

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi



U.S.T.T-B



**Université des Sciences, des Techniques et des
Technologies de Bamako**

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Année universitaire : 2021-2022

N°...../M

THEME :

**Étude de la séroprévalence du SRAS-CoV-2
dans une zone péri-urbaine et rurale de
juillet 2020 à août 2021 : Sotuba et
Donéguébougou, Mali**

THESE :

Présentée et soutenue publiquement le 09/06/2022

Devant la Faculté de Médecine, d'Odonto-Stomatologie

Par Monsieur **Eric SAWADO**

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine (DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président : Monsieur Daouda K. MINTA, Professeur

Membres : Monsieur Yacouba CISSOKO, Maitre-Assistant

Monsieur Mamady KONE, Médecin-Chercheur

Directeur : Monsieur Issaka SAGARA, Maitre de Recherche

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université des Sciences, des Techniques et
des Technologies de Bamako

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Étude de la séroprévalence du SRAS-CoV-2
dans une zone péri-urbaine et rurale de
juillet 2020 à août 2021 : Sotuba et
Donéguébougou, Mali

Par M. Eric SAWADOGO

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine (DIPLOME D'ÉTAT)

Dirigée par M. Issaka SAGARA

Présentée et soutenue publiquement le 09/06/2022

Devant un jury composé de :

M. Daouda K. MINTA, Professeur, Président du jury

M. Yacouba CISSOKO, Maitre-Assistant, Membre du jury

M. Mamady KONE, Médecin-Chercheur, Membre du jury

M. Issaka SAGARA, Maitre de Recherche, Directeur de thèse

LISTE DES PROFESSEURS HONORAIRES

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2021 – 2022

ADMINISTRATION

DOYEN : **M. Seydou DOUMBIA** - PROFESSEUR

VICE-DOYEN : **Mme Mariam SYLLA** – PROFESSEUR

SECRETAIRE PRINCIPAL : **M. Monzon TRAORE** - MAITRE DE CONFERENCES

AGENT COMPTABLE : **M. Yaya CISSE** - INSPECTEUR DU TRESOR

LES ENSEIGNANTS A LA RETRAITE

1. M. Mamadou KOUMARE	Pharmacologie
2. M. Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
3. M. Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
4. M. Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
5. M. Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histo-embryologie
6. M. Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
7. M. Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
8. M. Boukassoum HAIDARA	Législation
9. M. Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
10. M. Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
11. M. Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
12. M. Issa TRAORE	Radiologie
13. M. Mamadou K. TOURE	Cardiologie
14. Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
15. M. Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
16. M. Abdourahamane S. MAIGA	Parasitologie
17. M. Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
18. M. Amadou DIALLO	Zoologie - Biologie
19. M. Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
20. M. Kalilou OUATTARA	Urologie
21. M. Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
22. M. Baba KOUMARE	Psychiatrie
23. M. Bouba DIARRA	Bactériologie
24. M. Bréhima KOUMARE	Bactériologie - Virologie
25. M. Toumani SIDIBE	Pédiatrie
26. M. Souleymane DIALLO	Pneumologie
27. M. Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
28. M. Seydou DIAKITE	Cardiologie
29. M. Amadou TOURE	Histo-embryologie
30. M. Mahamane Kalilou MAIGA	Néphrologie
31. M. Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale



32. M. Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
33. M. Somita KEITA	Dermato-Léprologie
34. M. Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
35. M. Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
36. Mme TRAORE J. THOMAS	Ophtalmologie
37. M. Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
38. Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
39. M. Yeya Tiémoko TOURE	Entomologie Médicale, Biologie cellulaire, Génétique
40. M. Sékou SIDIBE	Orthopédie Traumatologie
41. M. Adama SANGARE	Orthopédie Traumatologie
42. M. Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
43. Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie-Diabetologie
44. M. Adama DIAWARA	Santé Publique
45. Mme Fatimata Sambou DIABATE	Gynéco- Obstétrique
46. M. Bakary Y. SACKO	Biochimie
47. M. Moustapha TOURE	Gynéco logierObstétrique
48. M. Boubakar DIALLO	Cardiologie
49. M. Dapa Aly DIALLO	Hématologie
50. M. Mamady KANE	Radiologie et Imagerie Médicale
51. M. HamarA. TRAORE	Médecine Inteme
52. M.. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
53. M. Mamadou Souncalo TRAORE	Santé Publique
54. M. Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
55. M. Moussa Issa DIARRA	Biophysique
56. M. Kassoum SANOGO	Cardiologie
57. M. Arouna TOGORA	Psychiatrie
58. M. Souleymane TOGORA	Odontologie
59. M. Oumar WANE	Chirurgie Dentaire
60. M. Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
61. M. Saharé FONGORO	Néphrologie
62. M. Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie - Virologie
63. M. Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie - Hépatologie
64. M. Siaka SIDIBE	Radiologie et Imagerie Médicale
65. M. Aly TEMBELY	Urologie
66. M. Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
67. M. ZanafonOUATTARA	Urologie
68. M. Abdel Kader TRAORE	Médecine Inteme
69. M. Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
70. M. Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
71. M. SambaKarimTIMBO	ORL et Chirurgie cervico-faciale
72. M. Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
73. M. Samba DIOP	Anthropologie de la Santé
74. M. Adama Konoba KOITA	Chirurgie Générale
75. M. Mamadou B. DIARRA	Cardiologie



LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE**D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGI CALES****1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE**

1. M. Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
2. M. Mohamed Amadou KEITA	ORL
3. M. Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation
4. M. Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
5. M. Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-Réanimation
6. M. Adegne TOGO	Chirurgie Générale
7. M. Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
8. M. Alhassane TRAORE	Chirurgie Générale
9. M. Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
10. M. Drissa KANIKOMO	Neurochirurgie
11. M. Oumar DIALLO	Neurochirurgie
12. M. Mohamed KEITA	Anesthésie Réanimation
13. M. Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique
14. M. Drissa TRAORE	Chirurgie Générale
15. M. Broulaye Massaoulé SAMAKE	Anesthésie Réanimation
16. M. Mamadou Lamine DIAKITE	Urologie
17. Mme Kadidiatou SINGARE	ORL-Rhino-Laryngologie

**2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE**

1. Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
2. M. Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
3. M. Lamine TRAORE	Ophtalmologie
4. M. Ibrahima TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
5. M. Youssouf TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
6. M. Honoré Jean Gabriel BERTHE	Urologie
7. M. Boubacar BA	Médecine et chirurgie buccale
8. M. Lassana KANTE	Chirurgie Générale
9. M. Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
10. M. Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
11. M. Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale
12. M. Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
13. M. Hamidou Baba SACKO	ORL
14. M. Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
15. M. Aladji Seidou DEMBELE	Anesthésie-Réanimation
16. Mme Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
17. M. Tioukany THERA	Gynécologie
18. M. Siaka SOUMAORO	ORL

- | | |
|------------------------|---------------|
| 19. M. Adama I GUINDO | Ophtalmologie |
| 20. M. Seydou BAKAYOKO | Ophtalmologie |

3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|----------------------------------|---|
| 1. M. Koniba KEITA | Chirurgie Générale |
| 2. M. Sidiki KEITA | Chirurgie Générale |
| 3. M. Amadou TRAORE | Chirurgie Générale |
| 4. M. Bréhima BENGALY | Chirurgie Générale |
| 5. M. Madiassa KONATE | Chirurgie Générale |
| 6. M. Sékou Bréhima KOUMARE | Chirurgie Générale |
| 7. M. Boubacar KAREMBE | Chirurgie Générale |
| 8. M. Abdoulaye DIARRA | Chirurgie Générale |
| 9. M. Idrissa TOUNKARA | Chirurgie Générale |
| 10. M. Ibrahima SANKARE | Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire |
| 11. M. Abdoul Aziz MAIGA | Chirurgie Thoracique |
| 12. M. Ahmed BA | Chirurgie Dentaire |
| 13. M. Seydou GUEYE | Chirurgie Buccale |
| 14. M. Issa AMADOU | Chirurgie Pédiatrique |
| 15. M. Mohamed Kassoum DJIRE | Chirurgie Pédiatrique |
| 16. M. Boubacary GUINDO | ORL-CCF |
| 17. M. Youssouf SIDIBE | ORL |
| 18. M. Fatogoma Issa KONE | ORL |
| 19. Mme Fadima Koréissy TALL | Anesthésie Réanimation |
| 20. M. Seydina Alioune BEYE | Anesthésie Réanimation |
| 21. M. Hammadoun DICKO | Anesthésie Réanimation |
| 22. M. Moustapha Issa MANGANE | Anesthésie Réanimation |
| 23. M. Thierno Madane DIOP | Anesthésie Réanimation |
| 24. M. Mamadou Karim TOURE | Anesthésie Réanimation |
| 25. M. Abdoul Hamidou ALMEIMOUNE | Anesthésie Réanimation |
| 26. M. Daouda DIALLO | Anesthésie Réanimation |
| 27. M. Abdoulaye TRAORE | Anesthésie Réanimation |
| 28. M. Siriman Abdoulaye KOITA | Anesthésie Réanimation |
| 29. M. Mahamadoun COULIBALY | Anesthésie Réanimation |
| 30. M. Abdoulaye KASSAMBARA | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 31. M. Mamadou DIARRA | Ophtalmologie |
| 32. Mme Assiatou SIMAGA | Ophtalmologie |
| 33. M. Sidi Mohamed COULIBALY | Ophtalmologie |
| 34. Mme Fatimata KONANDJI | Ophtalmologie |
| 35. M. Abdoulaye NAPO | Ophtalmologie |
| 36. M. Nouhoum GUIROU | Ophtalmologie |
| 37. M. Bougadari Coulibaly | Prothèse Scellée |
| 38. Mme Kadidia Oumar TOURE | Orthopédie Dentofaciale |
| 39. M. Oumar COULIBALY | Neurochirurgie |
| 40. M. Mahamadou DAMA | Neurochirurgie |



41. M. Youssouf SOGOBA	Neurochirurgie
42. M. Mamadou Salia DIARRA	Neurochirurgie
43. M. Moussa DIALLO	Neurochirurgie
44. M. Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie Traumatologie
45. M. Layes TOURE	Orthopédie Traumatologie
46. M. Mahamadou DIALLO	Orthopédie Traumatologie
47. Mme Hapssa KOITA	Stomatologie et Chirurgie Maxillo -Faciale
48. M. Alhousseiny TOURE	Stomatologie et Chirurgie Maxillo -Faciale
49. M. Amady COULIBALY	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
50. M. Amadou KASSOGUE	Urologie
51. M. Dramane Nafo CISSE	Urologie
52. M. Mamadou Tidiani COULIBALY	Urologie
53. M. Moussa Salifou DIALLO	Urologie
54. M. Alkadri DIARRA	Urologie
55. M. Soumana Oumar TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
56. M. Abdoulaye SISSOKO	Gynécologie/Obstétrique
57. Mme Aminata KOUMA	Gynécologie/Obstétrique
58. M. Mamadou SIMA	Gynécologie/Obstétrique
59. M. Seydou FANE	Gynécologie/Obstétrique
60. M. Amadou BOCOUM	Gynécologie/Obstétrique
61. M. Ibrahim Ousmane KANTE	Gynécologie/Obstétrique
62. M. Alassane TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
63. M. Kalifa COULIBALY	Chirurgie orthopédique et traumatologie

4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mme Lydia B. SITA	Stomatologie
----------------------	--------------



D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. M. Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie Chef de DER
2. M. Bakarou KAMATE	Anatomie Pathologie
3. M. Mahamadou A. THERA	Parasitologie -Mycologie
4. M. Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale

2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

1. M. Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
2. M. Bakary MAIGA	Immunologie
3. Mme Safiatou NIARE	Parasitologie - Mycologie
4. M. Karim TRAORE	Parasitologie - Mycologie
5. M. Moussa FANE	Biologie, Santé publique, Santé-Environnement
6. M. Mamoudou MAIGA	Bactériologie-Virologie (Disponibilité)
7. M. Aboubacar Alassane OUMAR	Pharmacologie

- | | |
|-----------------------|-------------------------------------|
| 8. M. Bréhima DIAKITE | Génétique et Pathologie Moléculaire |
| 9. M. Yaya KASSOGUE | Génétique et Pathologie Moléculaire |

3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 1. M. Abdoulaye KONE | Parasitologie- Mycologie |
| 2. M. Sanou Kho COULIBALY | Toxicologie |
| 3. Mme Aminata MAIGA | Bactériologie Virologie |
| 4. Mme Djeneba Bocar FOFANA | Bactériologie-Virologie |
| 5. M. Sidi Boula SISSOKO | Histologie embryologie et cytogénétique |
| 6. M. Bourama COULIBALY | Anatomie Pathologie |
| 7. M. Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME | Biologie Médicale/Biochimie Clinique |
| 8. M. Mamadou BA | Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale |
| 9. M. Bamodi SIMAGA | Physiologie |
| 10. M. Oumar SAMASSEKOU | Génétique/Génomique |
| 11. M. Nouhoum SAKO | Hématologie/Oncologie Cancérologie |
| 12. Mme Mariam TRAORE | Pharmacologie |
| 13. M. Saidou BALAM | Immunologie |
| 14. Mme Arhamatoulaye MAIGA | Biochimie |
| 15. M. Modibo SANGARE | Pédagogie en Anglais adapté à la Recherche Biomédicale |
| 16. M. Hama Abdoulaye DIALLO | Immunologie |
| 17. M. Bassirou DIARRA | Bactériologie-Virologie |
| 18. M. Adama DAO | Entomologie médicale |
| 19. M. Ousmane MAIGA | Biologie, Entomologie, Parasitologie |
| 20. M. Cheick Amadou COULIBALY | Entomologie |
| 21. M. Drissa COULIBALY | Entomologie médicale |
| 22. M. Abdallah Amadou DIALLO | Entomologie, Parasitologie |
| 23. M. Sidy BANE | Immunologie |

4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|------------------------|---------------------------|
| 1. M. Harouna BAMBA | Anatomie Pathologie |
| 2. M. Moussa KEITA | Entomologie Parasitologie |
| 3. Mme Assitan DIAKITE | Biologie |
| 4. M. Ibrahim KEITA | Biologie moléculaire |

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| 1. M. Adama Diaman KEITA | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 2. M. Sounkalo DAO | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 3. M. Daouda K. MINTA | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 4. M. Boubacar TOGO | Pédiatrie |
| 5. M. Moussa T. DIARRA | Hépatogastro-Entérologie |



6. M. Ousmane FAYE	Dermatologie
7. M. Youssoufa Mamoudou MAIGA	Neurologie
8. M. Yacouba TOLOBA	Pneumo-Phthisiologie Chef de DER
9. Mme Mariam SYLLA	Pédiatrie
10. Mme Fatoumata DICKO	Pédiatrie
11. M. Souleymane COULIBALY	Psychologie
12. M. Mahamadou DIALLO	Radiologie et Imagerie Médicale
13. M. Ichaka MENTA	Cardiologie
14. M. Abdoul Aziz DIAKITE	Pédiatrie
15. M. Japhet Pobanou THERA	Médecine Légale/Ophthalmologie

2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

1. Mme KAYA Assétou SOUKHO	Médecine Interne
2. M. Idrissa Ah. CISSE	Rhumatologie
3. M. Ilo Bella DIALL	Cardiologie
4. M. Souleymane COULIBALY	Cardiologie
5. M. Anselme KONATE	Hépto Gastro-Entérologie
6. M. Adama Aguisa DTCKO	Dermatologie
7. M. Issa KONATE	Maladies Infectieuses et Tropicales



3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. M. Mahamadoun GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
2. M. Salia COULIBALY	Radiologie et Imagerie Médicale
3. M. Koniba DIABATE	Radiothérapie
4. M. Adama DIAKITE	Radiothérapie
5. M. Aphou Sallé KONE	Radiothérapie
6. M. Mody Abdoulaye CAMARA	Radiologie et Imagerie Médicale
7. M. Mamadou N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
8. Mme Hawa DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
9. M. Issa CISSE	Radiologie et Imagerie Médicale
10. M. Mamadou DEMBELE	Radiologie et Imagerie Médicale
11. M. Ouncoumba DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
12. M. Ilias GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
13. M. Abdoulaye KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
14. M. Alassane KOUMA	Radiologie et Imagerie Médicale
15. M. Aboubacar Sidiki N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
16. M. Souleymane SANOGO	Radiologie et Imagerie Médicale
17. M. Ousmane TRAORE	Radiologie et Imagerie Médicale
18. M. Boubacar DIALLO	Médecine Interne
19. Mme Diénébou TRAORE	Médecine Interne
20. M. Djibril SY	Médecine Interne
21. Mme Djénéba DIALLO	Néphrologie
22. M. Hamadoun YATTARA	Néphrologie
23. M. Seydou SY	Néphrologie

24. M. Hamidou Oumar BA	Cardiologie
25. M. Massama KONATE	Cardiologie
26. M. Ibrahim SANGARE	Cardiologie
27. M. Youssouf CAMARA	Cardiologie
28. M. Samba SIDIBE	Cardiologie
29. Mme Asmaou KEITA	Cardiologie
30. M. Mamadou TOURE	Cardiologie
31. Mme COUMBA Adiaratou THIAM	Cardiologie
32. M. Mamadou DIAKITE	Cardiologie
33. M. Boubacar SONFO	Cardiologie
34. Mme Mariam SAKO	Cardiologie
35. Mme Hourouma SOW	Hépto-Gastro-Entérologie
36. Mme Kadiatou DOUMBIA	Hépto-Gastro-Entérologie
37. Mme Sanra Déborah SANOGO	Hépto-Gastro-Entérologie
38. M. Abdoulaye Mamadou TRAORE	Maladies Infectieuses et Tropicales
39. M. Yacouba CISSOKO	Maladies Infectieuses et Tropicales
40. M. Garan DABO	Maladies Infectieuses et Tropicales
41. M. Jean Paul DEMBELE	Maladies Infectieuses et Tropicales
42. M. Mamadou A.C. CISSE	Médecine d'Urgence
43. M. Seybou HASSANE	Neurologie
44. M. Guida LANDOURE	Neurologie
45. M. Thomas COULIBALY	Neurologie
46. M. Adama Seydou SISSOKO	Neurologie-Neurophysiologie
47. M. Dianguina dit Noumou SOUMARE	Pneumologie
48. Mme Khadidia OUATTARA	Pneumologie
49. M. Souleymane dit Papa COULIBALY	Psychiatrie
50. Mme Siritio BERTHE	Dermatologie
51. Mme N'DIAYE Hawa THIAM	Dermatologie
52. M. Yamoussa KARABINTA	Dermatologie
53. M. Mamadou GASSAMA	Dermatologie
54. M. Belco MAIGA	Pédiatrie
55. Mme Djénéba KONATE	Pédiatrie
56. M. Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
57. M. Karamoko SACKO	Pédiatrie
58. Mme Fatoumata Léonie DIAKITE	Pédiatrie
59. Mme Lala N'Drainy SIDIBE	Pédiatrie
60. Mme SOW Djénéba SYLLA et Nutrition	Endocrinologie, Maladies Métaboliques
61. M. Djigui KEITA	Rhumatologie
62. M. Souleymane SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
63. M. Drissa Mansa SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
64. M. Issa Souleymane GOITA	Médecine de la Famille/Communautaire



4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|----------------------|
| 1. M. Boubacari Ali TOURE | Hématologie Clinique |
| 2. M. Yacouba FOFANA | Hématologie |
| 3. M. Diakalia Siaka BERTHE | Hématologie |

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|--------------------------------|
| 1. M. Seydou DOUMBIA | Epidémiologie |
| 2. M. Hamadoun SANGHO | Santé Publique, Chef de D.E.R. |
| 3. M. Cheick Oumar BAGAYOKO | Informatique Médicale |

2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|------------------------------|---------------------------|
| 1. M. Sory Ibrahim DIAWARA | Epidémiologie |
| 2. M. Abdourahmane COULIBALY | Anthropologie de la Santé |

3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| 1. M. Hammadoun Aiy SANGO | Santé Publique |
| 2. M. Ousmane LY | Santé Publique |
| 3. M. Ogobara KODIO | Santé Publique |
| 4. M. Oumar THIERO | Biostatistique/Bioinformatique |
| 5. M. Cheick Abou COULIBALY | Epidémiologie |
| 6. M. Moctar TOUNKARA | Epidémiologie |
| 7. M. Nouhoum TELLY | Epidémiologie |
| 8. Mme Lalla Fatouma TRAORE | Santé Publique |
| 9. M. Nafomon SOGOBA | Epidémiologie |
| 10. M. Cheick Papa Oumar SANGARE | Nutrition |
| 11. M. Salia KEITA | Médecine de la Famille/Communautaire |
| 12. M. Samba DIARRA | Anthropologie de la Santé |
| 13. M. Housseini DOLO | Epidémiologie |



4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------------|--------------------------------|
| 1. M. Seydou DIARRA | Anthropologie de la Santé |
| 2. M. Abdrahamane ANNE | Bibliothéconomie-Bibliographie |
| 3. M. Mohamed Mounine TRAORE | Santé Communautaire |
| 4. M. Souleymane Sékou DIARRA | Epidémiologie |
| 5. M. Yéya dit Sadio SARRO | Epidémiologie |
| 6. Mme Fatoumata KONATE | Nutrition et Diététique |
| 7. M. Bakary DIARRA | Santé Publique |

CHARGES COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

- | | |
|-------------------------|------------------------------|
| 1. M. Ousseynou DIAWARA | Parodontologie |
| 2. M. Amsalla NIANG | Odonto Préventive et Sociale |
| 3. Mme Daoulata MARIKO | Stomatologie |
| 4. M. Issa COULIBALY | Gestion |

5. M. Klétigui Casmir DEMBELE	Biochimie
6. M. Brahim DICKO	Médecine Légale
7. Mme Tenin KANOUTE	Pneumo- Phtisiologie
8. M. Bah TRAORE	Endocrinologie
9. M. Modibo MARIKO	Endocrinologie
10. Mme Aminata Hamar TRAORE	Endocrinologie
11. M. Ibrahim NIENTAO	Endocrinologie
12. M. Aboubacar Sidiki Thissé KANE	OCE
13. Mme Rokia SANOGO	Médecine Traditionnelle
14. M. Benoît Y KOUMARE	Chimie Générale
15. M. Oumar KOITA	Chirurgie Buccale
16. M. Mamadou BA	Chirurgie Buccale
17. M. Baba DIALLO	Epidémiologie
18. M. Mamadou WELE	Biochimie
19. M. Djibril Mamadou COULIBALY	Biochimie
20. M. Tietie BISSAN	Biochimie
21. M. Kassoum KAYENTAO	Méthodologie de la recherche
22. M. Babou BAH	Anatomie
23. M. Zana Lamissa SANOGO	Ethique -Déontologie
24. M. Lamine DIAKITE	Médecine de travail
25. Mme Mariame KOUMARE	Médecine de travail
26. M. Yaya TOGO	Economie de la santé
27. M. Madani LY	Oncologie
28. M. Abdoulaye KANTE	Anatomie
29. M. Nicolas GUINDO	Anglais
30. M. Toumaniba TRAORE	Anglais
31. M. Kassoum BARRY	Médecine communautaire
32. M. Blaise DACKOOU	Chimie organique
33. M. Madani MARICO	Chimie générale

ENSEIGNANTS EN MISSION

Bamako, le 03/05/2022

Le Secrétaire Principal



Dr Monzon TRAORE

DEDICACES

A ELOHIM, Dieu d'Amour, le créateur de tout, qui m'a sauvé à travers son fils Jésus-Christ

J'ai reçu ton message dans Isaiah 41:13: "For I the Lord thy God will hold thy right hand, saying unto thee, Fear not; I will help thee."

Je dédie ce travail

A mes parents : Panergondé Levi SAWADOGO et Ténè Rachelle ILBOUDO

Vous vous êtes toujours soucie de notre éducation malgré la dureté de la vie, je remercie Dieu de vous avoir comme parents ; vous êtes tout pour moi. Ce travail est le vôtre. Longue vie à vous !

A mes frères et soeurs : Timothé, Loise, Anne, Yassinte, Nattan, Micaël, Aggée et Néhémie Sawadogo.

Le chemin est dur, semé de doutes et d'embûches. Et il est très facile de se perdre et d'oublier qui nous sommes, d'oublier ce que Yahweh nous a fait don, mais nous y arriverons car il est avec nous. Je vous souhaite le meilleur pour la vie.

A la mémoire de notre sœur regrettée Elizabeth Sawadogo

Ton départ prématuré a laissé un grand vide dans nos cœurs. Dors en paix très chère sœur et que le Seigneur t'accorde le repos éternel. Amen !

A mon amour

Je ne t'ai pas encore rencontré, mais je suis confiant en l'Eternel que nous réaliserons de grandes choses ensemble. Ceci est le témoignage de mon amour pour toi.

A tous ceux qui m'ont fait confiance même quand je ne me le faisais pas

Vous n'avez pas douté de moi, vous m'avez encouragé, vous m'avez permis de continuer malgré les temps difficiles. Sans vous ce travail n'aurait pas vu le jour, je vous dis merci du fond du cœur.

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse et notamment mes chers maîtres :

Mon directeur de thèse monsieur le professeur Issaka Sagara pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Monsieur le professeur Mahamadou Soumana SISSOKO pour sa grande disponibilité, ses encouragements et son soutien.

Dr Mamady Koné, Dr Abdoulaye Katilé, Dr Bourama Kamaté Dr Ibrahima Berthé et Dr Mamadou Dougoutigui Traoré pour votre entière disponibilité, votre soutien, votre confiance et votre sympathie. Je vous en suis sincèrement reconnaissant.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le **M.TC et la LMIV / Instituts Nationaux de la Santé (NIH)**, qui ont permis, la réalisation de cette étude.

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans la disponibilité et l'accueil chaleureux que m'ont témoigné : **M. Aliou Togola, Dr Bayaya Haidara, Dr Sidiki Pérou, Feu M. Sory Ibrahim Coulibaly.**

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissés ces derniers mois pour achever cette thèse. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagnée tout au long de ces années. Je suis redevable :

A M. Timothé Guindo, Me Guindo Mariam Sow, pour leur accompagnement et leur soutien qui mon permis de continuer. *Merci !*

A M. Elie Tessougué, pour son soutien et ses conseils.

A Dr Barasson Diarra et toute sa famille, pour leur support et encouragement. *Merci pour tous !*

A tous les membres de l'église ECN à Titibougou, qui ont tous partagé avec moi pendant tant d'années. *Soyez bénis !*

Mes sincères remerciements sont :

A mes amis et frères : Cheick Abdoul Kader Traoré, Amos Coulibaly, Bréhima Tembely, Seydou Sanogo. Plus que des amis vous êtes des frères pour moi, nous avons traversé beaucoup ensemble. Merci pour vos soutiens indispensables.

A mes amis : ATT, Me Traoré Zah, Ibrahim Diarra, Mohamed Keita, Aboubacar Camara.

A mes collègues, amis : Bakary Mory Diarra, Bakary Traoré, Jacob Dara, Abel Poudiogo, Mahamane Tangara. Merci pour votre accompagnement.

A toute l'équipe de laboratoire et de l'unité de gestion des données de Donéguébougou et Sotuba et du DEAP. Merci pour votre engagement.

A M. Abdoulaye Ongoiba et Kadara Koné pour leur contribution.

A tout le personnel du M.TC/DEAP.

A tous les chauffeurs du M.TC / DEAP

A nos guides locaux et tous les membres de l'équipe de M.TC à Donéguébougou et Sotuba.

A tout le personnel de la Case de santé de Donéguébougou.

A tous les volontaires qui ont bien voulu être les pionniers.

Aux autorités et notables et à toute la population de Donéguébougou et Sotuba.

A tout le personnel de l'ASACOBou1

A tous mes collègues de la FMOS et de la FAPH

A tous mes collègues de l'équipe de Kolondieba

A tous les Clinical Officers (COs) de Kolondieba

A toutes et à tous, vous qui de près ou de loin m'avez soutenu, les mots me manquent pour vous exprimer toute ma joie, ma reconnaissance et tout mon respect. Je vous dis un grand merci.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Daouda K. MINTA

- **Professeur Titulaire des universités ;**
- **Vice-président de la Société Africaine de Pathologies Infectieuses ;**
- **Agrégé de Maladies Infectieuses et tropicales ;**
- **Praticien Hospitalier ;**
- **Directeur du centre d'Excellence de Lutte contre le VIH chez l'adulte ;**
- **Chercheur au DEAP/M.TC/FMOS-Mali ;**
- **Président du Comité Scientifique VIH du Mali ;**
- **Président de la Société Malienne de Contrôle de Résistance aux Antimicrobiens (SOMARAM).**

Cher Maître,

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Pédagogue, homme de science et de culture, votre ouverture, votre minutie dans le travail, votre rigueur scientifique et votre grande expérience font de vous un maître incontesté.

Cher Maître, nous vous témoignons solennellement notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Issaka SAGARA, MD, MSPH, PhD,

- **Maitre de Recherche ;**
- **Médecin chercheur au M.TC/DEAP/FMOS ;**
- **Spécialiste en Biostatistique;**
- **Responsable de l'unité épidémiologique, Biostatistique et Gestion des données au M.TC ;**
- **Responsable des sites de recherche vaccinale contre le paludisme Bancoumana, Sotuba et Doneguebougou en collaboration avec le NIH ;**
- **Responsable du site de recherche sur les Produits répulsifs spatiaux pour le contrôle des maladies à transmission vectorielle à Kolondiéba.**

Cher Maître,

Votre disponibilité, votre compétence et votre exigence du travail bien fait font de vous un maître incontestable. Votre grande culture scientifique impose respect et admiration. Homme de culture, d'une courtoisie et d'une simplicité sans pareil. Vous avez sans cesse cultivé en nous le sens de l'honneur, l'esprit de sacrifice et de responsabilité. Vous constituez pour nous un exemple dans la vie.

Soyez rassurer Cher maître de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Yacouba CISSOKO

- **Médecin spécialiste de Maladies infectieuses et Tropicales ;**
- **Titulaire d'un Master en Immunologie ;**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G ;**
- **Maitre-assistant des Maladies infectieuses et Tropicales à la Faculté de Médecine d'Odonto-stomatologie (FMOS) ;**
- **Membre du collège Ouest Africain des Médecins (COAM) ;**
- **Secrétaire Général de la Société Malienne de Pathologies infectieuses et Tropicales (SOMAPIT).**

Cher Maître,

Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de participer à ce jury de thèse. Nous avons été marqués par votre simplicité et votre sens de dévouement. Votre calme et votre disponibilité font de vous un homme aux qualités recherchées. Cependant vous n'hésitez pas à imposer quand il le faut votre rigueur et surtout votre amour du travail bien fait. Cher maître, croyez à notre sincère remerciement et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Mamady KONE, MD, MPH

- **Médecin chercheur au M.TC/DEAP/FMOS/FAPH ;**
- **Coordinateur clinique de l'essai vaccinal contre le paludisme du site de sotuba ;**
- **Coordinateur clinique de l'essai clinique sur les Produits répulsifs spatiaux pour le contrôle des maladies à transmission vectorielle à Kolondiéba.**

Cher Maître,

Votre assistance dans la réalisation de ce travail révèle votre amour pour le travail bien fait. Vous n'avez ménagé aucun effort pour diriger ce travail du début jusqu'à la fin. Nous avons admiré vos qualités scientifiques et humaines tout au long de cette thèse.

Retrouvez ici Cher maître l'expression de nos sincères remerciements.

