

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

RÉPUBLIQUE DU MALI
Un peuple - Un But – Une Foi

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



U.S.T.T-B

FACULTE DE PHARMACIE



Année universitaire: 2021-2022

Thèse N°

**SEROPREVALENCE DU SARS-COV-2 ET PARAMETRES
BIOCHIMIQUES ET HEMATOLOGIQUES CHEZ LES
PATIENTS RECUS AU CICM-MALI PENDANT LES
VAGUES 1 ET 4**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 21/01/2023 la faculté de pharmacie

Par : Mlle Tiéido SIDIBE

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE (Diplôme d'État)

JURY

Président :	Monsieur Abdoulaye DJIMDE	Professeur
Membres:	Monsieur Ibréhima GUINDO Monsieur Garan DABO	Maître de Conférences Agrégé Maître-Assistant
Directeur :	Monsieur Bourèma KOURIBA	Maître de Conférences Agrégé
Co-Directeur :	Monsieur Charles ARAMA	Maître-Assistan



FACULTE DE PHARMACIE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022

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	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologie
7	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
8	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
9	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
10	Boukassoum	HADARA	Législation
11	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
12	Alou A.	KEÏTA	Galénique
13	Mamadou	KONE	Physiologie
14	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
15	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
16	Abdourahmane S.	MAÏGA	Parasitologie
17	Saïbou	MAIGA	Législation
18	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
19	Mahamadou	TRAORE	Génétique
20	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

PROFESSEURS DECEDES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES**1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
5	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
6	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
7	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
8	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	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
5	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
6	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
7	Ousmane	TOURE	Santé Publique/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	SeydouSassou	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	GOITA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie

14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

1. 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	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

1.1 DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

1. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

2. 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	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

1. 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	MAIGA	Législation
7	Aichata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
11	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
12	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoit Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique Chef de DER
2	Ababacar I.	MAIGA	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	t Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

1. 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
10	Karim	TRAORE	Pharmacologie

1.2 DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée
2	Boubacar	YALCOUYE	Chimie organique

1. MAÎTRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

1. 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

1.3 CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
7	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
8	Fana	TANGARA	Mathématiques
9	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
10	Mahamadou	TRAORE	Génétique
11	Boubacar	ZIBEIROU	Physique

Bamako, le 09 Juin 2022

P/Le Doyen PO

Le Secrétaire Principal

A handwritten signature in blue ink is written over a circular stamp. The stamp contains the text 'DES EC' and 'MAIE'.

Seydou COULIBALY

Administrateur Civil

DEDICACES

Je dédie ce travail à,

- ❖ Mon père, Dr Moriba Sidibé, tu m'as toujours encouragé, soutenue, et surtout aimé. Je suis reconnaissante d'avoir un père comme toi et j'aspire à te rendre aussi fier que possible.

- ❖ Ma mère, Hawa Touré, ton courage, ta persévérance, ta force et ton amour m'ont permis d'être moi aujourd'hui.

- ❖ Mon oncle Pr Bourèma Kouriba, je ne serais jamais assez redevable pour avoir autant cru en moi, avoir placé toute cette confiance en moi et avoir été autant disponible. J'espère et je ferais tout pour ne jamais vous décevoir InchAllah

- ❖ Mes frères, Kolado, Amadou et Oumarou, vous me procurez la joie et la force nécessaire pour aller le plus loin possible, je vous serais toujours reconnaissante pour votre amour et votre accompagnement

REMERCIEMENTS

- ❖ Je rends grâce à Allah, le tout puissant de m'avoir permis de voir ce jour ainsi que son messager le prophète Mohamed (psl).

- ❖ Ma famille : Mon père, ma mère, mes frères, mes cousins et cousines, mes oncles et tantes pour leur soutien indéniable.

- ❖ Mes camarades de thèse Dr Karine Coulibaly, Dr Aïssa Hamar Traoré, Dr Dramane Samaké, Dr Saïdou Tolo, Dr Nana Touré, Dr Sadio Doumbia, Modibo Traoré, Doulaye Diamouténé, Mahamadou Cissé, Dr Abou Coulibaly, Dr Hilda Emanuella Amegonou, Mr Carlos Komi Gaba pour leur merveilleuse compagnie et toute l'entraide.

- ❖ Tous mes merveilleux camarades de classe de la 13^{ème} promotion du numérus clausus et 1^{ère} promotion du système OOAS pour ces 6 années d'études passées ainsi qu'à mon amie Zeïna Diallo.

- ❖ Au corps professoral de la Faculté de Pharmacie pour l'enseignement de qualité qu'ils nous ont transmis

- ❖ À Dr Lassina Gadi Timbiné, Dr Elisabeth Sogodogo, Dr Abdoul Karim Sangaré, Dr Brehima Traoré, Mr Judicaël Ouedraogo, Dr Bissan A T, Mme Ongoïba Nana Kadidia Keïta et tout le personnel du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux pour leur accompagnement et l'excellent apprentissage dans la patience et la gentillesse qu'ils nous ont apporté.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du Jury

Professeur Abdoulaye DJIMDE

- ❖ **Professeur Titulaire en Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Pharmacie**
- ❖ **Directeur du Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme (MRTC)**
- ❖ **Président Fondateur de l'Association Africaine pour la Recherche et le Contrôle de la Résistance aux antimicrobiens (AAAMR)**

Cher Maître, C'est avec plaisir et spontanéité que vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Permettez-nous ici, cher Maître de vous réitérer notre confiance et notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Professeur Ibréhima GUINDO

- ❖ **Pharmacien Microbiologiste,**
- ❖ **Chef de département laboratoire et de recherche biomédicale à l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INSP)**
- ❖ **Maître de Conférences Agrégé en Bactériologie-Virologie à la Faculté de Pharmacie.**

Cher Maître, Nous sommes touchés par votre dynamisme et votre courage. Vos critiques et suggestions ont été d'un apport capital pour l'amélioration de la qualité de ce travail. Permettez-nous, de vous exprimer toute notre reconnaissance et notre plus grand respect.

A notre Maître et Juge

Docteur Garan Dabo

- ❖ **Médecin Infectiologue**
- ❖ **Maitre de Conférences à la FMOS-USTTB**
- ❖ **Praticien Hospitalier au CHU « Hôpital du Mali » Membre de la Société Africaine de Pathologie infectieuse**
- ❖ **Membre de la Société Malienne de Prévention et de Contrôle de Résistance aux antimicrobiens**

Cher Maître, Votre abord facile, votre disponibilité, votre rigueur scientifique et l'esprit de tolérance sont autant de qualités que vous incarnez et font de vous un formateur exceptionnel. Puisse Dieu vous donner longue vie et vous guider dans vos futurs projets.

A notre Maître et Juge

Docteur Charles ARAMA

- ❖ **Pharmacien Immunologiste**
- ❖ **Maitre-Assistant en Immunologie à la FAPH**
- ❖ **Chercheur au MRTC/DEAP**

Cher maître, L'étendue de vos connaissances scientifiques et l'excellence de votre pédagogie font de vous un maitre incontesté. En témoignage de notre reconnaissance nous vous prions, cher Maitre, d'accepter l'expression de notre sincère gratitude.

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur Bourèma KOURIBA

- ❖ **Maître de conférences agrégé d'Immunologie à la Faculté de Pharmacie**
- ❖ **Chef de l'Unité d'Immunologie Cellulaire et Moléculaire du MRTC/DEAP**
- ❖ **Directeur générale du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM-Mali)**

Cher maître, vous nous avez fait l'honneur de nous accepter dans votre service. Nous avons hautement apprécié votre disponibilité ainsi que la rigueur que vous nous avez enseignée dans le travail. Recevez l'expression de notre profonde gratitude.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE	I
DEDICACES	VII
REMERCIEMENTS	VIII
HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY.....	IX
TABLE DES MATIERES.....	XIV
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XVII
LISTE DES FIGURES	XX
LISTE DES TABLEAUX	XXI
1. INTRODUCTION.....	1
2. OBJECTIFS.....	3
2.1. Objectif général.....	3
2.2. Objectifs spécifiques	3
3. GENERALITES SUR LE SARS-COV-2	4
3.1. Définition	4
3.2. Classification	4
3.3. Structure	5
3.4. Génome.....	7
3.5. Réservoir et Origine	8
3.6. Cycle de réplication.....	9
3.7. Historique.....	10
3.8. Situation épidémiologique.....	11
3.8.1. Dans le monde	11
3.8.2. En Afrique.....	11
3.8.3. Au Mali	12
3.9. Facteurs de risque.....	12
3.9.1. Facteurs de risque lié à l'hôte	12
3.9.2. Facteurs de risque environnementaux	14
3.9.3. Facteurs de risque liés au virus	14
3.10. Transmission	14
3.10.1. Transmission réservoir- hôte intermédiaire	15
3.10.2. Transmission hôte intermédiaire-humain	15
3.10.3. Transmission inter humaine	15
3.11. Physiopathologie et Immunopathologie.....	15

3.11.1.	Phase asymptomatique.....	15
3.11.2.	Invasion et infection des voies respiratoires supérieures	16
3.11.3.	Implication des voies respiratoires inférieures et évolution vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	16
3.12.	Réponse immunitaire.....	16
3.12.1.	Réponse immunitaire innée.....	16
3.12.2.	Réponse immunitaire adaptative.....	17
3.13	Période d'incubation.....	20
3.14	Signes	21
3.14.1	Symptômes	21
3.14.2	Signes biologiques.....	21
3.14.3	Complications.....	21
3.14.4	Imagerie	21
3.15	Diagnostic.....	22
3.15.1	Tests moléculaires (RT-PCR).....	22
3.15.2	Sérologie	22
3.15.3	Test de diagnostic rapide TDR.....	23
3.16	Prévention.....	23
3.16.1	Vaccins	23
3.16.2	Protection personnelle.....	24
3.17	Traitement	25
3.17.1	Chloroquine et hydroxychloroquine.....	25
3.17.2	Corticostéroïdes.....	25
3.17.3	Antibiotiques.....	26
3.17.4	Médicaments antiviraux	26
3.17.5	Anti-interleukine-6.....	26
3.17.6	Plasma de convalescents	27
3.17.7	Anticorps monoclonaux	27
3.17.8	Anticoagulants et antithrombotiques.....	27
3.17.9	Oxygénothérapie.....	28
4	METHODOLOGIE	29
4.1	Cadre de l'étude.....	29
4.2	Type et Période d'étude.....	30
4.3	Population d'étude	30
4.3.1	Taille de l'échantillon	30
4.3.2	Technique d'échantillonnage.....	31

4.4	Critères d'inclusion	31
4.5	Critères de non inclusion	31
4.6	Méthodes.....	31
4.6.1	Matériel et réactifs.....	31
4.6.2	Prélèvement sanguin et Conservation des échantillons.....	32
4.6.3	Technique de dosage des anticorps.....	32
4.7	Les variables étudiées	37
4.8	Saisie et analyse des données.....	37
4.9	Considérations éthiques	37
5	RESULTAT	38
5.1	Caractéristiques de la population étudiée.....	38
5.2	Séroprévalence en anticorps anti-SARS-CoV-2 dans la population	39
5.3	Séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 et paramètres biologiques.....	45
6	DISCUSSIONS.....	50
6.1	Séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 dans la population.....	51
6.2	Séroprévalence et paramètres biologiques.....	54
7	CONCLUSION.....	56
8	RECOMMANDATIONS	57
9	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	58
	ANNEXES	i
	LE SERMENT DE GALIEN	xvii

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

2019 n-CoV : Nouveau Coronavirus 2019

9COG : Test IgG anti SARS-CoV-2

9COM : Test IgM anti SARS-CoV-2

ACE-2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ADAM17 : Désintégrine et métalloprotease

ADN : Acide désoxy nucléique

AlphaCoV: Coronavirus Alpha

ARN : Acide ribose nucléique

BCoV : Coronavirus bovin

BêtaCoV: Coronavirus Bêta

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CICM : Centre d'Infectiologie Charles Mérieux

CoV : Coronavirus

COVID-19 : Maladie à Coronavirus 2019

CRP : Protéine C Réactive

DeltaCoV : Coronavirus Delta

ELFA : *Enzyme linked fluorescence assay*

FAPH : Faculté de Pharmacie

FDA : Food and Drug Administration

FIPv : Virus de la péritonite infectieuse féline

GammaCov : Gamma Coronavirus

HAV : Virus de l'hépatite A

HBPM : Héparines de bas poids moléculaire

HCoV: Coronavirus humain

HIV : Virus de l'immunodéficience humaine

IBV : Virus de la bronchite infectieuse

ICTV : Comité internationale de taxonomie des virus

IFN : Interféron

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL : Interleukine

IRF : facteur de régulation de l'interféron

LAV : virus vivant atténué

LMR : Laboratoire Rodolphe Mérieux

MCV : maladie cardiovasculaire

MERS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire du moyen-orient

MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique

NF-kB : Facteur nucléaire Kappa

NFS : Numération Formule Sanguine

NSP : Protéine non structurale

OMS : Organisation Mondiale de Santé

ORF : Cadre de lecture ouvert

PAMP : Modèle moléculaire associé aux agents pathogènes

PCR : Polymérase Chaîne Réaction

RCT : Complexe de réplication-transcription

RT-PCR : Polymérase Chaîne Réaction par transcriptase inverse

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

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

TCD4 : Lymphocyte T CD4+

TCD8 : Lymphocyte T CD8+

TGEV : Virus de la gastroentérite du porc

Th1 : Lymphocyte T helper 1

TLR : Récepteur de type Toll

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2

USPPI : Urgence de santé publique de portée internationale

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

VHC : Virus de l'hépatite C

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Classification taxonomique des Coronavirus (12).....	5
Figure 2: Structure du SARS-CoV-2 (13).....	7
Figure 3: Représentation schématique du génome et du domaine fonctionnel du SARS-CoV-2 (15)...	8
Figure 4: Représentation schématique de la transmission de trois coronavirus (dont le SARS-CoV-2) de la chauve-souris à l'homme via les hôtes intermédiaires (12).....	9
Figure 5: Cycle de vie du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte (15).....	10
Figure 6: Situation épidémiologique du COVID-19 en avril 2022 (2).	12
Figure 7: Evolution du taux d'anticorps dans l'organisme en fonction de l'évolution de la maladie (32).	19
Figure 8: Immunopathologie et réponse immunitaire dirigée contre le SARS-CoV-2 (31).	20
Figure 9: Photo de l'automate VIDAS® (Photo prise au LRM le 01/04/2022)	33
Figure 10: Photo des cartouches du Kit des tests VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG) et VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM) (Photo prise au LRM le 01/04/2022).....	33
Figure 11: Photo des cônes du Kit des tests VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG) et VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM) (Photo prise au LRM le 01/04/2022).....	34
Figure 12: Comparaison des taux médians de CRP entre les 4 différentes catégories de statut sérologique.....	45
Figure 13: Comparaison des taux médians de D-dimères entre les 4 différentes catégories de statut sérologique.....	46
Figure 14: Comparaison des taux de Globules blancs entre les 4 différentes catégories de statut sérologique.....	47
Figure 15: Comparaison des taux d'hémoglobine entre les 4 différentes catégories de statut sérologique.....	48
Figure 16: Comparaison des taux de plaquettes entre les 4 différentes catégories de statut sérologique.	49
Figure 17: Organigramme du CICM.....	i

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée.....	38
Tableau II: Séroprévalence globale en anticorps (IgM et/ou IgG) anti-SARS-CoV-2 en fonction de la vague.	39
Tableau III: Distribution des patients séropositifs aux anticorps anti-SARS-CoV-2 selon les vagues.....	39
Tableau IV : Séroprévalence en anticorps anti-SARS-CoV-2 en fonction du sexe et par vague.....	40
Tableau V : Séroprévalence en anticorps anti-SARS-CoV-2 en fonction de la tranche d'âge et de la vague.	41
Tableau VI: Séroprévalence en anticorps anti-SARS-CoV-2 en fonction de la commune d'habitation et par vague.....	42
Tableau VII: Séroprévalence en anticorps IgM anti-SARS-CoV-2 par vague.....	43
Tableau VIII: Séroprévalence en anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 par vague.	43
Tableau IX: Séroprévalence en anticorps anti-SARS-CoV-2 IgM en fonction de la tranche d'âge et par vague	44
Tableau X: Séroprévalence en anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 en fonction de la tranche d'âge et par vague	44
Tableau XI: Régression logistique montrant l'association du statut sérologique à l'anémie.....	Erreur ! Signet non défini.

1. INTRODUCTION

L'émergence du virus SARS-CoV-2 responsable de la maladie à coronavirus en 2019 (COVID-19) a plongé le monde dans une pandémie sans précédent. Ce virus provoque chez l'être humain, une maladie le plus souvent caractérisée par un syndrome respiratoire aigu et pouvant être mortelle chez les personnes vulnérables (1).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), du début de la pandémie à fin mai 2022, un cumul de près de 527 millions de cas de COVID-19 ont été enregistrés dont plus de 6 millions décès dans le monde. Le continent africain présentait de plus de 11 millions de cas confirmés dont environ 250.000 décès. Au Mali, plus de 30.000 cas ont été enregistrés (la majeure partie dans la ville de Bamako) dont 734 décès (2,3).

A ce jour, la stratégie de dépistage de la COVID-19 au Mali était principalement basée sur le diagnostic moléculaire chez les cas suspects et leurs contacts. Ce diagnostic était essentiellement effectué par 4 laboratoires de référence basés tous à Bamako (4).

Ainsi, les données actuelles du Mali se limitent en général aux cas confirmés chez les suspects en majorité symptomatiques et leurs contacts. Par conséquent, cette stratégie de dépistage pourrait sous-estimer l'épidémie de la COVID-19 au Mali. Un dépistage de masse estimerait mieux le niveau de l'épidémie. Les difficultés d'approvisionnement en réactifs et l'indisponibilité des plateformes moléculaires dans les régions et les cercles ont rendu difficile ce dépistage de masse. Une étude de séroprévalence pourrait palier à cette insuffisance (5).

En effet les études de séroprévalence se basent sur les anticorps comme marqueurs d'infection par les agents pathogènes. Les patients infectés par le SARS-CoV-2 développent une réaction immunitaire qui se caractérise par la production d'anticorps spécifiques de type IgM pendant la phase aiguë de la maladie puis de type IgG pendant la convalescence et après la guérison. La détection sérologique de ces anticorps ou immunoglobulines spécifiques dirigés contre le SRAS-CoV-2 permettent l'identification des personnes ayant eu une exposition au SARS-CoV-2. Ainsi il devient possible d'estimer la proportion de la population qui a été réellement infectée (6,7,9).

Durant la pandémie de la COVID-19, le diagnostic moléculaire n'étant pas disponible partout, les praticiens ont eu des difficultés à établir le diagnostic différentiel avec d'autres infections fébriles. Ils ont souvent fait recours à l'imagerie. Il est donc nécessaire d'identifier

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

des biomarqueurs qui permettraient d'orienter le diagnostic de la COVID-19. Dans la première phase de l'infection COVID-19, des changements au niveau des taux de leucocytes, d'hémoglobine, de plaquettes ainsi que de certains facteurs de l'inflammation et de la coagulation (tels que la CRP, les D-dimères) ont été observés. Ces paramètres permettent d'identifier l'état inflammatoire et thrombotique du patient COVID-19 (9).

Le Mali ayant connu 4 vagues successives de la pandémie de la COVID-19 (10), il était important de connaître l'exposition réelle de la population de Bamako au virus du SARS-CoV-2 par une étude de séroprévalence. Le but de ce présent travail est d'évaluer la séroprévalence en IgM et IgG chez les personnes venues pour des bilans sanguins au Centre d'Infectiologie Charles Mérieux CICM-Mali pendant la 1^{ère} et la 4^{ème} vague de la pandémie de la COVID-19 en vue d'identifier un biomarqueur caractéristique de l'infection.

.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

Évaluer le niveau d'exposition au SARS-CoV-2 des patients reçus au CICM-Mali durant notre période d'étude qui s'étend d'Avril à Septembre 2020 ainsi que de Décembre 2021 à Janvier 2022.

2.2. Objectifs spécifiques

- 1) Déterminer la séroprévalence globale en anticorps anti-SARS-CoV-2 chez les patients reçus au CICM-Mali pendant la 1^{ère} et la 4^{ème} vague.
- 2) Déterminer le taux de portage des IgM et IgG anti-SARS-CoV-2 chez les patients reçus au CICM-Mali pendant la 1^{ère} et la 4^{ème} vague.
- 3) Comparer le portage d'IgM et d'IgG anti SARS-CoV-2 chez les patients des deux vagues.
- 4) Identifier les paramètres biochimiques et hématologiques (biomarqueurs) associés au portage des anticorps IgM et IgG anti SARS-CoV-2 chez les patients reçus au CICM-Mali.

