

Ministère de l'enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi



Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako



Faculté de Pharmacie

Année universitaire.....

N°.....

**Réactivité de la protéine Spike du SARS-CoV-2 et de
ses domaines de liaison RBD et P3 aux sérums des
patients COVID-19 et avant COVID-19 au Mali**

Thèse :

Présentée et soutenue publiquement le 27/11/2021 devant le jury de la Faculté de
Pharmacie par :

M. TRAORE Abdouramane

Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

Jury :

Président : Pr Ousmane FAYE

Membres : Dr Agnès M. GUINDO

Dr Bourama TRAORE

Co-Directeur : Dr Saidou BALAM

Directeur : Pr Mahamadou DIAKITE

Liste des professeurs

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi

FACULTE DE PHARMACIE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahmane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Mahamadou	TRAORE	Génétique
18	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

PROFESSEURS DECEDES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
3	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
4	Alassane	DICKO	Santé Publique
5	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
6	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé Publiq/Santé environnement

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie -Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique

8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique Chef de DER
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUCO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOUCO	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES**1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

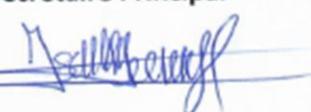
N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie organique
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
9	Modibo	SANGARE	Anglais
10	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
11	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie

12	Fana	TANGARA	Mathématiques
13	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
14	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
15	Boubacar	ZIBÉIROU	Physique

Bamako, le 26 juillet 2021



P/Le Doyen PO
Le Secrétaire Principal


Seydou COULIBALY
Administrateur Civil

Dédicace

Je dédie ce travail à mes parents.

A ma mère Djénéba TRAORE

Affectueusement appelée N'Dia, ta générosité et ton humanisme envers tes enfants sont sans limites. Tes prières et bénédictions nous ont accompagnés tout au long de notre formation. Ce travail est le fruit de tes efforts de tous les jours sans faille dans notre éducation. Merci encore une fois, que Dieu t'accorde une longue vie pleine de bonheur, Amina.

A ma mère Fatoumata TRAORE

Ta modestie, ta clémence, ta générosité et ton humanisme envers tes enfants sont inestimables. Ce travail est le fruit de tes efforts, ta persévérance et ton soutien indéfectible pour la réussite de tes enfants. Merci pour l'éducation que tu nous as léguée, que le Tout Puissant te donne une longue vie pleine de bonheur pour qu'on puisse bénéficier encore de tes conseils, Amina.

A mon père feu Aly TRAORE

Nous n'avons pas eu la chance de vous connaître suffisamment, mais les récits nous apprennent que vous avez toujours privilégié l'intérêt général au vôtre. Vos sacrifices et votre bonté nous accompagnent même en votre absence. Merci père, puisse votre âme reposer en paix et que le tout-puissant vous accueille en son paradis, Amina.

Remerciements

A mes frères et sœurs de Youwarou, de Bamako, du Gabon et d'Abidjan, Oumar TRAORE, Sékou TRAORE, Seyni TRAORE, Lassine TRAORE, Ousmane TRAORE, Amadou TRAORE, Mama TRAORE, Oumou TRAORE, Nere TRAORE, Fatoumata TRAORE, Ibrahima TRAORE, Youssouf TRAORE, Seko A.K TRAORE, Aissata TRAORE, Mariam TRAORE, Boubacary TRAORE, Aminata TRAORE, Mamadou TRAORE, Abdoulaye TRAORE, vous avez été des pères et des mères pour nous, vos conseils, vos encouragements et votre accompagnement moral et financiers ne nous ont jamais manqués. Que le Tout Puissant nous donne une longue vie et bénisse notre union, Amina.

Au Pr Mahamadou DIAKITE - Vous m'avez accueilli à bras ouverts malgré vos multiples occupations. Merci cher Maître pour votre humilité, votre disponibilité, votre simplicité et vos encouragements. Que le Tout Puissant vous bénisse et vous accorde une longue et heureuse vie, Amina.

Au Dr Drissa KONATE, nous sommes très heureux de nous compter parmi vos élèves. Votre générosité, votre sympathie, votre simplicité envers nous vos internes, votre détermination de former et votre dévouement pour votre travail, font de vous un maître exceptionnel, merci pour votre soutien sans faille. Qu'Allah vous récompense en bien.

Au Dr Agnès M. GUINDO, je vous remercie pour votre confiance, à vos côtés, nous avons appris beaucoup de techniques et surtout appris les bonnes pratiques du laboratoire. Merci pour votre générosité, votre disponibilité et vos conseils. Que Dieu vous bénisse et nous donne une longue et heureuse vie pour en bénéficier davantage, Amina.

Au Dr Saidou BALAM, merci de nous avoir donné la chance d'apprendre à vos côtés. Vos encouragements et vos conseils nous ont énormément aidés. Que Dieu vous le rende, Amina.

Au Dr Larissa DENOUE, pour m'avoir accordé du temps sans jamais te plaindre, cela me touche au plus profond de moi. Ta sympathie, ta simplicité, tes conseils et encadrement nous ont permis d'être à la hauteur des attentes. Merci pour tout.

A l'équipe de l'unité immunogénétique et Hémoglobinopathie de l'ICER-Mali, Dr Seidina A.S. DIAKITE, Dr Sory I. DIAWARA, Dr Karim TRAORE, Dr Mory DOUMBOUYA, Dr Bourama KEITA, Dr Ibrahim SANOGO, Dr Oumou COULIBALY, Dr Fatoumata KASSE, Dr Aboubacar FOMBA, Dr Cheick Oumar TRAORE, Dr Bakaina DIARRA, Dr Kadidiatou KONE, Dr Modibo SANGARE, Dr Job KONE. Vos conseils et vos encouragements nous ont été d'une grande utilité. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. Recevez ici mes sincères salutations ainsi que ma reconnaissance.

A mes Co-équipiers du laboratoire d'immunogénétique et Hémoglobinopathie de l'ICER-Mali, Salimata KANTE, Assy DEMBELE, Abdourhamane CISSE, Mohamedou KATHRY. Ce travail est aussi le vôtre. Merci pour tout.

Aux personnels du CAP Lab, l'accès à votre unité et vos appareils nous a facilité le travail, recevez nos chaleureux remerciements.

Aux familles KOREISSI et TAPO, Amadou KOREISSI et feu Drissa TAPO vous avez été un modèle pour moi. Mme TAPO Kadiatou SISSOKO, Mme KOREISSI Yassine BATHILY, Mme BATHILY Massan KOREISSI, Vous m'aviez accueilli lorsque je n'avais plus d'espoir de continuer mes études, votre accompagnement et votre soutien n'ont pas manqué tout au long de notre étude. Merci pour votre générosité, votre amour, vos encouragements et vos conseils, que Dieu vous le rende, Amina.

A mes cousins et cousine, Mamoutou Alamamy KOREISSI, Aboubacar dit Garba TAPO, Foufa KOREISSI, Coumba KOREISSI, Bocar TAPO, Check AK TAPO

A mes Amis de la faculté, Boubacar Elmadane CISSE, Youssouf COULIBALY, Awa DOUMBIA, Souleymane KAMISSOGO, Amadou DIALLO, Fatoumata FAMANTA Mariam SIDIBE, Demba DEMBELE, Abdoul Karim COULIBALY, Samba BAGAYOGO, Mahamadou KONTE et Ousmane BA, Fatoumata FAMANTA. Merci pour les bons moments que nous avons passés ensemble.

A tous mes camarades de l'école Amadou FAYE de YOUWAROU, particulièrement à toi Amadou KANTA, tes encouragements m'ont motivé à poursuivre mes études. Merci pour tout.

A tous mes amis de Bamako et Youwarou, Moctar BA, Chaka SANGARE, Mamoutou Sissoko, Madani DOUMBIA, Adama TRAORE. Merci pour vos encouragements tout au long de ce travail.

A l'AERMOS, l'association des étudiants ressortissant de la région de Mopti et sympathisants, merci pour tout.

A ma famille la cité verte et la famille DEMBELE du Point G, particulièrement, à Mme DEMBELE Aissata COULIBALY, M. Alhasane DIAKITE, Seydou A KONE, Mahamadou BENGALY, Aboudou DIAMOUTENIN, Mahamadou KONE, Magan BOIRE, Amadou SAMASSEKOU, Bouche TOGORA, et tous mes aînés de la cité verte vous m'aviez accepté en tant que l'un des vôtres. Merci pour vos soutiens, vos conseils et vos encouragements.

Au personnel du centre de santé de Dangassa

Au personnel de l'Hôpital de Dermatologie de Bamako, particulièrement à l'équipe de prise en charge de la COVID-19

Hommage aux membres du jury

A notre Maître et Président du jury : Pr Ousmane FAYE

- Professeur titulaire de Dermatologie à la FMOS
- Spécialiste en dermato-lépro-vénérologie et en anatomopathologie
- PhD en Santé publique épidémiologie Science de l'information biomédicale de l'Université Pierre et Marie Curie
- Coordinateur du DES de Dermatologie-vénérologie et du projet télé dermatologie du Mali
- Membre de l'académie française de dermatologie
- Directeur général de l'Hôpital de Dermatologie de Bamako

Cher Maître,

Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre souci constant d'assurer la formation de qualité des étudiants, votre simplicité et votre disponibilité sont des valeurs qui font de vous un grand homme de science apprécié de tous.

Cher Maitre, veuillez recevoir en toute modestie, l'expression de notre immense gratitude.

A notre Maître et juge : Dr Agnès M. GUINDO

- Docteur en Pharmacie
- Assistante en immunologie à la FAPH
- Chercheuse à l'ICER-Mali de l'Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB)
- Doctorante en immunologie en cotutelle entre l'Université du Ghana et l'USTTB

Cher Maître,

Tout au long de ce travail, nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques. Votre disponibilité constante, votre rigueur dans le travail, votre générosité et votre amour pour le travail bien fait font de vous un Maître responsable.

Permettez-nous cher Maître de vous adresser l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et juge : Dr Bourama TRAORE

- Docteur en pharmacie
- Titulaire d'un Master en Bio-informatique
- Attaché de recherche à Hôpital de Dermatologie de Bamako
- Doctorant en Bio-informatique à l'Ecole Doctorale des Sciences et des Technologies du Mali (EDSTM)

Cher Maître,

C'est un privilège que vous nous accordez en acceptant de juger ce travail. Nous avons beaucoup apprécié votre courage, votre simplicité et votre disponibilité tout au long de ce travail. Vous n'avez ménagé aucun effort à chaque fois que le besoin se faisait sentir pour apporter votre aide.

Cher Maître, trouvez ici l'expression de nos sincères remerciement.

A notre Maître et Co-directeur : Dr Saidou BALAM

- Docteur en médecine
- PhD en Immunologie à l'Université de Lausanne, Suisse
- Maître-assistant en Immunologie à la FMOS

Très Cher Maître,

Tout au long de ce travail, nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques. Votre disponibilité constante, votre rigueur dans le travail, votre générosité, votre collaboration, et votre amour pour le travail bien fait font de vous un Maître responsable.

Permettez-nous cher Maître de vous adresser l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Directeur de thèse : Pr Mahamadou DIAKITE

- Professeur Titulaire d'immunologie et de Génétique à la FAPH
- Chef du Laboratoire Immunogénétique et Parasitologie de l'ICER-Mali
- Vice-recteur de l'Université des Sciences, des Technique et des Technologies de Bamako (USTTB)
- Directeur Scientifique Adjoint du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC)
- Secrétaire Permanent du Comité d'Ethique de la FMOS/FAPH et membre du Comité d'éthique national pour la santé et les sciences de la vie

Cher Maître,

Vous nous avez fait un immense honneur en nous acceptant dans votre équipe de recherche médicale. Tout au long de ce travail, nous avons apprécié vos grandes qualités scientifique et humaines, vos enseignements et surtout votre sens élevé de responsabilité et de rigueur dans le travail font de vous un exemple à suivre.

Cher Maitre, veuillez recevoir en toute modestie, l'expression de notre immense gratitude.

Table des matières

Liste des tableaux	xviii
Liste des figures	xviii
Liste des abréviations	xix
1. Introduction	1
2. Objectifs	3
2.1. Objectif général	3
2.2. Objectifs spécifiques	3
3. Généralité sur la Covid-19	4
3.1. Epidémiologie de l'infection à Covid-19	4
3.1.1. Définition	4
3.1.2. Historique	4
3.1.3. Groupes à risque de la COVID-19	5
3.2. Agents pathogènes	5
3.3. Transmission de la COVID-19	7
3.4. Physiopathologie de la COVID-19	8
3.5. Diagnostic	10
3.5.1. Diagnostic clinique	10
3.5.2. Diagnostic biologique	11
3.6. Prise en charge thérapeutique de la COVID-19	13
3.6.1. Différents traitements de la COVID-19	13
3.6.2. Prise en charge des cas au Mali	13
3.7. Mesure préventive	14
3.8. Vaccins contre COVID-19	15
4. Matériels et méthode	18
4.1. Cadre et site d'étude	18
4.2. Type et période d'étude	18
4.3. Population et échantillon d'étude	19
4.3.1. Critères d'inclusion	19
4.3.2. Critères de non-inclusion	19
4.5. Déroulement de la collecte et du traitement des échantillons	19
4.6. Détermination et description des séquences de la protéine S et de ses domaines, RBD et P3	20
4.7. Test de laboratoire utilisé (ELISA indirect)	23
4.8. Gestion et analyse des données	23
4.9. Considérations éthiques	23

5. Résultats	25
5.1. Résultats globaux	25
5.2. Résultats descriptifs	26
5.3. Résultats analytiques	30
6. Commentaires et discussion	37
6.1. Données descriptives	37
6.2. Données analytiques	38
6.3. Limites de notre étude	41
7. Conclusion et Recommandations	42
7.1. Conclusion	42
7.2. Recommandations	42
8. Références bibliographiques	44
9. Annexes	50
9.1. Technique du frottis sanguin (goutte épaisse et frottis mince)	50
9.2. Technique du test d'immunoabsorption enzymatique (Méthode ELISA)	54
9.3. Lettre d'approbation du Comité d'éthique	56
10. Fiche signalétique	57
English Summary	58
SERMENT DE GALIEN	59

Liste des tableaux

Tableau 1. Répartition des participants en fonction des deux sites et du sexe.....	26
Tableau 2. Séroprévalence des anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 à l'HDB et à Dangassa	28
Tableau 3. Fréquence des échantillons réagissant au moins à deux antigènes dans les deux sites.....	29
Tableau 4. Séroprévalence des anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 en fonction du résultat de la goutte épaisse chez les participants non-COVID 19 à Dangassa..	35

Liste des figures

Figure 1. Structure du coronavirus et genres.....	7
Figure 2. Principales voies et modes de transmission du SARS-CoV-2.....	8
Figure 3. Représentation de la structure de la protéine Spike S et des séquences linéaires couvrant la totalité de la protéine S et ses domaines RBD et P3	22
Figure 4. Répartition des participants en fonction des classes d'âge	27
Figure 5. Titre moyen d'anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 à HDB et à Dangassa	30
Figure 6. Titre moyen d'anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 en fonction du sexe à l'HDB et à Dangassa	31
Figure 7. Titre moyen d'anticorps anti-Spike, anti-RBD, et anti-P3 en fonction des classes d'âge chez les patients COVID-19 à l'HDB.....	32
Figure 8. Titre moyen des anticorps anti-Spike, anti-RBD, et anti-P3 en fonction des classes d'âge chez les participants non-COVID-19 à Dangassa.....	33
Figure 9. Relation entre les anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 dans les échantillons COVID-19 de l'HDB	34
Figure 10. Titre moyen des anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 en fonction du résultat de la goutte épaisse chez les participants non-COVID-19 Dangassa.....	36
Figure 11. Technique de la goutte épaisse.....	51
Figure 12. Étapes du test Elisa indirect	55

Liste des abréviations

ACE-2	<i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i> (Enzyme de conversion de l'angiotensine 2)
ARN	Acide Ribonucléique
Cov	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (maladie à coronavirus 2019)
CSG	Coronavirus Study Group (groupe d'étude sur les coronavirus)
DO	Densité Optique
FAPH	Faculté de Pharmacie
FMOS	Faculté de Médecine et d'Odontostomatogie
HDB	Hôpital Dermatologique de Bamako
ICEMR	<i>International Center for Excellence in Malaria Research</i> (Centre International d'Excellence en Recherche sur le Paludisme)
ICER	<i>International Center for Excellence in Research</i> (Centre International d'Excellence en Recherche)
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
MERS	Syndrome Respiratoire du Moyen Orient
MRTC	<i>Malaria Research and Training Center</i> (Centre de Recherche et Formation sur le Paludisme)
Nm	Nanomètre
ORF	<i>Open Reading Frame</i> (cadre de lecture ouverte)
RBD	Domaine de liaison au récepteur
RDT	Tests de Diagnostic Rapide
RT-PCR	<i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i> (Réaction de polymérisation en chaine après transcription inverse)
SRAS	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
TMPRSS2	Protéase Serine Transmembranaire de type 2
UNICEF	<i>United Nations International Childrens Fund</i> (Fonds International des Nations Unies pour l'Enfance)
USTTB	Université des Sciences, des Techniques et des Technologie de Bamako
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO/OMS	<i>World Health Organization</i> (Organisation Mondiale de la Santé)

1. Introduction

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une pandémie due à un groupe de virus à ARN de la famille des *Coronaviridae* responsable principalement des infections respiratoires et digestives chez l'homme et les animaux [1]. Elle constitue un important problème de santé publique du fait de sa morbidité, de sa mortalité et de ses conséquences socio-économiques. La situation épidémiologique de la COVID-19 a rapidement évolué depuis son apparition en fin 2019 à Wuhan en Chine. A travers le monde, le nombre de cas confirmés est estimé à 256 056 144 dont 5 131 300 décès, soit un taux de létalité à 2% à la date du 18 Novembre 2021 [2]. Au Mali, la situation cumulée est de 16 802 cas confirmés dont 538 décès, soit un taux de létalité à 3,1% selon le rapport du 18 Novembre 2021 de l'Institut National de Santé Publique (INSP) du Mali [3]. Les groupes vulnérables sont les personnes âgées de 65 ans ou plus, les personnes ayant des comorbidités comme les cardiopathies vasculaires, le diabète, les pathologies chroniques respiratoires ou d'autres viroses (hépatites, VIH), les personnes obèses et les femmes enceintes au troisième trimestre de la grossesse [4].