Liste des acronymes et des abréviations

° **C** : Degré Celsius

° **F** : Degré Fahrenheit

ACE2 : Angiotensin-converting enzyme 2

ACovCS : Acute COVID-19 cardiovascular syndrome

ALT : Alanine aminotransférase

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

BCG : Bacille Calmette-Guerin

BPCO : Bronchopneumopathie obstructive chronique

CDC : Centers for Disease Control and Prevention : Centres pour le contrôle et la prévention des maladies

CE : Comité d'éthique

CoV : Coronavirus

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019 : Maladie à coronavirus 2019

CRFs : Formulaire de report de cas

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control : Centre Européen de Prévention et de contrôle des maladies

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation : Oxygénation extracorporelle par membrane

EDTA : Ethylenediaminetetraacetic acid

EI : Evènement indésirable

EIG : Evènement indésirable grave

EPI : Equipements de protection individuelle

EUA : Emergency Use Authorization : Autorisation d'Utilisation d'Urgence

FAPH : Faculté de Pharmacie

FFP2 : Filtering facepiece 2 : Pièce faciale filtrante 2

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

ICH : Conférence internationale sur l'harmonisation

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IgA : Immunoglobulines A

IgG : Immunoglobulines G

IgM : Immunoglobulines M

IL-6 : Interleukine 6

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

JAMA : Journal of the American Medical Association

LiHep : Lithium-heparin

LMIV : Laboratory of Malaria Immunology and Vaccinology

LUS : Lung Ultrasounds : Ultrasons du poumon

m : mètre

MCM : Medical countermeasures : Contre-mesures médicales

MERS : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient

M.TC : Malaria Research and Training Center

nCoV : nouvelle coronavirus

NIH : National Institutes of Health : Instituts Nationaux de la Santé

OCT : Optical coherence tomography : tomographie de cohérence optique

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds ratio

PCR : Polymerase Chain Reaction : Réaction en chaîne par polymérase

PET / CT : Positron Emission Tomography/Computed

REDCap : Research Electronic Data Capture

rRT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse en temps réel, : real-time

 RT-PCR : RT-PCR en temps réel

RT-PCR : Reverse Transcriptase PCR : PCR par transcription inverse

SOP : Standard operating procedure : procédures opérationnelles normalisées

SRAS : Syndrome respiratoire aigu sévère

SRAS-CoV-2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

SST : Serum-separating tube : Tube Séparateur de Sérum

TAAN : Tests d'amplification d'acide nucléique

TDM : Tomodensitométrie

TEV : Thromboembolie veineuse

USDA : United States Department of Agriculture

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

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VIH/SIDA : Virus de l'Immunodéficience Humaine/Syndrome d'Immunodéficience Acquise

β-CoV : Betacoronavirus

Liste des Tableaux

Tableau I : <i>Classification des coronavirus.</i>	17
Tableau II : <i>Pourcentage de symptômes dans la première grande étude de cohorte en Chine</i>	33
Tableau III : <i>Vaccins contre le SRAS-CoV-2 approuvés en Europe et aux États-Unis.</i>	38
Tableau IV : <i>Répartition de la population étudiée selon leurs données démographiques et le site d'étude lors de la visite 1 (juillet à octobre 2020).</i>	54
Tableau V : <i>Facteurs de risque de gravité médicale chez les participants lors de la visite 1.</i>	55
Tableau VI : <i>Facteurs de risque de transmission sociale de la population étudiée lors de la visite 1.</i>	56
Tableau VII : <i>Comparaison de la séroprévalence des anticorps anti SRAS-CoV-2 entre les visites sur les sites de Sotuba et de Donéguébougou.</i>	58
Tableau VIII : <i>Séroprévalence stratifiée par âge des anticorps anti-SRAS-CoV-2 à la visite 1 et à la visite 2 sur les sites de Sotuba et de Donéguébougou.</i>	59
Tableau IX : <i>Prévalence cumulée de l'exposition au SRAS-CoV-2 et taux d'infection sur les sites de Sotuba et Donéguébougou.</i>	60
Tableau X : <i>Evènements indésirables selon le statut sérologique entre la visite 1 et la visite 2 chez les personnes co-enrôlées dans un essai clinique sur le site de Donéguébougou. Signes cliniques potentiellement liés à Covid-19.</i>	61
Tableau XI : <i>Evènements indésirables selon le statut sérologique entre la visite 1 et la visite 2 chez les personnes co-enrôlées dans un essai clinique sur le site de Donéguébougou. Autres signes cliniques.</i>	62
Tableau XII : <i>Evènements indésirables selon le statut sérologique entre la visite 1 et la visite 2 chez les personnes co-enrôlées dans un essai clinique sur le site de Donéguébougou. Autres signes cliniques</i>	63
Tableau XIII : <i>Evènements indésirables selon le statut sérologique entre la visite 1 et la visite 2 chez les personnes co-enrôlées dans un essai clinique sur le site de Donéguébougou. Signes de laboratoire.</i>	64
Tableau XIV : <i>Dynamique des anticorps anti-SRAS-CoV-2 entre la visite 1 et la visite 2.</i>	65

Liste des figures

Figure 1 : <i>Analyse génomique de la propagation de la COVID-19.</i>	8
Figure 2 : <i>Transmission du SARS-CoV-2.</i>	10
Figure 3 : <i>Structure virale des Coronavirus.</i>	20
Figure 4 : <i>Carte montrant les sites d'étude.</i>	41
Figure 5 : <i>Aperçu sur l'étude</i>	41
Figure 6 : <i>Tableau de calcul de la taille de l'échantillon</i>	43
Figure 7 : <i>Diagramme de flux de l'étude</i>	53
Figure 8 : <i>Pyramide des âges de Sotuba et Donéguébougou. Groupe d'âge en années par rapport au pourcentage de la population totale</i>	57
Figure 9 : <i>Réactivité longitudinale de la Spike protéine et de la RBD de l'anticorps contre le SRAS-CoV-2 sur les sites d'étude d'étude : Sotuba et Donéguébougou</i>	66
Figure 10 : <i>Séropositivité de Covid-19 et prévalence du paludisme à Donéguébougou</i>	67

Table des matières

1	INTRODUCTION.....	1
2	OBJECTIFS DE L'ETUDE	3
2.1	OBJECTIF GÉNÉRAL :	3
2.2	OBJECTIFS SPÉCIFIQUES :.....	3
3	REVUE DE LA LITTÉRATURE	4
3.1	CONTEXTE	4
3.2	EPIDÉMIOLOGIE	5
3.3	TRANSMISSION	8
3.4	PRÉVENTION.....	10
3.4.1	<i>Prévention individuelle</i>	<i>11</i>
3.4.2	<i>La prévention collective</i>	<i>14</i>
3.5	VIROLOGIE	15
3.5.1	<i>Classification et taxonomie</i>	<i>15</i>
3.5.2	<i>Origine et évolution</i>	<i>18</i>
3.5.3	<i>Structure virale</i>	<i>19</i>
3.5.4	<i>Variants.....</i>	<i>20</i>
3.6	TESTS ET PROCÉDURES DIAGNOSTIQUES	23
3.6.1	<i>Diagnostic</i>	<i>23</i>
3.6.2	<i>Collecte des échantillons ou prélèvement.....</i>	<i>23</i>
3.6.3	<i>La PCR.....</i>	<i>25</i>
3.6.4	<i>Systèmes de tests autres que le RT-PCR conventionnel.....</i>	<i>25</i>
3.7	PRÉSENTATIONS CLINIQUES	27
3.7.1	<i>Période d'incubation</i>	<i>27</i>
3.7.2	<i>Cas asymptomatiques.....</i>	<i>28</i>
3.7.3	<i>Symptômes.....</i>	<i>28</i>
3.8	SÉVÉRITÉ DE LA COVID-19	33
3.9	COMORBIDITÉS	34
3.10	TRAITEMENT.....	36
3.10.1	<i>Inhibiteurs de la synthèse virale de l'ARN</i>	<i>36</i>
3.10.2	<i>Autres agents antiviraux.....</i>	<i>36</i>
3.10.3	<i>Anticorps</i>	<i>36</i>
3.10.4	<i>Modulateurs immunitaires</i>	<i>36</i>
3.10.5	<i>Divers traitements (avec des mécanismes d'action inconnus ou non prouvés)..</i>	<i>36</i>
3.11	VACCINS ANTI-COVID-19.....	36
4	METHODES	40
4.1	TYPE D'ÉTUDE	40
4.2	CADRE D'ÉTUDE	40
4.3	CALENDRIER DE L'ÉTUDE.....	41
4.4	POPULATION D'ÉTUDE	42
4.4.1	<i>Justification de la sélection des volontaires</i>	<i>42</i>
4.4.2	<i>Plan de recrutement.....</i>	<i>42</i>
4.5	TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	42
4.6	CRITÈRES D'INCLUSION	43

4.7	CRITÈRES DE NON INCLUSION	43
4.8	PROCÉDURES DE L'ÉTUDE.....	44
4.8.1	<i>Dépistage pour l'enquête de séroprévalence de la population</i>	44
4.8.2	<i>Enrôlement dans l'enquête sur la séroprévalence de la population (enquête de base)</i> 44	
4.8.3	<i>Visite de suivi de l'enquête de séroprévalence de la population</i>	45
4.8.4	<i>Retrait du volontaire</i>	45
4.8.5	<i>Remplacement des volontaires</i>	46
4.8.6	<i>Évaluation clinique</i>	46
4.8.7	<i>Diagnostics du SRAS-CoV-2</i>	47
4.8.8	<i>Diagnostic du paludisme</i>	48
4.8.9	<i>Collecte des données</i>	48
4.8.10	<i>Évaluation de la sécurité</i>	49
4.9	DÉFINITION DES TERMES.....	51
4.10	ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES	51
4.11	CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	52
4.12	SYSTEME DE REFERENCEMENT	52
5	RESULTATS	53
5.1	SCHEMA DE L'ETUDE ET POPULATION DE L'ETUDE.....	53
5.2	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE.....	54
5.2.1	<i>Structure d'âge de la population étudiée par rapport la celle de l'ensemble de la population malienne :</i>	57
5.3	SEROPREVALENCE DES ANTICORPS DU SRAS-CoV-2	58
5.4	PRESENTATION CLINIQUE CHEZ LES SERO-CONVERTIS AU SRAS-CoV-2	61
5.5	DYNAMIQUE DES ANTICORPS ANTI-SRAS-CoV-2.....	65
5.6	SEROPOSITIVITE DE COVID-19 ET PREVALENCE DU PALUDISME A DONEGUEBOUGOU 67	
6	DISCUSSION	68
6.1	COMMENTAIRES	68
6.2	LIMITES DE L'ÉTUDE.....	69
	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	70
	CONCLUSION	70
	RECOMMANDATIONS	70
	REFERENCES	71
	FICHE SIGNALITIQUE	XXV
	RESUME.....	XXV
	ABSTRACT	XXVI
	ANNEXES	XXVII
	ANNEXE A : CALENDRIER DES PROCEDURES DE L'ETUDE.....	XXVII
	ANNEXE B : VOLUMES D'ECHANTILLONS SANGUINS RECOMMANDES POUR LES ENFANTS SELON L'AGE	XXVII
	ANNEXE C : TABLEAU DE TOXICITE	XXVIII
	ANNEXE D : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE	XXX

ANNEXE E : FORMULAIRE D'ASSENTIMENT POUR LES MINEURS	XXXIX
SERMENT D'HIPPOCRATE	XLIII

1 INTRODUCTION

Les maladies infectieuses constituent des menaces majeures pour l'existence humaine depuis des siècles et peuvent dévaster des populations entières (1). Au cours des 100 dernières années, la race humaine a été confrontée à plusieurs maladies épidémiques principalement associées à des virus (1). En 2002, une épidémie de Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) a été signalée pour la première fois en Chine, puis s'est propagée rapidement dans le monde entier, entraînant des centaines de décès avec un taux de mortalité de 11% (2). En 2012, le Syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) est apparu pour la première fois en Arabie saoudite et s'est ensuite propagé à d'autres pays, avec un taux de mortalité de 37% (2).

Le 31 décembre 2019, l'Autorité sanitaire chinoise a alerté l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur plusieurs cas de pneumonie d'étiologie inconnue dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei, dans le centre de la Chine (3). Les scientifiques chinois ont rapidement isolé un coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) d'un patient en peu de temps le 7 janvier 2020 et se sont lancés dans le séquençage du génome du SRAS-CoV-2 (4). L'OMS a officiellement nommé la maladie en tant que maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (4).

Comme le SRAS-CoV et le MERSCoV, ce virus SRAS-CoV-2 nouvellement apparu appartient à la lignée B des *Betacoronavirus* (β -CoV). La transmission se fait par les gouttelettes respiratoires de façon directe ou indirecte (5). La présentation clinique de l'infection par le SRAS-CoV-2 peut aller d'une infection asymptomatique à une maladie grave (6). Les taux de mortalité diffèrent selon les pays (6). Les stratégies de prévention de base de la COVID-19 comprennent: l'identification et l'isolement des cas infectieux et la mise en quarantaine des cas suspects et des contacts étroits; les changements dans les comportements individuels, y compris la distanciation physique et social, l'utilisation de masques faciaux et l'hygiène des mains; des mesures de santé publique telles que les restrictions de déplacement, l'interdiction des rassemblements de masse et les couvre-feu localisés ou nationaux lorsque les autres mesures s'avèrent inefficaces pour arrêter la propagation du virus (7). Le 31 décembre 2020, l'OMS a répertorié le vaccin à ARNm Comirnaty COVID-19 pour une utilisation d'urgence, faisant du vaccin Pfizer / BioNTech le premier à recevoir une validation d'urgence de l'OMS depuis le début de l'épidémie (8).

De nombreux pays africains ont été identifiés comme étant très vulnérables à l'impact de la pandémie COVID-19. En outre, on craint que les effets de la pandémie ne perturbent les

programmes de santé existants, tels que l'effort de lutte contre le paludisme, comme on l'a vu lors de la récente épidémie d'Ebola. Il est donc essentiel de comprendre l'épidémiologie locale de la maladie pour optimiser la gestion locale. On ne sait pas si la réponse immunitaire diffère dans la population locale, qui peut avoir un profil de comorbidité différent, y compris des taux élevés de vaccination par le bacille Calmette-Guerin (BCG) et une infection palustre récurrente. Il est donc crucial de décrire les effets locaux de la COVID-19 pour orienter efficacement l'effort de lutte. Cette étude est à l'interface de la santé publique et de la recherche sur la pandémie, et a été menée en collaboration avec le Ministère de la Santé et des Affaires Sociales du Mali. La surveillance renforcée dans le cadre de cette étude peut contribuer à la réponse de la santé publique, et l'identification active des cas peut également aider à identifier et à trier les individus et les ménages pour des études locales d'observation ou d'intervention. Cette étude s'aligne sur la feuille de route de l'OMS Coronavirus-2019 "actions immédiates de recherche" (9).

2 OBJECTIFS DE L'ETUDE

2.1 Objectif général :

Déterminer la séroprévalence du SRAS-Cov-2 dans une zone péri-urbaine et rurale.

2.2 Objectifs spécifiques :

1. Déterminer la séroprévalence de la COVID-19 par sexe et par tranche d'âge à Sotuba et à Donéguébougou au cours de l'étude de base.
2. Déterminer la séroprévalence de la COVID-19 par sexe et par tranche d'âge à Sotuba et à Donéguébougou au cours des études de suivi.
3. Comparer la variation de la séroprévalence de la COVID-19 par sexe et par tranche d'âge à Sotuba et à Donéguébougou au cours des visites (de base et de suivi).
4. Décrire l'association entre la COVID-19 et le paludisme à Doneguébougou.

3 REVUE DE LA LITTERATURE

3.1 Contexte

Selon l'OMS, il n'existe aucune donnée provenant d'essais cliniques randomisés pour préconiser un traitement anti-SRAS-CoV-2 spécifique pour les patients suspectés ou diagnostiqués avec le SRAS-CoV-2 (10). Au cours des derniers mois, des médicaments de diverses classes telles que des analogues nucléosidiques, des inhibiteurs de protéase et des agents ciblés sur l'hôte ont été testés pour découvrir un agent antiviral autorisé contre l'infection par le SRAS-CoV-2 (10).

Le premier cas de COVID-19 sur le continent africain a été signalé le 14 février 2020. A la date du 13 mai 2020, des cas avaient été signalés dans les 54 pays (11). La plupart des pays africains ont réagi vite, en imposant des quarantaines, des confinements et des fermetures de leurs frontières (11). En outre, comme dans d'autres régions, la pandémie de COVID-19 en Afrique ne présente pas qu'un seul et même visage (11). Elle affecte les pays africains de différentes façons, selon leurs forces et leurs faiblesses (11). Certains pays ont néanmoins tiré un grand nombre de leçons pertinentes des précédentes épidémies de VIH/SIDA et d'Ebola en ce qui concerne la participation des populations, la communication des risques et l'adaptation de méthodes locales et innovantes en vue de mettre au point des approches africaines de suivi de la propagation de la maladie (11). Tandis que les effets immédiats de la pandémie dans le domaine de la santé continuent d'évoluer, les conséquences indirectes dans d'autres domaines sont déjà lourdes (11). Ce sont l'insécurité alimentaire, le manque de fournitures médicales, la perte des revenus et des moyens de subsistance, les difficultés à appliquer les mesures sanitaires et de distanciation physique, une crise de la dette qui menace, ainsi que les risques qui en découlent sur les plans politique et de la sécurité (11). Quelque 600 millions d'Africains (43,6 %) vivent dans des zones urbaines, dont 56 % dans des bidonvilles (11). Nombreux sont les ménages urbains africains qui vivent dans une seule pièce, n'ont pas d'eau potable ou habitent dans des quartiers surpeuplés. Seuls 34 % des Africains ont accès à des installations pour le lavage des mains (11).

En fin février, le premier cas de Covid-19 en Afrique de l'Ouest a été enregistré au Nigéria. En un mois, le virus s'est propagé à l'ensemble des 17 pays de la région. Le nombre de cas confirmés dépend du nombre de tests effectivement réalisés par les pays (12). Au Mali, au cours de la 13^{ème} semaine 2020 (24 Mars 2020), deux (2) cas suspects non suivis de décès de Covid19 ont été notifiés par la région de Koulikoro, district sanitaire de Kalanban-Coro (1 cas) et la région de Kayes, district sanitaire de Kayes (1 cas) (13).

Le diagnostic précoce en laboratoire d'une infection par le SRAS-CoV-2 peut faciliter la prise en charge clinique et le contrôle des flambées. Les tests diagnostiques peuvent impliquer la détection du virus lui-même (ARN viral ou antigène) ou la détection de la réponse immunitaire humaine à l'infection (anticorps ou autres biomarqueurs) (6). Le diagnostic repose sur des caractéristiques cliniques, de laboratoire et radiologiques. Comme les symptômes et les résultats radiologiques de la COVID-19 ne sont pas spécifiques (7), la confirmation standard des infections aiguës par le SRAS-CoV-2 est basée sur la détection de séquences virales uniques par des tests d'amplification d'acide nucléique (TAAN), tels que la réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse en temps réel (rRT-PCR). Les cibles des tests comprennent des régions sur les gènes E, RdRP, N et S (6). Les anticorps peuvent être détectés aux stades intermédiaires et ultérieurs de la maladie (7).

3.2 Épidémiologie

En décembre 2019, plusieurs patients de Wuhan, République populaire de Chine, ont développé une pneumonie et une défaillance respiratoire rappelant l'épidémie de SRAS de 2003 (14 ;15). Au début de janvier 2020, un nouveau *bêtaconavirus*, nommé plus tard Sars-Cov-2, a été isolé des échantillons de fluide de lavage bronchoalvéolaire (16). Le virus s'est étendu d'abord au sein de la Chine (17) puis dans plusieurs pays d'Asie avant d'atteindre l'Iran et l'Italie où il a provoqué des épidémies majeures. Au cours des 11 premières semaines de la pandémie, près des deux tiers des premiers cas dans les pays touchés se trouvaient chez les personnes qui ont récemment rendu visite à seulement trois pays touchés (Chine, Iran ou Italie), montrant comment les voyages internationaux de quelques pays avec une transmission substantielle du SARS-COV-2 pourraient avoir des éclosions ensemencées dans le monde (17).

Malgré quelques succès précoces de confinement, SARS-COV-2 a finalement pris main en Europe et Amérique du Nord au cours des deux premiers mois de 2020 : En Italie, vers la fin du mois de janvier, à Washington State au début de février, suivie de New York City ce mois plus tard (18, 19, 20). Au Brésil, il a été constaté qu'il y avait eu plus de 100 introductions internationales de virus, 76% des souches brésiliennes entrant dans trois clades introduits de l'Europe entre 22 février et 11 mars 2020 (21). Entre cela et le moment de cette écriture (13 janvier 2021), SARS-COV-2 s'est étendu à tous les coins du monde. Près de 100 millions de personnes ont été diagnostiquées avec une infection SRAS-COV-2 et deux millions de personnes sont mortes de la Covid-19, la maladie causée par SRAS-COV-2. Tous les cas, en particulier si asymptomatique, n'ont pas été diagnostiqués, de ce fait le nombre réel d'infections et de décès est probablement beaucoup plus élevé (7).

A l'automne 2020, plusieurs nouvelles variantes SARS-CoV-2 ont émergé qui ont une transmission substantielle plus accrue (7).

La durée moyenne d'incubation de l'infection SARS-COV-2 est d'environ 5 jours (22, 23, 24). L'intervalle de série - défini comme la durée de temps entre un premier cas-patient ayant une apparition de symptôme et un second cas-patient ayant une apparence de symptôme - a été estimé entre 5 et 7,5 jours (25). SARS-CoV-2 est très contagieux, avec un taux de reproduction de base estimé R_0 d'environ 2,5-3,0 (26, 27, 28). SARS-COV-2 est facilement transmissible à la fois par des individus symptomatiques et asymptomatiques, Cette transmission se reproduit dans des environnements fermés et densément habités, et est amplifiée par des événements dits « superspreader ».

Les **cinq règles d'or** pour minimiser le risque d'infection à SARS-COV-2 (7) :

1. Porter des masques faciaux dans des espaces publics.
2. Garder une distance d'au moins 2 (deux !) mètres des autres personnes.
3. Éviter les endroits bondés (de plus de 5 à 10 personnes).
4. Éviter en particulier les espaces bondés et fermés (pire encore : des endroits clos clôturés climatisés où l'air se déplace).
5. Éviter en toutes circonstances les lieux bondés, fermés et bruyants où les gens doivent crier pour communiquer. Ce sont les lieux préférés du SRAS-CoV-2.

Comme avec les épidémies antérieures du SARS et des MERS (29, 30), la propagation de SARS-COV-2 est caractérisée par la survenue d'événements dites « superspreader », où une source d'infection est responsable d'un grand nombre d'infections secondaires (31).

Les points de transmission du SARS-COV-2 (7)

Les lieux suivants étaient, sont ou peuvent constituer des catalyseurs des épidémies SARS-COV-2 (7) :

- Hôpitaux et autres centres de soins de santé
- Installations de soins de longue durée
- Maisons (y compris une vie sociale intense avec des amis et collègues)
- Installations de loisirs (par exemple, bars, clubs de restaurants, chorales, discothèques, etc.)

- lieux de travail
- écoles
- universités
- réunions de famille (par exemple, anniversaires, mariages, funérailles)
- Rassemblements de masse et familial
- Evènements de sport
- Rassemblements religieux
- Espaces fermés et densément peuplés
- Prisons
- Refuges pour sans-abri
- Navires de croisière, transporteurs aéronautiques et navires militaires (espaces fermés)

Aspects spéciaux de la pandémie (7)

La pandémie de Covid-19 et la réponse internationale à celle-ci ont mis en évidence plusieurs aspects spécifiques, notamment des succès et des échecs. Les enseignements tirés de différents pays devraient être utilisés pour informer la préparation et la gestion des pandémies futures (par coronavirus, virus de la grippe ou par des agents pathogènes encore inconnus) (7).

Épidémiologie génomique du nouveau coronavirus - Sous-échantillonnage mondial :

Visualisation de 4339 des 4339 génomes échantillonnés entre Décembre 2019 et Août 2020.

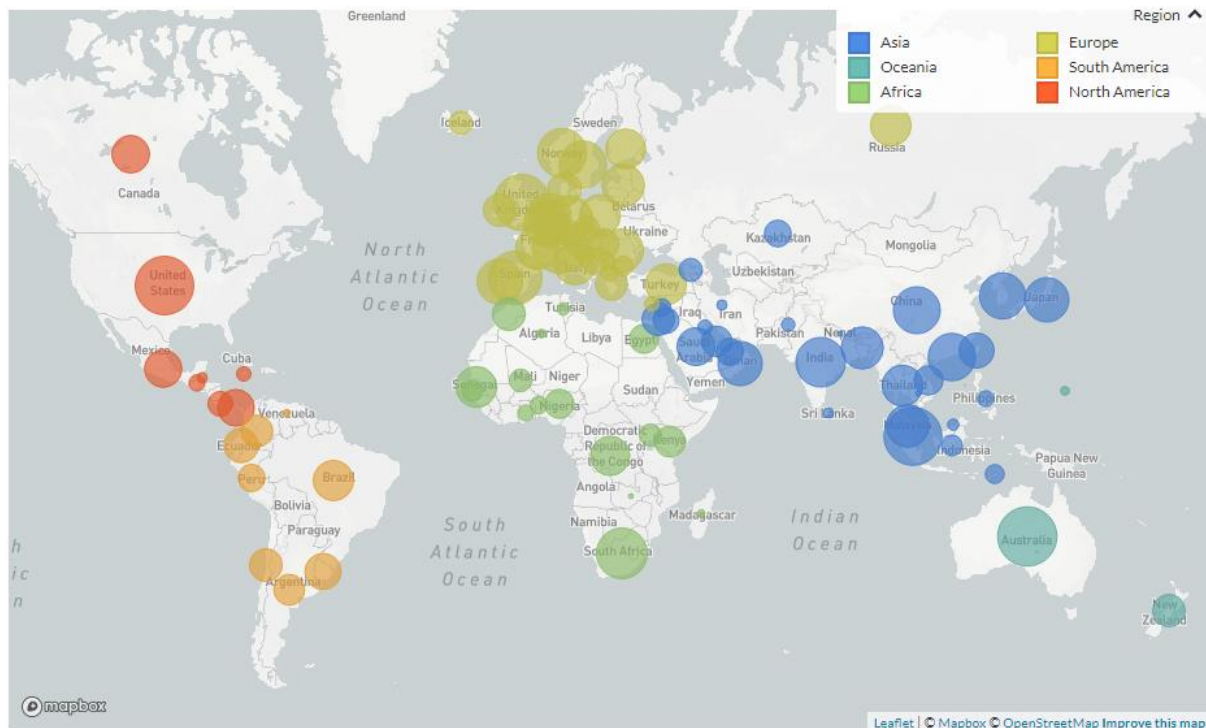


Figure 1 : Analyse génomique de la propagation de la COVID-19. Rapport de situation Août 2020. Author: James Hadfield, Cassia Wagner, Eli Harkins, Trevor Bedford, Richard Neher, Emma Hodcroft

3.3 Transmission

SARS-COV-2 est présente aux concentrations les plus élevées dans les voies respiratoires au début de la maladie, puis augmente dans les voies respiratoires inférieures (32, 33, 34, 35). Le virus a également été trouvé, bien que peu de niveaux, dans le rein, le foie, le cœur, le cerveau et le sang (36). En dehors du corps humain, le virus est plus stable à basse température et à faible humidité, alors que des températures plus chaudes et une humidité plus élevée raccourcissent la demi-vie (37). Il a également été démontré qu'il était détectable comme un aérosol (dans l'air) pendant trois heures maximums, jusqu'à 24 heures sur du carton et jusqu'à deux à trois jours sur du plastique et de l'acier inoxydable (38). Comme prévu, l'ARN viral était plus susceptible d'être trouvé dans les zones immédiatement occupées par des patients de Covid-19 que dans les autres zones hospitalières (39). Une autre étude a documenté la contamination des toilettes (bol de toilette, lavabo et poignée de porte) et ventilateurs de sortie d'air (40). Cela correspond à l'expérience de MERS où de nombreuses surfaces

environnementales des salles des patients, y compris des points fréquemment touchés par des patients ou des travailleurs de la santé, ont été contaminés par MERS-COV (41).

La transmission de personne-à-personne de SRAS-CoV-2 a été établie dans quelques semaines suivant l'identification des premiers cas (42, 43). Peu de temps après, il a été suggéré que des personnes asymptomatiques représentent probablement une proportion substantielle de toutes les transmissions SARS-CoV-2 (44, 45). La charge virale peut être élevée 2-3 jours avant l'apparition des symptômes et près de la moitié de toutes les infections secondaires sont censées être causées par des patients pré symptomatiques (46). Un facteur clé de la transmissibilité de SRAS-CoV-2 est le niveau élevé de perte virale dans les voies respiratoires supérieures (35), même parmi les patients paucisymptomatiques. La perte virale pharyngée est très élevée au cours de la première semaine des symptômes, avec un pic à $> 7 \times 10^8$ copies d'ARN par écouvillon de gorge le jour 4. Le virus infectieux était facilement isolé des échantillons dérivés de la gorge ou du poumon. Ce qui le distingue du SARS-COV, où la réplication s'est produite principalement dans les voies respiratoires inférieures (47) ; SARS-COV et MERS-COV infectent des cellules épithéliales intrapulmonaires plus que des cellules des voies respiratoires supérieures (48, 49). La perte d'ARN virale provenant des expectorations semble durer plus longtemps que la fin des symptômes et la séroconversion n'est pas toujours suivie d'une baisse rapide de la charge virale (35). Cela contraste avec la grippe où les personnes atteintes de la forme asymptomatique ont généralement des charges virales quantitatives inférieures dans des sécrétions des voies respiratoires supérieures que des voies respiratoires inférieures et une durée plus courte de la perte virale que les personnes avec de symptômes (50).

Une revue a résumé la preuve de la transmission humaine de SRAS-COV-2 (51) :

1. La transmission respiratoire est le mode de transmission dominant.
2. La transmission verticale se produit rarement ; La transmission transplacentaire a été documentée.
3. Le contact direct et la transmission par fomite sont présumés mais ne sont probablement qu'un mode de transmission inhabituel.
4. Bien que le virus vivant ait été isolé de la salive et de selle et que l'ARN viral ait été isolé de sperme et de dons de sang, il n'y a pas de cas signalé de transmission SARS-COV-2 via les voies oraux-fécales, sexuelles ou sanguines. A ce jour, il y a 1 groupe de transmission fécale-respiratoire possible.

5. Les chats et les furets peuvent être infectés et transmettre l'un à l'autre, mais il n'y a pas de cas rapporté à ce jour de transmission à l'homme ; les visons transmettent les uns aux autres et aux humains.

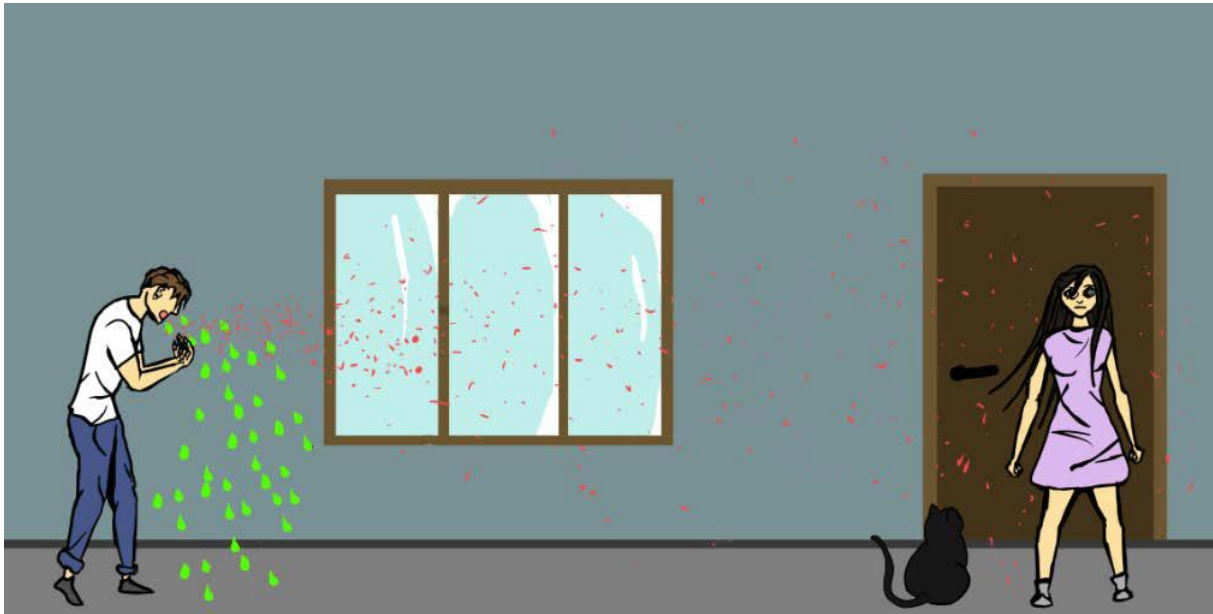


Figure 2 : Transmission du SARS-CoV-2. 1) Après avoir toussé, éternué, crié et même parlé - en particulier à voix haute -, de grosses gouttelettes (vertes) tombent sur le sol autour du jeune homme. 2) En outre, certaines gouttelettes, suffisamment petites et légères (rouges), sont transportées par les courants d'air sur de plus longues distances (OMS 20200709). La seconde transmission - par aérosol - est désormais reconnue comme une voie de transmission possiblement pertinente dans le cas du SARSCoV-2. Adapté de Morawska 2020. Travail artistique : Félix Prudhomme - IYENSS. *Source* : COVID-Reference.

L'événement de transmission (7)

La transmission d'un virus d'une personne à une autre dépend de quatre variables :

1. La nature du virus ;
2. la nature de l'émetteur ;
3. la nature du transmitt (la personne qui sera infectée) ;
4. Le lieu de la transmission.