3. GENERALITES SUR LE SARS-COV-2

3.1. Définition

Le SARS-CoV-2, agent causal de la COVID-19 appartient à la grande famille des coronavirus identifiés pour la 1^{ère} fois chez l'homme dans les années 1960, ce sont des virus communs à l'homme et à certains animaux dont le chat et la chauve-souris. Le SARS-CoV-2 est responsable de la 3^{ème} grande épidémie après celle du SARS-CoV (severe acute respiratory syndrom) et du MERS-CoV (middle east respiratory syndrom) (11).

3.2. Classification

La classification actuelle classe les Coronavirus en 39 espèces dans 27 sous-genres, 5 genres et 2 sous-familles. Ils sont classés dans la famille des *Coronaviridae* qui appartient au sous-ordre des *Cornidovirineae* dans l'ordre *Nidovirales* classée dans le règne *Riboviria*.

Les Coronavirus humains appelés HCoV sont classés dans la sous-famille *Coronavirinae* de la famille *Coronaviridae* et ces derniers sont génotypiquement et sérologiquement divisés en quatre genres principaux qui sont : AlphaCoV, BetaCoV, GammaCoV et DeltaCoV, par le Comité international de taxonomie des virus.

Le SARS-CoV-2 a été déterminé comme étant membre de la lignée des BetaCoV B par l'analyse phylogénétique basée sur le génome complet (12).

(a)

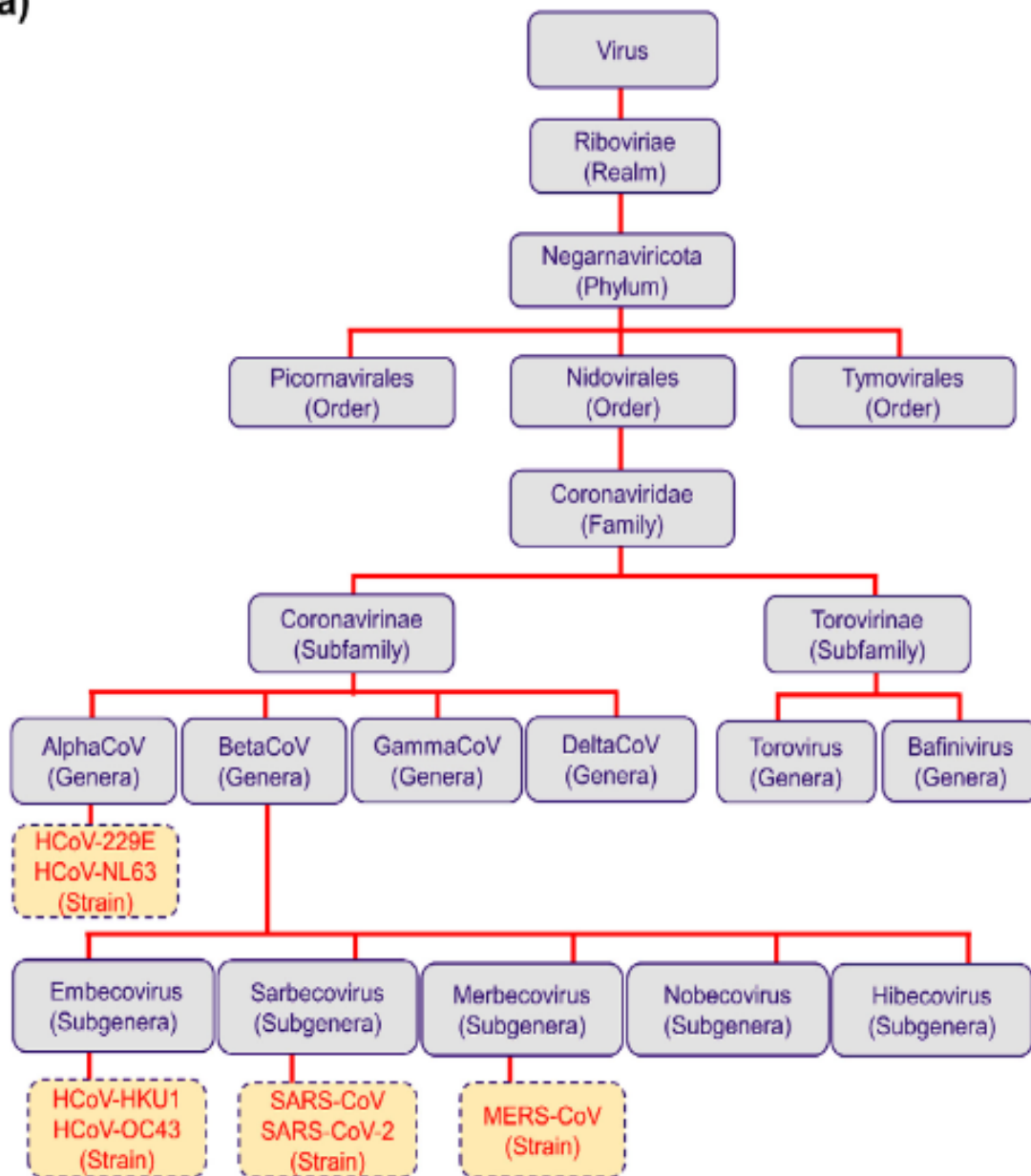


Figure 1: Classification taxonomique des Coronavirus (12).

3.3. Structure

Le SARS-CoV-2 possède une protéine N de nucléocapside phosphorylée avec un ARN génomique comme noyau enveloppé par des bicouches phospholipidiques pour former des particules sphérique ou pléomorphe de taille 80-120 nm et caractérisée par des protéines de pointe (S) à la surface externe. Il est donc composé de :

- Protéine Spike S
- Protéine de membrane M

- Protéine d'enveloppe E
- Protéine de nucléocapside N
- Protéine d'hémagglutinine HE

La protéine N contient le matériel génétique du virus ARN et les protéines S, M, E créent l'enveloppe virale.

Fortement glycosylée et codée par le gène S (région la plus variable du génome du SARS-CoV-2), la protéine de pointe S est un composant viral exposé et le premier à rentrer en contact et à interagir avec la cellule de l'hôte. Elle comprend deux sous-unités: la sous-unité S1 qui possède le domaine de liaison au récepteur RDB et la sous-unité S2 impliquée dans la fusion des membranes du virus et de l'hôte. Ainsi la glycoprotéine de pointe S a pour rôle la fixation du virus sur le récepteur ACE-2 (récepteur du SARS-CoV-2) la fusion avec la membrane de la cellule hôte (12).

Le processus d'entrée du virus se fait par la dissociation des deux sous-unités S1 et S2 induite par la reconnaissance du résidu glutamine 394 au niveau du RBD du virus par le résidu lysine 31 sur l'ACE2 humain. Le processus de fusion se fait quant à lui suite à la libération des peptides de fusion (12, 13).

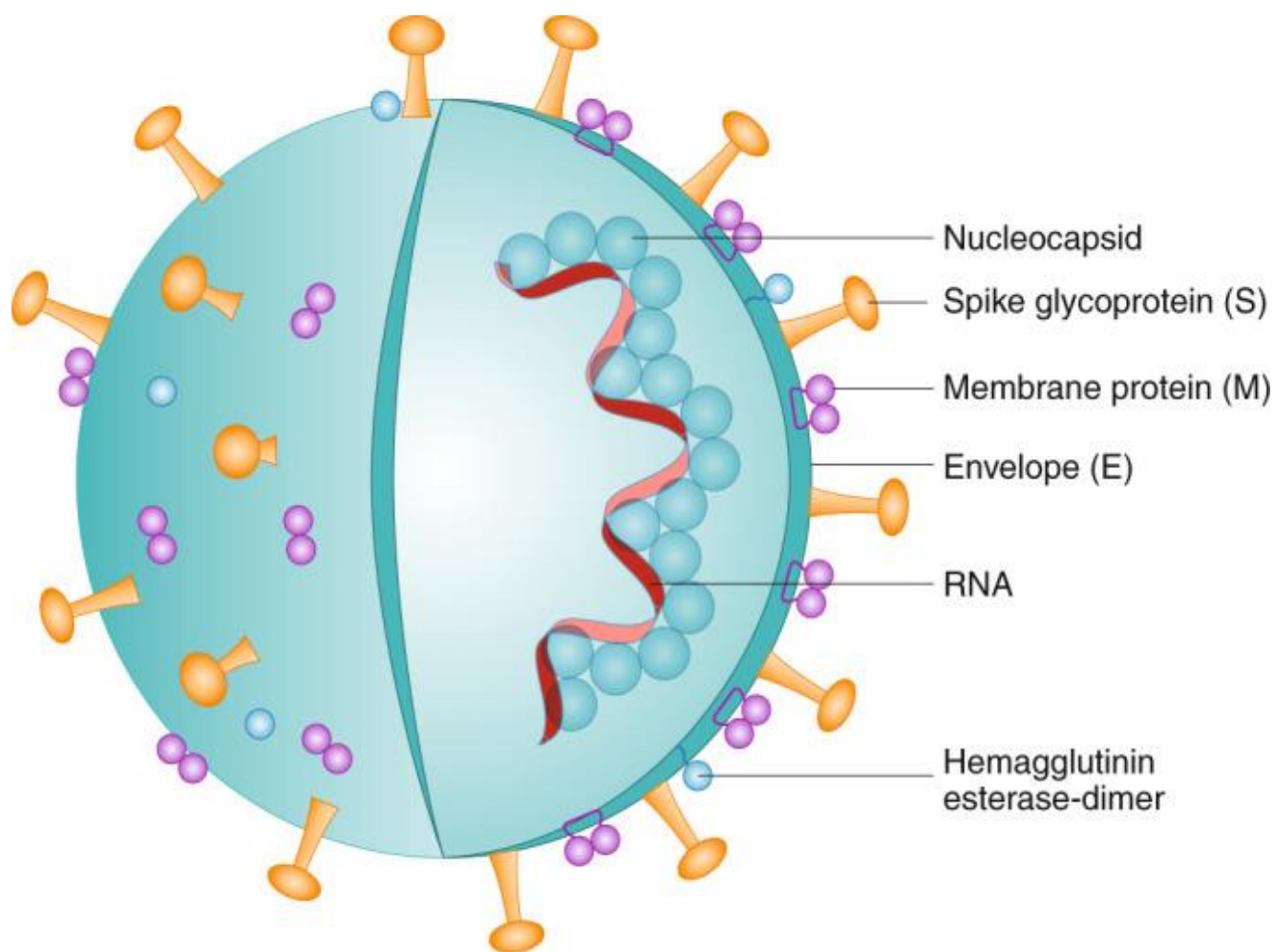


Figure 2: Structure du SARS-CoV-2 (13).

3.4. Génome

Le génome du SARS-CoV-2 contient un nombre variable d'ORF (cadres de lecture ouverts) ainsi deux tiers de l'ARN du virus est situé sur l'ORF1a/b qui est le premier ORF. Ce dernier code pour deux NSP (protéines non structurales) puisqu'il traduit deux polyprotéines qui sont pp1a et pp1b.

Ainsi les autres ORF codent à leur tour pour des protéines de structures et de même pour des protéines accessoires (14).

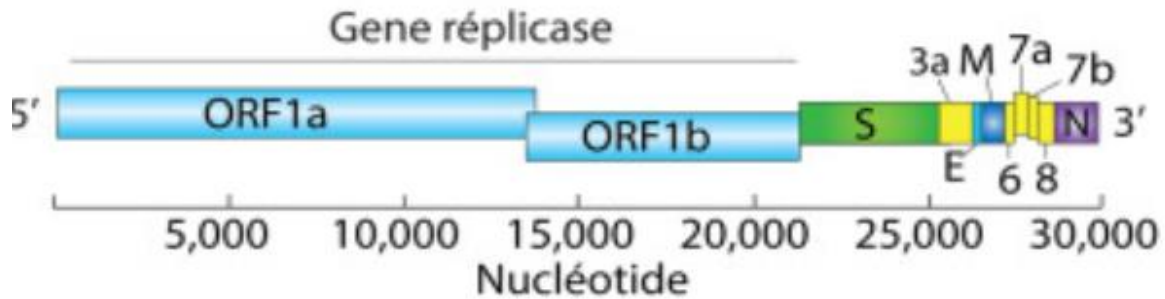


Figure 3: Représentation schématique du génome et du domaine fonctionnel du SARS-CoV-2 (15).

3.5. Réservoir et Origine

Le réservoir du SARS-CoV-2 serait probablement la chauve-souris selon plusieurs études. Le virus fut très probablement transmis du réservoir à un hôte intermédiaire. L'hypothèse selon laquelle cet hôte intermédiaire serait le pangolin est probable mais pas confirmée. Tandis qu'il n'y a aucune pr*euve concrète que le 2019 nCoV provenait du marché de fruits de mer de Wuhan (16,14).

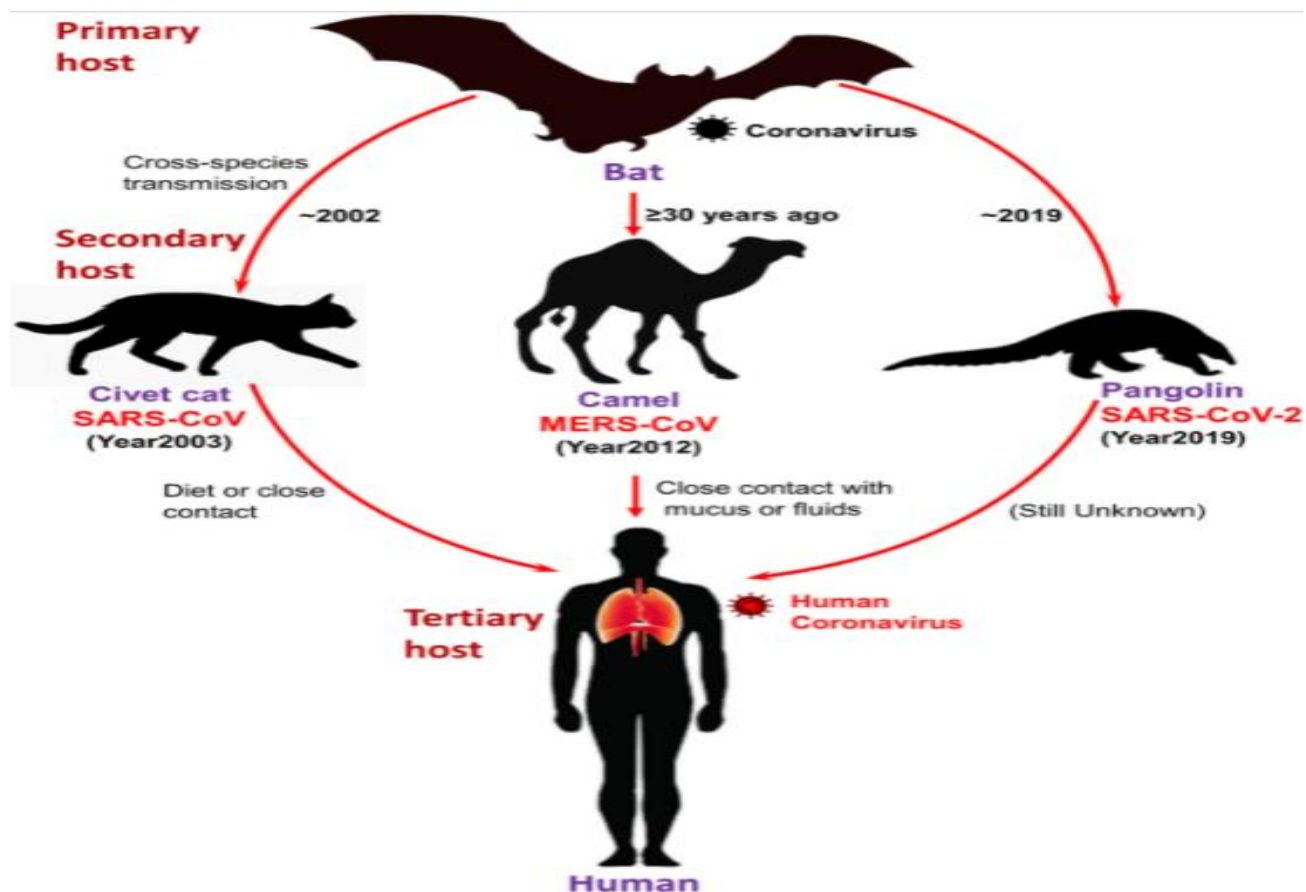


Figure 4: Représentation schématique de la transmission de trois coronavirus (dont le SARS-CoV-2) de la chauve-souris à l'homme via les hôtes intermédiaires (12).

3.6. Cycle de réplication

La glycoprotéine de pointe S a pour rôle de permettre la fixation du virus sur le récepteur de l'ACE-2 et faire une fusion avec la membrane de la cellule hôte.

Le virus se lie spécifiquement au récepteur cellulaire de l'hôte ACE-2 (Angiotensin-converting enzyme) du fait de la forte affinité entre ce dernier et la protéine Spike du virus.

Le virus utilise ensuite les sérines protéases TMPRSS2 (transmembrane protéase sérine 2) pour l'amorçage de la protéine S, infectant les cellules cibles.

La protéine Spike est clivée par les protéases cellulaires du site de clivage S1/S2 afin que le virion puisse se fixer au récepteur et se fusionner avec la membrane cellulaire.

Ainsi, il y'a libération de l'ARN dans le cytoplasme. Après avoir détourné la machinerie de la cellule hôte, l'ARN viral débute la réplication de son génome et synthétise la chaîne polypeptidique pour former le RCT (complexe de réplication-transcription) pour la synthèse de l'ARN ainsi que l'enveloppe et la nucléocapside qui sont les protéines structurales (17,14).

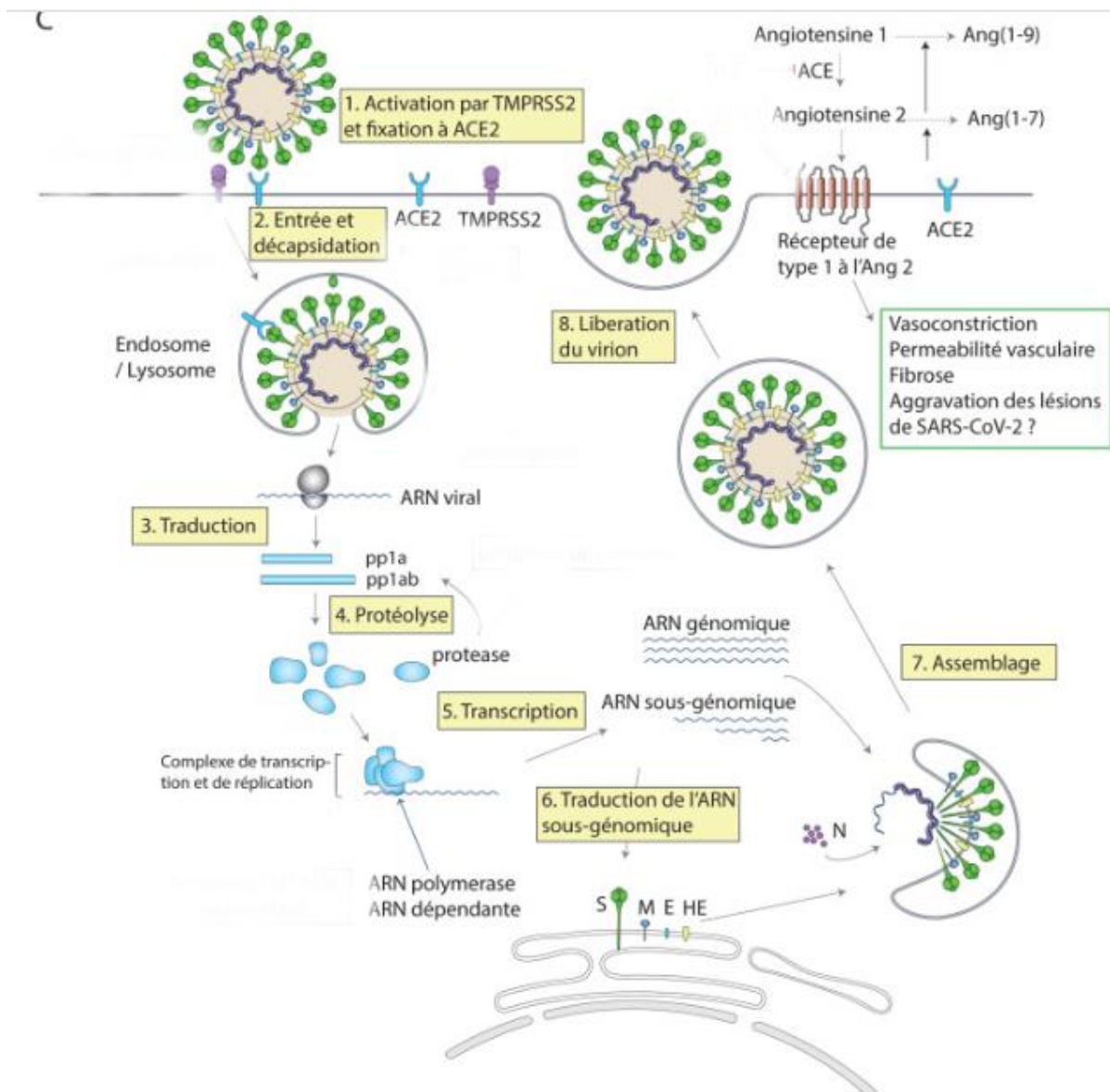


Figure 5: Cycle de vie du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte (15).

