mondiale [79]. En ce qui concerne le Benin, on dénombre à la date du 11 Janvier 2023 un total de 6,44 Millions de doses administrées avec 2,74 Millions de personnes complètement vaccinées, soit 21,1% de la population totale [79]. Le nombre de vaccins approuvés s'élève à 33 et plus de 197 pays dans le monde les utilisent [80]. Ces vaccins appartiennent en général à quatre groupes : les vaccins à ARN, les vaccins à vecteurs Adénovirus, les vaccins viraux inactivés et les vaccins sous-unitaires.

Tableau I: Les différents types de vaccins anti-COVID-19

Familles de vaccins	Mode d'action	Exemples de vaccins
Vaccins à ARN	Ils se comportent comme de l'ARNm qui lorsqu'introduit dans un tissu est traduit en une protéine étrangère pouvant stimuler le système immunitaire à engager les cellules de l'immunité acquise comme si c'était lors d'une vraie infection. L'organisme garde en mémoire les réponses de cette riposte qui seront utiles pour identifier et détruire le pathogène en cas d'infection naturelle.	-Pfizer-BioNtech-COVID-19 -Moderna COVID-19 - ARN CVnCoV de curevac [38,40].
Vaccins à vecteurs Adénovirus	-Vecteurs viraux non réplicatifs, utilisant une enveloppe d'adénovirus contenant de l'ADN qui code pour une protéine de SARS-CoV-2. -Ils ne se répliquent pas, ce qui signifie qu'ils ne produisent pas de nouvelles particules virales, mais produisent plutôt seulement l'antigène qui déclenche une réponse immunitaire systémique.	-Convidicea -Johnson & Johnson (peuvent être stockés sous réfrigération ordinaire pendant plusieurs mois), [32,70].
Vaccins viraux inactivés	Obtenus à partir de virus vivants inactivés par des méthodes mécaniques (telle la chaleur) ou par des méthodes chimiques (par exemple le formaldéhyde) après une longue phase d'étude in vitro (culture cellulaire).	-Vaccin chinois CoronaVac -BBIBP-CorV, -Covaxin indien, -CoviVac -Valneva COVID-19.
Vaccins sous-unitaires	Présentent un ou plusieurs antigènes sans introduire de particules pathogènes entières. Les antigènes impliqués sont souvent des sous-unités protéiques, mais peuvent être n'importe quelle molécule qui est un fragment du pathogène.	-vaccin peptidique EpiVacCorona (seul du type autorisé), -vaccin Novavax COVID-19 -RBD-Dimer.
Autres types de vaccins	Ils comprennent plusieurs vaccins à ADN plasmidique : au moins deux vaccins vecteurs de lentivirus, un vaccin conjugué, et un virus de la stomatite vésiculaire présentant la protéine de pointe SARS-CoV-2.	vaccin AZD1222® (AstraZeneca)

Les vaccins approuvés actuellement disponibles sont : Sinovac, BioNTechet Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Jansen and Jansen. [79,80]. Quel que soit le type de vaccin, les effets secondaires ne manquent pas. Les réactions les plus fréquemment rapportés sont : des douleurs au site d'injection, l'asthénie, les céphalées, les douleurs musculaires, les frissons. Ces différentes réactions cultivent chez certains une grande réticence à la vaccination anti-COVID-19.

1.9. Variants

Le SARS-CoV-2 comme tous les autres virus connait une évolution continue de par ses nombreuses mutations génomiques. Cela constitue un problème majeur de santé publique dans le sens où les mesures mises en œuvre pour freiner le virus et ayant bien sur prouvé leur efficacité, peuvent du jour au lendemain s'avérer inefficaces, obsolètes. Plus inquiétant encore, le nouveau variant du virus initial peut acquérir grace à ses mutations des propriétés plus virulentes. C'est pourquoi l'OMS met un point d'honneur à surveiller attentivement les séquences génomiques des virus mis en évidence dans chaque pays afin de mieux organiser la riposte. Plusieurs variants ont été identifiés depuis le début de la pandémie et classés en trois groupes :

- Variants préoccupants ou VOC (« Variants of concern » en anglais)
- Variants à suivre ou variants d'intérêt ou VOI (« Variants under investigation » ou « Variants of interest »)
- Variants sous surveillance VUM ou variants en cours d'évaluation

Les tableaux suivants récapitulent les différents variants du SARS-CoV-2 à nos jours.

Variants préoccupants ou VOC

Tableau II: Variants préoccupants circulants actuellement

Dénomination de l'OMS	**Lignée PANGO***	**Clade/Lignée GISAID**	**Clade Nextstrain**	**Surveillance des changements supplémentaires d'acides aminés**	**Premiers échantillons répertoriés**	**Date de désignation**
Omicron*	B.1.1.529	GR/484A	21K, 21L, 21M, 22A, 22B, 22C, 22D	+S:R346K +S:L452X +S:F486V	Plusieurs pays novembre 2021	VUM : 24 novembre 2021 VOC : 26 novembre 2021

*Inclut toutes les lignées descendantes.

#Inclut BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 et leurs lignées descendantes. Inclut également les recombinaisons BA.1/BA.2 circulantes, telles que XE. L'OMS souligne que les autorités de santé publique devraient suivre en tant que lignées distinctes d'Omicron les nouveaux variants dont le profil génomique présente des différences significatives par rapport à celui du variant Omicron apparu pour la première fois (BA.1), tels que BA.2, XE, BA.4 et BA.5, et procéder à des évaluations comparatives de leurs caractéristiques virales.

°Observés uniquement dans un sous-ensemble de séquences.

Tableau III: Variants préoccupants anciennement circulants

Dénomination de l'OMS	Lignée PANGO*	Clade/Lignée GISAID	Clade Nextstrain	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	Royaume-Uni, septembre 2020	Variant préoccupant : 18 décembre 2020 Variant anciennement préoccupant : 9 mars 2022
Bêta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	Afrique du Sud, mai 2020	Variant préoccupant : 18 décembre 2020 Variant anciennement préoccupant : 9 mars 2022
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brésil, novembre 2020	Variant préoccupant : 11 janvier 2021 Variant anciennement préoccupant : 9 mars 2022
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A, 21I, 21J	Inde, octobre 2020	VOI : 4 avril 2021 VOC : 11 mai 2021 Ancien VOC : 7 juin 2022

*Inclut toutes les lignées descendantes

Tableau IV: Sous-variants d'Omicron sous surveillance

Lignée Pango[#] (+ mutation)	Clade GISAID	Clade Nextstrain	Relation avec les lignées de VOC circulants	Caractéristiques génétiques Spike	Premiers échantillons répertoriés
BA.5** (+R346X ou +K444X ou +V445X ou +N450D ou +N460X)	GRA	22B	Sous-lignées BA.5 (BF.7, BF.14, BQ.1)	BA.5 + une ou plusieurs des mutations: S:R346X, S:K444X, S:V445X , S:N450D or S:N460X	7 février 2022
BA.2.75***	GRA	22D	Sous-lignée BA.2	BA.2.75: BA.2 + S:K147E, S:W152R, S:F157L, S:I210V, S:G257S, S:D339H, S:G446S, S:N460K, réversion S:Q493R BA.2.75.2: BA.2.75 + S:R346T, S:F486S, S:D1199N	31 décembre 2021
BJ.1****	GRA	21L	Sous-lignée BA.2 (B.1.1.529.2.10.1.1)	BA.2+S:V83A, S:Y144-, S:H146Q, S:Q183E, S:V213E, S:G339H, S:R346T, S:L368I, S:V445P, S:G446S, S:V483A, S:F490V, S:G798D, S:S1003I	6 septembre 2021
BA.4.6	GRA	22A	Sous-lignée BA.4	BA.4+S:R346T, S:N658S	20 juillet 2020
XBB[$]		Recombinant	Recombinant des lignées BA.2.10.1 et BA.2.75, tels que BJ1 et BM.1.1.1, avec un point de rupture sur S1	BA.2+ S:V83A, S:Y144-, S:H146Q, S:Q183E, S:V213E, S:G252V, S:G339H, S:R346T, S:L368I, S:V445P, S:G446S, S:N460K, S:F486S, S:F490S	13 août 2022
BA.2.3.20[§]	GRA	21L	Sous-lignée BA.2	BA.2+ S:M153T, S:N164K, S:H245N, S:G257D, S:K444R, S:N450D, S:L452M, S:N460K, S:E484R	15 août 2022

#Inclues les lignées descendantes.

**Mutations supplémentaires en dehors de la protéine Spike: N: G30-, N: S33F, N: E136D, ORF1a:Q556K, ORF1a:L3829F, ORF1b:Y264H, ORF1b:M1156I, ORF9b:P10F, ORF9b:D16G, ORF9b:M26-, ORF9b:A29I, ORF9b:V30L

*****Mutations supplémentaires en dehors de la protéine Spike: Mutations: M: D3Y, N: T282I, ORF1a:K47R, ORF1b:G662S, ORF1b:S959P, ORF7a:I110T.

[$]Mutations supplémentaires en dehors de la protéine Spike: E: T11A, ORF1a:K47R, ORF1b:G662S, ORF1b:S959P, ORF8:G8*

[§]Mutations supplémentaires en dehors de la protéine Spike : ORF1a:T727I, ORF1a:I1714T, ORF1a:M2169V, ORF1a:T2174I, ORF1a:T2648I, ORF1a:A2909V, ORF1a:Q3922R, ORF1b:T1404M, ORF3a:L140F, ORF9b:D89E [9].

2. CADRE ET METHODES D'ETUDE

2.1. Cadre d'étude

L'étude s'est déroulée au Bénin dans les CTE pour COVID-19. Les prélèvements provenaient des laboratoires de diagnostic COVID mis en place dans les différents départements.

2.1.1. Bénin

Le Bénin est un pays francophone situé en Afrique de l'Ouest dans la zone intertropicale entre l'équateur et le tropique du Cancer [81]. Il est limité : au nord par la République du Niger sur 277 km avec 120 km délimités par le fleuve Niger ; au nord-ouest par le Burkina Faso (sur 386 km) ; à l'ouest par le Togo (sur 651 km), à l'est par le Nigeria (sur 809 km) ; et au sud par l'océan Atlantique (sur 121 km).

Du nord au sud, il s'étend sur 700 Km ; la largeur varie de 125 Km (le long de la côte) à 325 Km (à la latitude Tanguiéta-Ségbana). Le Bénin est constitué de 12 départements dont l'Atlantique et le Littoral.

2.1.2. Les CTE et laboratoires de dépistage de COVID-19 au Bénin

Au début de la pandémie, le Laboratoire des fièvres virales et hémorragiques sis à Cotonou était le seul à effectuer des tests : 300 tests par jour au maximum. Pour une meilleure riposte à la pandémie et s'assurer que chaque citoyen béninois est dépisté et traité à temps, indépendamment de sa position géographique, le gouvernement béninois a opté pour une décentralisation du dépistage du SARS-CoV-2. Ainsi, à ce jour, chaque département dispose d'au moins un laboratoire de dépistage COVID-19. On compte au total 14 laboratoires de dépistage sur le plan national :

- **Le laboratoire des fièvres virales et hémorragiques**

Comme l'indique sa dénomination, c'est un laboratoire consacré au dépistage des fièvres virales et hémorragiques. Il avait été créé pour assurer un diagnostic plus efficace des fièvres virales telles que Lassa et Ebola. Il a joué un rôle majeur au tout début de la pandémie COVID-19 en diagnostiquant le 1er cas positif, mais

aussi en restant pendant plus de six mois le seul laboratoire de diagnostic de COVID-19 au Bénin. Il est localisé à Cotonou, capitale économique du Bénin.

- **Le laboratoire CTE du CNHU-HKM**

C'est le laboratoire de dépistage COVID-19 du Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou MAGA (CNHU-HKM)

- **Le laboratoire CDTUB d'Allada**

C'est le laboratoire du Centre de Dépistage et de Traitement de l'Ulcère de Buruli situé à Allada, une ville et commune du sud du Bénin, dans le département de l'Atlantique. L'un des plus grands CTE du pays est présent dans la même ville.

- **Le laboratoire CTE d'Abomey-Calavi**

Il s'agit du Centre de Traitement des Épidémies d'Abomey-Calavi, une commune du sud du Bénin située à 18 kilomètres au Nord de Cotonou.

- **Le laboratoire CIPEC de Porto-Novo**

Il s'agit du laboratoire du Centre d'Information et de Prise En Charge des Porteurs Vivants du VIH. Il est basé à Porto-Novo. Il se charge du dépistage dans le département de l'Ouémé.

- **Le laboratoire CDTUB de Pobè**

C'est le laboratoire du Centre de Dépistage et de Traitement de l'Ulcère de Buruli situé dans la commune de Pobè. Il est chargé du dépistage dans le département du Plateau.

- **Le laboratoire CIPEC de Lokossa**

Le laboratoire du Centre d'information et de Prise en charge initialement créé pour les Porteurs Vivants de VIH, il assure le dépistage dans la ville de Lokossa, une commune du sud-ouest du Bénin dans le Mono.

- **Le laboratoire de l'hôpital de zone d'Aplahoue**

Aplahoué est une commune située au Sud du Bénin, à la frontière avec le Togo dans le département du Couffo.

- **Le laboratoire CIPEC du Zou**

C'est le laboratoire du Centre d'Information et de Prise En Charge. Il est chargé du dépistage dans le département du Zou.

- **Le laboratoire de l'hôpital de zone de Savè**

Il est chargé du dépistage dans la le département des Collines.

- **Le laboratoire CIPEC de Parakou**

C'est le laboratoire de dépistage COVID-19 du département de Borgou.

- **Le laboratoire de l'hopital de zone de Kandi**

Kandi est une ville de 3421 km^2 de superficie, située au nord du Bénin. Elle est la préfecture du département de l'Alibori.

- **Le laboratoire du CHD Donga**

Il s'agit ici du laboratoire du centre Hospitalier Départemental de Donga. Comme l'indique son nom, il a été créé pour servir la population du département du Donga dans le nord du pays.

- **Le laboratoire CIPEC de Natitingou**

Natitingou est une ville du nord-ouest du Bénin dans le département de l'Atacora. Le laboratoire dessert Natitingou et les communes voisines, notamment Toucountouna, Kouandé, Copargo, etc.

2.2. Méthode d'étude

2.2.1. Type et durée d'étude

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive et analytique réalisée du 03 Octobre au 27 Décembre 2022 et portant sur les sujets atteints par la COVID-19 d'octobre 2020 à Juillet 2021.

2.2.2. Population d'étude

Il s'agit des sujets atteints de COVID-19, hospitalisés dans les CTE et dont les séquences génomiques du SARS-CoV-2 étaient disponibles au cours de notre période d'étude.

2.2.2.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude les cas positifs de COVID-19 confirmés à la RT-PCR quantitative dont les séquences génomiques des virus et les données socio-démographiques, cliniques et paracliniques des patients étaient disponibles.

2.2.2.2. Échantillonnage

Nous avons utilisé une méthode non probabiliste, de commodité avec un échantillonnage exhaustif des séquences génomiques respectant les critères de sélection.

2.2.3. Déroulement de la collecte des données

Les données génomiques provenaient du ministère de la santé via la DGMHED. Les analyses de séquençage génomique béninoises du SARS-CoV-2 ont été réalisées au Ghana. Chaque séquence était accompagnée de son identifiant. Grâce aux identifiants, nous avons extrait les données socio-démographiques, cliniques et paracliniques correspondantes de la base de données COVID de la DGMHED provenant des différents laboratoires de diagnostic de COVID-19 et des CTE. Cette collecte a été faite à l'aide du logiciel EXCEL 2013.

2.2.4. Variables

2.2.4.1. Variables dépendantes

Dans notre étude, nous avons considéré les variants de SARS-CoV-2 isolés chez les sujets malades comme variables dépendantes.

2.2.4.2. Variables indépendantes

Les variables indépendantes dans notre étude sont :

- les données socio-démographiques : sexe (masculin ou féminin), profession (fonctionnaire, commerçant, artisan/ouvrier et autres), situation géographique (département d'origine) ; statut vaccinal ;
- les données cliniques : comorbidités (HTA, diabète, cardiopathie, pneumopathie, obésité, insuffisance rénale chronique, PV-VIH, drépanocytose), types de cas (simple, modéré et les cas graves stade 1, 2 et 3) ;
- les données paracliniques : NFS (anémie, nombre de blancs normal, leucopénie, hyperleucocytose), CRP (positive ou négative), D-Dimères (supérieure à 4 fois la normale ou non), TP (bas ou normal), radiographie thoracique, angioscanner, etc.
- les données thérapeutiques et évolutives : protocoles de traitement (protocole 1 ou 2), durée moyenne d'hospitalisation, issue thérapeutique (guérison ou décès).

2.2.5. Traitement des données

A cette étape, nous avons procédé par vérification des données recueillies et codification des variables. La saisie, le traitement des données et la réalisation des tableaux et graphiques ont été effectués avec le logiciel EXCEL 2013.

2.2.6. Analyse des données

Elle a été faite en deux volets : descriptif et analytique. Sur le plan descriptif, nous avons d'abord décrit notre population d'étude selon les variables sociodémographiques. Ensuite nous avons fait une répartition de cette population selon les différents variants détectés. Enfin, les variants ont été répartis selon les variables indépendantes de notre étude. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne avec l'écart-type lorsque la distribution est normale et celles qualitatives en effectif et pourcentage.

Sur le plan analytique, seuls les variants prédominants ont été retenus pour la recherche d'association entre ces derniers et les variables suivantes : données socio-démographiques (âge, sexe), cliniques (formes cliniques), biologiques (anémie, TP bas, D-Dimères élevés) et évolutives (durée d'hospitalisation et issue thérapeutique). Le test de Chi-2 a été utilisé. L'association entre la variable d'intérêt et les variables indépendantes a été jugée statistiquement significative lorsqu'une valeur de p-value est inférieure à 0,05.

Cette analyse de données a été effectuée avec le logiciel SPSS 25.

2.2.7. Considérations éthiques

Les données utilisées dans cette étude ont été recueillies dans le respect strict de l'anonymat des patients.

3. RESULTATS

Au terme de notre étude, 117 prélèvements sanguins ont été obtenus sur lesquels les analyses de séquençage génomique pour le SARS-CoV-2 ont été réalisées.

3.1. Description de la population d'étude

Le sexe masculin était le plus représenté dans la population. Au total, nous avons 77 hommes contre 40 femmes avec des fréquences respectives de 65,8% et 34,2 % pour un sexe-ratio M/F de 1,93 tel qu'illustré sur la figure 6.