3.4 Prévention

Des mesures préventives efficaces pour les infections respiratoires existent et ont été des pratiques standard depuis de nombreuses années. Cependant, les incertitudes quant au rôle et à l'importance de différentes voies de transmission dans la propagation de SRAS-COV-2

compliquent la sélection de la combinaison de mesures de santé personnelle et publique efficaces à mettre en œuvre et des messages de prévention à communiquer au public (7).

Les **stratégies préventives de base de la Covid-19** comprennent : l'identification et l'isolement des cas infectieux et de la quarantaine pour des cas suspects et des contacts; changements dans les comportements individuels, y compris la distanciation physique et sociale, l'utilisation de masques faciaux et l'hygiène des mains; Des mesures de santé publique telles que des restrictions de voyage, des interdictions sur les rassemblements de masse et des confinements localisés ou nationaux lorsque les autres mesures se révèlent inefficaces dans l'arrêt de la propagation du virus. Des mesures de prévention spécifiques peuvent être des recommandations simples laissées à la décision de l'individu ou de mesures obligatoires à mettre en œuvre sous contrôle des autorités de santé publique. Des mesures préventives peuvent donc être appliquées au niveau personnel, communautaire ou sociétal (7).

3.4.1 Prévention individuelle

3.4.1.1 Une bonne hygiène respiratoire / étiquette toux

Une bonne hygiène respiratoire fait référence aux mesures visant à contenir les sécrétions respiratoires et à réduire leur propagation dans l'environnement ou à d'autres personnes (52). Traditionnellement, ils comprennent :

- Couvrir votre bouche et votre nez avec un tissu ou avec votre coude en toussant ou éternuant ; et disposition sûre du tissu une fois utilisée (52).
- Utilisation d'un masque facial chirurgical ou tissulaire (52).
- Effectuez souvent une hygiène des mains et toujours après le contact avec des objets / matériaux potentiellement contaminés (52).

Une bonne hygiène respiratoire et une étiquette de la toux sont généralement recommandées aux personnes ayant des signes et des symptômes d'une infection respiratoire. Toutefois, compte tenu du risque établi d'infection par des personnes asymptomatiques, les autorités de santé publique du monde entier ont recommandé ces mesures pour tout le monde dans les lieux publics (52).

3.4.1.2 Les masques faciaux

Les masques faciaux peuvent empêcher la transmission des virus respiratoires de deux manières :

1. Lorsqu'ils sont portés par des personnes en bonne santé, ils les protègent de l'infection en réduisant l'exposition de la bouche et du nez aux particules virales présentes dans l'air ou sur des mains contaminées ;

2. Lorsqu'ils sont portés par une personne infectée, ils effectuent un contrôle de source, en réduisant la quantité de virus dispersée dans l'environnement lors de la toux, l'éternuement ou en parlant (7).

Différents types de masques effectuent ces tâches différemment, ce qui dicte également les situations dans lesquelles elles doivent être utilisées. Les masques les plus actuellement utilisés comprennent :

- **Les masques N95 (ou FFP2)**, conçus pour bloquer 95% des très petites particules.

Ils réduisent l'exposition du porteur à des particules, y compris des aérosols et de grandes gouttelettes. Ils réduisent également l'exposition du patient ou d'autres passants aux particules émises par le porteur (à moins qu'elles ne soient équipées d'une valve à sens unique pour faciliter la respiration).

- **Les masques chirurgicaux** ne filtrent efficacement que les grandes particules. Etant lâchement équipé, ils ne réduiront que légèrement l'exposition du porteur aux gouttelettes et aux aérosols. Cependant, ils limitent considérablement l'émission de salive ou de gouttelettes par le porteur, réduisant ainsi le risque d'infecter d'autres personnes.

- **Les masques en tissu** arrêteront les gouttelettes libérées lorsque le porteur parle, étternue ou tousse. Comme recommandé par l'OMS, ils doivent inclure des multi-couches de tissu. Lorsque des masques chirurgicaux ou N95 ne sont pas disponibles, les masques en tissu peuvent toujours réduire le risque de transmission SRAS-COV-2 dans des lieux publics (7).

3.4.1.3 Hygiène des mains

Le lavage des mains pendant 30 secondes avec du savon ordinaire est toujours recommandé lorsqu'il y a un contact avec un élément potentiellement infecté et régulièrement dans la mesure du possible (ex. Lors du retour à la maison). Si l'eau et le savon ne sont pas disponibles (ex. Dans les lieux publics), l'utilisation de solutions hydroalcooliques ou de gel est recommandée. Il a été démontré que ces solutions inactivent efficacement le virus SRAS-CoV-2 en 30 secondes (53) et peuvent être fabriqués à la maison à l'aide d'une formulation recommandée par l'OMS. L'hygiène des mains a l'avantage supplémentaire de prévenir les infections de nombreux autres agents pathogènes respiratoires (7).

3.4.1.4 Distances physiques / sociales et éviter les conditions encombrées

La distanciation physique signifie garder une distance de sécurité des autres. Le terme est souvent confondu avec la "distanciation sociale" plus courante, généralement imposée pendant les confinements, cela signifie réduire autant que possible les contacts sociaux en restant à la maison et à rester loin des autres pour empêcher la propagation de la Covid-19. La distanciation sociale a été démontrée contribuer sans équivoque à réduire la propagation du SRAS-COV-2. A Wuhan et Shanghai, les contacts quotidiens ont été réduits de 7 à 8 fois au cours de la période de distanciation sociale, avec la plupart des interactions limitées au ménage (54, 55). La distanciation sociale peut être un choix individuel, mais elle est généralement imposée par les autorités sanitaires lors des "confinements" ou « ordre restez à la maison » localisés ou généralisés. Avec la fin des confinements et le redémarrage des activités économiques et sociales, la distanciation physique dans les lieux publics devrait devenir un aspect comportemental important de la vie quotidienne et une mesure essentielle pour réduire la propagation du SRAS-COV-2. Garder une distance de sécurité des autres semble être une recommandation simple, mais définissant ce qui peut être considéré comme une "distance de sécurité" est en fait assez complexe. Dans une méta-analyse publiée (56), les auteurs ont estimé que le risque d'être infecté par la SRAS-COV-2 est réduit à 13% pour ceux qui se tenant à 1 mètre (m) et encore diminue à seulement 3% au-delà de cette distance. Sur la base de ces éléments de preuve, l'OMS et la ECDC recommandent une distance interpersonnelle minimale de 1 m, bien que d'autres agences et pays suggèrent 1,5 m (Australie, Italie, Allemagne), 1,8 m (États-Unis CDC), voire de 2 m (Canada, Chine, Royaume-Uni). Dans des conditions surpeuplées, y compris les transports en commun (par exemple, les trains, les bus, les métros), une distanciation physique est souvent impossible et l'utilisation d'un masque de protection est généralement obligatoire (7).

3.4.1.5 Hygiène du ménage

Plusieurs études suggèrent la possibilité d'une transmission par aérosol et fomite de SARS-CoV-2, car le virus peut rester viable et infectieux dans les aérosols pendant des heures et sur des surfaces jusqu'à plusieurs jours (57, 58). Bien que la transmission de SARS-CoV-2 des surfaces contaminées n'a pas été clairement documentée, la traditionnelle bonne hygiène de la maison, comme le nettoyage des sols et des meubles, de garder une bonne ventilation et de la désinfection générale des objets fréquemment utilisés (Ex. Poignées de porte et de fenêtre, de la cuisine et des zones de préparation des aliments Les zones, les surfaces de salle de bain, les toilettes et les robinets, les appareils à écran tactile, les claviers d'ordinateur et les surfaces de

travail) sont recommandés pour prévenir la transmission, en particulier lorsque des cas de Covid-19 confirmés ou présumés sont présents (59). SARS-COV-2 est sensible aux rayons ultraviolets et à la chaleur (60). Une chaleur soutenue à 56 ° C pendant 30 minutes, 75% d'alcool, des désinfectants contenant du chlore, des désinfectants de peroxyde d'hydrogène et du chloroforme peuvent efficacement inactiver le virus. Les détergents courants et l'hypochlorite de sodium (eau de Javel) peuvent également être utilisés efficacement (61). Pour éviter l'empoisonnement, les désinfectants doivent toujours être utilisés aux concentrations recommandées, porter une EPI appropriée et ne doivent jamais être mélangés (7).

3.4.2 La prévention collective

3.4.2.1 Test généralisé, quarantaine et traçage intensif de contact

En effet, l'identification et le test de cas suspects, l'isolement et le soin pour les personnes confirmées, et le traçage, les tests et la quarantaine de contacts rapprochés sont des activités essentielles pour tenter de casser la chaîne de transmission dans toute épidémie (7).

L'**isolement** (séparation des personnes malades ou infectées des autres) et la **quarantaine** (la restriction des activités ou la séparation des personnes qui ne sont pas malades, mais qui peuvent être exposées à un agent ou une maladie infectieuse) sont des mesures essentielles pour réduire la propagation de Covid-19. A moins qu'un patient ne soit hospitalisé, la quarantaine et l'isolement sont généralement faits à la maison ou dans des installations dédiées telles que des hôtels, des dortoirs ou des installations d'isolation de groupe (62). Fondamentalement, vous devez rester à la maison ou dans l'établissement et éviter les contacts non essentiels avec d'autres, y compris les membres du ménage, pour une période déterminée pour éviter de diffuser l'infection. Une mise à jour des critères de l'OMS pour libérer des patients Covid-19 de l'isolement a été publiée en juin (63). Sur la base de données montrant la rareté de la présence de virus vital après 9 jours à partir de l'apparition des symptômes (64), la nouvelle recommandation est de limiter la période d'isolement à :

- 10 jours après l'apparition des symptômes, plus au moins 3 jours supplémentaires sans symptômes pour patients symptomatiques.
- 10 jours après un test positif pour SARS-COV-2 pour les cas asymptomatiques.

La période de quarantaine recommandée pour les contacts et pour les voyageurs n'a pas changé et reste fixée à 14 jours, bien que certains pays l'aient réduit à 10 jours (par exemple la Suisse) (7).

Le **traçage des contacts** peut être efficace pour réduire le risque de propagation du virus (65), mais il s'agit d'un exercice complexe et intensif de ressources (7).

3.4.2.2 Interdiction des rassemblements de masse

Reconnaissant leur rôle potentiel dans la production de grappes explosives d'infections SARSCOV-2 (66, 67) La plupart des pays ont mis en œuvre des interdictions nationales de rassemblements de masse tels que des événements sportifs et culturels, des concerts, des célébrations religieuses, des rassemblements et des démonstrations politiques, etc (7). Le nombre de personnes maximum pouvant se rassembler à 50.

3.4.2.3 Confinement localisé et national

Les confinements (ou « ordres de rester à la maison ») sont des restrictions des mouvements de la population entière, ordonnée par une autorité gouvernementale de supprimer ou d'atténuer une épidémie ou une pandémie. En fait, des tests généralisés, de l'isolement et de la quarantaine, combinés à des changements de comportement de la population (distanciation physique, utilisation des masques, hygiène des mains) - qui ont un impact social et économique moins perturbateur - ont été démontrés pour contenir avec succès la COVID-19 si appliqués largement et systématiquement (68).

3.4.2.4 Interdiction de voyage / fermetures des frontières

Il a longtemps été reconnu que les voyages terrestres, mer et aériens peuvent être des voies efficaces et rapides pour la propagation internationale d'un virus pandémique (69, 70). Les conditions de restriction des mouvements de personnes et de biens entre pays en cas d'urgence de la santé publique sont donc décrites dans le Règlement sur la santé international de l'OMS adopté par tous les Etats membres de l'OMS en 2005 (71).

3.5 Virologie

3.5.1 Classification et taxonomie

Selon la taxonomie actuelle, les coronavirus (CoV) sont classés comme membres de l'Ordre *Nidovirales*. La famille *Coronaviridae* est divisée en deux sous-familles : *Coronavirinae* et *Torovirinae*. A l'origine, *Coronavirinae* comprenait trois genres : groupe 1, 2 et 3, dérivé de séquençage d'ARN et de relations sérologiques des membres (72). La classification a récemment été restructurée en regroupant les CoV en fonction de la liaison génétique et phylogénétique. Ils sont maintenant divisés en quatre genres : *Alpha-*, *Bêta*, *Gammacoronavirus* (correspondant aux virus précédemment dans les groupes 1, 2 et 3 respectivement), et le *Deltacoronavirus* plus récemment formé (73).

La majorité des *alpha-* et *bétacoronavirus* ont des hôtes de mammifères tandis que les *gamma* et les *deltacoronavirus* sont d'origine aviaire, à l'exception des virus marins de mammifère et de porc. Le genre *BetaCoronavirus* est divisé en quatre sous-genres: *Embecovirus*, *Sarbecovirus*, *Merbecovirus* et *Norbecovirus*. Les membres de la famille *Coronaviridae* infectent plusieurs espèces, notamment des humains, d'autres mammifères et des oiseaux, produisant un large éventail de maladies. Les CoV humain, 229e et NL63 sont classés dans le genre *alphacoronavirus* et le reste des *bétacoronavirus*. HKU1 et OC43 font partie du sous-genre *embecovirus*, SARS-COV et SARS-COV-2 font partie du genre *Sarbecovirus*, et MERS-COV fait partie du genre *Merbecovirus* (73). De nombreuses espèces *alpha-* and *bétacoronavirus* ont été trouvées chez les chauves-souris formant le plus grand ordre affecté chez les mammifères. Pour cette raison, ils ont été impliqués comme réservoirs d'incubation, d'évolution et de transmission inter-espèces (73).

Tableau I : Classification des coronavirus. Le texte bleu met en évidence les infections respiratoires courantes qui circulent chez l'homme. Le texte orange met en évidence les virus zoonotiques présentant une pathogénicité variable chez l'homme (CSG ICTV 2020). Source : COVID-Reference

ORDER	FAMILY	SUBFAMILY	GENUS	SPECIES	VIRUS
NIDOVIRALES	CORONAVIRIDAE	CORONAVIRINAE	ALPHA- ALPHA- (GROUP 1)	Bat CoV CDPHE15	Bat CoV CDPHE15
				Bat CoV HKU10	Bat CoV HKU10
				Human CoV 229E	HCoV 229E
				Lucheng Rn rat CoV	Lucheng Rn rat CoV
				Mink CoV 1	Mink CoV 1
				Miniopterus bat CoV 1	Miniopterus bat CoV 1A
				Miniopterus bat CoV HKU8	Miniopterus-bat CoV HKU8
				Porcine-epidemic diarrhea virus	Porcine epidemic diarrhoea Virus
				Scotophilus bat CoV 512	Scotophilus bat CoV
				Rhinolophus bat CoV HKU2	Rhinolophus bat CoV HKU2
				Human CoV NL63	HCoV NL63
				Alphacoronavirus 1	Transmissible gastroenteritis Virus
			BETA- BETA- (GROUP 2)	Embecovirus	
				Betacoronavirus 1	Bovine CoV Mebus
				China Rattus CoV HKU24	China Rattus CoV HKU24
				HCoV HKU1	HCoV HKU1-A
				Murine CoV	Mouse hepatitis virus A59
				Myodes CoV 2JL14	Myodes CoV 2JL14
				HCoV-OC45	HCoV-OC45
				Sarbecovirus	
				SARS-related CoV	SARS- CoV
					SARSr-CoV PC4-227

			GAMMA- (GROUP 3)	SARSr-CoV RaTG13	SARSr-CoV RaTG13
				SARS-CoV-2	SARS-CoV-2
				Merbecovirus	
				<i>Hedgehog CoV 1</i>	Hedgehog CoV 1
				<i>Tylonycteris bat CoV HKU4</i>	Tylonycteris bat CoV HKU4-1
				<i>Pipistrellus bat CoV HKU5</i>	Pipistrellus bat CoV HKU5
				MERS-related CoV	MERS
				Norbecovirus	
				<i>Eidolon bat CoV C704</i>	Eidolon bat CoV C704
				<i>Rousettus bat CoV GCCDC1</i>	Rousettus bat CoV GCCDC1
			<i>Rousettus bat CoV HKU9</i>	Rousettus bat CoV HKU9-1	
			GAMMA- (GROUP 3)	<i>Avian CoV</i>	Infectious bronchitis virus
				<i>Avian CoV 9203</i>	Avian CoV 9203
				<i>Duck CoV 2714</i>	Duck CoV 2714
				<i>Goose CoV CB17</i>	Goose CoV CB17
				<i>Beluga whale CoV SW1</i>	Beluga whale CoV SW1
			DELTA- (GROUP 4)	<i>Munia CoV HKU19</i>	Munia CoV HKU13
				<i>CoV HKU15</i>	CoV HKU15
				<i>Bulbul CoV HKU11</i>	Bulbul CoV HKU11

3.5.2 Origine et évolution

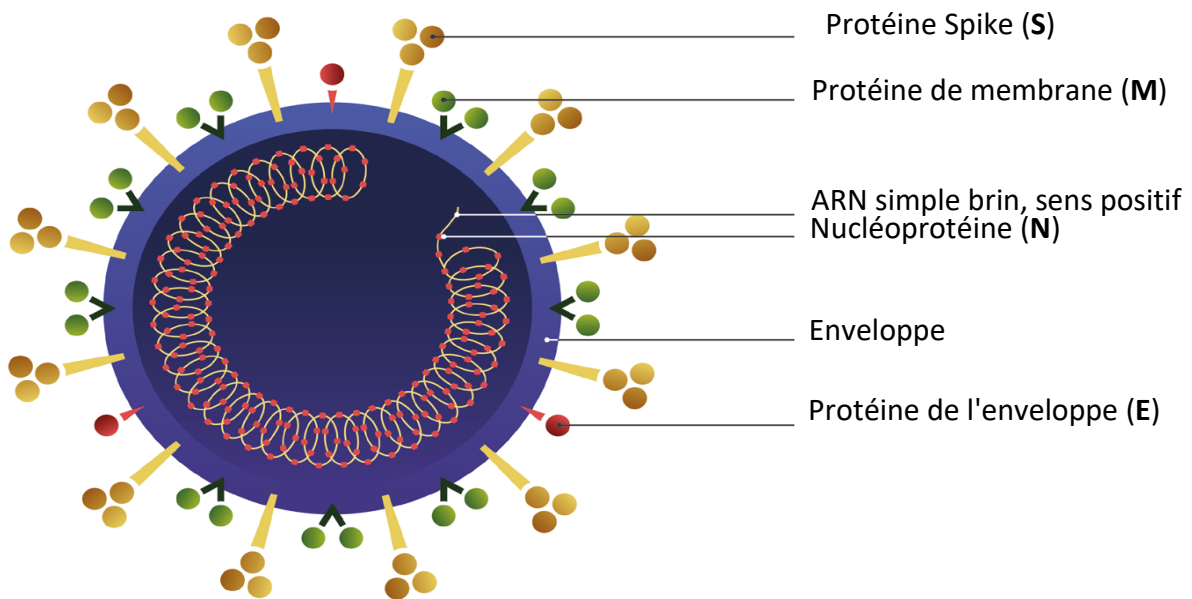
Il y a eu une discussion considérable concernant l'origine du SRAS-COV-2. Il existe actuellement de nombreux articles dans des revues scientifiques, des serveurs de pré-publication, ainsi que des théories du complot sur les médias sociaux et populaires. Les théories les plus controversées centrent autour d'un virus d'ingénierie de laboratoire ou d'armes biologiques (7).

Plusieurs rapports précoces de Covid-19 sont liés au marché des fruits de mer et grosserie de Huanan à Wuhan, en Chine, où les animaux sauvages ont été vendus suggérant une source d'animaux et une

origine zoonotique de l'épidémie (74). La génomique comparative et l'analyse phylogénétique donnent un aperçu de l'origine et de l'évolution de SARS-COV-2 en identifiant le parent au COV le plus proche et par extension, des hôtes potentiels réservoirs (75). Alors que plusieurs publications ont étudié la relation génétique entre SARS-COV-2 avec SARS-COV (79%), MERS-COV (50%) et d'autres COV, il s'agit d'un CoV de chauve-souris précédemment isolée, BAT-COV-RATG13 (RATG13), qui est identifié comme le parent le plus proche. Des données déduisent que SARS-COV-2 est probablement un virus recombinant originaire de chauves-souris avec des pangolins servant d'hôte intermédiaire et une éventuelle transmission humaine (74, 76). Les preuves scientifiques soutiennent l'évolution naturelle du SRAS-COV-2 provenant par moyens zoonotiques avec l'hypothèse d'un virus manipulé de laboratoire hautement improbable. Actuellement, il n'y a pas de COV d'animal qui possède une homologie suffisante pour servir de progéniteur direct de SARS-COV-2. Compte tenu de la diversité massive des COV chez les chauves-souris et d'autres espèces, sans tester un grand réservoir d'animaux pour les virus, il reste difficile d'identifier le véritable progéniteur (7).

3.5.3 Structure virale

Les virions CoV sont sphériques en morphologie mesurant en moyenne 80-120nm de diamètre et présentent un degré modéré de pléomorphisme. Ils sont enveloppés dans une bicouche lipidique et comprennent un sens positif, un ARN unique brin. Le COV est composé de quatre principales protéines structurales : Spike (S), membrane (M) et enveloppe (E) formant l'enveloppe virale, avec la protéine nucléocapside (N) cloîtrée à l'intérieur. Etant donné que SAR-Cov-2 appartient à la famille du COV, il conserve ces éléments structurels importants (7).



S - en forme de massue, groupés par 3, émergeant de la membrane.
M - groupés par 2 (molécules dimères), intégrés dans l'enveloppe virale.
N - contient et stabilise le génome viral, symétriquement hélicoïdal, lié le long de l'ARN viral dans une apparence de perles sur ficelle.
E - la plus petite poly protéine structurale, présente en quantité limitée dans la membrane du virion.

Figure 3 : Structure virale des Coronavirus. *Source: COVID-Reference*

3.5.4 Variants

Au cours des derniers mois, plusieurs nouvelles variantes de SARS-COV-2 ont été décrites et qui sont plus transmissibles, pouvant s'échapper à la fois à l'immunité naturelle et à celle induite par la vaccination et pourrait avoir une incidence sur la morbidité et la mortalité de Covid-19 (7).

Il est à noter, bien que ces variantes aient évolué de manière indépendante dans différents endroits du monde, elles partagent des mutations clés impliquées dans la liaison des récepteurs (7).

L'évolution convergente suggère que sous la pression d'un nombre croissant de personnes ayant développé des anticorps contre SARS-COV-2, le virus développe une configuration plus parfaite (7).

Les mutations des variantes peuvent affecter la pandémie COVID-19 de plusieurs manières :

- Augmentation de la transmissibilité

- Augmentation de la gravité de la maladie
- Diminution de la protection contre une infection antérieure par le SRAS-CoV-2
- Diminution de la réponse aux vaccins
- Diminution de la réponse aux anticorps monoclonaux (7).

Un groupe inter institutions du gouvernement américain a mis au point un système de classification de variante qui définit trois classes de variantes SRAS-COV-2 (77) :

- Variante d'intérêt
- Variante de préoccupation
- Variante de conséquence élevée

Variante d'intérêt

Une variante avec des marqueurs génétiques spécifiques qui ont été associés à des modifications de la liaison au récepteur, à une neutralisation réduite par des anticorps générés contre une infection antérieure ou une vaccination, une efficacité réduite des traitements, un impact diagnostique potentiel ou une augmentation prévue de la transmissibilité ou de la gravité de la maladie (77).

Attributs possibles d'une variante d'intérêt

- Marqueurs génétiques spécifiques susceptibles d'affecter la transmission, le diagnostic, la thérapeutique ou échapper à l'immunité
- Preuves qui démontre qu'elle est la cause d'une proportion accrue de cas ou de grappes d'épidémies uniques
- Prévalence ou expansion limitée aux États-Unis ou dans d'autres pays

Une variante d'intérêt peut nécessiter une ou plusieurs mesures de santé publique appropriées, y compris une surveillance améliorée de la séquence, une meilleure caractérisation en laboratoire ou des enquêtes épidémiologiques pour évaluer la facilité avec laquelle le virus se propage à d'autres, la gravité de la maladie, le risque de réinfection et si les vaccins actuellement autorisés offrent une protection (77).

Variante de préoccupations

Une variante pour laquelle il existe des preuves d'une augmentation de la transmissibilité, d'une maladie plus grave (augmentation des hospitalisations ou des décès), d'une réduction significative de la neutralisation par les anticorps générés lors d'une infection antérieure ou d'une vaccination, d'une réduction de l'efficacité des traitements ou des vaccins ou des échecs de détection diagnostique (77).

Attributs possibles d'une variante de préoccupations

En plus des attributs possibles d'une variante d'intérêt

- Preuve de l'impact sur les diagnostics, les traitements et les vaccins
 - o Interférence généralisée avec les cibles de test de diagnostic
 - o Preuve d'une résistance sensiblement accrue à une ou plusieurs classes de thérapies
 - o Preuve d'une diminution significative de la neutralisation par les anticorps générés lors d'une infection antérieure ou d'une vaccination.
 - o Preuve de la réduction de la protection induite par le vaccin contre la maladie grave
- Preuve d'une transmissibilité accrue
- Preuve d'une gravité accrue de la maladie

Les variantes de préoccupation peuvent nécessiter une ou plusieurs mesures de santé publique appropriées, telles que la notification à l'OMS en vertu du Règlement sanitaire international, la notification aux CDC, les efforts locaux ou régionaux pour contrôler la propagation, l'augmentation des tests ou la recherche pour déterminer l'efficacité des vaccins et des traitements contre la variante. Sur la base des caractéristiques de la variante, des considérations supplémentaires peuvent inclure le développement de nouveaux diagnostics ou la modification de vaccins ou de traitement (77).

Variante de conséquence élevée

Une variante de haute conséquence a des preuves claires que les mesures de prévention ou les contre-mesures médicales (MCM) ont une efficacité considérablement réduite par rapport aux variantes qui circulaient auparavant (77).

Attributs possibles d'une Variante de conséquence élevée

En plus des attributs possibles d'une variante de préoccupation

- Impact sur les contre-mesures médicales (MCM)
 - Échec avéré des outils diagnostiques
 - Des preuves suggérant une réduction significative de l'efficacité du vaccin, un nombre disproportionnellement élevé de cas de progrès vaccinal ou une très faible protection induite par le vaccin contre la maladie grave
 - Sensibilité considérablement réduite à plusieurs Autorisations d'Utilisation d'Urgence (EUA) ou à des produits thérapeutiques approuvés
 - Plus de maladie cliniquement grave et des hospitalisations accrues

Une variante de haute conséquence nécessiterait une notification à l'OMS en vertu du Règlement sanitaire international, un rapport aux CDC, une annonce de stratégies pour prévenir ou contenir la transmission et des recommandations pour mettre à jour les traitements et les vaccins.

Actuellement, il n'y a pas de variantes du SRAS-CoV-2 qui atteignent un niveau de conséquence élevé (77).

3.6 Tests et procédures diagnostiques

3.6.1 Diagnostic

L'identification rapide et l'isolement des personnes infectées sont cruciaux. Le diagnostic est effectué à l'aide de caractéristiques cliniques, de laboratoires et radiologiques. Comme les symptômes et les résultats radiologiques de Covid-19 sont non spécifiques, l'infection à SARS-COV-2 doit être confirmée par une réaction en chaîne par polymérase (PCR) basée sur l'acide nucléique, amplifiant une séquence génétique spécifique dans le virus. Selon l'OMS, la décision de tester « devrait être basée sur des facteurs cliniques et épidémiologiques », afin de soutenir la gestion clinique des patients et des mesures de contrôle de l'infections. Chez les patients symptomatiques, un test PCR devrait être effectué immédiatement, en particulier pour les professionnels de la santé avec des symptômes (7).

3.6.2 Collecte des échantillons ou prélèvement

3.6.2.1 Voie respiratoire

SARS-COV-2 peut être détecté dans une large gamme de tissus différents et de liquides corporels. Bien que les sécrétions respiratoires puissent être assez variables dans la

composition, les échantillons respiratoires restent le type d'échantillon de choix pour les diagnostics. La réplication virale du SARS-COV-2 est très élevée dans les tissus des voies respiratoires supérieures, contrastant avec SARS-COV (78).

Selon l'OMS, des matériaux respiratoires pour PCR devraient être collectés à partir de spécimens respiratoires supérieurs (écouvillon ou lavage nasopharyngé et oropharyngé) chez les patients ambulatoires (79). Il est préférable de collecter des spécimens provenant d'écouvillons nasopharyngés et oropharyngés pouvant être combinés dans le même tube. Outre les écouvillons nasopharyngés, des échantillons peuvent être prélevés sur des expectorations (si productible), d'aspiration endotrachéale ou de lavage bronchoalvéolaire. Il est probable que des échantillons respiratoires inférieurs soient plus sensibles que les écouvillons nasopharyngés. Surtout des patients gravement malades, il y a souvent plus de virus dans les voies respiratoires inférieures que dans les supérieures (80).

3.6.2.2 Perte fécale

Bien qu'aucun cas de transmission via une voie fécale-orale n'a encore été signalé, il existe également des preuves que SARS-COV-2 se réplique activement dans le tractus gastro-intestinal. Plusieurs études ont montré une présence prolongée de l'ARN viral SARS-COV-2 dans des échantillons fécaux (81, 82). Combinant les résultats de 26 études, un examen rapide a révélé que 54% des patients testés pour l'ARN fécal étaient positifs. Durée de la perte de virale fécale allait de 1 à 33 jours après un écouvillon nasopharyngé négatif (83).

3.6.2.3 Prélèvements autres que respiratoire et gastro-intestinal : sang, urine, lait maternel

- Sang - chez les patients atteints d'une maladie légère ou modérée, SARS-COV-2 est relativement rarement détecté dans le sang (84). La transmission de SARS-COV-2 par la transfusion a été considérée comme improbable (85). Comme pour les matières fécales, il reste difficile de savoir si l'ARN détectable dans le sang signifie infectivité, cependant la signification clinique de SARS-COV-2 "ARNémie (ARNemia en anglais) " doit être définie.

- Urine - Aucun des 72 spécimens d'urine n'a été testé positif (86).

- Le lait maternel - dans un rapport de cas, l'ARN SARS-COV-2 a été détecté dans des échantillons de lait maternel d'une mère infectée sur 4 jours consécutifs. La détection de l'ARN viral dans le lait a coïncidé avec des symptômes légers de Covid19 et un test de diagnostic positif au SARS-COV-2 du nouveau-né (87). Cependant, cela semble être rare.

- Fluide vaginal - Tous les échantillons de 10 femmes avec Covid-19 étaient négatifs (88).

- Sperme - absence de virus dans les échantillons collectés de 12 patients en phase de récupération (89).

- Les larmes et les sécrétions conjonctivales - Parmi 40 patients (10 avec une conjonctivite) qui ont été testé positif par RT-PCR d'écouvillons nasopharyngés et oropharyngés, la PCR d'écouvillon conjonctivale était positive pour 3 patients, dont une avec la conjonctivite (90). Dans une autre étude, aucun SARS-COV-2 n'a été trouvé dans les larmes (91).

3.6.3 La PCR

Des dizaines d'essais internes et commerciaux de rRT-PCR sont disponibles comme des laboratoires dans le monde entier ont personnalisé leurs tests de PCR pour SARS-COV-2, en utilisant différentes amorces ciblant différentes sections de la séquence génétique du virus (7).

3.6.4 Systèmes de tests autres que le RT-PCR conventionnel

3.6.4.1 Les tests Point-of-care

Les tests point-of-care sont des périphériques faciles à utiliser pour faciliter les tests en dehors des laboratoires (92, 93). Etant donné la sensibilité faible (ou toujours non prouvée), ces tests peuvent principalement servir d'outil adjonctif anticipé pour identifier d'individus infectieux très rapidement, c'est-à-dire dans l'unité d'urgence (7).

3.6.4.2 Sérologie (test d'anticorps)

La détection des infections virales antérieures en recherchant des anticorps qu'une personne infectée a produite sera parmi les objectifs les plus importants de la lutte contre la pandémie de Covid-19. Les tests d'anticorps sont polyvalents : ces tests sérologiques ont une importance cruciale pour déterminer la séroprévalence, l'exposition antérieure et identifier des donateurs humains hautement réactifs pour la génération de sérum de convalescence comme thérapeutique. Ils appuieront le traçage des contacts et le dépistage des travailleurs de la santé pour identifier ceux qui sont déjà immunisés. Combien de personnes ont vraiment été infectées, chez combien le virus a échappé au diagnostic de PCR et pour quelles raisons, combien de patients sont asymptomatiques et quel est le taux de mortalité réel dans une population définie ? Seulement avec des tests de sérologie complètes (et des études épidémiologiques bien planifiées) pourrions-nous répondre à ces questions et réduire le nombre non divulgué omniprésent dans les calculs actuels (7).