3.7. Historique

Fin décembre 2019, une pneumonie de cause inconnue fut détectée chez plusieurs patients puis le lien fut fait avec un marché d'animaux vivants dans la ville de Wuhan, en Chine.(18)

L'agent pathogène est identifié comme étant un nouveau coronavirus (2019-nCoV), finalement désigné SARS-CoV-2 (pour Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) par le Comité international de taxonomie virale (ICTV) du fait de sa proximité génétique avec le virus SARS-CoV-1 (responsable de l'épidémie en Chine de 2002 à 2003) tandis que

le terme COVID-19 (pour Coronavirus Disease 2019) désigne l'infection causée par ce virus (14).

Dès janvier 2020, le virus se propage rapidement ainsi l'épidémie est déclarée par l'OMS comme « Urgence de Santé Publique de Portée Internationale » (USPPI) le 30 janvier 2020, en fin février 2020 la situation épidémique s'étend au niveau mondial puis passe au stade de pandémie mondiale à partir du 11 mars 2020 (19).

Le 14 février 2020, le continent Africain épargné jusque-là, recense son premier cas en Égypte (20). Le 24 Mars 2020, le Mali recense ses 2 premiers cas, l'un résidant dans le district de Bamako et l'autre dans la région de Kayes (21).

3.8. Situation épidémiologique

3.8.1. Dans le monde

Du 18 décembre 2019 au 29 décembre 2019, cinq patients ont été hospitalisés avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë à Wuhan en Chine parmi lesquels un décès a été enregistré. Au 2 janvier 2020, 41 patients hospitalisés avaient été testés positifs au COVID-19 par le laboratoire, moins de la moitié parmi ces derniers avaient des maladies sous-jacentes, tels que le diabète, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires, leurs infections étaient probablement d'origine nosocomiale. Au 22 janvier 2020, 571 cas de COVID-19 ont été signalés dans 25 différentes provinces en Chine dont 17 décès (22).

Un rapport paru le 24 Janvier 2020, estime l'incidence cumulée à 5502 cas en Chine.

Au 25 janvier 2020, un total de 1975 cas ont été confirmés dont 56 décès. Au 30 janvier 2020, 7734 cas ont été confirmés en Chine ainsi que 90 cas signalés et répartis dans plusieurs pays dont plusieurs pays d'Asie de l'est, du sud-est, du sud, d'Amérique du nord, d'Europe de ainsi que l'Australie. Le taux de létalité a été calculé et estimé à 2,2 % (170/7824) (22).

Les États-Unis qui ont signalé le premier cas de transmission interhumaine confirmé dans le pays le 30 Janvier 2020 devient rapidement un des foyers de la maladie (22).

3.8.2. En Afrique

Depuis que le premier cas de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) en Afrique a été signalé le 14 février 2020, plus de 5,1 millions de cas et 136 000 décès ont été signalés (en juin 2021). Contrairement aux modèles et prévisions initiaux, l'Afrique montre un tableau épidémiologique beaucoup moins sévère du COVID-19. Les données actuelles suggèrent que plus de 80% des cas seraient asymptomatiques et une faible partie de patients infectés

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

montrent des issues graves et des décès. Parmi les cas signalés en Afrique la grande majorité provenaient d'Afrique du Sud, d'Éthiopie, d'Égypte, de Tunisie et du Maroc (23).

3.8.3. Au Mali

Au Mali les premiers cas ont été notifiés le 25 Mars 2020. Ainsi au 31 décembre 2020, 6945 cas positifs dont 269 décès ont été notifiés malgré les mesures de prévention mis en place par le gouvernement (24).

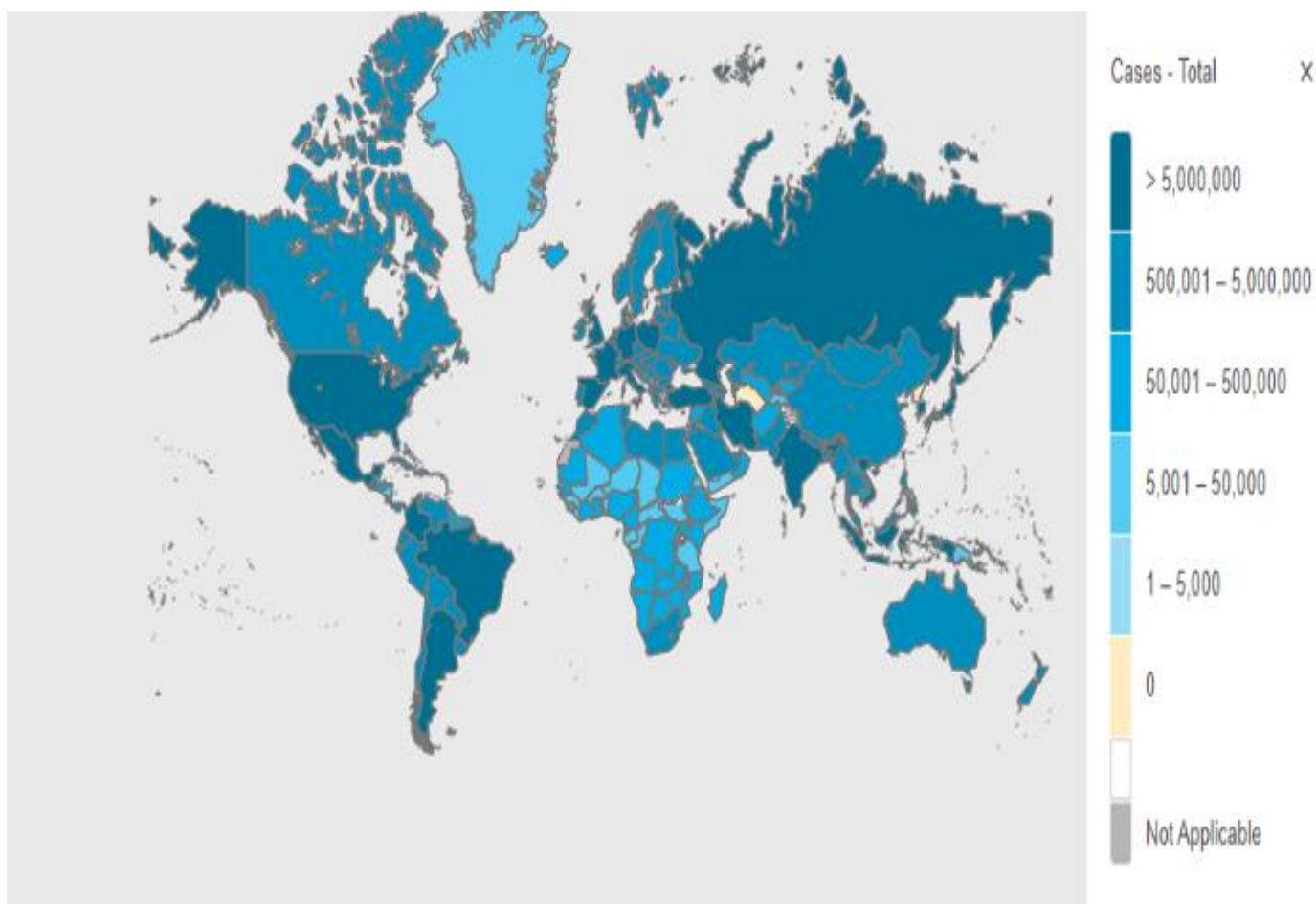


Figure 6: Situation épidémiologique du COVID-19 en avril 2022 (2).

3.9. Facteurs de risque

3.9.1. Facteurs de risque lié à l'hôte

- Genre : Les hommes présentent plus de sensibilité au SARS-CoV-2 par rapport aux femmes puisque l'estradiol, connue pour être présente en très grande quantité chez la femme par rapport à l'homme, augmente l'expression et l'activité de la métalloprotéase ADAM17 (désintégrine et métalloprotéinase). Cette dernière plus

généralement excrétée par le poumon et le foie, améliore l'excrétion d'ACE2 soluble ce qui permet le blocage de l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules (25). Par ailleurs des études observationnelles ont montré que les survivants COVID-19 de sexe féminin présentaient des signes de long COVID-19 tels qu'une fatigue persistante plusieurs semaines après leur sortie de l'hospitalisation (26).

- Age : Avec l'âge les poumons sont affectés dans leur fonctionnement et de plus l'activation du système immunitaire est retardée ce qui donne au virus la possibilité de se multiplier avec induction de plus de réponses pro-inflammatoires de la part de l'organisme augmentant ainsi les risques de COVID-19 grave et de décès par la même occasion. Ainsi le SARS-CoV-2 ayant tout de même la capacité d'infecter des personnes de tout âge reste souvent asymptomatique chez les plus jeunes tandis qu'elle est présente un taux maladie grave et de mortalité plus élevé chez les personnes âgées (25). Une étude sur plus de 4000 survivants au COVID-19 a également identifié un âge avancé de plus de 70ans comme un facteur de risque prédisant un long COVID (27).

- Comorbidités :

Selon plusieurs études observationnelles, les facteurs de risque métaboliques sont également des facteurs de risque chez les patients infectés par le COVID-19. On observe que l'hypertension (32 %) est la plus répandue chez les patients souffrants du COVID-19 suivie de l'obésité (29 %) puis du diabète (22 %) (26).

- Le diabète : Une immunité innée altérée du fait de l'hyperglycémie, une perturbation des cytokines du fait de leur glycosylation, le stress oxydatif due à l'hyperglycémie et l'inflammation pulmonaire présentes chez le diabétique ainsi que leur moindre sensibilité aux médicaments contribuent à la sensibilité et l'élévation du risque de décès du sujet diabétique face à l'infection au SARS-CoV-2
- Hypertension artérielle : L'augmentation de la tension artérielle altère l'apport d'oxygène et affecte ainsi la fonction pulmonaire ce qui est facteur de risque pouvant augmenter la gravité et le taux de mortalité du COVID-19.
- Maladies cardiovasculaires : La sensibilité face au COVID-19 des patients atteints de maladies cardiovasculaires pourrait être dû au fait que les myocytes et les fibroblastes vasculaires expriment l'ACE-2, favorisant ainsi la présence du virus dans les cellules cardiovasculaires. On assiste alors à plus d'inflammation

aggravant la maladie puisque les cellules inflammatoires s'infiltrent dans le tissu cardiaque

- Cancer : Les patients cancéreux sont plus sensibles à l'infection COVID-19 car la malignité en plus de la chimiothérapie, qui y est souvent associée, affaiblissent le système immunitaire. Ainsi l'organisme des cancéreux est moins disposé à faire face à l'infection que celui des non cancéreux

On peut aussi citer entre autres : La BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive), l'asthme, les néphropathies chroniques, les immunodéficiences et les maladies auto-immunes, les hépatopathies chroniques (25,26).

3.9.2. Facteurs de risque environnementaux

- Le surpeuplement
- Le faible niveau d'instruction
- Risque professionnel
- Contact avec les animaux
- Mauvaise aération (25).

3.9.3. Facteurs de risque liés au virus

- Transmissibilité du virus
- Évolution virale
- Charge virale (25).

3.10. Transmission

Découverts depuis les années 1930, plusieurs CoV animaux étaient connus tels que les virus de l'IBV (le virus de la bronchite infectieuse), le BCoV (le coronavirus bovin), TGEV (le virus de la gastroentérite transmissible du porc) et aussi le FIPV (le virus de la péritonite infectieuse féline).

Plus récemment l'évolution des HCoV causé certainement par le rapprochement, les échanges fréquents et le fait que les barrières entre les espèces sont devenues plus facilement franchissables du fait de l'aviculture et de l'urbanisation de plus en plus importante ainsi et surtout une recombinaison génomique de ces différents virus (12).

3.10.1. Transmission réservoir- hôte intermédiaire

Des études ont montré qu'une grande diversité de CoV (surtout des virus à ARN mais aussi potentiellement de virus à ADN) étaient hébergés par des chauves-souris de part le monde. Ces dernières ont un système immunitaire très particulier par rapport à la plupart des autres mammifères terrestres ce qui leur permet d'héberger une grande variété de virus (12).

3.10.2. Transmission hôte intermédiaire-humain

La transmission des CoV aux humains se ferait très probablement par un (voire deux) hôte intermédiaire tels que le chat, le chameau ou encore le pangolin mais la transmission directe des chauves-souris aux humains n'est pas encore bien découverte (12).

3.10.3. Transmission inter humaine

Lors de contacts étroits entre deux ou plusieurs personnes, les gouttelettes respiratoires résultantes d'une toux, d'un éternuement sont échangées d'une personne à l'autre.

Le virus COVID-19 se transmet principalement d'une personne à l'autre par transmission de gouttelettes respiratoires, qui se produit lorsqu'une personne est en contact étroit avec une autre personne qui tousse ou éternue activement. Cela se produit par l'exposition des surfaces muqueuses de l'hôte, c'est-à-dire les yeux, le nez et la bouche, aux gouttelettes respiratoires infectieuses entrantes comme draps, couvertures, ustensiles de cuisine, thermomètres et stéthoscopes (transmission nosocomiale) (12).

3.11. Physiopathologie et Immunopathologie

3.11.1. Phase asymptomatique

Lorsque les aérosols respiratoires contenant le SARS-CoV-2 sont inspirés par les voies respiratoires supérieures, il se lie aux cellules épithéliales et son principal récepteur fortement exprimé au niveau de ces dites cellules est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2). Puis il y a réplication virale et propagation dans les cellules cibles des voies respiratoires conductrices.

Pendant quelques jours le virus subit une réplication et une propagation locale, ainsi que l'infection des cellules ciblées dans les voies respiratoires conductrices et la réponse immunitaire produite à cet effet est encore limitée à ce stade. Pourtant encore à ce même stade le virus peut être détecté et la personne est hautement infectieuse (28).

3.11.2. Invasion et infection des voies respiratoires supérieures

À partir de l'épithélium nasal, le virus atteint les voies respiratoires supérieures à travers les voies conductrices ce qui s'en suit la déclaration des premiers symptômes dont un malaise, une fièvre mais aussi une toux sèche.

La réponse immunitaire jusque-là limitée s'intensifie fortement causant la libération à partir des cellules infectées du ligand 10 de la chimiokine à motif CXC (CXCL-10) et des interférons (IFN- β et IFN- λ). La réponse immunitaire ainsi générée est généralement suffisante pour contenir l'infection ce qui fait que la plupart des patients ne dépassent pas ce stade d'infection des voies respiratoires (28).

3.11.3. Implication des voies respiratoires inférieures et évolution vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

À travers son récepteur hôte ACE-2, le virus accède et pénètre dans les cellules épithéliales de type 2. Ce dernier produit alors beaucoup de nucléocapsides virales par réplication virale.

Les cellules épithéliales infectées libèrent alors des cytokines, des interleukines (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 et IL-12), ainsi que plusieurs autres marqueurs inflammatoires (TNF- α , l'IFN - λ , IFN- β , CXCL-10, MCP-1, MIP-1 α).

Cette libération intense de cytokines agit par chimiotactisme et attire les lymphocytes T CD4 et CD8, les monocytes ce qui permet de lutter contre l'invasion virale mais ce faisant elle cause aussi une inflammation et des lésions pulmonaires. La cellule hôte est détruite et les particules virales sont libérées, ces dernières infectent alors les cellules épithéliales alvéolaires de type 2 environnantes.

Environ un cinquième de tous les patients infectés progressent vers ce stade de la maladie et développent des symptômes graves. Cette inflammation créant des lésions persistantes et la perte de pneumocytes entraînent des lésions alvéolaires diffuses puis finalement une détresse respiratoire (28).

3.12. Réponse immunitaire

3.12.1. Réponse immunitaire innée

Après que le virus SARS-CoV-2 ait pénétré dans les cellules pulmonaires (pneumocytes de type 2), il y'a détection des modèles moléculaires associés aux agents pathogènes viraux (PAMP) par les récepteurs présents à cet effet dans l'organisme tels que les récepteurs du type Toll (TLR). Il s'en suit alors des signaux qui s'enchaînent, causant l'activation des facteurs de transcription comme NF- κ B (Facteur nucléaire kappa) et des IRF (facteurs de

régulation de l'interféron) ce qui conduit à la production d'interférons de type I (IFN) ainsi que de cytokines pro-inflammatoires.

Cette production d'IFN qui pourrait, si elle est adéquate, induire un état immunitaire antiviral optimal permettant la limitation de la réplication virale et l'induction de l'apoptose des cellules infectées afin que le virus ne puisse pas se disséminer ; est limitée dans le cas de l'infection COVID-19 par l'action de plusieurs protéines du SARS-CoV-2.

Le virus se réplique et se dissémine de façon incontrôlée chez l'hôte dû au retard de la réponse IFN-I ainsi l'inflammation est exacerbée.

Après profilage du transcriptome des cellules respiratoires, il a été remarqué que le niveau de d'IFN était très bas tandis que celui de cytokines pro-inflammatoire est très élevé ; l'on a aussi remarqué des chimio-attractants neutrophiles et de monocytes ainsi qu'une infiltration de macrophages et de polynucléaires dans les poumons.

Quant au système du complément, il est très intensément activé entraînant ainsi une inflammation nocive, la coagulation intravasculaire et la dysfonction des cellules de l'endothélium (29).

3.12.2. Réponse immunitaire adaptative

Le système immunitaire adaptatif à travers les lymphocytes T cytotoxiques (destruction des cellules infectées) et les lymphocytes B (production d'anticorps contre les antigènes viraux) agit dans la clairance du virus.

Cependant, la COVID-19 est caractérisée par une lymphopénie au niveau sanguin. Ce déficit de lymphocytes (T CD4+, T CD8+, B) peut être expliqué par plusieurs facteurs: faible niveau d'IFN-I (ayant un rôle important dans la présentation d'antigène), l'apoptose et pyroptose de lymphocytes par des cytokines, atteinte des ganglions lymphatiques et de la rate.

Néanmoins, la plupart des patients présentant une forme légère à modérée de la COVID-19 arrivent à développer une forte réponse immunitaire adaptative persistant plusieurs mois après le premier contact avec le virus (29).

3.12.2.1 Immunité humorale

Les anticorps neutralisants se lient à l'antigène et interagissent avec les cellules porteuses de récepteurs Fc γ afin de permettre la modulation des réponses ciblées pouvant venir ultérieurement. La réponse immunitaire à médiation humorale induite par le SARS-CoV-2 produit des anticorps dirigés contre la glycoprotéine S (Spike) et la protéine N (nucléocapside). Les anticorps générés sont détectables quelques jours après le contact avec le virus. Les IgM commencent à apparaître vers le 6^{ème} jour et culminent après 10 à 12 jours

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

avant de commencer à disparaître vers le 18^{ème} jour. Puis les IgG augmenteraient au cours de 3 premières semaines suivant l'apparition des symptômes et diminueraient progressivement au bout de 8 semaines après une infection aiguë. L'apparition des IgA, a aussi été observée, qui eux sont produits au bout d'une semaine et culminent après 20 à 22 jours, a aussi été observée (30,31).

Une action coordonnée des cellules B et T semble être nécessaire pour assurer la clairance virale bien qu'on ne soit pas sûr si cette action pourrait fournir une immunité durable et protectrice contre la réinfection.

L'immunité humorale chez les patients atteints de forme légère de COVID-19 est probablement peu importante et peu prolongée dans le temps puisqu'une diminution rapide (2 à 4 mois) des taux d'anticorps chez ces patients a été indiquée par plusieurs données. Tandis que d'autres études montrent des taux d'anticorps IgM et IgG beaucoup plus élevés chez les patients ayant des formes graves que ceux ayant des formes légères.