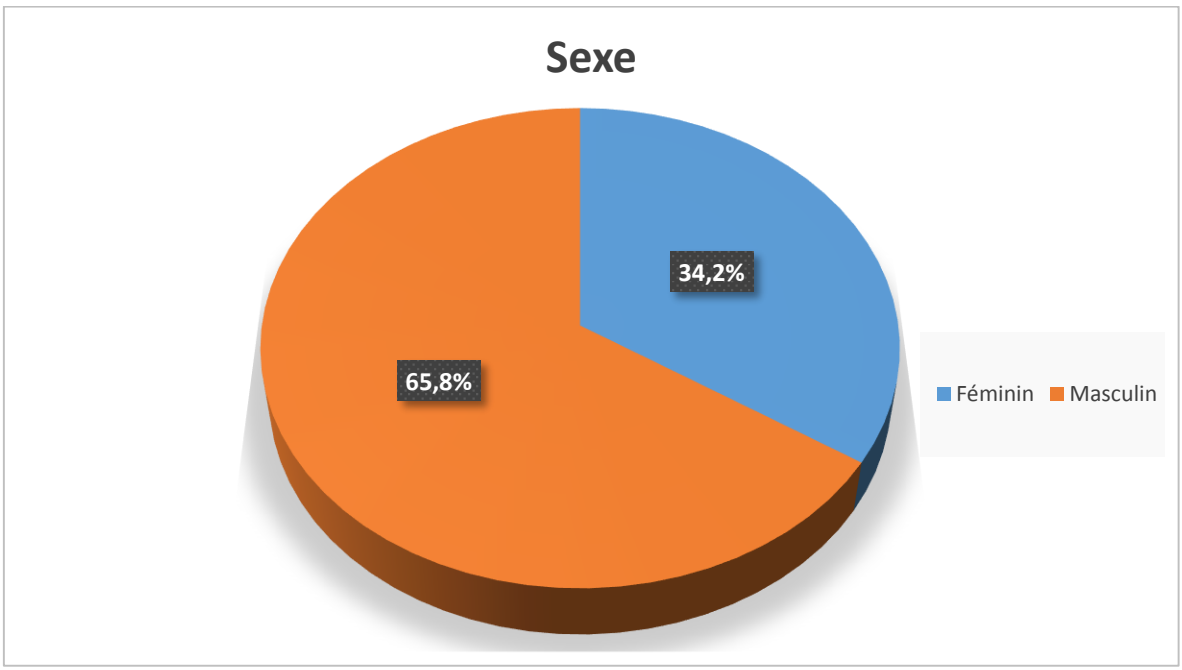


Figure 6: Répartition des cas COVID selon le sexe

L'âge moyen de notre population d'étude était de 46,90 ± 14,82 ans. Le plus âgé avait 84 ans et le moins âgé 1,5 an. La tranche d'âge des « 55 ans et plus » était la plus représentée avec 39 cas soit 33%. À l'opposé, la tranche d'âge des « 0 à 15 ans » était la moins représentée avec 4 cas soit 3%. Aussi a-t-on constaté que le nombre de cas augmente au fur et à mesure que l'âge augmente. La figure suivante montre la distribution des cas selon l'âge dans la population d'étude :

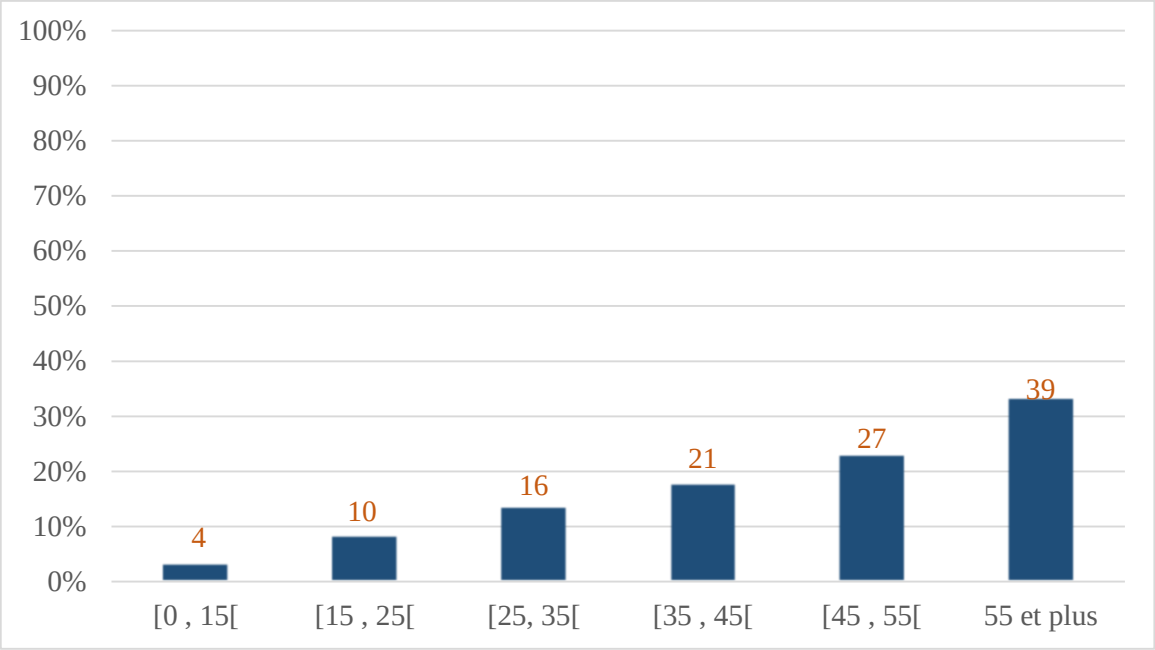


Figure 7: Répartition des cas de COVID-19 selon l'âge dans la population

Par ailleurs, les provenances des cas ont été définies par leurs départements d'origine. Ainsi les cas COVID ont été répartis selon les douze (12) départements. Le Littoral a été majoritairement touché avec 63,25% suivi de l'Atlantique (14,53%) puis de l'Ouémé (11,11%). Les départements de Collines et Donga ne présentaient aucun cas dans notre échantillon. La répartition géographique est présentée dans le tableau ci-après :

Tableau V: Répartition géographique des cas de COVID-19 dans la population d'étude

Département	Cas COVID-19	
	N	%
Alibori	1	0,85
Atacora	1	0,85
Atlantique	17	14,53
Borgou	1	0,85
Couffo	2	1,71
Collines	-	-
Donga	-	-
Littoral	74	63,25
Mono	2	1,71
Ouémé	13	11,11
Plateau	1	0,85
Zou	5	4,27

Plusieurs professions figuraient au sein de notre population d'étude. Nous les avons toutes regroupées en quatre modalités : fonctionnaire, artisan ou ouvrier, commerçant et autres. La modalité « fonctionnaire » était la plus représentée avec une proportion de 73% correspondant 85 cas. La figure suivante montre la répartition des cas en fonction de la profession :

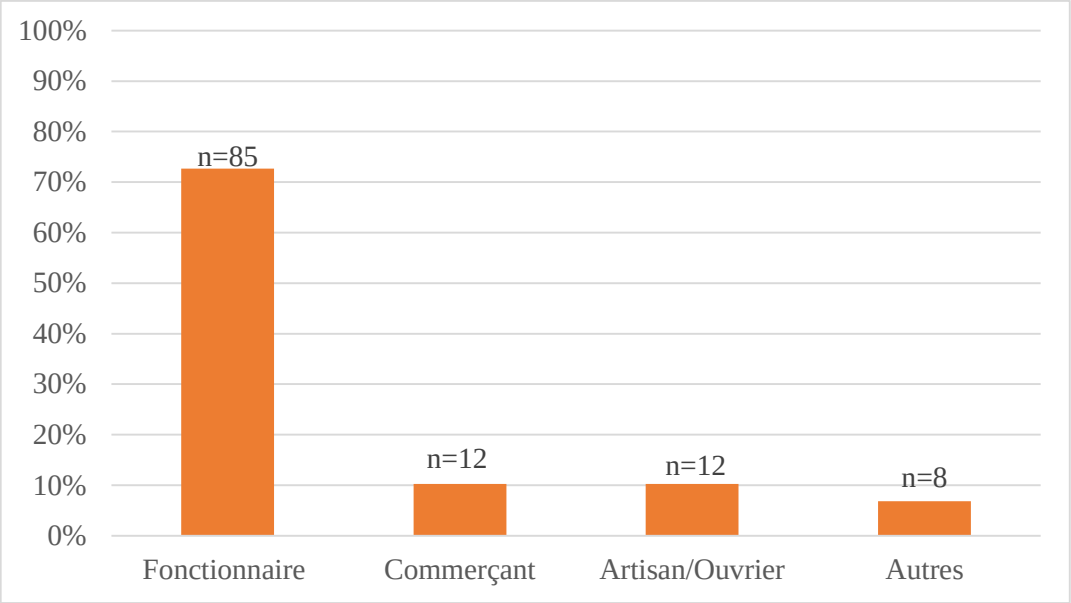


Figure 8: Répartition des cas de COVID-19 selon la profession

- **Répartition selon les données cliniques**
  - **Comorbidités**

Au total, 24 sujets, soit 21% de l'échantillon avaient des comorbidités. La figure suivante vient à titre d'illustration de la répartition des cas selon la présence des comorbidités.

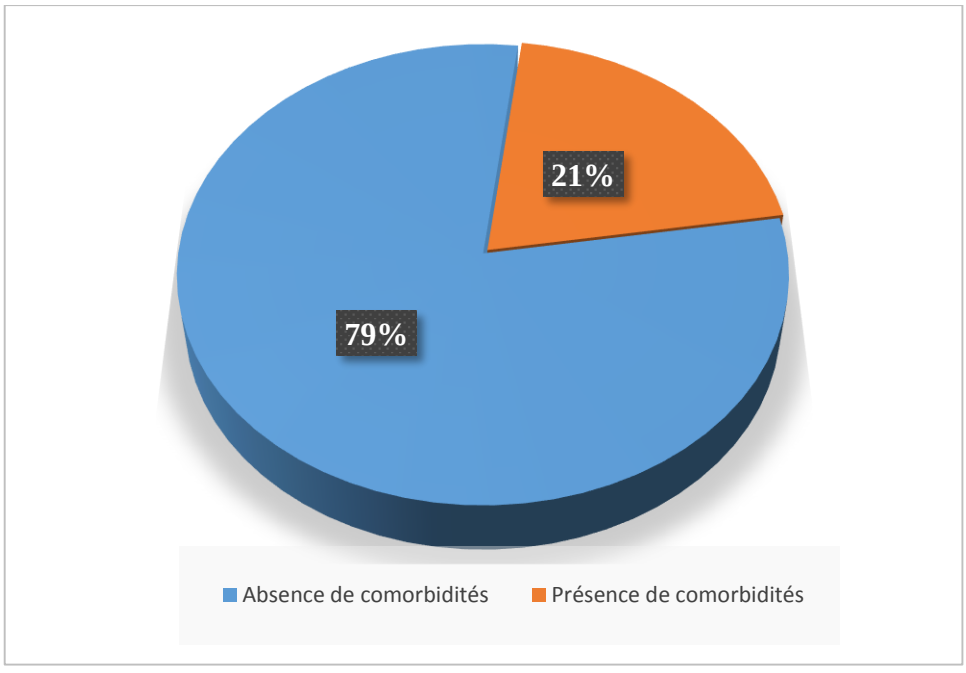


Figure 9: Répartition des cas de COVID-19 selon la présence de comorbidités dans la population d'étude

Quinze (15) cas d'HTA avaient été notés dans tout l'échantillon. Cela représente 13,2% de l'effectif total. Sept (07) sujets, soit 6,1% avaient un antécédent de diabète. Trois (03) sujets, soit 2,6% de la population d'étude avaient une cardiopathie préexistante. Cinq (05) sujets, soit 4,3% de notre échantillon avaient déjà une insuffisance rénale chronique. Quatre (04) cas , soit 3,4% étaient des porteurs vivants du VIH. On a noté 03 cas de drépanocytose, correspondant à 2,56% de la population d'étude.

- **Formes cliniques**

Les cas modérés et graves étaient les plus prédominants. Parmi les cas graves (35%), c'est-à-dire ceux ayant fait une détresse respiratoire, le stade 2 dominait avec une proportion de 14,5% de l'échantillon. La figure suivante vient à titre d'illustration.

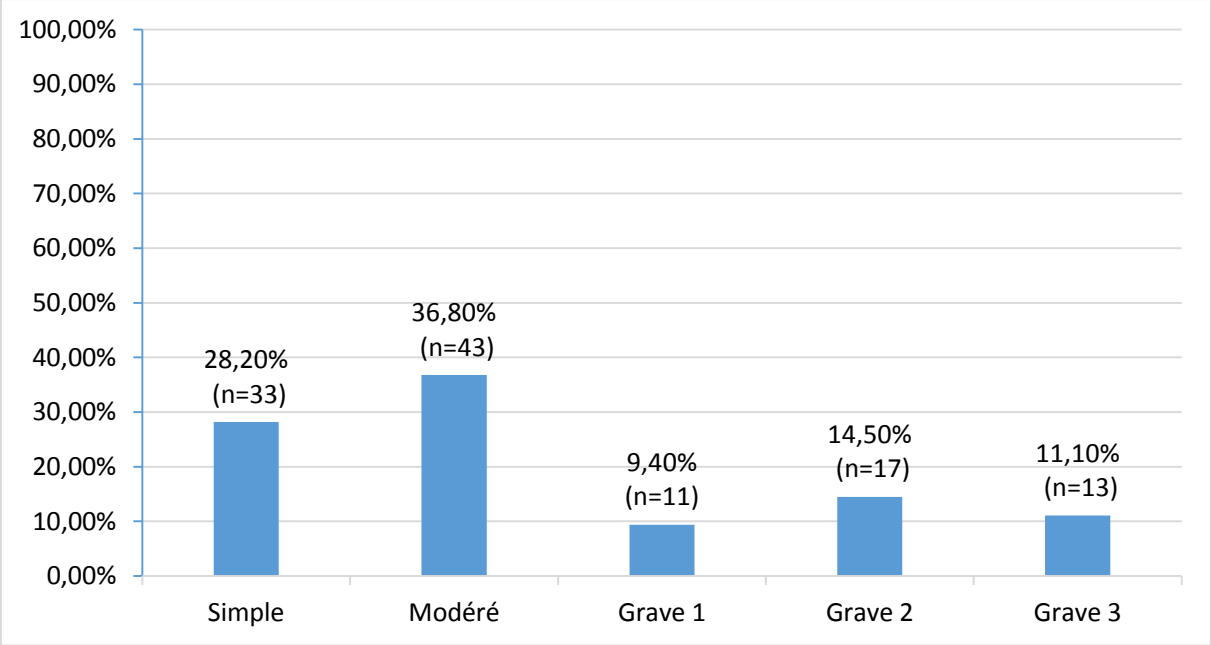


Figure 100: Répartition des cas de COVID-19 selon la gravité du tableau clinique

- **Répartition selon les données paracliniques**
  - **Imagerie**

Sur les 117 cas, seulement 05, soit 4,3% avaient bénéficié d'une radiographie thoracique. Dans 04 cas, les clichés révélaient un œdème aigu pulmonaire (OAP). Le dernier cliché révélait un mal de Pott.

Les 04 cas d'OAP avaient aussi bénéficié d'un angioscanner thoracique. Les résultats concluaient également à des signes d'OAP.

Le scanner cérébral avait été réalisé chez 02 individus, soit 1,7% de la population. Ils avaient permis d'objectiver un accident vasculaire cérébral hémorragique chez ces deux sujets.

- **D-Dimères (élevés)**

Les D-Dimères étaient significativement élevés (plus de 04 fois la normale) dans 12,8% de cas, soit 15 sujets au total.

- **Anémie**

Un quart des sujets de notre population d'étude avait une anémie.

La figure suivante apporte plus de précisions sur la répartition des cas d'anémie dans la population.

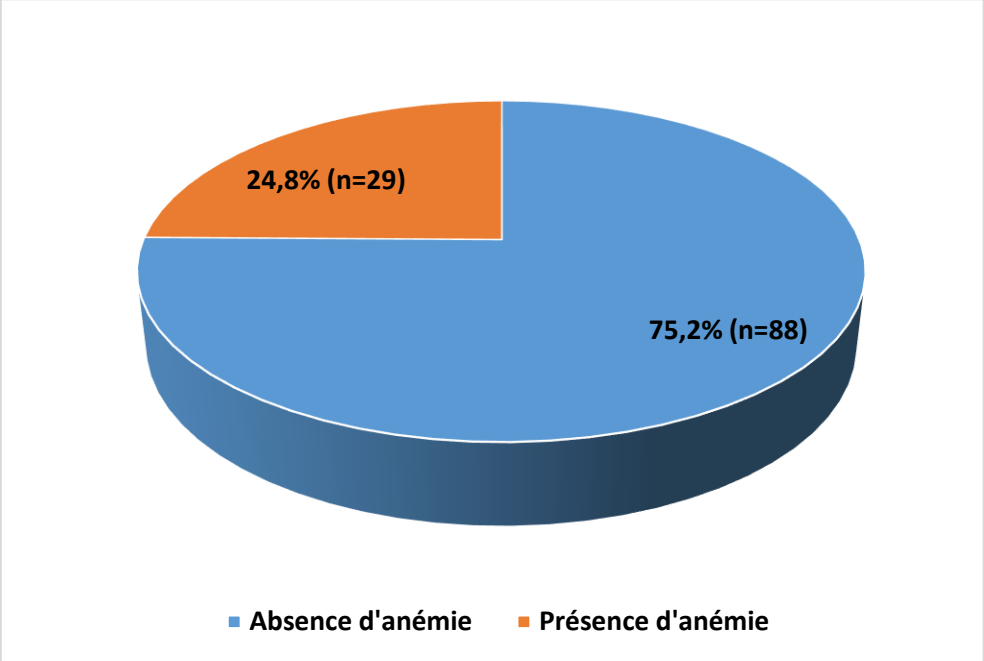


Figure 111: Répartition des cas selon la présence d'anémie dans la population d'étude

- **Taux de leucocytes**

Au total, 45 cas, soit 38,4% de la population avaient des anomalies du nombre de blancs dont l'hyperleucocytose était de loin la plus représentée. La répartition des anomalies du nombre de leucocytes dans la population d'étude est illustrée par le graphique suivant :

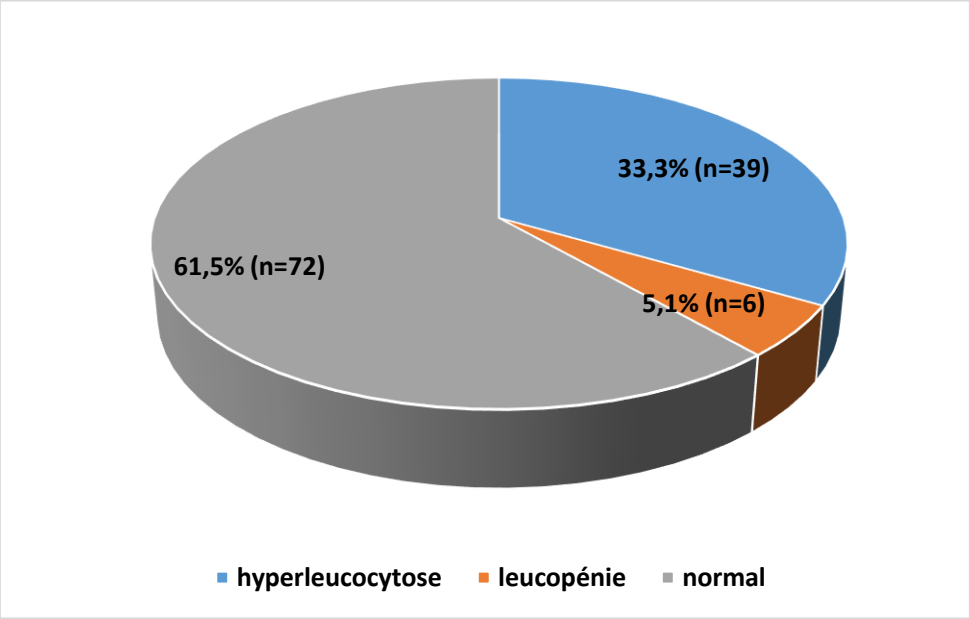


Figure 122: Répartition des cas de COVID-19 en fonction des anomalies du nombre de leucocytes

- **CRP**

La majorité des sujets de notre échantillon avait une CRP positive, c'est-à-dire supérieure à 6mg/L. Le graphique suivant montre le taux de positivité de la CRP dans la population d'étude :

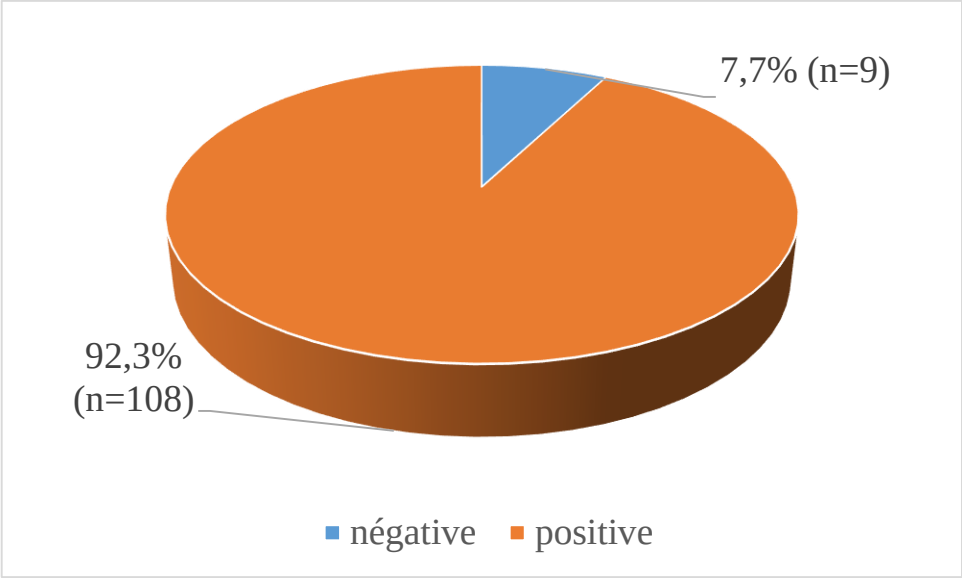


Figure 133: Répartition des cas de COVID-19 selon la positivité de la CRP

- **Bilan rénal**

Au moins la moitié de l'effectif de notre échantillon avait une créatininémie élevée (supérieure à 12 mg/L) comme on l'observe sur la figure 15.