3.6.4.3 Radiologie

3.6.4.3.1 Tomodensitométrie de la poitrine

La tomodensitométrie (TDM) peut jouer un rôle dans le diagnostic et l'évaluation de l'étendue et du suivi de la maladie. La TDM de la poitrine a une sensibilité relativement élevée pour le diagnostic de Covid-19 (94, 95). Cependant, environ la moitié des patients peuvent avoir une TDM normal pendant les 1-2 premiers jours après l'apparition des symptômes (96). D'autre part, il est devenu très clair tôt dans la pandémie actuelle qu'une proportion considérable de patients sous-cliniques (scanners effectués avant le début des symptômes) peut déjà avoir des résultats pathologiques à la TDM (97, 98). Chez certains de ces patients montrant des résultats pathologiques à la TDM évidentes pour la pneumonie, la PCR des écouvillons nasopharyngés était toujours négative (99). D'autre part, la moitié des patients qui développent plus tard la pneumonie morphologiquement visible à la TDM peuvent toujours avoir une TDM normal au cours des 1-2 premiers jours après l'apparition des symptômes (100).

Si pathologique, les images présentent généralement une implication bilatérale, avec des opacités multiples inégalement ou en verre dépoli avec une distribution sous-pleurale dans plusieurs lobes bilatéraux. Les lésions peuvent afficher un chevauchement important avec ceux du SRAS et des Mers (101). L'évolution de la maladie sur la TDM n'est pas bien comprise. Cependant, avec une plus longue période après le début des symptômes, les résultats de la TDM sont plus fréquents, notamment la consolidation, la maladie bilatérale et périphérique, une plus grande implication pulmonaire totale, des opacités linéaires, un modèle "Crazy-paving" et le signe "Reverse Halo" (100).

Certains experts ont proposé que l'imagerie puisse être triée en quatre phases différentes (102). A la phase début, plusieurs petites ombres inégalement et des changements interstitiels émergent. Dans la phase progressive, les lésions augmentent et s'agrandissent, se développant en plusieurs verre dépolis ainsi que la consolidation d'infiltration dans les deux poumons. Dans la phase sévère, des consolidations pulmonaires massives et des "poumons blancs" sont vus, mais l'épanchement pleural est rare. Dans la phase dissipative, les verre dépolis et les consolidations pulmonaires ont été complètement absorbés et les lésions ont commencé à se transformer en fibrose (7).

De note, la TDM de la poitrine n'est pas recommandé chez tous les patients atteints de Covid-19, en particulier chez ceux qui sont assez bien pour être renvoyé à la maison ou ceux qui ne sont que peu de temps symptomatiques (<2 jours) (7).

3.6.4.3.2 L'échographie, le PET et les autres techniques

Certains experts pensent que l'échographie pulmonaire ou ultrason du poumon (LUS) peut être utiles pour le diagnostic du COVID-19, car il peut permettre l'exécution concomitante de l'examen clinique et l'imagerie pulmonaire au chevet par le même médecin (103, 104). Les avantages potentiels de l'échographie comprennent la portabilité, l'évaluation au chevet, la sécurité et la possibilité de répéter l'examen lors du suivi. L'expérience en particulier de l'Italie avec des ultrasons pulmonaires comme un outil de chevet a améliorée l'évaluation de l'implication pulmonaire et peut également réduire l'utilisation des rayons X thoraciques et de la TDM. Un système de notation de points est utilisé par région et l'échographie (105). Cependant, le rôle diagnostique et pronostique de l'échographie dans la Covid-19 est incertain (7).

Qu'il y ait une utilité clinique potentielle d'autres techniques d'imagerie telles que l'imagerie PET / CT 18F-FDG dans le diagnostic différentiel des cas complexes reste incertaine (106, 107). Chez les patients atteints de symptômes neurologiques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est souvent faite (7).

3.7 Présentations cliniques

Après une durée d'incubation moyenne d'environ 5 jours (intervalle : 2-14 jours), une infection typique de Covid-19 commence par la toux sèche et la fièvre à faible teneur (38,1-39 ° C ou 100,5-102,1 ° F), souvent accompagné d'une diminution de l'odorat et du goût. Chez la plupart des patients, la Covid-19 reste légère ou modérée et les symptômes sont résolus en une semaine et les patients récupèrent généralement à la maison. Environ 10% des patients restent symptomatiques au cours de la deuxième semaine. Plus les symptômes persistent, plus le risque de développer de Covid-19 plus sévère, nécessitant une hospitalisation, des soins intensifs et une ventilation invasive. L'issue de Covid-19 est souvent imprévisible, en particulier chez les patients âgés avec des comorbidités. L'image clinique va de complètement asymptomatique à des issues rapidement dévastatrices (7).

3.7.1 Période d'incubation

- **2 à 14 jours** représente la fourchette estimée officielle actuelle du nouveau coronavirus COVID-19.
- Cependant, un cas avec une période d'incubation de **27 jours** a été signalé par le gouvernement local de la province du Hubei le 22 février.

- De plus, un cas avec une période d'incubation de **19 jours** a été observé dans une étude du JAMA de 5 cas publiée le 21 février.
- Une valeur aberrante d'une période d'incubation de **24 jours** avait été observée pour la première fois dans une étude du 9 février. L'OMS avait déclaré à l'époque que cela pourrait en fait refléter une deuxième exposition plutôt qu'une longue période d'incubation, et qu'elle n'allait pas changer ses recommandations.
- La période peut **varier considérablement** d'un patient à l'autre.
- La période d'incubation moyenne observée : **3.0 jours** (intervalle de 0 à 24 jours, étude basée sur 1324 cas) **5.2 jours** (intervalle de 4,1 à 7,0 jours, sur la base de 425 cas).
- La période d'incubation moyenne observée chez les **voyageurs de Wuhan** : **6.4 jours** (entre **2,1 et 11,1 jours**) (108).

3.7.2 Cas asymptomatiques

Il est important de distinguer les patients qui resteront asymptomatiques pendant tout le temps d'infection et ceux chez lesquels l'infection est encore trop tôt pour causer des symptômes (pré-symptomatique). Il ne fait aucun doute que les patients asymptomatiques peuvent transmettre le virus (109, 110). Dans plusieurs études du nord de l'Italie ou de la Corée, des charges virales dans les écouillons nasaux ne diffèrent pas de manière significative entre les sujets asymptomatiques et symptomatiques, suggérant le même potentiel de transmission du virus (111). Des études préliminaires indiquent qu'une proportion importante (20 à 60%) de tous les sujets infectés de Covid-19 peuvent rester asymptomatiques pendant leur infection. Les études montrent une large gamme, en fonction des populations et probablement en fonction des issues méthodologiques. Ce sera très difficile (sinon impossible) de clarifier la proportion exacte (7).

3.7.3 Symptômes

Une pléthore de symptômes a été décrite au cours des derniers mois, indiquant clairement que la Covid-19 est une maladie complexe, qui ne consiste en aucun cas seulement d'une infection respiratoire. De nombreux symptômes ne sont pas spécifiques, de sorte que le diagnostic différentiel englobe un large éventail d'infections, respiratoires et autres maladies. Cependant, différents groupes peuvent être distingués dans la Covid-19. Le groupe de symptôme le plus courant englobe le système respiratoire : toux, expectorations, essoufflement et fièvre. Les autres groupes englobent les symptômes musculosquelettiques (myalgie, douleurs articulaires,

maux de tête et fatigue), symptômes entériques (douleurs abdominales, vomissements et diarrhée); et moins généralement, un groupe cutanéomuqueux (7).

3.7.3.1 Fièvre, toux, essoufflement

Dans les premières études faites en Chine (112, 113), la fièvre était le symptôme le plus courant, avec un maximum médian de 38,3 °C ; seuls quelques-uns avaient une température de > 39 °C. L'absence de fièvre semble être quelque peu plus fréquente que dans le SRAS ou les MERS ; la fièvre seule peut donc ne pas être suffisante pour détecter les cas de surveillance publique. Le deuxième symptôme le plus commun était la toux, se produisant dans environ les deux tiers de tous les patients. Parmi les survivants à la Covid-19 sévère (113), la durée médiane de la fièvre était de 12,0 jours (8-13 jours) et la toux a persisté pendant 19 jours (12-23 jours). Selon une revue systématique, dont 148 articles comportant 24 410 adultes, confirmés Covid-19 de 9 pays (114), les symptômes les plus répandus étaient de la fièvre (78%), de la toux (57%) et de la fatigue (31%). La fièvre et la toux ne font pas la distinction entre les cas légers et graves, ni ne prédisent pas le cours de la Covid-19 (115). En revanche, l'essoufflement a été identifié comme un puissant prédicteur de maladies graves dans des études plus vastes (7).

Dans une cohorte de 1 590 patients, la dyspnée était associée à un risque presque deux fois de maladie critique et de mortalité (116). D'autres ont trouvé des taux plus élevés d'essoufflement et de température de > 39,0 chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes (116).

3.7.3.2 Symptômes musculo-squelettiques

Le groupe de symptômes musculo-squelettiques englobe la myalgie, la douleur articulaire, les maux de tête et la fatigue. Ce sont des symptômes fréquents, se produisant chacun chez 15 à 40% des patients (117, 118, 119). Bien que subjectivement très dérangent et parfois plus avant toute la perception du patient, ces symptômes ne nous disent rien sur la gravité du tableau clinique. Cependant, ils sont fréquemment négligés dans la pratique clinique et les maux de tête méritent une attention particulière. Selon une récente revue (120), des maux de tête sont observés dans 11 à 34% des patients hospitalisés de Covid-19, se produisant dans 6 à 10% en tant que symptôme de présentation. Les caractéristiques significatives sont des maux de tête bilatéraux modérés et graves avec une qualité pulsatile ou pressante dans la région temporo-pariétale, frontale ou périorbitale. Les caractéristiques les plus frappantes sont l'apparition soudaine à progressive et une mauvaise réponse aux analgésiques communs. Les mécanismes physiopathologiques possibles comprennent l'activation des terminaisons nerveuses trijumeaux périphériques par le SRAS-COV-2 directement ou à travers la vasculopathie et / ou l'augmentation des cytokines pro inflammatoires circulants et l'hypoxie (7).

3.7.3.3 *Symptômes gastro-intestinaux*

Des expériences de cellules ont montré que SARS-COV et SARS-COV-2 sont capables d'infecter des entérocytes (121). La réplication active a été démontrée à la fois chez les organoïdes intestinaux des chauves-souris et les humains (122). Calprotectine fécale en tant que biomarqueur fécal fiable permettant la détection de l'inflammation intestinale dans les maladies intestinales inflammatoires et la colite infectieuse, a été constatée chez certains patients, ce qui fournit des preuves que l'infection SARS-COV-2 incite une réponse inflammatoire dans l'intestin (123). Ces résultats expliquent pourquoi les symptômes gastro-intestinaux sont observés dans un sous-ensemble de patients et pourquoi l'ARN viral peut être trouvé dans les écouvillons rectales, même après que les tests nasopharyngés ont été négatifs. Chez les patients atteints de diarrhée, l'ARN viral a été détecté à une fréquence élevée dans les selles (124).

3.7.3.4 *Symptômes otolaryngés (y compris l'anosmie)*

Bien que les symptômes des voies respiratoires supérieures telles que la rhinorrhée, la congestion nasale, les éternuements et les maux de gorge sont relativement inhabituels, il est devenu évident dans les quelques semaines que l'anosmie et l'hyposmie sont des signes importants de la maladie (125). Il existe maintenant de très bonnes données d'Europe : la plus grande étude à ce jour a constaté que 1754/2013 patients (87%) ont signalé une perte d'odeur, tandis que 1136 (56%) ont signalé un dysfonctionnement de goûts. La plupart des patients avaient une perte d'odeur après d'autres symptômes généraux et otolaryngologiques (126). La durée moyenne du dysfonctionnement olfactif était de 8,4 jours. Les femmes semblent être plus touchées que les hommes (7).

3.7.3.5 *Douleur thoracique, symptômes cardiovasculaires*

Il y a une preuve croissante d'effets directs et indirects du SRAS-COV-2 sur le cœur, en particulier chez les patients présentant des maladies cardiaques préexistantes (127). SARS-COV-2 a le potentiel d'infecter les cardiomyocytes, les péricytes et les fibroblastes via la voie ACE2 menant à une lésion myocardique directe, mais la séquence pathophysiologique reste non prouvée (128). L'examen post-mortem par hybridation in situ suggère que la localisation la plus probable du SARS-COV-2 n'est pas dans les cardiomyocytes mais dans des cellules interstitielles ou des macrophages envahissant le tissu myocardique (129). Une seconde hypothèse pour expliquer la lésion myocardique liés à Covid-19 centre sur l'excès de cytokine et / ou les mécanismes à médiation d'anticorps. Il a également été démontré que le récepteur ACE2 est largement exprimé sur des cellules endothéliales et que l'infection directe SARS-COV-2 de la cellule endothéliale est possible, entraînant une inflammation endothéliale diffuse

(130). Les cas d'examen post mortem indiquent une forte dysfonction vasculaire induite par le virus (7).

Cliniquement, COVID-19 peut se manifester par un syndrome cardiovasculaire aigu (appelé "ACovCS", pour acute COVID-19 cardiovascular syndrome). De nombreux cas avec ACovCS ont été décrits, non seulement avec des plaintes thoraciques typiques, mais également avec des manifestations cardiovasculaires très diverses. La troponine est un paramètre important. Outre ACovCS, une large gamme de manifestations cardiovasculaires est possible, notamment une insuffisance cardiaque, un choc cardiogénique, une arythmie et une myocardite. De note, une proportion substantielle de patients signale des douleurs thoraciques, même sans preuve de lésion myocardique (7).

3.7.3.6 *Thrombose, embolie*

Les anomalies de coagulation se produisent fréquemment en association avec Covid-19, compliquant la prise en charge clinique. De nombreuses études ont rendu compte sur un nombre incroyablement élevé de thromboembolie veineuse (TEV), en particulier chez les personnes avec Covid-19 grave. La coagulopathie initiale de Covid-19 se présente avec une élévation importante des D-dimère et des produits de dégradation de fibrine / fibrinogène, tandis que les anomalies dans le temps de la prothrombine, le temps de thromboplastine partielle et les numérations de plaquettes sont relativement rares (131). Le test dépistage de la coagulation, y compris la mesure des niveaux de D-dimère et de fibrinogène, est suggéré (7).

3.7.3.7 *Symptômes dermatologiques :*

De nombreuses études ont rapporté des manifestations cutanées observées dans le contexte de Covid-19. Le phénomène le plus important, les soi-disant « Orteils de COVID », sont des lésions ressemblant à des engelures qui apparaissent principalement dans des zones acrales. Ces lésions peuvent être douloureuses (parfois démangeant, parfois asymptomatiques) et représenter le seul symptôme ou manifestations tardives de l'infection SARS-COV-2. De note, chez la plupart des patients atteints de "orteils de COVID", la maladie n'est que légère à modérée. Il est spéculé que les lésions sont causées par une inflammation dans les murs des vaisseaux sanguins, ou par de petits micro-caillots dans le sang. Toutefois, si des « Orteils de COVID » représentent un trouble de la coagulation ou une réaction d'hypersensibilité ne sont pas encore connus (7).

3.7.3.8 Les reins

SARS-COV-2 a un organotropisme au-delà des voies respiratoires, y compris les reins et le foie. Le tropisme rénal est une explication potentielle des signes cliniques communément signalés de lésions rénales chez les patients atteints de Covid-19, même chez les patients atteints d'infection SRAS-COV-2 qui ne sont pas gravement malades (131).

3.7.3.9 Le foie

L'une des plus grandes études, évaluant les lésions au foie chez 2273 patients positifs du SRAS-COV-2, a révélé que 45% avaient une légère lésion au foie, 21% une lésion modérée et 6,4% une lésion grave. Dans une analyse multivariée, une lésion au foie aigu sévère était considérablement associée à des marqueurs inflammatoires élevés, y compris la ferritine et l'IL-6. Le pic ALT était significativement associé à la mort ou à la décharge à l'hospice (OR 1.14, p = 0,044), contrôlant pour l'âge, indice de masse corporelle, diabète, hypertension, intubation et thérapie de remplacement rénale (133). Dans une autre métaanalyse de 9 études sur un total de 2115 patients, les patients atteints de Covid-19 avec une lésion au foie étaient à risque accru de gravité (OR 2,57) et de mortalité (1.66) (7).

3.7.3.10 Manifestations oculaires et atypiques

Les manifestations oculaires sont également courantes (134). Dans une série de cas de Chine, 12/38 patients (32%, plus courant dans les cas graves) avaient des manifestations oculaires compatibles avec la conjonctivite, y compris l'hyperémie conjonctive, le chemosis, l'épiphora ou l'augmentation des sécrétions. Deux patients avaient des résultats PCR positifs des écouvillons conjonctivaux (135). La rétine peut également être affectée, comme il a été montré à l'aide de la tomographie de cohérence optique (OCT), une technique d'imagerie non invasive utile pour démontrer des changements de la rétine sous-clinique (7).

3.7.3.11 Les résultats de laboratoire

Les résultats de laboratoire les plus évidents dans la première grande étude de cohorte de la Chine figurent dans le tableau 2. Lors de l'admission, la lymphocytopénie était présente chez 83,2% des patients, la thrombocytopénie chez 36,2% et la leucopénie chez 33, 7%. Chez la plupart des patients, la protéine C-réactive était à des niveaux élevés à modérés ; Les niveaux élevés d'alanine aminotransférase et d-dimère étaient moins courants. La plupart des patients ont une procalcitonine normale à l'admission (7).

Tableau II : Pourcentage de symptômes dans la première grande étude de cohorte en Chine (Guan 2020). La gravité de la maladie a été classée selon les lignes directrices de l'American Thoracic Society (Metlay 2019). Source : COVID-Reference.

Symptômes cliniques	Tous	Maladie sévère	Non sévère
Fievre, %	88,7	91,9	88,1
Toux, %	67,8	70,5	67,3
Fatigue, %	38,1	39,9	37,8
Expectoration, %	33,7	35,3	33,4
Essoufflement, %	18,7	37,6	15,1
Myalgie ou arthralgie, %	14,9	17,3	14,5
Mal de gorge, %	13,9	13,3	14,0
Céphalée, %	13,6	15,0	13,4
Frissons, %	11,5	15,0	10,8
Nauséa ou vomissement, %	5,0	6,9	4,6
Congestion nasale, %	4,8	3,5	5,1
Diarrhée, %	3,8	5,8	3,5
Signes Radiologiques			
Anomalies à la radiographie, %	59,1	76,7	54,2
Anomalies au scanner, %	86,2	94,6	84,4
Résultats de laboratoire			
WBC < 4,000 per mm ³ , %	33,7	61,1	28,1
Lymphocytes < 1,500 per mm ³ , %	83,2	96,1	80,4
Plaquettes < 150,000 per mm ³ , %	36,2	57,7	31,6
Protéine C-reactive ≥ 10 mg/L, %	60,7	81,5	56,4
LDH ≥ 250 U/L, %	41,0	58,1	37,1
AST > 40 U/L, %	22,2	39,4	18,2
D-dimer ≥ 0.5 mg/L, %	46,6	59,6	43,2

3.8 Sévérité de la COVID-19

Chez un petit pourcentage de patients, le COVID-19 suivra une évolution sévère. Il n'y avait pas de définition clinique largement acceptée du COVID-19 sévère au début de la pandémie. Selon une définition brève et pratique de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), le COVID sévère est défini par «SpO₂ ≤94% sur l'air ambiant, y compris les patients sous oxygène supplémentaire» et le COVID critique est «ventilation mécanique et l'oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO)» (136).

L'évolution de la maladie ainsi que son issue ont changé au cours de la pandémie. La plupart des études se rapportent à la phase pandémique précoce et couvrent des régions et des pays sévèrement touchés. Les résultats varient considérablement d'un pays à l'autre et dépendent également du moment choisi. Les premières données en provenance de Chine ont révélé des

chiffres choquants à un moment où les épidémies locales décollaient en Europe (137). Le spectre de la maladie a été classé comme bénin dans 81% des cas. Au total, 14% ont été classés comme graves et 5% étaient des cas critiques. Le taux de mortalité était de 14,8% chez les patients âgés de ≥ 80 ans et de 8,0% chez les patients âgés 70 à 79 ans. Dans une vaste étude de cas monocentrique portant sur 344 patients malades graves et critiques admis à l'hôpital de Tongji en Chine du 25 janvier au février 25, 2020, 133 (38,7%) patients sont décédés à un délai médian de 15 jours (138).

3.9 Comorbidités

Une liste mise à jour des conditions sous-jacentes à haut risque, basée sur ce qui a été rapporté dans la littérature, et le niveau de preuve du risque de graves conséquences de COVID-19 sont fournis ci-dessous (139).

1. Comorbidités appuyées par une méta-analyse / revue systématique : Définies comme ayant une association significative avec le risque de maladie grave à COVID-19 dans au moins une méta-analyse ou une revue systématique.
 - Cancer
 - Maladie cérébro-vasculaire
 - Maladie rénale chronique
 - Bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO)
 - Diabète sucré, type 1 et type 2
 - Maladies cardiaques (telles que l'insuffisance cardiaque, la maladie coronarienne ou les cardiomyopathies)
 - Obésité ($IMC \geq 30$ kg / m²)
 - Grossesse
 - Tabagisme, actuel et ancien
2. Comorbidités qui sont soutenues par des études principalement observationnelles (par exemple, cohorte, cas-témoins ou transversales): elles peuvent inclure une revue systématique ou une méta-analyse qui représente une condition dans un plus grand groupe de conditions (par exemple, greffe de rein dans la catégorie des greffes d'organes solides ou de cellules souches sanguines).

- Enfants avec certaines maladies sous-jacentes
 - Le syndrome de Down
 - Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
 - Troubles neurologiques, y compris la démence
 - Surpoids (IMC \geq 25 kg / m², mais <30 kg / m²)
 - Autre maladie pulmonaire (y compris maladie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire)
 - Anémie falciforme
 - Greffe d'organe solide ou de cellules souches sanguines
 - Troubles liés à l'usage de substances
 - Utilisation de corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs
3. Comorbidités qui sont soutenues principalement par des séries de cas, des rapports de cas ou, dans le cas d'un autre plan d'étude, la taille de l'échantillon est petite (et aucune revue systématique ou méta-analyse disponible n'était disponible pour examen): Défini comme ayant une association dans une ou plusieurs études de séries de cas. S'il existe des études de cohorte ou cas-témoins, la taille de l'échantillon était petite. Les conditions incluses peuvent être moins courantes.
- Fibrose kystique
 - Thalassémie
4. Comorbidités appuyés par des preuves mixtes : définies comme étant associées à au moins une méta-analyse ou une revue systématique et à des études ou revues supplémentaires aboutissant à des conclusions différentes sur le risque associé à une affection.
- Asthme
 - Hypertension
 - Déficit immunitaire
 - Maladie du foie

3.10 Traitement

Différentes approches thérapeutiques sont en cours d'évaluation : les composés antiviraux qui inhibent les systèmes d'enzymes, ceux qui inhibent l'entrée du SARS-COV-2 dans la cellule et, enfin, des thérapies immunitaires, y compris des anticorps de plasma et monoclonaux de convalescence. Certains modulateurs immunitaires peuvent augmenter le système immunitaire, d'autres sont censés réduire la tempête de cytokine et les dommages pulmonaires associés observés dans des cas graves (7).

3.10.1 Inhibiteurs de la synthèse virale de l'ARN

- **Inhibiteurs RdRp:** Remdesivir, Favipiravir, Sofobuvir
- **Inhibiteurs de la protéase:** Lopinavir / R

3.10.2 Autres agents antiviraux

- **Divers:** APN1, Camostat, Umifenovir Hydroxy / ChloroQuine

3.10.3 Anticorps

- **Anticorps monoclonaux:** Bamlanivimab, Etesevimab, Casirivimab / IMDevimab et autres mabs
- **Plasma convalescent**

3.10.4 Modulateurs immunitaires

- **Corticostéroïdes:** Dexaméthasone, hydrocortisone
- **Interférons:** IFN- α 2b, IFN- β ,
- **Inhibiteurs de JAK:** Baricine, Ruxolitinib
- **Blockers de cytokine et thérapies anticomplements:** Anakinra, Canakinumab, Infliximab, Mavrilimumab, Tocilizumab, Siltuximab, Sarilumab, Vilobelimab

3.10.5 Divers traitements (avec des mécanismes d'action inconnus ou non prouvés)

Acalabrutinib, Ibrutinib, Colchicine, Famotidine, G-CSF, iloprost

3.11 Vaccins anti-covid-19

Vaccins approuvés

Au 9 avril 2021, quatre vaccins Covid-19 ont été approuvés pour une utilisation d'urgence en Europe et aux États-Unis :

- le vaccin **Biontech / Pfizer**. Nom du commerce : COMIRNATY™ (TOZINAMERAN, anciennement connu sous le nom de BNT162B2)
- Le vaccin de **Moderna**, également connu sous le nom d'M.NA-1273
- Le vaccin d'**AstraZeneca / University of Oxford**. Nom du commerce : Vaxzevria™ / Covishield™ (anciennement connu sous le nom de ChAdOx1 nCoV-19)
- Le vaccin **Johnson & Johnson**, également appelé Ad26.COV2.S

A l'extérieur de l'UE et des États-Unis, quatre autres candidats vaccins ont été approuvés :

- BBIBP- CorV, **Sinopham** et **l'Institut de produits Biologiques de Beijing** - premiers approuvés en Chine le 30 décembre 2020
- Covaxin, **Bharat Biotech** - Premier approuvé en Inde le 3 janvier 2021
- Spoutnik-V, **Gamaleya Institut de recherche** - premier approuvé en Russie, 28 décembre 2020
- Convidéncia, **CanSinoBIO** - approuvée pour la première fois en Chine, 25 février 2021 (7).

Efficacité

Les vaccins anti-Covid-19 actuellement sous licence offrent une très bonne protection contre l'infection à la souche historique de Wuhan et à la variante B.1.1.7 (7).

Tableau III : Vaccins contre le SRAS-CoV-2 approuvés en Europe (EMA) et aux États-Unis (FDA). Source : COVID-Reference.

Fabricant Vaccin™	Efficacité Stockage	Age	Injections	Références
BioNTech/Pfizer Comirnaty™ (Tozinameran, formerly BNT162b2)	95% -25°C à - 15°C pour un max. de deux semaines	16 ans et +	2 x 3 semaines séparées	Polack 2020 Mulligan 2020 FDA EUA FDA briefing doc Sponsor briefing doc Recommendation for use
Moderna N.N.™ M.NA-1273	94% -20°C	18 ans et +	2 x 4 semaines séparées	Polack 2020 Jackson 2020 FDA EUA FDA briefing doc Sponsor briefing doc Recommendation for use
Astra Zeneca & Oxford University Vaxzevria™ (autrefois AZD1222, ChAdOx1 nCoV-19)	62-90% 2-8°C (fridge)	18 ans et + 55 ans et + 65 ans et + Suspendu (voir ci- dessous*)	2 x jusqu'à 12 semaines d'intervalle	Voysey 2020 Folegatti 2020 MHRA Decision
Janssen (Johnson & Johnson) N.N.™ Ad26.COV2.S	67% 2-8°C (Réfrigérateur)	18 ans et plus	1 x	FDA 20210226 EMA 20210311 Stephenson 2021

Après l'apparition anormalement fréquente de thromboses de la veine sinusale cérébrale moins de deux semaines après l'injection du vaccin d'AstraZeneca (principalement chez des femmes jeunes), plusieurs pays européens ont arrêté l'utilisation du vaccin (Pays-Bas, Danemark, Norvège) ou l'ont limitée aux personnes âgées de plus de 55 ans (France, Canada), de plus de 60 ans (Allemagne) ou de plus de 65 ans (Suède, Finlande). Les autorités allemandes envisagent maintenant de proposer une seconde injection avec un autre vaccin.

Événements indésirables

Des événements indésirables tels que la **douleur au site d'injection**, la **fatigue**, les **maux de tête**, la **myalgie** et la **fièvre** sont courants avec presque tous les vaccins, mais des événements indésirables graves sont rares. Dans des cas rares - moins de 1 sur 100 000 vaccinés - des **réactions anaphylactiques** ont eu lieu (140, 141). Le 4 avril 2021, avec près de 700 millions de doses de vaccin administrées (142), presque tous les vaccins ont démontrés avoir un profil de sécurité favorable (7).

Caillots sanguins inhabituels avec de basses plaquettes sanguines

Jusqu'à présent, un seul événement indésirable vraiment inquiétant a été rapporté: des thromboses de menaces vitales rares dans les veines du cerveau (thromboses de la veine des sinus cérébraux), l'abdomen (thrombose de la veine splachnique) et dans les artères, ainsi que la thrombocytopénie et les saignements parfois qui se produisent 4 à 16 jours après l'injection du vaccin Astra Zeneca (7).

4 METHODES

4.1 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective de séroprévalence avec trois enquêtes transversales.

4.2 Cadre d'étude

Cette étude a été menée à Donéguébougou et à Sotuba par le Malaria Research and Training Center (MRTC), dont le siège est à Bamako, au Mali, en Afrique de l'Ouest, en collaboration entre le Laboratory of Malaria Immunology and Vaccinology (LMIV) / Instituts Nationaux de la Santé (NIH) et le Ministère de la Santé et des affaires sociales du Mali.

Donéguébougou, dans le district sanitaire de Kati dans la région de Koulikoro, est un village situé à 30 km au nord de Bamako et compte environ 2 000 habitants, avec 2 000 autres habitants dans les villages environnants. Aux fins des essais de vaccins et des études épidémiologiques, des installations adéquates ont été mises en place à Donéguébougou, à distance de marche du domicile des résidents. Le village supplémentaire situé à proximité de Donéguébougou, nommé Sirababougou, a été également contacté pour l'enrôlement. Sirababougou est situé à environ 5 km au nord-est du village de Donéguébougou, site principal. La population de Sirababougou est d'environ 700 habitants, selon le recensement effectué en 2019 par l'équipe de l'étude. La population est principalement paysanne et le comportement socioculturel du village de Sirababougou est semblable à celui de Donéguébougou.

Sotuba est un quartier péri urbain de Bamako, avec une population estimée à environ 6500 habitants, situé en commune I du district de Bamako, en bordure du fleuve Niger. De nombreux essais cliniques (vaccins contre le paludisme et essais de médicaments), ainsi que des études épidémiologiques et entomologiques sur le paludisme, ont été réalisés à Sotuba. Le M.TC maintient une équipe médicale et un laboratoire à Sotuba et travaille sur ce site depuis 1993.

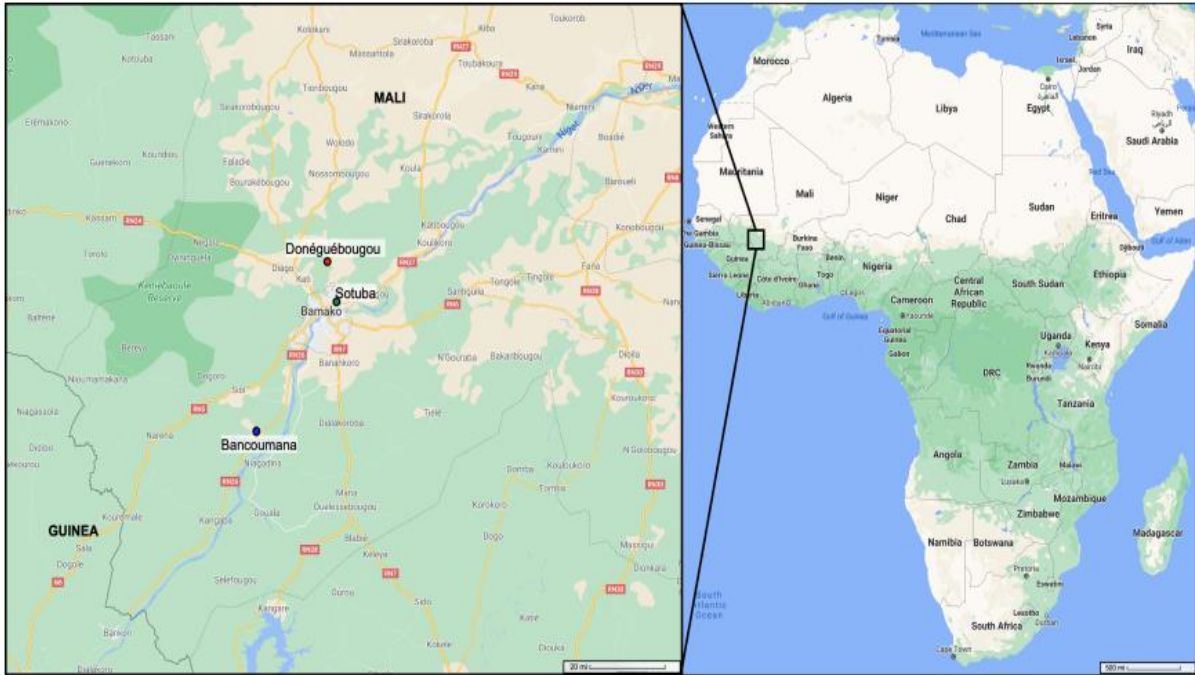


Figure 4 : Carte montrant les sites d'étude. Adapté à partir de Google Maps.