Ce qui crée des interrogations quant à la réinfection et la longévité de la vaccination.

Les preuves actuelles montrent que les taux d'IgM et d'IgG peuvent être maintenus jusqu'à 7 semaines tandis qu'un autre rapport indique la durée des anticorps anti-spike et anti-nucléocapside peut aller jusqu'à 6 mois (30,31).

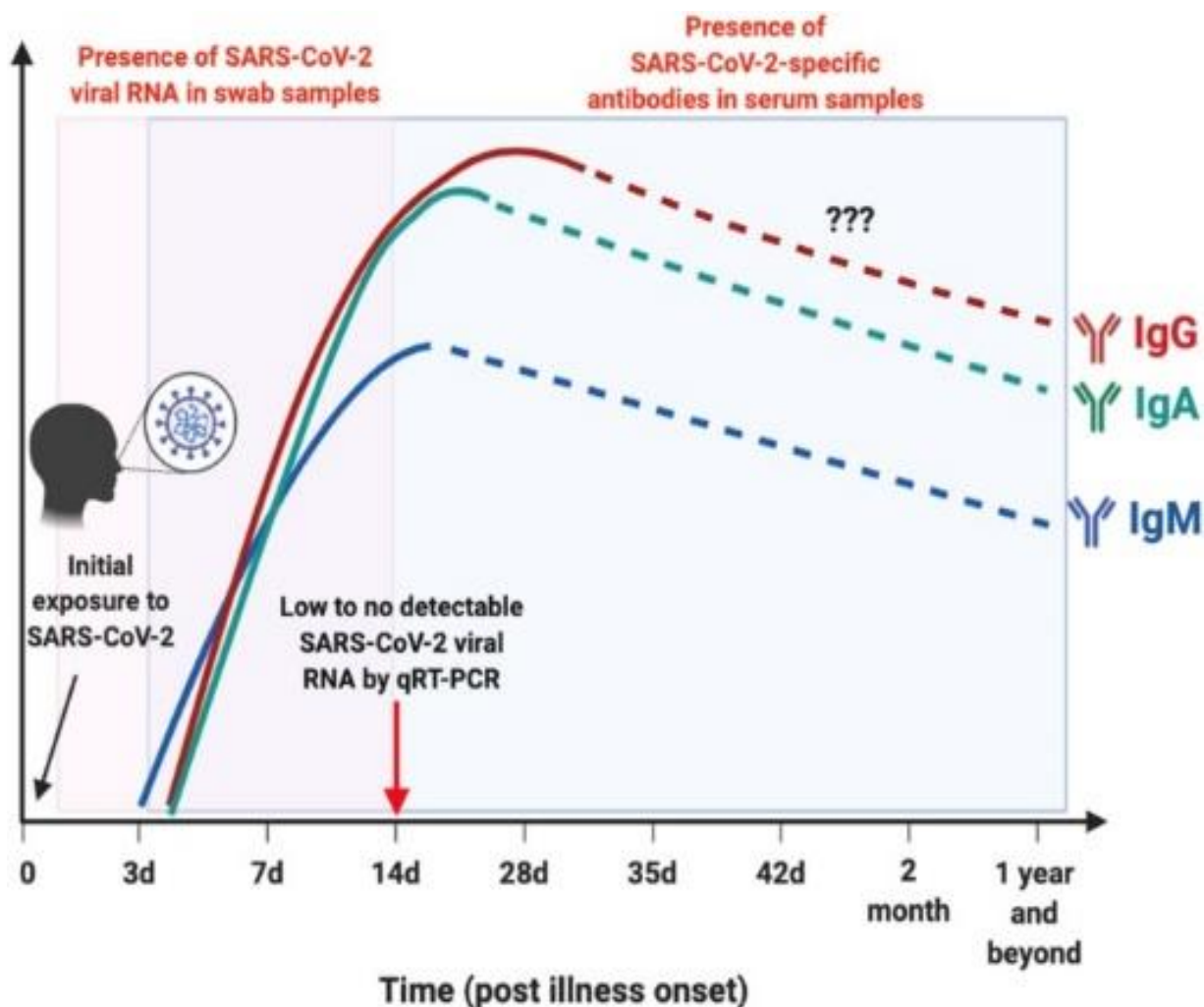


Figure 7: Evolution du taux d'anticorps dans l'organisme en fonction de l'évolution de la maladie (32).

3.12.2.2 Immunité cellulaire

Chez les patients convalescents et ayant eu une COVID-19 bénigne ou légère la réponse immune lymphocytaire T est très forte et se produit généralement dans les 2 premières semaines après l'apparition des symptômes.

Les lymphocytes T jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2, étant donné que des réponses de cellules T CD4+ spécifiques à SARS-CoV-2 (principalement des T-helper-1 ou Th1 du fait de la forte sécrétion d'IFN- γ) ont été détectées chez un très grand pourcentage de patients COVID-19 et les cellules T CD8+ détectées chez la quasi-totalité de ces mêmes patients.

La diminution globale du nombre de lymphocytes (en particulier les T CD4+ et CD8+) est un signe de gravité et prédit les complications dans la COVID-19 mais aussi lorsqu'il ya une augmentation du rapport CD4+/CD8+ (30,31).

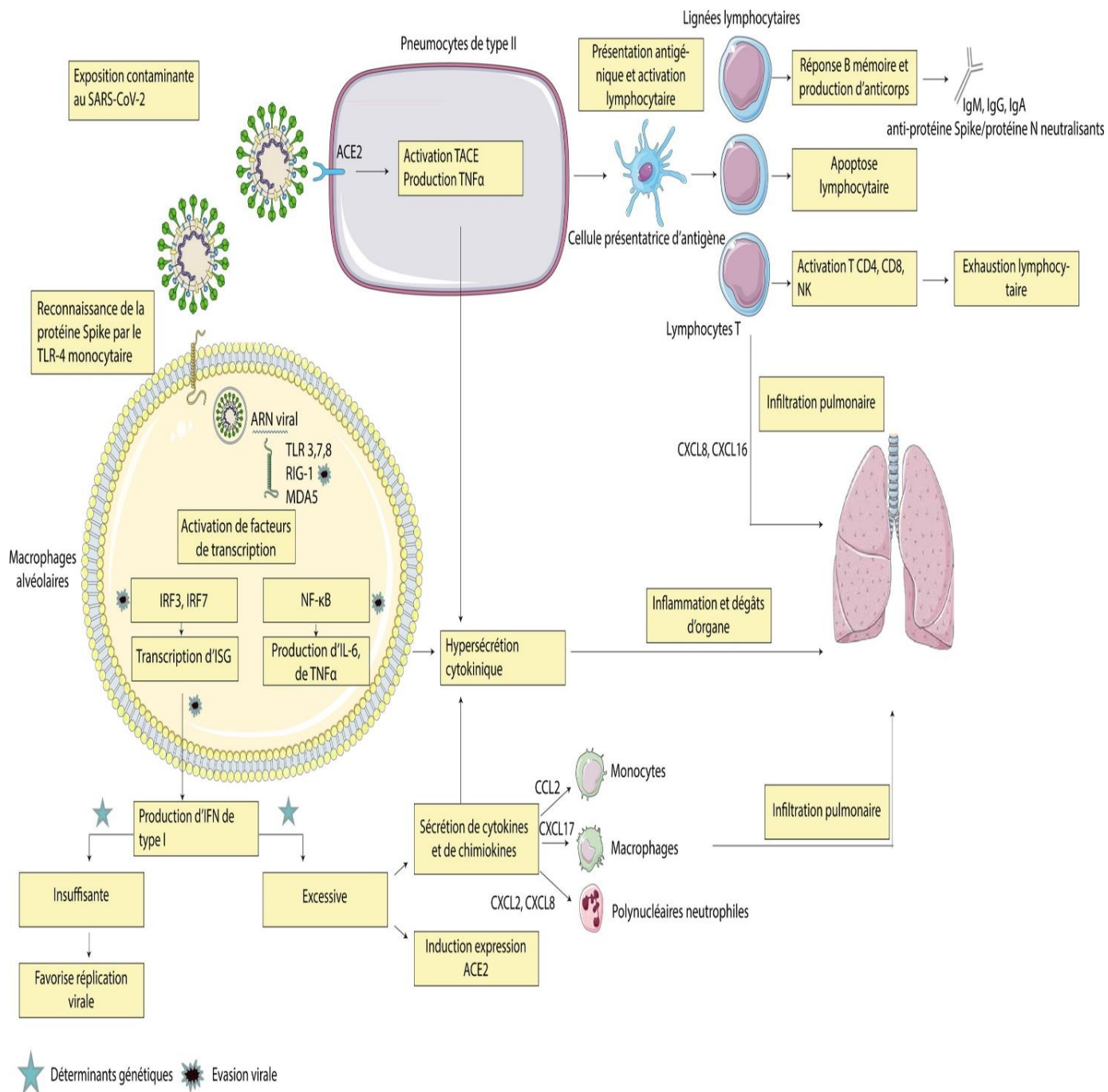


Figure 8: Immunopathologie et réponse immunitaire dirigée contre le SARS-CoV-2 (31).

3.13 Période d'incubation

La période d'incubation ou période pré-symptomatique du SARS-CoV-2 est généralement de 5 à 6 jours voire 14 jours. Pendant cette période, les personnes infectées sont tout de même susceptibles de contaminer la population générale (28).

3.14 Signes

3.14.1 Symptômes

L'infection à SARS-CoV-2 se manifeste généralement par :

- La fièvre
- La toux
- Fatigue et/ou myalgie
- Production d'expectorations
- Agueusie
- Anosmie
- Maux de gorge
- Dyspnée
- Céphalées
- Hémoptysie
- Diarrhée (33).

3.14.2 Signes biologiques

- Lymphopénie
- Leucopénie
- Augmentation des polynucléaires neutrophiles
- Temps de prothrombine élevés
- D-dimères élevés (surtout chez les patients en USI)
- Élévation de la CRP
- Élévation des facteurs de l'inflammation IL-6, IL-10, TNF-alpha
- La troponine I hypersensible augmentée (14,33).

3.14.3 Complications

- Anémie
- Détresse respiratoire aigüe
- Lésion cardiaque aigue
- Infection secondaire
- Décès (33).

3.14.4 Imagerie

Dans les premières phases du COVID-19, la radiographie pulmonaire ne se montre pas généralement concluante. Au fur et à mesure que la maladie évolue on peut observer :

- Scanner thoracique anormal

- Opacité de verre dépoli
- Opacités alvéolaires multifocales bilatérales parfois associés à un épanchement pleural (10 % des cas)
- Condensations pseudo-nodulaires, des fois accompagnées d'un signe du halo inversé.
- Présentations unilatérales (20 à 30% des cas) (28,33).

Tandis que le degré d'extension des anomalies parenchymateuses sur le scanner initial, l'épanchement pleural et la distorsion architecturale précoce associée à des bronchectasies de traction sont des signes de gravité (34).

3.15 Diagnostic

3.15.1 Tests moléculaires (RT-PCR)

Les échantillons sont prélevés dans les voies respiratoires supérieures via des écouvillons nasopharyngés/oropharyngés et dans les voies respiratoires inférieures via des expectorations et un lavage bronchoalvéolaire (uniquement pour les patients ventilés mécaniquement).

Conservés à 4 °C si nécessaire, les échantillons sont ensuite envoyés au labo pour subir tout d'abord une extraction de l'ARN suivit de l'amplification du matériel génétique par la transcriptase inverse, impliquant la synthèse de l'ADN à partir de l'ARN du virus (PCR par transcription inverse ou RT-PCR). Ainsi à partir du matériel génétique amplifié on identifie les parties conservées du code génétique du virus. La RT-PCR montre une positivité après 2 à 8 jours en général (35).

La RT-PCR permet de déterminer le statut de portage du virus par une personne au moment du test (16).

3.15.2 Sérologie

Les tests sérologiques se sont montrés significatifs, ils permettent le diagnostic des cas suspect et asymptomatique même lorsque la RT-PCR s'avère négative.

Les tests sérologiques permettent aussi de surveiller l'exposition des populations au virus ainsi que l'évaluation de l'immunité protectrice humorale chez les personnes guéris de la COVID-19 ou les personnes vaccinées.

Ils permettent l'identification des individus pouvant potentiellement être une source d'anticorps neutralisants, l'évaluation de la sensibilité des tests moléculaires, le diagnostic chez les patients suspects d'ARN négatif qui se sont présentés à un stade tardif dans leur maladie sont tout aussi des applications des tests sérologiques.

Les tests sérologiques ont aussi des limites car ils ne peuvent pas identifier les personnes ayant une infection actuelle à cause du temps que peut prendre la séroconversion (1 à 3 semaines) bien que la réponse d'anticorps dépende du temps ainsi que de l'hôte.

Pour le SARS-CoV-2, la séroconversion se fait généralement en sept (7) à onze (11) jours post exposition. Plusieurs immuno-essais sérologiques ont été développés afin de détecter des anticorps anti-SARS-CoV-2 et/ou des protéines virales provenant du SARS-CoV-2 dans le sérum ou le plasma humain. Les anticorps les plus largement utilisés (comme biomarqueurs) dans les immunodosages étant les IgM et IgG (35).

Ainsi, ils permettent de déterminer si une personne a eu un contact avec ledit virus qui conduisit au développement d'une réaction immunitaire (16).

3.15.3 Test de diagnostic rapide (TDR) antigénique

Les tests antigéniques rapides constituent un outil supplémentaire pour réduire les chaînes de transmission virale. Ils viennent en complément des tests RT-PCR qui restent la technique de référence pour la détection de l'infection à la COVID-19. Ces tests antigéniques déterminent si la personne est infectée au moment du test et est prioritairement réservés aux personnes symptomatiques (16).

3.16 Prévention

3.16.1 Vaccins

Avec une meilleure compréhension du génome du SARS-CoV-2, la plupart des stratégies de développement de vaccins ciblent la séquence codante de la protéine S ou antigènes dérivés de la protéine S du SARS-CoV-2. Actuellement, les plateformes de production de vaccins contre le SARS-CoV-2 comprennent :

- *Vaccin vivant atténué* : les LAV stimulent le système immunitaire par induction TLR (récepteurs de type Toll) tel que les TLR3, 7/8 et 9.
- *Vaccin à virus inactivé* : plus stables et plus sûrs que les LAV. Pour une immunogénicité optimale ils peuvent être utilisés avec des adjuvants. Néanmoins il est nécessaire de faire des injections de rappel chez les cas pour le maintien de l'immunité obtenue. Exemple : Verocell
- *Vaccin sous-unitaire* : ils ne contiennent aucun élément du virus vivant ainsi leur administration n'est pas dangereuse. Les vaccins sous-unitaires sont fabriqués à partir de protéines antigéniques recombinantes ou de peptides synthétiques. Ils ont néanmoins une faible immunogénicité.

- *Vaccin à base de vecteur viral* : avec une livraison de gènes à haute spécificité au niveau de la cellule hôte, ils déclenchent sur le long terme une vive réponse immunitaire. Cependant, ce type de vaccin présente un risque de cancer du fait de son processus d'intégration du génome viral dans celui de l'hôte. L'efficacité du vaccin pourrait tout de même être réduite si l'hôte présentait déjà une immunité au Virus.
- *Vaccin à ADN* : un plasmide contenant l'ADN codant pour l'antigène ainsi qu'un adjuvant induisant chacune une réponse immunitaire adaptative sont introduits dans les tissus. Il peut y avoir stimulation de lymphocyte B tout comme de lymphocyte T, ils présentent aussi un risque de cancer du fait de son processus d'intégration du génome viral dans celui de l'hôte.
- *Vaccin à ARN* : une séquence d'ARN codant pour l'antigène est introduite chez l'hôte pour ainsi induire une réponse immunitaire adaptative. Après l'injection chez l'humain en intramusculaire cause la réponse contre les protéines Spike du SARS-CoV-2. Le risque de cancer est diminué car le génome de l'homme n'est pas intégré par l'ARN (36).

3.16.2 Protection personnelle

Afin de réduire les risques d'infection, il est judicieux de suivre certaines mesures de sécurités.

Pour les particuliers:

- Éviter les endroits bondés,
- Maintenir une bonne hygiène personnelle (surtout la désinfection des mains) et alimentaire,
- Porter un masque médical,
- Maintenir une distance interpersonnelle d'environ 1m50,
- Éviter les contacts fréquents et sans protection avec les animaux.

Pour les professionnels de santé, le respect des mesures de protection et l'utilisation des équipements de protection individuelles (EPI) s'imposent tels que :

- La blouse ;
- Les gants ;

- Les protections oculaires ;
- Les masques faciaux ;
- Les respirateurs N95 lors de l'exécution de procédures à forte exposition.

Pour les gouvernements :

- La sensibilisation ;
- La mise à disposition des populations des moyens de protection ;
- La détection précoce ;
- L'isolement ou la protection précoce ;
- Le traitement précoce (36).

3.17 Traitement

3.17.1 Chloroquine et hydroxychloroquine

La chloroquine est un médicament antipaludéen qui s'est avéré avoir une activité antivirale à large spectre et chez lequel a été observé un effet immunomodulateur. Elle prévient la glycosylation des récepteurs du SARS-CoV-2 dans l'organisme en augmentant le pH endosomal nécessaire à la fusion entre le virus et la cellule hôte ce qui permet de bloquer l'infection virale.

L'hydroxychloroquine, un analogue de la chloroquine présente les mêmes effets avec un meilleur profil de sécurité.

La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont aussi montré une capacité à supprimer la réponse immunitaire massive du COVID-19 (tempête de cytokines) induite par les interleukines IL-1, l'IL-6 et l'IL-10 (28).

3.17.2 Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes tels que la dexaméthasone et la méthylprednisolone, sont prescrits chez les patients COVID-19 en fonction de la physiopathologie. En effet, lorsqu'il y a une réponse inflammatoire sévère pouvant conduire à des défaillances organiques, un traitement stéroïdien est nécessaire malgré le fait que ces médicaments avaient été fortement déconseillés au début de la pandémie par manque de données fiables.

Ils peuvent être utilisés pendant une courte période, c'est-à-dire 3 à 5 jours chez les patients qui présentent une détérioration progressive de la saturation en oxygène. De plus, ces

corticostéroïdes peuvent avoir un effet positif sur l'équilibre hémodynamique par exemple dans un choc septique.

Plusieurs études ont montré que le taux de mortalité était plus élevé chez les patients COVID-19 ayant un traitement standard que chez ceux qui ont reçu les corticostéroïdes associé au traitement standard (28,37).

3.17.3 Antibiotiques

Bien qu'il ne soit pas toujours recommandé dans la pneumonie virale, un régime antibiotique optimal et efficace aide à prévenir ou à gérer les infections bactériennes secondaires et la septicémie. Les macrolides tels que l'azithromycine sont assez efficaces pour prévenir les infections pulmonaires chez les patients atteints de pneumonies virales, en plus d'avoir un effet anti-inflammatoire significatif sur les voies respiratoires (28).

3.17.4 Médicaments antiviraux

Jusqu'à présent, les médicaments antiviraux suivants ont été utilisés pour les patients atteints de COVID-19 :

Remdésivir (CIPREMI/COVIFOR)

Darunavir (FURTHAS)

Lopinavir/ritonavir (KALETRA)

Oseltamivir (TAMIFLU)

Favipiravir (FABIFLU)

Par exemple, le remdesivir, un analogue nucléotidique inhibant l'ARN polymérase du virus dépendante de l'ARN des coronavirus, a pu montrer des résultats encourageants.

Le remdesivir a permis de réduire le temps de récupération mais pas la mortalité ni le besoin de ventilation (28,37).

3.17.5 Anti-interleukine-6

Les anti-interleukine-6 sont utilisés pour l'inhibition de la voie inflammatoire lorsque que les marqueurs de l'inflammation (IL-6, D-dimères, ferritine...) sont élevés montrant la COVID-19 sévère.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé, dirigé contre le récepteur de l'IL-6. Le traitement par le tocilizumab réduirait le risque de ventilation mécanique invasive ou de décès chez les patients atteints de pneumonie grave à la COVID-19.

Certaines études ont montré un taux de mortalité plus faible chez les patients sous tocilizumab par rapport au placebo ou au traitement standard tandis que d'autres études n'ont rien montré de concluants. Néanmoins, le National Institute of Health (NIH) recommande

d'associer le tocilizumab et la dexaméthasone chez les patients ayant des niveaux élevés de marqueurs inflammatoires ainsi que des signes de progression clinique et nécessitant une assistance en oxygène à haut débit ou une ventilation non invasive (37).