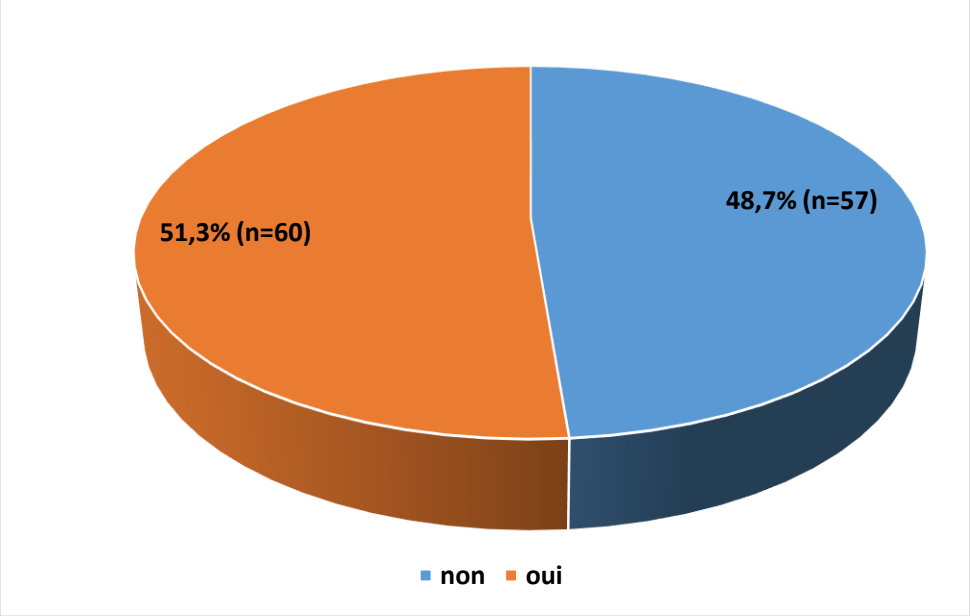


Figure 144: Répartition des cas de créatininémie élevée dans la population d'étude

- **Taux de prothrombine (bas)**

Une faible proportion de notre population d'étude avait un taux de prothrombine bas, c'est-à-dire inférieur à 70%. Le graphique suivant l'illustre bien :

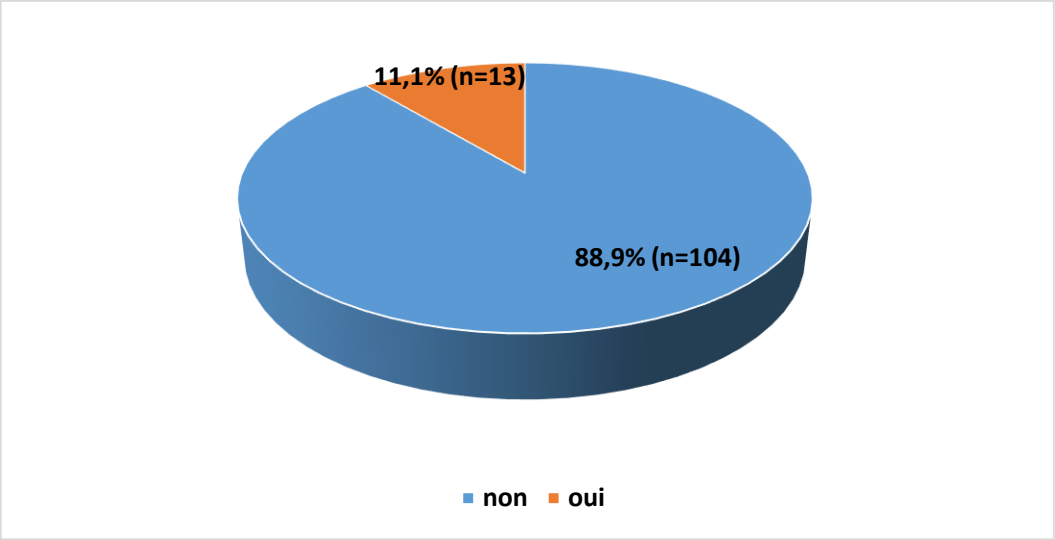


Figure 155: Répartition des cas de TP bas dans la population d'étude

- **Traitement**

Les patients ont été traités avec les protocoles 1 et 2. La majorité avait bénéficié du protocole 1. La figure suivante montre la répartition des cas dans la population en fonction du protocole de traitement suivi.

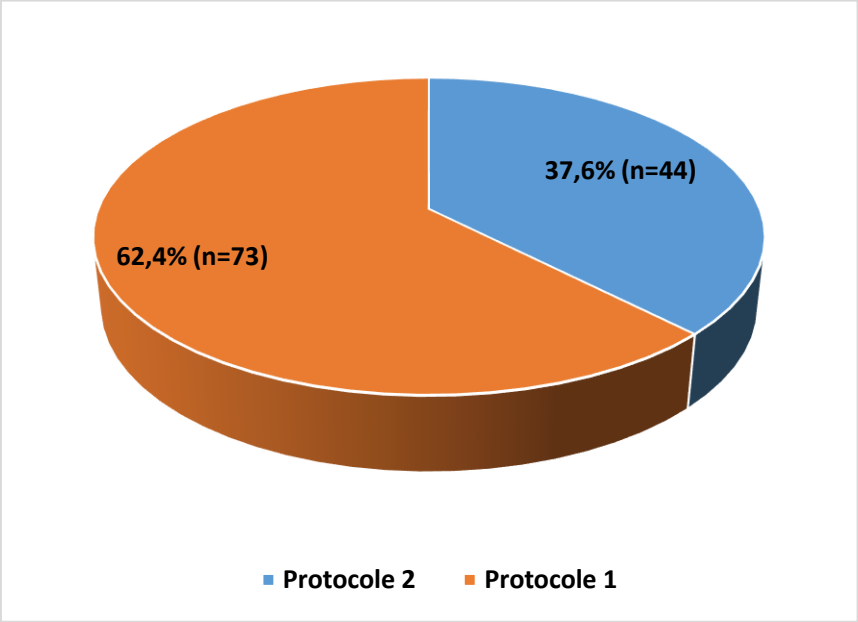


Figure 166: Répartition des cas de COVID-19 selon le protocole de traitement adopté

- **Évolution**
  - **Durée d'hospitalisation**

La durée moyenne d'hospitalisation était de 9,63 ± 3,59 jours. Les extrêmes étaient de 1 et 29 jours.

- **Issue thérapeutique**

La majorité des cas avait survécu à la COVID-19. Le graphique suivant l'illustre mieux.

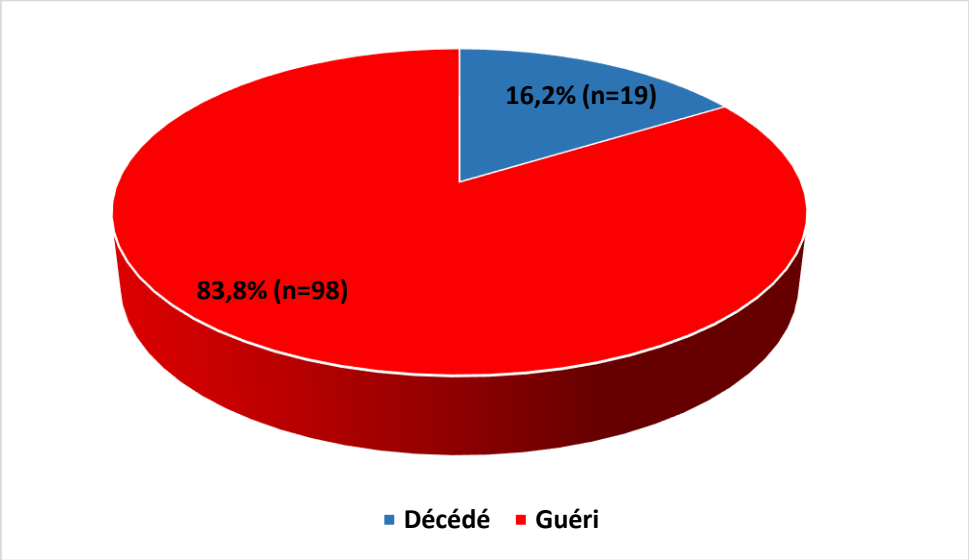


Figure 177: Répartition des cas dans la population d'étude selon l'issue thérapeutique.

3.1.1. Données génomiques (Nomenclature)

Onze (11) variants ont été détectés avec huit (08) mutations préoccupantes/intéressantes. Le tableau VI présente chacun de ces variants selon les différentes nomenclatures.

Tableau VI: Variants du SARS-CoV-2 détectés après séquençage génomique et mutations associées [85]

Lignage PANGO	Nomenclature OMS	Nomenclature Nexstrain	Classe de variant	Mutations clés sur la protéine S
B.1.619		20A/440K	VUM	N440K, E484K/Q,
B.1.1.318		20B/681H	VOI	E484K/Q, P681H/R,
B.1.1.7	Alpha	20I/501Y.V1	VOC	N501Y/T, del/Y/Y144/145, del HV 69-70, A570D, D614G, P681H/R,
B.1.351	Beta	20H/501Y.V2	VOC	E484K/Q, N501Y/T, del LAL241-243, K417N/T
B.1.525	Eta	20A/484.V3	VOI	E484K/Q, del/Y/Y144/145, del HV 69-70,
B.1.620		20A/477N	VUM	E484K/Q, del LAL241-243, del/Y/Y144/145, del HV 69-70,
R.1			VUM	
AY.4	Delta	21A	VOC	del FR 157-158, L452R, K417N/T
B.1.617.2				
C.36.3		20D	VOI	L452R, del HV 69-70
AV.1				
AZ.2				

Dans la suite, nous désignerons les variants par leurs dénominations OMS. Les variants n'ayant pas encore de dénominations OMS seront désignés par leurs lignages.

3.1.2. Répartition des cas COVID selon les variants

Trois variants prédominaient parmi les 117 cas. Il s'agit par ordre décroissant de fréquences, des variants : Eta (41,03 %), B.1.1.318 (31,62 %) et Alpha (10,26 %). Les deux premiers sont des variants d'intérêt et Alpha un variant préoccupant. Beta et Delta figuraient parmi les variants minoritaires. Le tableau ci-après résume la répartition de ces variants dans notre population d'étude :

Tableau VII: Répartition des cas de COVID-19 en fonction des variants

Variants	N	%
AV.1	01	0,85
AZ.2	01	0,85
B.1.1.318	**37**	**31,62**
Alpha	**12**	**10,26**
Beta	04	3,42
Eta	**48**	**41,03**
B.1.619	04	3,42
B.1.620	04	3,42
C.36.3	01	0,85
Delta	02	1,71
R.1	03	2,56

3.1.3. Répartitions des variants selon les données socio-démographiques

- **Sexe**

La prédominance masculine dans la population d'étude était aussi plus ou moins constatée chez la plupart des variants hormis R.1. Pour les variants Beta et Delta, on note une égalité de proportions féminines et masculines. En ce qui concerne AV.1, le seul cas noté était une femme. Le tableau suivant montre la distribution du facteur sexe selon chaque variant :

Tableau VIII: Répartition des variants en fonction du sexe

	Variants																					
	AV. 1		AZ. 2		B.1.1.318		Alpha		Beta		Eta		B.1.619		B.1.620		C.36.3		Delta		R.1	
	n=1	%	n=1	%	n=37	%	n=12	%	n=4	%	n=48	%	n=4	%	n=4	%	n=1	%	n=2	%	n=3	%
Sexe																						
Masculin	-	-	1	100	**26**	**70,3**	**9**	**75**	2	50	**28**	**58,3**	4	100	4	100	1	100	**1**	**50**	1	33,3
Féminin	1	100	-	-	**11**	**29,7**	**3**	**25**	2	50	**20**	**41,7**	-	-	-	-	-	-	**1**	**50**	2	66,7

- **Age**

Les âges moyens des variants prédominants notamment Eta, B.1.1.318 et Alpha sont respectivement de 43,33 ; 51 et 47 ans et figurent dans les intervalles d'âges les plus représentés de la population. Le tableau suivant présente les âges moyens des sujets selon les différents variants.

Tableau IX: Ages moyens des patients pour chacun des variants isolés au Bénin

	Variants										
	AV.1 n=1	AZ.2 n=1	B.1.1.318 N=37	Alpha n=12	Beta n=4	Eta n=48	B.1.619 n=4	B.1.620 n=4	C.36.3 n=1	Delta n=2	R.1 n=3
Age moyen	51	38	51	47	50,25	43,31	51,5	59,25	48	43,5	45,3

- **Répartition géographique**

En ce qui concerne la distribution géographique des cas selon chaque variant prédominant (B.1.1.318, Alpha et Eta), le variant B.1.1.318 avait touché principalement le Littoral, soit 81,1%. Les cas de variant Alpha dominaient également dans le Littoral (58,3%). Eta avait été détecté dans la plupart des départements et avec une proportion de le 43,8% dans le Littoral contre 27,1% dans l'Atlantique et 16,7% dans l'Ouémé. Cette répartition géographique des différents variants est présentée dans le tableau X.

Tableau X: Répartition géographique des cas de COVID-19 selon chaque variant

	Variants																					
	AV. 1		AZ. 2		B.1.1.318		Alpha		Beta		Eta		B.1.619		B.1.620		C.36.3		Delta		R.1	
	n=1	%	n=1	%	n=37	%	n=12	%	n=4	%	n=48	%	n=4	%	n=4	%	n=1	%	n=2	%	n=3	%
Département																						
Alibori	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Atacora	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Atlantique	-	-	-	-	-	-	1	8,3	-	-	13	27,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Borgou	-	-	-	-	-	-	1	8,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Couffo	-	-	-	-	-	-	1	8,3	-	-	-	-	1	25	-	-	-	-	-	-	-	-
Collines	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Donga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Littoral	1	100	1	100	30	**81,1**	7	**58,3**	2	50	21	43,8	3	75	3	75	1	100	2	100	3	100
Mono	-	-	-	-	1	2,7	-	-	-	-	1	2,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ouémé	-	-	-	-	2	5,4	1	8,3	2	50	8	16,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Plateau	-	-	-	-	1	2,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zou	-	-	-	-	-	-	1	8,3	-	-	3	6,3	-	-	1	25	-	-	-	-	-	-

- **Profession**

La prédominance des fonctionnaires constatée dans la population d'étude l'est tout autant dans l'effectif de chaque variant, avec parfois une proportion de 100% de « fonctionnaires », notamment pour les variants AZ.1 ; AV.2 ; C.36.3 ; R.1 ; Delta et Beta. Seuls les variants B.1.620 et AZ.2 avaient une répartition différente : 50% (n=2) fonctionnaires et 50% (n=2) artisans ou ouvriers pour B.1.620 et 100% (n=1) fonctionnaire pour AZ.2. Le tableau suivant rend compte de la distribution des professions selon les différents variants :

Tableau XI: Répartition des professions en fonction des variants

	Variants																					
	AV. 1		AZ. 2		B.1.1.318		Alpha		Beta		Eta		B.1.619		B.1.620		C.36.3		Delta		R.1	
	n=1	%	n=1	%	n=37	%	n=12	%	n=4	%	n=48	%	n=4	%	n=4	%	n=1	%	n=2	%	n=3	%
Profession																						
Fonctionnaire	1	100	-	-	**28**	**75,7**	**8**	**66,6**	4	100	**32**	**66,7**	2	50,0	4	100	1	100	2	100	3	100
Commerçant	-	-	-	-	5	13,5	2	16,7	-	-	5	10,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artisan/Ouvrier	-	-	1	100	3	8,1	2	16,7	-	-	4	8,3	2	50,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Autres	-	-	-	-	1	2,7	-	-	-	-	7	14,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- **Statut vaccinal**

Aucun sujet de notre échantillon n'était vacciné.

3.1.4. Répartition des variants selon les données cliniques

Les sujets de notre échantillon étaient tous des patients hospitalisés dans les CTE.

- **Comorbidités**
  - **Hypertension artérielle**

Le variant Eta était le plus représenté avec 07 cas. Cela représente 14,6% de son effectif (n=48). Pour ce qui est des autres variants prédominants, 01 seul cas (2,7%) du variant B.1.1.318 avait l'HTA tandis que Alpha ne présentait aucun cas d'HTA.

A l'opposé, concernant les variants minoritaires, tous les sujets (03 cas) ayant contracté R.1 avaient un antécédent d'HTA. Le tableau suivant présente la répartition des cas d'HTA selon les variants :

Tableau XII: Répartition des cas d'HTA selon les variants

	Variants																					
	AV. 1		AZ. 2		B.1.1.318		Alpha		Beta		Eta		B.1.619		B.1.620		C.36.3		Delta		R.1	
	n=1	%	n=1	%	n=37	%	n=12	%	n=4	%	n=48	%	n=4	%	n=4	%	n=1	%	n=2	%	n=3	%
HTA																						
Oui	-	-	-	-	**1**	**2,7**	-	-	**1**	**25,0**	**7**	**14,6**	-	-	**2**	**50,0**	-	-	**1**	**50,0**	3	100,0
Non	1	100 ,0	1	100,0	36	97,3	12	100,0	3	75	41	85,4	4	100,0	2	50,0	1	100,0	1	50,0	-	-

- **Diabète**

Les variants concernés sont : Eta (3 cas), B.1.620 (1 cas), Delta (1 cas), R.1 (1 cas) et AV.1 (1 cas). Le tableau suivant montre la répartition des variants en fonction de la présence du diabète.

Tableau XIII: Répartition des cas de diabète en fonction des variants

	Variants																					
	AV. 1		AZ. 2		B.1.1.318		Alpha		Beta		Eta		B.1.619		B.1.620		C.36.3		Delta		R.1	
	n=1	%	n=1	%	n=37	%	n=12	%	n=4	%	n=48	%	n=4	%	n=4	%	n=1	%	n=2	%	n=3	%
Diabète																						
Oui	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	3	6,3	-	-	1	25	-	-	1	50	1	33,3
Non	-	-	1	100	37	100	12	100	4	100	45	93	4	100	3	75	1	100	1	50	2	66,7

- **Cardiopathie**

C'étaient des cas de variant Eta, soit 6,3% du nombre total (n=48) de personnes ayant contracté ce variant.

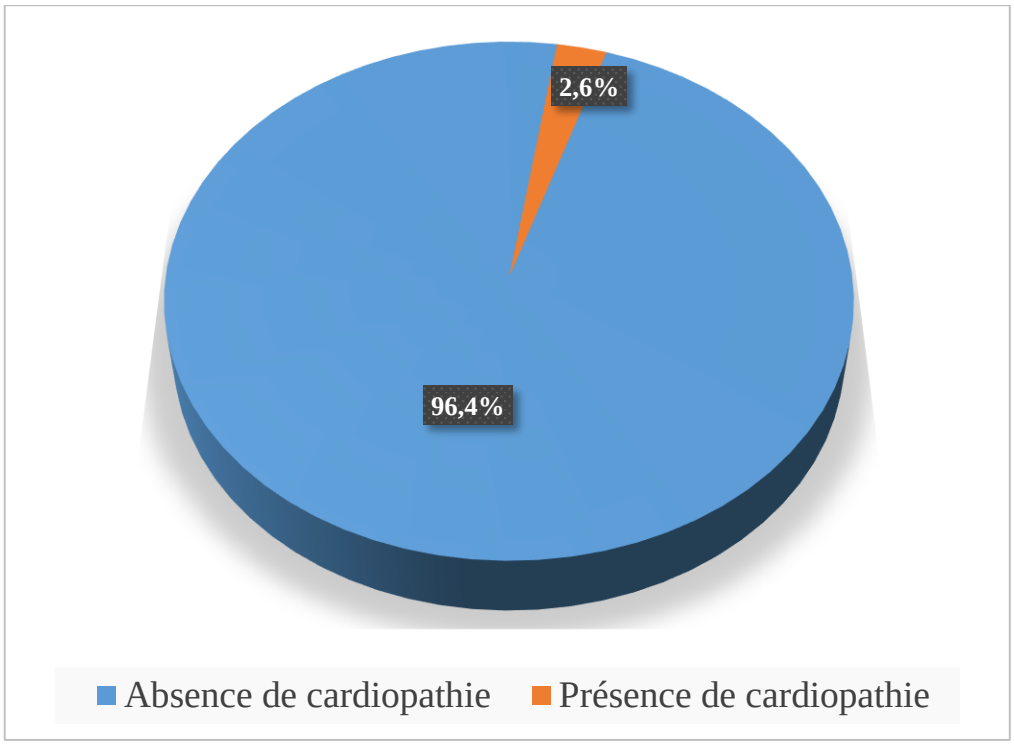


Figure 188: Répartition des cas de COVID-19 selon la présence d'un antécédent de cardiopathie (Variant Eta)

- **Pneumopathie**

Aucun sujet de notre population n'avait une pneumopathie préexistante.

- **Obésité**

Un (01) cas d'obésité avait été noté. Le sujet avait contracté le variant Eta du SARS-CoV-2.

- **Insuffisance rénale chronique**

Parmi les cas d'insuffisance rénale chronique, figuraient 02 cas du variant Eta correspondant à 4,1% de son effectif (n=48), et 01 cas de chacun des variants suivants : B.1.1.318, Delta et R.1.

- **VIH**

Parmi les cas de VIH, on comptait trois (03) cas de Eta, soit 6,3% de son effectif (n=48) et 01 cas de Beta, soit le quart de son effectif (n=4).

- **Drépanocytose**

Parmi les trois (03) cas de drépanocytose, deux (02) avaient contracté le variant Eta du virus, soit 4,1% de son effectif (n=48) ; et 01 cas comptait pour le variant Beta, soit 25% de son effectif (n=4).

- **Formes cliniques**

La majorité des cas graves de la série était des sujets touchés par le variant B.1.1.318. Parmi ces cas graves de B.1.1.318, le stade 2 prédominait : 18,9% des sujets touchés par ce variant. Trois (03) des 05 sujets ayant fait la forme grave stade 3 de la maladie avaient contracté le variant B.1.1.318 du virus. En ce qui concerne Alpha, les formes simples et graves de la maladie étaient présentes en proportions égales, soit 41,7%. Quant au variant Eta, il présentait majoritairement les formes modérées de la maladie, soit 45,8%.

Le tableau suivant rend compte de cette répartition des types de cas selon les différents variants :

Tableau XIV: Répartitions des formes cliniques en fonction des variants

	Variants																					
	AV.1		AZ.2		B.1.1.318		Alpha		Beta		Eta		B.1.619		B.1.620		C.36.3		Delta		R.1	
	n=1	%	n=1	%	n=37	%	n=12	%	n=4	%	n=48	%	n=4	%	n=4	%	n=1	%	n=2	%	n=3	%
Forme clinique																						
Simple	-	-	-	-	13	35,1	5	41,7	-	-	15	31,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Modérée	1	100,0	1	100,0	8	21,6	2	16,7	3	75,0	22	45,8	2	50,0	2	50,0	1	100,0	-	-	1	33,3
Grave Stade 1	-	-	-	-	4	10,8	1	8,3	-	-	4	8,3	1	25,0	-	-	-	-	-	-	1	33,3
Grave Stade 2	-	-	-	-	7	18,9	2	16,7	-	-	4	8,3	-	-	1	25,0	-	-	2	100,0	1	33,3
Grave Stade 3	-	-	-	-	5	13,5	2	16,7	1	25,0	3	6,3	1	25,0	1	25,0	-	-	-	-	-	-

3.1.5. Répartition des variants selon les données paracliniques

- **Imagerie**
  - Radiographie thoracique

Parmi les cinq (05) cas, 02 comptaient pour le variant B.1.1.318, un (01) pour B.1.620, un (01) pour Delta et 01 pour R.1. Dans 04 cas, les clichés révélaient un œdème aigu pulmonaire (OAP). Le dernier cliché quant à lui révélait un mal de Pott : c'était un cas du variant B.1.1.318.