Les rapports fournis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) indiquent que le continent Africain est le moins touché. Les hypothèses évoquées pour expliquer cette spécificité du continent africain sont la faible capacité de dépistage des cas, le climat défavorable à la transmission du virus et les caractéristiques démographiques et immunogénétique de la population [5]. En Afrique, la surveillance initiale s'est plutôt focalisée sur la détection passive des cas dans les centres de santé où les données sont surtout collectées sur les caractéristiques sociodémographiques qui ne permettent pas de fournir des informations suffisantes pour expliquer l'évolution de la maladie en Afrique. L'approche de la surveillance passive des cas est susceptible de sous-estimer non seulement le nombre de cas réels dans la population, mais aussi les autres formes de la maladie (formes bénignes ou les infections asymptomatiques) qui ne nécessitent pas de soins particuliers [6]. En plus des caractérisations épidémiologiques, les données sérologiques des anticorps spécifiques aux antigènes du SARS-CoV-2 apparaissent plus que nécessaires pour fournir encore plus d'informations supplémentaires sur ces hypothèses en Afrique [7].

Par ailleurs, en l'absence de traitement spécifique efficace contre la COVID-19, le développement de vaccins a rapidement évolué dont la plupart sont basés sur la protéine S du SARS-CoV-2 [8, 9]. La protéine Spike (S), responsable de la fusion membranaire du virion au récepteur de la cellule hôte est la principale cible des anticorps produits lors de l'infection par SARS-CoV-2 [9]. Toutefois, nombre de questions subsistent sur la description des domaines immunodominants et la séroprévalence des anticorps spécifiques de la protéine S dans les populations qui y sont naturellement exposées, et cela en fonction de divers facteurs tels que les paramètres sociodémographiques.

En outre, plusieurs études ont été réalisées depuis l'émergence du virus dans le but de mieux connaître la séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 et le seuil de l'immunité collective nécessaire pour stopper la propagation du virus. Globalement, la séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 reste faible et varie selon les zones et les cibles [7]. Elle était de 11,5% aux Etats-Unis en 2021 chez les personnes infectées [6], 8,3% au Brésil [10] et 4,4% à Wuhan en Chine [11] et de 32% au Cameroun [12].

Cette étude a été initiée pour déterminer chez les patients atteints de COVID-19 le titre des anticorps spécifiques à la protéine S et à deux de ses domaines de liaison que sont le RBD et le P3, et l'influence des facteurs sociodémographiques (âge et sexe) de l'hôte sur ces titres anticorps. En effet, l'exposition à d'autres virus du SRAS conférerait une protection croisée temporaire contre l'infection grave par le SARS-CoV-2, et que l'impact du paludisme exercerait un effet bénéfique contre les infections par la COVID-19 dans les zones où le paludisme est endémique [13-20]. Ainsi, la présente étude avait pour but de déterminer la séroprévalence des anticorps anti-spike du SARS-CoV-2 et de ses domaines RBD et P3 à la fois dans des sérums de patients atteints de COVID-19 et dans ceux issus de volontaires prélevés avant l'apparition du COVID-19 au Mali.

2. Objectifs

2.1. Objectif général

Etudier la réactivité aux sérums des patients COVID-19 et avant COVID-19 de la protéine Spike du SARS-CoV-2 et deux de ses domaines de liaison, RBD et P3 au Mali en 2021

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la séoprévalence des anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 du SARS-CoV-2 en fonction de l'âge et du sexe à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako et dans le village de Dangassa ;
- Comparer le titre moyen d'anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 du SARS-CoV-2 en fonction de l'âge et du sexe à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako et dans le village de Dangassa.
- Déterminer la séoprévalence de la réactivité croisée des anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 dans les échantillons non-COVID-19 dans le village de Dangassa

3. Généralité sur la Covid-19

3.1. Epidémiologie de l'infection à Covid-19

3.1.1. Définition

La maladie à coronavirus (COVID-19) est une maladie infectieuse émergente due à un groupe de virus à ARN appartenant à la famille des *Coronaviridae*. Le virus doit son nom à l'apparence de ses particules virales qui portent des excroissances évoquant une couronne. Il se transmet par contact direct avec des gouttelettes respiratoires (en toussant et/ou en éternuant) ou en touchant des surfaces contaminées provoquant des infections digestives et respiratoires [21].

3.1.2. Historique

Les coronavirus sont connus dans le monde des vétérinaires depuis les années 1930. Lors de l'identification des premiers coronavirus humains HCoV-OC43 et -229E dans les années 1960, une vingtaine de coronavirus infectant des espèces animales aviaires (poulet) et mammifères (chien, chat, porc, bovin, etc.) étaient déjà décrits [22]. Les coronavirus, appartenant à la famille des *Coronaviridae*, doivent leur nom à leur aspect en microscopie électronique avec des spicules formant une couronne autour de la particule virale [23]. Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) a été reconnu pour la première fois comme menace mondiale en mars 2003. Les premiers cas connus de SRAS sont survenus dans la province du Guangdong, en Chine, en novembre 2002. L'agent pathogène de coronavirus du SRAS (SRAS-CoV) retrouvé chez l'homme serait un virus animal. En juillet 2003, la propagation au niveau mondial du SRAS-CoV avait entraîné 8098 cas de SRAS dans 26 pays, avec 774 décès [24]. Par la suite, l'OMS a notifié 2066 cas confirmés en laboratoire d'infection par le MERS-CoV, avec au moins 720 décès entre 2012 et 2017. Bien que retrouvées dans 27 pays, plus de 80% des maladies étaient rapportées d'Arabie saoudite [25].

En décembre 2019, Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, est devenue le centre d'une épidémie de pneumonie de cause inconnue, qui a suscité une intense attention non seulement en Chine mais au niveau international. Le 7 janvier 2020, des scientifiques chinois isolaient un nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) ce qui

permettait le développement rapide du test de diagnostic PCR en temps réel (RT-PCR) [26]. Le 13 janvier 2020, le ministère de la santé publique, en Thaïlande, a signalé le premier cas importé de coronavirus nouveau confirmé en laboratoire (2019-nCoV) en provenance de Wuhan, dans la province de Hubei, en Chine, marquant le début de la propagation du virus dans le reste du monde [27]. Le virus initialement appelé « nouveau coronavirus 2019 » (2019-nCoV) par l'OMS, a ensuite été rebaptisé « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère » (SARS-CoV-2) par le comité international du Coronavirus Study Group (CSG) ; la maladie quant à elle a été appelée « Coronavirus Disease 2019 » (COVID-19) par l'OMS [28].

L'OMS a déclaré l'épidémie de COVID-19 comme la sixième urgence de santé publique de portée internationale le 30 janvier 2020 après le H1N1 (2009), la poliomyélite (2014), l'Ebola en Afrique de l'ouest (2014), le Zika (2016) et Ebola au Kivu (2019) [29]. C'est le 11 mars 2020 que l'OMS a officiellement déclaré l'état de pandémie à la suite de la flambée de la COVID-19 [30].

Les premiers cas de COVID-19 ont été déclarés le 24 mars 2020 par les autorités sanitaires du Mali (2 cas tests positifs pour la COVID-19) [31]. La situation a rapidement évolué depuis le 24 mars 2020 avec des moments de recrudescence. La situation cumulée était de 16 802 cas confirmés dont 538 décès selon le rapport du 11 Novembre 2021 de l'institut national de santé publique du Mali [3].

3.1.3. Groupes à risque de la COVID-19

Tous les groupes d'âges sont susceptibles de développer la COVID-19. Cependant, certaines couches sont beaucoup plus à risque de développer les formes graves et sévères de la maladie comme rapportés par les auteurs et les rapports de notification des cas [32]. Ces couches comprennent entre autres, les personnes âgées, les personnes ayant des comorbidités (hypertension artérielle, diabète, cancer, maladies respiratoires chroniques), l'existence d'autres viroses (hépatites virales, syndrome d'immunodéficience acquise ou SIDA), les femmes enceintes et les personnes obèses [33].

3.2. Agents pathogènes

Les coronavirus sont des virus à particules enveloppées, icosaédriques et symétriques, d'environ 80 à 220 nm de diamètre, contenant un génome d'ARN positif

simple brin non segmenté d'environ 26 à 32 kb [34]. Les coronavirus (CoV) constituent l'un des plus grands groupes de virus appartenant à l'ordre des *Nidovirales*, au sous-ordre des *Cornidovirineae* et à la famille des *Coronaviridae*. Les *Coronaviridae* sont classés en deux sous-familles, à savoir *Letovirinae* et *Orthocoronavirinae*. *Letovirinae* comprend le genre *Alphaletovirus*, tandis que *Orthocoronaviridae* est classé, sur la base de l'analyse phylogénétique et de la structure du génome, en quatre genres : *Alphacoronavirus* (α CoV), *Betacoronavirus* (β CoV), *Gammacoronavirus* (γ CoV) et *Deltacoronavirus* (δ CoV), qui contiennent respectivement 17, 12, 2 et 7 espèces uniques [34].

Ces virus peuvent être pathogènes chez les mammifères (homme, chat et chien) et les oiseaux. Les coronavirus comprennent un groupe de virus qui provoquent des différentes maladies plus ou moins graves en fonction de l'agent pathogène :

- ✓ des infections respiratoires comme le rhume. Les coronavirus sont les seconds agents du rhume après les rhinovirus. Leur période d'incubation est de l'ordre de trois jours. Leur évolution est saisonnière avec des pics au printemps et en hiver.
- ✓ le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) est provoqué par le SRAS-CoV qui a commencé en Chine fin 2002 et identifié en 2003. Il est à l'origine d'une épidémie qui a causé environ 800 décès.
- ✓ le syndrome respiratoire du Moyen-Orient est provoqué par le coronavirus MERS-CoV qui a été identifié en 2012. L'épidémie reste cantonnée à la péninsule arabique.
- ✓ la COVID-19 (Coronavirus Disease-19), une maladie respiratoire provoquée par un coronavirus, appelé SARS-CoV-2. L'épidémie a débuté dans la ville de Wuhan, en Chine, fin décembre 2019 et s'est rapidement propagée dans le monde entier.

Les coronavirus doivent leur nom à leur aspect à la microscopie électronique, avec des spicules formant une couronne autour de la particule virale (Figure1). Ce sont des virus enveloppés dont le génome est un ARN à polarité positive de taille de l'ordre de 30 kilobase, ce qui lui confère le génome le plus grand chez les virus à ARN. Les cadres de lecture ORF1b codent 16 protéines non structurales (ns1 à ns16)

à la partie 5', les protéines structurales (Spike), E (enveloppe), M (membrane) et N (nucléocapside) [23].

Le SARS-CoV-2 est le septième coronavirus connu pour infecter l'Homme, le MERS-CoV, le SRAS-CoV et le SARS-CoV-2 sont ceux connus qui peuvent provoquer des maladies graves, alors que les autres (HKU1, le NL63, et le 229E) sont associés à des symptômes bénins [8].

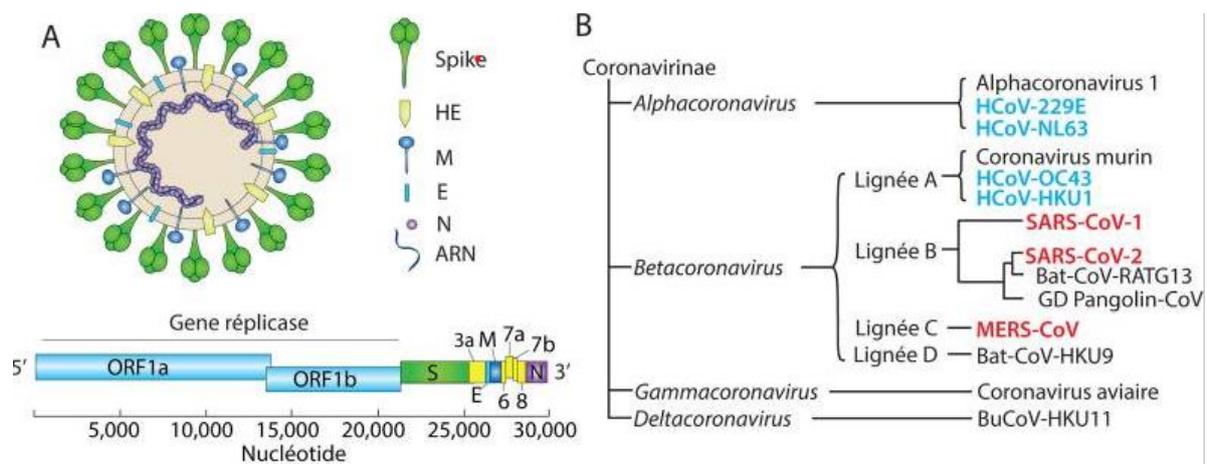


Figure 1. Structure du coronavirus et genres

Source : [35].

3.3. Transmission de la COVID-19

La COVID-19 se transmet principalement par émission de gouttelettes respiratoires, chargées de particules virales. L'infection des sujets peut être soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) ou par contact d'une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles (gouttelettes) peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais non persistantes dans l'aire. Par ailleurs, le virus peut survivre au moins trois heures, comme prouvé lors de l'aérosolisation expérimentale [35, 36].

Les gouttelettes et le contact rapproché sont les principales modes de transmission les plus courantes de la COVID-19, la transmission par aérosol peut être une autre voie. Les chercheurs ont identifié le virus de la maladie dans les échantillons de selle, de tractus gastro-intestinal, de salive et d'urine. En effet, sur une base de bio-

informatique, des preuves ont montré que le tube digestif peut être une voie d'infection du virus de la COVID-19 [32, 37]. Le virus peut aussi se propager en même temps par les voies directes (gouttelettes et transmission interhumaine) ou par contact indirect (objets souillés et les contagions aériennes). Les équipements de protection individuelle pourraient aussi être une source d'infections aéroportées [28].

Les informations sur les réservoirs du virus ne sont pas bien connues avec certitude. Cependant, la maladie à coronavirus a été suspectée comme une zoonose due à des animaux, notamment les chauves-souris, les pangolins, les civettes de palmier masquées (*paguma larvata*), les chiens viverrins ou les civettes de palmiers de l'Himalaya [38]. Parmi ces espèces animales, les chauves-souris et les pangolins sont les plus suspectés d'être les principaux réservoirs du SARS-CoV-2 [39, 40]. Des études sont en cours pour la recherche du principal réservoir des SARS-CoV-2.

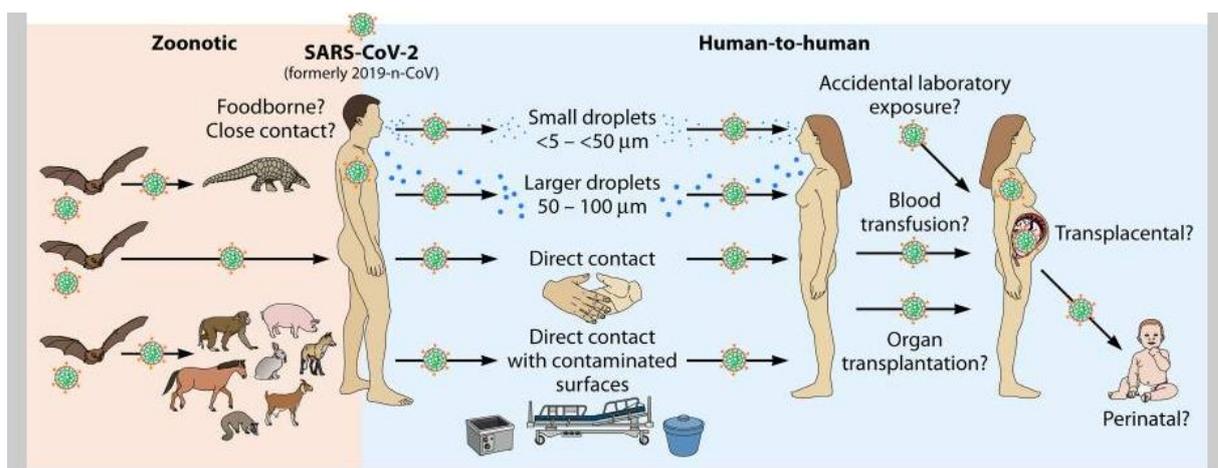


Figure 2. Principales voies et modes de transmission du SARS-CoV-2.