4.3 Calendrier de l'étude

Cette étude a été réalisée sur une période de 14 mois.

Une étude de base (visite 1) a été réalisée du 28 juillet au 27 Août 2020 à Donéguebougou et du 29 juillet au 16 octobre 2020 à Sotuba. Une étude de suivi (visite 2) a été effectuée du 14 décembre 2020 au 15 janvier 2021 à Donéguebougou et 21 décembre 2020 au 26 janvier 2021 à Sotuba.

La réalisation des études supplémentaires de suivi était en fonction de la disponibilité des ressources. Une troisième visite (visite 3) a été menée à Sotuba entre le 03 et le 16 août 2021.

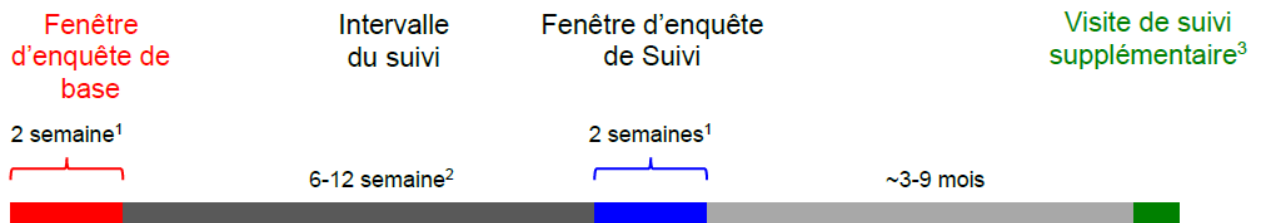


Figure 5 : Aperçu sur l'étude

¹Les fenêtres d'enquête peuvent être étendues si nécessaire

²La durée de l'intervalle entre les fenêtres d'enquête dépendra des preuves de transmission locale

³De fenêtres d'enquête de suivi supplémentaire facultative peut être proposée aux sujets dont les résultats de laboratoire sont positifs pour COVID-19 environ 3 à 9 mois après la collecte.

Voir [Annexe A](#) pour tableau de Calendrier des procédures de l'étude

4.4 Population d'étude

4.4.1 Justification de la sélection des volontaires

Cette étude de cohorte prospective a été adaptée du protocole d'investigation séro-épidémiologique de l'Organisation mondiale de la santé, basé sur la population et stratifié par âge, pour l'infection par le virus COVID-19, version 1.1. Il existe de nombreux sites au Mali dotés d'une infrastructure d'essais cliniques, d'un personnel expérimenté et d'une population engagée qui pourraient être extrêmement utiles pour étudier les effets locaux de la pandémie de COVID-19 et qui pourraient être mobilisés rapidement pour acquérir des données permettant d'éclairer la réponse de la santé publique. Nous avons évalué des individus âgés de 6 mois ou plus de 2 communautés du Mali pour la recherche d'anticorps anti-SARSCoV-2.

4.4.2 Plan de recrutement

Ces communautés avaient un niveau élevé de participation à des études antérieures et des volontaires précédemment ou actuellement enrôlés dans des études existantes ont été recrutés.

Une autorisation communautaire a été obtenue auprès des notables et des chefs de village après explication et discussion de l'étude (143).

L'équipe de l'étude a effectué le consentement dans les langues locales, car de nombreux volontaires d'étude potentiels ne lisent ni ne parlent le français et cela en présence d'un témoin lettré impartial. Les individus de chaque famille ont été consentis séparément et tous les individus d'une famille n'ont pas participé. Si les parents d'un mineur ont tous deux moins de 18 ans, le consentement était obtenu d'un grand-parent, conformément à la coutume malienne. L'assentiment des enfants âgés de 12 à 17 ans a été obtenu avant le début de toute procédure de l'étude.

4.5 Taille de l'échantillon

Les nourrissons, les enfants et les adultes maliens (âge ≥ 6 mois) vivant sur ou à proximité des sites d'étude désignés ont été recrutés pour l'étude. Les sites d'étude ont recruté des individus à partir des bases de données de participants existantes et de la communauté locale environnante et ont comparé la cohorte recrutée aux données du recensement local pour déterminer si elles reflétaient la communauté en général.

Un total d'environ 1707 volontaires ont été enrôlés sur les 2 sites de l'étude.

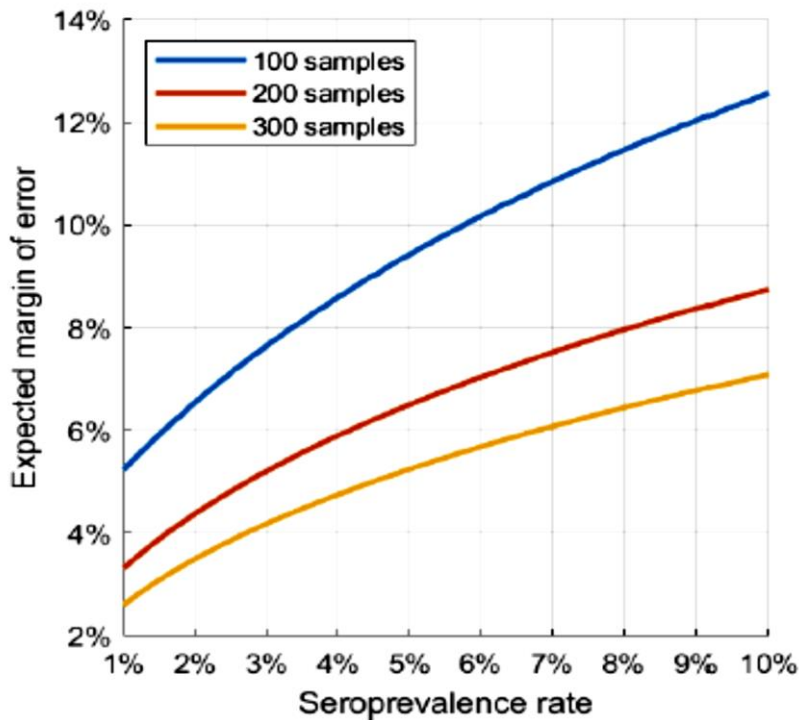


Figure 6 : Tableau de calcul de la taille de l'échantillon

De l'OMS : Protocole d'enquête séroépidémiologique basé sur la population et stratifié par âge pour l'infection par le virus de la COVID-19 (14). Pour un taux de séroprévalence p et une taille d'échantillon N donnés, la marge d'erreur attendue correspond à la largeur attendue de l'intervalle de confiance à 95% associée à l'estimation ponctuelle de p obtenue en utilisant la vraisemblance binomiale (14).

4.6 Critères d'inclusion

- Age ≥ 6 mois ;
- Résident connu d'un site participant, notamment Doneguebougou, ou les villages environnants, ou la communauté urbaine de Sotuba , Bamako ;
- Obtention du consentement éclairé et assentiment pour les enfants âgés de 12 à 17 ans qui ne sont pas autrement émancipés ;
- Acceptation de permettre l'utilisation d'échantillons stockés au laboratoire pour de futures études.

4.7 Critères de non inclusion

- Maladie comportementale, cognitive ou psychiatrique qui, de l'avis de l'investigateur, affecterait la capacité du volontaire à comprendre et à coopérer avec le protocole d'étude ;
- Autre condition qui, de l'avis de l'investigateur, mettrait en danger la sécurité ou les droits d'un volontaire participant à l'essai ou rendrait le sujet incapable de se conformer au protocole ;

- Autre condition qui, de l'avis de l'investigateur, mettrait en danger la sécurité ou les droits du personnel de l'étude.

4.8 Procédures de l'étude

4.8.1 Dépistage pour l'enquête de séroprévalence de la population

Le but de la visite de dépistage était de déterminer l'éligibilité du sujet à la participation à l'étude. Les procédures de dépistage comprenaient le processus de consentement éclairé, les évaluations cliniques et de laboratoires. Les activités de dépistage se sont déroulées sur plusieurs visites, y compris le jour de l'enrôlement. Les volontaires nécessitant une évaluation plus approfondie de la COVID-19 active ont été éligibles à poursuivre la participation si le personnel de l'étude les considérait comme « sans danger » et si les procédures de visite pouvaient être menées dans une zone distincte, conformément aux pratiques locales de contrôle des infections. Les volontaires qui n'étaient pas considérés comme « sans danger » de poursuivre leur participation ont eu une visite différée ou ont été exclus de l'étude.

Les évaluations de dépistage suivantes ont été effectuées pour tous les volontaires :

1. Expliquez l'étude au volontaire.
2. Documentez que le volontaire a donné son consentement.

4.8.2 Enrôlement dans l'enquête sur la séroprévalence de la population (enquête de base)

Chaque volontaire a eu les procédures suivantes complétées lors de l'enrôlement :

1. Dépistage par questionnaire auto-déclaré des symptômes récents de la COVID-19.
2. Facteurs de risque médical et social auto-déclaré pour COVID-19.
3. Collecte de 3,5 - 5 ml (jusqu'à 10 ml) de sang veineux pour une sérologie ou un volume sanguin approprié pour les enfants ([Annexe B](#)).
4. Collecte de tests de diagnostic du paludisme, le cas échéant.

Le tube sanguin utilisé pour l'échantillon de sang veineux dépendait de la disponibilité au moment du prélèvement. Les tubes par ordre de préférence comprenaient : Tube Séparateur de Sérum (SST), sérum lithium-heparin (LiHep), ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) ou tout autre tube suffisant pour l'analyse du plasma ou du sérum. Dans le cas où aucun tube de 3,5 ml ou 5 ml n'était pas disponible, jusqu'à 10 ml était collectés si nécessaire pour prélever un échantillon approprié.

4.8.3 Visite de suivi de l'enquête de séroprévalence de la population

L'intervalle de temps jusqu'à la fenêtre de l'enquête de visite de suivi a été déterminé par l'évolution locale de la pandémie et la séroprévalence de base, mais se situait entre 6 et 12 semaines après la fermeture de la fenêtre de la visite de l'inclusion. Les volontaires de remplacement ont été acceptés pour la visite de suivi de l'enquête de séroprévalence de la population en cas de perte de suivi.

Chaque volontaire a fait l'objet des procédures suivantes lors du suivi ([Annexe A](#)) :

1. Dépistage par questionnaire auto-déclaré des symptômes récents du COVID-19.
2. Facteurs de risque médical et social auto-déclarés pour COVID-19.
3. Collecte de 3,5 - 5 ml (jusqu'à 10 ml) de sang veineux (tube selon la disponibilité) pour la sérologie ou un volume sanguin approprié en fonction du poids pour les enfants ([Annexe B](#)).
4. Collecte de tests de diagnostic du paludisme, le cas échéant.

L'enquête de suivi de la séroprévalence s'est déroulée sur une période de 2 semaines sur chacun des sites d'étude. La fenêtre de l'enquête a été étendue.

Le tube sanguin utilisé pour l'échantillon de sang veineux dépendait de la disponibilité au moment du prélèvement. Les tubes par ordre de préférence comprennent : SST, sérum, LiHep, EDTA ou tout autre tube suffisant pour l'analyse du plasma ou du sérum. Dans le cas où aucun tube de 3,5 ml ou 5 ml n'était pas disponible, jusqu'à 10 ml était collectés si nécessaire pour prélever un échantillon approprié.

Voir [Annexe B](#) pour tableau de Volumes d'échantillons sanguins recommandés pour les enfants selon l'âge.

4.8.4 Retrait du volontaire

Un volontaire n'était pas considéré comme ayant terminé l'étude par protocole si l'une des raisons suivantes s'appliquait :

- Recherche (étude) interrompue par le sponsor ou l'investigateur - s'appliquait à la situation où l'étude entière est interrompue par le sponsor ou l'investigateur, ou toute autre autorité de régulation pour une raison quelconque.
- Retrait du consentement - s'appliquait à un sujet qui retire son consentement à participer à l'étude pour quelque raison que ce soit.

- Non-respect du protocole - s'appliquait à un sujet qui ne se conformait pas aux visites ou évaluations spécifiques du protocole, de sorte qu'un suivi adéquat n'était pas possible. Cela s'appliquait également à un volontaire qui était perdu de vue et qui n'était pas joignable par téléphone ou par d'autres moyens de communication et qui ne pouvait pas être localisé. L'investigateur utilisait son jugement pour évaluer d'autres situations.
- Développement d'un évènement indésirable (EI) préoccupant - s'appliquait à un sujet qui était retiré de l'étude en raison d'un évènement indésirable grave (EIG). Tout effet indésirable de grade 3 ou supérieur évalué comme étant possiblement, probablement ou définitivement lié à l'intervention de recherche (prélèvement de sang, prélèvement respiratoire) entraînait le retrait du sujet. Les volontaires pouvaient être retirés pour tout EI qui empêchait la participation continue à l'étude de ne pas être dans le meilleur intérêt du sujet, selon le jugement de l'investigateur.
- Autre – était utilisé lorsque les catégories précédentes ne s'appliquaient pas ; une explication écrite était requise.

Si un volontaire se retirait ou était retiré avant la fin de l'étude, la raison de cette décision était enregistrée dans les formulaires de rapport de cas. Les données du volontaire étaient incluses dans l'analyse. Si un volontaire était retiré à cause d'un EI ou EIG, le volontaire était suivi jusqu'à la résolution ou la stabilisation de l'évènement.

4.8.5 Remplacement des volontaires

Les volontaires qui ont été retirés de la cohorte de séroprévalence de la population après la visite de l'enrôlement ont été remplacés pour la visite de suivi de la cohorte de séroprévalence de la population. Les volontaires de remplacement ont été approximativement appariés (sur les critères d'âge, de sexe et de résidence) pour maintenir la taille de l'échantillon pour chacun des sites d'étude.

4.8.6 Évaluation clinique

Compte tenu des interventions limitées dans l'étude, les évaluations cliniques se sont limitées aux procédures d'étude à l'enrôlement et aux visites de suivi. A chaque visite sur le site de l'étude, les volontaires ont subi un dépistage de la COVID-19 aigüe à l'entrée au centre de recherche. Ceux qui ont satisfait aux critères ont ensuite fait l'objet d'une évaluation plus approfondie ou ont été envoyés pour la collecte conformément aux directives nationales. D'autres évaluations cliniques dans le cadre du dépistage de la COVID-19 aigüe ou des visites pour les EI ont été effectuées à la discrétion du personnel de l'étude.

Les volontaires nécessitant une évaluation plus approfondie de la COVID-19 active ont été éligibles à poursuivre la participation si le personnel de l'étude le considère comme <<sans danger>> et si les procédures de visite pouvaient être menées dans une zone distincte, conformément aux pratiques locales de contrôle des infections.

La collecte des échantillons a été effectuée conformément aux directives locales et aux SOP. Les échantillons de sang prélevés ont été stockés avant le test en fonction de la disponibilité des ressources.

4.8.7 Diagnostics du SRAS-CoV-2

4.8.7.1 Sérologie

La sérologie SARS-CoV-2 (IgM et/ou IgG et/ou IgA) a été évaluée au laboratoire (en interne). Les résultats sérologiques ont été utilisés pour estimer la prévalence et l'incidence de la COVID-19 dans la population étudiée. Les résultats sérologiques basés sur la population ont été communiqués au ministère de la Santé.

Les sérums ont été testés pour les anticorps d'immunoglobuline G contre la protéine de pointe (Spike protéine) du SRAS-CoV-2 exprimée par HEK293 (VRCSARS-CoV-2 S-2P-3C-His8-Strep2x2) et la protéine du domaine de liaison du récepteur (RBD) (Ragon-SARS-CoV-2 S-RBD (319-529)-3C-His8-SBP) au Malaria Research and Training Center/Department of Epidemiology of Parasitic Diseases Immunology Laboratory en utilisant un ELISA de référence. L'ELISA a été optimisée pour une utilisation au Mali en testant 312 échantillons de contrôle négatif et 23 échantillons de contrôle positif, en évaluant la reconnaissance croisée avec d'autres bêta-coronavirus et en établissant des seuils spécifiques à la population comme décrit précédemment (144). La séropositivité a été définie par des valeurs d'absorbance (densité optique) de la protéine de pointe (Spike protéine) et du test RBD supérieures aux seuils d'antigènes. La sensibilité et la spécificité de ces seuils ont été estimées à 73,9 % (51,6-89,8) et 99,4 % (97,7-99,9), respectivement (144). Tous les échantillons ont été testés en double avec des plaques de contrôle négatives (sérums maliens pré-pandémiques groupés) et positives (anticorps monoclonal CR3022) par un personnel de laboratoire formé. Les échantillons dont les résultats en double étaient discordants (>20%) ou dont les résultats se situaient autour des seuils du test ont été répétés et les résultats concordants ont été inclus.

4.8.7.2 Collecte et stockage des échantillons

Les échantillons et les données collectés dans le cadre de ce protocole ont été utilisés pour étudier la COVID-19 et les maladies apparentées. L'accès aux échantillons a été limité à travers

l'utilisation d'une pièce verrouillée ou d'un congélateur verrouillé. Les échantillons et données ont été stockés à l'aide de codes d'identification attribués par les investigateurs ou leurs délégués. Les données ont été conservées dans des ordinateurs protégés par mot de passe. Seuls les investigateurs ou leurs mandataires ont eu accès aux échantillons et aux données.

4.8.7.3 Préparation, manipulation et expédition des échantillons

Les échantillons ont été stockés au M.TC à Bamako, au Mali ou au LMIV à Bethesda, Maryland, dans le dépôt désigné du LMIV. Les échantillons ont été suivis à l'aide d'un logiciel de suivi d'échantillons (par exemple, Freezerworks). Toute perte ou destruction imprévue d'échantillons ou de données (par exemple, en raison d'un dysfonctionnement du congélateur) qui répond à la définition de déviation du protocole ou problème imprévu non considéré comme un EI et/ou compromet l'intégrité scientifique des données collectées pour l'étude a été signalée au comité d'éthique (CE) de la FMOS (Faculté de Médecine, et d'OdontoStomatologie) et de FAPH (faculté de Pharmacie).

Le coordinateur de l'expédition du LMIV a commencé le processus d'expédition à partir de Rockville, Maryland, avec World Courier (ou un autre service de messagerie désigné). Le M.TC a été responsable de remplir la facture personnalisée, de remplir le formulaire United States Department of Agriculture (USDA) et d'emballer les expéditeurs de glace carbonique. Les expéditeurs de glace carbonique emballée ont été étiquetés avec les informations sur l'expéditeur, les étiquettes de l'Organisation des Nations Unies et l'étiquette du permis d'importation du *Centers for Disease Control and Prevention*, et ont compris le formulaire de facture douanière et le formulaire USDA. Avant l'expédition, un exemple de journal d'inventaire a été créé et envoyé par courrier électronique au coordinateur d'expédition du LMIV.

4.8.8 Diagnostic du paludisme

La détection du paludisme a été effectuée conformément aux procédures opérationnelles normalisées (SOP) locales sur les sites de Donéguébougou et de Sotuba. Les résultats ont été communiqués aux sujets conformément aux directives locales et conduit de façon externe à ce protocole.

4.8.9 Collecte des données

4.8.9.1 Traitement des données et tenue des registres

Ce plan de traitement des données et de tenue de dossiers a été inclus, bien qu'en tant qu'activité de surveillance de la santé publique, cette étude ne soit pas considérée comme de la recherche humaine et ne soit pas soumis aux mêmes exigences réglementaires.

La surveillance a été effectuée conformément au Plan de suivi de l'étude.

4.8.9.2 Saisie et gestion des données

Les données de l'étude ont été collectées sur des formulaires de report de cas (CRFs) électroniques à l'aide de la plateforme Research Electronic Data Capture (REDCap) ou sur papier conçus pour l'étude et les bases de données spécifiques à l'étude.

4.8.9.3 Conservation des enregistrements

L'investigateur était responsable de la conservation de tous les documents essentiels énumérés dans les directives de bonnes pratiques cliniques de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH). Les dossiers ont été conservés conformément aux exigences de conservation des dossiers médicaux du comité d'éthique (CE), des États et du gouvernement fédéral, selon la plus longue des deux. Tous les enregistrements stockés ont été gardés confidentiels dans la mesure prévue par les lois fédérales, étatiques et locales.

4.8.10 Évaluation de la sécurité

Il s'agissait d'une étude de risque minimal. Le plan de sécurité a été inclus, bien qu'en tant qu'activité de surveillance de la santé publique, ce projet ne soit pas considéré comme de la recherche humaine et ne soit pas soumis aux mêmes exigences réglementaires.

La surveillance a été effectuée conformément au Plan de suivi de l'étude.

4.8.10.1 Spécification des paramètres de sécurité

Les seules interventions sont des prélèvements sanguins qui présentaient un risque minimal pour les participants à l'étude. Les EI qui étaient probablement, ou définitivement liés à l'étude elle-même étaient limités à ceux associés à la phlébotomie et tout EI qui pouvait être lié à la participation (prélèvement de sang) a été surveillé et enregistré par les investigateurs du site. Les tests positifs pour paludisme n'ont pas été considérés comme des EI pour ce protocole. Les EI ont été classés et signalés au FMPOS (conformément aux politiques et réglementations applicables).

4.8.10.2 Enregistrement / documentation

Nous n'avons pas prévu d'effets indésirables liés à l'étude autres que ceux associés à la phlébotomie. Tous les participants ont été invités à alerter le clinicien de l'étude si un EI se produit dans les 72 heures après le prélèvement d'un échantillon, et ces événements ont été enregistrés sur les CRFs. Tous les EI et EIG liés à l'étude ont été traités et suivis jusqu'à leur résolution. Tous les EI qui sont survenu à partir du moment de la phlébotomie ont été enregistrés

dans le formulaire de rapport de cas d'événement indésirable (EI CRF) ou dans la base de données électronique.

Voir [Annexe C](#) pour le tableau de toxicité EI.

Pendant la période de l'étude, un clinicien de l'étude a été à la disposition des volontaires à tout moment.

Faible (grade 1) : Aucune interférence avec l'activité, peut utiliser 1 dose d'un médicament en vente libre.

Modéré (grade 2) : utilisation répétée d'analgésiques non narcotiques > 24 heures ou interférence avec l'activité.

Grave (grade 3) : activités de la vie quotidienne limitées à <50% à l'enrôlement, évaluation / thérapie médicale requise.

Danger de mort (grade 4) : Limitation extrême de l'activité, assistance importante requise ; intervention ou thérapie médicale importante requise ; hospitalisation.

Décès (grade 5) : Décès

Causalité basée sur la relation temporelle et le jugement clinique. Le degré de certitude a été évalué comme suit :

Certainement lié : L'EI et une procédure d'étude sont liés dans le temps, et une association directe peut être démontrée.

Probablement lié : l'EI et une procédure d'étude sont raisonnablement liés dans le temps et / ou suivent un modèle de réponse connu, et l'EI s'explique plus probablement par la participation à l'étude que d'autres causes.

Peut-être lié : l'EI et une procédure d'étude sont raisonnablement liés dans le temps et / ou suivent un modèle de réponse connu, et l'EI peut être expliqué aussi bien par des causes autres que la participation à l'étude.

Peu probable : une relation potentielle entre la participation à l'étude et l'EI pourrait exister (c'est-à-dire que la possibilité ne peut être exclue), mais l'EI s'explique très probablement par des causes autres que la participation à l'étude.

Sans rapport : l'EI est clairement dû à des causes étrangères ou une procédure d'étude n'a pas eu lieu. De tels événements doivent avoir une étiologie alternative et définitive documentée dans le dossier médical.

4.9 Définition des termes

Événement indésirable : tout événement médical indésirable ou défavorable chez un sujet humain, y compris tout signe anormal (p. Ex. Examen physique anormal ou constat de laboratoire), symptôme ou maladie, temporairement associé à la participation du sujet à cette étude, qu'il soit ou non considéré comme lié à la participation du sujet à l'étude. La seule procédure liée à l'étude dans ce protocole est liée à la phlébotomie.

Événement indésirable grave : tout EI qui :

- entraîne la mort ;
- met la vie en danger (expose le sujet à un risque immédiat de décès suite à l'événement) ;
- entraîne une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation existante ; cela n'inclut pas les hospitalisations électives.
- entraîne une incapacité / incapacité persistante ou importante ou une perturbation substantielle de l'exercice des fonctions vitales normales ;
- entraîne une anomalie congénitale / anomalie congénitale.
 - Dans cette étude, les résultats des grossesses identifiées lors de la participation à cette étude n'ont pas été suivis car il n'y a aucun traitement ou procédure expérimentale associé à cette étude.
- entraîne un événement médicalement important qui, sur la base d'un jugement médical et scientifique approprié, peut ne pas mettre la vie en danger immédiatement ou entraîner la mort ou l'hospitalisation, mais peut mettre en danger la santé du sujet ou nécessiter une intervention pour empêcher l'un des autres résultats énumérés dans cette définition.

Voir [Annexe C](#) pour tableau de toxicité

4.10 Analyse statistique des données

La séroprévalence et les intervalles de confiance (IC) à 95% pour chaque site ont été calculés pour chaque visite. Les estimations de séroprévalence ont été ajustées selon deux méthodes. Premièrement, les résultats pour chaque site ont été stratifiés par groupe d'âge (<10 ans, 10-17

ans, ≥ 18 ans) et pondérés pour la structure d'âge et la taille de la communauté en utilisant les données de recensement disponibles. Ensuite, les résultats ont été ajustés en fonction de la sensibilité et de la spécificité du test. La prévalence cumulée ajustée de l'exposition au SARSCoV-2 à la visite 2 a été estimée en incluant les cas séropositifs de la visite 1 dont la sérologie s'est inversée à la visite 2 avant d'appliquer les ajustements. Le taux quotidien d'infection a été estimé en calculant l'incidence ajustée des nouveaux cas entre la visite 1 et la visite 2 et en divisant ce nombre par le nombre médian de jours entre les visites. Des tests de khi-deux ont été utilisés pour vérifier les différences entre les estimations de séroprévalence des sites. Des tests de khi-deux ou les tests exacts de Fisher (si au moins un des effectifs attendus était inférieur à 5) ont aussi été utilisés pour vérifier les différences entre les caractéristiques de la population d'étude ; entre les événements indésirables selon le statut sérologique entre la visite 1 et la visite 2 et entre la séroprévalence de la Covid-19 et la prévalence du paludisme.

L'analyse statistique a été réalisée avec les logiciels Microsoft Excel, GraphPad Prism 9 et BiostaTGV.

4.11 Considérations éthiques

Cette étude est à l'interface de la santé publique et de la recherche sur la pandémie, et a été menée en collaboration avec le Ministère de la santé. Elle a reçu les approbations du comité scientifique COVID-19, du comité d'éthique de la FMOS-FAPH de l'USTTB et du Ministère de la Santé. Un consentement éclairé ou un assentiment écrit a été obtenu de tous les participants.

Voir [Annexe D](#) pour le formulaire de consentement éclairé

Voir [Annexe E](#) pour le formulaire d'assentiment pour les mineurs

4.12 Système de référencement

Le système Vancouver a été utilisé pour citer les références dans ce document.

Le système Vancouver, également appelé style de référencement de Vancouver, est un style de citations internationales basé sur le système auteur-séquence qui est le plus largement utilisé dans les sciences médicales (y compris par les bases de données MEDLINE et PubMed) et les sciences biologiques (145).

5 RESULTATS

5.1 Schéma de l'étude et population de l'étude

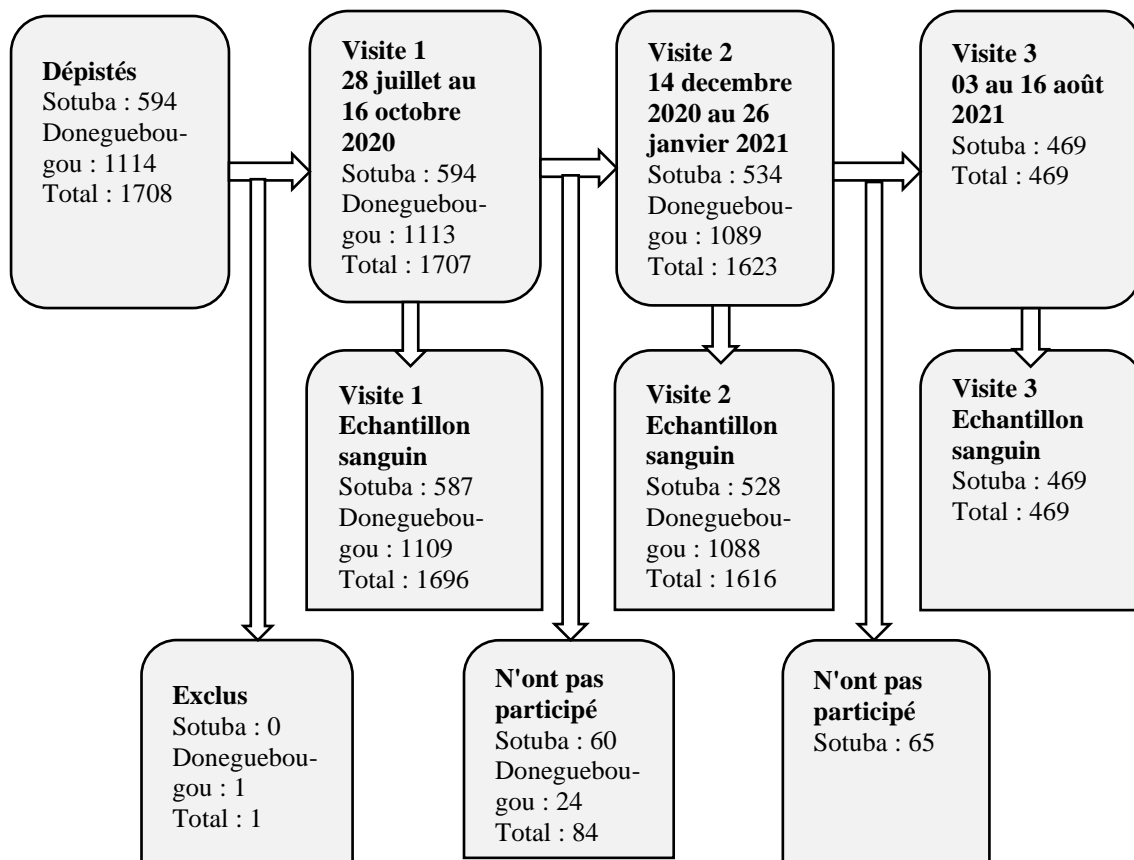


Figure 7 : Diagramme de flux de l'étude

Visite 1 : Etude de base, a été réalisée entre le 29 juillet et le 16 octobre 2020 sur le site de Sotuba et le 28 juillet et le 27 août sur le site de Donéguébougou.

Visite 2 : Etude de suivi, a été réalisée entre le 21 décembre 2020 et le 26 janvier 2021 sur le site de Sotuba et le 14 décembre 2020 et le 15 janvier 2021 sur le site de Donéguébougou .

Visite 3 : Etude de suivi supplémentaire, a été réalisée entre le 03 et le 16 août 2021 sur le site de Sotuba.

Au total 1708 personnes ont été dépistés sur 2 sites d'étude et 1707 ont été enrôlés. Sur le site urbain de Sotuba, 594 participants, dont 9 enfants Co-enrôlés avec leur mère et sur le site de Donéguébougou , 1113 participants ont été enrôlés (aucun enfant Co-enrôlés). Un total de 95,01% (1623/1707) des participants ont effectué les 2 visites sur l'ensemble des 2 sites dont 97,84% (1089/1113) à Donéguébougou et 89,90% (534/594) à Sotuba. Pour la troisième visite, 78,96% (469/594) ont effectué ce suivi supplémentaire à Sotuba.

5.2 Caractéristiques de la population étudiée

Tableau IV : Répartition de la population étudiée selon leurs données démographiques et le site d'étude lors de la visite 1 (juillet à octobre 2020).