  - Angioscanner thoracique

Il a été réalisé chez les 04 cas d'OAP touchés par les variants B.1.1.318, B.1.620, R.1 et Delta.

  - Scanner cérébral

Le scanner cérébral avait été réalisé chez : 01 cas de B.1.1.318 et 01 de Eta. Ils avaient permis d'objectiver un accident vasculaire cérébral hémorragique chez ces deux sujets.

- **D-Dimères**

Sur les 15 sujets, six (06) étaient du variant Eta, 04 du variant B.1.1.318 et 01 du variant Alpha en ce qui concerne les variants prédominants.

Concernant les autres variants, seuls trois d'entre eux présentaient au moins un cas d'élévation de D-Dimères : les deux (02) cas du variant Delta, 01 cas du variant Beta et 01 du variant B.1.620.

- **NFS**
  - Anémie

Le variant Eta avait fourni le plus de cas d'anémie : 11 au total. Mais cela représente 22,9% de son effectif (n=48). Six (06) cas, soit 50% des sujets touchés par le variant Alpha, avaient une anémie. Le tableau suivant présente la répartition des cas d'anémie selon chaque variant :

Tableau XV: Répartition des cas d'anémie en fonction des variants

	Variants																			
	AV. 1		AZ. 2		B.1.1.318		Alpha		Beta		Eta		B.1.619		B.1.620		C.36.3		Delta		R.1	
	n=1	%	n=1	%	n=37	%	n=12	%	n=4	%	n=48	%	n=4	%	n=4	%	n=1	%	n=2	%	n=3	%
Anémie																						
Oui	-	-	-	-	5	13,5	6	**50,0**	1	25,0	**11**	22,9	3	75,	-	-	-	-	**2**	100,0	1	33,3
Non	1	100,0	1	100,0	32	86,5	6	50,0	3	75,0	37	77,1	1	25,0	4	100,0%	1	100,0	-	-	2	66,7

- Taux de leucocytes

Pour ce qui est de la répartition selon les variants prédominants, le variant B.1.1.318 avait présenté le plus de cas d'hyperleucocytose, suivi du variant Eta. Alpha venait en troisième position avec 06 cas ; mais cela représentait 50% de sujets touchés par ce variant. Parlant de leucopénie, le variant Eta présentait le plus de cas.

Le tableau suivant présente la répartition des anomalies du nombre de leucocytes dans la population d'étude selon chaque variant :

Tableau XVI: Répartition des anomalies du nombre de blancs en fonction des variants

	Variants																					
	AV.1		AZ.2		B.1.1.318		Alpha		Beta		Eta		B.1.619		B.1.620		C.36.3		Delta		R.1	
	n=1	%	n=1	%	n=37	%	n=12	%	n=4	%	n=48	%	n=4	%	n=4	%	n=1	%	n=2	%	n=1	%
Nombre de leucocytes																						
Leucopénie	-	-	-	-	1	2,7	1	8,3	-	-	7	14,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hyperleucocytoses	1	100	1	100	14	37,8	6	50	1	25	7	14,6	3	75	2	50	-	-	2	100	1	66,7
Normal	-	-	-	-	22	59,5	5	4,1	3	75	34	70,8	1	25	2	50	1	100	0	0	1	33,3

- **CRP**

La répartition majoritairement dominée par les cas de CRP positive dans la population générale est également respectée chez les différents variants, comme en témoigne le tableau suivant :

Tableau XVII: Répartition des cas de CRP positive en fonction des variants

	Variants																			
	AV. 1		AZ. 2		B.1.1.318		Alpha		Beta		Eta		B.1.619		B.1.620		C.36.3		Delta		R.1	
	n=1	%	n=1	%	n=37	%	n=12	%	n=4	%	n=48	%	n=4	%	n=4	%	n=1	%	n=2	%	n=3	%
CRP																						
Positive	1	100,0	1	100,0	37	100,0	11	91,7	3	75,0	43	89,6	4	100,0	3	75,0	1	100,0	2	100,0	2	66,7
Négative	-	-	-	-	-	-	1	8,3	1	25,0	5	10,4	-	-	1	25,0	-	-	-	-	1	33,3

- **Bilan rénal**

Parmi les variants prédominants, seul Alpha avait une proportion de cas d'hypercréatininémie en dessous de la moitié de son effectif. Le tableau XVIII suivant montre la répartition des cas de créatininémie élevée selon les variants.

Tableau XVIII: Distribution des cas de créatininémie élevée selon chaque variant

	Variants																			
	AV. 1		AZ. 2		B.1.1.318		Alpha		Beta		Eta		B.1.619		B.1.620		C.36.3		Delta		R.1	
	n=1	%	n=1	%	n=37	%	n=12	%	n=4	%	n=48	%	n=4	%	n=4	%	n=1	%	n=2	%	n=3	%
Créatininémie																						
Elevée	-	-	-	-	19	51,4	3	25,0	**1**	**25,0**	28	58,3	3	75,0	**2**	**50,0**	-	-	**2**	**100,0**		**66,7**
Normale	1	100,0	1	100,0	18	48,6	9	75,0	3	75,0	20	41,7	1	25,0	2	50,0	1	100,0	-	-		33,3

- **Taux de prothrombine**

À propos des variants prédominants, Eta présentait le plus de cas de TP bas, suivi de B.1.1.318. En ce qui concerne les variants minoritaires, seuls B.1.619 et R.1 avaient des cas de TP bas : 01 cas pour chacun d'eux. Le tableau suivant présente la répartition des cas de TP bas dans la population selon chaque variant :

Tableau XIX: Distribution des cas de TP bas en fonction des variants

	Variants																					
	AV. 1		AZ. 2		B.1.1.318		Alpha		Beta		Eta		B.1.619		B.1.620		C.36.3		Delta		R.1	
	n=1	%	n=1	%	n=37	%	n=12	%	n=4	%	n=48	%	n=4	%	n=4	%	n=1	%	n=2	%	n=3	%
TP																						
Bas	-	-	-	-	3	8,1	1	8,3	-	-	7	14,6	1	25,0	-	-	-	-	-	-	1	33,3
Normal	1	100,0	1	100,0	34	91,9	11	91,7	4	100,0	41	85,4	3	75,0	4	100,0	1	100,0	2	100,0	2	66,7

3.1.6. Traitement

La prédominance du protocole 1 constatée dans la population globale est également respectée dans l'effectif de chaque variant. Le variant Eta avait le plus de cas d'usage du protocole 1. Le variant B.1.1.318 prédominait pour l'usage du protocole 2. Il est d'ailleurs le variant détenant la plus grande proportion d'usage du protocole 2 avec 48,6% suivi du variant Alpha avec 33,4% (proportions rapportées respectivement aux effectifs de ces variants).

Concernant les variants minoritaires, on notait des proportions égales d'usage des deux protocoles chez Beta, B.1.619 et B.1.620 qui présentaient chacun 02 cas pour chaque protocole. Les cas du variant Delta avaient bénéficié du protocole 2. Pour R.1, on avait 02 cas du protocole 1 et 01 du protocole 2. Les cas de AV.1, AZ.2 et C.36.1 avaient été traités avec le protocole 1.

Le tableau suivant présente cette répartition.

Tableau XX: Distribution des protocoles de traitement en fonction des variants

	Variants																			
	AV. 1		AZ. 2		B.1.1.318		Alpha		Beta		Eta		B.1.619		B.1.620		C.36.3		Delta		R.1	
	n=1	%	n=1	%	n=37	%	n=12	%	n=4	%	n=48	%	n=4	%	n=4	%	n=1	%	n=2	%	n=3	%
Protocole de PEC																						
Protocole 1	1	100,0	1	100,0	19	51,4	8	66,7	2	50,0	35	72,9	2	50,0	2	50,0	1	100,0	0	0,0	2	66,7
Protocole 2	-	-	-	-	18	48,6	4	33,3	2	50,0	13	27,1	2	50,0	2	50,0	-	-	2	100,0	1	33,3

3.1.7. Évolution

- **Durée d'hospitalisation**

La durée moyenne d'hospitalisation était de 9,63 ± 3,59 jours. Les extrêmes étaient de 1 et 29 jours. Chez les variants prédominants, les durées moyennes d'hospitalisation étaient très proches.

Chez les variants minoritaires, Beta et AZ.2 avaient la plus longue durée d'hospitalisation, soit 13 jours en moyenne. Les cas de variants B.1.620, Delta et R.1 avaient une durée moyenne d'hospitalisation de moins d'une semaine.

Le tableau suivant récapitule les durées moyennes d'hospitalisation chez les différents variants.

Tableau XXI: Durées moyennes d'hospitalisation en fonction des variants

	Variants										
	AV. 1 n=1	AZ. 2 n=1	B.1.1.318 n=37	Alpha n=12	Beta n=4	Eta n=48	B.1.619 n=4	B.1.620 n=4	C.36.3 n=1	Delta n=2	R.1 n=3
Durée d'hospitalisation	7	13	11	9	13	10,5	12	6,5	12	6,5	5,5

- **Issue thérapeutique**

Des trois variants prédominants, Eta était celui avec le plus de cas de décès, mais ceci dans une même proportion (dans son effectif) que Alpha. Le pourcentage de survie au variant B.1.1.318 était le plus important, soit 86,5% de guérisons. Le tableau suivant présente la répartition des cas de guérisons et de décès selon chaque variant prédominant.

Pour ce qui est des autres variants, B.1.619 et Beta avaient présenté des taux de survie à 100%, avec 04 cas guéris sur 04 pour chacun. Ils sont suivis par B.1.620 avec un taux à 75% (03 cas guéris sur 04) ; puis Delta avec 01 cas guéri sur 02. Les cas des variants AV.1, AZ.2 et C.36.3 avaient aussi survécu. R.1 était celui ayant le plus petit taux de guérison, soit 33,3% (01 cas guéri sur 03).

Tableau XXII: Taux de guérison et décès en fonction des variants

	Variants																			
	AV. 1		AZ. 2		B.1.1.318		Alpha		Beta		Eta		B.1.619		B.1.620		C.36.3		Delta		R.1	
	n=1	%	n=1	%	n=37	%	n=12	%	n=4	%	n=48	%	n=4	%	n=4	%	n=1	%	n=2	%	n=3	%
Issue thérapeutique																						
Guérison	1	100,0	1	100,0	32	86,5	10	83,3	4	100,0	40	83,3	4	100,0	3	75,0	1	100,0	1	50,0	1	33,3
Décès	-	-	-	-	5	13,5	2	16,7	-	-	8	16,7	-	-	1	25,0	-	-	1	50,0	2	66,7

3.2. Recherche des facteurs associés

Cette partie de l'étude prend en compte exclusivement les trois variants prédominants (B.1.1.318, Alpha et Eta) avec au total 97 cas.

3.2.1. Données socio-démographiques et variants prédominants

Le tableau suivant montre l'association entre le type de variant prédominant et les caractéristiques socio-démographiques des cas COVID

Tableau XXIII: Répartition des cas de la population d'étude en fonction du type de variant prédominant et des caractéristiques socio-démographiques.

Caractéristiques socio-démographiques	Variants prédominants N (%)				p-value
	B.1.1.318 n=37	Alpha n=12	Eta n=48	Total n=97	
Sexe					0,453
Féminin	11 (33,3)	3 (9,1)	20 (57,6)	34 (100)	
Masculin	26 (41,3)	9 (14,3)	28 (44,4)	63 (100)	
Age					0,183
[0 , 15[	1 (25)	0 (0)	3 (75)	4 (100)	
[15 , 25[	1 (11,1)	2 (22,2)	6 (66,7)	8 (100)	
[25 , 35[	7 (53,8)	1 (7,7)	5 (38,5)	13 (100)	
[35 , 45[	3 (17,6)	1 (5,9)	13 (76,5)	17 (100)	
[45 , 55[	9 (42,9)	3 (14,2)	9 (42,9)	21 (100)	
[55 , →[	16 (48,5)	5 (15,2)	12 (36,3)	28 (100)	

Nous n'avons pas noté d'associations statistiquement significatives entre les variables socio-démographiques et les variants.

3.2.2. Formes cliniques et variants prédominants

Le tableau suivant montre l'association entre la forme clinique et les variants prédominants.

Tableau XXIV: Répartition des cas en fonction des types de cas diagnostiqués et des variants prédominants

Forme clinique	Variants prédominants N (%)				
	B.1.1.318	**Alpha**	**Eta**	**Total**	**p-value**
	n=37	**n=12**	**n=48**	**n=97**	
					0,279
Simple	16 (39,4)	5 (15,2)	16 (45,4)	34 (100)	
Modérée	8 (25)	2 (6,2)	22 (68,8)	32 (100)	
Grave 1	4 (44,4)	1 (11,2)	4 (44,4)	9 (100)	
Grave 2	7 (58,3)	2 (16,7)	3 (25)	12 (100)	
Grave 3	5 (50)	2 (20)	3 (30)	10 (100)	

Dans notre population d'étude, il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre les formes cliniques et les variants B.1.1.318, Alpha et Eta.

3.2.4. Données biologiques et variants prédominants

Le tableau suivant montre l'association entre les données biologiques et les variants prédominants.

Tableau XXV: Répartition des cas en fonction des données biologiques et des variants prédominants

Données biologiques	Variants prédominants N (%)				
	B.1.1.318 n=37	Alpha n=12	Eta n=48	Total n=97	p-value
Anémie					**0,033**
Oui	5 (22,7)	6 (27,3)	11 (50)	22 (100)	
Non	32 (43,2)	6 (8,1)	37 (48,6)	75 (100)	
TP bas					0,585
Oui	3 (27,3)	1 (9,1)	8 (63,6)	12 (100)	
Non	34 (40)	11 (12,9)	40 (47,1)	85 (100)	
D-Dimères élevés					0,9
Oui	4 (36,4)	1 (9,1)	7 (54,5)	12 (100)	
Non	33 (38,8)	11 (12,9)	41 (48,3)	85 (100)	

Nous avons noté une association significative entre l'anémie et les variants prédominants (p=0,033). La proportion d'anémie était significativement plus élevée chez les patients avec le variant Eta. A l'opposé, elle est significativement basse chez les patients avec le variant B.1.1.318.

Outre l'anémie, les p-value étaient supérieurs à 0,05 dans les autres cas. Il n'y avait pas d'association significative entre la baisse du taux de prothrombine et les variants prédominants pas plus qu'entre l'élévation des D-Dimères et ces variants.

3.2.5. Données évolutives et variants prédominants

Le tableau suivant montre l'association entre les données évolutives des cas de COVID et les variants prédominants.

Tableau XXVI: Répartition des cas en fonction des données évolutives et des variants prédominants.

Données évolutives	Variants prédominants N (%)				
	B.1.1.318	**Alpha**	**Eta**	**Total**	**p-value**
	n=37	**n=12**	**n=48**	**n=97**	
Durée d'hospitalisation (en jours)					0,661
[1 , 8[	6 (31,6)	4 (21,1)	9 (47,3)	19 (100)	
[8 , 15[	24 (38,1)	7 (11,1)	32 (50,8)	63 (100)	
15 et plus	7 (50)	1 (7,1)	6 (42,9)	14 (100)	
Issue thérapeutique					0,961
Décédé	5 (35,7)	2 (14,3)	8 (50)	15 (100)	
Guéri	32 (39)	10 (12,2)	40 (48,8)	82 (100)	

Nous n'avons pas noté d'association statistiquement significative entre les variables évolutives et les variants prédominants.

4. DISCUSSION

4.1. Atteinte des objectifs

Au terme de cette étude, les objectifs définis ont été atteints. En effet, grâce à cette étude, nous avons pu déterminer les variants du SARS-CoV-2 ayant circulé au Bénin dans la période de Juin 2020 à Juillet 2021, décrire la répartition géographique de ces variants, décrire leur répartition selon les caractéristiques socio-démographiques, cliniques et paracliniques des patients ainsi qu'évaluer la morbidité et la mortalité de ces variants. Par ailleurs, elle nous a permis de vérifier les associations significatives qu'il pourrait y avoir entre les caractéristiques étudiées et les variants qui prédominaient dans notre échantillon.

Au vu de nos différents résultats, nous pouvons dire que les objectifs assignés à ce travail ont été atteints.

4.2. Validité des résultats et limites

4.2.1. Validité des résultats

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive et analytique. Le choix de cette étude s'explique par l'inexistence d'une précédente sur l'épidémiologie génomique du SARS-CoV-2 au Bénin malgré que cette pandémie ait été pendant de nombreux mois au cœur des débats sanitaires dans le monde, en Afrique et plus particulièrement dans notre pays. Si la surveillance génomique que l'OMS veut primordiale dans les mesures de riposte COVID s'avère incontestablement importante, elle se doit néanmoins de marcher de pair avec les données liées au patient pour une meilleure efficacité. Outre donc notre première préoccupation qui était d'identifier les variants ayant circulé au Bénin, il convenait aussi de mettre en relation les données génomiques avec celles liées aux patients afin d'en tirer le plus d'informations possibles sur le comportement du virus dans notre pays.

Notre technique de collecte consistait donc à recueillir de façon exhaustive les données génomiques disponibles afin d'identifier les variants présents ainsi que leurs proportions. Ensuite, nous avons utilisé les identifiants disponibles pour

extraire les données liées aux patients. Notre population d'étude se réduisait alors aux sujets pour lesquels nous avions les données complètes. Il s'agissait d'un échantillonnage exhaustif. Cette technique était adaptée vu que les informations disponibles sur les données génomiques béninoises étaient limitées, et pour certaines séquences génomiques, nous n'avions pas les données liées aux patients qui leur correspondaient.

4.2.2. Limites

- Absence des données liées aux patients dans certains cas, ce qui a conduit à l'exclusion de ces derniers de la population d'étude ;
- Représentation très faible du variant Delta dans la population d'étude après exclusion des cas de données incomplètes

4.2.3. Difficultés

Elles sont notamment liées :

- à l'obtention des résultats issus du séquençage des génomes béninois du SARS-CoV-2 ;
- au retard d'obtention des données liées aux patients correspondant à ces séquences, l'extraction des données de la base COVID ayant pris plus de temps que prévu.

4.3. Comparaison des résultats avec les données de la littérature

Les différents résultats ont été commentés suivant : les caractéristiques socio-démographiques (âge, profession, zone géographique), les comorbidités, le diagnostic de la COVID-19 classé selon la gravité, le profil paraclinique (les résultats de la Numération Formule Sanguine + Plaquette, la Protéine C-Réactive, le taux de prothrombine, le dosage des D-Dimères), l'aspect thérapeutique (prévention et traitement), les données évolutives et celles de la partie analytique.

4.3.1. Données génomiques

Cent dix-sept (117) séquences béninoises du SARS-CoV-2 ont été recueillies dans notre étude. Cet effectif quoique peu important en comparaison au nombre total de cas de COVID-19 dans le pays, a le mérite d'être plus important que ceux d'autres pays de la sous-région, notamment le Mali où 50 séquences génomiques ont été rapportées dans une thèse soutenue en 2022 par **AMADOU DAOU M.** sur l'épidémiologie génomique du SARS-CoV-2 au Mali [23]. A l'opposé, dans les pays occidentaux, le Royaume-Uni en particulier, des millions de génomes du virus étaient générés au cours de cette période [86]. Ces tailles d'échantillons relativement petites en Afrique subsaharienne s'expliquent par l'étape embryonnaire à laquelle se trouve la surveillance génomique du SARS-CoV-2 et les difficultés de la rendre intensive malgré l'aide apportée par l'OMS.

Par ailleurs, dans notre étude, onze variants figuraient parmi les 117 séquences avec une forte prédominance de Eta (41,07%), B.1.1.318 (31,62%) et Alpha (10,26%). Ces résultats diffèrent de ceux d'**AMADOU DAOU M.** au Mali qui a rapporté huit (08) variants dont le plus prédominant était B.1, l'actuel B.1.619 (41%), la lignée B (24%) et Eta (9%) [23]. Les variants communs aux deux études étaient : Eta et B.1.619.

En considérant les origines de chacun des variants prédominants au Bénin, on constate qu'hormis Delta découvert pour la première fois en Inde, les autres variants partagent une origine nigériane. En effet, B.1.1.318 a été détecté pour la première fois au Nigéria [87]. Eta a aussi été initialement retrouvé au Nigéria avant sa détection au Royaume-Uni [87]. Alpha provenait initialement du Royaume-Uni puis a été retrouvé par la suite au Nigéria. Aussi faut-il ajouter par rapport au variant Delta, qu'en Octobre 2021, le Nigéria soulignait une prédominance de ce variant dans le pays, avec, selon **IHEKWEAZU C.** une détection dans plus de 90% des échantillons analysés [88]. La prédominance de ces variants au Bénin s'explique en partie par son voisinage avec le Nigéria ainsi que le brassage économique et socio-culturel qui existe entre les deux pays.

Par ailleurs, les variants B.1.619 (2,6%), Beta (2,16%) d'origine sud-africaine et B.1.620 (2,16%) provenant tous de la sous-lignée B.1 figuraient aussi parmi les variants. Cette présence se justifie par le fait que la sous-lignée B.1 était la lignée dominante en Afrique plus précisément en Afrique du Sud au début de la pandémie [89], [90].

D'autres variants moins répandus notamment R.1 (1,30%) d'origine américaine, C.36.3 (1,73%) d'origine égyptienne, AV.1 (0,87%) et AZ.2 (0,87%) d'origines inconnues avaient aussi été isolés. Cette présence pourrait s'expliquer par les voyages intempestifs des ressortissants des pays d'origine de ces variants ou des migrants béninois au cours de cette période.