Source : [41].

3.4. Physiopathologie de la COVID-19

L'étape première de l'infection est la liaison du virus à la cellule hôte à travers des récepteurs cibles. Cette liaison est facilitée par une protéine située à la surface du virus appelée protéine Spike (S).

La protéine de surface Spike (S) des coronavirus facilite l'entrée virale dans la cellule cible. L'endocytose dépend de la liaison de l'unité de surface, S1, de la protéine S à un récepteur cellulaire, ce qui facilite son attachement à la cellule visée. Cependant,

l'amorçage des protéines Spike par des protéases cellulaires nécessite un clivage protéique sur S1/S2 et permet la fusion des membranes virales et cellulaires, un processus entraîné par la sous-unité S2 [42]. Le récepteur cellulaire utilisé chez l'homme pour la protéine Spike du SARS-CoV-2 est le ACE2 ou enzyme de conversion de l'angiotensine 2. L'ACE2 est une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7, nécessaire à l'entrée du virus SARS-CoV-2 dans les cellules de l'hôte [43, 44]. La protéase serine transmembranaire de type 2 (TMPRSS2) dans la cellule hôte, facilite l'endocytose virale en clivant ACE2 et en activant la protéine S du SARS-CoV-2, ce qui déclenche l'entrée du virus dans la cellule hôte [45].

Des travaux antérieurs ont démontré que le coronavirus cible essentiellement les cellules épithéliales des voies respiratoires, les cellules épithéliales alvéolaires, les cellules endothéliales vasculaires et les macrophages pulmonaires [46]. En outre, l'ACE2 régule le système rénine-angiotensine qui joue un rôle majeur dans le maintien de l'hémostase, de la pression artérielle ainsi que de l'équilibre hydrique et salin [47]. Une baisse de la fonction de l'ACE2 après une infection virale pourrait engendrer un dysfonctionnement du système rénine-angiotensine (SRA) qui influence la pression artérielle et l'équilibre hydroélectrolytique [46].

Après l'endocytose, la protéine Spike du SRAS-CoV est clivée par les protéases lysosomales cathepsine L et cathepsine P dans les premiers endosomes, conduisant à l'association de l'enveloppe virale avec les membranes endosome et à la libération de l'ARN viral dans le cytosol de la cellule infectée [48]. Après l'union et lâchage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, le mécanisme cellulaire traduit le gène de la réplication en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en plusieurs protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblant en un grand complexe de transcription [48, 49]. Ce complexe permet d'une part de reconstituer l'ARN et d'autre part, à travers la formation de petits brins d'ARN antisens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions [35].

Définitivement, les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéines N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe, permettant le bourgeonnement de nouvelles particules [25]. La réplication active et

la libération du virus provoquent la pyroptose de la cellule hôte et la libération des modèles moléculaires associés, y compris l'ATP, les acides nucléiques et les oligomères ASC [46]. La pyroptose est une forme hautement inflammatoire de mort cellulaire programmée qui est régulièrement observée avec les virus cytopathiques [50]. C'est un élément déclencheur probable de la réponse inflammatoire ultérieure [51] L'interleukine (IL)-1 β , une cytokine importante libérée lors de la pyroptose, est élevée lors d'une infection par le SARS-CoV-2 [52].

Après l'union membranaire, soit directement avec la membrane cellulaire hôte, soit avec la membrane endosome, le génome de l'ARN virale est libéré dans le cytoplasme, et l'ARN est non enrobé pour permettre la traduction des deux polyprotéines, la transcription de l'ARN subgénomique et la réplication du génome viral. Des glycoprotéines d'enveloppe nouvellement formées sont insérées dans les membranes RER ou Golgi. L'ARN génomique et les protéines nucléocapsidiques se combinent pour former des nucléocapsides et les particules virales bourgeonnent dans le compartiment intermédiaire ER-Golgi (ERGIC) [49].

3.5. Diagnostic

3.5.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique dépend de l'évolution de la maladie justifiant une prise en charge. L'incubation dans la majorité des cas est de quatre à cinq jours, presque toujours comprise entre deux et onze jours, avec une durée maximale estimée à quatorze jours. Les principaux symptômes rencontrés sont la fièvre, la toux sèche, les céphalées au début qui peuvent évoluer rapidement vers les formes graves comme les difficultés respiratoires (dyspnée) et une pneumopathie sévère. L'apparition de la maladie peut engendrer une insuffisance respiratoire progressive due à des lésions alvéolaires et même la mort [44].

Environ, 70% des patients développent la fièvre, une toux ou une dyspnée après un temps d'incubation de cinq jours. Cette étape d'invasion virale est suivie chez certains patients, d'une réaction immunitaire inadaptée marquée par l'aggravation de la symptomatologie respiratoire et du syndrome inflammatoire, en général huit à dix jours après les premiers symptômes. Cette phase dysimmunitaire, parfois appelée orage cytokinique, peut être associée à une coagulation, l'ensemble correspond pour

certain auteurs à un sepsis viral [35]. La COVID-19 est maintenant classée en quatre niveaux basés sur la gravité des symptômes : légère, modérée, sévère et critique [53].

- Les cas légers ne présentent que des symptômes bénins sans caractéristique radiographique.
- Les cas modérés présentent de la fièvre, des symptômes respiratoires et des caractéristiques radiographiques.
- Les cas sont dits sévères s'ils répondent à l'un des trois critères suivants :
 - (a) Dyspnée, fréquence respiratoire supérieur à 30 fois / min ;
 - (b) Saturation en oxygène inférieure à 93% dans l'air ambiant et
 - (c) PaO_2/FiO_2 moins de 300 mm Hg.
- Les cas sont dits critiques s'ils répondent à l'un des trois critères suivants :
 - (a) Insuffisance respiratoire ;
 - (b) Choc septique et
 - (c) Défaillance d'organes multiples.

3.5.2. Diagnostic biologique

Depuis l'avènement de la COVID-19 à travers le monde, en plus des signes cliniques, les marqueurs biologiques et de l'imagerie ont contribué énormément au diagnostic de la maladie. Le principe de ces tests repose soit sur la détection de l'antigène ou de l'anticorps ou certains éléments caractéristiques de la tomodensitométrie. La confirmation de la COVID-19 est faite par l'identification de l'ARN du SARS-CoV-2 dans des échantillons biologiques dont l'un des piliers est la détection du génome viral dans les voies aériennes supérieures (oro/nasopharyngées) pour le diagnostic précoce de l'infection. Elle se fait concrètement en analysant la présence du virus au sein d'un écouvillon nasopharyngé prélevé chez un patient suspect.

La réaction de polymérisation en chaîne utilisant la transcriptase inverse (RT-PCR) sur prélèvement rhino-pharyngé est la méthode de référence pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2, mais les tests antigéniques présentent l'avantage d'une mise en œuvre plus simple et plus rapide. Parmi les tests diagnostiques, la réaction de transcription inverse suivie d'une réaction de polymérisation en chaîne

quantitative en temps réel (RT-qPCR), et le test de diagnostic rapide basé sur la détection de l'antigène spécifique du SARS-CoV-2 sont plus utilisées dans la phase précoce des manifestations infectieuses [54]. Les tests de détection des anticorps sériques (ELISA) sont utilisés dans la phase ultérieure et après la guérison.

En l'absence de test de référence pour la confirmation ou dans les cas des signes évocateurs avec un résultat de RT-PCR négatif, la sérologie peut être effectuée avec le dosage des IgM et des IgG. La sérologie est également un outil pertinent pour les études épidémiologiques. Néanmoins, il est important de rappeler que le taux d'anticorps anti-SARS-CoV-2 décroît avec le temps et peut impacter les résultats d'études basés sur la séroprévalence [55].

La détection de l'acide nucléique virale pour le diagnostic du COVID-19 est un test non invasif et constitue une méthode de préférence pour le diagnostic de l'infection au SARS-CoV-2. Cependant, la détection de l'acide nucléique du SARS-CoV-2 a une faible sensibilité. Il peut y avoir des résultats faussement négatifs et la durée du test peut-être relativement longue [32]. La RT-qPCR est la méthode de dépistage de première ligne de choix pour la détection du SARS-CoV-2. Elle est considérée comme étant le test « standard » en raison de sa sensibilité élevée et de sa détection rapide. En outre, la technique RT-qPCR est la méthode la plus appropriée car elle permet la détection virale tout en permettant la quantification. Ces tests RT-qPCR sont aussi utilisés pour l'identification et la différenciation du SARS-CoV-2 dans les échantillons/spécimens prélevés auprès de patients symptomatiques et asymptomatiques [56].

A ces tests RT-PCR, une historique d'exposition claire au pathogène et des résultats sérologiques et radiographiques peuvent aider à confirmer le diagnostic et guider les décisions de prise en charge clinique [57]. Plus spécifiquement, les tests sérologiques permettent de comprendre comment les patients produisent des anticorps anti-SARS-CoV-2. Ces tests qui concernent notamment le dosage immuno-enzymatique (ELISA), consistent à détecter les immunoglobulines (Ig) telles que l'IgA, l'IgM, l'IgG ou les anticorps totaux [58]. Il existe d'autres tests sérologiques notamment, les Tests de Diagnostic Rapide (TDR) ou tests antigéniques [56].

Les « **tests moléculaires** », notamment les tests de réaction de polymérisation en chaîne (PCR), détectent le matériel génétique du virus et permettent donc de déterminer si une personne est actuellement infectée par le SARS-CoV-2.

Les « **tests sérologiques** » détectent les anticorps contre le virus et mesurent la quantité d'anticorps produite à la suite d'une infection, ce qui permet de déterminer si une personne a une infection active (présence d'IgM) ou a été préalablement infectée par le SARS-CoV-2 (présence d'IgG). Les tests sérologiques ne doivent pas être utilisés pour diagnostiquer une infection aiguë à SARS-CoV-2, car les anticorps se développent quelques semaines après l'infection.

3.6. Prise en charge thérapeutique de la COVID-19

3.6.1. Différents traitements de la COVID-19

Il n'existe actuellement aucun traitement antiviral spécifique homologué pour les infections par le SARS-CoV-2, et l'objectif principal en milieu clinique reste la réduction des signes cliniques et la fourniture de soins de soutien [41]. Il faudra probablement plusieurs années pour développer et évaluer les médicaments spécifiques pour traiter le nouveau coronavirus. Compte tenu de l'urgence de la demande clinique, de nombreux médicaments sont approuvés pour être utilisés dans le cadre d'essais cliniques contre l'infection par le SARS-CoV-2, tels que le lopinavir/ritonavir, l'arbidol, l'interféron-alpha, le favipiravir, le phosphate de chloroquine, le darunavir/cobicistat, l'oseltamivir et la méthylprednisolone [59, 60]. Le remdesivir, l'agent antiviral, a été conçu contre l'infection par le virus Ebola et a montré une activité antivirale à large spectre contre plusieurs virus à ARN [61]. L'hydroxychloroquine en association avec l'azythromycine et la chloroquine ont montré aussi leurs efficacités chez les patients atteints de COVID-19 en Chine et en France [62, 63].

3.6.2. Prise en charge des cas au Mali

Au Mali, une cellule de coordination de la pandémie a été créée par le gouvernement pour assurer la meilleure gestion de la crise. La prise en charge thérapeutique dépend des formes cliniques de la maladie et de son évolution. Initialement, la prise en charge des cas confirmés se faisait à l'HDB, à l'Hôpital du Mali et au CHU du

point-G. Actuellement, elle se fait dans presque dans tous les hôpitaux nationaux et centres de santé de référence.

Les principales molécules utilisées au Mali pour la prise en charge des cas de COVID-19 sont :

- ✓ Paracétamol 500 mg comprimé toutes les 6 heures sans dépasser 4 g/24H ;
- ✓ Phosphate de chloroquine 100 mg en raison de 2 comprimés toutes les 8h pendant 10 jours au plus ;
- ✓ Azythromycine comprimé : 500 mg en dose unique le 1^{er} jour puis 250 mg par jour du 2^{ème} au 4^{ème} jour.

NB : en cas d'allergie ou de contre-indication à la chloroquine, le médecin traitant peut si possible la remplacer par le Lopinavir/ritonavir 200/50, 2 comprimés par jour pendant 14 jours.

Le traitement principal des patients sévèrement atteints du SARS-CoV-2 admis dans les hôpitaux comprend la ventilation mécanique, l'admission en unité de soins intensifs (USI) et les thérapies symptomatiques et de soutien [64].

3.7. Mesure préventive

En janvier 2020, l'OMS a publié des directives pour la prise en charge clinique du SRAS en cas de suspicion d'infection par le SARS-CoV-2. Dans ce guide, le début des traitements d'urgence, la mise en œuvre immédiate des stratégies de prévention et de contrôle, le traitement de soutien précoce et la prévention des complications du SARS-CoV-2 ont été décrits en détail [65]. Jusqu'à présent, il n'existe aucun médicament antiviral spécifique approuvé pour l'infection par le SARS-CoV-2. Par conséquent, les mesures préventives et l'inactivation du virus sont essentielles pour arrêter et contrôler la propagation de la maladie.

Les coronavirus humains peuvent être inactivés en 1 minute à l'aide de peroxyde d'hydrogène à 0,5 %, d'éthanol à 62-71 %, d'hypochlorite de sodium à 0,1 %, de formaldéhyde à 0,7-1 %, de glutaraldéhyde à 2 % ou de povidone iodée à 0,23 %. D'autres désinfectants tels que le digluconate de chlorhexidine à 0,02%, l'orthophtalaldéhyde à 0,55% ou le chlorure de benzalkonium à 0,05-0,2% sont moins efficaces [66].

Pour limiter la propagation de la COVID-19, il est important de suivre les recommandations suivantes [28, 67]:

- En cas de toux ou d'éternuement, couvrez-vous la bouche et le nez avec le pli du coude ou avec un mouchoir ;
- En cas de fièvre, de toux et de difficulté à respirer, demandez immédiatement l'avis d'un médecin. Commencez par téléphoner, si vous le pouvez rester à la maison (mise en quarantaine à domicile) et éviter tout contact direct avec toute personne en bonne santé (possible patient asymptomatique) ou infecté, ce qui a été appelé blindage ;
- Eviter les voyages non essentiels
- Observer des règles de distanciation sociale comme éviter les lieux publics et maintenir au moins deux mètres de distance entre chaque personne, surtout si elle tousse ou éternue,
- Eviter de serrer la main en saluant les autres ;
- Se laver fréquemment les mains pendant au moins 20 secondes avec du savon et de l'eau ou un désinfectant pour les mains contenant au moins 60% d'alcool, en particulier après avoir touché des surfaces communes ;
- Utiliser la salle de bain ou serrer la main, en évitant de toucher les yeux, le nez et la bouche avec des mains non lavées, et
- Désinfecter les surfaces à l'aide de sprays ou de lingettes ménagères.

3.8. Vaccins contre COVID-19

La vaccination permet de se protéger et de protéger les autres. Couplé avec les mesures barrières, le vaccin contribuera à maîtriser l'impact de l'épidémie de la Covid-19 sur le long terme. Les premiers objectifs du programme de vaccination seront de réduire la morbidité et la mortalité attribuables à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès) et de maintenir les activités essentielles du pays, particulièrement celles du système de santé pendant l'épidémie.

En août 2021, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il y aurait 110 vaccins contre le coronavirus SARS-CoV-2 autorisés ou en phase d'étude clinique, ainsi que 184 vaccins potentiels à l'étude. Plusieurs vaccins étudiés au cours des

essais cliniques de phase III ont montré une efficacité allant jusqu'à 95 %. Vingt-et-un vaccins sont approuvés par au moins une autorité nationale pour administration au public [68] :

- deux vaccins à ARN : Pfizer-BioNTech et Moderna ;
- cinq vaccins à vecteur viral : Spoutnik V, Spoutnik Light, Oxford–AstraZeneca, Convidecia et Janssen ;
- cinq vaccins de sous-unité protéique : EpiVacCorona, ZF2001, Abdala, SOBERANA 02 et MVC-COV1901 ;
- neuf vaccins à virus inactivé : BBIBP-Corv, WIBP-CorV, CoronaVac, Covaxin, CoviVac, Covidful, KCONVAC, COVIran Barekat et QazCovid-in.

À l'exception des vaccins à virus inactivé qui permettent à l'organisme de se familiariser avec l'ensemble des protéines virales du SARS-CoV-2, la plupart des vaccins développés incorporent la protéine S de la souche de Wuhan (D614), reproduite à l'identique ou avec la mutation dite « 2P ». Quelques vaccins ciblent uniquement un fragment de la protéine S, appelé RBD.