3.17.6 Plasma de convalescents

L'utilisation du plasma de patients qui se sont rétablis de la COVID-19 est proposée pour fournir une immunisation passive à base d'anticorps, surtout chez les patients ayant une production d'anticorps déficiente. Des études observationnelles ont montré que l'administration de plasma de convalescents à des patients pendant les stades précoces de la COVID-19 était liée à un taux de mortalité plus faible.

Pour garantir une efficacité élevée via un titre d'anticorps élevé, le plasma convalescent doit être prélevé dans les 2 semaines suivant la guérison du patient du COVID-19 (28,37).

3.17.7 Anticorps monoclonaux

Afin de pouvoir neutraliser la protéine Spike du SAR-CoV-2 permettant ainsi d'empêcher la liaison du virus aux cellules de l'hôte, il a été développé des anticorps monoclonaux tels que le casirivimab, l'imdevimab et le bamlanivimab (anticorps monoclonaux d'immunoglobuline humaine recombinante G1) approuvés par la FDA. Ces derniers montrent une réduction de la charge virale et sont utilisés pour le traitement des patients atteints de COVID-19 de gravité légère à modéré ainsi que ceux ayant un haut risque de COVID-19 sévère. Chez les patients ayant déjà une COVID-19 sévère les avantages sont plus limités (37).

3.17.8 Anticoagulants et antithrombotiques

La COVID-19 est caractérisée par un état prothrombotique, la coagulation sanguine est activée massivement. Chez les patients COVID-19 il y a formation de pièges extracellulaires de neutrophiles, augmentation du taux des D-dimères, génération d'anticorps antiphospholipides et tous ces facteurs peuvent causer une thromboembolie veineuse.

L'équilibre entre la thrombose et le risque hémorragique doit être surveillé car dans 5% des cas, les patients sous thromboprophylaxie subissent une hémorragie majeure.

Malgré l'activation plaquettaire chez les patients COVID-19, l'aspirine à faible dose n'est pas recommandée pour la thromboprophylaxie en raison du risque hémorragique élevé, à moins que des agents antiplaquettaires ne soient nécessaires pour d'autres indications. Elle n'est pas systématiquement prescrite sauf en cas de haut risque de thromboembolie veineuse (37).

Une anticoagulation prophylactique via une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) doit être administrée pour l'anticoagulation chez les patients modérés (une fois par jour) à sévères (deux fois par jour) compte tenu du risque élevé de thromboembolie (28).

3.17.9 Oxygénothérapie

Étant donné que les principales caractéristiques cliniques de l'infection par le SARS-CoV-2 sont l'hypoxémie et la dyspnée, l'oxygénothérapie est la pierre angulaire de la prise en charge des cas graves de COVID-19 (37).

4 METHODOLOGIE

4.1 Cadre de l'étude

Le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM), situé dans la rue Charles Mérieux, à Bolibana à côté de l'ex base aérienne de Bamako/Mali a constitué notre cadre d'étude. C'est un établissement à but non lucratif qui fut créé grâce à l'Accord-cadre N°0956/1899 signé le 18 février 2004 entre le Ministère de la Santé du Mali et la Fondation Mérieux (elle-même créée le 18 décembre 2003). Administré conjointement par ces deux structures, le CICM fut officiellement inauguré le 17 janvier 2005 et les activités au sein de l'établissement démarrèrent le 2 Mai 2005.

Le CICM est constitué de 4 entités.

- 1) Une administration générale
- 2) Un laboratoire d'analyses médicales accrédité à la norme MN ISO 15189, appelé « Laboratoire Rodolphe Mérieux ». Il est constitué des entités suivantes:
 - Le laboratoire 1: où sont réalisés quotidiennement des examens de biologie clinique en Hématologie, Biochimie générale, Marqueurs biochimiques, Biochimie hormonale, Virologie, Immuno-sérologie, Exploration de la fertilité.
 - Le laboratoire 2: qui se charge des examens en parasitologie, bactériologie et mycologie.

Les examens liés à l'exploration de la fertilité se déroulent conjointement dans les deux laboratoires

- Le laboratoire P3: de haute sécurité, servant pour les analyses concernant les pathogènes de classe 3 tels que la Tuberculose (détection, antibiogramme du BK) ainsi que le diagnostic pour certains virus de fièvres hémorragiques.
- 3) Un centre de recherche qui mène des activités de recherche essentiellement dans le domaine des maladies infectieuses.
 - 4) Un centre de formation qui offre deux types de formation : une diplômante qu'est le Master de Biologie Médicale co-organisé avec la faculté de Pharmacie de l'USTTB et d'autres formations qualifiantes.

L'organigramme du CICM se trouve en annexe de ce document (Cf Annexe).

Ce qui lui permet de recevoir chaque année dans le cadre de stages, de travaux de thèse ou de mémoire des facultés de pharmacie et de médecine ainsi que ceux d'autres établissements d'enseignement des sciences de la santé.

Dans le cadre du diagnostic du COVID-19, le CICM est l'un des 4 centres agréés par l'État Malien, il dispose d'une plateforme de biologie moléculaire qui lui permet de tester chaque jour des échantillons en provenance de plusieurs Centres de Santé de Références et Hôpitaux du District de Bamako et des localités environnantes (38).

Il dispose également d'un laboratoire mobile de diagnostic des virus émergents déployable dans les zones reculées du pays.

4.2 Type et Période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale prospective qui s'est déroulée d'Avril à Septembre 2020 et de Décembre 2021 à Janvier 2022.

4.3 Population d'étude

La population d'étude était constituée de tous les patients qui ont réalisé des bilans sanguins au CICM Mali durant la période d'étude.

4.3.1 Taille de l'échantillon

La séroprévalence de la COVID-19 à Sotuba en commune 1 de Bamako était de 73,4% (39). Sur la base de cette hypothèse, la taille de l'échantillon est de 300, avec une précision de 5 %, un intervalle de confiance de 95 %. En tenant compte de 15% de perte, 345 personnes devaient être incluses.

La taille minimale de l'échantillon a été calculée selon la formule de Schwartz :

$$N = Z^2 pq / i^2$$

Z : valeur Z value pour les limites de confiance de 95%

p : prévalence= 73.4%

q=1-p

i : précision= 5%

4.3.2 Technique d'échantillonnage

Une méthode d'échantillonnage aléatoire a été utilisée. Nous avons sélectionné 15 échantillons par jour d'Avril à Septembre 2020 (pendant la vague 1) puis de Décembre 2021 à Janvier 2022 (pendant la vague 4)

4.4 Critères d'inclusion

- ✓ Être un échantillon prélevé au CICM Mali pour une analyse biomédicale durant notre période d'étude;
- ✓ Être un échantillon sanguin disponible au CICM;
- ✓ Être un échantillon ayant été testé pour au moins l'un de nos paramètres biologiques (CRP, D-dimères, NFS)

4.5 Critères de non inclusion

- ✓ Être un échantillon provenant d'un patient ayant été reçu au CICM en dehors de la période d'étude.
- ✓ Être un échantillon non disponible au CICM

4.6 Méthodes

4.6.1 Matériel et réactifs

- Tubes de prélèvement
- Aiguilles de prélèvement
- Gants
- Garrots
- Boîte pour aiguilles usagers
- Centrifugeuse
- Micropipette de 100 ul
- Embouts pour micropipette
- Vortex
- Cryotubes

- Cartouches des Kits VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG) et VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM)
- Cônes des Kits VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG) et VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM)
- L'automate (VIDAS®)
- Poubelles

4.6.2 Prélèvement sanguin et Conservation des échantillons

L'échantillonnage a été fait de façon aléatoire entre Avril 2020 et Janvier 2022.

Les sérums ou plasma des patients reçus pour des tests sanguins ont été récupérés afin de servir à notre étude. Les échantillons ont été prélevés dans les différents tubes de prélèvements (Tube Sec, Tube EDTA ou Tube Hépariné) en fonction des analyses qui leur ont été prescrits. Puis ils ont été directement acheminés au laboratoire afin d'être centrifugés et testés.

Les échantillons ont été aliquotés dans des cryotubes et conservés à -20°C dans la sérothèque du CICM pendant plusieurs mois (pour la vague 1) ou une semaine (pour la vague 2) avant d'être récupérés et testés dans le cadre de notre étude pour détecter les anticorps (IgM et IgG) anti SARS-CoV-2.

4.6.3 Technique de dosage des anticorps

- ✓ Description de l'automate : Nous avons utilisé un l'automate VIDAS® (Biomérieux, Lyon, France). Le VIDAS® est un automate d'immunoanalyses multiparamétrique de laboratoire s'appuyant sur la technologie éprouvée ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) et ayant un grand choix de paramètres. Il permet d'effectuer des tests pour un large éventail de paramètres immunochimiques et aussi pour les maladies infectieuses (42). Les tests VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG) et VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM) sont des dosages qualitatifs automatisés destinés à être utilisés sur la gamme d'instruments VIDAS®, pour la détection des immunoglobulines G (IgG) ou des immunoglobulines M (IgM) spécifiques du SARS-CoV-2 dans le sérum ou le plasma humain en utilisant la technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay). Ce dosage est destiné à aider à déterminer si des individus ont pu être exposés et infectés par ce virus et s'ils ont développé une réponse immunitaire des IgG anti-SARS-CoV-2 spécifiques et/ou une réponse immunitaire des IgM anti-SARS-CoV-2.

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI



Figure 9: Photo de l'automate VIDAS® (Photo prise au LRM le 01/04/2022)



Figure 10: Photo des cartouches du Kit des tests VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG) et VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM) (Photo prise au LRM le 01/04/2022)

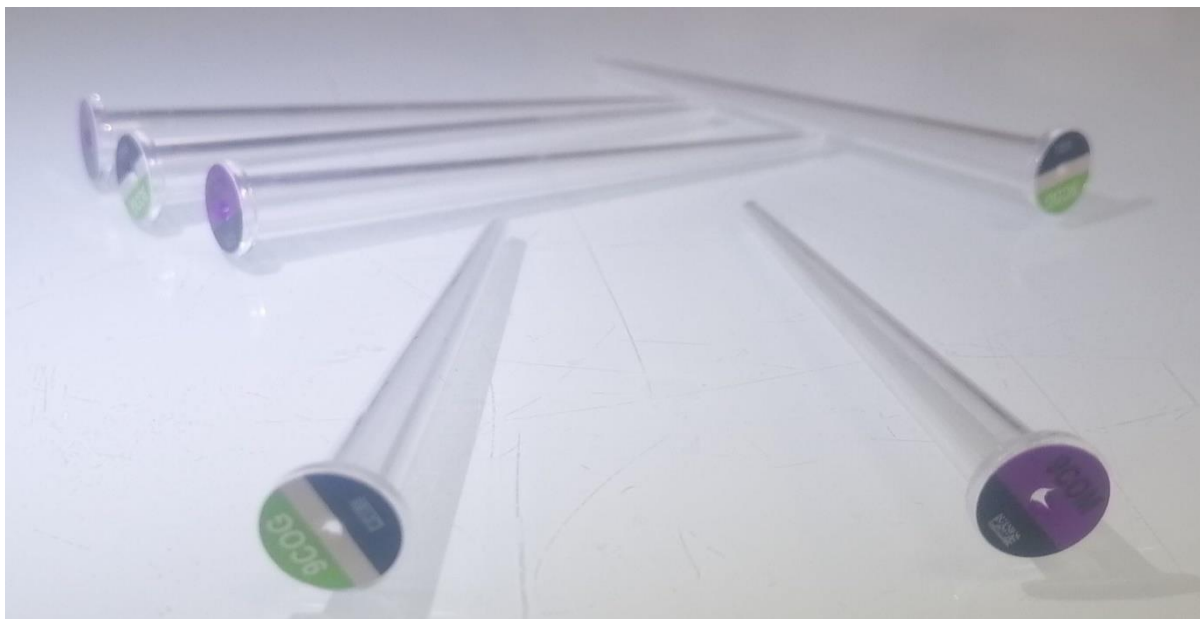


Figure 11: Photo des cônes du Kit des tests VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG) et VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM) (Photo prise au LRM le 01/04/2022)

✓ Procédure :

Mode Opérateur du test sérologique de détection des IgM anti SARS-CoV-2 dans le plasma ou le sérum humain au Laboratoire Rodolphe Mérieux: (Cf Annexe N°2)

Mode Opérateur du test sérologique de détection des IgG anti SARS-CoV-2 dans le plasma ou le sérum humain au Laboratoire Rodolphe Mérieux: (Cf Annexe N°3)

✓ Principe du VIDAS : Le principe du dosage associe la méthode immuno-enzymatique par sandwich en deux étapes à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le principe de l'ELFA est le même que celui de l'ELISA qui utilise la méthode dite sandwich des immunoessais à la différence qu'à la place d'une réaction de substrat enzymatique formant un produit coloré, un produit fluorescent final est formé par réaction de l'enzyme avec le substrat qui est alors détecté ce qui permet à ELFA d'être 100 fois plus sensible que l'ELISA sandwich classique (40). Elle commence par un anticorps de capture appliqué sur les puits de la plaque. On parle de « sandwich » car les antigènes sont pris en sandwich entre deux couches d'anticorps (anticorps de capture et de détection). Après avoir ajouté l'anticorps de capture aux plaques, les plaques sont ensuite recouvertes et incubées pendant une nuit à 4°C. Une fois l'étape de revêtement terminée, les plaques sont lavées avec du PBS, puis tamponnées/bloquées avec du BSA. Les lavages tampons sont effectués pendant au moins 1 à 2 heures à température ambiante. Enfin, la plaque est à nouveau lavée avec du PBS avant l'ajout de l'antigène. L'antigène d'intérêt est ensuite ajouté aux plaques pour se lier à l'anticorps de capture et incubé

pendant 90 min à 37 degrés C. La plaque est relavée, et l'anticorps de détection primaire est ensuite ajouté à la plaque et incubé pendant 1 à 2 heures supplémentaires. à température ambiante, suivi d'un lavage tampon. Ensuite, l'anticorps conjugué à l'enzyme secondaire est ajouté et incubé pendant 1 à 2 heures supplémentaires. La plaque est relavée et le substrat est ajouté pour produire un changement de couleur (41).

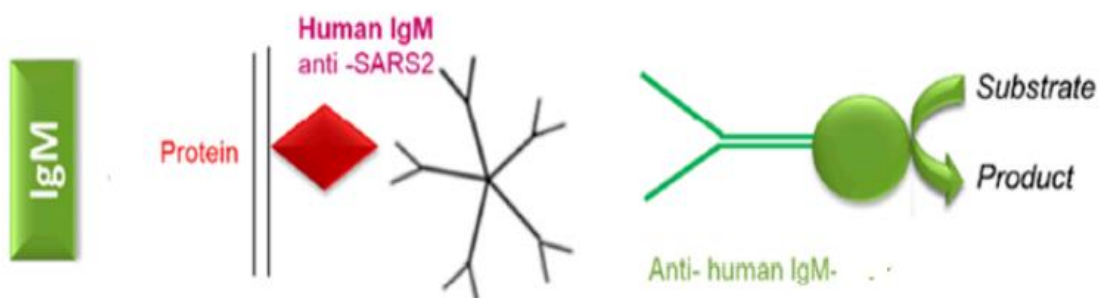
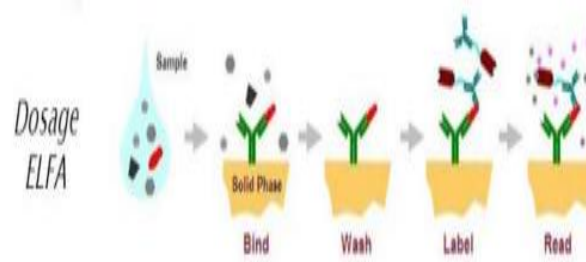
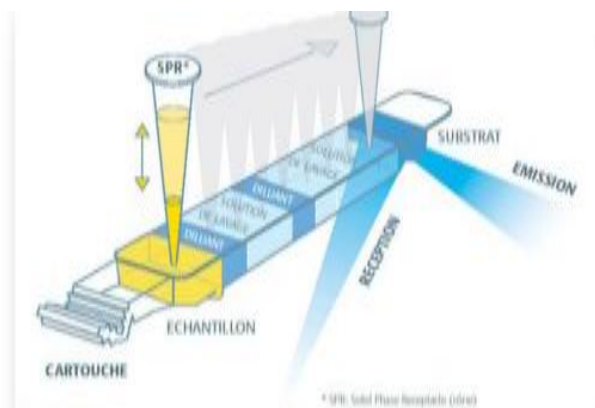
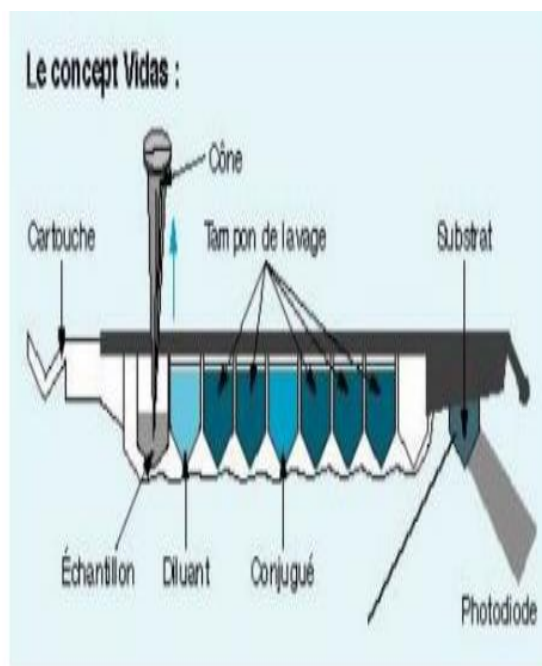


Figure 12: Schéma réactionnel de la méthode ELFA (41).

4.7 Démarche Diagnostique :

Afin de connaître comment fluctue le taux de nos différents paramètres biologiques étudiés en fonction du statut sérologique, nous avons réparti notre population en 4 différentes catégories

IgM-/IgG- : Ceux qui n'ont pas d'anticorps;

IgM-/IgG+ : Ceux qui ont des anticorps de type IgG;

IgM+/IgG- : Ceux qui ont des anticorps de type IgM;

IgM+/IgG+ : Ceux qui ont les deux types d'anticorps IgM et IgG.

4.7 Les variables étudiées

- Facteurs sociodémographiques : âge, sexe, lieu de résidence
- Statuts sérologiques : séropositivité SARS-CoV-2, séronégativité SARS-CoV-2,
- Taux des paramètres biochimiques : CRP, D-dimères.
- Taux des paramètres hématologiques : Globules blancs, Hémoglobine, Plaquettes.

4.8 Saisie et analyse des données

Les données ont été recueillies à partir du logiciel SYSLAM, exportées sur Microsoft Excel et analysées avec le logiciel R version 3.6.3.

Le test de Chi 2 a été utilisé pour les comparaisons de proportion, et le test .Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$. Nous avons utilisé un modèle de régression logistique pour étudier les facteurs associé à l'anémie. La library aod a permis de calculer les odd ratios et leurs intervalles de confiance. La commande beeswarm de la library beeswarm a permis de représenter graphiquement les taux de CRP, de D-Dimères, de globules blancs, d'hémoglobine et de plaquettes en fonction de la sérologie. La commande Median.test de la library agricolae a été utilisé pour la comparaison des médianes.

4.9 Considérations éthiques

Le protocole d'étude n'a pas été soumis à un comité d'éthique.

Les échantillons ont été collectés à partir de la sérothèque du CICM et utilisés sous l'autorisation des responsables du laboratoire Rodolphe Mérieux et de la direction générale du CICM.

L'anonymat et la confidentialité des patients inclus dans notre étude ont été respectés conformément aux règles d'éthique et à la législation qui régissent la recherche en biomédicale au Mali.

5 RESULTATS

Nous avons collecté au total 1616 échantillons de sang, dont 1271 étaient de la vague 1 et 345 de la vague 4.

5.1 Caractéristiques de la population étudiée

Tableau I: Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée.

Désignation	Vague 1	Vague 4
Sex-Ratio H/F	0,90	0,83
Âge moyen (années)	44 ±19,35	43 ±19,05
Localisation		
Commune 1	90	18
Commune 2	46	12
Commune 3	186	25
Commune 4	222	56
Commune 5	320	128
Commune 6	252	71
Kati	34	17

Il y avait à la vague 1, 667 femmes et 604 hommes avec un sex-ratio de 0,90 et à la vague 4, 188 femmes et 157 hommes avec un sex-ratio de 0,83.

Pendant la vague 1, l'âge de notre échantillon variait de 1 et 111 ans avec une prédominance de la tranche d'âge de 31 à 40 ans et 41 à 50 ans. L'âge moyen était de 44 ans avec un écart type de 19,35 ans.