4.3.2. Répartition des variants selon les différentes données

4.3.2.1. Données socio-démographiques

- **Sexe**

Dans notre étude, le sexe masculin était le plus représenté, dans une proportion de 65,8% et un sexe-ratio de 1,93%. De plus, lorsqu'on prenait isolément chaque variant, cette prédominance masculine était plus ou moins respectée hormis dans le cas du variant R.1 où 02 cas sur 03 étaient féminins. Dans son étude au Mali, **AMADOU DAOU M.** faisait un constat similaire : une prédominance masculine à 65,5% dans sa population d'étude [23]. **J.Donamou et al.** dans une étude sur les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients COVID-19 admis en réanimation à l'hôpital Donka de Conakry, Guinée, retrouvaient aussi une prédominance masculine à 79%, soit 110 cas sur 140 [91]. En Europe, notamment en Lombardie (Italie), **G.Grasselli et al.** rapportaient aussi que 82 % des patients étaient de sexe masculin [92]. Néanmoins, ces résultats diffèrent de ceux d'une étude menée par l'institut belge de l'égalité des femmes et des hommes [93]. Cette différence pourrait s'expliquer par la taille de notre échantillon ou mieux être le reflet de l'asymétrie des activités sociales et culturelles entre les deux sexes.

- **Age**

L'âge moyen des sujets de notre étude était de 46,90 ± 14,82 ans et l'âge médian de 48 ans. Les extrêmes étaient à 1,5 et 84 ans et l'intervalle d'âge de 55 ans et plus était le plus représenté. Ces résultats sont similaires à ceux de **AMADOU DAOU M.** au Mali qui retrouvait un âge médian de 41 ans, des extrêmes de 18 et 79 ans avec une majorité pour les sujets âgés de plus de 40 ans [23]. **D. Kuldeep et al.** faisaient aussi le même constat en Inde dans une étude montrant la prévalence élevée de la COVID-19 chez les personnes âgées [38].

Parallèlement, les sujets âgés prédominaient parmi les cas de chaque variant.

- **Répartition géographique**

Dans notre étude, les départements de Collines et Donga ne présentaient aucun cas. Le Littoral était largement représenté à 63,25%, suivi de l'Atlantique (14,53%) et l'Ouémé (11,11%). Cette concentration du nombre de cas dans ces régions pourrait s'expliquer par le fait que certaines de leurs communes (Cotonou, Abomey-Calavi, Allada, Tori-Bossito, Zè, Sèmè-Podji, Porto-Novo, Akpro-Missérété et Adjarra) faisaient partie intégrante du cordon sanitaire mis en place par le gouvernement béninois au début de la pandémie [94]. La taille de notre échantillon pourrait aussi l'expliquer.

De plus, pour chacun des variants, cette répartition géographique dominée par ces trois départements était plus ou moins respectée.

Les variants Eta et Alpha et B.1.1.318 avaient été détectés dans la majorité des départements représentés. Cela témoigne de la grande transmissibilité de ces variants [87]. Quant aux autres variants, notamment Delta, Beta, B.1.619, B.1.620, C.36.3, R.1, AV.1 et AZ.2, leurs régions de prédilection était l'Atlantique et le Littoral.

- **Profession**

Les fonctionnaires étaient majoritaires dans notre étude, soit 73% de l'échantillon. **J. Donamou et al.** avaient également retrouvé une prédominance des travailleurs du secteur formel, en particulier les hauts-fonctionnaires d'Etat dans une

proportion de 68% [91]. Cela pourrait se justifier par la fréquence élevée de voyage de cette classe privilégiée. Certaines des victimes auraient pu éviter les contrôles frontaliers et seraient devenues les premiers foyers de contamination aux dépens de leurs entourages.

Par ailleurs, cette large prédominance des fonctionnaires est également constatée dans l'effectif de chaque variant excepté B.1.620 pour lequel 50% des victimes étaient des artisans ou ouvriers et l'autre moitié des fonctionnaires. Cette différence de répartition selon les variants peut s'expliquer par le nombre relativement petit des victimes du variant B.1.620 dans notre échantillon : 04 cas sur les 117.

4.3.2.2. Données cliniques

- **Comorbidités**

Seuls 21% des sujets de notre étude avaient des comorbidités. La présence de comorbidités telles que le diabète, l'hypertension artérielle, les cardiopathies, les maladies pulmonaires chroniques et le cancer, ont été décrits comme des facteurs de risque de maladie sévère pouvant entraîner une hospitalisation en réanimation [95], [96], [97]. A Conakry, **J. Donamou et al.** rapportaient que 77 % des patients avaient au moins une comorbidité médicale [91]. Cette différence très significative dans les résultats des comorbidités s'explique par le fait que notre étude incluait les cas de COVID-19 hospitalisés dans les CTE, tous tableaux cliniques confondus tandis que celle de **J. Donamou et al.** se déroulait dans une unité de soins intensifs où il y avait une recrudescence des cas graves (des patients reçus à un stade avancé de la maladie).

- **HTA**

Dans notre étude, 13,2% (n=15) des sujets avaient une hypertension artérielle. Cette proportion est plus importante dans l'étude de **WJ. Guan et al.** avec 23,2% de cas notés, soit 255 sujets dans une série de 1 099 patients atteints de COVID-19 [98]. Elle l'est plus encore dans l'étude de **J. Donamou et al.** qui retrouvaient

55 % de cas d'hypertension artérielle [91]. A propos de ces différences entre les chiffres, **Cinaud et al.** [99] soutenaient que la prévalence de l'HTA chez les patients hospitalisés pour COVID-19, indépendamment du foyer géographique de COVID-19, varie de 15 à plus de 50 % avec une surreprésentation chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs (58 %) et parmi les non-survivants (25-38 %).

Parlant des variants, Eta était celui qui présentait le plus de cas d'HTA : 07 cas au total, environ la moitié des sujets hypertendus, mais seulement 14,6% des sujets atteints par ce variant. Cette large part que s'arroge Eta dans l'effectif des sujets hypertendus peut s'expliquer par sa prédominance dans notre échantillon.

Par ailleurs, les 03 cas du variant R.1 avaient tous un antécédent d'hypertension artérielle. Cela peut s'expliquer par son effectif (n=3) assez réduit. Toutefois, au vu de nos constats, l'hypothèse d'un grand tropisme des variants Eta et R.1 pour les sujets hypertendus mériterait d'être prise au sérieux.

Car au même moment, seul 01 des sujets (n=37) atteints du variant B.1.1.318 avait une HTA et Alpha (n=12) n'en présentait aucun cas.

- **Diabète**

Dans notre étude, 07 cas, soit 6,1% des sujets étaient connus diabétiques. **WJ. Guan et al.** rapportaient une prévalence du diabète chez les personnes atteintes d'une forme moins grave de la maladie de 5,5% et de 16% pour les formes sévères [98]. Nos résultats concordent dans la mesure où notre étude prenait en compte toutes les formes de la maladie. Mais ils diffèrent avec ceux de Conakry où **J. Donamou et al.** ont rapporté une prévalence de diabète de 38% [91]. Cette surreprésentation des patients diabétiques dans leur étude s'explique par le cadre adopté : le service de réanimation où pullulaient abondaient les formes sévères de la maladie.

Trois des sujets diabétiques avaient contracté le variant Eta, soit 6,3% du nombre total (n=48) de personnes atteintes de ce variant. Par ailleurs, on notait 01 cas de

diabète pour chacun des variants AV.1, R.1, B.1.620 et Delta. Cette différence de répartition s'explique par la taille réduite de notre échantillon.

- **Cardiopathie**

Trois (03) sujets, soit 2,6% de la population d'étude avaient une cardiopathie chronique sans HTA. **J. Donamou et al.** rapportaient quant à eux 7% de cas [91]. C'étaient des cas de Eta, 6,3% du nombre (n=48) de sujets ayant contracté ce variant. Cela pourrait s'expliquer par la prédominance du variant Eta dans notre échantillon. Néanmoins, la question de son grand tropisme pour les cardiopathies ne saurait être écartée.

- **Pneumopathie**

Aucun des sujets de notre échantillon n'avait une pneumopathie.

- **Obésité**

Dans notre étude, on notait seulement 01 cas d'obésité. Ces résultats diffèrent de ceux de **J.Donamou et al.** qui avaient noté 14 cas sur 140, soit une prévalence de 10% [91]. Cette grande différence entre les résultats explique une fois encore la surreprésentation des comorbidités dans les unités de soins intensifs.

Ce seul cas d'obésité avait contracté le variant Eta du virus. Cela pourrait être une fois encore la conséquence de la prédominance de ce variant dans notre échantillon.

- **Insuffisance rénale**

Cinq (05) sujets, soit 4,3% de notre échantillon avaient un antécédent d'insuffisance rénale chronique. **J.Donamou et al.** avaient aussi enregistré 05 cas, représentant 4% de leur population d'étude [91].

Des 05 cas, 02 étaient du variant Eta, soit 4,1% du nombre total de cas (n=48). Cette prévalence spécifique au variant Eta est très proche de celle de la population d'étude (4,3%) et s'expliquerait par la prédominance de ce variant dans la population d'étude. Par ailleurs, on a aussi noté 01 cas pour chacun des variants suivants : B.1.318, Delta et R.1.

- **VIH**

Dans la littérature, les avis divergent sur l'accroissement par le VIH du risque d'infection au SARS-CoV-2 [100],[101],[102]. Dans notre série, quatre (04) sujets, soit 3,4% de l'échantillon étaient des porteurs vivants du VIH. Le variant Eta était une fois de plus, le plus représenté. Trois patients l'avaient contracté, soit 6,3% du nombre (n=48) de sujets touchés par ce variant. L'autre cas était du variant Beta.

- **Hémoglobinopathie**

Les hémoglobinopathies ont été incluses dans le groupe à haut risque de maladie grave du SARS-CoV-2 [103]. La drépanocytose est l'hémoglobinopathie héréditaire la plus répandue dans le monde, avec une prévalence de 1 à 5/10 000 et de plus de 70% dans les pays subsahariens. Dans notre série, trois (03) cas de drépanocytose avaient été notés, soit 2,56% de la population. Deux (02) d'entre eux avaient contracté le variant Eta du virus, soit 4,1% de son effectif (n=48) ; et 01 cas comptait pour le variant Beta. Ces résultats peuvent s'expliquer par la prédominance du variant Eta dans notre population d'étude ou l'hypothèse d'un tropisme de ce variant pour les sujets ayant des comorbidités.

- **Formes cliniques**

Les patients avaient été classés en cas simples, modérés et graves selon le protocole national de PEC des patients atteints de COVID-19 [60],[61]. Cette classification se base sur la présence ou non d'une détresse respiratoire ainsi que la gravité de cette dernière.

Dans notre série, les cas modérés et graves étaient présents dans des proportions presque égales, soit 36,8% et 35% respectivement. Les cas simples représentaient 28,2% de l'échantillon. **J. Donamou et al.** [91] rapportaient aussi une proportion de cas graves similaire à la nôtre : 38%. Ces résultats diffèrent de celles de **F. Zhou et al.** [104] qui avaient noté une proportion élevée de cas simples (38%), suivie des cas modérés (35%) et des cas graves (28%). La différence existante entre ces résultats pourrait être dû au fait que les critères de classification des cas

ne sont pas les mêmes partout. De plus, la stratégie adoptée par plusieurs pays de la sous-région, consistant à rendre prioritaire les cas graves pour le séquençage génomique pourrait y être pour beaucoup car il faut rappeler que notre population cible se limitait aux sujets pour lesquels on disposait des données génomiques.

En ce qui concerne les variants prédominants, B.1.1.318 présentait le plus de cas graves (n=16), soit 43,2% des personnes touchées par ce variant. Parmi ces cas graves, les sujets du stade 2 (n=7) étaient majoritaires, suivi de ceux (n=5) du stade 3. Pour Alpha, on notait une codominance des formes simples et graves (41,7%) de même qu'une une codominance des stades 2 et 3 parmi les cas graves : 02 sujets sur 05 pour chacun. Quant à Eta, la majorité (45,8%) de ces victimes avait fait la forme modérée (n=22) de la maladie, suivie des formes simples (31,3%). Au sein des formes graves (22,9%), les stades 1 et 2 arrivaient en tête avec 04 cas chacun. Le test de Chi-2 Pearson réalisé n'a pas montré une association significative entre la forme de la maladie et ces variants. Cela pourrait se justifier par la petite taille de notre échantillon. Néanmoins, ces résultats viennent confirmer la gravité clinique de Alpha [16,17] et nous permettent d'évoquer l'hypothèse selon laquelle le variant B.1.1.318 aurait une gravité clinique plus importante que le variant Alpha qui à son tour serait plus grave que le variant Eta.

Parmi les variants peu représentés, les 02 cas de Delta étaient graves et au stade 2. Quoique ces deux cas soient très peu représentatifs, ils corroborent les données circulant sur la gravité de ce variant [18,105]. De plus, en Belgique, **M. Meurisse et al.** avaient conclu au terme d'une étude de séries cliniques observationnelle multicentrique qu'il n'y avait aucune différence dans le risque ajusté de COVID-19 sévère, de transfert en USI ou de mortalité hospitalière [106].

Par ailleurs, concernant les autres, nous avons par ordre de gravité clinique : R.1 (n=3) qui présentait 02 cas graves et 01 cas modéré, les variants B.1.619 (n=4) et B.1.620 (n=4) qui avaient donné chacun 02 cas graves et 02 cas modérés ; le

variant Beta (n=4) ayant donné 03 cas modérés et 01 cas grave ; AV.1, AZ.2 et C.36.3 avec leurs cas modérés.

4.3.2.3. Données paracliniques

- **PCR**

Trois types de test étaient utilisés pour la confirmation du diagnostic de la COVID-19 : le TDR sérique, le TDR antigénique et la RT-PCR COVID-19. Ces tests biologiques de confirmation de la COVID-19 étaient les mêmes utilisés par **Benlghazi et al** [107] et **Yu et al** [108]. Tous les sujets de notre étude (n=117) avaient été déclarés positifs et confirmés biologiquement à la RT-PCR au moins une fois. Cela va de soi car la positivité du PCR était un critère primordial du choix des cas pour notre étude.

- **Radiographie et angioscanner thoraciques**

Cinq cas de notre étude, soit 4,3% de la population d'étude avaient bénéficié d'une radiographie thoracique révélant dans 04 cas des signes d'OAP appuyés par les résultats de l'angioscanner. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature qui rapportent des cas d'OAP dans des études similaires [109-110], mais à des fréquences très variables : verre dépoli (56,4-97,6%) [109-110], opacités linéaires (65,1%) [110], foyer de condensation (33,3-63,9%) [109-110], épaississements des septa inter-lobulaires (62,7%) [110], condensations alvéolaires bilatérales (51,8-55,5%) [109-98], condensations alvéolaires unilatérales (41,9%) [98], aspect en mosaïque (36,1%) [110], signe de la toile d'araignée (opacité en verre dépoli sous pleurale, entourée de réticulations interlobulaires [111], 25,3%) [110], épaississements des parois bronchiques (22,9%) [110], embolie pulmonaire (22,2%) [109], épaississements sous-pleuraux (20,5%) [110], anomalies interstitielles (14,7%) [110], adénopathie médiastinale (8,4%) [110], épanchements pleuraux (8,4%) [110], épanchements péricardiques (4,8%) [110]. Ces cas étaient répartis comme suit : 01 pour le variant B.1.1.318, un (01) pour B.1.620, un (01) pour Delta et 01 pour R.1. Malgré la faible proportion de ce signe

et la taille de notre échantillon assez réduite, cette répartition des cas au sein des variants pourrait signifier que l'OAP n'est pas sélectif à un variant en particulier. Le cinquième cliché révélait quant à lui un mal de Pott : c'était un cas du variant B.1.1.318.

- **Scanner cérébral**

Deux (02) sujets de notre série, soit 1,7% avaient fait un accident vasculaire cérébral. Ces résultats sont similaires à ceux de **J.Donamou et al.** qui rapportaient également 02 cas dans leur étude et dans une proportion de 1% [91].

Un des 02 sujets de notre étude avait contracté le variant B.1.1.318 et l'autre Eta. Cela pourrait s'expliquer par la prédominance de ces variants dans notre population.

- **D-Dimères**

Le taux sanguin des D-Dimères était supérieur à 1000 ng/ml chez 15 sujets, soit 12,8% de la population. **F. Zhou et al.** avaient trouvé une proportion plus élevée (42%) dans leur série [104]. Cette différence de proportion pourrait s'expliquer par les cadres géographiques différents des études. Outre ce facteur, la sédentarité, (un facteur d'élévation des D-Dimères) à laquelle furent contraints les Chinois via les strictes mesures de confinement adoptées, pourrait y contribuer.

Six (06) cas étaient du variant Eta, 04 du variant B.1.1.318 et 01 du variant Alpha en ce qui concerne les variants prédominants. Il n'existait pas d'association significative entre l'élévation des D-Dimères et les variants prédominants (p=0,9). Néanmoins, constatons que la distribution des cas s'est faite par ordre de prédominance des variants dans l'échantillon.

Parmi les autres variants, les 02 patients touchés par Delta avaient des D-Dimères élevés.

- **Numération formule sanguine**
  - Anémie

L'anémie a été notée chez 29 sujets, soit 24,8% de notre population d'étude. A Conakry, **J. Donamou et al.** retrouvaient une proportion plus petite : 6% dans un

échantillon dont la taille (n=140) est comparable au nôtre (n=117) [91]. A Alger, **A. Ketfi et al.** rapportaient une prévalence plus importante de 38,7% [112]. **F. Zhou et al.** rapportaient quant à eux 15% de cas d'anémie à Wuhan [104] et **A. Jamai et al** [2] affirmaient qu'une baisse de l'hémoglobine est rare chez les sujets atteints de COVID-19. Quoi qu'il en soit, les données sur l'anémie au sein des sujets atteints de COVID-19 sont très variables.

En ce qui concerne les variants, le test de Chi-2 de Pearson montrait une association significative (**p=0, 033**) entre l'anémie et les trois variants prédominants de notre échantillon. La proportion d'anémie était significativement plus élevée chez les patients avec le variant Eta. Par ailleurs, la moitié des sujets touchés par le variant Alpha (n=12) avait fait une anémie.

Pour les variants très peu représentés, l'anémie se présentait chez les 02 cas de Delta et 03 des 04 cas de B.1.619. Ces résultats corroborent les données de la littérature sur la gravité des variants Alpha et Delta, [16-17-18-105] suivis dans une moindre mesure par Eta, B.1.1.318 et B.1.619 pour une induction d'anémie.

- Nombre de blancs

Dans notre série, on notait 38,5% d'anomalies du nombre de blancs dont 33,3% de cas d'hyperleucocytose, et 5,1% de leucopénie. Ces résultats concordent avec ceux de **F. Zhou et al.** qui rapportaient 38% d'anomalies du nombre de blancs dont 21% d'hyperleucocytose et 17% de leucopénie. Ces anomalies étaient d'ailleurs considérées comme des facteurs de mauvais pronostic.[104]

Parlant des variants, 58,3% des sujets infectés par Alpha présentaient des anomalies du nombre de blancs : 50% d'hyperleucocytose et 8,3% de leucopénie. Pour le variant B.1.1.318, cette proportion est égale à 40,5% dont 37,8% d'hyperleucocytose et 2,7% de leucopénie. Le variant Eta malgré sa prédominance dans la population présentait une proportion de 22,9% : 14,6% d'hyperleucocytose et 8, 3% de leucopénie.

Parmi les variants minoritaires, on notait une hyperleucocytose chez les 02 cas de Delta, 03 des 04 cas de B.1.619 et 02 des 03 de R.1. Ces résultats viennent une

fois de plus appuyer les données de la littérature qui soutiennent la gravité des variants Alpha et Delta. [16-17-18-105] Ils sont suivis de B.1.1.318, B.1.619, R.1 et Eta dans l'induction des anomalies du nombre de blancs.

- **CRP**

Une large proportion de notre série, 92, 3% de cas avaient une CRP élevée. Ce signe biologique inflammatoire a été également observé par **Mrazguia et al** en Tunisie à un taux aussi élevé (81,81 %) [113].

Cette positivité de la CRP est également prédominante dans l'effectif représentatif de chaque variant. Et cela se comprend car indépendamment du type de variant, la positivité de la CRP lors de l'infestation au SARS-CoV-2 devrait être évidente compte tenu de la réaction inflammatoire qui en découle.

- **TP**

Treize (13) individus, soit 11,1% des sujets de notre étude avaient un taux de prothrombine bas. Ce signe biologique a aussi été observé chez **F. Zhou et al.** à Wuhan, mais à un taux très élevé (94%) [104]. Ces résultats pourraient s'expliquer par la différence des tailles des populations cibles et aussi par le fait que Wuhan était l'épicentre-même de la pandémie.

Pour ce qui est des variants, Eta présentait le plus de cas (07) de TP bas, suivi de B.1.1.318 (03). Seul 01 des sujets atteints du variant Alpha avait un TP bas. Constatons que cette distribution de TP bas s'est faite par ordre décroissant de prédominance de ces variants dans notre population d'étude : Eta (n=48), B.1.1.318 (n=37) et Alpha (n=12).

Aussi retrouve-t-on les 02 cas de TP bas restants parmi les variants minoritaires : un cas pour chacun des variants B.1.619 et R.1.

De tout ceci, on peut en déduire que la baisse du taux de prothrombine est un signe commun à tous les variants. Toutefois, l'hypothèse selon laquelle le variant Eta induirait plus une baisse du taux de prothrombine que ne le feraient les autres variants mérite d'être évoquée.