Plusieurs pays ont mis sur pied des campagnes de vaccination priorisant les groupes plus à risque, comme les personnes âgées ou à haut risque d'exposition tel le personnel de santé. Fin juillet 2021, 4 milliards de doses de vaccin anti-Covid ont été administrées dans le monde.[69] .

Globalement, quatre types de vaccins contre la COVID-19 sont actuellement utilisés : les vaccins vecteurs viraux, les vaccins à base l'acide nucléique (ADN et ARN), les vaccins à base de protéines et les vaccins inactivés [68].

- Des vaccins à vecteurs viraux adénovirus, ils contiennent un virus inoffensif qui ne peut pas causer de la maladie mais qui sert de plateforme pour la production de protéines du coronavirus afin de générer une réponse immunitaire. Les vaccins d'AstraZeneca (AZD1222) et ceux de Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) sont des exemples de ce type de vaccin avec une efficacité respective 60 à 70% et 67%, respectivement [70].
- Des *vaccins à ARN et à ADN*, mis au point selon une méthode de pointe consistant à utiliser un ARN messager (ARNm) ou un ADN génétiquement modifié pour produire une protéine qui entraîne une réponse immunitaire en

toute sécurité. Ces types de vaccins concernent ceux de Pfizer/biotech (BNT162b2) et Moderna (mRNA-1273), qui utilisent la technologie de l'ARNm et qui ont une efficacité de 95% et 94,1%, respectivement [71, 72]

- Des *vaccins à base de protéines*, ils sont constitués des fragments inoffensifs de protéines ou d'enveloppe protéique qui imitent le virus de la COVID-19 pour entraîner une réponse immunitaire en toute sécurité.
- Des vaccins *inactivés ou vivants atténués* contenant une forme inactivée du virus qui ne peut pas causer de la maladie mais qui entraîne tout de même une réponse immunitaire. Les vaccins Sinopharm et Sinovac sont des exemples de vaccins inactivés [73].

Le Mali a reçu ces premières doses de vaccin anti-COVID-19 (396 000 doses AstraZeneca AZD1222) le 5 mars 2021, un vaccin à adénovirus [74]. La politique vaccinale du Mali était de donner la priorité au personnel socio-sanitaire, aux personnes âgées et celles ayant des comorbidités. Le 23 août 2021 le Mali a reçu 151 200 autres doses de vaccins (Johnson & Johnson) pour la seconde phase de vaccination. Cette phase (dose unique) concerne la population générale et les agents de santé qui n'ont pas encore reçu de dose. La situation cumulée du personnel socio sanitaire est de 385 344 vaccinés (une et deux doses cumulées) à la date du 17 novembre 2021. Un intervalle d'un mois est recommandé entre les deux doses pour l'AstraZeneca, Sinovac et une seule dose unique pour Johnson & Johnson.

Effets indésirables des vaccins anti-SARS-CoV-2

La vaccination contre la COVID-19 a suscité beaucoup de réaction en termes d'effets indésirables probablement à cause de la rapidité de la durée de fabrication des vaccins. Les effets indésirables associés aux vaccins anti-SARS-CoV-2 variaient selon les individus et le type de vaccin. Les effets indésirables rapportés étaient : la douleur au point d'injection, la fièvre, la céphalée, la douleur musculaire, la diarrhée, le frissons et l'éruption cutanée, quelques rares effets indésirables orofaciaux tel que le gonflement du visage des lèvres ou de la langue, affaiblissement du visage et la thrombose [75]. Ces effets variaient aussi en fonction de la présence ou l'absence de comorbidité.

4. Matériels et méthode

4.1. Cadre et site d'étude

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un partenariat entre l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), l'Hôpital de Dermatologie de Bamako (HDB) et l'université de Lausanne en Suisse portant sur un projet de recherche de la COVID-19 au Mali.

Les échantillons de sérums et les données cliniques ont été collectés chez les patients atteints de COVID-19 reçus à HDB et ceux non-COVID-19 collectés dans le village de Dangassa avant l'apparition de la COVID-19. Le traitement des échantillons a été fait au laboratoire d'Immunogénétique du Centre International d'Excellence en Recherche (ICER-Mali) des Facultés de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) et de la Pharmacie (FAPH).

Sis à Djicoroni para en commune IV du district de Bamako, l'Hôpital de Dermatologie de Bamako fut créé en mars 2019 sous l'ordonnance N°2019-010/P-RM. Après l'apparition de la COVID-19, l'HDB fut désigné comme l'un des centres de prise en charge au Mali par les autorités sanitaires car ayant déjà une expérience dans la gestion des maladies infectieuses émergentes telle que la maladie à virus Ebola.

Le laboratoire Immunogénétique est une unité de l'ICER-Mali qui mène déjà des activités de recherche sur le paludisme en collaboration avec ses partenaires depuis 2007. Les échantillons sanguins ont été collectés chez les participants de notre site d'étude du village de Dangassa et gardés au laboratoire dans les conditions de conservations à des fins de recherche. Dangassa est une zone d'endémie palustre où aucun cas de COVID-19 n'a été enregistré officiellement.

4.2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale qui consistait à sélectionner les échantillons sanguins des patients atteints de COVID-19 au centre de prise en charge de l'HDB et ceux des volontaires non atteints de COVID-19 du village de Dangassa pour tester la réactivité de la protéine Spike du SARS-COV-2 et ses sous unités RBD et P3. Les échantillons de sérums provenant de Dangassa ont été collectés avant l'avènement de la COVID-19 au Mali (2018). La sélection des échantillons de sérums Covid-19

déjà disponibles à HDB et leur traitement ont été faits du 25 janvier au 08 juin 2021 dans le laboratoire immunogénétique de l'ICER-Mali au Point G.

4.3. Population et échantillon d'étude

La population d'étude concernait tous les patients atteints de COVID-19 (cas confirmés par PCR) reçus à HDB pour prise en charge.

L'échantillonnage était exhaustif et a concerné tous les cas de COVID-19 confirmé par la PCR. Au total, 266 échantillons de l'HDB et 283 de Dangassa ont été inclus dans cette étude préliminaire.

4.3.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients répondant aux critères suivants :

- tout patient reçu à HDB atteint de COVID-19 (confirmé par PCR) dont le sérum était disponible ;
- tout participant dont l'échantillon de sérum collecté dans le village de Dangassa avant COVID-19 était disponible avec des données cliniques complètes.

4.3.2. Critères de non-inclusion

Les patients ne répondant pas aux critères d'inclusion ci-dessus n'ont pas été inclus dans notre étude.

4.4. Variables mesurées

Au cours de notre étude, nous avons mesuré les variables suivantes :

- variables sociodémographiques : la localité, le sexe et l'âge ;
- variables immunologiques : titres des d'anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3.

4.5. Déroulement de la collecte et du traitement des échantillons

Le protocole a été partagé avec les autorités sanitaires de l'HDB sur la faisabilité, et soumis, ensuite au comité d'éthique de la FMOS/FAPH pour l'approbation. L'équipe

du laboratoire d'Immunogénétique a travaillé en étroite collaboration avec les biologistes de l'HDB pour identifier et sélectionner les échantillons sanguins des patients atteints de COVID-19 répondant à nos critères d'inclusion.

Une fois identifiés, environ 200 µl de sérum ont été collectés dans un tube Eppendorf de 1,5 ml. Ces échantillons ont été ensuite transportés au laboratoire immunogénétique. Les sérums étaient conservés à -20°C en même temps que les échantillons collectés à Dangassa avant l'apparition de la COVID-19.

Le test d'ELISA indirect a été utilisé pour déterminer la réactivité des antigènes dans les sérums. Les résultats ont été couplés ensuite aux données démographiques pour faire les analyses.

4.6. Détermination et description des séquences de la protéine S et de ses domaines, RBD et P3

Le SARS-CoV-2 se lie à la cellule de l'hôte chez l'humain par l'intermédiaire de sa protéine Spike ou S (une glycoprotéine transmembranaire) qui a une forte affinité avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ou ACE2 (de l'anglais Angiotensin-Converting Enzyme 2). La protéine Spike (environ 1250 acide aminés, aa) comprend deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité 1 ou S1, responsable de la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité 2 ou S2, responsable de la fusion des membranes virale et cellulaire (figure 3 A). La sous-unité S1 contenant le domaine de liaison du récepteur ou RBD (de l'anglais Receptor Binding Domain) est donc responsable de la liaison du virus à l'ACE2 [76, 77]. En outre, S1 contribue à la stabilisation de l'état de pré-fusion de la sous-unité S2 ancrée dans la membrane qui contient la machinerie de fusion [78-80]. Le RBD (environ 210 aa) dont les séquences sont en rouge dans celles de Spike et illustré dans la figure 3 B, est l'une des régions les plus variables. La recherche bio-informatique (avec BLASTP programs search protein) du génome du SARS-CoV-2 a permis de comparer les séquences peptidiques couvrant le domaine RBD avec les domaines d'autres virus et de SRAS (figure 3 B). La région violette (en magenta) est plus variable que les autres parties du RBD. * * * indique les résidus identiques ; les résidus similaires sont en vert tandis que les résidus différents sont en rouge. Un peptide synthétique dit de P3 (72 aa), couvrant le segment de liaison du RBD et qui est reconnu par la protéine ACE2 et représentant le plus variable des domaines du RBD a été

synthétisé (figure 3 C). Les antigènes (protéines et peptides) Spike, RBD et P3 ont été produits par Excell Gene Swiss Biotech SA, Suisse et nous ont été gracieusement offerts par nos partenaires de l'Université de Lausanne, Suisse.

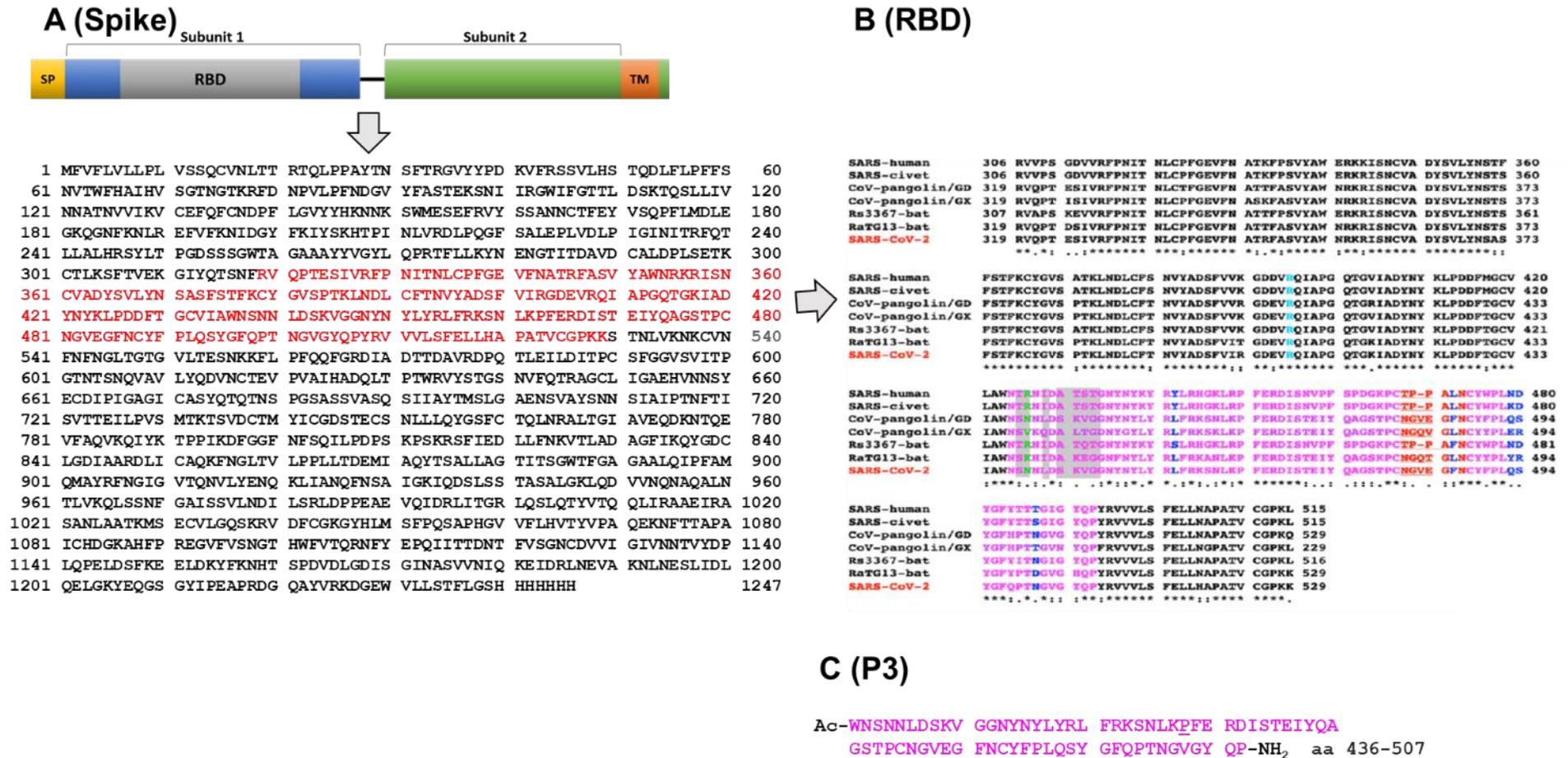


Figure 3. Représentation de la structure de la protéine Spike S et des séquences linéaires couvrant la totalité de la protéine S et ses domaines RBD et P3

4.7. Test de laboratoire utilisé (ELISA indirect)

Le principe de cette technique est basé sur la détection et la quantification de la réaction antigène-anticorps dans un échantillon biologique (cf. annexe).

La réalisation du test ELISA était faite sous la hotte conformément aux bonnes pratiques du laboratoire. Chaque échantillon a été utilisé en triplicata et la moyenne (exprimée en DO) des trois puits était calculée pour déterminer la séropositivité. Tout échantillon avec une moyenne de DO supérieure ou égale à la moyenne des contrôles négatifs plus trois (3) standards de déviation, SD (moyenne DO \geq moyenne DO des contrôles négatifs +3SD) était considéré comme positif pour l'antigène testé.

4.8. Gestion et analyse des données

Un questionnaire a été développé dans le Microsoft Excel 2016 pour la collecte des données. Il a été pré-testé et validé par les investigateurs avant le début de la collecte. La saisie des données a été faite dans le Microsoft Excel et exportées ensuite dans le logiciel Stata version 14 pour les codifications et les analyses. Une analyse descriptive était faite pour déterminer les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude et la séroprévalence des différents antigènes. Une analyse analytique a été faite pour déterminer les associations entre l'âge, le sexe et la réactivité des antigènes testés. Les résultats ont été présentés sous forme de tableau et de figure. Le test de Khi2 a été utilisé pour comparer les différentes proportions, les tests de Student et d'ANOVA pour la comparaison des moyennes et la corrélation de Pearson pour déterminer la relation entre les taux d'anticorps entre eux. Le seuil de signification a été fixé à toute valeur de $p < 0,05$. Les résultats feront l'objet de restitution auprès des autorités sanitaires de l'HDB, le ministère de la santé et les partenaires. Ils seront présentés lors des congrès et des conférences scientifiques et seront publiés aussi dans les journaux scientifiques.

4.9. Considérations éthiques

Le protocole a été soumis et approuvé par le comité d'éthique institutionnel de l'Université des Sciences, des Technique et des Technologies de Bamako (USTTB) sous le numéro (N° 2021/25/CE/USTTB). Un consentement et/ou un assentiment individuel a été obtenus de chaque participant de l'étude. Nous avons également obtenu l'autorisation administrative des autorités sanitaires, administratives et

coutumières. La collecte et les tests ont été faits selon les bonnes pratiques de laboratoire. Un numéro d'identification unique a été attribué à chaque patient par les investigateurs afin de garder la confidentialité des patients. La collecte et le traitement des échantillons ont été faits selon les bonnes pratiques de laboratoire. Les données ont été gardées dans une cantine sécurisée avec un cadenas et seules les personnes autorisées avaient accès aux données.

5. Résultats

5.1. Résultats globaux

Au total, 549 échantillons ont été testés dans cette étude exploratoire dont 266 provenant des patients atteints de COVID-19 à l'HDB et 283 non-COVID-19 provenant du village de Dangassa. La séroprévalence était de 80,5% (Spike), 71,1% (RBD) et 31,9% (P3) à l'HDB contre respectivement 21,9%, 6,7% et 8,8% pour les mêmes antigènes à Dangassa. Comme attendu, le taux moyen du titre des anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 était plus élevé dans les échantillons des patients atteints de COVID-19 comparés aux patients non-COVID-19 de Dangassa ($p = 0,001$). Ce titre moyen des anticorps anti-Spike et anti-RBD augmentait significativement avec l'âge. Une corrélation significative a été trouvée entre les anticorps anti-Spike et anti-RBD ($r = 0,63$, $p = 0,001$) ; entre les anticorps anti-RBD et anti-P3 ($r = 0,45$, $p = 0,001$) dans les échantillons testés à l'HDB. Quelques réactivités-croisées entre les trois antigènes de SARS-CoV-2 ont été observées dans les échantillons non-COVID-19 du village de Dangassa.