Pendant la vague 4 l'âge de notre échantillon variait de 1 et 91 ans avec une prédominance des tranches d'âge de 31 à 40 ans et de 51 à 60 ans dans la vague 4. L'âge moyen était de 43 ans avec un écart type de 19,05 ans

Notre échantillon était réparti entre les 6 communes du district de Bamako et la ville de Kati voisine. La commune 5 était la plus représentée pendant chacune des deux vagues.

5.2 Séroprévalence en anticorps anti-SARS-CoV-2 dans la population

Tableau II: Séroprévalence globale en anticorps (IgM et/ou IgG) anti-SARS-CoV-2 en fonction de la vague.

Sérologie SARS-CoV-2	Vague 1	Vague 4
Séronégatifs	1034	69
Séropositifs	237 (18,64%)	276 (80%)
Total	1271	345

p < 0,0001

La séroprévalence globale en anticorps anti SARS-CoV-2 était significativement plus élevée pendant la 4ème vague (80%) que pendant la 1^{ère} vague (18,64%).

Tableau III: Distribution des patients séropositifs aux anticorps anti-SARS-CoV-2 selon les vagues.

Statut sérologique	Vague 1 (n=237)	Vague 4 (n=276)
IgM+/IgG+	98 (41,35%)	38 (13,76%)
IgM-/IgG+	113 (47,67%)	235 (85,14%)
IgM+/IgG-	26 (10,97%)	3 (1,08%)

Parmi les séropositifs, les patients IgM-/IgG+ étaient les plus nombreux et ceux IgM+/IgG- de la maladie étaient les moins nombreux quelle que soit la vague.

Tableau IV : Séroprévalence en anticorps anti-SARS-CoV-2 en fonction du sexe et par vague.

Sexe	Vague 1			Vague 4		
	N	Séropositifs		N	Séropositifs	
		n	%		n	%
Masculin	604	124	20,52	157	126	80,25
Féminin	667	113	16,94	188	150	79,78

$p = 0,3965$

N : effectif total **n** : nombre de séropositifs **%**: pourcentage des séropositifs

Pendant la première vague, 124 sur un total de 604 personnes de sexe masculin (soit 20,52%) et 113 sur un total de 667 de personnes de sexe féminin (soit 16,94%) avaient une sérologie positive. Pendant la quatrième vague, 126 sur un total de 157 personnes de sexe masculin (soit 80,25%) et 150 sur un total de 188 de personnes de sexe féminin (soit 79,78%) avaient une sérologie positive.

Quelle que soit la vague, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les hommes et les femmes quant à la séroprévalence SARS-CoV-2 ($p > 0,05$).

Tableau V : Séroprévalence en anticorps anti-SARS-CoV-2 en fonction de la tranche d'âge et de la vague.

Classes d'âge (années)	Vague 1			Vague 4		
	N	Séropositifs		N	Séropositifs	
		n	%		n	%
≤10	90	8	8,88	25	11	44
11-20	50	5	10	20	16	80
21-40	436	81	18,57	113	82	72,56
41-60	426	82	19,24	124	109	87,90
≥ 60	269	61	22,67	63	56	88,88

$p=0,02109$

N : effectif total n : nombre de séropositifs %: pourcentage des séropositifs

Quelle que soit la vague, la séropositivité était plus élevée dans la tranche d'âge des plus de 61 ans (23,65% pendant la vague 1 et 89,58% pendant la vague 4). Les séropositivités les plus basses étaient observées dans la tranche d'âge des plus des moins de 10 ans quelque soient les vagues.

Tableau VI: Séroprévalence en anticorps anti-SARS-CoV-2 en fonction de la commune

Localités	Vague 1			Vague 4		
	N	Séropositifs		N	Séropositifs	
		n	%		n	%
Commune 1	90	20	22,22	18	14	77,77
Commune 2	46	13	28,26	12	9	75
Commune 3	186	39	20,96	25	20	80
Commune 4	222	32	14,41	56	47	83,92
Commune 5	320	63	28,37	128	107	83,59
Commune 6	252	50	19,84	71	51	71,83
Kati	34	5	14,70	17	14	82,35

d'habitation et par vague.

$$p = 0,0707$$

N : effectif total n : nombre de séropositifs %: pourcentage des séropositifs

A la 1^{ère} vague, la commune 2 et la Commune 5 présentaient des séropositivités différentes des autres communes mais à la vague 4 toutes les communes présentaient des séropositivités comparables.

Il n'y a pas de différence de séropositivité statistiquement significative entre les communes.

Tableau VII: Séroprévalence en anticorps IgM anti-SARS-CoV-2 par vague.

	Vague 1	Vague 4
IgM-	1147	304
IgM+	124 (9,75%)	41 (11,88%)
Total	1271	345

p = 0,2903

La séroprévalence en IgM était statistiquement comparable entre la vague 1 et la vague 4, respectivement 9,75% et 11,88%.

Tableau VIII: Séroprévalence en anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 par vague.

	Vague 1	Vague 4
IgG-	1060	72
IgG+	211 (16,60%)	273 (79,13%)
Total	1271	345

p < 0,0001

La séroprévalence en IgG anti-SARS-CoV-2 était plus élevée pendant la vague 4 que la vague 1 respectivement 79,13% et 16,60%. La différence est hautement significative *p < 0,0001*.

Tableau IX: Séroprévalence en anticorps anti-SARS-CoV-2 IgM en fonction de la tranche d'âge et par vague

Classes d'âge (années)	Vague 1			Vague 4		
	N	Séropositifs		N	Séropositifs	
		n	%		n	%
≤10	90	2	2,22	25	0	0
11-20	50	4	8	20	1	5
21-40	436	26	5,96	113	7	6,19
41-60	426	51	11,97	124	20	16,12
≥60	269	41	15,24	63	13	20,63

N : effectif total n : nombre de séropositifs %: pourcentage des séropositifs

Les porteurs d'IgM étaient plus fréquents dans la tranche d'âge des plus de 60 ans et moins fréquents dans la tranche d'âge des moins 10 ans quelques soient les vagues.

Tableau X: Séroprévalence en anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 en fonction de la tranche d'âge et par vague

Classes d'âge (années)	Vague 1			Vague 4		
	N	Séropositifs		N	Séropositifs	
		n	%		n	%
<10	90	6	6,66	25	11	44
11-20	50	4	8	20	17	85
21-40	436	75	17,2	113	81	71,68
41-60	426	74	17,37	124	93	75
>60	269	52	19,33	63	56	88,88

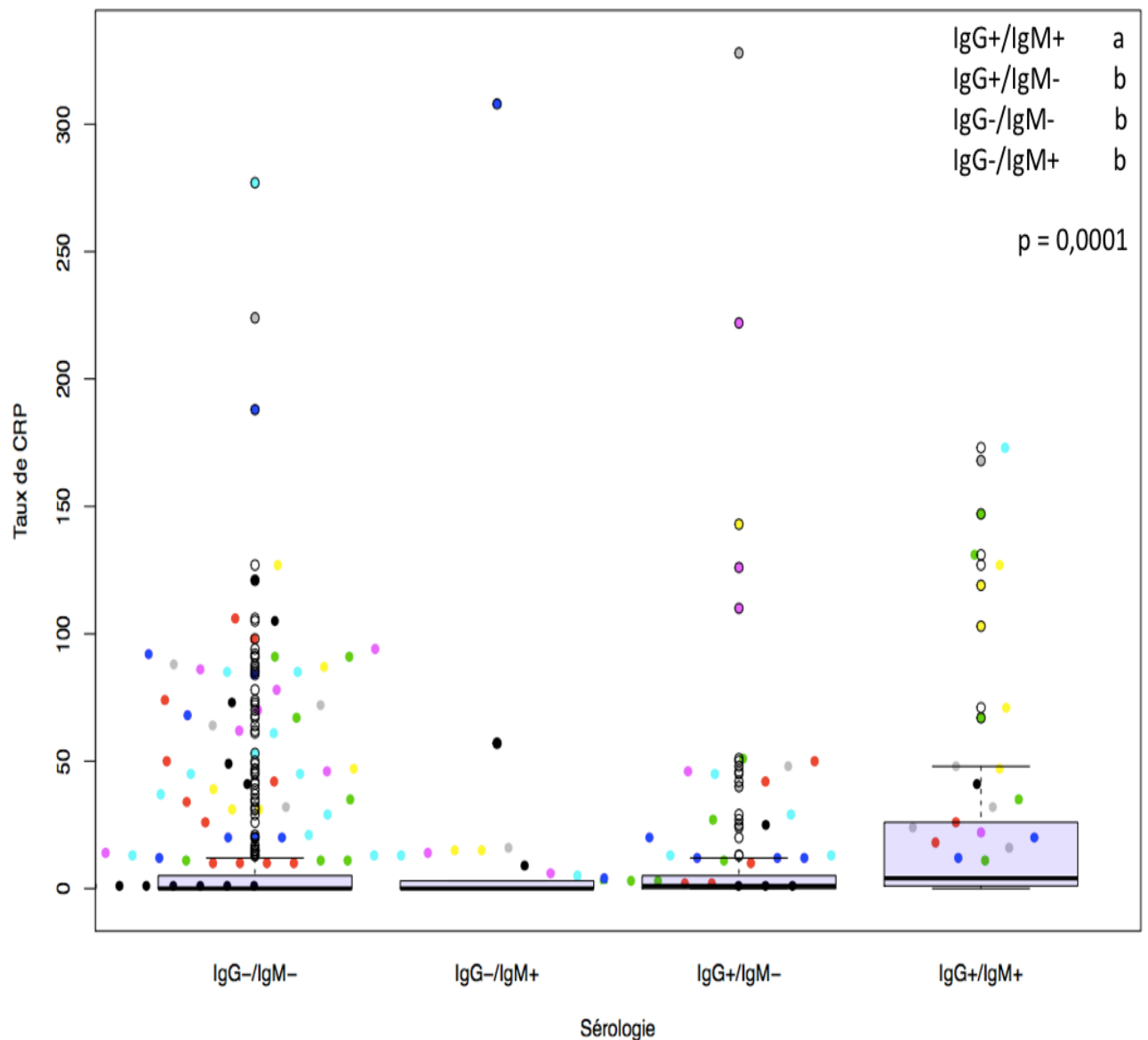
N : effectif total n : nombre de séropositifs %: pourcentage des séropositifs

Les porteurs d'IgG étaient plus fréquents dans la tranche d'âge des plus de 60 ans et moins fréquents dans la tranche d'âge des moins 10 ans quelques soient les vagues.

5.3 Séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 et paramètres biologiques

Le taux médian de CRP était significativement plus élevé chez les IgG+/IgM+ que chez les 3 autres statuts sérologiques, $p < 0,001$.

Cependant, le taux moyen de CRP était globalement supérieur à la normale quel que soit le statut sérologique chez ces patients.



* Les sérologies avec les mêmes lettres ne sont pas significativement différents.

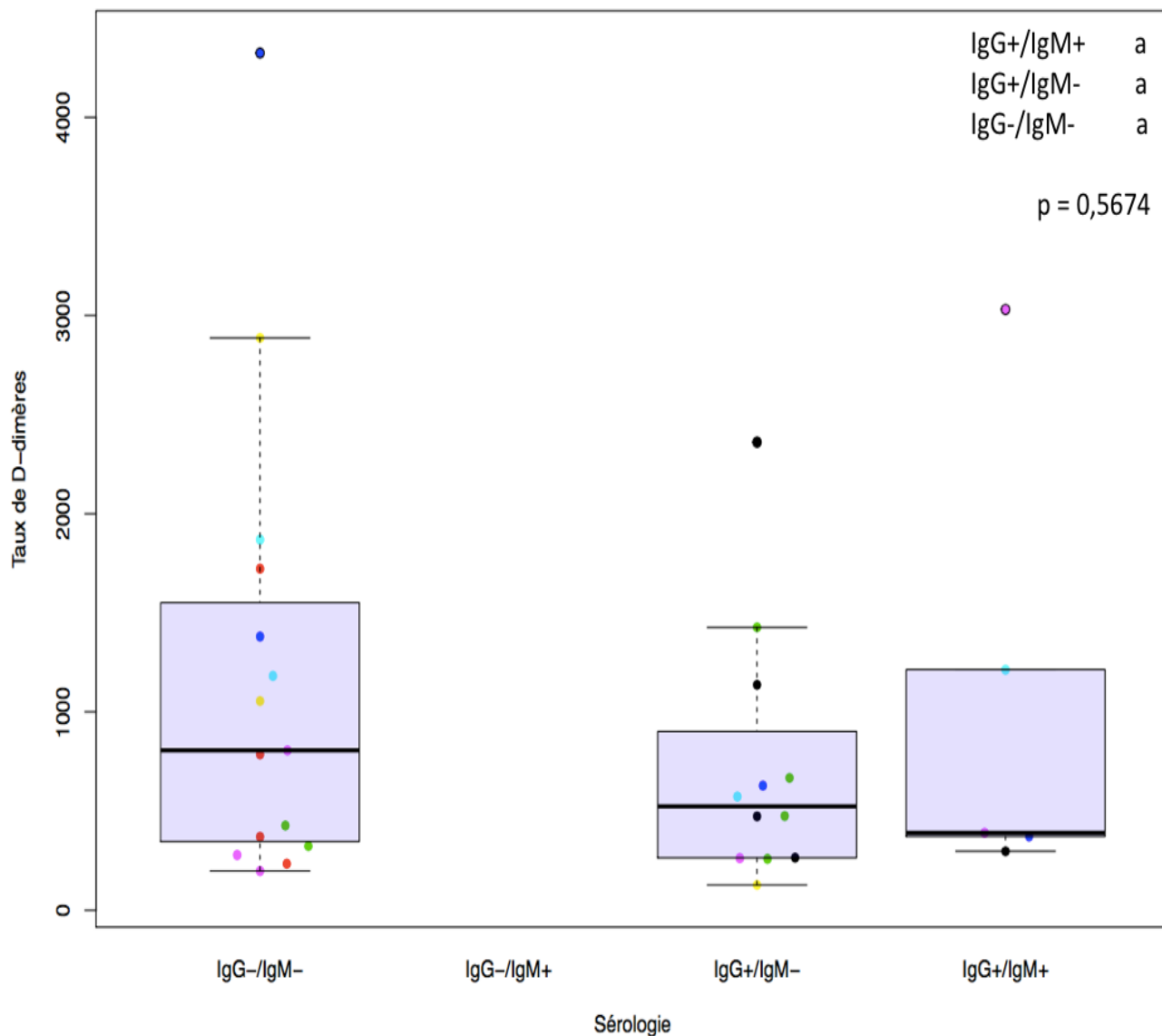
Figure 13: Comparaison des taux médians de CRP entre les 4 différentes catégories de statut sérologique.

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les statuts sérologiques quant au taux de D-dimères, $p = 0,5674$

La classe IgM+/IgG- n'a pas été testée dans cette étude.

Le taux moyen de D-dimères dans chacune des 3 catégories est supérieur à la norme.



* Les sérologies avec les mêmes lettres ne sont pas significativement différents.

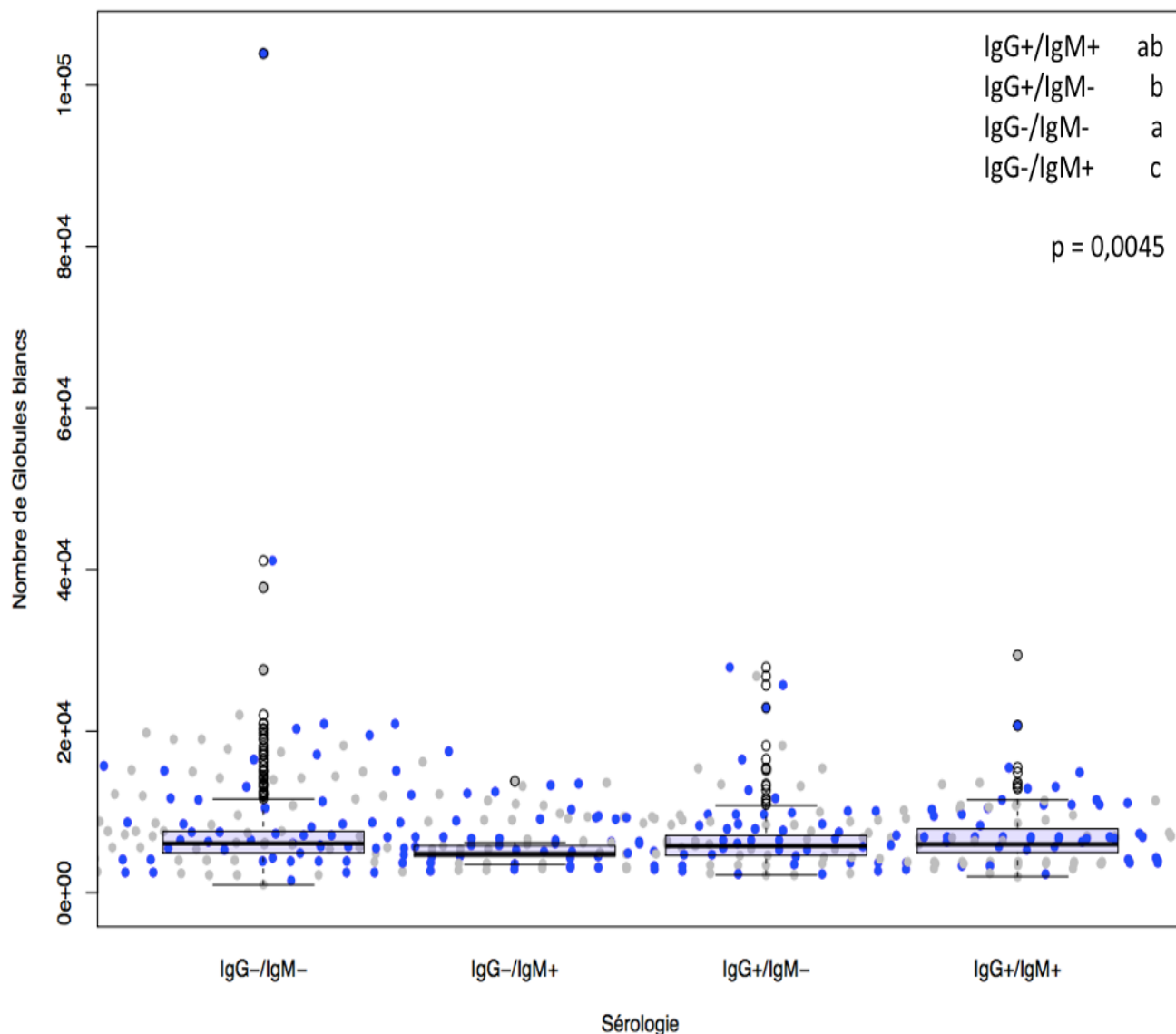
Figure 14: Comparaison des taux médians de D-dimères entre les 4 différentes catégories de statut sérologique.

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

Il y a une différence statistiquement significative entre les différents statuts sérologiques quant au taux de globules blancs, $p = 0,0045$.

Le taux de leucocyte était plus élevé chez les participants à l'étude ayant la sérologie IgG-/IgM-

Le taux médian de globules blancs dans chacune des 4 catégories était dans la norme.