- **Hypercréatininémie**

Plus de la moitié (51,3%) des sujets de notre échantillon avaient une hypercréatininémie. Au terme de leur étude sur la COVID-19 et l'insuffisance rénale aiguë en réanimation à Paris, **L. Darriverre et al.** [114] rapportaient une proportion très faible (13%) d'élévation de la créatininémie. Cette prévalence plus importante dans notre étude pourrait s'expliquer par le contexte socio-sanitaire béninois. En effet, les patients recourent souvent à l'automédication et particulièrement à la phytothérapie qui constitue un facteur de risque important de l'insuffisance rénale aigue dans la société béninoise.

En ce qui concerne les variants, la distribution des cas s'est faite par ordre de prédominance : Eta avec 28 cas, suivi de B.1.1.318 avec 19 cas, puis de Alpha avec 03 cas. Parmi les variants minoritaires, on notait aussi plusieurs cas d'hypercréatininémie, notamment pour les 02 sujets représentatifs du variant Delta. Cette répartition presque étendue à l'ensemble des variants montre que l'hypercréatininémie est un signe commun à tous les variants.

4.3.2.4. Données thérapeutiques et évolutives

- **Prévention**

Aucun des sujets de notre étude n'était vacciné. D'une part, cela est dû au fait que certains cas avaient été enregistrés avant le lancement de la campagne de vaccination au Bénin le 29 Mars 2021. D'autre part, cela montre la réticence de la majorité des citoyens béninois à la vaccination.

- **Traitement**

Dans notre étude, les patients étaient traités en fonction de leur stade de gravité suivant le protocole national de traitement de COVID-19 en vigueur au Bénin. Selon ce protocole thérapeutique, l'oxygénothérapie était utilisée chez les patients présentant une détresse respiratoire. L'association Hydroxychloroquine - Azithromycine était utilisée chez tous les cas simples et modérés, de même que chez les cas suspects biologiquement négatifs : c'est le protocole 1 ou protocole

national de 1ère ligne. La Ribavirine avec l'association Lopinavir + Ritonavir étaient indiqués chez les cas graves : c'est le protocole 2 ou protocole national de 2ème ligne. La corticothérapie à base de dexaméthasone utilisée pour son effet anti-inflammatoire puissant et l'énoxaparine pour la prévention des troubles thromboemboliques étaient systématiques chez tous les cas graves. Le traitement adjuvant utilisé dans notre étude était fait de : l'albendazole, l'oméprazole, du Zinc, la vitamine C, et la vitamine D. Concernant l'oxygénation, elle a été faite chez les cas graves aux stades 1 et 2, soit 23,9 % (n = 28) des patients dont 9,4 % (n=11) avec des lunettes à oxygène, 14,5% (n = 17) avec des masques à haute concentration d'oxygène et 11,1% (n = 13) des patients avaient bénéficié de la ventilation non invasive. Ces résultats concordent avec ceux de **F. Zhou et al.** [104] qui avaient oxygéné 21% des patients et mis 14% sous ventilation non invasive. Dans notre série, 62,4% des sujets avaient bénéficié du protocole 1 contre 37,6% pour le protocole 2. Cette large utilisation du protocole 1 est due à la codominance des formes simples et modérées de la maladie dans notre population d'étude.

Ces schémas thérapeutiques diffèrent de ceux retrouvés dans la littérature où nous avons constaté que les protocoles variaient d'un pays à un autre. A titre d'exemple, **F. Zhou et al.** [104] utilisaient principalement les antiviraux. Ils ne faisaient pas cas de l'utilisation de l'association hydroxychloroquine-azithromycine. Au Maroc **Benlghazi et al.** [107] avaient mis 100 % de patientes enceintes sous du Zinc et de la vitamine C ; 62,5 % étaient sous de l'Amoxicilline protégée et la thromboprophylaxie avec l'héparine à bas poids moléculaire. Aucun antiviral n'avait été utilisé. Toutefois, la conduite thérapeutique adoptée au Bénin va dans le même sens que celle dictée par l'OMS.

- **Durée d'hospitalisation**

Dans notre étude, la durée d'hospitalisation moyenne était de 9,63 ± 3,59 jours. **F. Zhou et al.** [104] retrouvaient dans leur étude une durée d'hospitalisation de 11 jours. Cette durée moyenne d'hospitalisation est également respectée chez les différents variants hormis R.1 et Delta pour qui les patients étaient hospitalisés pendant moins d'une semaine, soit respectivement 5,5 et 6,5 jours.

Soulignons que le test de Chi-2 ne montrait pas une association significative entre les variants prédominants et la durée d'hospitalisation.

- **Issue thérapeutique**

Le taux de décès dans notre population d'étude était de 16,2% contre 83,8% de survie. **Zhou et al.** avaient retrouvé un pourcentage de décès plus important 28,3% (n=54) à Wuhan en Mars 2020. Cet écart entre nos résultats peut s'expliquer par la différence raciale de nos populations cibles. A ce sujet, **Carethers et al.** soutenaient que la répartition des décès dus à la COVID-19 variait selon la race et l'origine ethnique [115]. **Hardy et al.** avaient aussi constaté dans leur étude sur les spécificités épidémiologiques de la COVID-19 en Afrique, que le continent noir présentait moins de cas de décès comparativement aux autres continents [116].

Des trois variants prédominants dans notre étude, Eta était celui avec le plus de cas de décès (08), mais ceci avec un même taux de létalité (16,7%) dans son effectif (n=48) que Alpha (16,7% dans n=12). Le variant B.1.1.318 (n=37) venait en dernière position avec 13,5% de décès. Le test de Chi-2 ne montrait pas une association significative entre ces variants et l'issue thérapeutique. Néanmoins, ces taux de létalité variables de ces variants s'expliquent. En effet, le variant Eta dont l'effectif (n=48) présentait une proportion plus élevée de cas de comorbidités (HTA, Diabète, Insuffisance rénale chronique, etc) par rapport aux autres variants prédominants, a produit le plus de cas de décès. De même, Alpha dont la gravité clinique importante avait été prouvée plus haut, a présenté dans son effectif un taux de létalité égal (16,7%). Ce taux de létalité était très bas comparé à celui

rapporté (42-82%) par **N. G. Davies et al** [86]. Cette différence du taux de létalité pourrait s'expliquer par la différence raciale entre la population cible de notre étude et celle de la leur. Pour ce qui est du variant B.1.1.318, quoiqu'il ait une gravité clinique relativement plus importante que les autres variants prédominants, il avait le meilleur taux de survie (86,5%).

Parmi les variants très peu représentés, R.1 présentait 02 cas de décès sur 03 et Delta 01 décès sur 02. Dans un article publié sur le variant R.1 [117], un scientifique américain affirmait que si le variant R.1 est plus transmissible que certaines des lignées originales, il semble qu'elle ne soit pas suffisamment transmissible pour concurrencer le variant Delta. La faible représentation de ces deux variants dans notre population d'étude ne permet pas de trancher sur la question. Quoi qu'il en soit, les données de la littérature restent unanimes sur la sévérité du variant Delta, très comparable à celle de Alpha [16,18,105].

Outre B.1.620 avec un taux de létalité de 25% (01 cas sur 04), les cas des autres variants B.1.619 (n=4), Beta (n=4), AV.1 (n=1), AZ.2 (n=1) et C.36.3 (n=1) avaient tous survécu. On peut en déduire que ces variants sont moins létaux que les autres.

CONCLUSION ET SUGGESTIONS

CONCLUSION

Notre étude sur l'épidémiologie génomique du SARS-CoV-2 au Bénin a révélé que durant la période de Juin 2020 à Juillet 2021, onze (11) différents variants ont circulé au Bénin : Alpha, Beta, Eta, Delta, B.1.1.318, B.1.619, B.1.620, R.1, C.36.3, AV.1 et AZ.2. Les variants prédominants étaient : **Eta**, **B.1.1.318** et **Alpha**. Nous n'avons pas objectivé d'association entre les variants et les caractéristiques sociodémographiques, les formes cliniques, la durée d'hospitalisation et l'issue thérapeutique. Sur le plan biologique ; l'anémie était significativement liée au variant Eta.

SUGGESTIONS

- **A l'endroit de l'Etat béninois et du Ministère de la santé** :
  - Vulgariser les résultats de cette étude pilote sur l'épidémiologie génomique du SARS-CoV-2 au Bénin, en les capitalisant ;
  - Soutenir davantage les laboratoires en renforçant le plateau technique et la compétence des ressources humaines en technique de séquençage et en bio-informatique ;
  - Intensifier le programme de séquençage génomique et élargir ce suivi génomique à d'autres maladies épidémiques ;
  - Créer une bio-banque autant utilisable pour la COVID-19 que pour d'autres maladies épidémiques et faciliter l'accès de ses ressources à la communauté scientifique béninoise.
- **A l'endroit du personnel de Santé et surtout ceux des centres de prise en charge de la COVID-19 :**
  - Mettre en place une base numérique de données liées aux patients avec des informations bien codifiées afin de faciliter leur accès ;
  - Bien référencer les échantillons afin de faciliter la mise en relation des données à différents niveaux pour une meilleure analyse et donc un meilleur suivi des épidémies.
- **A l'endroit de la communauté scientifique béninoise** :

Poursuivre les recherches sur la COVID-19 afin d'éclaircir les nombreux points d'ombre qu'il y a autour de la maladie, détecter les éventuelles erreurs qui seraient survenues lors de sa gestion et apprendre d'elles pour une meilleure gestion des autres maladies épidémiques.

REFERENCES

1. Koyama T, Weeraratne D, Snowdon JL, Parida L. Emergence of Drift Variants That May Affect COVID-19 Vaccine Development and Antibody Treatment. Pathogens. 26 avr 2020;9(5):E324.

2. Jamai Amir I, Lebar Z, Yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. Option/Bio. juill 2020;31(619-620):15-20.

3. « les cas de covid19 au bénin - Recherche ». Consulté le 10 janvier 2023. https://www.bing.com/search?q=les+cas+de+covid19+au+b%c3%a9nin&qs=NWB&pq=les+cas+de+covid19+au+b&sc=10-23&cvid=E24778B9027A4A0DBE40272F15D215C8&FORM=QBRE&sp=1.

4. Banque Mondiale. "Recession economique mondiale due à COVID-19," 2020.https://www.banquemondiale.org/fr/news/press-release/2020/06/08/covid-19-toplunge-global-economy-into-worst-recession-since-wo8.

5. Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. J Med Virol. Juin 2020;92(6):667-74.

6. Caroline, David JD Earn, Jonathan Dushoff, Nicholas H Ogden, Michael Li, Natalie Knox, Gary Van Domselaar, Kristyn Franklin, Gordon Jolly, et Sarah P Otto. « La nécessité d'une surveillance génomique liée du SARS-CoV-2 ». *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 48, nº 4 (6 avril 2022): 147-55. https://doi.org/10.14745/ccdr.v48i04a03f.

7. « WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021 ». Consulté le 9 janvier 2023.https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338890/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1-fre.pdf

8. « Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé ». Consulté le 9 janvier 2023. https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/.

9. «Suivi des variants du SARS-CoV-2 ». Consulté le 9 janvier 2023. https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants.

10. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, Hinsley WR, Laydon DJ, Dabrera G, O'Toole Á, Amato R, Ragonnet-Cronin M, Harrison I, Jackson B, Ariani CV, Boyd O, Loman NJ, McCrone JT, Gonçalves S, Jorgensen D, Myers R, Hill V, Jackson DK, Gaythorpe K, Groves N, Sillitoe J, Kwiatkowski DP, Flaxman S, Ratmann O, Bhatt S, Hopkins S, Gandy A, Rambaut A, Ferguson NM; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Nature 2021;593(7858):266-9. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03470-x

11. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 23. London (UK): Public Health England; 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1018547/Technical_Briefing_23_21_09_16.pdf

12. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, Pearson CA, Russell TW, Tully DC, Washburne AD, Wenseleers T, Gimma A, Waites W, Wong KL, van Zandvoort K, Silverman JD, Diaz-Ordaz K, Keogh R, Eggo RM, Funk S, Jit M, Atkins KE, Edmunds WJ; CMMID COVID-19 Working Group; COVID-19 Genomics United Kingdom (COG-UK) Consortium. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Science 2021;372(6538):eabg3055. https://doi.org/10.1126/science.abg3055

13. Liu Y, Rocklöv J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. J Travel Med 2021;28(7):taab124. https://doi.org/10.1093/jtm/taab124

14. Lefèvre B, Tondeur L, Madec Y, Grant R, Lina B, van der Werf S, Rabaud C, Fontanet A. Beta SARS-CoV-2 variant and BNT162b2 vaccine effectiveness in long-term care facilities in France. Lancet Healthy Longev 2021;2(11):e685–7. https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00230-0

15. Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses. Les variants préoccupants de la COVID 19 au Canada. Winnipeg (MB) : CCNMI; 2022 (accédé 2022-02-18). https://ccnmi.ca/variants-preoccupants-de-la-covid-19-au-canada/

16. Scientific Advisory Group for Emergencies. NERVTAG: Note on B.1.1.7 severity, 20 January 2021. Government of the United Kingdom; (modifié 2021-02-12; accédé 2021-10-12). https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-note-on-b117-severity-20-january-2021Scientific Advisory Group for Emergencies. NERVTAG: Note on B.1.1.7 severity, 20 January 2021. Government of the United Kingdom; (modifié 2021-02-12; accédé 2021-10-12). https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-note-on-b117-severity-20-january-2021

17. Frampton D, Rampling T, Cross A, Bailey H, Heaney J, Byott M, Scott R, Sconza R, Price J, Margaritis M, Bergstrom M, Spyer MJ, Miralhes PB, Grant P, Kirk S, Valerio C, Mangera Z, Prabhahar T, Moreno-Cuesta J, Arulkumaran N, Singer M, Shin GY, Sanchez E, Paraskevopoulou SM, Pillay D, McKendry RA, Mirfenderesky M, Houlihan CF, Nastouli E. Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-

based cohort study. Lancet Infect Dis 2021;21(9):1246–56. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00170-5

18. Fisman DN, Tuite AR. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. CMAJ 2021;193(42):E1619–25. https://doi.org/10.1503/cmaj.211248

19. Canada, Agence de la santé publique. « Surveillance génomique du SARS-CoV-2 ». Recherche, 6 avril 2022. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2022-48/numero-4-avril-2022/surveillance-genomique-sras-cov-2.html.

20. Bager P, Wohlfahrt J, Fonager J, Rasmussen M, Albertsen M, Michaelsen TY, Møller CH, Ethelberg S, Legarth R, Button MS, Gubbels S, Voldstedlund M, Mølbak K, Skov RL, Fomsgaard A, Krause TG; Danish Covid-19 Genome Consortium. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in Denmark: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2021;21(11):1507–17. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00290-5

21. COVID-19 Genomics UK Consortium (COG-UK); 2021 (accédé 2021-09-14). https://www.cogconsortium.uk/

22. COVID-19 Genomics UK Consortium. Impact. COVID-19 Genomics UK Consortium; 2022 (accédé 2022-02-17). https://www.cogconsortium.uk/priority-areas/research/impact/

23. Amadou Daou M. Thèse de doctorat en pharmacie. Epidémiologie génomique du SARS-CoV-2 au Mali. 2022. https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5373/22P04.pdf?sequence=1

24. M. Pupin.“La génomique,” Infobiogen, pp. 1–6

25. Organisation Mondiale de la Santé. WHO-2019-ncov-Contact-Tracing2021.1-fre.pdf. [En ligne]. 01 fév 2021 [cité 2 oct 2021]. Disponible: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339599/WHO-2019-ncovContact-Tracing-2021.1-fre.pdf

26. Organisation Mondiale de la Santé. WHO-2019-ncovSurveillance_Case_Definition-2020.2-fre.pdf. [En ligne]. 16 déc 2020 [cité 2 oct 2021]. Disponible: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338386/WHO-2019-ncovSurveillance_Case_Definition-2020.2-fre.pdf

27. Haute Autorité de la Santé. Dépistage et prévention. [En ligne]. 31 aout 2006 [cité 10 juill 2021]. Disponible: https://www.hassante.fr/jcms/c_410171/fr/depistage-et-prevention

28. Organisation Mondiale de la Santé. Suivi des variants du SARS-cov-2. [En ligne]. 21 sep 2021 [cité 30 oct 2021]. Disponible: https://www.who.int/fr/health-topics/health-promotion/tracking-SARS-cov2-varian

29. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. Mol Basel Switz. 23 déc 2020;26(1):E39

30. Arianne Bonnin. “Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain 229E,” pp. 1–169, 2018. https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02275786/document

31. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 20 févr 2020;382(8):e727-33.

32. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 21 mars 2020;579(7798):e265-9.

33. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 25 mars 2020;579(7798):e270-3.

34. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol; 1 mai 2020;138(5):575-8.

35. Swantatran Kumar et al. "Morphology , Genome Organization , Replication , and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2," Med. Virol. vol.2, 23-31, vol. 2, pp. 23-31,2019.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189391/

36. J. Machhi et al. "The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections," J. Neuroimmune Pharmacol., vol. 15, no. 3, pp. 359–386, 2020.

37. Markus. Hoffmann et al. "SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor," Cell, vol. 181, no. 2, pp. 271-280.e8, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/

38. Dhama Kuldeep. "Update on COVID-19, 10-2020," Clin. Microbiol. Rev., vol. 33, no. 4, pp. 1–48, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580969/

39. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. Cell. 14 mai 2020;181(4):e894-904.

40. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 | National Science Review | Oxford Academic [Internet]. [cité 10 juin 2021]. https://academic.oup.com/nsr/article/7/6/1012/5775463

41. Imane Jamai Amir et al. "Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique," OptionBio, vol. 619–620, no. Aout 2020, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378507/

42. Infection Prevention and Control of Epidemic-and Pandemic-prone Acute Respiratory Infections in Health Care. Geneva: World Health Organization; 2014 (disponible sur) https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf;jsessionid=41AA684FB64571CE8D8A453C4F2B2096?sequence=1).

43. Advice on the use of masks in the context of COVID-19. Interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020 (available at https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak).

44. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions : Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19 | Infectious Diseases | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur : https://jamanetwork.com/journals/jama/articleabstract/2763852

45. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol; 1 mai 2020;138(5):575-8.

46. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. JAMA. 28 avr 2020;323(16):1610-2.

47. « Transmission of SARS-CoV-2: Implications for Infection Prevention Precautions ». Consulté le 11 janvier 2023. https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions.

48. Triggle CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag EABA, Hadi HA, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. Front Immunol [Internet]. 26 février 2022;301(21):12-26

49. Couvreur P, Louvard D. COVID-19 and drugs: pathophysiology and therapeutic approaches. C R Biol. 24 février 2021;344(20):1-16.

50. Nicolas A. Wong and Milton H. Saier. The sars-coronavirus infection cycle: A survey of viral membrane proteins, their functional interactions and pathogenesis, vol. 22, no. 3. 2021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33525632/

51. V. bonnin et al. “COVID-19 : physiopathologie d’une maladie à plusieurs visages,” ScienceDirect, vol. 1–6, no. January, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250743/

52. Muhammad A. Shereen et al. “COVID-19 infection : Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses,” J. Adv. Res., vol. 24, pp. 91–98, 2020.

53. Rajanish Giri et al. Understanding COVID-19 via comparative analysis of dark proteomes of SARS-CoV-2, human SARS and bat SARS-like coronaviruses, vol. 78, no. 4. Springer International Publishing, 2021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712910/

54. Frederic Adnet. “On a percé le secret de l’anosmie !,” Nezwsletter n°30 COVID-19, pp. 1–6. https://www.sfmu.org/upload/30_vieprofessionnelle/4_outils_pro/6_alertessanitaires/fa q_covid/NL30.pdf

55. Innocent M. Kashongwe et al.“Manifestations cliniques de l’infection à Coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19) Clinical characteristics of coronavirus infection disease (COVID-19),” Ann. Afr. Med, vol. 2, no. 6, pp. 3685–3693, 2020. https://www.ajol.info/index.php/aamed/article/view/210312

56. MSF. “Face à la deuxième vague de Covid-19 au Mali, MSF relance ses activités d’urgence à Bamako,” https://www.msf.fr/communiques-presse/face-a-la-deuxiemevague-de-covid-19-au-mali-msf-relance-ses-activites-d-urgence-a-bamako.

57. Dominique Stephan et al. “Maladie veineuse thromboembolique et COVID-19,” la Press. Med. Form. 10.1016/j.lpmfor.2020.08.005, no. January, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7419249/#:~:text=La%20survenue%20d'un%20%C3%A9pisode,suspect%C3%A9e%20et%20le%20bilan%20biologique.

58. Dr FLORENCE et al. “Manifestations du Covid-19,” Rev. Med. Suisse, vol. 1–3, 2020. https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2021/revue-medicale-suisse723/ophtalmologie-manifestations-du-covid-19

59. Madiha El Jazouly et al. “Supplement Letter to the editors Les manifestations cutanées au cours du COVID-19 : état des lieux,” PanAfrican Med. J., vol. 35, no. Supp 2, pp. 2–5, 2020. https://www.panafrican-medjournal.com/content/series/35/2/132/pdf/132.pdf

60. Recommandations-de-prise-en-charge-therapeutique-des-patients-covid-_v5.pdf [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: http://aphp.aphp.fr/wpcontent/blogs.dir/268/files/2021/03/Recommandations-de-prise-encharge-therapeutique-des-patients-covid-_v5.pdf

61. Covid-19 au Bénin : synthèse des directives prise en charge thérapeutique - Fraternité [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: https://fraternitebj.info/societe/article/covid-19-au-benin-synthese-desdirectives-prise-en-charge-therapeutique

62. Li L, Li F, Fortunati F, Krystal JH. Association of a Prior Psychiatric Diagnosis With Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. JAMA Netw Open. 30 sept 2020;3(9):e2023-282.