5.2. Résultats descriptifs

Tableau 1. Répartition des participants en fonction des deux sites et du sexe

Sites	Sexe		Total
	Masculin n (%)	Féminin n (%)	
HBD	146 (54,9)	120 (45,1)	266
Dangassa	135 (47,7)	148 (52,3)	283
Total	281 (51,2)	268 (48,8)	549

Le sexe masculin était majoritaire à l'HDB avec 54,9% contrairement à Dangassa où le sexe féminin prédominait avec 53,9%.

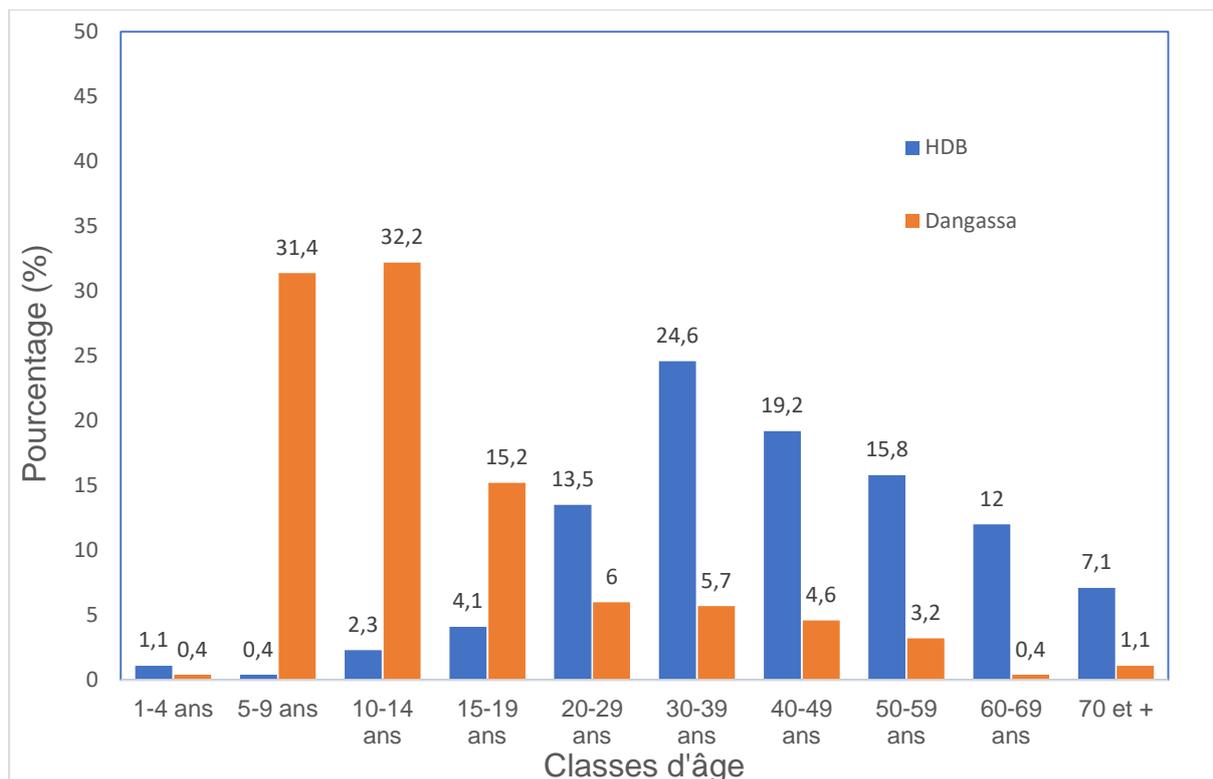


Figure 4. Répartition des participants en fonction des classes d'âge

La classe d'âge 30-39 ans était majoritaire à l'HDB avec 24,6% suivie par celle de 40-49 ans (19,2%) et 50-59 ans (15,8%).

A Dangassa, les classes d'âge de 5-9 ans (31,4%) et de 10-14 ans (32,2%) étaient majoritaires alors que les moins de 4 ans et les plus de 60 ans étaient minoritaires.

Tableau 2. Séroprévalence des anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 à l'HDB et à Dangassa

Sites	Spike n (%)	RBD n (%)	P3 n (%)
HDB (N=266)	214 (80,5)	189 (71,1)	85 (32)
Dangassa (N=283)	62 (21.9)	19 (6,7)	25 (8,8)
<i>P</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>

La séroprévalence des anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 était respectivement de 80,5%, 71,1% et 31,9% chez les patients COVID-19 à l'HDB versus 21,9%, 6,7% et 8,8% chez les participants non-COVID-19 à Dangassa.

Tableau 3. Fréquence des échantillons réagissant au moins à deux antigènes dans les deux sites

Antigènes	Spike + n (%)	Spike+ & RBD+ n (%)	Spike+ & RBD+ & P3+ n (%)
Site			
HDB	214 (80,5)	174 (65,4)	72 (27,1)
Dangassa	55 (21,9)	4 (1,4)	1 (0,4)

La séroprévalence des anticorps anti-Spike était de 80,5% à l'HDB versus 21,9% à Dangassa. 65,4% des échantillons à l'HDB contre 1,4% à Dangassa réagissaient simultanément avec les antigènes Spike et RBD. Alors que seulement 27,1% des échantillons à l'HDB contre 0,4% à Dangassa ont réagi à tous les trois antigènes.

5.3. Résultats analytiques

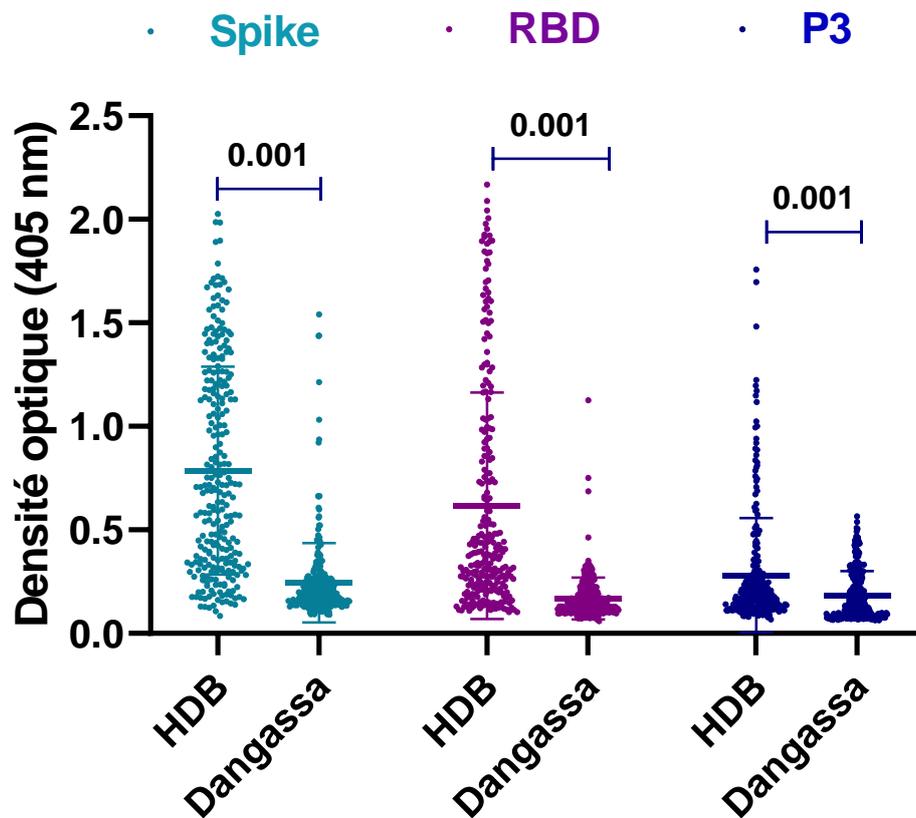


Figure 5. Titre moyen d'anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 à HDB et à Dangassa

Le titre moyen des anticorps anti-Spike ($p = 0,001$), anti-RBD ($p = 0,001$) et anti-P3 était plus élevé dans les échantillons provenant des participants COVID-19 de l'HDB que ceux de non-COVID-19 de Dangassa ($p = 0,001$).

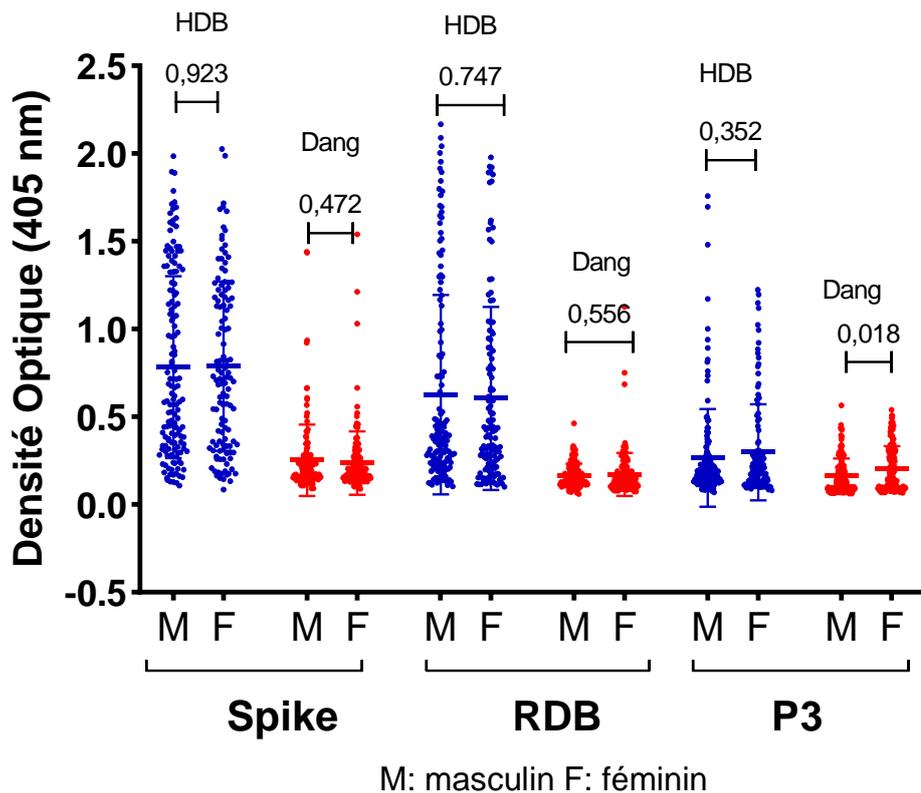


Figure 6. Titre moyen d'anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 en fonction du sexe à l'HDB et à Dangassa

Le titre moyen des anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 ne variait pas significativement en fonction du sexe chez les patients COVID-19 à l'HDB ($p > 0,05$). En revanche, ce titre moyen des anticorps anti-P3 était plus élevé parmi le sexe féminin chez les participants non-COVID-19 à Dangassa (Dang) ($p = 0,018$).

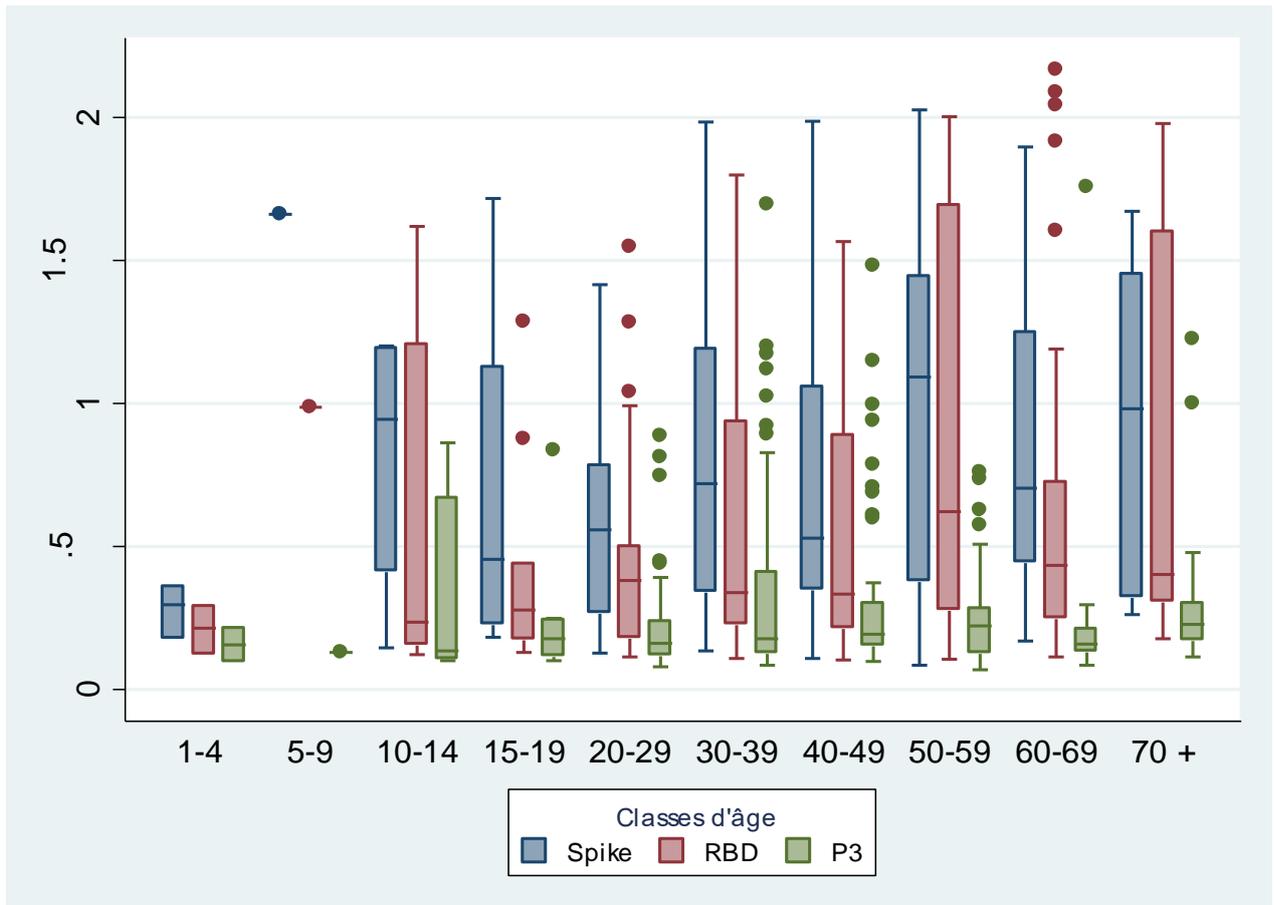


Figure 7. Titre moyen d'anticorps anti-Spike, anti-RBD, et anti-P3 en fonction des classes d'âge chez les patients COVID-19 à l'HDB

Le titre moyen des anticorps anti-Spike et anti-RBD semble augmenter significativement avec l'âge contrairement à l'antigène P3 où ce titre restait relativement bas et similaire pour toutes les tranches d'âges.

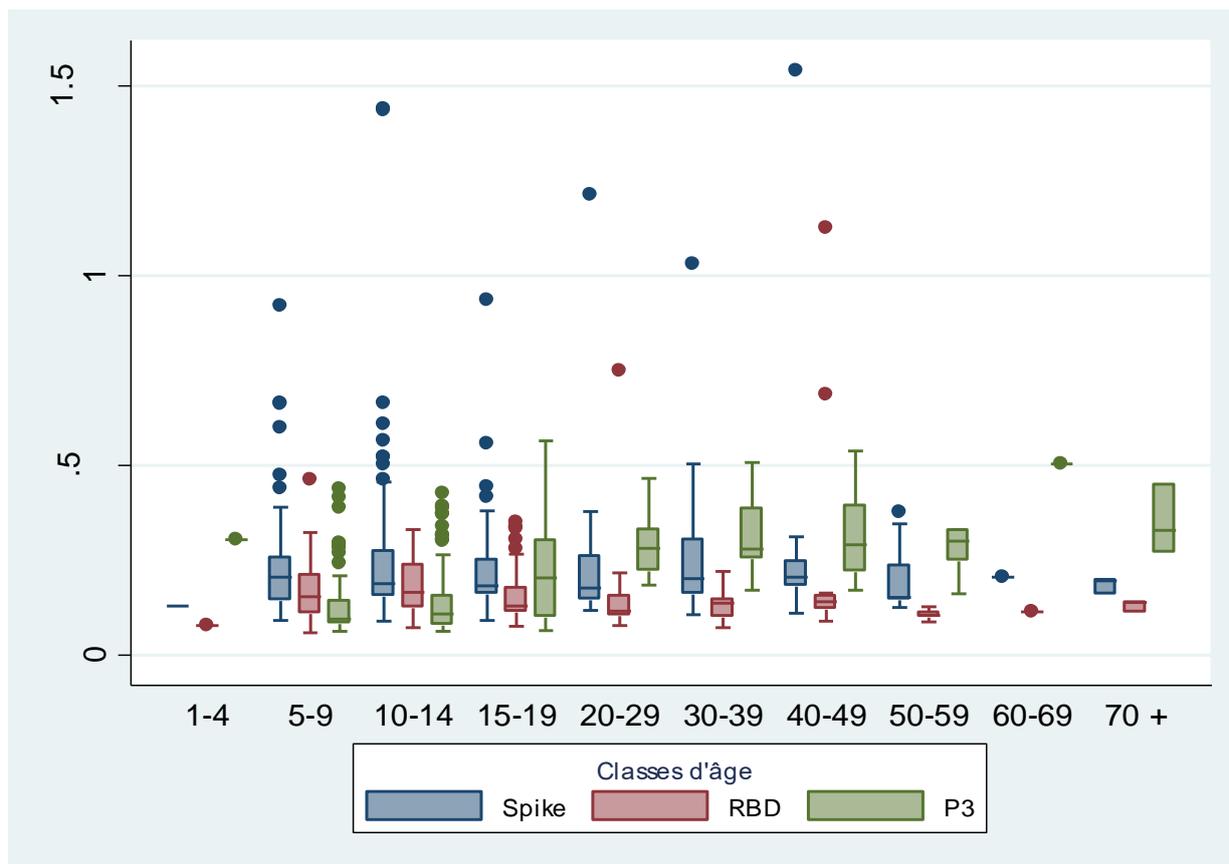


Figure 8. Titre moyen des anticorps anti-Spike, anti-RBD, et anti-P3 en fonction des classes d'âge chez les participants non-COVID-19 à Dangassa

Nous n'avons pas observé une variation significative du titre moyen des anticorps contre les trois antigènes en fonction des classes d'âge ($p > 0,05$).