Site	Sotuba	Donéguébougou	Total	p-value
Données démographiques				
Volontaires	594	1113	1707	
Individus	585	1113	1698	
Enfants Co-enrôlés	9	0	9	<0,0001
Sexe, masculin % (n/N)	43,3% (257/594)	52,3% (582/1113)	49,2% (839/1707)	0,0004
Age, année (médiane, IQ)	14 (8-25)	14 (6-35)		
Age, année % (n/N)				
< 10	34,0% (202/594)	32,0% (356/1113)	32,7% (558/1707)	0,3965
10-17	27,4% (163/594)	26,1% (290/1113)	26,5% (453/1707)	0,3813
≥ 18	38,5% (229/594)	41,9% (467/1113)	40,8% (696/1707)	0,1725

La population étudiée était relativement jeune, l'âge médian était de 14 ans sur les deux sites. Le sexe féminin était plus représenté à Sotuba (56,7%) et moins à Donéguébougou (47,7%). La tranche d'âge la plus représentée était les adultes âgés de 18 ans et plus suivi des enfants de moins de 10 ans ; les 10 à 17 ans étaient les moins représentés.

Tableau V : Facteurs de risque de gravité médicale chez les participants lors de la visite 1 (juillet à octobre 2020).

Facteurs médicaux	Sotuba	Donéguébougou	Total	p-value
Absence de comorbidités % (n/N)	96,4% (564/585)	99,3% (1105/1113)	98,3% (1669/1698)	<0,0001
Comorbidités % (n/N)	3,6% (21/585)	0,7% (8/1113)	1,7% (29/1698)	
Obésité % (n/N)	0,9% (5/585)	0,4% (5/1113)	0,6% (10/1698)	0,3270
Diabète % (n/N)	0,9% (5/585)	0% (0/1113)	0,3% (5/1698)	0,0048
VIH/Autres immuno-déficiences % (n/N)	0% (0/585)	0% (0/1113)	0% (0/1698)	>0,9999
Hypertension % (n/N)	2,7% (16/585)	0,2% (2/1113)	1,1% (18/1698)	<0,0001
Maladies cardiovasculaires % (n/N)	0,2% (1/585)	0,1% (1/1113)	0,1% (2/1698)	>0,9999
Maladies pulmonaire chronique % (n/N)	0% (0/585)	0% (0/1113)	0% (0/1698)	>0,9999
Maladies chroniques du Foie % (n/N)	0% (0/585)	0% (0/1113)	0% (0/1698)	>0,9999
Maladies hématologiques chroniques % (n/N)	0% (0/585)	0% (0/1113)	0% (0/1698)	>0,9999
Maladies rénales chroniques % (n/N)	0% (0/585)	0% (0/1113)	0% (0/1698)	>0,9999
Maladies neurologiques chroniques % (n/N)	0% (0/585)	0% (0/1113)	0% (0/1698)	>0,9999
Tumeur maligne % (n/N)	0% (0/585)	0,1% (1/1113)	0,1% (1/1698)	>0,9999
Vaccination au BCG % (n/N)	88,9% (520/585)	85,2% (948/1113)	86,5% (1468/1698)	0,0336
Utilisation d'antipaludique (4 semaines avant la visite) % (n/N)	3,6% (21/585)	0,1% (1/1113)	1,3% (22/1698)	<0,0001
Tabagisme % (n/N)	2,9% (15/526)	4,4% (48/1089)	3,9% (63/1615)	0,1301
Grossesse % (n/N)	1,0% (6/585)	0,2% (2/1113)	0,5% (8/1698)	0,0231
1 ^{ier} Trimestre % (n/N)	0,2% (1/585)	0,2% (2/1113)	0,2% (3/1698)	>0,9999

2 ^{ème} Trimestre % (n/N)	0,3% (2/585)	0% (0/1113)	0,1% (2/1698)	0,1186
3 ^{ème} Trimestre % (n/N)	0,5% (3/585)	0% (0/1113)	0,2% (3/1698)	0,0408
Post-partum (< 6 semaines) % (n/N)	0,2% (1/585)	0% (0/1113)	0,06% (1/1698)	0,3445

La population d'étude présentait peu de comorbidités, seul 1,7% (3,6% à Sotuba et 0,7% à Donéguébougou) des participants présentaient des pathologies concomitantes. Les morbidités associées rencontrées étaient l'hypertension artérielle, l'obésité, le diabète les maladies cardiovasculaires et la tumeur maligne. La majorité des participants (86,5%) ont rapportés avoir été vacciné au BCG. Le tabagisme n'était présent que chez une faible proportion (3,9%) de sujets. Seulement 1,3% des participant ont rapporté avoir utilisé d'antipaludique dans les 4 semaines avant leur visite. La grossesse n'était rencontrée que chez 0,5% (8/1698) des participants et le post-partum dans les 6 semaines chez une (0,06%) participante.

Tableau VI : Facteurs de risque de transmission sociale de la population étudiée lors de la visite 1 (juillet à octobre 2020).

Facteurs sociaux	Sotuba	Donéguébougou	Total	p-value
Employé dans un établissement de soins de santé % (n/N)	1,2% (7/585)	4,9% (55/1113)	3,7% (62/1698)	<0,0001
Membre du ménage employé dans un établissement de soins de santé % (n/N)	22,6% (132/585)	1,5% (17/1113)	8,8% (149/1698)	<0,0001
Membre du ménage précédemment diagnostiqué de COVID-19 % (n/N)	0% (0/585)	0% (0/1113)	0% (0/1698)	>0,9999
Taille du ménage Moyenne (Ecart-type)	10,2 (5.7)	6,8 (2.9)		

Dans notre étude, 62 (3,7%) sujets étaient employés dans un établissement de soins de santé et 149 (8,8%) avaient un membre du ménage employé dans un établissement de soins de santé. Aucun participant n'a fait état d'antécédents personnels de diagnostic de COVID-19 ou d'un membre du foyer ayant reçu un diagnostic de COVID-19 au moment de l'enrôlement. La taille moyenne du ménage était de 10,2 personnes à Sotuba et 6,8 à Donéguébougou.

5.2.1 Structure d'âge de la population étudiée par rapport la celle de l'ensemble de la population malienne :

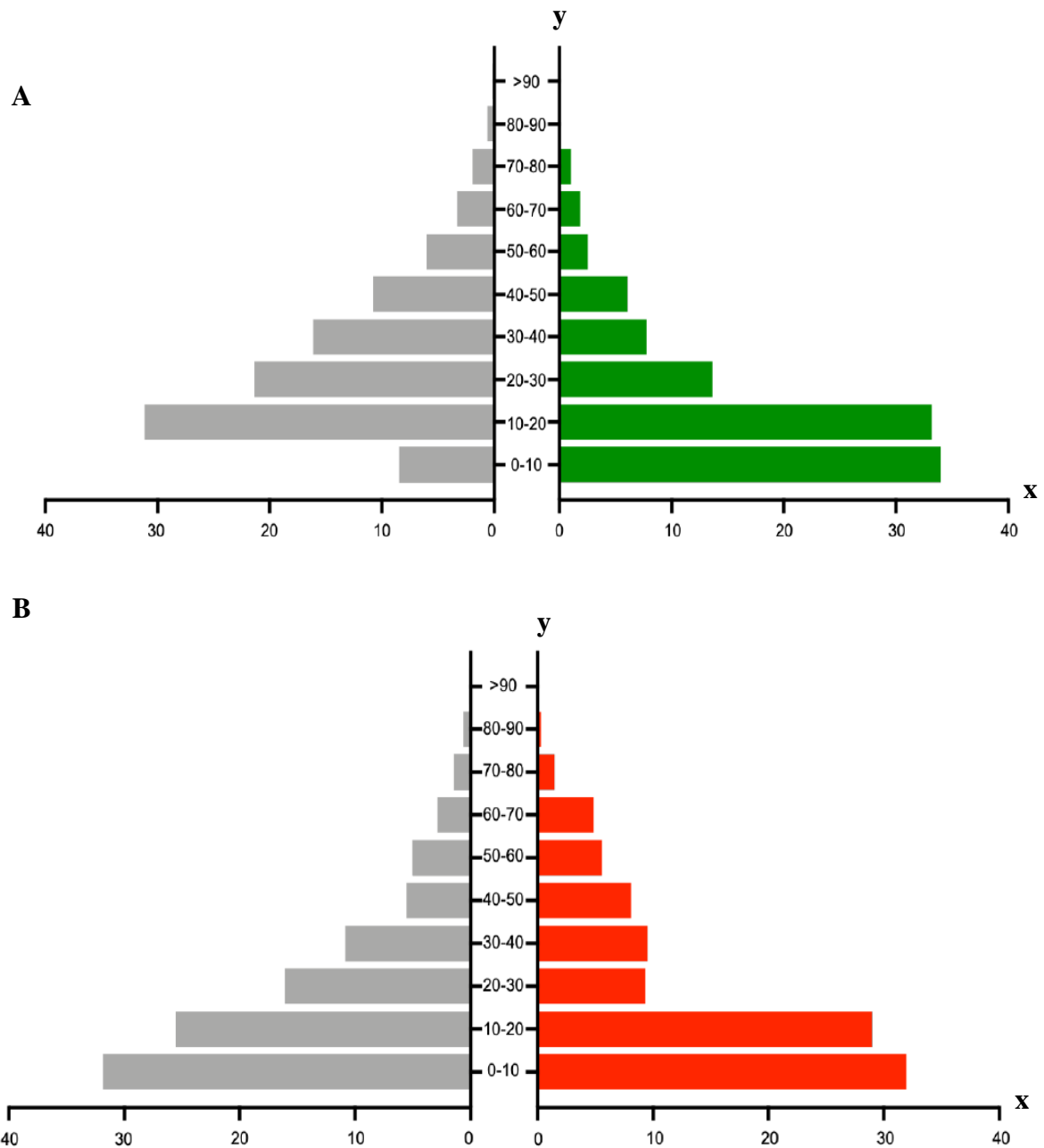


Figure 8 : Pyramide des âges de A) Sotuba (urbain) et B) Donéguebougou (rural). Groupe d'âge en années (axe des y) par rapport au pourcentage de la population totale (axe des x).

Les histogrammes gris représentent les données de recensement pour chaque site d'étude.

Les histogrammes colorés représentent l'échantillon pour chaque site d'étude.

La population étudiée était relativement jeune et présentait très peu de comorbidités. Sur chaque site, une grande partie des participants étaient des enfants, ce qui reflète la structure d'âge de l'ensemble de la population malienne. L'âge médian était de 14 ans (IQR 8 à 31 ans).

5.3 Séroprévalence des anticorps du SRAS-CoV-2

Tableau VII : Comparaison de la séroprévalence des anticorps anti SRAS-CoV-2 entre les visites sur les sites de Sotuba (urbain) et de Donéguébougou (rural).

Site	Dates de prélèvement des échantillons	Taux brut de séropositivité (IC 95 %)	Taux de séropositivité ajusté (IC 95 %) ¹
Sotuba (visite 1) N=587	29 juillet au 16 octobre 2020	13,1% (10,4-15,9)	19,0% (14,2-23,8)
Sotuba (visite 2) N=528	21 décembre 2020 au 26 janvier 2021	44,9% (40,7-49,1)	70,4% (56,8-84,1)
Sotuba (visite 3) N=469	03 août au 16 août 2021	65,2% (60,9-69,5)	96,3% (94,6-98,0)
Donéguébougou (visite 1) N=1109	28 juillet au 27 août 2020	4,1% (2,9-5,2)	5,0% (2,8-7,1)
Donéguébougou (visite 2) N=1088	14 décembre 2020 au 15 janvier 2021	25,8% (23,2-28,4)	35,0% (27,9-42,1)

La séroprévalence différait selon les sites (visite 1 : $p < 0,0001$, visite 2 : $p < 0,0001$). Le taux de détection des anticorps anti-SARSCoV-2 était le plus élevé à Sotuba et a augmenté entre la visite 1 (19,0%), la visite 2 (70,4%) et la visite 3 (96,3). La séroprévalence était plus faible à Donéguébougou, mais elle a augmenté de façon similaire entre la première (5,0%) et la deuxième visite (35,0%).

Tableau VIII : Séroprévalence stratifiée par âge des anticorps anti-SRAS-CoV-2 à la visite 1 et à la visite 2 sur les sites de Sotuba (urbain) et de Donéguébougou (rural).

Site	Taux brut de séropositivité (IC 95 %)			Taux de séropositivité ajusté (IC 95 %) ¹		
	<10 ans	10-17 ans	≥18 ans	<10 ans	10-17 ans	≥18 ans
Sotuba (visite 1) N=587	10,7% (6,3-15,1)	11,7% (6,6-16,7)	16,2% (11,4-21,0)	13,8% (8,4-19,2)	15,1% (9,0-21,1)	21,3% (14,8-27,8)
Sotuba (visite 2) N=528	29,1% (22,4-35,7)	47,3% (39,4-55,2)	57,2% (50,4-64,0)	38,8% (28,9-48,7)	63,7% (49,5-77,9)	77,2% (61,5-92,9)
Sotuba (visite 3) N=469	49,4% (43,8-57,4)	72,8% (65,1-80,5)	73,4% (67-79,8)	66,5% (59,2-73,8)	98,5% (96,4-101)	99,4% (98,3-101)
Donéguébougou (visite 1) N=1109	3,1% (1,2-5,1)	1,7% (0,0-3,5%)	6,2% (4,0-8,5)	3,4% (0,9-6,0%)	1,5% (0-3,9)	7,7% (4,6-10,8)
Donéguébougou (visite 2) N=1088	12,2% (8,8-15,7)	28,5% (23,2-33,7)	34,7% (30,4-39,1)	15,8% (11,0-20,7)	41,0% (31,5-50,5)	46,6% (36,8-56,3)

Sur chaque site, la séroprévalence augmentait avec le groupe d'âge. A la première visite (visite1), la séroprévalence à Sotuba selon les tranches d'âge de moins de 10 ans, 10 à 17 ans et 18 ans et plus était respectivement de 13,8%, 15,1% et 21,3% ; à la seconde visite (visite 2), elle est passée respectivement à 38,8%, 63,7% et 77,2% et la troisième visite (visite 3), a continué à augmenter pour être respectivement de 66,5%, 98,5% et 99,4%. Bien qu'elle fût plus faible à Donéguébougou , à la première visite selon les tranches d'âge respectives, elle était de 3,4%, 1,5% et 7,7% et à la seconde visite, elle a augmenté pour passer respectivement à 15,8%, 41,0% et 46,6%.

Tableau IX : Prévalence cumulée de l'exposition au SRAS-CoV-2 et taux d'infection sur les sites de Sotuba (ville) et Donéguébougou (village).

Site	Visite 1 (médiane) ¹	Visite 2 (médiane) ¹	Exposition cumulée Visite 2 (IC 95 %) ² CI ²	Taux d'infection (% de la population infectée/jour) ³
Sotuba	6 août 2020	24 décembre 2020	73,4% (59,2-87,5)	0,45
Donéguébougou	13 août 2020	19 décembre 2020	37,1% (29,6-44,5)	0,19

¹Date de visite médiane définie comme la date à laquelle la moitié de toutes les collectes d'échantillons ont été effectuées.

²Taux de séropositivité cumulée calculé en ajoutant les cas séropositifs de la visite 1 qui étaient séronégatifs à la visite 2 avant de calculer la séroprévalence ajustée.

³Incidence ajustée des nouveaux cas entre la visite 1 et la visite 2 divisée par le nombre médian de jours entre les visites.

La séroprévalence cumulative était de 73,4% à Sotuba et de 37,1% à Donéguébougou pour les 2 premières visites. Le taux quotidien d'infection (incidence ajustée des nouveaux cas entre la visite 1 et la visite 2 divisée par le nombre médian de jours entre les visites) était de 0,45%/jour à Sotuba, et de 0,19%/jour à Donéguébougou. Le taux d'infection global était de 0,4 %/jour. Cela représente un taux d'infection d'environ 1% des populations communautaires tous les 3 jours entre la visite 1 et la visite 2.

5.4 Présentation clinique chez les séro-convertis au SRAS-CoV-2

Tableau X : Evènements indésirables selon le statut sérologique entre la visite 1 (juillet/août 2020) et la visite 2 (décembre 2020/janvier 2021) chez les personnes enrôlées dans un essai clinique sur le site de Donéguébougou (n=1037). Signes cliniques potentiellement liés à Covid-19.

	Seronegatif ¹	Seropositif ²	p-value
Taille de l'échantillon	785	252	
Evènement indésirable %, (n/N)			
Clinique, potentiellement lié à COVID-19			
Douleur abdominale	3,1% (24/785)	3,6% (9/252)	0,6817
Arthralgie	0,5% (4/785)	0% (0/252)	0,5775
Bronchite	2,3% (18/785)	3,2% (8/252)	0,4866
Frissons	0,4% (3/785)	0,4% (1/252)	>0,9999
Toux	0,4% (3/785)	0,8% (2/252)	0,6002
Baisse d'appétit	0,8% (6/785)	1,2% (3/252)	0,4604
Diarrhée	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Gastro-entérite	1,4% (11/785)	2,4% (6/252)	0,2675
Céphalée	9,4% (74/785)	18,3% (46/252)	0,0003
Myalgie	0,6% (5/785)	0% (0/252)	0,3436
Nasopharyngite	1,5% (12/785)	2,4% (6/252)	0,4053
Nausées	0% (0/785)	0,4% (1/252)	0,2430
Douleur oropharyngée	0,4% (3/785)	0% (0/252)	>0,9999
Pharyngite	10,7% (84/785)	7,1% (18/252)	0,1138
Pneumonie	0,3% (2/785)	0% (0/252)	>0,9999
Pyrexie	1,9% (15/785)	3,6% (9/252)	0,1474
Rhinite	25,1% (197/785)	33,3% (84/252)	0,0116
Rhinorrhée	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Sinobronchite	1,5% (12/785)	0,4% (1/252)	0,2069
Vomissements	0,6% (5/785)	0% (0/252)	0,3436

¹Séronégatif se réfère aux personnes séronégatives lors de la visite 1 et de la visite 2.

²Seropositif se réfère aux nouvelles personnes séropositives à la visite 2 (séronégatif à la visite 1)

Tableau XI : Evènements indésirables selon le statut sérologique entre la visite 1 (juillet/août 2020) et la visite 2 (décembre 2020/janvier 2021) chez les personnes co-enrôlées dans un essai clinique sur le site de Donéguebougou (n=1037). Autres signes cliniques (1).

	Seronegatif ¹	Seropositif ²	p-value
Taille de l'échantillon	785	252	
Evènement indésirable %, (n/N)			
Clinique, autres			
Abcès	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Abcès du membre	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Piqûre d'arthropodes	0,1% (1/785)	0,4% (1/252)	0,4271
Asthénie	0,6% (5/785)	0,8% (2/252)	0,6795
Mal de dos	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Douleur thoracique	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Conjonctivite	0,3% (2/785)	0,4% (1/252)	0,5666
Caries dentaires	1,1% (9/785)	3,2% (8/252)	0,0416
Dermatose	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Vertiges	0,8% (6/785)	1,6% (4/252)	0,2681
Dysenterie	0,4% (3/785)	0,8% (2/252)	0,6002
Dysménorrhée	0% (0/785)	0,4% (1/252)	0,2430
Infection de l'oreille	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Epistaxis	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Intoxication alimentaire	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Infection cutanée fongique	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Furoncle	0,1% (1/785)	0,4% (1/252)	0,4271
Gastrite	0,1% (1/785)	1,2% (3/252)	0,0466
Infection génitale	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Gingivite	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Orgelet	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999

¹Séronégatif se réfère aux personnes séronégatives lors de la visite 1 et de la visite 2.

²Seropositif se réfère aux nouvelles personnes séropositives à la visite 2 (séronégatif à la visite 1)

Tableau XII : Evènements indésirables selon le statut sérologique entre la visite 1 (juillet/août 2020) et la visite 2 (décembre 2020/janvier 2021) chez les personnes co-enrôlées dans un essai clinique sur le site de Donéguebougou (n=1037). Autres signes cliniques (2).

	Seronegatif ¹	Seropositif ²	p-value
Taille de l'échantillon	785	252	
Evènement indésirable %, (n/N)			
Clinique, autres (suite)			
Hypertension	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Infection parasitaire	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Douleur au site d'injection	3,8% (30/785)	4,8% (12/252)	0,5812
Entorse ligamentaire	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Lésion d'un membre	0,4% (3/785)	0,4% (1/252)	>0,9999
Paludisme	41,1% (323/785)	41,7% (105/252)	0,8834
Mastite	0,1% (1/785)	0,4% (1/252)	0,4271
Otite externe	0,3% (2/785)	0,4% (1/252)	0,5666
Otite moyenne	0,3% (2/785)	0,4% (1/252)	0,5666
Douleur	0,3% (2/785)	0% (0/252)	>0,9999
Prurit	0% (0/785)	0,4% (1/252)	0,2430
Sciatique	0,3% (2/785)	0% (0/252)	>0,9999
Morsure de serpent	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Tachycardie	0,3% (2/785)	0% (0/252)	>0,9999
Brûlure thermique	0,1% (1/785)	0% (0/252)	>0,9999
Tonsillite	0,3% (2/785)	0,4% (1/252)	0,5666
Infection des voies urinaires	0,5% (4/785)	0,8% (2/252)	0,6369
Urticaire	0,3% (2/785)	0,8% (2/252)	0,2498
Plaie	1,3% (10/785)	1,2% (3/252)	>0,9999
Infection de la plaie	0,4% (3/785)	0,8% (2/252)	0,6002

¹Séronégatif se réfère aux personnes séronégatives lors de la visite 1 et de la visite 2.

²Seropositif se réfère aux nouvelles personnes séropositives à la visite 2 (séronégatif à la visite 1)

Tableau XIII : Evènements indésirables selon le statut sérologique entre la visite 1 (juillet/août 2020) et la visite 2 (décembre 2020/janvier 2021) chez les personnes co-enrôlées dans un essai clinique sur le site de Donéguebougou (n=1037). Signes de laboratoire.

	Seronegatif ¹	Seropositif ²	p-value
Taille de l'échantillon	785	252	
Evènement indésirable %, (n/N)			
Laboratoire			
Augmentation de l'alanine aminotransférase	0,8% (6/785)	1,6% (4/252)	>0,9999
Augmentation de la créatinine sanguine	0,8% (6/785)	1,2% (3/252)	0,4604
Diminution de l'hémoglobine	0,3% (2/785)	1,2% (3/252)	0,0958
Leucocytose	0,5% (4/785)	0,8% (2/252)	0,6369
Leucopénie	5,6% (44/785)	7,1% (18/252)	0,3624
Neutropénie	6,8% (53/785)	7,9% (20/252)	0,5712
Thrombocytopénie	0,6% (5/785)	1,6% (4/252)	0,2327

¹Séronégatif se réfère aux personnes séronégatives lors de la visite 1 et de la visite 2.

²Séropositif se réfère aux nouvelles personnes séropositives à la visite 2 (séronégatif à la visite 1)

Dans un sous-ensemble de 1037 participants de tous âges participant à un essai clinique communautaire de phase 2 à Donéguebougou, la fréquence de la plupart des effets indésirables cliniques et de laboratoire était faible, indépendamment du statut sérologique. Les céphalées (18,3 % (46/252) contre 9,4 % (74/785), p=0,0003) et la rhinite (33,3 % (84/252) contre 25,1 % (197/785), p=0,0116) étaient plus fréquentes dans le groupe des nouveaux séropositifs que dans celui des séronégatifs. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la fréquence des autres événements indésirables potentiellement liés à COVID-19. Les caries dentaires (3,2% (8/252) vs 1,1% (9/785), p=0,0416) et la gastrite (1,2% (3/252) vs 0,1% (1/785), p=0,0466) ont également été observées plus fréquemment dans le groupe des séropositifs.

5.5 Dynamique des anticorps anti-SRAS-CoV-2

Tableau XIV : Dynamique des anticorps anti-SRAS-CoV-2 entre la visite 1 et la visite 2.

	Sotuba	Donéguébougou
Taille de l'échantillon	66	45
Séro- stabilité % (Séropositif/Séropositif)	83,3% (55/66)	64,4% (29/45)
Séro- inversion % (Séropositif/Séronégatif)	16,7% (11/66)	35,6% (16/45)
Spike OD à l'enrôlement Moyenne (écart-type)	2,73 (0,871)	2,23 (1,17)
RDB OD à l'enrôlement Moyenne (écart-type)	2,35 (0,91)	2,30 (1,11)
Jours entre l'enrôlement et le suivi Moyenne (écart-type)	139,4 (14,2)	128,6 (11,8)
Taux de changement de la Spike OD (OD/100 jours) Moyenne (95% IC)	-0,11 (-0,32 to 0,10)	-0,15 (-0,34 to 0,04)
Taux de changement de la RDB OD (OD/100 jours) Moyenne (95% IC)	-0,26 (-0,48 to -0,04)	-0,60 (-0,82 to -0,38)

Dans une évaluation longitudinale des participants qui étaient séropositifs lors de la visite 1, près des trois quarts sont restés séropositifs à la visite 2 (75,7 % (84/111)) et près d'un quart sont revenu séronégatifs (24,3 % (27/111)). Les valeurs d'absorbance du dosage de la RBD ont diminué plus rapidement que celles du dosage de la spike protéine sur chaque site de l'étude (-0,26 unités OD/100 jours (IC 95 % : -0,48 à -0,04) contre -0,11 unités OD/100 jours (IC 95 % : -0,32 à +0,10) à Sotuba et (-0,60 unités OD/100 jours (IC 95 % : -0,82 à -0,38) contre -0,15 unités OD/100 jours (IC 95 % : -0,34 à +0,04) à Donéguébougou.

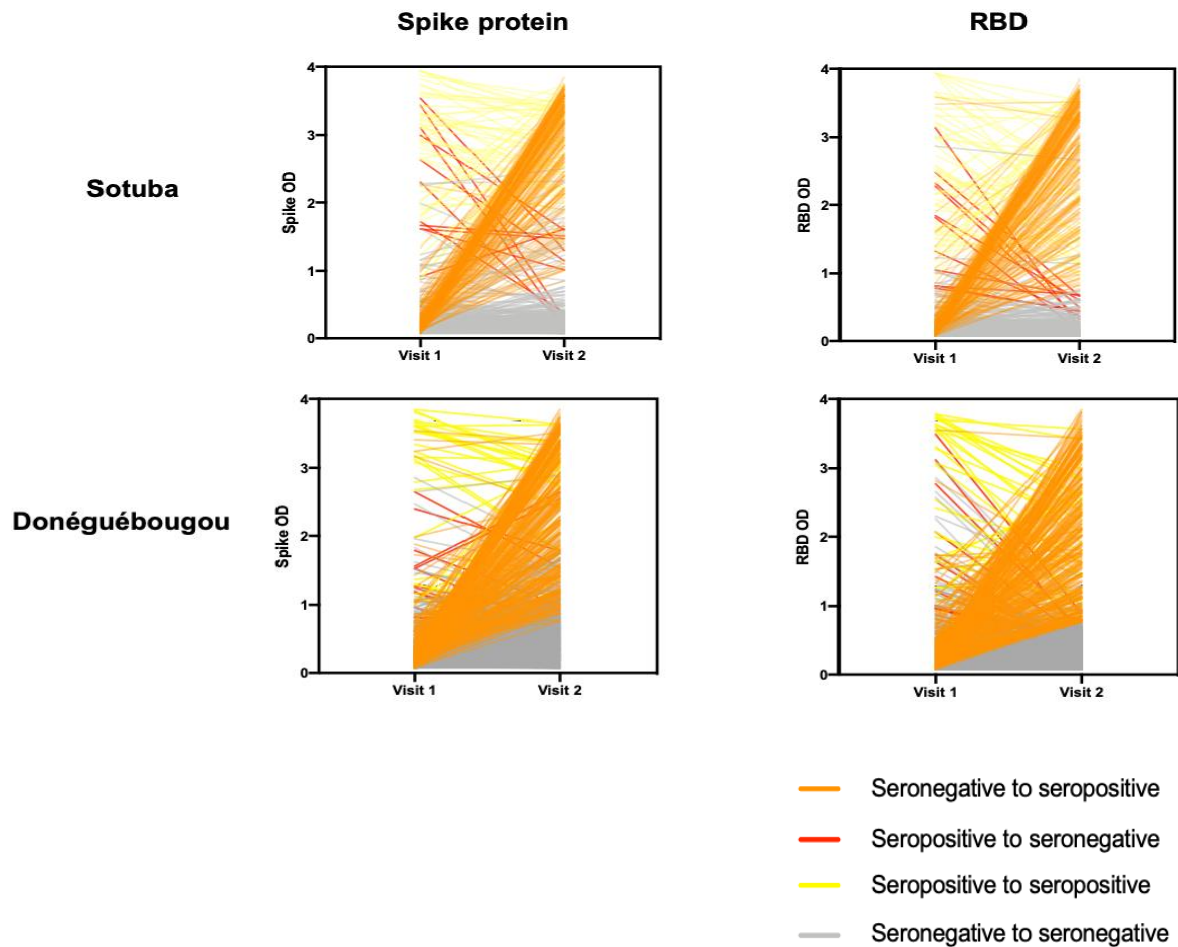


Figure 9 : Réactivité longitudinale de la Spike protéine et de la RBD de l'anticorps contre le SRAS-CoV-2 sur les sites d'étude d'étude : Sotuba (rangée du haut) et Donéguébougou (rangée du bas).

RBD : receptor binding domain, OD : densité optique.

Visite 1 : 28 juillet au 16 octobre 2020

Visite 2 : du 14 décembre 2020 au 29 janvier 2021

Sur ce diagramme en plot, nous pouvons observer la fréquence de ceux qui ont gardé leur statut sérologique entre les 2 visites et de ceux qui ont changé de statut. Les séronégatifs à la première visite qui sont devenu séropositifs à la seconde visite étaient les plus représentés sur les 2 sites.

5.6 Séropositivité de Covid-19 et prévalence du paludisme à Donéguébougou

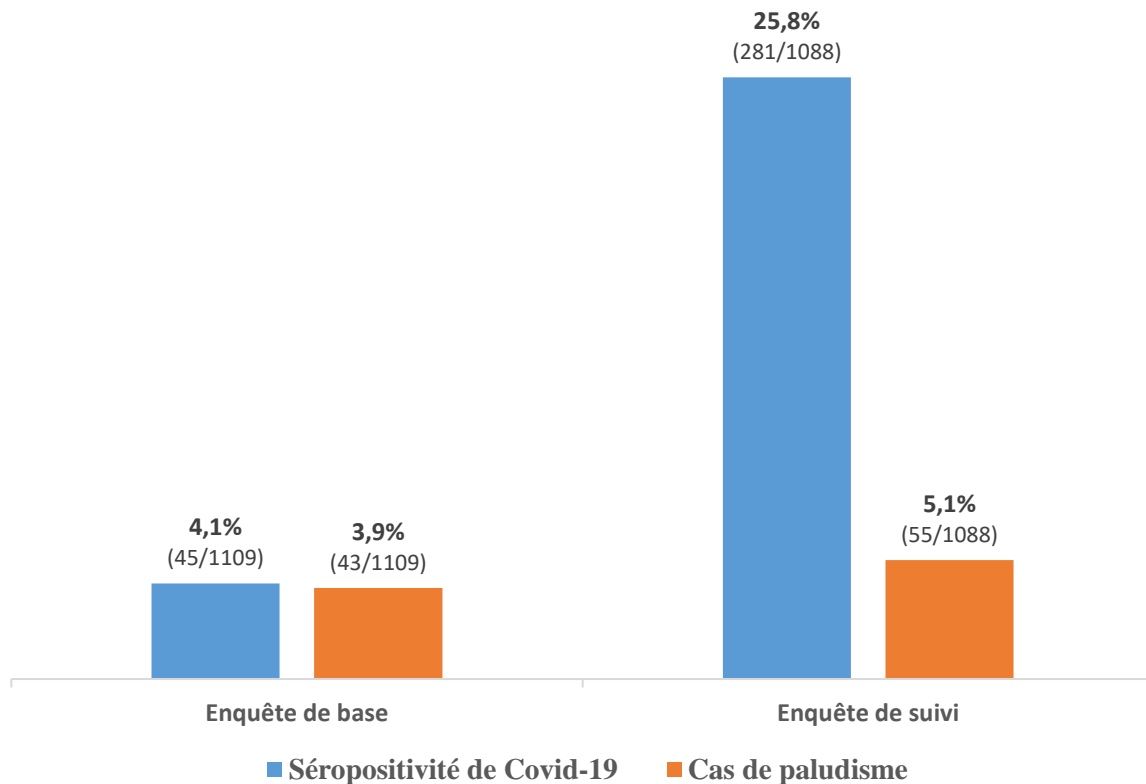


Figure 10 : Séropositivité de Covid-19 et prévalence du paludisme à Donéguébougou

Lors de la visite 1, il n'y avait pas de différence significative entre la prévalence du paludisme et la séroprévalence de Covid-19 à Donéguébougou avec $p = 0,8278$. Mais au cours de la seconde visite, il y avait une différence statistiquement significative entre les deux prévalences avec $p < 0,0001$.