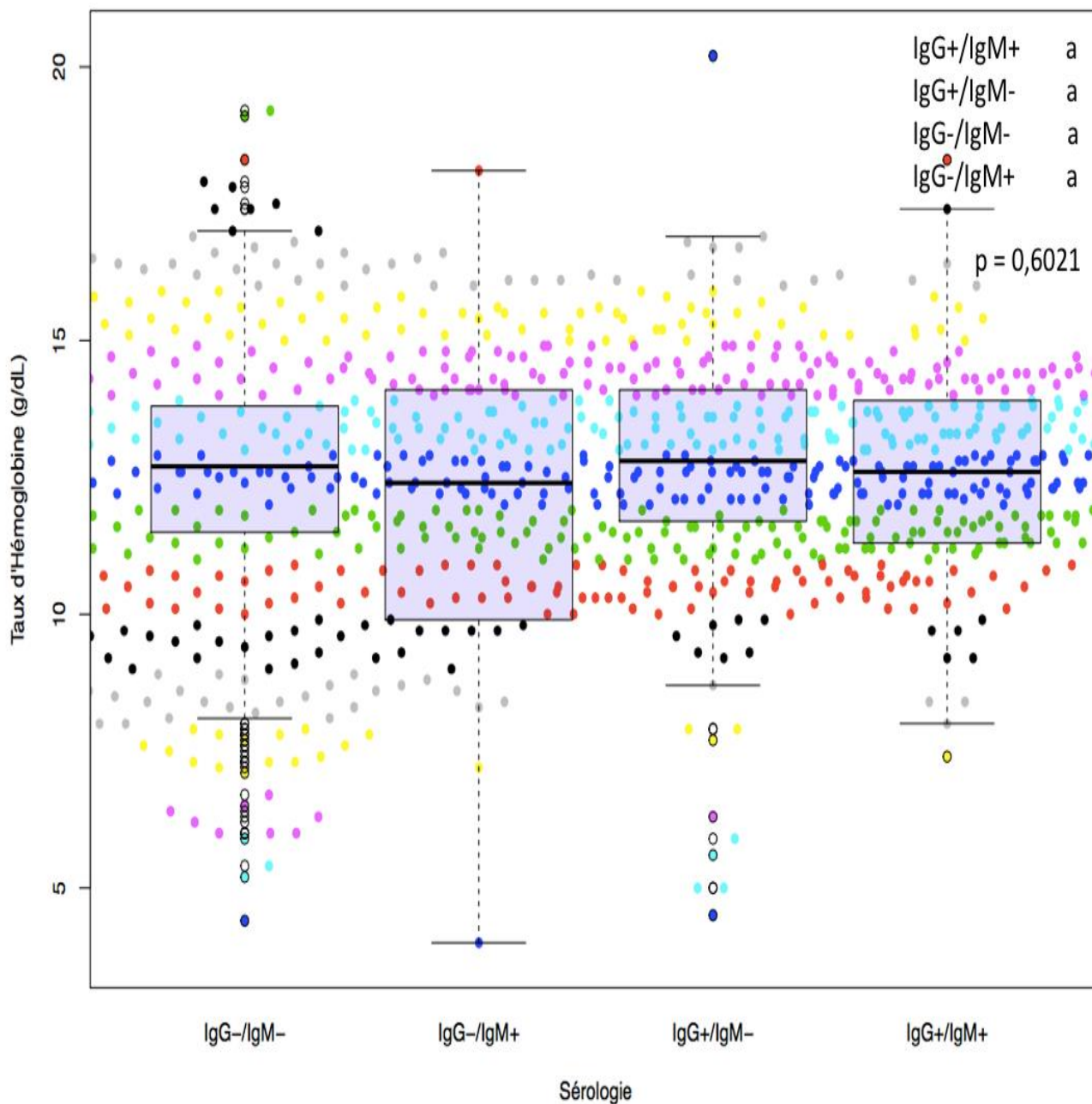
* Les sérologies avec les mêmes lettres ne sont pas significativement différents.

Figure 15: Comparaison des taux de Globules blancs entre les 4 différentes catégories de statut sérologique.

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les statuts sérologiques quant au taux d'hémoglobine, $p = 0,6021$.

Le taux moyen d'hémoglobine dans chacune des 4 catégories est inférieur à la norme.

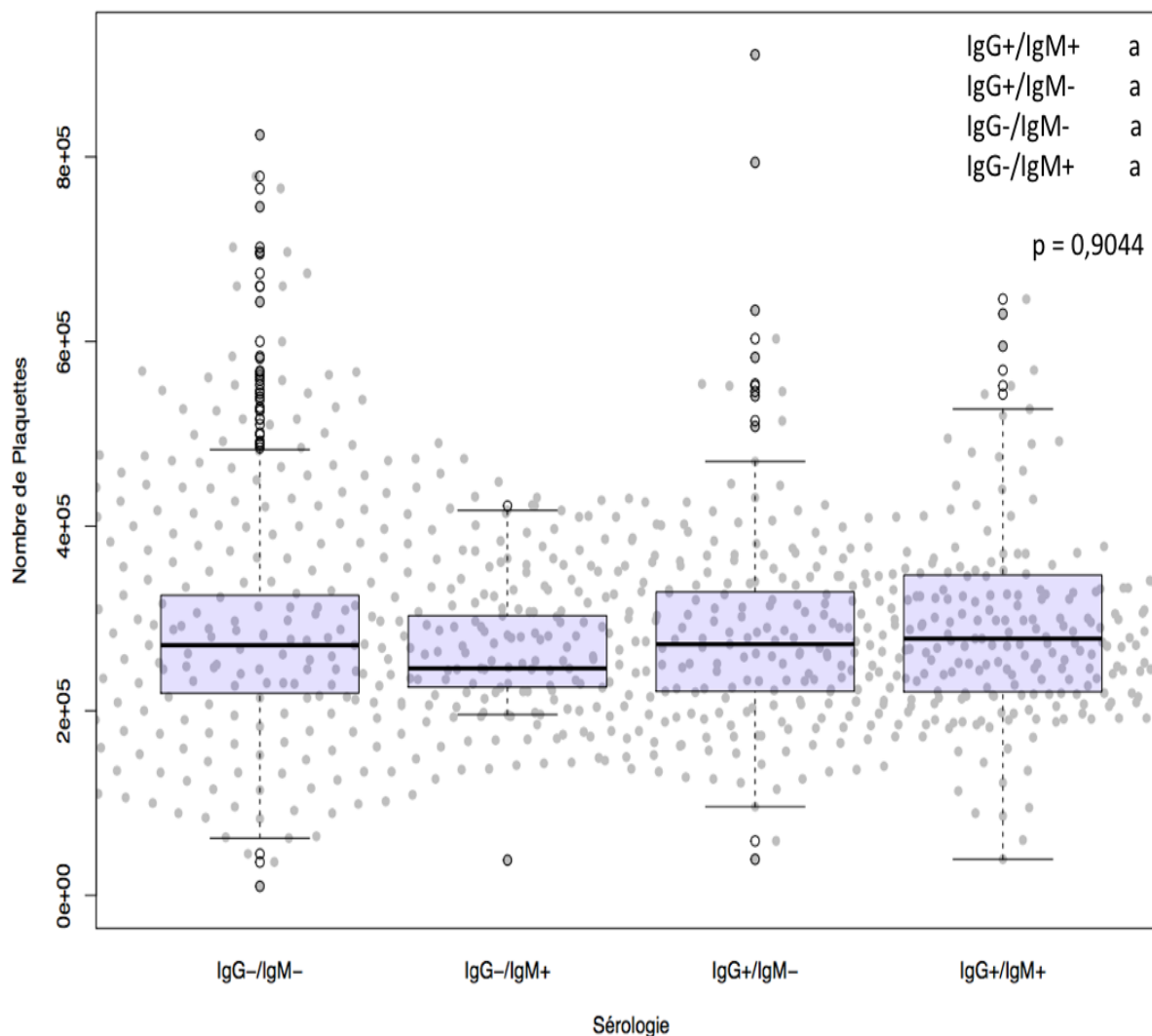


* Les sérologies avec les mêmes lettres ne sont pas significativement différents.

Figure 16: Comparaison des taux d'hémoglobine entre les 4 différentes catégories de statut sérologique.

Bien que le taux médian de plaquettes semblait plus bas chez les personnes avec la sérologie IgG-/IgM+, nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre les statuts sérologiques ($p = 0,9044$).

Aussi, la figure 16 montre que le taux moyen de plaquettes dans chacune des 4 catégories était dans la fourchette normale.



* Les sérologies avec les mêmes lettres ne sont pas significativement différents.

Figure 17: Comparaison des taux de plaquettes entre les 4 différentes catégories de statut sérologique.

6 DISCUSSIONS

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le niveau d'exposition au SARS-CoV-2 des patients reçus au CICM Mali pendant les vagues 1 et 4. Le choix de la vague 1 se justifie par le fait qu'elle représente le début de la pandémie de la COVID-19 au Mali(2). Nous avons voulu évaluer le niveau réel de la maladie qui était diagnostiquée principalement par 4 laboratoires de référence à Bamako(4). Il y avait en ce moment beaucoup d'opinions qui considéraient que la pandémie était sous-évaluée. Nous avons aussi choisi la vague 4 car elle coïncidait avec l'émergence des variants Delta et Omicron et la vaccination des populations de Bamako.

Notre étude a eu quelques limites tels que :

- Le manque de certaines données des patients tels que les paramètres biologiques, les renseignements cliniques, les résultats des tests PCR COVID-19.
- Le manque des données sur le statut vaccinal des patients (Vague 4).

Nous avons également rencontré comme difficulté le manque de réactifs qui a limité la taille de l'échantillon pour la vague 4.

Cependant, les données disponibles nous ont permis d'avoir des résultats significatifs.

Bien que le nombre de patients testés fût significativement plus important pendant la vague 1 que pendant la vague 4, ces deux populations avaient des caractéristiques semblables en termes d'âge et de sex-ratio. La majorité des patients provenaient des communes 5 et 6 pour les deux vagues.

6.1 Séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 dans la population

Pendant les vagues 1 et 4, nous avons observé respectivement une séroprévalence de 18,64% et de 80% (Tableau II)

Ce résultat se rapproche de celui de Cissoko et al au Mali en 2020 (43) qui ont eu 16,5 % en Commune 6 de Bamako pendant la 1^{ère} vague. Par contre, une étude de Sagara et al (39) au Mali a rapporté une séroprévalence bien largement supérieur à la nôtre, de 73,4% à Sotuba en Commune 1 de Bamako.

La similitude entre nos résultats et ceux de Cissoko (43) s'explique par le fait que les deux périodes d'étude sont proches et que des méthodes identiques de dosage ont été utilisées.

La différence de nos résultats avec celles de Sagara et al (39) s'expliquerait probablement par leur période d'étude qui s'étale de juillet 2020 à Janvier 2021 et la méthode de dosage des anticorps qu'ils ont utilisé (ELISA).

Notre étude montre des résultats différents de celle menée par Rostami et al en 2020 (44) qui a trouvé une séroprévalence globale de 3,38% dans plusieurs régions du monde quelques mois après la 1^{ère} vague de la pandémie ainsi que de celle de Xu X et al en 2020 (45) qui a trouvé en Chine, 3,2 à 3,8% de séropositivité dans les différentes cohortes étudiées en Chine.

Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que contrairement à la majeure partie des populations de par le monde, la population malienne n'a pas vécu de confinement pendant la pandémie et donc a été très exposée au virus du SARS-CoV-2.

Notre étude montre également dans la même population une séropositivité de 80% pendant la 4^{ème} vague de COVID-19. Cette grande différence avec la 1^{ère} vague est probablement dû au fait que pendant le temps qui sépare les 2 vagues (près de 2 ans) une proportion beaucoup plus grande de la population a pu avoir un contact avec le virus ainsi que la probable vaccination d'une partie de la population après la 1^{ère} vague du COVID-19.

Le cumul des cas de COVID-19 rapportés au Mali à la date du 10 août 2020 était de 2573 testés par PCR (2). Donc nos résultats montrent que les statistiques publiées sous-estimaient largement l'épidémie de la COVID-19 au Mali. En effet, la surveillance était basée sur les cas symptomatiques et leurs contacts d'une part et d'autre part les prélèvements étaient tous centralisés à l'INSP avant leur distribution aux trois autres laboratoires(4). Donc non

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

seulement le nombre d'échantillons testés était limité mais aussi le transport et la conservation de ces échantillons ont dû impacter sur les résultats du diagnostic. Un dépistage de masse aurait permis de détecter plus de cas. Bien que les études de séroprévalence présentent l'inconvénient de ne pas discriminer les cas aigus, des guéris et des contacts, elles permettent de montrer le niveau d'exposition à l'infection. C'est pourquoi l'OMS a recommandé ces études de séroprévalence (47).

Nous avons trouvé une séroprévalence en IgM de 9,75% pendant la 1^{ère} vague et de 11,88% pendant la 4^{ème} vague (Tableau VII), ce qui montre que le taux d'infection était plus élevé pendant la 4^{ème} vague que pendant la 1^{ère} vague. Cette tendance est vérifiée par les données de l'OMS (10) qui montrent que la vague 4 était celle pendant laquelle il y a eu plus d'infections et d'hospitalisation au Mali.

Notre étude a trouvé une séroprévalence en IgG de 16,60% pendant la 1^{ère} vague et une séroprévalence en IgG de 79,13% pendant la 4^{ème} vague (Tableau VIII). Ces résultats et leurs tendances sont similaires à ceux de Jahan et al (46) qui ont trouvé une séroprévalence en IgG de 20,7% pendant la 1^{ère} vague et 69,2% pendant la 2^{ème} vague de la pandémie en Inde en 2021.

Tandis que Fischer et al en Allemagne en 2020 (48) ont trouvé une séroprévalence en IgG de 0,91%

L'augmentation de la séroprévalence en IgG à la vague 4 s'explique par le cumul des cas et de l'exposition. Il faut ajouter aussi l'effet de la vaccination contre la COVID-19 qui est intervenue après la vague 1 et avant la vague 4.

Dans notre étude, la séroprévalence était liée à l'âge. En effet, quelle que soit la vague, la tranche d'âge des plus de 60 ans présentait le taux de séropositivité le plus élevé alors que ceux de moins de 10 ans avaient le taux de séropositivité le plus faible (Tableau V). Nos résultats sont comparables à ceux de Shakiba et al en Iran en 2020 (49) qui ont rapporté un taux de séropositivité plus élevé chez les plus de 60 ans et plus bas chez les moins de 5 ans ainsi que ceux de Havers et al aux USA en 2020 (50) le plus haut taux chez les plus de 60 ans. Au Sénégal, Talla et al (51) avaient observé comme dans notre étude, un taux de séroprévalence faible chez les moins de 5 ans mais contrairement le taux de séropositivité le plus élevé chez les 15-30 ans.

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

La séropositivité n'était pas liée au sexe dans notre étude (Tableau IV), bien que nos données suggèrent une prédominance de la séropositivité chez les hommes quelle que soit la vague ($p>0,05$). Contrairement à nous Havers et al dans une étude menée dans plusieurs états des USA en 2020 (50) ainsi que Talla et al au Sénégal en 2020 (51) ont trouvé respectivement qu'en moyenne les femmes étaient plus séropositives que les hommes.

La séropositivité à la COVID-19 était géographiquement variable à Bamako pendant la vague 1. Les communes 2 et 5 présentaient les séropositivités les plus élevées (28%) alors que les communes 4 et de Kati présentaient les séropositivités les plus faibles (14%). A la vague 4, il n'y a pas de différence significative entre les communes (Tableau VI). Nos résultats ne corroborent pas les données du Ministère de la Santé qui rapportaient un nombre plus élevé de cas de COVID-19 en commune 6 comparé aux autres communes pendant la vague 1.

6.2 Séroprévalence et paramètres biologiques

Dans notre étude, le taux de CRP moyen chez les patients ayant des IgM anti-SARS-CoV-2 était de 28,28 mg/L comparés à ceux séronégatifs et porteurs seulement d'IgG anti-SARS-CoV-2 qui était de 11,28 mg/L. Nos résultats suggèrent un taux de CRP plus élevé en présence d'IgM. Ce résultat est conforté par ceux de Smilowitz et al aux USA en 2020 (52) qui ont rapporté un taux moyen de CRP de 108 mg/L chez les patients atteints de COVID-19, aussi Al-Shamkari et al aux USA en 2020 (53) ont trouvé un taux moyen de CRP de 63,3mg chez les patients COVID-19 n'ayant pas eu de complications thrombotiques lors de leur admission à l'hôpital. La COVID-19 est en effet une maladie inflammatoire systématique décrite comme étant due à un torrent de cytokines par conséquent une augmentation de la CRP se justifie (54).

Le taux de D-dimères ne variait pas significativement entre les 4 catégories de statut sérologique dans notre étude. Cependant, Rostami et al en Iran en 2020 (9) ont trouvé en moyenne un taux moyen de D-dimères de 1530 ng/mL chez les patients COVID-19 et Al-Shamkari et al aux USA en 2020 (53) ont trouvé un taux de D-dimères de 891 ng/mL chez les patients COVID-19 n'ayant pas eu de complications thrombotiques lors de leur admission à l'hôpital. Il semble que les D-dimères soient un paramètre associé aux cas de COVID-19 compliqués ce qui n'est pas le cas de nos patients. C'est pourquoi les D-dimères ne sont pas significativement associés aux porteurs d'IgM (53) .

Le taux de globules blancs était significativement plus bas chez les personnes ayant le statut sérologique IgG-/IgM+ que chez les autres catégories de statut sérologique. Nous avons trouvé un taux de moyen de globules blancs de 6748/dl chez les porteurs d'IgM qui se rapproche des résultats de Yuan et al en Chine en 2020 (55) qui ont trouvé un taux de globules blancs de 5100/dl en moyenne chez les patients COVID-19. Ces résultats sont différents de ceux de Ali et al au Pakistan en 2020 (56) ont trouvé chez les patients atteints de COVID-19, un taux moyen globules blancs de 10400/dl. Nos résultats n'indiquent pas une leucopénie associée à la présence d'IgM anti-SARS-CoV-2 bien que plusieurs études indiquent la lymphopénie, la leucopénie soient des manifestations biologiques de la COVID-19 et qu'ils soient d'importants facteurs pronostiques (9). Ceci nécessiterait une étude clinique plus approfondie.

Des études chez les patients COVID-19 ont indiqué que les taux d'érythrocytes étaient diminués selon le degré d'atteinte des patients(53). Nous avons voulu tester cette hypothèse dans notre étude en comparant le taux d'hémoglobine en fonction du statut sérologique. Le taux d'hémoglobine ne variait pas significativement entre les 4 catégories de statut sérologiques dans notre étude. Nous avons trouvé des taux d'hémoglobine moyens de 12,47 g/dl et de 12,61 g/dl respectivement chez les porteurs et les non porteurs d'IgM anti-SARS-CoV-2. Ce résultat est comparable à ceux de Yuan et al en Chine en 2020(55) qui rapportent 12,30g/dl de taux d'hémoglobine en moyenne chez des patients COVID-19 et de Ali et al au Pakistan en 2020 (56) qui ont trouvé un taux moyen d'hémoglobine de 13,1g/dl (55).

Très tôt au cours de la pandémie de COVID-19 il a été rapporté des cas de thromboses (53) c'est pourquoi nous avons évalué les taux de plaquettes dans notre population d'étude. Ces taux ne variaient pas significativement entre les 4 catégories de statut sérologiques. Nous avons trouvé respectivement un taux moyen de plaquettes d'environ 292511 et de 283271 plaquettes par décilitre chez les porteurs et les non porteurs d'IgM anti-SARS-CoV-2 ce qui se rapproche des 294070/dl trouvés par Lopez-Castaneda et al au Mexique en 2021 (57) chez les patients atteints d'un COVID-19 sévères tandis que Ali et al au Pakistan en 2020 (56) ont trouvé chez les patients atteints de COVID-19, un taux moyen de plaquettes de 236000/dl.

Bien que cette étude présente la limite de porter sur les patients venus au CICM pour des analyses biomédicales, il ressort des résultats intéressants qui montrent un niveau d'exposition relativement élevé à la COVID-19. Les porteurs d'IgM qui sont les personnes probablement en phase aigüe de la COVID-19 au moment du prélèvement sont relativement fréquents alors qu'ils étaient venus pour d'autres diagnostics. Ce qui soulève la problématique du diagnostic et de la surveillance au Mali. La séroprévalence globale pendant les deux vagues indique qu'il y a eu une augmentation significative de la séroconversion entre la vague 1 et la vague 4 due probablement à l'accumulation des infections et à l'émergence de nouveaux variants Delta et Omicron. Des études plus poussées seront nécessaires à l'approfondissement de certaines de nos observations.

7 CONCLUSION

Au terme de notre étude, la séroprévalence globale était significativement plus élevée à la vague 4 qu'à la vague 1.

La séroprévalence globale Le niveau d'exposition de la population à la COVID-19 était plus élevé que celui rapporté par les autorités sanitaires.

L'ampleur de la pandémie était donc sous-estimée pendant les vagues 1 et 4.

Le taux de CRP pourrait être un marqueur de l'infection COVID-19 car il était significativement plus élevé chez les patients d'IgM+ que chez les patients d'IgM-.