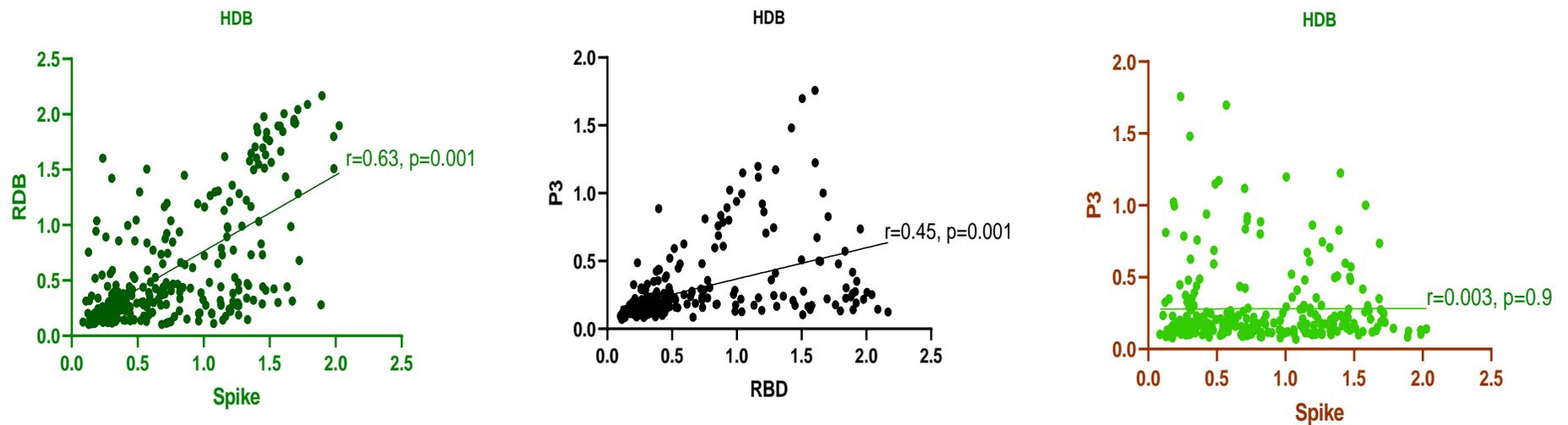


Figure 9. Relation entre les anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 dans les échantillons COVID-19 de l'HDB

Nous avons observé une corrélation statistiquement significative entre les anticorps anti-Spike et anti-RBD ($r = 0,63, p = 0,001$) aussi bien entre les anticorps anti-RBD et anti-P3 ($r = 0,45, p = 0,001$) dans les échantillons testés à l'HDB. En revanche, cette corrélation n'était pas statistiquement significative entre les anticorps anti-P3 et anti-Spike ($p = 0,9$).

Tableau 4. Séroprévalence des anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 en fonction du résultat de la goutte épaisse chez les participants non-COVID 19 à Dangassa

Goutte épaisse	Séropositivité des antigènes		
	Spike (N= 62) n (%)	RBD (N=19) n (%)	P3 (N= 25) n (%)
Positive	14 (22,6)	0 (0,0)	3 (5,8)
Négative	48 (20,8)	19 (8,2)	22 (9,5)
P	0,333	0,032	0,389

Nous n'avons pas observé une association statistiquement significative entre la prévalence de l'infection palustre et la séroprévalence des anticorps anti-Spike ($p = 0,3$) et anti-P3 ($p = 0,4$). En revanche, la prévalence des anticorps anti-RBD était plus élevée chez les participants ayant une goutte épaisse négative ($p = 0,03$).

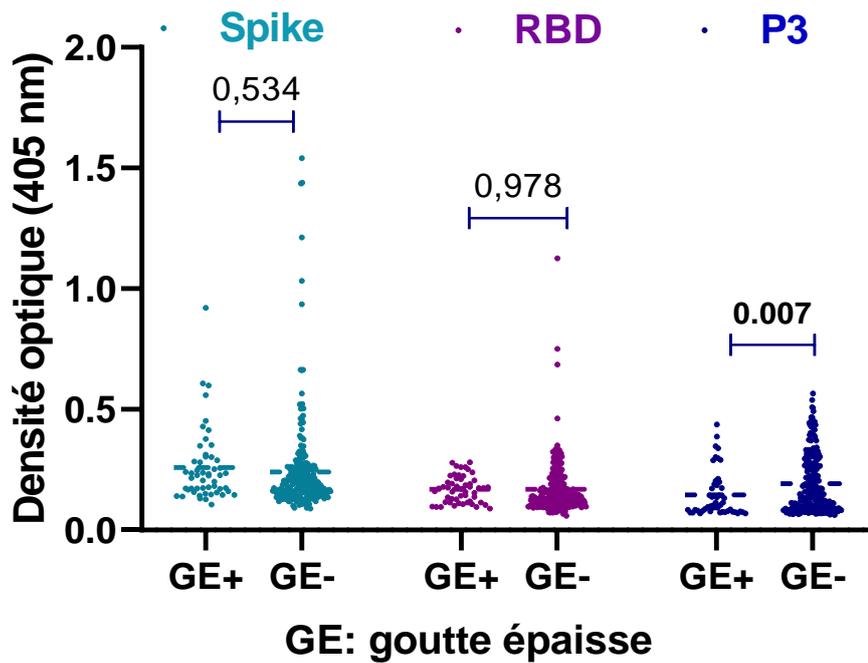


Figure 10. Titre moyen des anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 en fonction du résultat de la goutte épaisse chez les participants non-COVID-19 Dangassa

Une association statistiquement significative n'a pas été observée entre le titre moyen des anticorps anti-Spike et anti-RBD et l'infection palustre. En revanche, le titre moyen des anticorps anti-P3 était plus élevé dans les échantillons des participants ayant une goutte épaisse négative ($p = 0,007$).

6. Commentaires et discussion

Cette étude exploratoire avait pour but de déterminer la prévalence des anticorps spécifiques pour la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2 et ses domaines de liaison RBD et P3 dans les échantillons de patients atteints de COVID-19. Le second but de l'étude était de déterminer la prévalence des anticorps cross-réactifs pour la protéine Spike, RBD et P3 dans les échantillons de volontaires non atteints de COVID-19. Un total de 549 échantillons a été sélectionné dont 266 provenant des patients atteints de COVID-19 à l'HDB et 283 des volontaires non-COVID-19 à Dangassa, une zone d'endémie palustre où les échantillons ont été prélevés en 2018 avant l'apparition de COVID-19 au Mali.

6.1. Données descriptives

La protéine Spike (S) du SARS-CoV-2 a été décrite structuralement et sur toute sa longueur de séquence de résidus (d'acide aminés, AA), environ 1250 AA (Figure 3). La protéine Spike n'est pas seulement responsable de la liaison avec les récepteurs et de la fusion du virus, mais elle est aussi un des antigènes majeurs du SARS-CoV-2 qui induisent des réponses immunitaires protectrices. Dans cette étude, différents domaines immunodominants de Spike ont été aussi testés : le RBD de 210 AA et le P3 de 72 AA. Le RBD a été décrit en comparant sa séquence à celles d'autres virus ou SRAS susceptibles de posséder des caractéristiques similaires (dans leur séquence) que le SARS-CoV-2. Une analyse étendue de la séquence du RBD a permis de délimiter le fragment P3, qui constitue non seulement le domaine de liaison du RBD avec le récepteur ACE2, mais également le plus variable des domaines du RBD (Figure 3).

Pour les données démographiques, le sex-ratio était de 1,2 en faveur du sexe masculin à l'HDB et 1,1 en faveur du sexe féminin à Dangassa (Tableau 1). La prédominance du sexe masculin à l'HDB reflète la même tendance de la situation épidémiologique de la maladie sur le plan national au Mali [3], en France [81] et dans le monde de façon générale [82]. La tranche d'âge de 30 à 59 ans était prédominante au sein des échantillons de patients atteints de COVID-19. En revanche, à Dangassa, les enfants âgés de 10 à 14 ans étaient prédominants dans les échantillons (Figure 4) qui est à l'origine une étude basée sur le paludisme chez les

enfants. Par ailleurs, comme le mentionnent les différents rapports et études, la majorité des cas de COVID-19 a été enregistrée chez les personnes âgées, en lien probablement avec la fréquence accrue des comorbidités dans cette catégorie d'âge [81, 83, 84]. En effet, l'âge avancé constitue à la fois un facteur de risque pour l'infection par le SARS-CoV-2, mais également pour la progression vers des formes graves de la maladie [84]. La séroprévalence des anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 dans les échantillons COVID-19 de l'HDB (respectivement de 80,5%, 71,1% et 31,9%) était nettement plus élevée que ceux non-COVID-19 de Dangassa qui était de 21,9%, 6,7% et 8,8%, respectivement (Tableau 2). Cela s'explique par le fait que tous les échantillons de l'HDB ont été recueillis auprès de patients atteints de COVID-19, contrairement aux échantillons de Dangassa qui ont été recueillis avant l'apparition du COVID-19 au Mali et chez les patients paludéens.

L'antigène Spike est principalement la cible des anticorps (immunodominants) au cours de l'infection par SARS-CoV-2 en plus de son rôle dans la liaison entre le virus et les cellules de l'hôte [85]. Toutefois, il a été suggéré que l'exposition à un autre virus du SRAS conférerait une protection croisée temporaire contre les formes graves de l'infection par le SARS-CoV-2, et que le paludisme exercerait certains effets protecteurs contre la COVID [13-20]. La séroprévalence positive des antigènes SARS-CoV-2 observée à Dangassa pourrait être due à l'existence d'une immunité croisée dans la population avec d'autres virus circulants couramment rencontrés, comme les virus du rhume ou d'autres coronavirus (de la même lignée que le SARS-CoV-2). La réactivité des sérums à la fois aux antigènes Spike et RBD était observée jusqu'à 65,4% à l'HDB contre 1,4% Dangassa. Cette réactivité pour les trois antigènes était de 27,1% à HDB versus 0,4% à Dangassa (Tableau 3).

6.2. Données analytiques

En général, la moyenne des anticorps anti-Spike ($p = 0,001$), anti-RBD ($p = 0,001$) et anti-P3 ($p = 0,001$) était plus importante sur les échantillons COVID-19 provenant de HDB comparativement à celle des échantillons non-COVID-19 provenant de Dangassa (Figure 5). Ce résultat corrobore avec l'explication déjà fournie sur le fait que les échantillons de l'HDB proviennent des patients déjà atteints par la COVID-19. Le titre moyen d'anticorps anti-P3 était significativement plus élevé pour le genre féminin chez les participants non-COVID-19 de Dangassa ($p=0,018$). Cependant,

nous n'avons pas observé de différence significative du titre moyen des anticorps dirigés contre les autres antigènes selon le sexe à l'HDB et à Dangassa (Figure 6). En revanche, il a été constaté que le titre moyen des anticorps anti-Spike et anti-RBD augmentait significativement avec l'âge, mais pas avec l'antigène P3 (Figure 7). Chez les participants non-COVID-19 à Dangassa, ce titre moyen des anticorps ne variait pas significativement selon les classes d'âge pour aucun des antigènes testés (Figure 8). Baweleta et col. ont fait les mêmes constatations en 2020 au Canada quant aux proportions élevées des anticorps anti-Spike et anti-RBD chez les patients atteints de la COVID-19 en comparaison aux échantillons prélevés avant la maladie COVID-19 [86]. Bien que l'infection par d'autres virus puisse induire des anticorps anti-Spike (immunité croisée), le titre moyen élevé des anticorps dans les échantillons des patients COVID-19 est attribuable à l'infection causée par le SARS-CoV-2. En effet, l'infection par le SARS-CoV-2 s'accompagne essentiellement d'une réponse humorale globalement de type immunoglobuline A (IgA) et IgG avec une production maximale vers la deuxième semaine de la maladie [87]. Dans notre étude, ce sont les IgG totales qui ont été évaluées chez les patients COVID-19 dont les échantillons avaient été généralement prélevés à leur admission (au moins au cours de la même semaine) à l'hôpital. Au regard de la présence des IgG spécifique pour le SARS-CoV-2 dans ces échantillons à l'admission et compte tenu du temps nécessaire à la séroconversion, on peut supposer que ces patients ont eu un contact beaucoup plus précoce avec le virus. Tout comme dans notre étude, aucune variation significative entre le sexe et le taux d'anticorps n'a été signalée en 2020 en Zambie par Mulenga et col. [88]. Toutefois, le rôle du sexe dans la survenue de la COVID-19 a varié entre les différentes études. Certaines études rapportent que les femmes ont un risque plus élevé de développer la COVID-19 [89, 90] tandis que d'autres soutiennent que ce sont plutôt les hommes qui en sont les plus touchés [91, 92].

Pour estimer plus précisément la prévalence des antigènes Spike (S), RBD et P3 chez les patients COVID-19, nous avons déterminé la prévalence des échantillons COVID-19 qui reconnaissaient simultanément au moins deux des trois antigènes (Spike, RBD et P3), ou encore une corrélation positive avec les 3 trois antigènes. Cela permettrait de cibler plus précisément les anticorps et les antigènes à privilégier pour les analyses ultérieures. Ainsi, une corrélation positive significative a été

trouvée entre les anticorps anti-Spike et anti-RBD ($r = 0,63$; $p = 0,001$), et entre les anticorps anti-RBD et anti-P3 ($r = 0,45$, $p = 0,001$) dans les échantillons COVID-19 de l'HDB. En revanche, nous n'avons pas trouvée cette corrélation significative entre les anticorps anti-P3 et anti-Spike (figure 9). Cette corrélation positive pourrait être due au fait que les protéines RBD et P3 sont respectivement des sous unités de la protéine Spike et RBD.

Pour tenter de mieux comprendre la réactivité croisée des antigènes du SARS-CoV-2, l'analyse a été étendue aux échantillons non-COVID-19 provenant des participants du village de Dangassa. Étant donné qu'il a été suggéré que l'infection palustre induit des réponses immunitaires non spécifiques contre le SARS-CoV-2 dans les zones où le paludisme est endémique [14, 15, 17, 93], nous n'avons observé aucune association significative entre l'infection palustre et la séoprévalence des antigènes, notamment pour les protéines Spike et P3 dans les échantillons. En revanche, une association statistiquement significative a été trouvée entre les anticorps anti-RBD et l'absence d'infection palustre ($p = 0,03$) (Tableau 4). Ni d'association significative entre les anticorps anti-Spike, anti-RBD et l'infection palustre, contrairement aux anticorps anti-P3 pour lesquels le titre était plus élevé parmi les cas négatifs de goutte épaisse. ($p=0,007$; Figure 10). En outre, en dehors des similitudes frappantes des symptômes du paludisme et du COVID-19, une incidence paradoxale du COVID-19 dans les zones d'endémie palustre par rapport aux zones d'endémie non palustre a été évoquée [14, 15, 93, 94]. Une co-infection paludisme-COVID-19 et l'impact de l'un sur l'autre sur l'évolution cliniques des deux maladies, et une réactivité croisée des antigènes COVID-19 avec les antigènes palustres a été signalée [14, 15, 17, 93]. Aussi, la présence de certaines protéines comme l'enzyme 2 de conversion de l'angiotensine (ACE2), les interférons et les anticorps neutralisants ont été évoquées comme jouant un rôle dans le faible taux de COVID-19 positif dans les pays où le paludisme est endémique [14]. De nouvelles études intégrant la co-infection entre la COVID-19 et le paludisme restent nécessaires pour soutenir ces hypothèses.