6 DISCUSSION

6.1 Commentaires

Un total de 95,01% (1623/1707) des participants ont effectué les 2 visites sur l'ensemble des 2 sites dont 97,84% (1089/1113) à Donéguébougou et 89,90% (534/594) à Sotuba. Pour la troisième visite, 78,96% (469/594) ont effectué ce suivi supplémentaire à Sotuba.

Cette étude de cohorte prospective sur deux sites en milieu urbain et rural au Mali apporte la preuve d'une transmission communautaire marquée entre juillet 2020 et août 2021 en utilisant une séro-surveillance longitudinale de la population. Les estimations de la séroprévalence à l'aide d'un test ELISA à deux antigènes avec des seuils adaptés pour améliorer la spécificité dans la population étudiée ont identifié un taux d'infection d'environ 1 % de la population tous les trois jours dans les communautés étudiées entre les 2 premières visites, et un taux d'exposition cumulée au SRAS-CoV-2 de 73,4 % (IC 95 % : 59,2 à 87,5) dans la communauté urbaine de Sotuba et de 37,1 % (IC 95 % : 29,6 à 44,5) dans le village rural de Donéguébougou en janvier 2021. Cette différence de séroprévalence suggère une variation de la séropositivité aux anticorps du SARS-Cov-2 entre ces 2 communautés maliennes. Une variation de la réactivité du SARSCoV-2 entre les communautés avait été décrite au Mali (144).

Nous avons constaté une augmentation de la séroprévalence des anticorps du SARSCoV-2 dans le temps (entre juillet 2020 et août 2021 sur tous les deux sites) ce qui avait été observé dans une étude menée en République Démocratique du Congo (146). Cette augmentation est similaire à l'augmentation de cas confirmés de Covid-19 en Afrique de l'ouest (147).

Notre étude a inclus un grand nombre d'enfants et reflète la structure d'âge de la population dans la région. Une tendance à l'augmentation avec l'âge a été observée ce qui avait auparavant été observée à Bamako (148). Dans une revue de séroprévalence des anticorps de SRAS-Cov-2, la séropositivité était numériquement influencée par le sexe et l'âge des participants, les hommes et les personnes âgées de moins de 50 ans étant les plus touchés (149).

Aucun participant à l'étude n'a rapporté d'antécédents de diagnostic de COVID-19 dans notre étude. La rareté de la maladie apparente du COVID-19 dans notre population étudiée est cohérente avec l'épidémiologie pandémique précédemment rapportée en Afrique subsaharienne (150 ; 151).

Dans notre étude, nous avons constaté une diminution relativement plus rapide des valeurs d'absorbance RBD dans le temps par rapport à la protéine « spike ». Malgré la maladie relativement bénigne signalée, la durabilité des anticorps IgG de la protéine « spike » suggère

une réponse humorale relativement durable dans notre population étudiée, et la séropositivité peut être un marqueur de substitution pour une immunité cellulaire à plus long terme (152).

Dans l'ensemble, l'augmentation rapide de la séroprévalence des anticorps anti-SRAS-CoV-2 et le nombre limité de maladies graves attribuables au cours de la période d'étude peuvent refléter un certain degré de protection au sein de la communauté.

À l'inverse, la transmission généralisée du SRAS-CoV-2 suggérée par l'augmentation marquée de la séroprévalence au cours de notre étude pourrait favoriser l'émergence de nouveaux variants. Nous ne sommes pas certains des variants qui circulent localement au Mali, et nous ne savons pas si notre étude a pu coïncider avec l'émergence d'un nouveau variant. Le variant sud-africain B.1.351 a été signalée au Ghana et en Côte d'ivoire et le variant Delta a été détectée au Ghana, au Sénégal et au Nigeria (153).

Ces données fournissent des informations précieuses pour l'effort de santé publique malien. Les données cliniques et de laboratoire recueillies de façon longitudinales dans notre étude aident à combler le manque de données communautaires sur la pandémie dans la région de l'Afrique de l'Ouest, et peuvent contribuer aux interventions de santé publique en cours, y compris la conception de programmes de vaccination.

Le test ELISA à deux antigènes utilisés dans cette étude a été optimisé pour améliorer la spécificité au Mali. La sensibilité et la spécificité estimées de ces seuils étaient respectivement de 73,9 % (51,6-89,8) et 99,4 % (97,7-99,9) (144).

Nous n'avons pas pu déterminer une relation entre la Covid-19 et le paludisme dans notre étude, cela pourrait s'expliquer par le mode de transmission différent de ces 2 maladies. Pour cela, plus d'études doivent être menées pour déterminer une éventuelle relation.

6.2 Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites, notamment la taille de l'échantillon qui n'est pas suffisante pour déterminer le taux d'issues graves peu courantes dans la communauté, ainsi que le risque de biais de rappel dans l'historique des symptômes. La population de l'étude n'a pas été sélectionnée de manière aléatoire et il existe donc un risque de biais de sélection. Notamment, aucun participant n'a signalé d'antécédents personnels de diagnostic antérieur de COVID-19 ou de membre du foyer ayant reçu un diagnostic au moment de l'enrôlement. La prévalence du paludisme et les événements indésirables n'ont été déterminés que chez les

participants co-enrolés dans un essai clinique sur le site de Donéguébougou, ils n'ont pas été évalué à Sotuba.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

Cette étude a pu déterminer le taux de propagation de la COVID-19 dans la population de ces deux localités. Les échantillons pourront également être utilisés pour évaluer les performances de nouveaux tests de COVID-19, tels que des tests qui peuvent être facilement réalisés dans des zones rurales.

L'étendue réelle de l'exposition au SRAS-CoV-2 au Mali est plus importante que ce qui avait été rapporté précédemment. L'épidémiologie de la pandémie dans la région pourrait être principalement sub-clinique. Dans ce contexte, la surveillance continue et l'augmentation des tests diagnostiques pour caractériser les variants circulant localement seront essentielles pour mettre en œuvre des stratégies d'atténuation efficaces comme les vaccins. Il est aussi essentiel de mener plus d'étude pour déterminer la relation entre la covid-19 et le paludisme pour adapter la lutte contre ces 2 problèmes majeurs de santé.

Recommandations

Au Ministère de Santé et au M.TC

- Mener plus d'étude sur la covid-19 pour mieux comprendre l'étendu de cette pandémie dans la population locale, notamment une étude sur la capacité de séroneutralisation des anticorps prévalents.
- Renforcer la surveillance continue contre la pandémie à Covid-19.
- Caractériser les variants de SARS-COV 2 circulant localement.
- Renforcer la sensibilisation et le respect des mesures barrières contre la pandémie à Covid-19.
- Mettre en œuvre des stratégies d'atténuation efficaces et renforcer d'avantage celles qui existent déjà comme la vaccination anti-Covid-19.
- Mener plus d'étude pour déterminer la relation entre la covid-19 et le paludisme pour adapter la lutte contre ces 2 problèmes majeurs de Santé.

A la population malienne

- Respecter les mesures de prévention en l'occurrence les mesures barrières.
- Et se faire vacciner contre la covid-19.

REFERENCES

1. Srivastava N, Baxi P, Ratho RK, Saxena SK. Global Trends in Epidemiology of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In: Saxena SK, éditeur. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2020 [cité 8 juin 2021]. p. 9-21. (Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-4814-7_2
2. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. mai 2020;55(5):105951.
3. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. mai 2020;13(5):667-73.
4. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 13 mars 2020 [cité 27 déc 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068984/>
5. Ndiaye M, Diatta AER. La maladie à coronavirus COVID-19 en Afrique subsaharienne : la place de la santé au travail. *Arch Mal Prof Environ*. mai 2020;81(3):204-6.
6. World Health Organization (WHO). Diagnostic testing for SARS-CoV-2: Interim guidance, 11 September 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10666/334254>
7. Kamps BS, Hoffmann C, Camp R, KaM.adt T, Lazzari S, Neubert J, et al. COVID REFERENCE. Sixth Edition 2021.6: Steinhäuser Verlag; Published 13 January 2021.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://amedeo.com/CovidReference06.pdf>
8. World Health Organization (WHO). WHO issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global access [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cité 3 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>
9. World Health Organization (WHO). A COORDINATED GLOBAL RESEARCH ROADMAP: 2019 NOVEL CORONAVIRUS [Internet]. Geneva: WHO; March 2020 [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus_Roadmap_V9.pdf
10. Maurya VK, Kumar S, Bhatt MLB, Saxena SK. Therapeutic Development and Drugs for the Treatment of COVID-19. In: Saxena SK, éditeur. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics [Internet]. Singapore: Springer; 2020 [cité 20 déc 2020]. p. 109-26. (Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_10
11. United Nations. Policy Brief: Impact of COVID-19 in Africa [Internet]. UN; 20 May 2020. Disponible sur: <https://unsdg.un.org/fr/resources/note-de-synthese-les-incidences-de-la-covid-19-en-afrique>

12. Club du Sahel et de l’Afrique de l’Ouest (CSAO). Lutte contre le Coronavirus (COVID-19) : perspectives ouest-africaines [Internet]. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/fr/csao/coronavirus-ouest-afrique/>
13. Government of the Republic of Mali/World Health Organisation. Rapport de situation COVID-19 au Mali, 21 au 27 décembre 2020 [Internet]. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/mali_sitrep_covid-19_n134_27_decembre_2020.pdf
14. Wuhan Municipal Health and Health Commission (WMHC). Wuhan Municipal Health and Health Commission’s briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city (31 December 2019). [cité 25 Mars 2020]. Disponible sur: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
15. Kamps BS, Hoffmann C, Drosten C, Lau ACW, Preiser W, So LKY, et al. SARS Reference. Third Edition: Flying Publisher; 2003. [cité 20 Mai 2020]. <http://www.amedeo.net/pdf/sarsreference.pdf>
16. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
17. Yu X, Wei D, Chen Y, Zhang D, Zhang X. Retrospective detection of SARS-CoV-2 in hospitalized patients with influenza-like illness. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):1470-1473. PubMed: <https://pubmed.gov/32608335>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1785952>
17. Dawood FS, Ricks P, Njie GJ, Daugherty M, Davis W, Fuller JA, et al. Observations of the global epidemiology of COVID-19 from the prepandemic period using web-based surveillance: a cross-sectional analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;20(11):1255-1262. PubMed: <https://pubmed.gov/32738203>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30581-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30581-8)
18. Worobey M, Pekar J, Larsen BB, Nelson MI, Hill V, Joy JB, et al. The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America. *Science*. 2020 Oct 30;370(6516):564-570. PubMed: <https://pubmed.gov/32912998>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc8169>
19. Deng X, Gu W, Federman S, Plessis LD, Pybus OG, Faria NR et al. Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. *Science*. 2020 Jul 31;369(6503):582-587. PubMed: <https://pubmed.gov/32513865>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb9263>
20. McNeil Jr DG. A Viral Epidemic Splintering Into Deadly Pieces [Internet]. *The New York Times*, 29 July 2020. Full-text: <https://www.nytimes.com/2020/07/29/health/coronavirus-future-america.html>
21. Candido DS, Claro IM, de Jesus JG, Souza WM, Moreira FRR, Dellicour S, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science*. 2020 Sep 4;369(6508):1255-1260. PubMed: <https://pubmed.gov/32703910>. Fulltext: <https://doi.org/10.1126/science.abd2161>

22. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus- Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020: PubMed: <https://pubmed.gov/31995857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
23. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID- 19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020: PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20- 0504>
24. Nie X, Fan L, Mu G, Tan Q, Wang M, Xie Y, et al. Epidemiological characteristics and incubation period of 7,015 confirmed cases with Coronavirus Disease 2019 outside Hubei Province in China. *J Infect Dis.* 2020 Apr 27;jiaa211. PubMed: <https://pubmed.gov/32339231>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa211>
25. Cereda D, Tirani M, Rovida F, Demicheli V, Ajelli M, Poletti P, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. Preprint. Full-text: <https://arxiv.org/abs/2003.09320>
26. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
27. Tang B, Bra gazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCov). *Infect Dis Model* 2020;5:248-255. Pub-Med: <https://pubmed.gov/32099934>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001>
28. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa S, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis* 2020;92:214-217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050. Epub 2020 PubMed: <https://pubmed.gov/32007643>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>
29. Shen Z, Ning F, Zhou W, He X, Lin C, Chin PD, et al. Superspreading SARS events, Beijing, 2003. *Emerg Infect Dis.* 2004 Feb;10(2):256-60. PubMed: <https://pubmed.gov/15030693>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid1002.030732>
30. Cho SY, Kang JM, Ha YE, Park GE, Lee JY, Ko JH, et al. MERS-CoV outbreak following a single patient exposure in an emergency room in South Korea: an epidemiological outbreak study. *Lancet.* 2016 Sep 3;388(10048):994-1001. PubMed: <https://pubmed.gov/27402381>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30623-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30623-7)
31. Wang L, Didelot X, Yang J, Wong G, Shi Y, Liu W, et al. Inference of person-to-person transmission of COVID-19 reveals hidden super-spreading events during the early outbreak phase. *Nat Commun.*2020 Oct 6;11(1):5006. PubMed: <https://pubmed.gov/33024095>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18836-4>

32. 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* 2020; 382:727-733. PubMed: <https://pubmed.gov/31978945> Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
33. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 Mar 11. pii: 2762997. PubMed: <https://pubmed.gov/32159775> Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
34. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed: <https://pubmed.gov/31986264>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
35. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller M, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 May;581(7809):465-469. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
36. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):590-592. PubMed: <https://pubmed.gov/32402155>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
37. Matson MJ, Yinda CK, Seifert SN, Bushmaker T, Fischer RJ, van Doremalen N, et al. Effect of Environmental Conditions on SARS-CoV-2 Stability in Human Nasal Mucus and Sputum. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun 8;26(9). Pub-Med: <https://pubmed.gov/32511089>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.202267>
38. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
39. Zhou J, Otter JA, Price JR, Cimpeanu C, Garcia DM, Kinross J, et al. Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 8;ciaa905. PubMed: <https://pubmed.gov/32634826>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa905>
40. 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 (SARSCoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 2020 Mar 4. pii: 2762692. PubMed: <https://pubmed.gov/32129805>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227>
41. Bin SY, Heo JY, Song MS, Lee J, Kim EH, Park SJ, et al. Environmental Contamination and Viral Shedding in MERS Patients During MERS-CoV Outbreak in South Korea. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 15;62(6):755-60. PubMed: <https://pubmed.gov/26679623>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/civ1020>
42. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a

- study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
43. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382:970-971. <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
 44. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis*. 2020 Apr;93:284-286. PubMed: <https://pubmed.gov/32145466>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
 45. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020 May 1;3(5):e208292. PubMed: <https://pubmed.gov/32379329>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>
 46. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
 47. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329972>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2009758>
 48. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, Ip SM, Lo ACT, Lau CS, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1699-700. PubMed: <https://pubmed.gov/15158632>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16255-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16255-7)
 49. Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis*. 2018 Aug;18(8):e217-e227. PubMed: <https://pubmed.gov/29680581>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30127-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30127-0)
 50. Ip DK, Lau LL, Leung NH, Fang VJ, Chan KH, Chu DKW, et al. Viral Shedding and Transmission Potential of Asymptomatic and Paucisymptomatic Influenza Virus Infections in the Community. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar 15;64(6):736-742. PubMed: <https://pubmed.gov/28011603>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw841>
 51. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 17:M20-5008. PubMed: <https://pubmed.gov/32941052>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-5008>
 52. Chavis S, Ganesh N. Respiratory Hygiene and Cough Etiquette. *Infection Control in the Dental Office* 2019; 91-103. Published 2019 Nov 18. Full-text: https://doi.org/10.1007/978-3-030-30085-2_7

53. Kratzel A, Todt D, V'kovski P, Steiner S, Gultom M, Thao TTN, et al. Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 by WHO-Recommended Hand Rub Formulations and Alcohols. *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 13;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32284092>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200915>
54. Zhang J, Litvinova M, Liang Y, Wang Y, Wang W, Zhao S, et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science.* 2020 Apr 29:eabb8001. PubMed: <https://pubmed.gov/32350060>. Fulltext: <https://doi.org/10.1126/science.abb8001>
55. Du Z, Xu X, Wang L, Fox SJ, Cowling BJ, Galvani AP, et al. Effects of Proactive Social Distancing on COVID-19 Outbreaks in 58 Cities, China. *Emerg Infect Dis.* 2020 Sep;26(9):2267-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32516108>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.201932>
56. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020 Jun 27;395(10242):1973-1987. PubMed: <https://pubmed.gov/32497510>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
57. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Apr 16;382(16):1564-1567. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
58. Alex W H Chin; Julie T S Chu; Mahen R A Perera; Kenrie P Y Hui; Hui-Ling Yen; Michael C W Chan; et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions *Lancet* 2020:April 02, 2020DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3)
59. Radhika Gharpure; Candis M. Hunter; Amy H. Schnall; Catherine E. Barrett; Amy E. Kirby; Jasen Kunz; et al. Knowledge and Practices Regarding Safe Household Cleaning and Disinfection for COVID-19 Prevention — United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* May 2020 Early Release / June 5, 2020 / 69 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6923e2.htm?s_cid=mm6923e2_w
60. Alex W H Chin, Julie T S Chu, Mahen R A Perera, Kenrie P Y Hui; Hui-Ling Yen, Michael C W Chan, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions *Lancet* 2020:April 02, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3)
61. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020 Mar;104(3):246-251. PubMed: <https://pubmed.gov/32035997>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
62. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.). Division of Viral Diseases. Discontinuation of Isolation for Persons with COVID-19 Not in Healthcare Settings: Interim Guidance. Updated July2020. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/90724>
63. World Health Organization (WHO). Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation. WHO Scientific Brief, 17 June 2020 [internet]. Geneva: WHO; 2020.

Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>

64. Muge Cevik, Matthew Tate, Oliver Lloyd, Alberto Enrico Maraolo, Jenna Schafers, Antonia Ho SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERSCoV viral load dynamics, duration of viral shedding and infectiousness: a living systematic review and meta-analysis medRxiv 2020.07.25.20162107; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.25.20162107>
65. Keeling MJ, Hollingsworth TD, Read JM. Efficacy of contact tracing for the containment of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *J Epidemiol Community Health*. 2020 Jun 23; *jech-2020-214051*. Pub-Med: <https://pubmed.gov/32576605>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/jech-2020-214051>
66. McCloskey B, Zumla A, Ippolito G, Blumberg L, Arbon P, Cicero A, et al. Mass gathering events and reducing further global spread of COVID-19: a political and public health dilemma. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1096-1099. Pub-Med: <https://pubmed.gov/32203693>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30681-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30681-4)
67. Ebrahim SH, Memish ZA. COVID-19 - the role of mass gatherings. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar-Apr;34:101617. PubMed: <https://pubmed.gov/32165283>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101617>
68. Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, Tsang TK, Li JCM, Fong MW, et al. Impact assessment of nonpharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. *Lancet Public Health*. 2020 May;5(5):e279-e288. PubMed: <https://pubmed.gov/32311320>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30090-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30090-6)
69. Hufnagel L, Brockmann D, Geisel T. Forecast and control of epidemics in a globalized world. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Oct 19;101(42):15124-9. PubMed: <https://pubmed.gov/15477600>. Fulltext: <https://doi.org/10.1073/pnas.0308344101>
70. Hollingsworth TD, Ferguson NM, Anderson RM. Frequent travelers and rate of spread of epidemics. *Emerg Infect Dis*. 2007 Sep;13(9):1288-94. PubMed: <https://pubmed.gov/18252097>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid1309.070081>
71. World Health Organization (WHO). International Health Regulations 2005 [internet]. Geneva: WHO; 2005. Disponible sur : https://www.who.int/health-topics/international-health-regulations#tab=tab_1
72. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536-544. Pub- Med: <https://pubmed.gov/32123347>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
73. Wang LF, Anderson DE. Viruses in bats and potential spillover to animals and humans. *Curr Opin Virol*. 2019 Feb;34:79-89. PubMed: <https://pubmed.gov/30665189>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.12.007>
74. Lau SKP, Luk HKH, Wong ACP, Li KSM, Zhu L, He Z, et al. Possible Bat Origin of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1542-1547.

- PubMed: <https://pubmed.gov/32315281>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200092>
75. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020 Apr;26(4):450-452. PubMed: <https://pubmed.gov/32284615>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
 76. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature.* 2020 Jul;583(7815):286-289. PubMed: <https://pubmed.gov/32380510>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2313-x>
 77. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [Internet]. CDC; 2020 [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>
 78. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
 79. World Health Organization (WHO). Diagnostic testing for SARS-CoV-2: Interim guidance [internet]. Geneva: WHO; 11 September 2020. Full-text: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
 80. Huang Y, Chen S, Yang Z, Guan W, Liu Dongdong, Lin Zhimin, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples of Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32293905>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0572LE>
 81. Chen C, Gao G, Xu Y, Pu L, Wang Q, Wang L, et al. SARS-CoV-2-Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020 Jun 16;172(12):832-834. PubMed: <https://pubmed.gov/32227141>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0991>
 82. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32199469>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)
 83. Gupta S, Parker J, Smits S, Underwood J, Dolwani S. Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces - a rapid review. *Colorectal Dis.* 2020 May 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32418307>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/codi.15138>
 84. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 Mar 11. pii: 2762997. PubMed: <https://pubmed.gov/32159775>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
 85. Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. Post-donation COVID-19 identification in blood donors. *Vox Sang.* 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240537>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/vox.12925>

86. Wang X, Yao H, Xu X, Zang P, Zang M, Shao J, et al. Limits of Detection of 6 Approved RT-PCR Kits for the Novel SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Clin Chem*. 2020 Jul 1;66(7):977-979. PubMed: <https://pubmed.gov/32282874>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa099>
87. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, Stenger S, Steinhart K, Kirchhoff F, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1757-1758. PubMed: <https://pubmed.gov/32446324>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31181-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8)
88. Saito M, Adachi E, Yamayoshi S, Koga M, Iwatsuki-Horimoto K, Kawaoaka Y, et al. Gargle lavage as a safe and sensitive alternative to swab samples to diagnose COVID-19: a case report in Japan. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 2. pii: 5815296. PubMed: <https://pubmed.gov/32241023>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa377>
89. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients. *Biol Reprod*. 2020 Apr 16. pii: 5820830. PubMed: <https://pubmed.gov/32297920>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa050>
90. Atum M, Boz AAE, Çakır B, Karabay O, Köroglu M, Ögütü A, et al. Evaluation of Conjunctival Swab PCR Results in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Jul 3;28(5):745-748. PubMed: <https://pubmed.gov/32569495>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1775261>
91. Meduri A, Oliverio GW, Mancuso G, Giuffrida A, Guarneri C, Rullo EV, et al. Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis. *Sci Rep*. 2020 Nov 19;10(1):20178. PubMed: <https://pubmed.gov/33214658>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77194-9>
92. Guglielmi G. Fast coronavirus tests: what they can and can't do. *Nature*. 2020 Sep;585(7826):496-498. PubMed: <https://pubmed.gov/32939084>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02661-2>
93. Joung J, Ladha A, Saito M, Kim NG, Woolley AE, Segel M, et al. Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK One-Pot Testing. *NEngl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1492-1494. PubMed: <https://pubmed.gov/32937062>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2026172>
94. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26:200642. Pub-Med: <https://pubmed.gov/32101510>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
95. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 Feb 19:200432. PubMed: <https://pubmed.gov/32073353>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
96. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad Z, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Jun;295(3):200463. PubMed: <https://pubmed.gov/32077789>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>

97. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Xing F, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
98. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: <https://pubmed.gov/32105637>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
99. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 9. pii: 5818308. PubMed: <https://pubmed.gov/32271376>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa351>
100. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad Z, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Jun;295(3):200463. PubMed: <https://pubmed.gov/32077789>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>
101. Hosseiny M, Kooraki S, Gholam.ezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Feb 28;1-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32108495>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22969>
102. Li M, Lei P, Zeng B, Li Z, Yu P, Fan B, et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. *Acad Radiol*. 2020 Mar 20. pii: S1076-6332(20)30144-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32204987>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.03.003>
103. Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32203708>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30120-X)
104. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J Ultrasound Med*. 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32198775>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jum.15284>
105. Vetrugno L, Bove T, Orso D, Barbariol F, Bassi F, Boero E, et al. Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19. *Echocardiography*. 2020 Apr 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32239532>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/echo.14664>
106. Deng Y, Lei L, Chen Y, Zhang W. The potential added value of FDG PET/CT for COVID-19 pneumonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Mar 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32198615>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04767-1>

107. Qin C, Liu F, Yen TC, Lan X. (18)F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Feb 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32088847>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w>
108. Worldometer. Coronavirus Incubation Period (COVID-19) [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-incubation-period/>
109. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020 Feb 21. pii: 2762028. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
110. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
111. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med*. 2020 Aug 6:e203862. PubMed: <https://pubmed.gov/32780793>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3862>
112. 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 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
113. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32171076>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
114. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and metaanalysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020 Jun 23;15(6):e0234765. PubMed: <https://pubmed.gov/32574165>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234765>
115. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 Apr 22;323(20):2052-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32320003>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
116. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Aug 1;180(8):1081-1089. PubMed: <https://pubmed.gov/32396163>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>

117. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin M, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*. 2020 May 29;369:m1996. PubMed: <https://pubmed.gov/32471884>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>
118. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985. PubMed: <https://pubmed.gov/32444460>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
119. 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 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
120. Bolay H, Gul A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache* 2020 May 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32412101>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/head.13856>
121. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020 Jul 3;369(6499):50-54. PubMed: <https://pubmed.gov/32358202>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc1669>
122. Zhou J, Li C, Liu X, Chiu MC, Zaho X, Wang D, et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1077-1083. PubMed: <https://pubmed.gov/32405028>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0912-6>
123. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, Schwaerzler J, Nairz M, Seifert M, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020 Apr 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32312790>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388>
124. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Apr 3. pii: S0016-5085(20)30448-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32251668>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
125. Luers JC, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to? *Laryngorhinootologie*. 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32215896>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/a-1095-2344>
126. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari M., Jouffe L, Saussez S. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020 Oct 20;173(8):672-675. PubMed: <https://pubmed.gov/32449883>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2428>
127. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: <https://pubmed.gov/32219362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>

128. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32297796>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
129. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020 Nov 1;5(11):1281-1285. PubMed: <https://pubmed.gov/32730555>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
130. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 Apr 20. pii: S0140-6736(20)30937-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32325026>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
131. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Apr 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32339221>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>
132. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32171076>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
133. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira M, Zheng E, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort. *Hepatology*. 2020 May 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32473607>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/hep.31404>
134. Meduri A, Oliverio GW, Mancuso G, Giuffrida A, Guarneri C, Rullo EV, et al. Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis. *Sci Rep*. 2020 Nov 19;10(1):20178. PubMed: <https://pubmed.gov/33214658>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77194-9>
135. 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*. 2020 Mar 31. pii: 2764083. PubMed: <https://pubmed.gov/32232433>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
136. BhiM.aj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VCC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 27:ciaa478. PubMed: <https://pubmed.gov/32338708>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478> | Version 3.3.0, last updated 25.09.2020. Full-text: <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>
137. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

138. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N, et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32267160>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE>
139. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
140. CDC 20201231. Interim considerations: preparing for the potential management of anaphylaxis after COVID-19 vaccination. *Vaccines & Immunizations* 2020, last reviewed: December 31, 2020. Full-text: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-product/pfizer/anaphylaxis-management.html> – Accessed 3 January 2021.
141. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020 [Internet]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 6 January 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e1>
142. Our World in Data (owd). <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations-how-many-covid-19> Coronavirus (COVID-19) Vaccinations - Statistics and Research - Our World in Data [Internet]. [cité 4 avril 2021]. Disponible sur: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations#how-many-covid-19->
143. Diallo DA, Doumbo OK, Plowe CV, Wellems TE, Emanuel EJ, Hurst SA. Community Permission for Medical Research in Developing Countries. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2005;41(2):255-9.
144. Sagara I, Woodford J, Dicko A, Zeguime A, Doucoure M, Kwan J, et al. SARS-CoV-2 seroassay optimization and performance in a population with high background reactivity in Mali. *medRxiv*. 12 mars 2021;2021.03.08.21252784.
145. Grafiati. Générateur de références Vancouver en ligne [Internet]. Disponible sur : www.grafiati.com/fr/blogs/vancouver-referencing-generator/
146. Katchunga PB, Murhula A, Akilimali P, Zaluka JC, Karhikalembu R, Makombo M, et al. Séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 parmi les voyageurs et travailleurs dépistés à la clinique Saint Luc de Bukavu, à l'Est de la République Démocratique du Congo, de mai en août 2020. *Pan Afr Med J*. 27 janv 2021;38:93.
147. Ba MF, Diop B, Bassoum O, Sougou NM, Niang K, Bonnet E, et al. Epidemiological profile study of COVID-19 in West African countries: Nigeria, Senegal, Mauritania, Cape Verde and Mali [Internet]. 2021 juin [cité 7 sept 2021] p. 2021.05.31.21258118. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.31.21258118v1>
148. Cissoko M, Landier J, Bendiane M, Sangaré A, Katile A, Berthé I, et al. Séroprévalence SARS-CoV-2 au Mali : résultats d'une enquête transversale. *Infect Dis Now*. 1 août 2021;51(5, Supplement):S71.
149. Chisale M.O, Ramazanu S, Mwale SE, Kumwenda P, Chipeta M, Kaminga AC, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Africa: A systematic review and meta-

- analysis - Chisale - - Reviews in Medical Virology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.2271>
150. Njenga MK, Dawa J, Nanyingi M, Gachohi J, Ngere I, Letko M, et al. Why is There Low Morbidity and Mortality of COVID-19 in Africa? *Am J Trop Med Hyg.* août 2020;103(2):564-9.
151. Ojal J, Brand SPC, Were V, Okiro EA, Kombe IK, Mburu C, et al. Revealing the extent of the COVID-19 pandemic in Kenya based on serological and PCR-test data | medRxiv [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.02.20186817v1>
152. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* [Internet]. [cité 7 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7919858/>
153. Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). hCov19 Variants [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>

FICHE SIGNALITIQUE

Nom : SAWADOGO

Prénom : Eric

Nationalité : Malienne

Année universitaire : 2021-2022

Date de soutenance : 09/06/2022

Ville de soutenance : Bamako

Secteurs d'intérêt : Santé Publique et Maladies infectieuses

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

Titre : Étude de la séroprévalence du SRAS-CoV-2 dans une zone péri-urbaine et rurale de juillet 2020 à août 2021 : Sotuba et Donéguébougou, Mali

RESUME

Introduction : Nombreux sont les pays africains qui ont été identifiés comme étant très vulnérables à l'impact de la pandémie à COVID-19. Il est donc essentiel de comprendre l'épidémiologie locale de la maladie pour optimiser la gestion locale. Nous avons cherché à estimer la séroprévalence du SRAS-Cov-2 dans deux communautés maliennes (urbaine et rurale), et comprendre les facteurs associés à la maladie causée par ce virus.

Méthodes : Entre juillet 2020 et août 2021, nous avons collecté des échantillons de sang ainsi que des informations démographiques, sociales, médicales et des symptômes autodéclarés auprès des participants âgés de 6 mois et plus sur deux sites d'étude lors de trois enquêtes. Les anticorps anti-SRAS-CoV-2 ont été mesurés à l'aide d'un test ELISA hautement spécifique à deux antigènes (Spike protéine et RDB), optimisé pour être utilisé au Mali. Nous avons calculé la séroprévalence ajustée pour chaque visite.

Résultats : Au total, **95,01%** (1623/1707) des participants ont effectué les 2 visites sur l'ensemble des 2 sites dont **97,84%** (1089/1113) à Donéguébougou et **89,90%** (534/594) à Sotuba. Pour la troisième visite, **78,96%** (469/594) ont effectué ce suivi supplémentaire à Sotuba. Parmi les participants, **49,2 %** (839/1707) étaient des hommes, et **32,7 %** (558/1707) étaient âgés de <10 ans, **26,5 %** (453/1707) étaient âgés de 10 à 17 ans, et **40,8 %** (696/1707) étaient âgés de ≥18 ans. Le taux de détection des anticorps anti-SRAS-CoV-2 était le plus élevé à Sotuba et a nettement augmenté entre les 3 enquêtes (la séroprévalence ajustée est passée de **19,0%** (IC 95 % : 14.2-23.8) à **70,4%** (IC 95 % : 56.8-84.1) puis à **96,3%**). Dans la communauté rurale de Doneguebougou, les anticorps anti-SAR-CoV-2 ont été détectés à un taux plus faible, mais l'augmentation était similaire entre les enquêtes 1 et 2 (la séroprévalence ajustée est passée de **5,0%** (IC 95 % : 2.8-7.1) à **35,0%** (IC 95 % : 27.9-42.1)).