63. Schjenken JE, Tolosa JM, Paul JW, Clifton VL, Smith R. Mechanisms of Maternal Immune Tolerance During Pregnancy [Internet]. Recent Advances in Research on the Human Placenta. IntechOpen; 16 janvier 2012; 30(9):e312-80.

64. Malinowski AK, Noureldin A, Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations. Reprod Biol. 1 déc 2020;20(4):e568-72.

65. Wang Q, Xu R, Volkow ND. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: analysis from electronic health records in the United States. World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA. 24 févr 2021;20(1):e124-30.

66. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. Emerg Infect Dis. 14 nov 2006;12(11):e1638-43.

67. Di Renzo GC, Giardina I. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. Am J Obstet Gynecol. 18 juill 2020;223(1):e135-256.

68. Sebastian Hantz. "Diagnostic biologique de l ' infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats," Elsevier Masson SAS, vol. 1–10, no. January, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604167/

69. « (PDF) Le sequencage genetique | Aurélien DUMAINE - Academia.edu ». Consulté le 7 avril 2023. https://www.academia.edu/3335819/Le_sequencage_genetique.

70. [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur : https : //europepmc.org/article/med/32507520

71. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. Cell. 14 mai 2020;181(4):e894-904.

72. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 1 janv 2021;181(1):e32-40.

73. Phoswa WN, Khaliq OP. Is pregnancy a risk factor of COVID-19? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1 sept 2020;252:e605-9.

74. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. Lancet Lond Engl. 21 oct 2020;395(10225):e683-4.

75. Systematic Review of Treatment and Outcomes of Pregnant Women With COVID-19—A Call for Clinical Trials | Open Forum Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur : https : // academic.oup.com /ofid/article /7/9/ofaa350 /5892324

76. Favilli A, Mattei Gentili M, Raspa F, Giardina I, Parazzini F, Vitagliano A, et al. Effectiveness and safety of available treatments for COVID-19 during pregnancy: a critical review. J Matern Fetal Neonatal Med. 7 juin 2020;e1-14.

77. Informations coronavirus (covid-19) [Internet]. Gouvernement de la République du Bénin. Disponible sur: https://www.gouv.bj/coronavirus/

78. Blouin-Genest G, Burlone N, Champagne E, Généreux M, Torres Orozco N, Bogic A. WHO Global Response to COVID-19: Communicating Risk / Risky Communication, Rapid Results Report Phase 1: December 31, 2019 to January 31, 2020. 2020;e96-9

79. Vaccins covid 19 disponibles au benin [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponiblesur:https://www.google.com/search?q=vaccins+covid+19+disponibles+au+benin

80. Vaccines – COVID19 Vaccine Tracker [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/

81. Présidence de la République du Bénin. La Géographie du Bénin. [En ligne]. 2021 [cité 07 avr 2023]. Disponible: https://presidence.bj/home/lebenin/geographie/

82. « Ministère de la santé du Bénin ». Consulté le 12 janvier 2023. https://sante.gouv.bj/1.-Directions-centrales-et-techniques.

83. « Ministère de la santé du Bénin ». Consulté le 12 janvier 2023. https://sante.gouv.bj/2.-Directions-departementales.

84. « Ministère de la santé du Bénin ». Consulté le 12 janvier 2023. https://sante.gouv.bj/Les-Agences.

85. Société française de microbiologie. Consulté le 08 Avril 2023. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2021/07/Tableau-Variants-SARS-CoV-2-_SFM-AC43-V6_2021-07-19.pdf

86. Davies NG, Jarvis CI, CMMID COVID-19 Working Group, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. Nature. mai 2021;593(7858):270-4.

87. CNR Virus des infections respiratoires, Santé publique France. Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 réalisée conjointement par Santé publique France et le CNR des virus des infections respiratoires, 2021. Consulté le 08 Janvier 2023. https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/357097/file/analyse-risque-variants-20210630

88. OMS | Bureau régional pour l'Afrique. « Comment le Nigéria lutte contre les variants de la COVID-19 », 7 avril 2023. https://www.afro.who.int/fr/news/comment-le-nigeria-lutte-contre-les-variants-de-la-covid-19.

89. Jennifer Giandhari et al. "Early transmission of SARS-CoV-2 in South Africa : An epidemiological and phylogenetic report," Int. J. Infect. Dis., vol. 103, pp. 234–241, 2021. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220323225

90. Madlen Stange et al. "SARS-CoV-2 outbreak in a tri-national urban area is dominated by a B . 1 lineage variant linked to a mass gathering event," PLOS Pathog., pp. 1–20, 2021. https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1009374

91. Donamou, Joseph, Almamy Bangoura, Lamine M. Camara, Djiki Camara, Dine A. Traoré, Roméo J.-M. Abékan, Luc K. Sossa, et al. « Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients COVID-19 admis en réanimation à l'hôpital Donka de Conakry, Guinée : étude descriptive des 140 premiers cas hospitalisés ». *Anesthésie & Réanimation* 7, nº 2 (mars 2021): 102-9. https://doi.org/10.1016/j.anrea.2021.01.001.

92. Grasselli et al G. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA 2020;323(16):1574–81

93. ILFH. "La dimension de genre de la crise du covid-19," pp. 1–8, 2020. https://igvmiefh.belgium.be/sites/default/files/downloads/nota_over_de_genderdimensie_van_de_c ovid-19_crisis_fr.pdf

94. Gouvernement de la République du Bénin. « CORONAVIRUS- Guide pour mieux comprendre le cordon sanitaire ». Consulté le 18 avril 2023. https://www.gouv.bj/actualite/572/.

95. Piva S, Filippini M, Turla F. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS- CoV-2) infection in Brescia, Italy. J Crit Care 2020;58:29–33.

96. Percentage of COVID-19 cases in the United States from February 12 to March 16, 2020 that required intensive care unit (ICU) admission, by age group; 2020. https:// www.statista.com/statistics/1105420/ covid-icu-admission-rates-us-by-age-group/.

97. CDCx COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69(13):382–6.

98. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20.

99. Cinaud, Alexandre, Emmanuel Sorbets, Vincent Blachier, Alexandre Vallee, Sandrine Kretz, Hélène Lelong, et Jacques Blacher. « Hypertension artérielle et COVID-19 ». *La Presse Médicale Formation* 2, nº 1 (février 2021): 25-32. https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2020.08.006.

100. Inciarte A, Gonzalez-Cordon A, Rojas J et al.. Caractéristiques cliniques, facteurs de risque et incidence de la maladie à coronavirus symptomatique 2019 dans une grande cohorte d'adultes vivant avec le VIH: une étude observationnelle prospective monocentrique. *SIDA.* 2020; 34(12):1775-1780.

101. Ridgway JP, Schmitt J, Friedman E, et al.. Continuum de soins du VIH et résultats de la COVID-19 chez les personnes vivant avec le VIH pendant la pandémie de COVID-19, Chicago, IL. *Comportement du SIDA.* 2020; 24(10):2770-2772.

102. Sachdev D, Mara E, Hsu L, et al.. Susceptibilité et résultats de la COVID-19 chez les personnes vivant avec le VIH à San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021; 86(1):19-21.

103. Roy NBA, Telfer P, Eleftheriou P, de la Fuente J, Drasar E, Shah F, et al. National Haemoglobinopathy Panel. Protecting vulnerable patients with inherited anaemias from unnecessary death during the COVID19 pandemic. Br J Haematol. 2020 April 24.

104. Zhou Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, et al. « Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study ». *Lancet (London, England)* 395, nº 10229 (2020): 1054-62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

105. Liu, Ying, et Joacim Rocklöv. « The Reproductive Number of the Delta Variant of SARS-CoV-2 Is Far Higher Compared to the Ancestral SARS-CoV-2 Virus ». *Journal of Travel Medicine* 28, nº 7 (11 octobre 2021): taab124. https://doi.org/10.1093/jtm/taab124.

106. Meurisse, M., N. Van Goethem, M. Vandromme, L. De Mot, K. Blot, et A. Robert. « Sévérité de l'infection par le variant Delta du SARS-CoV-2 chez les patients hospitalisés en Belgique ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 70 (août 2022): S214-15. https://doi.org/10.1016/j.respe.2022.06.030.

107. Benlghazi A, Benali S, Bouhtouri Y, Belouad M, Massoudi H, Kouach J. Infection SARS-CoV-2 chez la femme enceinte; profil épidémiologique, clinique, biologique et évolutifs, à propos de 16 cas: expérience de l'Hôpital Militaire Marocain COVID-19 de Benslimane. Pan Afr Med J. 20 avr 2021;e38:384

108. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. Lancet Infect Dis. 26 mai 2020;20(5):559-64.

109. Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D et al. Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. Tunis Med. 2020;98(4):261-5.

110. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z et al. The Clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. Invest Radiol. 2020;55(6):327-31.

111. Placais L, Richier Q. COVID-19: clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An upto-date review at the heart of the pandemic. Rev Med Interne. 2020;41(5):308-18.

112. Ketfi, Abdelbassat, Omar Chabati, Samia Chemali, Mohamed Mahjoub, Merzak Gharnaout, Rama Touahri, Kamel Djenouhat, Fayçal Selatni, et Helmi Ben Saad. « Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires ». *The Pan African Medical Journal* 35, nº Suppl 2 (15 juin 2020): 77. https://doi.org/10.11604/pamj.supp.2020.35.2.23807.

113. Mrazguia C, Aloui H, Jaouad H, Jaouad F. Infection par le SARS-CoV2 chez les femmes enceintes: série tunisienne de 11 cas. Pan Afr Med J. 17 déc 2020;37(1):e50-20.

114. Darriverre, Lucie, Fabienne Fieux, et Christophe de la Jonquière. « COVID-19 et insuffisance rénale aiguë en réanimation ». *Le Praticien En Anesthesie Reanimation* 24, nº 4 (septembre 2020): 207-11. https://doi.org/10.1016/j.pratan.2020.07.004.

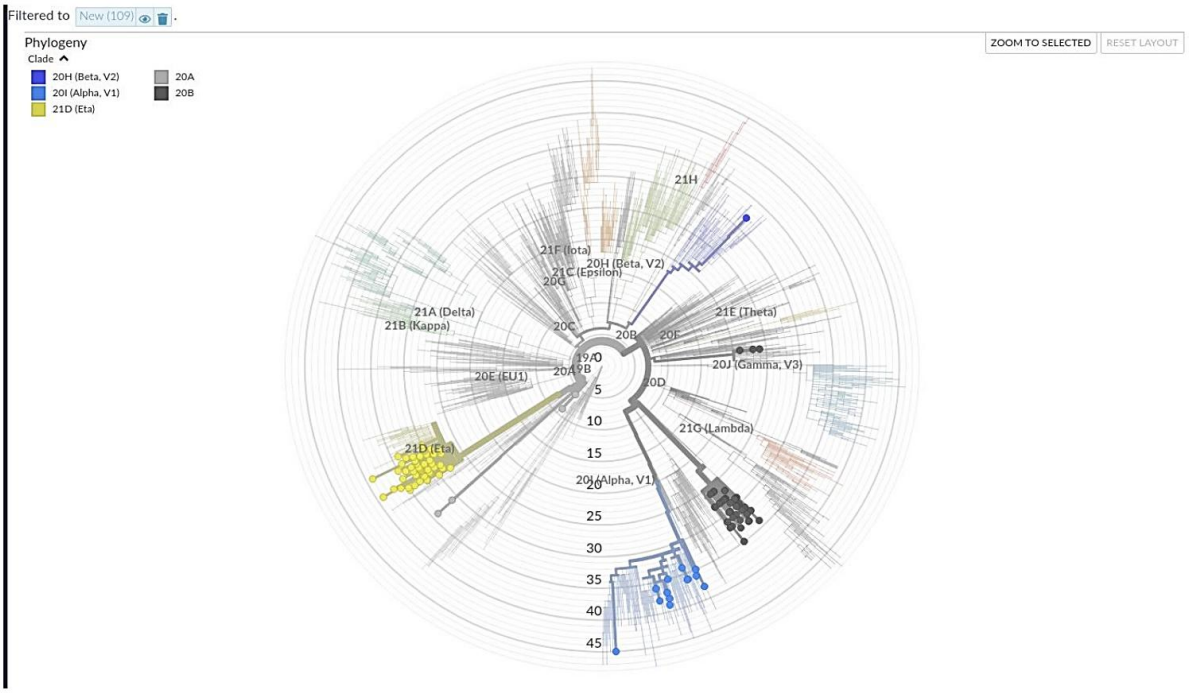
115. Carethers, John M. « Insights into Disparities Observed with COVID-19 ». *Journal of internal medicine* 289, nº 4 (avril 2021): 463-73. https://doi.org/10.1111/joim.13199.

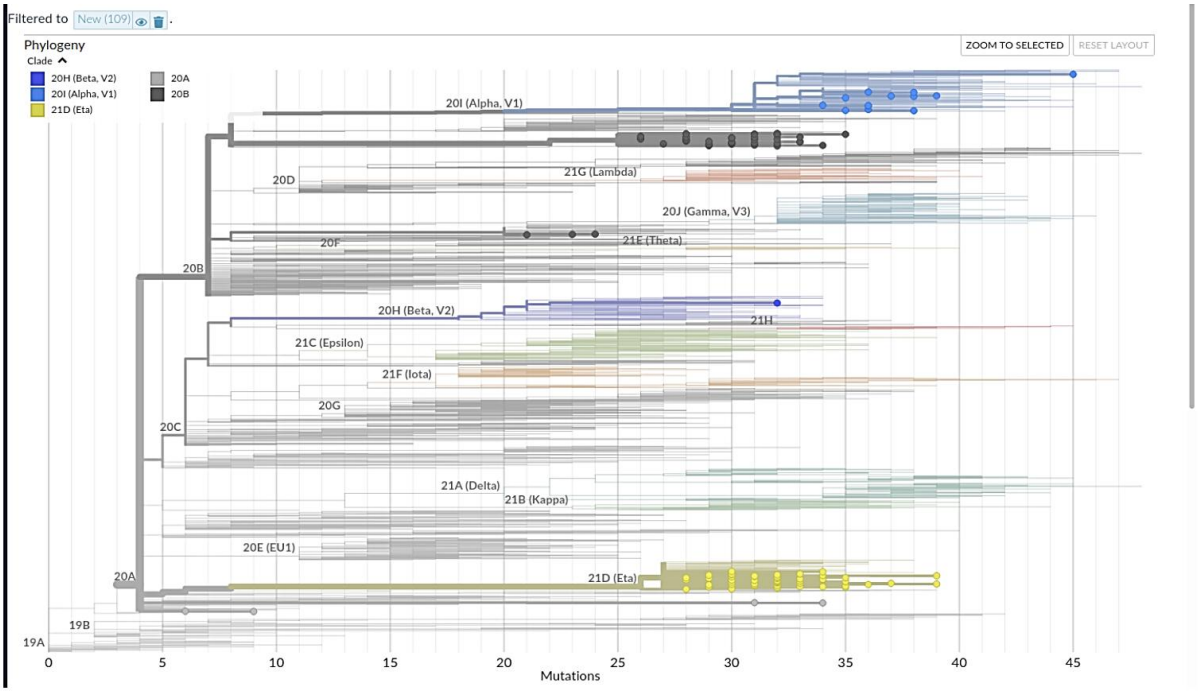
116. Hardy, É.J.L., et P. Flori. « Spécificités épidémiologiques de la COVID-19 en Afrique : préoccupation de santé publique actuelle ou future ? » *Annales Pharmaceutiques Francaises* 79, nº 2 (mars 2021): 216-26. https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.10.011.

117. Dr Grégoire Martin « Variante R.1 du SARS-CoV-2 : que savons-nous ? » Prendresoindesoi.org : Santé & bien-être, 7 octobre 2021. https://www.prendresoindesoi.org/variante-r-1-du-sars-cov-2-que-savons-nous/.

ANNEXES

WHO-AFRICA CDC REGIONAL SARS-CoV-2 SEQUENCING LAB





MINISTÈRE DE LA SANTÉ
RÉPUBLIQUE DU BÉNIN

01 BP 882 - COTONOU
Tél. : +229 21 33 2178 / 21 33 21 63
Adresse mail : sante.info@gouv.bj
Site web : www.sante.gouv.bj

N°428MS/DC/SGM/DNSP/SA COTONOU, le 12/04/2021

SYNTHESE DES DIRECTIVES PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE COVID-19 AU BENIN

I. CRITERES DE MISE SOUS TRAITEMENT

1. Cas confirmé ou probable de COVID-19

Un cas confirmé ou probable de COVID-19 est un sujet chez qui un test biologique (TDR et PCR, ou autres) est revenu positif, indiquant son contact avec le coronavirus de COVID-19, et/ou présentant des signes évocateurs de la maladie.

a) PCR

- PCR (+) : bithérapie : Chloroquine + Azithromycine
- PCR (–) :
  - Sujets symptomatiques : bithérapie : Chloroquine + Azithromycine
  - Sujet asymptomatique : pas de traitement (vérifier le contexte : s'il est à risque, chimioprophylaxie)

b) **TDR antigénique positif** (+) : bithérapie : Chloroquine + Azithromycine

c) TDR antigénique négatif (–)

- PCR (+) : bithérapie : Chloroquine + Azithromycine
- PCR (–) :
  - Sujets symptomatiques (et contexte) : bithérapie : Chloroquine + Azithromycine
  - Sujet asymptomatique : pas de traitement (vérifier le contexte : s'il est à risque, chimioprophylaxie)

2. Contact à risque élevé d'un cas confirmé ou probable de COVID-19

Un contact à risque élevé d'un cas confirmé ou probable de COVID-19 est une personne qui a été exposée soit (i) par contact face à face à moins d'un mètre et pendant plus de 15 minutes avec un cas probable ou confirmé, (ii) soit contact physique direct avec un cas probable ou confirmé, soit (iii) par prestation de soins directs aux cas probables ou confirmés de COVID-19.

Pour tout contact à risque, réaliser le test de dépistage à la PCR ou au TDR antigénique.

a. Si PCR + ou TDR (+), traiter comme cas confirmé ou probable (confère ci-dessus)
b. Si PCR (-) et TDR (-)
   - Sujets symptomatiques : bithérapie : Chloroquine + Azithromycine
   - Sujet asymptomatique : Chimioprophylaxie à la chloroquine

3. Groupes cibles exposés à la COVID-19

Un groupe cible est un groupe de personnes organisées dont les membres sont fortement liés de manière que l'atteinte de l'un implique un risque maximal voire une atteinte du reste du groupe.

- Si détection de cas confirmé ou probable (TDR + ou PCR +) au sein d'un groupe : appliquer les schémas thérapeutiques suivants :
  - Pour tout **cas confirmé ou probable** : appliquer le protocole de cas confirmé ou probable ;
  - Pour tout le reste du groupe [**contact de 1er degré de cas** confirmé ou probable] : appliquer le protocole de traitement de groupe cible exposé.

- Si pas de détection de cas confirmé ou probable au sein du groupe : évaluer le risque, et lorsqu'il est élevé, mettre tous les membres du groupe sous une chimioprophylaxie à la chloroquine.

II. SCHEMA THERAPEUTIQUE

1. Cas confirmé ou probable de COVID-19

a) Adulte

- Hydroxychloroquine 200 mg comprimé : 1 comprimé toutes les 12 heures (de préférence à 8 heures et à 20 heures) pendant 10 jours

  OU

- Phosphate de chloroquine 250 mg comprimé : 1 comprimé toutes les 12 heures (de préférence à 8 heures et à 20 heures) pendant 10 jours

+

- Azithromycine 250 mg comprimé : 1 comprimé toutes les 12 heures (de préférence à 8 heures et à 20 heures) le premier jour, ensuite 250 mg par jour à heure fixe (de préférence à 20 heures) du 2ème au 5ème jour

Traitement adjuvant

- Vit C 1g comprimé : 1 comprimé par jour avant 16 heures pendant 10 jours
- Zinc comprimé ou sachet : 1 comprimé (ou 1 sachet) par jour pendant 10 jours à jeun ou à distance des repas
- Vit D : 4000 UI/jour soit 10 gouttes à diluer dans l'eau, bouillie ou jus de fruit en prise unique (de préférence à 8 heures).

b) Enfant

- Hydroxychloroquine 200 mg comprimé : 5 mg/kg toutes les 12 heures (de préférence à 8 heures et à 20 heures) pendant 10 jours.

OU

- Phosphate de chloroquine 250 mg comprimé : 5 mg/kg toutes les 12 heures (de préférence à 8 heures et à 20 heures) pendant 10 jours.

+

- Azithromycine 250 comprimé : 15 mg /kg de poids toutes les 12 heures (de préférence à 8 heures et à 20 heures) le premier jour (J1), ensuite 7,5 mg/kg de poids par jour à heure fixe (de préférence à 20 heures) du 2ème au 5ème jour (J2, J3, J4, J5).

Traitement adjuvant

- Vit C 1g comprimé : Enfant < 7 ans : 250 mg/j avant 16h pendant 10 jours
  Enfant >7 ans : 500 mg/j avant 16h pendant 10 jours
- Zinc comprimé sachet : Enfant < 6 ans : 10 mg/j pendant 10 jours
  Enfant > 6 ans : 20 mg/j pendant 10 jours
- Vit D : 1200 UI/jour soit 3 gouttes à diluer dans l'eau, la bouillie ou du jus de fruit.