En résumé, cette étude a permis de déterminer à la fois l'antigénicité de la protéine Spike du SARS-CoV-2 et de deux de ses domaines de liaison (RBD et P3) dans des échantillons COVID-19 ainsi que leur réactivité croisée avec les échantillons non-COVID-19 provenant d'une zone d'endémie palustre. Il ressort de notre étude que les antigènes testés chez les patients atteints de COVID-19 montrent une bonne

séroréactivité. Les résultats obtenus participent à la compréhension de la prévalence de la maladie dans la population mais également à la conception de possibles nouveaux vaccins basés sur ces protéines, qui soient efficaces, abordables et faciles à conserver pour nos pays.

6.3. Limites de notre étude

Notre étude présente quelques insuffisances à prendre en compte au cours d'études ultérieures. Elle n'inclue pas des données sur les comorbidités, l'évolution de la maladie, la durée d'hospitalisation, les signes cliniques afin de vérifier les associations entre les titres des d'anticorps et ces différents paramètres épidémiocliniques. Il convient d'effectuer des analyses complémentaires afin de déterminer la spécificité de ces anticorps vis-à-vis des antigènes du SARS-CoV-2 ou contre d'autres antigènes d'autres virus. La prise en compte de tous ces éléments dans une investigation ultérieure apportera plus de précision sur ces anticorps et ce, non seulement pour la gestion de la maladie mais également pour la mise au point d'un éventuel candidat vaccin.

7. Conclusion et Recommandations

7.1. Conclusion

Les sérums des patients COVID-19 ont démontrés une bonne réactivité contre les trois antigènes testés avec l'antigène Spike (80,5%), l'antigène RBD (71,1%) et l'antigène P3 (31,9%) comparé au sérum provenant de non-COVID-19. Notre étude a permis de renforcer l'hypothèse d'une réactivité croisée du SARS-CoV-2 avec d'autres virus et l'impact de l'infection palustre sur l'induction de l'immunité non spécifique contre le SARS-CoV-2.

7.2. Recommandations

Au terme de notre étude et au regard de nos résultats, nous formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités sanitaires et politiques

- Encourager et financer les activités de recherche sur la maladie de la COVID-19 pour une meilleure appréhension des caractéristiques immunitaires de ce virus dans notre population, ce qui favoriserait la mise au point de vaccins spécifiques qui tiennent compte des autres virus SRAS.

Aux chercheurs

- Mener d'autres études à large échelle dans la population malienne sur les antigènes Spike, RBD et P3 en tenant compte des caractéristiques socio-économiques ou génétiques (âge, comorbidités et co-infection avec d'autres maladies infectieuses tropicales) afin de mieux caractériser l'infection à COVID-19 au Mali ;
- Caractériser la nature des anticorps anti-COVID-19 en vue de tester leur capacité de neutralisation du virus ou de réactivité croisée avec souches virales circulantes au Mali. Le test des anticorps neutralisants pourrait être utile pour surveiller l'augmentation et la diminution des anticorps neutralisants induits par le vaccin contre le COVID-19.

A la population

- Participer activement aux activités de recherche afin de faciliter la recherche de solution locale aux maladies infectieuses émergentes telles l'EBOLA et la COVID-19 ;
- Respecter les mesures de protections dictées par les autorités sanitaires, dans l'optique de limiter la propagation de ces maladies infectieuses émergentes.

8. Références bibliographiques

1. Ciotti, M., et al., *The COVID-19 pandemic*. 2020. **57**(6): p. 365-388.
2. Maude Faucher, et al. *Suivez la propagation de la COVID-19 à travers le monde*. 2021; Available from: https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-carte-dynamique/index.html (consulté le 19/11/2021).
3. INSP/Unicef. *Covid-19: Cartographie de l'évolution de la pandémie 2021*; Available from: <https://insp.ml/covid-ml/> (consilté le 19/11/2021).
4. Florence Jusot, et al. *LES « VULNÉRABLES » À LA COVID-19 Essai de quantification*. Collège des economiste de la santé. 2020; Available from: <https://www.ofce.sciences-po.fr/pdf/pbrief/2020/OFCePbrief74.pdf> (consilté le 31/07/2021).
5. Hardy É, J.L. and P. Flori, [*Epidemiological specificities of COVID-19 in Africa: Current or future public health concern?*]. *Ann Pharm Fr*, 2021. **79**(2): p. 216-226.
6. Bruckner, T.A., et al., *Estimated seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among adults in Orange County, California*. *Sci Rep*, 2021. **11**(1): p. 3081.
7. Vogl, T., S. Leviatan, and E. Segal, *SARS-CoV-2 antibody testing for estimating COVID-19 prevalence in the population*. *Cell Rep Med*, 2021. **2**(2): p. 100191.
8. Andersen, K.G., et al., *The proximal origin of SARS-CoV-2*. *Nature medicine*, 2020. **26**(4): p. 450-452.
9. Vabret, A., et al., *Human coronaviruses*. *Pathologie-biologie*, 2009. **57**(2): p. 149-160.
10. Borges, L.P., et al., *Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies in an asymptomatic population in Sergipe, Brazil*. *Rev Panam Salud Publica*, 2020. **44**: p. e108.
11. Li, Z., et al., *Antibody seroprevalence in the epicenter Wuhan, Hubei, and six selected provinces after containment of the first epidemic wave of COVID-19 in China*. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021. **8**: p. 100094.
12. Fai, K.N., et al., *Serologic response to SARS-CoV-2 in an African population*. *Sci Afr*, 2021. **12**: p. e00802.
13. Arshad, A.R., et al., *Is COVID-19 Fatality Rate Associated with Malaria Endemicity?* *Discoveries (Craiova)*, 2020. **8**(4): p. e120.
14. Hussein, M.I.H., et al., *Malaria and COVID-19: unmasking their ties*. *Malar J*, 2020. **19**(1): p. 457.
15. Iles, M.A.M., et al., *SARS-CoV-2 and Plasmodium falciparum common immunodominant regions may explain low COVID-19 incidence in the malaria-endemic belt*. *New Microbes New Infect*, 2020. **38**: p. 100817.
16. Chiodini, J., *COVID-19 and the impact on malaria*. *Travel Med Infect Dis*, 2020. **35**: p. 101758.
17. Lapidus, S., et al., *Plasmodium infection induces cross-reactive antibodies to carbohydrate epitopes on the SARS-CoV-2 Spike protein*. *medRxiv*, 2021.
18. Pinotti, F., et al., *Potential impact of individual exposure histories to endemic human coronaviruses on age-dependent severity of COVID-19*. *BMC Med*, 2021. **19**(1): p. 19.
19. Strayer, D.R., R. Dickey, and W.A. Carter, *Sensitivity of SARS/MERS CoV to interferons and other drugs based on achievable serum concentrations in humans*. *Infect Disord Drug Targets*, 2014. **14**(1): p. 37-43.

20. King, T. and T. Lamb, *Interferon- γ : The Jekyll and Hyde of Malaria*. PLoS Pathog, 2015. **11**(10): p. e1005118.
21. Unicef. *Maladie à coronavirus (COVID-19)*. 2020; Available from: <https://www.unicef.org/mali/maladie-%C3%A0-coronavirus-covid-19> (consulté le 15/06/2021).
22. Kin, N. and A. Vabret, *New therapies against HCV*. Revue francophone des laboratoires : RFL, 2016. **2016**(487): p. 25-33.
23. Segondy, M., *Human coronaviruses*. Revue francophone des laboratoires : RFL, 2020. **2020**(526): p. 32-39.
24. WHO, *Guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS)*. 2004: p. 6.
25. Yin, Y. and R.G. Wunderink, *MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia*. Respirology (Carlton, Vic.), 2018. **23**(2): p. 130-137.
26. Wang, C., et al., *A novel coronavirus outbreak of global health concern*. Lancet (London, England), 2020. **395**(10223): p. 470-473.
27. WHO. *WHO_Novel Coronavirus-Thailand(ex-chine)*. 2020; Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON234> (consulté le 14-06-2021).
28. Lotfi, M., M.R. Hamblin, and N. Rezaei, *COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities*. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 2020. **508**: p. 254-266.
29. Lai, C.-C., et al., *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges*. International journal of antimicrobial agents, 2020. **55**(3): p. 105924-105924.
30. Ye, Z., et al., *Traitement des patients atteints d'une forme modérée ou grave de maladie à coronavirus 2019: Ligne directrice fondée sur des données probantes*. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne, 2020. **192**(43): p. E1323-E1333.
31. MSDS. *Urgent: communiqué du gouvernement de la république du Mali sur les premiers cas de coronavirus au Mali*. 2020; Available from: <http://www.sante.gov.ml/index.php/actualites/communiques/item/3459-urgent-communiqué-du-gouvernement-de-la-republique-du-mali-sur-les-premiers-cas-de-coronavirus-au-mali> (consulté le 14-06-2021).
32. Wang, L., et al., *Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence*. International journal of antimicrobial agents, 2020. **55**(6): p. 105948-105948.
33. Liu, Y., et al., *Withdrawn: Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy*. The Journal of infection, 2020: p. S0163-4453(20)30109-2.
34. Loeffelholz, M.J. and Y.-W. Tang, *Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art*. Emerging microbes & infections, 2020. **9**(1): p. 747-756.
35. Bonny, V., et al., *COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease*. La Revue de medecine interne, 2020. **41**(6): p. 375-389.
36. van Doremalen, N., et al., *Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1*. The New England journal of medicine, 2020. **382**(16): p. 1564-1567.
37. Wong, S.H. and R.N. Lui, *Covid-19 and the digestive system*. 2020. **35**(5): p. 744-748.

38. Guan, Y., et al., *Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China*. Science, 2003. **302**(5643): p. 276-8.
39. Li, W., et al., *Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses*. Science, 2005. **310**(5748): p. 676-9.
40. Zhang, T., Q. Wu, and Z. Zhang, *Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak*. Current biology : CB, 2020. **30**(7): p. 1346-1351.e2.
41. Adedeji, A.O., et al., *Novel inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus entry that act by three distinct mechanisms*. Journal of virology, 2013. **87**(14): p. 8017-8028.
42. Hoffmann, M., et al., *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. Cell, 2020. **181**(2): p. 271-280.e8.
43. Wang, Q., et al., *Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2*. Cell, 2020. **181**(4): p. 894-904.e9.
44. Zhou, P., et al., *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. Nature, 2020. **579**(7798): p. 270-273.
45. Wiersinga, W.J., et al., *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review*. Jama, 2020. **324**(8): p. 782-793.
46. Tay, M.Z., et al., *The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention*. Nature reviews. Immunology, 2020. **20**(6): p. 363-374.
47. Kuba, K., Y. Imai, and J.M. Penninger, *Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases*. Current opinion in pharmacology, 2006. **6**(3): p. 271-276.
48. de Wilde, A.H., et al., *Host Factors in Coronavirus Replication*. Current topics in microbiology and immunology, 2018. **419**: p. 1-42.
49. de Wit, E., et al., *SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses*. Nature reviews. Microbiology, 2016. **14**(8): p. 523-534.
50. Fink, S.L. and B.T. Cookson, *Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells*. Infection and immunity, 2005. **73**(4): p. 1907-1916.
51. Yang, M. *La pyroptose cellulaire, un mécanisme pathogène potentiel de l'infection par le 2019-nCoV*. 2020; Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3527420 (consulté le 31/07/2021).
52. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
53. Wang, Y., et al., *Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures*. Journal of medical virology, 2020. **92**(6): p. 568-576.
54. Gala, J.-L., et al., *Méthodes diagnostiques du COVID-19*. Louvain Med 2020 mai-juin; 139 (05-06) : 228-23, 2020.
55. Jamai Amir, I., et al., *Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique*. Option/Bio, 2020. **31**(619): p. 15-20.
56. Machado, B.A.S., et al., *The Main Molecular and Serological Methods for Diagnosing COVID-19: An Overview Based on the Literature*. Viruses, 2020. **13**(1): p. 40.
57. Rogers, R., et al., *The COVID-19 Diagnostic Dilemma: a Clinician's Perspective*. Journal of clinical microbiology, 2020. **58**(8): p. e01287-20.

58. Chau, C.H., J.D. Strobe, and W.D. Figg, *COVID-19 Clinical Diagnostics and Testing Technology*. *Pharmacotherapy*, 2020. **40**(8): p. 857-868.
59. Zhang, N., et al., *Current development of COVID-19 diagnostics, vaccines and therapeutics*. *Microbes and infection*, 2020. **22**(6-7): p. 231-235.
60. Cao, B., et al., *A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19*. *The New England journal of medicine*, 2020. **382**(19): p. 1787-1799.
61. Mulangu, S., et al., *A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics*. 2019. **381**(24): p. 2293-2303.
62. Savarino, A., et al., *New insights into the antiviral effects of chloroquine*. *The Lancet. Infectious diseases*, 2006. **6**(2): p. 67-69.
63. Liu, J., et al., *Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro*. *Cell discovery*, 2020. **6**: p. 16-16.
64. Dhama, K., et al., *Coronavirus Disease 2019-COVID-19*. *Clinical microbiology reviews*, 2020. **33**(4): p. e00028-20.
65. OMS. *Prise en charge clinique des infections respiratoires aiguës sévères en cas de suspicion d'infection par un nouveau coronavirus (nCoV)*. 2020; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-332299> (consulté 05/11/2021).
66. Kampf, G., et al., *Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents*. *The Journal of hospital infection*, 2020. **104**(3): p. 246-251.
67. OMS. *Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19): conseils au grand public*. 2021; Available from: https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public?gclid=Cj0KCQjw6ZOIBhDdARIsAMf8YyHWFmfuREchoG8eIVkVaetF_dTGSUUI1pQdHnlwz9sCC-V0DP6aP4aAkR5EALw_wcB (consulté le 31/07/2021).
68. OMS. *Les différents types de vaccins contre la COVID-19*. 2021; Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained> (consulté le 11/09/2021).
69. Yaqinuddin, A., et al., *Effect of SARS-CoV-2 Mutations on the Efficacy of Antibody Therapy and Response to Vaccines*. *Vaccines*, 2021. **9**(8): p. 914.
70. Knoll, M.D. and C. Wonodi, *Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy*. *Lancet (London, England)*, 2021. **397**(10269): p. 72-74.
71. Corbett, K.S., et al., *Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates*. *The New England journal of medicine*, 2020. **383**(16): p. 1544-1555.
72. Polack, F.P., et al., *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine*. *The New England journal of medicine*, 2020. **383**(27): p. 2603-2615.
73. Doroftei, B., et al., *Mini-Review Discussing the Reliability and Efficiency of COVID-19 Vaccines*. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 2021. **11**(4): p. 579.
74. Unicef. *Arrivée des vaccins anti-COVID-19 au Mali : la Facilité COVAX devient une réalité*. 2021; Available from: <https://www.unicef.org/mali/communiqu%C3%A9s-de-presse/arriv%C3%A9e-des-vaccins-anti-covid-19-au-mali-la-facilit%C3%A9-covax-devient-une>. (consulté le 03/08/2021).
75. Bekkali, N., et al., *Eczematiform eruption after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine*. *Thérapie*, 2021. **76**(4): p. 364-365.

76. Walls, A.C., et al., *Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein*. Cell, 2020. **181**(2): p. 281-292.e6.
77. Tortorici, M.A. and D. Velesler, *Structural insights into coronavirus entry*. Adv Virus Res, 2019. **105**: p. 93-116.
78. Gui, M., et al., *Cryo-electron microscopy structures of the SARS-CoV spike glycoprotein reveal a prerequisite conformational state for receptor binding*. Cell Res, 2017. **27**(1): p. 119-129.
79. Walls, A.C., et al., *Tectonic conformational changes of a coronavirus spike glycoprotein promote membrane fusion*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. **114**(42): p. 11157-11162.
80. Yuan, Y., et al., *Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains*. Nat Commun, 2017. **8**: p. 15092.
81. Kaeuffer, C., et al., *Caractéristiques cliniques et facteurs de risque associés aux formes sévères de COVID-19 : analyse prospective multicentrique de 1045 cas*. Medecine et Maladies Infectieuses, 2020. **50**(6): p. S27-S27.
82. OMS. *Les questions de genre et la COVID-19*. 2020; Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332241/WHO-2019-nCoV-Advocacy_brief-Gender-2020.1-fre.pdf (consulté le 31/07/2021).
83. de Lusignan, S., et al., *Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study*. Lancet Infect Dis, 2020. **20**(9): p. 1034-1042.
84. El Kettani, Z. *Meta-analyse la maladie COVID 19 : facteurs de risque et l'intérêt pronostic des D-dimères*. 2020; Available from: <http://hdl.handle.net/123456789/18345> (consulté le 23-07-2021).
85. Suzuki, Y.J. and S.G. Gychka, *SARS-CoV-2 Spike Protein Elicits Cell Signaling in Human Host Cells: Implications for Possible Consequences of COVID-19 Vaccines*. Vaccines (Basel), 2021. **9**(1).
86. Isho, B., K.T. Abe, and M. Zuo, *Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients*. 2020. **5**(52).
87. Beavis, K.G., et al., *Evaluation of the EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA Assay for detection of IgA and IgG antibodies*. J Clin Virol, 2020. **129**: p. 104468.
88. Mulenga, L.B., et al., *Prevalence of SARS-CoV-2 in six districts in Zambia in July, 2020: a cross-sectional cluster sample survey*. Lancet Glob Health, 2021. **9**(6): p. e773-e781.
89. Sebastiao, C.S., et al., *Sociodemographic characteristics and risk factors related to SARS-CoV-2 infection in Luanda, Angola*. PLoS One, 2021. **16**(3): p. e0249249.
90. Zurochka, A., et al., *Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Symptomatic Individuals Is Higher than in Persons Who Are at Increased Risk Exposure: The Results of the Single-Center, Prospective, Cross-Sectional Study*. Vaccines 2021. **9**: p. 627.
91. Galanis, P., et al., *Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis*. J Hosp Infect, 2021. **108**: p. 120-134.
92. Peckham, H. and N.M. de Gruijter, *Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission*. 2020. **11**(1): p. 6317.