Conclusion : Cette étude a pu déterminer le taux de propagation de la COVID-19 dans la population de ces deux localités et montrer que l'épidémiologie de la Covid-19 au Mali pourrait être principalement subclinique. La séroprévalence des anticorps anti-SRASCoV-2 serait plus élevée dans les communautés urbaines que les communautés rurales. Ainsi, Une surveillance continue est nécessaire pour mieux adapter la lutter contre cette pandémie.

Mots clés : Séroprévalence, Covid-19, SRAS-CoV-2, Communautés, Mali

SIGNAL SHEET

Last name: SAWADOGO

First name: Eric

Nationality: Malian

Academic year: 2021-2022

Date of defense: 06/09/2022

City of defense: Bamako

Areas of interest: Public Health and Infectious diseases

Location of Repository: Library of the Faculty of Medicine Pharmacy and Dentistry

Title: SARS-CoV-2 seroprevalence study in a peri-urban and rural area from July 2020 to August 2021: Sotuba and Donéguébougou, Mali

ABSTRACT

Introduction: Many African countries have been identified as being highly vulnerable to the impact of the COVID-19 pandemic. It is therefore essential to understand the local epidemiology of the disease to optimize local management. We sought to estimate the seroprevalence of SARS-CoV-2 in two Malian communities (urban and rural), and to understand the factors associated with the disease caused by this virus.

Methods: Between July 2020 and August 2021, we collected blood samples as well as demographic, social, medical, and self-reported symptom information from participants aged 6 months and older at two study sites in three surveys. Anti-SRAS-CoV-2 antibodies were measured using a highly specific dual antigen ELISA (Spike protein and RDB), optimized for use in Mali. We calculated the adjusted seroprevalence for each visit.

Results: In total, **95.01%** (1623/1707) of the participants made the two visits to both sites, including **97.84%** (1089/1113) in Donéguébougou and **89.90%** (534/594) in Sotuba. For the third visit, **78.96%** (469/594) did this additional follow-up in Sotuba. Of the participants, **49.2%** (839/1707) were male, and **32.7%** (558/1707) were <10 years of age, **26.5%** (453/1707) were 10 to 17 years of age, and **40.8%** (696/1707) were ≥ 18 years of age. The rate of detection of anti-SRAS-CoV-2 antibodies was highest in Sotuba and increased markedly between the 3 surveys (adjusted seroprevalence increased from **19.0%** (95% CI: 14.2-23.8) to **70.4%** (95% CI: 56.8-84.1) to **96.3%**). In the rural community of Doneguebougou, anti-SAR-CoV-2 antibodies were detected at a lower rate, but the increase was similar between surveys 1 and 2 (adjusted seroprevalence increased from **5.0%** (95% CI: 2.8-7.1) to **35.0%** (95% CI: 27.9-42.1)).

Finding: This study was able to determine the rate of spread of COVID-19 in the population of these two localities and to show that the epidemiology of Covid-19 in Mali may be primarily subclinical. The seroprevalence of anti-SARSCoV-2 antibodies would be higher in urban communities than in rural communities. Thus, continuous surveillance is necessary to better adapt the fight against this pandemic.

Key words: Seroprevalence, Covid-19, SARS-CoV-2, Communities, Mali

ANNEXES

ANNEXE A : Calendrier des procédures de l'étude

Procédures	Visite		
	Depistage ¹	Enrolement	Suivi
Ecran pour COVID-19 actif ²	X	X	X
Consentement	X		
Questionnaire sur les symptômes précédents		X	X
Questionnaire sur les déterminants sociaux et médicaux de la santé		X	X
Prélèvement de sang pour la sérologie		X	X
Prélèvement de sang pour le dépistage du paludisme ³		X*	X*

¹Le dépistage et la visite d'enrôlement peuvent se produire dans le même épisode

²Écran pour COVID-19 actif à l'entrée pour tous les visiteurs du site d'étude selon les directives locales. Cela peut inclure la collecte d'échantillons respiratoires ou le renvoi au ministère de la Santé pour la collecte, le cas échéant.

³Le dépistage du paludisme peut être effectué par microscopie ou RDT selon les procédures opératoires standardisées (SOPs). Les sites devraient avoir la capacité de suivre les résultats et de les traiter selon les exigences externes à ce protocole.

ANNEXE B : Volumes d'échantillons sanguins recommandés pour les enfants selon l'âge

Poids	Volume optimal	Volume maximum
>5 ans	3.5-5ml	10ml
<5 ans	3.5-5ml	5ml

Les enfants sont considérés comme tout sujet âgé de moins de 18 ans.

Recommandations concernant le volume sanguin adaptées des études existantes du M.TC/NIAID impliquant des enfants

ANNEXE C : Tableau de Toxicité

Local Reaction	Mild (Grade 1)	Moderate (Grade 2)	Severe (Grade 3)	Potentially Life Threatening (Grade 4)
Pain	Does not interfere with activity	Repeated use of non-narcotic pain reliever > 24 hours or	Any use of narcotic pain reliever or prevents	Emergency room (ER) visit or hospitalization
Erythema/Redness * >15 years of age ≤ 15 years of age	2.5 – 5 cm	5.1 – 10 cm	> 10 cm OR secondary infection	Necrosis or exfoliative dermatitis
	≤ 2.5 cm	> 2.5 cm in diameter with < 50% surface area of the	≥ 50% surface area of the extremity segment	Necrosis or exfoliative dermatitis
Induration/Swelling ** >15 years of age ≤ 15 years of age	2.5 – 5 cm and does not interfere	5.1 – 10 cm or interferes with	> 10 cm or prevents daily	Necrosis
	≤ 2.5 cm	> 2.5 cm in diameter with < 50% surface area of the extremity segment involved	≥ 50% surface area of the extremity segment involved OR secondary infection	Necrosis
Bruising	2.5 – 5 cm	5.1 – 10 cm	> 10 cm	Necrosis or exfoliative dermatitis
Tenderness	Mild discomfort to touch	Discomfort with movement	Significant discomfort at rest	ER visit or hospitalization
Pruritus	No interference with activity	Requiring PO or topical treatment > 24 hours or IV medications or steroids for ≤24 hours	Requiring IV medication or steroids for >24 hours	ER visit or hospitalization

* In addition to grading the measured local reaction at the greatest single diameter, the measurement should be recorded as a continuous variable.

** Induration/Swelling should be evaluated and graded using the functional scale as well as the actual measurement.

This table is created from modified versions of the FDA Toxicity Grading Scale for healthy adult and adolescent subjects enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials to be used to grade adverse events, and the Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events.

ANNEXE D : Formulaire de consentement éclairé

INSTITUT / CENTRE : FMPOS EC

SITE : Centre de recherche et de formation sur le paludisme (M.TC)

PRINCIPAUX INVESTIGATEURS (Mali) : Issaka Sagara, MP MPH PhD, Alassane Dicko, MD PhD, Boubacar Traore, PharmD PhD, Seydou Doumbia, MD PhD

PRINCIPAL INVESTIGATEUR (ÉTATS-UNIS) : Patrick Duffy, MD

NUMÉRO DE PROTOCOLE FMPOS : N°2020/114/CE/FMOS/FAPH

TITRE D'ÉTUDE : Étude communautaire de séroprévalence COVID-19, Mali

Version du consentement : 1.3 06 Juillet 2020

Nom du participant : _____
(Prénom) (nom de famille)

Âge du participant (années / mois) : _____

Numéro d'identification du recensement du participant :

Numéro d'identification de l'étude du participant :

QUI CONTACTEZ-VOUS À PROPOS DE CETTE ÉTUDE?

- Bancoumana, Doneguebougou et Sotuba et régions associées** – Prof Issaka Sagara (Tel : 76 45 90 79), Dr Mahamadoun Hamady Assadou (Bancoumana, Tel : 76 49 50 04), Dr Abdoulaye Katile (Doneguebougou Tel : 76 25 33 03), Dr Mamady Kone (Sotuba Tel : 76 16 59 08).
- Ouessessbougou et régions associées** – Prof Alassane Dicko (Tel : 77 28 67 68), Dr Oumar Attaher (73 26 57 88)
- Kalifabougou et zones associées** – Prof Boubacar Traore (Tel : 66 75 37 33), Aissata Ongoiba (Tel : 76 45 47 19)
- Site d'étude UCRC-PREVAC et zones associées** – Prof Seydou Doumbia (76 46 13 39)

INFORMATIONS CLÉS SUR CETTE RECHERCHE

Ce formulaire de consentement décrit une étude et est conçu pour vous aider à décider si vous souhaitez participer à l'étude de recherche.

Étude de séroprévalence COVID-19

On vous demande de participer à une étude au Centre de recherche et de formation sur le paludisme (M.TC) de l'Université de Bamako, au Mali. Cette section fournit les informations que nous pensons être les plus utiles et les plus importantes pour vous afin de prendre votre décision de participer à cette étude. Des informations supplémentaires pouvant vous aider à prendre une décision sont disponibles dans d'autres sections du document.

- La participation à cette étude est entièrement volontaire - vous pouvez choisir de participer ou de ne pas participer. Vous pouvez vous retirer à tout moment.
- Le but de cette étude est de recueillir des informations sur les personnes vivant dans votre communauté qui pourraient avoir eu le virus COVID-19. Nous suivrons les directives maliennes pour le dépistage du COVID-19 actif.
- Le processus de visite d'étude comprendra deux à quatre visites pour examiner les antécédents médicaux, tels que les symptômes, l'examen des facteurs de risque sociaux et médicaux, ainsi qu'une collecte de sang pour évaluer une ancienne infection COVID-19. Certains participants peuvent également subir des tests de dépistage du paludisme.
- Les principaux facteurs de risque de l'étude sont liés à la collecte de sang. Les risques possibles de prélèvement de sang peuvent inclure des douleurs, des saignements, des ecchymoses et éventuellement une infection (bien que cela soit très rare). Pour cette étude, nous utiliserons un équipement stérile, des pratiques de collecte sûres et emploierons du personnel bien formé et expérimenté pour minimiser ces risques.
- La participation à cette étude peut être bénéfique pour votre santé, car vous pourriez être dépisté et testé pour COVID-19. Nous espérons que les informations recueillies seront utiles pour apprendre comment tester, prévenir ou traiter COVID-19 à l'avenir. Vous ne serez pas informé des résultats des tests sanguins COVID-19.

Le document restant décrira maintenant plus sur cette étude. Ces informations doivent être pris en compte avant de faire votre choix. Les membres de l'équipe d'étude vous parleront des informations décrites dans ce document. Certaines personnes ont des convictions personnelles, religieuses ou éthiques qui peuvent limiter leur participation. Prenez le temps nécessaire pour poser des questions et discuter de cette étude avec le personnel du M.TC

et avec votre famille, vos amis et les fournisseurs de soins de santé personnels.

Si la personne inscrite est mineure, le terme « vous » fait référence à «vous et / ou votre enfant » dans le reste du présent document.

C'EST VOTRE CHOIX DE PARTICIPER À L'ÉTUDE

Vous pouvez choisir de ne pas participer à cette étude pour quelque raison que ce soit. Si vous vous joignez à cette étude, vous pouvez changer d'avis et cesser de participer à l'étude à tout moment et pour n'importe quelle raison. Dans les deux cas, vous ne perdrez aucun avantage auquel vous avez autrement droit.

POURQUOI CETTE ÉTUDE EST-ELLE FAITE ?

Le but de cette étude est de mieux comprendre le virus COVID-19 dans votre communauté. COVID-19 est un virus récemment apparu qui affecte des personnes partout dans le monde.

Étude de séroprévalence COVID-19

Actuellement, il n'y a aucun médicament ou vaccin approuvé pour COVID-19. Il se transmet d'une personne à l'autre, le plus souvent par des germes transportés dans la salive ou les écoulements nasaux. Alors que certaines personnes qui contractent le virus tombent malades, d'autres ne présentent aucun symptôme. Pour ceux qui développent des symptômes, ceux-ci peuvent varier de légers à très graves et peuvent même entraîner la mort. On ne sait pas non plus comment COVID-19 peut affecter les personnes où la transmission du paludisme est courante.

Avec cette étude, nous allons tester des individus dans votre communauté pour déterminer combien de personnes peuvent avoir eu le virus même si elles ne présentent aucun symptôme. Nous chercherons à voir s'il existe des différences dans les infections à COVID-19 entre des personnes d'âges différents. Nous examinerons également les informations médicales et domestiques fournies par vous et les autres participants pour mieux comprendre s'il existe des facteurs liés à la contraction ou à la non-contraction du virus. Nous pouvons également tester certains participants pour le paludisme.

QUE SE PASSE-T-IL PENDANT L'ÉTUDE ?

Si vous décidez de participer à cette étude, il vous sera demandé de

Dépistage :

Vous participerez à la visite de dépistage pour vous expliquer l'étude et déterminer si vous

Etes éligible à participer à l'étude. Vous pouvez participer à l'étude si vous êtes:

- Âge \geq 6 mois
- Habite à Doneguebougou, Bancoumana, Oulessebougou, Kalifabougou ou les villages environnants, ou les communautés urbaines de Sotuba ou Koulouba, Bamako
- Capable de donner un consentement et éclairé (pour les mineurs, un parent ou un tuteur doit donner un consentement) et le consentement pour les enfants âgés de 12 à 17 ans qui ne sont pas autrement émancipés
- Prêt à permettre l'utilisation d'échantillons de laboratoire stockés pour de futures études
- Ne souffrez d'aucune autre condition médicale (maladie comportementale, cognitive ou psychiatrique) qui, de l'avis de l'investigateur, affecte votre capacité à comprendre et à coopérer avec l'étude
- Ne pas avoir d'autre condition qui, de l'avis de l'investigateur, mettrait en danger votre sécurité ou vos droits en tant que participant qui participe à l'étude ou vous rendrait incapable de vous conformer au protocole
- Ne pas avoir d'autre condition qui, de l'avis de l'enquêteur, mettrait en danger la sécurité ou les droits de l'enquêteur (discrétion de l'enquêteur)

Visites d'étude :

Il vous sera demandé d'effectuer deux à trois visites d'étude. Ces visites peuvent avoir lieu sur le site d'étude ou dans votre village. Dans la plupart des cas, votre première visite, également appelée visite de dépistage, aura lieu le même jour que votre visite d'inscription. Votre deuxième visite aura lieu un à trois mois après votre première visite. Sur la base des résultats de vos visites précédentes, il se peut que l'on vous demande de vous rendre à une troisième visite trois à neuf mois après la première. Lors de chaque visite d'étude, les actions suivantes auront lieu :

- Vous serez dépisté pour toute maladie liée à COVID-19 conformément aux directives locales. On vous posera des questions sur les symptômes récents de COVID-19 que vous avez pu ressentir (les enfants de 6 à 12 mois peuvent avoir des questions limitées).
- On vous posera des questions sur votre santé et votre vie familiale.
- Il vous sera demandé de donner jusqu'à une à deux cuillères à café de sang pour tester l'infection au COVID-19 et éventuellement le paludisme. Cet échantillon peut également être enregistré pour de futures tests.

Étude de séroprévalence COVID-19

COMBIEN DE TEMPS DURERA L'ÉTUDE ?

Si vous acceptez de participer à cette étude, votre engagement pourrait durer jusqu'à 9 mois. Vous devrez effectuer deux à trois visites d'étude. Chaque visite devrait durer environ une heure.

COMBIEN DE PERSONNES PARTICIPERONT À CETTE ÉTUDE ?

Nous prévoyons de faire participer environ 1000 à 2000 personnes à cette étude dans votre communauté. Jusqu'à 8000 personnes pourraient participer au total (y compris d'autres sites d'étude).

QUELS SONT LES RISQUES ET INCONVÉNIENTS D'ÊTRE DANS L'ÉTUDE ?

Risques liés au prélèvement d'échantillons. Les principaux facteurs de risque de l'étude sont liés à la collecte de sang. Les risques possibles de prélèvement sanguin peuvent inclure des douleurs, des saignements, des ecchymoses et éventuellement une infection (bien que cela soit très rare).

Pour cette étude, nous utiliserons un équipement stérile et emploierons du personnel bien formé et expérimenté pour minimiser ces risques.

Risques liés aux échantillons stockés. Le plus grand risque est la divulgation non planifiée d'informations de votre dossier médical. Les chances que ces informations soient transmises à une personne non autorisée sans votre autorisation sont très faibles.

Autres risques. Au cours de cette étude, il existe un risque possible d'entrer en contact avec d'autres personnes atteintes de COVID-19 lors de votre trajet de la maison au centre de soins. Pour réduire votre risque de COVID-19 au centre clinique, le personnel de l'étude examinera tous les participants pour tout symptôme de COVID-19 avant leur entrée dans le centre clinique. Nous pouvons même effectuer des visites dans ou à proximité de votre village pour aider à réduire ces risques. Le personnel de l'étude vous fournira également des informations sur les meilleures façons de prévenir la propagation de cette maladie au centre clinique et à la maison.

QUELS SONT LES AVANTAGES D'ÊTRE DANS L'ÉTUDE ?

La participation à cette étude peut être bénéfique pour votre santé, car vous pourriez être dépisté et testé pour COVID-19. Vous ne serez pas informé des résultats des tests sanguins de cette étude.

Étude de séroprévalence COVID-19

Le personnel de l'étude discutera des différentes mesures que vous pouvez prendre pour limiter la propagation de la maladie à d'autres. Y a-t-il des avantages potentiels pour les autres qui pourraient résulter de l'étude ?

À l'avenir, d'autres personnes pourraient bénéficier de cette étude. Nous espérons que les informations obtenues dans le cadre de cette étude aideront les agences de santé locales à identifier ce virus dans votre région et, à l'avenir, pourront aider à prévenir la propagation de ce virus et éventuellement le développement d'un traitement COVID-19 sûr et efficace ou d'un vaccin.

QUELLES SONT LES AUTRES OPTIONS POUR VOUS ?

Vous pouvez choisir de ne pas participer à cette étude. Le refus de participer à cette étude n'affectera en rien les soins que vous recevez ici et dans les autres centres de santé.

DISCUSSION DES CONSTATATIONS

De nouvelles informations sur l'étude

Si nous découvrons de nouvelles informations susceptibles d'affecter votre choix de participer à cette étude, nous vous contacterons pour vous expliquer ce que nous avons appris.

Il peut s'agir d'informations que nous avons apprises lors de cette étude ici au M.TC ou d'informations que nous avons apprises d'autres scientifiques effectuant des études similaires dans d'autres endroits.

Retour des résultats de recherche

Vous ne recevrez pas les résultats du test COVID-19 de cette étude. Conformément aux Directives locales du Mali, vous pouvez être référé à votre établissement de santé si vous avez un test de paludisme positif.

RETRAIT TÔT DE L'ÉTUDE

Vous pouvez être retiré de l'étude plus tôt pour toute condition pouvant présenter un risque pour votre sécurité, selon le jugement du chercheur principal ou des investigateurs cliniques.

STOCKAGE, PARTAGE ET RECHERCHE FUTURE À L'AIDE DE VOS SPÉCIMENS ET DONNÉES

Si votre test est positif pour COVID-19, nous partagerons ces informations avec le ministère de la Santé du Mali dans le cadre des activités de santé publique en cours. Si votre test de dépistage du paludisme est positif, nous partagerons ces informations avec l'établissement de santé local si vous avez besoin de recevoir un traitement.

Vos échantillons ou données seront-ils sauvegardés pour être utilisés dans d'autres études ?

Dans le cadre de cette étude, nous obtenons des spécimens et des données de votre part.

Nous supprimerons tous les identifiants, tels que votre nom, votre date de naissance, votre adresse ou votre numéro de dossier médical et étiquetterons vos échantillons et vos données avec un code afin que vous ne puissiez pas être facilement identifié. Cependant, le code sera lié via une clé à des informations qui peuvent vous identifier. Nous prévoyons

de stocker et d'utiliser ces échantillons et données pour des études autres que celles décrites dans ce formulaire de consentement qui sont en cours actuellement, ainsi que des études qui pourraient être menées à l'avenir. Ces études peuvent fournir des informations supplémentaires qui seront utiles pour comprendre COVID-19, ou d'autres maladies ou conditions. Cela pourrait inclure des études pour développer d'autres tests de recherche, traitements, médicaments ou appareils, qui pourraient conduire au développement d'un produit commercial par le M.TC, le NIH, et / ou ses partenaires commerciaux ou de recherche. Il n'est pas prévu de vous fournir une compensation financière si cela se produit. De plus, il est peu probable que nous tirions des leçons de ces études qui pourraient vous bénéficier directement.

Vos échantillons ou données seront-ils partagés pour être utilisés dans d'autres études ?

Nous pouvons partager vos spécimens codés et vos données avec d'autres chercheurs. Si nous le faisons, alors que nous conserverons la clé de code, nous ne la partagerons pas, de sorte que les autres chercheurs ne pourront pas vous identifier. Ils peuvent faire des recherches dans des domaines similaires à cette étude ou dans d'autres domaines non liés. Ces chercheurs peuvent être au M.TC, au NIH, dans d'autres centres et institutions de recherche ou des entités commerciales.

Si vous changez d'avis et que vous ne souhaitez pas que nous conservions et utilisons vos échantillons et données pour de futures recherches, vous devez contacter le membre de l'équipe de recherche identifié en haut de ce document. Nous ferons de notre mieux pour répondre à votre demande, mais ne pouvons garantir que nous serons toujours en mesure de détruire vos spécimens et vos données. Par exemple, si certaines recherches sur vos spécimens et vos données ont déjà été effectuées, les informations issues de ces recherches peuvent toujours être utilisées. De plus, par exemple, si les échantillons et les données ont déjà été partagés avec d'autres chercheurs, il pourrait ne pas être possible de les retirer.

En plus de l'utilisation et du partage prévus décrits ci-dessus, nous pouvons supprimer tous les identifiants et codes de vos échantillons et données et les utiliser ou les partager avec d'autres chercheurs pour de futures recherches au M.TC, au NIH ou à d'autres endroits. Lorsque nous ou les autres chercheurs accédons à vos données anonymisées, il n'y aura aucun moyen de vous relier aux échantillons ou aux données. Nous ne vous contacterons pas pour vous demander votre autorisation ou vous informer autrement avant de le faire. Nous pouvons le faire même si vous avez répondu « non » aux questions ci-dessus. Si nous le faisons, nous ne serions pas en mesure de retirer vos échantillons ou données pour empêcher leur utilisation dans de futures recherches, même si vous le demandiez, car nous ne serons pas en mesure de dire quels sont vos échantillons ou données.

Combien de temps vos échantillons et données seront-ils conservés par le M.TC ou le NIH?

Votre sang et / ou vos données peuvent être conservés indéfiniment par le M.TC et / ou les NIH.

Risques de stockage et de partage des spécimens et des données

Lorsque nous stockons vos spécimens et données, nous prenons des précautions pour protéger vos informations des autres qui ne devraient pas y avoir accès. Lorsque nous partageons vos spécimens et vos données, nous ferons tout notre possible pour protéger votre identité, par exemple, le cas échéant, nous supprimons les informations qui peuvent vous identifier. Même avec les protections que nous mettons en place, nous ne pouvons garantir que votre Identité ne sera jamais connue ou que quelqu'un puisse accéder sans autorisation à vos informations. De nouvelles méthodes pourraient être créées à l'avenir qui pourraient permettre de réidentifier vos échantillons et vos données.

Étude de séroprévalence COVID-19

RÉMUNÉRATION, REMBOURSEMENT ET PAIEMENT

Allez-vous recevoir une compensation pour votre participation à l'étude ?

Vous recevrez une compensation pour le temps et les inconvénients de venir pour les visites liées à l'étude, soit en nature (par exemple, riz ou mil) ou en espèces équivalant à une valeur totale de 1500 CFA par visite liée à l'étude.

ENREGISTREMENT DES ESSAIS CLINIQUES ET COMMUNICATION DES

RÉSULTATS

Une description de cette étude peut être disponible sur le site <http://www.ClinicalTrials.gov>, comme l'exige la loi américaine. Ce site Web ne contiendra aucune information permettant de vous identifier. Tout au plus, le site Web comprendra un résumé des résultats. Vous pouvez rechercher ce site Web à tout moment.

PROTECTIONS DE CONFIDENTIALITÉ FOURNIES DANS CETTE ÉTUDE

Vos informations médicales resteront-elles confidentielles ?

Nous ferons de notre mieux pour nous assurer que les informations personnelles de votre dossier médical restent confidentielles. Cependant, nous ne pouvons garantir une confidentialité totale. Les organisations qui peuvent consulter et / ou copier vos dossiers médicaux pour la recherche, l'assurance qualité et l'analyse des données comprennent :

- FMPOS, le NIH et d'autres agences gouvernementales, qui sont impliquées dans la sécurité de la recherche pour les personnes.
- Personnes ou représentants du Centre de formation à la recherche sur le paludisme (M.TC) de l'Université de Bamako
- L'organisme de réglementation malien
- Ministère de la Santé du Mali

QUE SE PASSE-T-IL SI VOUS ÊTES BLESSÉ PARCE QUE VOUS AVEZ PARTICIPÉ À CETTE ÉTUDE ?

Cette étude est considérée comme un risque minimal car elle ne concerne que 2 à 3 prises de sang. Le risque de blessure par prélèvement sanguin est rare. Aucun traitement pour les maladies aiguës ou chroniques ne sera fourni. Une référence sera faite pour les soins si nécessaire. Un médecin de l'étude sera disponible à tout moment pendant que vous êtes dans l'étude et sera disponible pour vous soigner d'une blessure pouvant résulter d'une prise de sang.

PROBLÈMES OU QUESTIONS

Si vous avez des problèmes ou des inquiétudes concernant cette étude, ou vos droits en tant que

participant ou pour toute blessure liée à l'étude, contactez le chercheur principal, **Prof Issaka Sagara** (Tél : + 223-2022-8109). En outre, vous pouvez contacter les personnes du **Comité de révision éthique de la Faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie (FMPOS)** au Point G, Bamako (Tél: + 223-2022-5277) par exemple, le président du comité d'éthique, **Pr. Mamadou Marouf Keita** (Tél + 223-6672-2022); ou le Secrétaire Permanent, **Pr. Mahamadou Diakité**, (Téléphone: + 223-2022-5277, Cell: + 223-7623-1191) pour répondre aux questions que vous pourriez avoir sur la participation à cette étude et vos droits en tant que participant à la recherche.

Étude de séroprévalence COVID-19

DOCUMENT DE CONSENTEMENT

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Si vous êtes d'accord ou si vous (l'adulte) acceptez que votre enfant ou votre personne à charge participe à cette étude, veuillez signer ou mettre votre empreinte digitale ci-dessous.

Nom imprimé du Volontaire (ou Parent/Tuteur):

(prénom)

(nom)

Date: ___ / ___ / ____

jj mmm aa

Signature ou empreinte digitale du Volontaire (ou Parent/Tuteur):

Nom imprimé de l'investigateur :

(prénom)

(nom)

Date: ___ / ___ / ____

jj mmm aa

Signature de l'investigateur :

Terminez ci-dessous si le participant est analphabète :

Entrevue de témoin au consentement

À la date donnée à côté de ma signature, j'ai assisté à l'entrevue de consentement pour l'étude de recherche nommée ci-dessus dans ce document. J'atteste que les renseignements figurant dans ce formulaire de consentement ont été expliqués au sujet, et le sujet a indiqué que ses questions et ses préoccupations ont été traitées adéquatement.

Étude de séroprévalence COVID-19

Nom imprimé du témoin: _____ Date: ___ / ___ / ___
(prénom) (nom) jj mmm aa

Signature du témoin :

Étude de séroprévalence COVID-19

ANNEXE E : Formulaire d'assentiment pour les mineurs

INSTITUTE/CENTER: FMPOS EC

SITE: Malaria Research and Training Center (M.TC), University Clinical Research Center (UCRC)

INVESTIGATEURS PRINCIPAUX (Mali): Issaka Sagara, MP MPH PhD, Alassane Dicko, MD PhD, Boubacar Traore, PharmD PhD, Seydou Doumbia, MD PhD

INVESTIGATEUR PRINCIPAL (USA): Patrick Duffy, MD

NUMERO PROTOCOLE FMPOS: N°2020/114/CE/FMOS/FAPH

TITRE ETUDE: Étude communautaire de la séroprévalence du COVID-19, Mali

Consent /Assent Version: 1.3, 06 Juillet 2020; Formulaire Assentiment pour Mineurs (12-17

ans)

Nom du Participant: _____
(prénom) (nom)

Age du Participant (Ans): _____

Numéro Census ID Participant: _____

Numéro ETUDE ID Participant: _____

INFORMATION CLE SUR CETTE ETUDE

Ce formulaire d'assentiment décrit l'étude et est conçu pour vous aider à décider si vous souhaitez vous joindre à cette étude. On vous demande de participer à une étude menée par le Malaria Research and Training Center (M.TC) et le University Clinical Research Center (UCRC) de l'Université de Bamako, au Mali.

La participation à cette étude est entièrement volontaire - vous pouvez choisir de participer ou de ne pas participer. Vous pouvez vous retirer à tout moment.

- Le but de cette étude est de recueillir des informations sur les individus vivant dans votre communauté qui pourraient avoir eu le virus COVID-19. Nous espérons en savoir plus sur la prévention de la propagation de ce virus et éventuellement le développement d'un traitement COVID-19 ou d'un vaccin. Nous suivons les directives maliennes pour le dépistage du virus COVID-19 actif.
- L'étude comprendra deux à quatre visites sur environ 18 mois et examinera vos antécédents médicaux, examinera vos facteurs de risque sociaux et médicaux, ainsi que la collecte de sang pour vérifier l'infection COVID-19 précédente. Vous pouvez également subir des tests de dépistage du paludisme. Si le ministère de la Santé recommande de nouvelles visites, vous pouvez être invité à assister à des visites supplémentaires.
- Si vous acceptez de participer, nous devons peut-être prélever du sang sur votre bras à l'aide d'une aiguille propre. Nous enverrons le sang à un endroit où il sera testé. Lorsque nous vous prélevons du sang, l'aiguille que nous utilisons pour prélever le sang peut faire mal.

- Vos parents nous ont donné la permission de participer à cette étude. Si vous avez des questions sur cette étude, vous pouvez contacter le personnel de l'étude aux numéros indiqués ci-dessous.
- Si vous décidez que vous ne voulez pas participer à cette étude, vous n'êtes pas obligé d'y participer. Veuillez nous dire si vous ne souhaitez pas participer cette étude.

QUI CONTACTEZ-VOUS À PROPOS DE CETTE ÉTUDE?

- **Bancoumana, Doneguebougou ou Sotuba et régions associées** – Prof Issaka Sagara (Tel : 76 45 90 79), Dr Mahamadoun Hamady Assadou (Bancoumana, Tel : 76 49 50 04),
Dr Abdoulaye Katile (Doneguebougou Tel : 76 25 33 03), Dr Mamady Kone (Sotuba Tel : 76 16 59 08).
- **Ouessessbougou et régions associées** – Prof Alassane Dicko (Tel : 77 28 67 68), Dr Oumar Attaher (73 26 57 88)
- **Kalifabougou et régions associées** – Prof Boubacar Traore (Tel : 66 75 37 33), Aissata Ongoiba (Tel : 76 45 47 19)
- **Sites UCRC-PREVAC et régions associées** – Prof Seydou Doumbia (76 46 13 39)

Formulaire Assentiment

Si vous acceptez de participer à cette étude, veuillez signer ou mettre votre empreinte digitale ci-dessous.

Signature ou Empreinte digitale

Date: ____ / ____ / ____
jj mm aa

Nom du Mineur

Age du Mineur

Signature de l'Investigateur *jj mm aa*

Date: ____ / ____ / ____

Nom de l'Investigateur

Entrevue avec le témoin de l'assentiment

COVID-19 Seroprevalence Study

A la date indiquée à côté de ma signature, j'ai assisté à l'entrevue d'approbation / d'assentiment pour l'étude de recherche mentionnée ci-dessus dans ce document. J'atteste que les informations contenues dans ce formulaire de consentement ont été expliquées au mineur, et le mineur a indiqué que ses questions et préoccupations ont été correctement prises en compte et que le mineur consent à s'inscrire à cette étude.

Signature du Témoins

Date: / /
jj mm aa

Nom du Témoin

COVID-19 Seroprevalence Study

Serment d'Hippocrate

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 ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe 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 mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je Le Jure!