2. Groupes cibles exposés (agents de santé, et autres)

a. Adulte contact de premier niveau au sein du groupe du cas confirmé ou probable

- Hydroxychloroquine 200 mg comprimé : 1 comprimé toutes les 12 heures (de préférence à 8 heures et à 20 heures) pendant 10 jours

OU

- Phosphate de chloroquine 250 mg comprimé : 1comprimé toutes les 12 heures (de préférence à 8 heures et à 20 heures) pendant 10 jours

Traitement adjuvant

- Vit C 1g comprimé : 1 comprimé par jour avant 16 heures pendant 10 jours
- Zinc comprimé ou sachet : 1 comprimé (ou 1 sachet) par jour pendant 10 jours à jeun ou à distance des repas
- Vit D :
  - 4000 UI/jour soit 10 gouttes à diluer dans l'eau, la bouillie ou du jus de fruit,
  - Si sujet déficient en Vitamine D, ampoule buvable 100 000 UI : 1 ampoule par mois (!! Contrôle mensuel du taux de Vitamine D dans le sang).

b. Enfant contact de premier niveau au sein du groupe de cas confirmé ou probable

3

- Hydroxychloroquine 200 mg comprimé : 5 mg/kg de poids toutes les 12 heures (de préférence à 8 heures et à 20 heures) pendant 10 jours.

OU

- Phosphate de chloroquine 250 mg comprimé : 5 mg/kg de poids toutes les 12 heures (de préférence à 8 heures et à 20 heures) pendant 10 jours.

Traitement adjuvant

- Vit C 1g comprimé : Enfant < 7 ans : 250 mg/j avant 16h, pendant 10 jours
  Enfant >7 ans : 500 mg/j avant 16h, pendant 10 jours
- Zinc comprimé sachet : Enfant < 6 ans 10 mg/j pendant 10 jours
  Enfant > 6 ans 20 mg/j pendant 10 jours
- Vit D : 1200 UI/jour soit 3 gouttes à diluer dans l'eau, la bouillie ou du jus de fruit.

3. Cas contacts (risque élevé) d'un cas confirmé ou probable de COVID-19

a- Si l'un des tests est positif : appliquer le schéma thérapeutique de cas confirmé ou probable

b- Si TDR (-) et PCR (-) :

- chez sujets contacts de 1er degré : appliquer le protocole de groupe cible exposé
- chez sujets contacts de 2ème degré et plus : appliquer la chimioprophylaxie

i. Adulte

- Hydroxychloroquine 200mg comprimés : 1 comprimé par jour à heure fixe (de préférence à 8 heures et à 20 heures) pendant 3 mois.

OU

- Phosphate de chloroquine 250 mg comprimé : 1 comprimé par jour à heure fixe (de préférence à 8 heures **ou** à 20 heures) pendant 3 mois.

ii. Enfant

- Hydroxychloroquine 200 mg comprimé : 5 mg/kg de poids en une prise à heure fixe (de préférence à 8 heures **ou** à 20 heures) pendant 3 mois.

OU

- Phosphate de chloroquine 250 mg comprimé : 5 mg/kg de poids par jour en une prise à heure fixe (de préférence à 8 heures **ou** à 20 heures) pendant 3 mois.

NB : En cas de contre-indication ou d'intolérance à la chloroquine, METTRE LE PATIENT SOUS **COLCHICINE** SEULE :

- Colchicine : 1 mg comprimé : 0,5 mg toutes les 12 heures pendant 21 jours (de préférence à 8 heures et à 20 heures).
- **ATTENTION ! Ne pas associer l'Azithromycine**

III. CRITERES DE GUERISON OU DE SORTIE

La sortie se fait sur la base essentiellement du résultat de la PCR.

Un patient est déclaré guéri lorsqu'il présente un résultat négatif à deux tests consécutifs de PCR en 48 heures.

De manière ordinaire, chez tout patient, le contrôle de fin de traitement se fait par le test de PCR à J7 et J9 (jour à décompter à partir du premier jour du traitement)

1) **Sujets mis sous traitement sur la base du test de PCR+**
   - Contrôle PCR (-) à J7 et J9 : déclarer la guérison et faire la sortie en lui notifiant de finir le dernier jour du traitement
   - Contrôle PCR (+) à J9 : Faire contrôle à J11 :
     - si résultat J11 négatif, refaire J13 après et si toujours négatif, déclarer la guérison et faire la sortie
     - si résultat J11 toujours positif, refaire le test à J13 puis J16 après, et si positif encore solliciter l'avis staff clinique.
2) **Sujets mis sous traitement sur la base du TDR+**
   - Contrôle TDR (-) à J9 : déclarer la guérison et faire la sortie
   - Contrôle TDR (+) à J9 :
     - rechercher une ré-infection et reprendre la prise en charge
     - contrôle de qualité du TDR dans un autre laboratoire
       - Si deux TDR (-) de suite, déclarer la guérison
       - Si TDR (+), prendre une décision au cours d'un staff clinique.
3) **Sujets mis sous traitement sur la base de symptômes (avec PCR(-) et TDR(-))**
   - Contrôle PCR (-) à J9 : déclarer la guérison et faire la sortie
   - Contrôle PCR (+) à J9 :
     - rechercher une réinfection et reprendre la prise en charge
     - Contrôle de qualité du PCR dans un autre laboratoire
       - Contrôle de qualité du PCR dans un autre laboratoire
       - Si deux PCR (-) de suite, déclarer la guérison
       - Si PCR (+) après deux contrôles, prendre une décision au cours d'un staff clinique.
4) **Sujets mis sous traitement sur la base du protocole de groupe cible exposé**
   - Constater la fin du traitement et déclarer la guérison.

Définition de contact

Personne ayant été exposée de l'une des façons décrites ci-dessous pendant les deux jours précédant l'apparition des symptômes chez un cas probable ou confirmé, ou au cours des 14 jours suivant l'apparition des symptômes chez le cas probable ou confirmé :

1. contact face à face à moins d'un mètre et pendant plus de 15 minutes avec un cas probable ou confirmé ;
2. contact physique direct avec un cas probable ou confirmé ;
3. prestation de soins directs aux cas probables ou confirmés de COVID-19 sans usage d'équipement de protection individuelle approprié, interaction avec des agents de santé infectés par le nouveau coronavirus, visite aux patients ou partage de l'environnement immédiat d'un patient atteint de COVID-19 ;
4. collaboration étroite ou partage d'un espace de travail réduit avec un patient atteint de COVID-19 ;
5. voyage avec un patient atteint de COVID-19, indépendamment du moyen de transport ;
6. cohabitation avec un patient atteint de COVID-19 pour une période de 14 jours après l'apparition des symptômes chez le cas concerné.

Autres situations selon l'évaluation locale des risques.

6

TABLEAU SYNTHESE DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES DES MOLECULES DE COVID-19

Schéma	Présentation	Posologie		Durée du traitement
		Adulte	Enfant	
Traitement curatif				
Protocole à base de chloroquine	Hydroxychloroquine 200 mg comprimé	**1 comprimé toutes les 12 heures** (de préférence à 8 H et à 20 H)	**5 mg/kg de poids toutes les 12 heures** (de préférence à 8 H et à 20 H)	10 jours
	Phosphate de chloroquine 250 mg comprimé **ou**	**1 comprimé toutes les 12 heures** (de préférence à 8 H et à 20 H)	**5 mg/kg de poids toutes les 12 heures** (de préférence à 8 H et à 20 H)	
	Azithromycine 250 mg comprimé	**1 comprimé toutes les 12 heures** (de préférence à 8 H et à 20 H) le premier jour, ensuite **250 mg par jour à heure fixe** (de préférence à 8 H et à 20 H) du 2ème au 5ème jour	**15 mg/kg de poids toutes les 12 heures** (de préférence à 8 H et à 20 H) le premier jour (J1), ensuite **7,5 mg/kg de poids par jour à heure fixe** (de préférence à 8 H) du 2ème au 5ème jour	5 jours
Protocole à base de colchicine en cas de contre-indication ou intolérance à la chloroquine	Colchicine 1 mg comprimés	**½ comprimé toutes les 12h** (de préférence à 8 H et à 20 H)	**½ comprimé toutes les 12h** (de préférence à 8 H et à 20 H)	21 jours NB : Ne pas associer l'Azithromycine
Protocole de groupe cible exposé	Hydroxychloroquine 200 mg comprimé **ou**	**1 comprimé toutes les 12 heures** (de préférence à 8 H et à 20 H)	**5 mg/kg de poids toutes les 12 heures** (de préférence à 8 H et à 20 H)	10 jours
	Phosphate de chloroquine 250 mg comprimé	**1 comprimé toutes les 12 heures** (de préférence à 8 H et à 20 H)	**5 mg/kg de poids toutes les 12 heures** (de préférence à 8 H et à 20 H)	10 jours

7

TABLEAU SYNTHESE DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES DES MOLECULES DE COVID-19

Schéma	Présentation	Posologie		Durée du traitement
		Adulte	Enfant	
Chimio-prophylaxie				
	Hydroxychloroquine 200 mg comprimé **ou**	**1 comprimé par jour à heure fixe** (de préférence à 8 H et à 20 H)	**5 mg/kg de poids par jour à heure fixe** (de préférence à 8 H et à 20 H)	3 mois
	Phosphate de chloroquine 250 mg comprimé	**1 comprimé par jour à heure fixe** (de préférence à 8 H et à 20 H)	**5 mg/kg de poids par jour à heure fixe** (de préférence à 8 H et à 20 H)	
Traitement adjuvant				
	Vit C 1g comprimé	**1 comprimé par jour avant 16 heures**	▪ Enfant < 7 ans : **250 mg/j avant 16 heures** ▪ Enfant >7 ans : **500 mg/j avant 16 heures**	10 jours
	Zinc comprimé ou sachet	**1 comprimé (ou 1 sachet) par jour** à jeun ou à distance des repas	▪ Enfant < 6 ans : **10 mg/j** ▪ Enfant > 6 ans : **20 mg/j**	10 jours
	Vit D gouttes	▪ **4000 UI/jour soit 10 gouttes** à diluer dans l'eau, la bouillie ou du jus de fruit. ▪ Si sujet déficient en Vitamine D, **100 000 UI ampoule buvable : 1 ampoule par mois.** (!! Contrôle mensuel du taux de vitamine D dans le sang)	1200 UI/jour soit 3 gouttes à diluer dans l'eau, la bouillie ou du jus de fruit	10 jours

Date d'élaboration : 19/01/2021
Date de validation : 22/ 03/2021

Dr Sourakatou SALIFOU
Directeur National de la Santé Publique

8

TABLE DES MATIERES

ACTION DE GRÂCE i
DEDICACES iii
REMERCIEMENTS vii
HOMMAGES xi
LISTE DES SIGLES ET ABREBIATIONS xiii
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES xvi
LISTE DES TABLEAUX xvii
LISTE DES FIGURES xix
SOMMAIRE xxii
INTRODUCTION 1
1. GENERALITES 8
1.1. Définitions des concepts 9
1.2. Etiopathogénie de la Covid-19 14
1.2.1. Classification 14
1.2.2. Structure 15
1.2.3. Réservoir 17
1.2.4. Mode de transmission 17
1.2.5. Pathogénie – Cycle de réplication du SARS-CoV-2 19
1.3. Physiopathologie de la covid-19 21
1.3.1. Atteintes respiratoires et pulmonaires 22
1.3.2. Atteintes vasculaires 22
1.3.3. Atteintes digestives 23
1.3.4. Atteintes hépatiques 23
1.3.5. Neuro-invasion 23
1.3.6. Atteintes rénales 24
1.3.7. Atteintes cardiaques 24
1.3.8. Atteintes endothéliales 24
1.3.9. Impact de l'infection à SARS-CoV-2 sur la glycémie 24

1.3.10. Autres atteintes 25
1.4. Manifestations cliniques 25
1.4.1. Manifestations pulmonaires 26
1.4.2. Manifestations neurologiques 26
1.4.3. Manifestations vasculaires 26
1.4.4. Manifestations cardiaques 27
1.4.5. Manifestations hépato-digestives 27
1.4.6. Manifestations rénales 27
1.4.7. Manifestations oculaires 27
1.4.8. Manifestations cutanées 27
1.5. Diagnostic positif 28
1.6. Diagnostic de gravité 28
1.7. Diagnostic biologique 29
1.7.1. RT-PCR 29
1.7.1.1. Prélèvements 29
1.7.1.2. Acheminement 30
1.7.1.3. Étape analytique Biologie moléculaire RT-PCR 30
1.7.1.4. RT-LAMP 31
1.7.2. Tests antigéniques 32
1.7.3. Tests sérologiques 32
1.7.4. Le séquençage génomique 33
1.7.5. Examens biologiques complémentaires 34
1.8. Traitement 36
1.8.1. Traitement curatif 36
1.8.1.1. Moyens thérapeutiques 36
1.8.1.2. Protocole national de traitement de l'infection à SARS-CoV-2 37
1.8.2. Prophylaxie 38
1.8.2.1. Mesures générales 38
1.8.2.2. La vaccination anti-COVID-19 39

1.9. Variants 41
2. CADRE ET METHODES D'ETUDE 46
2.1. Cadre d'étude 47
2.1.1. Bénin 47
2.1.2. Les CTE et laboratoires de dépistage de COVID-19 au Bénin 47
2.2. Méthode d'étude 50
2.2.1. Type et durée d'étude 50
2.2.2. Population d'étude 50
2.2.2.1. Critères d'inclusion 50
2.2.2.2. Échantillonnage 50
2.2.3. Déroulement de la collecte des données 50
2.2.4. Variables 51
2.2.4.1. Variables dépendantes 51
2.2.4.2. Variables indépendantes 51
2.2.5. Traitement des données 51
2.2.6. Analyse des données 52
2.2.7. Considérations éthiques 52
3. RESULTATS 53
3.1. Description de la population d'étude 54
3.1.1. Données génomiques (Nomenclature) 63
3.1.2. Répartition des cas COVID selon les variants 65
3.1.3. Répartitions des variants selon les données socio-démographiques 66
3.1.4. Répartition des variants selon les données cliniques 70
3.1.5. Répartition des variants selon les données paracliniques 75
3.1.6. Traitement 81
3.1.7. Évolution 82
3.2. Recherche des facteurs associés 85
3.2.1. Données socio-démographiques et variants prédominants 85
3.2.2. Formes cliniques et variants prédominants 86

3.2.4. Données biologiques et variants prédominants 87
3.2.5. Données évolutives et variants prédominants 88
4. DISCUSSION 90
4.1. Atteinte des objectifs 91
4.2. Validité des résultats et limites 91
4.2.1. Validité des résultats 91
4.2.2. Limites 92
4.2.3. Difficultés 92
4.3. Comparaison des résultats avec les données de la littérature 92
4.3.1. Données génomiques 93
4.3.2. Répartition des variants selon les différentes données 94
4.3.2.1. Données socio-démographiques 94
4.3.2.2. Données cliniques 96
4.3.2.3. Données paracliniques 101
4.3.2.4. Données thérapeutiques et évolutives 105
CONCLUSION ET SUGGESTIONS 109
CONCLUSION 110
SUGGESTIONS 111
REFERENCES 112
ANNEXES ..... A
TABLE DES MATIERES ..... a

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant le peuple béninois et en présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs parents. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure

VU LE PRESIDENT DU JURY

VU LE DOYEN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITÉ D'ABOMEY-CALAVI

RESUME

INTRODUCTION : Ces trois dernières années ont été particulièrement éprouvantes pour le système sanitaire mondial qui a eu à faire face à l'une des pandémies les plus meurtrières de son histoire : la COVID-19. De nombreuses mesures de riposte ont été mises en place par l'OMS en coordination avec les acteurs sanitaires de chaque pays pour endiguer l'évolution de la pandémie. Parmi elles, la surveillance génomique occupait une place importante compte tenu de son apport dans la détection de nouveaux variants, leur gravité, transmissibilité et échappement immunitaire. Mais elle requérait des coûts financiers colossaux, ce qui réduisait sa réalisation dans la plupart des pays. De plus, la mise en relation des données génomiques avec celles des patients s'avérait nécessaire, mais ne se faisait que très rarement. Cette étude a été initiée pour étudier l'épidémiologie génomique du SARS-CoV-2 au Bénin afin de se faire une idée précise sur les variants ayant circulé dans le pays.

MÉTHODES D'ÉTUDES : Il s'agit d'une étude transversale, descriptive et analytique qui s'est déroulée au ministère de la santé avec le concours des données provenant des laboratoires COVID et centres de traitement des épidémies, sur une période de trois (03) mois. Nous avons obtenu 117 résultats de séquençage génomique que nous avons mis en relation avec les informations socio-démographiques, cliniques et paracliniques liées aux patients atteints. Les données ont été recueillies avec le logiciel EXCEL 2013. Elles ont été traitées et analysées à l'aide des logiciels EXCEL 2013 et SPSS 25.

RÉSULTATS : Onze (11) variants ont circulé au Bénin : Alpha, Beta, Eta, Delta, B.1.1.318, B.1.619, B.1.620, R.1, C.36.3, AV.1 et AZ.2. Les variants prédominants étaient : Eta, B.1.1.318 et Alpha. La présence au Bénin de ces variants, notamment Eta et B.1.1.318 d'origine nigériane ainsi que Alpha d'origine anglaise s'explique en partie par nos rapports de voisinage avec le géant Nigéria. Le sexe masculin prédominait à 65,8%, l'âge moyen de 46,90 ± 14,82 ans. Le Littoral, l'Atlantique et l'Ouémé étaient les départements les mieux représentés. Les fonctionnaires étaient majoritaires à 73%. Les comorbidités (HTA, diabète, insuffisance rénale chronique, etc.) étaient présentes chez 21% de la population. Les cas modérés étaient de 36,80%, les cas graves de 35% avec une prédominance du stade 2 (14,5% de la série). L'étude analytique montrait une association significative entre l'anémie et les variants prédominants (p=0,033). L'association hydroxychloroquine-azithromycine avait été utilisée chez 62,4% de cas, la durée moyenne d'hospitalisation de 9,63 ± 3,59 jours et le taux de décès de 16,2%. Les sujets ayant les comorbidités étaient plus touchés par le variant Eta qui néanmoins n'a pas montré une gravité clinique et une létalité plus importante que les autres variants prédominants : B.1.1.318 et Alpha. Parmi les variants très peu représentés, *Delta* et *R.1* étaient ceux qui avaient montré une grande sévérité.

CONCLUSION : Au Bénin, la surveillance génomique a permis de détecter onze variants du SARS-CoV-2 ayant circulé pendant la pandémie de COVID-19. Les plus prédominants étaient Eta, B.1.1.318, Alpha et *Delta* provenant pour la plupart du Nigéria voisin. Il urge d'investir davantage dans la génomique afin d'exploiter ses atouts notamment pour la gestion d'autres épidémies virales existantes et la prévention d'autres qui surviendraient.

Mots clés : génomique, épidémiologie, séquençage, variant, prédominant, gravité, létalité, patients, COVID-19, SARS-CoV-2, Bénin.

ABSTRACT

INTRODUCTION : The past three years have been particularly troublesome for the global health system, which has had to deal with one of the deadliest pandemics in its history : COVID-19. Many response measures have been taken by the WHO in coordination with the health actors of each country to lessen the evolution of the pandemic. Among them, genomic surveillance was very important because of its contribution in detection of new variants, their severity, transmissibility and immune escape. But it required enormous financial costs, which reduced its realization in most countries. In addition, the linking of genomic data with those of patients remained necessary, but was done only very rarely. This study was initiated to study the genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Benin in order to get a clear idea of the variants that have circulated in the country.

STUDY METHODS : This is a transversal, descriptive and analytical study which took place at the Ministry of Health using data from COVID laboratories and epidemic treatment centers, over a period of three (03) month. We obtained the results of 117 genomes that we link with socio-demographic, clinical and paraclinical data related to affected patients. The data was collected with EXCEL 2013 software. They were processed and analyzed using EXCEL 2013 and SPSS 25 software.

RESULTS : Eleven (11) variants circulated in Benin : Alpha, Beta, Eta, Delta, B.1.1.318, B.1.619, B.1.620, R.1, C.36.3, AV.1 and AZ.2. The predominant variants were: Eta, B.1.1.318 and Alpha. The presence in Benin of these variants, in particular Eta and B.1.1.318 of Nigerian origin as well as Alpha of English origin, is partly explained by our neighborhood relations with the giant Nigeria. The male sex predominated at 65.8%, the average age of 46.90 ± 14.82 years. Littoral, Atlantique and Ouémé were the more represented districts. Civil servants were in the majority at 73%. Comorbidities (hypertension, diabetes, chronic renal failure, etc.) were present in 21% of the population. Moderate cases were 36.80%, severe cases 35% with a predominance of stage 2 (14.5% of the series). The analytical study showed a significant association between anemia and the predominant variants (p=0.033). The hydroxychloroquine-azithromycin combination had been used in 62.4% of cases, the average length of hospitalization of 9.63 ± 3.59 days and the death rate of 16.2%. Subjects with comorbidities were more affected by the Eta variant, which nevertheless did not show greater clinical severity and lethality than the other predominant variants: B.1.1.318 and Alpha. Among the very poorly represented variants, Delta and R.1 were those that had shown great severity.

CONCLUSION : In Benin, genomic surveillance detected eleven SARS-CoV-2 variants that circulated during the COVID-19 pandemic. The most predominant were Eta, B.1.1.318, Alpha and Delta mostly from neighboring Nigeria. It is urgent to invest more in genomics in order to exploit its strengths, particularly for the management of other existing viral epidemics and the prevention of others that may occur.

Keywords : genomics, epidemiology, sequencing, variant, predominant, severity, lethality, patients, COVID-19, SARS-CoV-2, Benin.