93. Napoli, P.E. and M. Nioi, *Global Spread of Coronavirus Disease 2019 and Malaria: An Epidemiological Paradox in the Early Stage of A Pandemic*. *Journal of clinical medicine*, 2020. **9**(4): p. 1138.
94. Sardar, S., et al., *COVID-19 and Plasmodium vivax malaria co-infection*. *IDCases*, 2020. **21**: p. e00879.

9. Annexes

9.1. Technique du frottis sanguin (goutte épaisse et frottis mince)

9.1.1. Principe

C'est une technique de concentration permettant un repérage rapide des parasites dans le sang et l'identification des différentes espèces (frottis sanguin).

9.1.2. Matériel

Deux (2) lames porte-objet propres et bien dégraissées, vaccinostyle stérile, alcool 70°, colorant de Giemsa pur, coton hydrophile sec, eau tamponnée (PH=7,2), boîte à lames, chiffon de coton propre, crayon noir à mine grasse ou marqueur indélébile, stylo à bille, bacs de coloration, éprouvette graduées, râtelier, chronomètre, huile d'immersion, registre ou formulaire de notification, un compteur manuel et gant.

9.1.3. Lieu du prélèvement

Face latérale à l'extrémité d'un doigt (en général gauche, 3^e doigt après le pouce), sur le lobe de l'oreille après avoir réchauffé avec les doigts, au niveau du talon ou gros orteil chez le nourrisson.

9.1.4. Réalisation de la goutte épaisse

Après avoir noté les renseignements relatifs au patient sur le formulaire ou dans le registre approprié, ainsi que son identité sur la lame, réaliser la goutte comme suite :

- En tenant la main gauche du malade la paume tournée vers le haut, choisir le troisième doigt après le pouce (le gros orteil peut être utilisé chez les nourrissons. Le pouce ne doit jamais être utilisé chez les adultes ou les enfants) ;
- Avec un tampon de coton légèrement imbibé d'alcool, nettoyer le doigt en appuyant fermement pour enlever la saleté et la graisse du bout du doigt ;
- Avec le chiffon de coton propre, essuyer le doigt en appuyant fermement pour stimuler la circulation du sang ;
- Avec un vaccinostyle stérile, piquer le bout du doigt d'un seul geste ;

- Essuyer la première goutte de sang avec du coton sec. S'assurer qu'il ne reste pas de fibres de coton sur le doigt, qui pourraient se mélanger au sang ;
- Appuyer doucement sur le doigt et recueillir une petite goutte de sang au milieu de la lame ;
- Essuyer le sang restant sur le bout du doigt avec un tampon de coton ;
- Tenir la lame supérieure par les bords ;
- Placer le coin de l'autre lame au centre de la goutte de sang ;
- Étendre légèrement la surface de la goutte par des mouvements spiralés appuyés de la lame ;
- Assurer cette défibrination mécanique pendant quelques secondes et étendre la goutte sur environ 1 cm de diamètre ;
- Laisser la préparation à plat, à l'abri de la poussière, de la chaleur et des mouches pendant deux heures en zone sahélienne. Respecter ce long temps de séchage sinon il y a risque de décollement de la préparation lors de la coloration.

Confection de la goutte épaisse

Piqûre au bout du doigt (avec une lancette stérile, à usage unique)



Confection d'une goutte épaisse



Paludisme : diagnostiquer avant de traiter

Figure 11. Technique de la goutte épaisse

Source : <https://www.slideshare.net/atelier-paludisme/fac-09-rationmarieange/17?smtNoRedir=1> (consulté le 25/07/2021).

9.1.5. Coloration de la goutte épaisse au Giemsa

C'est une méthode de coloration classique employée en routine pour la coloration des étalements sanguins et pour le diagnostic du paludisme.

Toujours maintenir la bouteille bien fermée dans un endroit frais, à l'abri de la lumière solaire directe. Les bouteilles en verre blanc peuvent être recouvertes d'une enveloppe de papier noir épais pour les protéger de la lumière.

- Fixer le frottis mince en le tapotant doucement avec un tampon de coton imbibé de méthanol, ou en le trempant dans un récipient de méthanol pendant quelques secondes.
- Préparer la solution de Giemsa à 10% dans l'eau tamponnée (ph 7,2) et bien mélanger le colorant ;
- Verser doucement le colorant dans la bague jusqu'à ce que la lame soit entièrement recouverte ;
- Laisser colorer pendant 15mn pour 10% à l'abri de la lumière solaire et de la poussière ;
- Les lames sont ensuite rincées et séchées sur un râtelier.

La lecture se fait au microscope à l'objectif 100 à l'huile d'immersion

- Le fond doit être propre, exempt de débris, coloré en bleu ;
- Les noyaux des leucocytes sont en violet foncé ;
- Les parasites du paludisme sont bien définis, avec une chromatine rouge foncé et un cytoplasme bleu pale. Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, on peut voir un semis de granulations de Schuffner dans le fantôme de l'érythrocyte hôte, en particulier sur les bords du frottis.

9.1.6. Méthodes de numération des parasites du paludisme dans les gouttes épaisses

On trouvera ci-dessous une méthode pratique de précision suffisante. Elle consiste à dénombrer les parasites par μl de sang dans un frottis épais, par rapport à un

nombre prédéterminé de leucocytes. On prend comme norme une moyenne de 7 500 leucocytes par μl de sang. Malgré l'imprécision due aux variations du nombre de leucocytes parmi des personnes en bonne santé et aux variations encore plus grandes observées chez les malades, cette valeur permet des comparaisons valables. Avant de commencer à compter, on examinera l'équivalent de 0,25gr de sang (environ 100 champs, avec un oculaire 7 X (ou 10X) et un objectif à immersion dans l'huile 100X) dans le frottis épais pour déterminer l'espèce de parasite et les stades présents. Ensuite, on appliquera la méthode suivante qui convient pour les frottis positifs :

a. Un compteur manuel à 4 chiffres est nécessaire pour dénombrer séparément les parasites et les leucocytes.

b. i) Si, après avoir compté 300 leucocytes, on a identifié 10 parasites ou plus, noter les résultats sur le formulaire de notification, en indiquant le nombre de parasites par 300 leucocytes.

ii) Si, après avoir compté 300 leucocytes, on a identifié neuf parasites ou moins, continuer de compter jusqu'à 500 leucocytes et noter le nombre de parasites par 500 leucocytes.

c. Dans chaque cas, le nombre de parasites par rapport au nombre de leucocytes peut être converti en nombre de parasites par μl par la simple formule mathématique suivante :

Nombre de parasites X 7 500

----- = parasites par μl

Nombre de leucocytes

9.2. Technique du test d'immunoabsorption enzymatique (Méthode ELISA)

9.2.1. Principe

La technique **ELISA** (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) est une technique Immuno-enzymatique de détection, qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée, produit par l'action du substrat d'une enzyme fixée à l'anticorps de révélation.

9.2.2. Matériel

Peptide

Plaque en polystyrène 96 puits (NUNC™ Maxisorp cat # 468667, Nalge Nunc International Corp, Naperville)

PBS 1x reconstitué avec du PBS 10x (Sigma Chemical Co. cat # D-1408, St. Louis, MO, USA) et de l'eau déminéralisée

PBS-Tween : 0,05 % de monolaurate de polyoxyéthylène-sorbitane (Tween 20) (Sigma Chemical Co. cat # P-5927, St. Louis, MO, USA) dans PBS 1x (v/v)

Lait PBS-5% : lait 5% en PBS-Tween (w/v)

PBS-2,5% lait : PBS-5% lait dilué 2 fois dans du PBS-Tween.

Microplaque 96 puits à fond en U (Costar cat # 3799, Corning Incorporated, NY, USA)

Phosphatase alcaline polyvalente Ig anti-souris (ou anti-humain) ou anti-lapin (Sigma Chemical Co. cat # A-0162, St. Louis, MO, USA)

9.2.3. Protocole du test Elisa indirect

Premier jour

- Diluer le peptide (Spike, RBD, P3) à 1 µg/ml ou 5 µg/ml dans du PBS 1x (5 ml/plaque) ;
- Distribuer 50 µl dans chaque puits d'une plaque de polystyrène à 96 puits ;
- Recouvrir la plaque de para film et incuber une nuit à 4°C.

Deuxième jour

- Laver 4x avec du PBS-Tween (PBS-T) ;
- Bloquer les puits avec 200 μ l de lait PBS-5% et incuber 1h à température ambiante dans une chambre humide ;
- Préparez la dilution du premier anticorps (le plasma) à 1/100 dilué dans le lait PBS-2,5% ;
- Vider les plaques puis transférer 50 μ l d'échantillons dilués ou d'étalons en doubles ;
- Couvrir la plaque de para film et incuber 1 h à la température ambiante de la salle ;
- Laver 4x avec du PBS-T ;
- Ajouter 50 μ l l'anticorps secondaire à 1/1000 dilué dans le lait PBS-2,5% ;
- Couvrir la plaque de para film et incuber 1 h à la température ambiante dans une chambre humide ;
- Laver 4x avec du PBS-T ;
- Ajouter 50 μ l/puits de la solution de substrat ;
- Après un temps de développement approprié dans des conditions sombres (15 min) ;
- Lire les plaques à 405 nm.

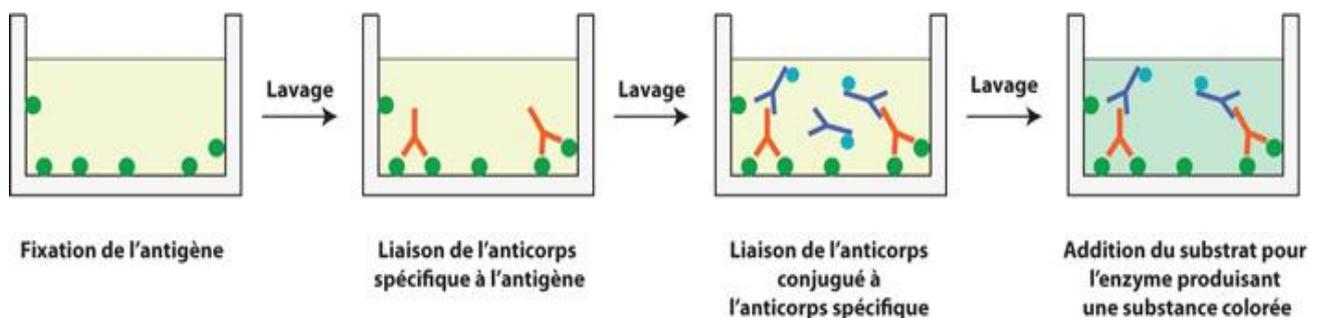


Figure 12. Étapes du test Elisa indirect

Source : https://www.bioutils.ch/ckeditor_assets/pictures/45/content_elisa.jpg
(consulté le 24/07/2021)

9.3. Lettre d'approbation du Comité d'éthique

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

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

☎ : (223) 20 22 52 77

☎ : (223) 20 22 96 58

N°2021/ 25 /CE/USTTB

Bamako, le 21 janvier 2021

*Le Président du Comité
D'Ethique de l'USTTB*

(-)w

Docteur Drissa KONATE

Cher Docteur,

J'ai le plaisir de vous informer que le Comité d'Ethique de l'Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako approuve définitivement votre projet de recherche intitulé «**Etude de l'antigénicité de la protéine Spike/RBD du SARS-CoV-2 chez les patients atteints de COVID-19 au Mali**» ayant constaté l'effectivité de la prise en compte des différentes recommandations faites

Cette approbation est valable du **21 janvier 2021 au 20 janvier 2022**. Elle sera renouvelée après le dépôt du rapport annuel.

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

**P/LE PRESIDENT DU COMITE P.O
LE SECRETAIRE PERMANENT**

Pr. Mahamadou **DIAKITE**



10. Fiche signalétique

NOM TRAORE

PRENOM ABDOURAMANE

TELEPHONE : (+223) 77282451

Email abdoura45@gmail.com

Titre : Réactivité de la protéine Spike du SARS-CoV-2 et de ses domaines de liaison RBD et P3 aux sérums des patients covid-19 et avant covid-19 au Mali

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

PAYS D'ORIGINE : Mali

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020-2021

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la FMOS et FAPH

SECTEUR D'INTERET : Epidémiologie, Immunologie, Maladie infectieuse

Résumé

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a été déclarée pandémie mondiale à cause de sa morbidité, de sa mortalité et de son impact socio-économique. Sa surveillance initialement axée sur le dépistage passif des cas peut sous-estimer l'ampleur réelle de la maladie. Notre étude avait pour but de déterminer la séroprévalence de l'infection à SARS-CoV-2 à l'hôpital de dermatologie de Bamako (HDB) et du village de Dangassa.

Le test d'ELISA indirect a été utilisé pour déterminer le titre moyen d'anticorps.

Au total, 549 échantillons ont été sélectionnés incluant 266 patients COVID-19 de HDB et 283 patients non-COVID-19 de Dangassa prélevés avant l'apparition de la COVID-19 au Mali. La séroprévalence était de 80,5% (antigènes Spike), 71,1% (Ag RBD) et 31,9% (Ag P3) à l'HDB et respectivement de 21,9%, 6,7% et 8,3% pour les mêmes antigènes à Dangassa. Le titre moyen des anticorps anti-Spike, anti-RBD et anti-P3 était naturellement beaucoup plus élevé pour les échantillons de patients COVID-19 de l'HDB que ceux non-COVID-19 de Dangassa ($p = 0,001$). Le titre moyen des anticorps contre le Spike et le RBD augmentait significativement avec l'âge à l'HDB. Il existait une corrélation statistiquement significative entre le titre des anticorps anti-Spike et anti-RBD ($r = 0,63$; $p = 0,001$) et entre le titre des anticorps anti-RBD et anti-P3 ($r = 0,45$; $p = 0,001$) pour les échantillons de patients COVID-19. En outre, la présence notable des anticorps dirigés contre le Spike, le RBD et le P3 dans les échantillons non-COVID-19 de Dangassa suggère l'existence antérieure du Covid-19 ou d'une réactivité croisée avec d'autres virus dans la population de Dangassa.

Mots-clés : Séroprévalence, Spike S, RBD, P3, COVID-19, Mali

English Summary

Title: Reactivity of the SARS-CoV-2 Spike protein and its binding domains RBD and P3 to sera from covid-19 and pre-covid-19 patients in Mali

Coronavirus 2019 (COVID-19) has been declared a global pandemic because of its morbidity, mortality, and socioeconomic impact. Its surveillance initially focused on passive case detection may underestimate the true extent of the disease. The aim of our study was to determine the seroprevalence of SARS-CoV-2 infection in the dermatology hospital of Bamako (HDB) and the village of Dangassa.

The indirect ELISA was used to determine the mean antibody titre.

A total of 549 samples were selected including 266 COVID-19 patients from HDB and 283 non-COVID-19 patients from Dangassa collected before the appearance of COVID-19 in Mali. Seroprevalence was 80.5% (Spike antigens), 71.1% (RBD Ag) and 31.9% (P3 Ag) in HDB and 21.9%, 6.7% and 8.3% respectively for the same antigens in Dangassa. The mean anti-Spike, anti-RBD and anti-P3 antibody titer was naturally significantly higher for COVID-19 patients at HDB than non-COVID-19 patients at Dangassa ($p = 0.001$). The mean antibody titer against Spike and RBD increased significantly with age at HDB.

There was a statistically significant correlation between anti-Spike and anti-RBD antibody titer ($r = 0.63$; $p = 0.001$) and between anti-RBD and anti-P3 antibody titer ($r = 0.45$; $p = 0.001$) for COVID-19 patient samples. In addition, the notable presence of antibodies to Spike, RBD, and P3 in non-COVID-19 samples from Dangassa suggests the prior existence of Covid-19 or cross-reactivity with other viruses in Dangassa population.

Keywords: Seroprevalence, Spike S, RBD, P3, COVID-19, Mali

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des Maîtres de la faculté, des Conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

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.