8 RECOMMANDATIONS

Aux autorités sanitaires

- Doter les structures de surveillance de moyens adéquats pour leur permettre un dépistage de masse de COVID-19 au Mali

Aux institutions de recherche

- Effectuer des études de séroprévalence pour évaluer le niveau réel d'exposition de la population à la COVID-19.
- Approfondir l'étude des marqueurs biologiques de l'infection par SARS-CoV-2

9 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Atzrodt CL, Maknoja I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J.* 2020 Sep;287(17):3633–50.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://covid19.who.int>
3. Africa CDC - COVID-19 Daily Updates [Internet]. Africa CDC. [cited 2022 Jun 3]. Available from: <https://africacdc.org/COVID-19/>
4. Diarra B, Kone A, Guindo I, Bane S, Doumbia L, Timbine L, et al. A Coordinated Public Health Laboratory Response to COVID-19 in Mali. 2022 Jan 31;
5. Lai CC, Wang JH, Hsueh PR. Population-based seroprevalence surveys of anti-SARS-CoV-2 antibody: An up-to-date review. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2020 Dec;101:314–22.
6. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med [Internet].* 2020 Feb 19 [cited 2022 Mar 21]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2001737>
7. Burgess S, Ponsford MJ, Gill D. Are we underestimating seroprevalence of SARS-CoV-2? *BMJ.* 2020 Sep 3;370:m3364.
8. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 May 1;20(5):565–74.
9. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020 Nov 1;13(11):1265–75.
10. Mali: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://covid19.who.int>
11. Diarra A, Traore AM, Touré MK, Traore B, Kodio M, Coulibaly YI, et al. Profil Épidémioclinique des Patients Infectés par le COVID -19 à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako. *Health Sci Dis [Internet].* 2021 Apr 25 [cited 2022 Mar 3];22(5). Available from: <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/2659>
12. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020 Nov 1;85:104502.
13. Florindo HF, Kleiner R, Vaskovich-Koubi D, Acúrcio RC, Carreira B, Yeini E, et al. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nat Nanotechnol.* :1.
14. Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. COVID-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio.* 2020;31(619):15–20.
15. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Médecine Interne.* 2020 Jun 1;41(6):375–89.
16. Maladie COVID-19 (nouveau coronavirus) | Institut Pasteur [Internet]. [cited 2022 Apr 14]. Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-COVID-19-nouveau-coronavirus>

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

17. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med.* 2020 Sep 15;18:353.
18. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727–33.
19. Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Mar 8]. Available from: <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
20. Saied AA, Metwally AA, Madkhali NAB, Haque S, Dhama K. Egypt's COVID-19 Recent Happenings and Perspectives: A Mini-Review. *Front Public Health* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 11];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2021.696082>
21. URGENT: COMMUNIQUE DU GOUVERNEMENT DE LA REPUBLIQUE DU MALI SUR LES PREMIERS CAS DE CORONAVIRUS AU MALI [Internet]. [cited 2022 Mar 3]. Available from: <http://www.sante.gov.ml/index.php/actualites/communiques/item/3459-urgent-communique-du-gouvernement-de-la-republique-du-mali-sur-les-premiers-cas-de-coronavirus-au-mali>
22. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May 1;109:102433.
23. Tessema SK, Nkengasong JN. Understanding COVID-19 in Africa. *Nat Rev Immunol.* 2021 Aug;21(8):469–70.
24. Samaké D, Coulibaly M, Kéita M, Guindo O, Dembélé M, Traoré A, et al. La COVID-19 à Mopti : Aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif. *Rev Malienne Infect Microbiol.* 2021 Jan 31;16(1):47–51.
25. Rashedi J, Mahdavi Poor B, Asgharzadeh V, Pourostadi M, Samadi Kafil H, Vegari A, et al. Risk Factors for COVID-19. *Infez Med.* 2020 Dec 1;28(4):469–74.
26. Moazzami B, Chaichian S, Kasaeian A, Djalalinia S, Akhlaghdoust M, Eslami M, et al. Metabolic risk factors and risk of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2020 Dec 15;15(12):e0243600.
27. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis Lond Engl.* :1–18.
28. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021 May 1;97(1147):312–20.
29. van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, Offringa AK, Mulder DJ, Bos EM, et al. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *J Pathol.* 2021 Mar 25;10.1002/path.5642.
30. Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – Current perspectives. *Pulmonology.* 2021 Sep 1;27(5):423–37.
31. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci.* 2021 Jan 12;28:9.
32. Lee CYP, Lin RTP, Renia L, Ng LFP. Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control. *Front Immunol.* 2020 Apr 24;11:879.

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

33. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):497–506.
34. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *J Imag Diagn Interv*. 2020 Sep 1;3(4):249–58.
35. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2020 Dec 3;e12998.
36. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Jul;19(7):877–88.
37. Current treatment challenges in the COVID-19 pandemic [Internet]. [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16077>
38. À propos du CICM – CICM Mali [Internet]. [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://www.cicm-mali.org/a-propos-du-cicm/>
39. Sagara I, Woodford J, Kone M, Assadou MH, Katile A, Attaher O, et al. Rapidly increasing SARS-CoV-2 seroprevalence and limited clinical disease in three Malian communities: a prospective cohort study. *medRxiv*. 2021 Apr 29;2021.04.26.21256016.
40. Yolken RH, Stopa PJ. Enzyme-linked fluorescence assay: Ultrasensitive solid-phase assay for detection of human rotavirus. *J Clin Microbiol*. 1979 Sep;10(3):317–21.
41. Alhajj M, Farhana A. Enzyme Linked Immunosorbent Assay. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Sep 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555922/>
42. VIDAS® [Internet]. bioMérieux France. [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/vidasr>
43. Cissoko M, Landier J, Bendiane M, Sangaré A, Katile A, Berthé I, et al. Séroprévalence SARS-CoV-2 au Mali : résultats d’une enquête transversale. *Infect Dis Now*. 2021 Aug;51(5):S71.
44. Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang MMG, Riahi SM, Nouroollahpour Shiadeh M, Esfandyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Mar;27(3):331–40.
45. Xu X, Sun J, Nie S, Li H, Kong Y, Liang M, et al. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1193–5.
46. Qin X, Shen J, Dai E, Li H, Tang G, Zhang L, et al. The seroprevalence and kinetics of IgM and IgG in the progression of COVID-19. *BMC Immunol*. 2021 Feb 17;22:14.
47. WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2-fre.pdf [Internet]. [cited 2022 Aug 29]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332286/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2-fre.pdf>
48. Fischer B, Knabbe C, Vollmer T. SARS-CoV-2 IgG seroprevalence in blood donors located in three different federal states, Germany, March to June 2020. *Eurosurveillance*. 2020 Jul 16;25(28):2001285.

49. Shakiba M, Nazari SSH, Mehrabian F, Rezvani SM, Ghasempour Z, Heidarzadeh A. Seroprevalence of COVID-19 virus infection in Guilan province, Iran [Internet]. medRxiv; 2020 [cited 2022 Jun 18]. p. 2020.04.26.20079244. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20079244v1>
50. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 21;
51. Talla C, Loucoubar C, Roka JL, Barry MA, Ndiaye S, Diarra M, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Senegal: a national population-based cross-sectional survey, between October and November 2020. *IJID Reg.* 2022 Jun 1;3:117–25.
52. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J.* 2021 Jan 15;42(23):2270–9.
53. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020 Jul 23;136(4):489–500.
54. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 22];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020.607647>
55. Yuan X, Huang W, Ye B, Chen C, Huang R, Wu F, et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *Int J Hematol.* 2020;112(4):553–9.
56. Ali S, Chaudry SS, Khan AQ, Shiekh AK, Tariq J, Tariq M, et al. Dynamics of hemogram and biochemical parameters in COVID-19 patients and their implication-A single-center prospective study in tertiary care hospital Islamabad, Pakistan. *Int J Lab Hematol.* 2021 Jun;43(3):e148–51.
57. Lopez-Castaneda S, García-Larragoiti N, Cano-Mendez A, Blancas-Ayala K, Damian-Vázquez G, Perez-Medina AI, et al. Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers Associated With the Severity of COVID-19 Infection. *Clin Appl Thromb.* 2021 Jan 1;27:1076029621999099.

ANNEXES

Annexe N°1: Organigramme du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux

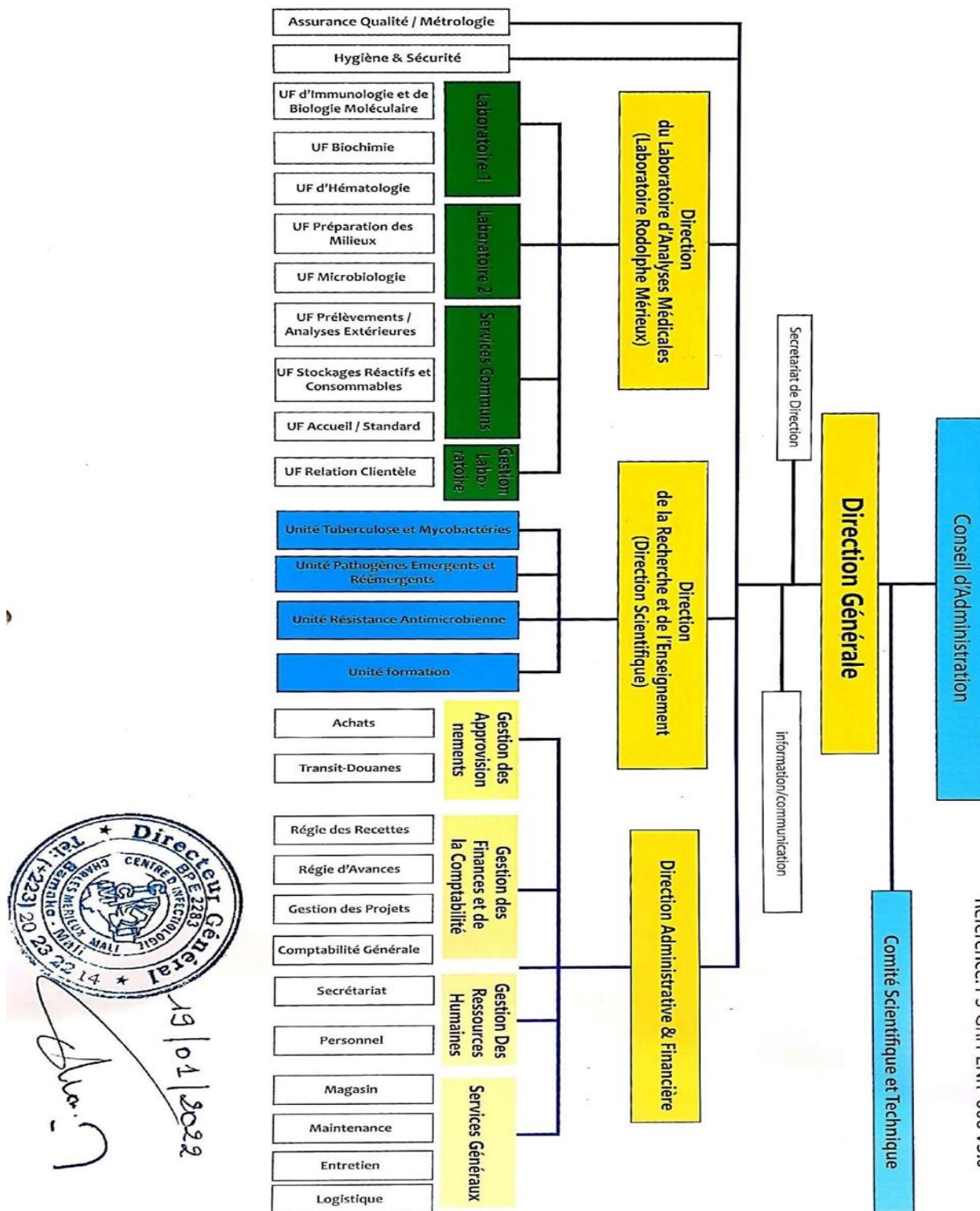


Figure 18: Organigramme du CICM

Annexe N°2 :



SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

Titre : **MODE OPERATOIRE DU DOSAGE DES IgM ANTI- SARS-COV-2 (9COM) SUR LE SYSTEME VIDAS PC**

Rédigé le :	04/04/2022	Par : Tiéido SIDIBE	Visa : TS
Vérifié le :	05/04/2022	Par : Abderrhamane MAIGA	Visa : AMA
Approuvé le :	05/04/2022	Par : Dr Aboubacar BISSAN	Visa : BAT
Modifié le :		Par :	Visa :
Vérifié le :		Par :	Visa :
Approuvé le :		Par :	Visa :
Mise en application :	05/05/2022		Version N° 1.0
Date de revue	05/05/2023		
Objet de la modification :	Création de document		
Archivé le :			

**Document provisoire
opérationnel**



Document

Exemplaires :

Documents Qualité liés :

P : Procédure de tri et élimination des déchets biomédicaux Réf. PS-GHS-P- 028

MO : Mode opératoire d'utilisation du VIDAS P C Réf. PS-MAT-M- 006

I – But

Décrire la technique de dosage des IgM anti-SARS-CoV-2.

II - Domaines et personnels concernés

Secteur de l'Immunologie. Les Biologistes et tous les responsables techniques habilités à effectuer ce test.

III - Abréviations/Définitions

LRM : Laboratoire Rodolphe Mérieux

9COM: IgM anti SARS-COV-2

IV – Références

Notice du fabricant

V – Contenu

**MODE OPERATOIRE DU DOSAGE DES IGM
ANTI-SARS-COV-2 (9COM) SUR LE SYSTEME
VIDAS PC**

1. PRINCIPE	IV
2. MATÉRIEL	IV
3. CONSOMMABLES	IV
4. RÉACTIF	IV
5. ETAPES PRÉ- ANALYTIQUES	IV
5.1. NATURE DU PRELEVEMENT.....	IV
5.2. TRAITEMENT/CENTRIFUGATION	IV
6. ETAPES ANALYTIQUES	IV
6.1. MODE OPERATOIRE.....	IV
6.2. HYGIENE ET SECURITE.....	VI
6.3. RESULTAT	VI
7. ETAPES POST ANALYTIQUES	VI
7.1. VALIDATION BIOLOGIQUE.....	VI
7.2. RENDU DES RESULTATS	VI
7.3. GESTION DES DECHETS	VII
7.4. ARCHIVAGE	VII

MODE OPERATOIRE DU DOSAGE DES IGM SARS-COV-2 (9COM) SUR LE SYSTEME VIDAS PC

Principe

Il s'agit d'un dosage associé à la méthode immunoenzymatique par sandwich en deux étapes à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Matériel

- VIDAS PC
- VIDAS 3
- Centrifugeuse

Consommables

- Pipette à embout jetable permettant la distribution de 100 µL.
- Gants non talqués à usage unique

Réactif

- VIDAS[®] SARS-COV-2 (9COM)

Etapes pré- analytiques

5.1. Nature du prélèvement

Sérum sur tube sec ou plasma prélevé sur héparinate de lithium, ou sur EDTA.

5.2. Traitement/Centrifugation

Les échantillons doivent être centrifugés à 3500 tours pendant 10 min.

Etapes analytiques

6.1. Mode opératoire

Se référer au **Mode opératoire d'utilisation du VIDAS P C Réf. PS-MAT-M- 006.**

6.1.1. Calibration

L'étalonnage, à l'aide de l'étalon fourni dans le coffret, doit être effectué à l'ouverture de chaque nouveau lot de réactifs, après la saisie des données MLE du lot, puis tous les 20 jours.

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

Cette opération permet d'ajuster l'étalonnage à l'évolution éventuelle du réactif avec le temps.

L'étalon, identifié par S1, doit être analysé en double.

La valeur du standard doit être comprise dans les limites RFV « **Relative Fluorescence Value** » fixées, indiquées dans les données MLE. Si ce n'est pas le cas : refaire une calibration.

6.1.2. Contrôle de qualité

Deux contrôles sont inclus dans ce coffret.

Les contrôles du coffret doivent être utilisés pour valider chaque échantillonnage. Les contrôles contenus dans le coffret doivent être utilisés à l'ouverture de chaque nouveau coffret afin de vérifier l'absence d'altération des réactifs.

L'instrument vérifie les valeurs des contrôles uniquement si ces derniers sont identifiés par C1 ou C2.

Si la valeur des contrôles s'écarte des valeurs attendues, les résultats ne peuvent être validés

6.1.3. Réalisation du test

- Saisie des données de la carte MLE/ Calibration.

A l'ouverture d'un nouveau lot, les données usines doivent être entrées dans l'instrument à l'aide de la carte MLE. Cf. **Mode opératoire d'utilisation du VIDAS P C Réf. PS-MAT-M-006.**

- Sortir uniquement les réactifs nécessaires, les laisser 30 mn à la température ambiante.
- Utiliser une barrette 9COM et un cône 9COM pour chaque échantillon, contrôle, ou standard à tester. **Vérifier que le sachet de cône a été refermé complètement après chaque utilisation.**
- Sélectionner 9COM sur VIDAS PC (n°), le calibrateur **S1** et les contrôles **C1** et **C2**.
- Homogénéiser à l'aide d'un agitateur de type vortex le calibrateur, les contrôles et les échantillons.
- Placer dans les compartiments du module analytique les cônes et cartouches. Bien vérifier la concordance des codes (couleur et lettre) entre cône et cartouche.
- Distribuer 100 µl de standards, contrôles et d'échantillons dans le puits échantillon.
- Fermer le compartiment du bloc cône et abaisser le couvercle du compartiment.
- Lancer chaque compartiment en cliquant sur l'icône verte située à gauche Cf. **Mode opératoire d'utilisation du VIDAS P C Réf. PS-MAT-M-006**
- Vérifier que la lumière verte s'allume au dessus du compartiment lancer. La durée du test est de 27mn environ.

- A la fin de l'analyse, retirer les cônes et cartouches du module et les mettre à la poubelle.

6.1.4. conservation de l'échantillon

Les échantillons peuvent être conservés 5 jours à 2 – 8 °C, Au-delà, ils doivent être congelés à – 25°C. Eviter les congélations et décongélations successives.

6.2. Hygiène et sécurité

- Port des gants non talqués à usage unique.
- Port des blouses.

6.3. Résultat

L'interprétation des résultats du test doit être fait en tenant compte du contexte clinique et éventuellement des résultats d'autres tests ou d'autres méthodes de dosages des IgM.

Seuil et interprétation des résultats

Indice	Interprétation
$i < 1,00$	Négatif
$i \geq 1,00$	Positif

Etapes post analytiques

7.1. Validation biologique

La validation biologique repose sur la vérification de la cohérence du dossier, les renseignements cliniques et les résultats antérieurs éventuels. Elle est objectivée par la signature du compte-rendu.

7.2. Rendu des résultats

L'utilisation de la connexion avec Syslam : validation automatique.

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

La validation automatique permet de visualiser tous les résultats de la journée sur le VIDAS PC.

Compare systématiquement les résultats à l'écran avec les tickets machine.

Pour valider, faire « Exécuter » + « Entrée ».

Pour refuser, « Suivant ».

7.3. Gestion des déchets

A la fin de l'analyse, retirer les cônes et cartouches du module et les mettre à la poubelle.

7.4. Archivage

Les résultats sont archivés automatiquement par le système Syslam.

**Annexe N°3:**

**Titre : MODE OPERATOIRE DU DOSAGE DES IgG ANTI-SARS-COV-2 (9COG)
SUR LE SYSTEME VIDAS PC**

Rédigé le :	04/04/2022	Par : Tiéido SIDIBE	Visa : TS
Vérifié le :	05/04/2022	Par : Abderrhamane MAIGA	Visa : AMA
Approuvé le :	05/04/2022	Par : Dr Aboubacar BISSAN	Visa : BAT
Modifié le :		Par :	Visa :
Vérifié le :		Par :	Visa :
Approuvé le :		Par :	Visa :
Mise en application :	05/05/2022		Version N° 1.0
Date de revue	05/05/2023		
Objet de la modification :	Création de document		
Archivé le :			

**Document provisoire
opérationnel**



Document

Exemplaires :

Documents Qualité liés :

P : Procédure de tri et élimination des déchets biomédicaux Réf. PS-GHS-P- 028

MO : Mode opératoire d'utilisation du VIDAS P C Réf. PS-MAT-M- 006

I – But

Décrire la technique de dosage des IgG anti-SARS-CoV-2.

II - Domaines et personnels concernés

Secteur de l'Immunologie. Les Biologistes et tous les responsables techniques habilités à effectuer ce test.

III - Abréviations/Définitions

LRM : Laboratoire Rodolphe Mérieux

9COG: IgG anti SARS-COV-2

IV – Références

Notice du fabricant

V – Contenu

**MODE OPERATOIRE DU DOSAGE DES IGG
ANTI-SARS-COV-2 (9COG) SUR LE SYSTEME
VIDAS PC**

1. PRINCIPE	XI
2. MATÉRIEL	XI
3. CONSOMMABLES	XI
4. RÉACTIF	XI
5. ETAPES PRÉ- ANALYTIQUES	XI
5.1. NATURE DU PRELEVEMENT.....	XI
5.2. TRAITEMENT/CENTRIFUGATION	XI
6. ETAPES ANALYTIQUES	XI
6.1. MODE OPERATOIRE.....	XI
6.2. HYGIENE ET SECURITE.....	XIII
6.3. RESULTAT	XIII
7. ETAPES POST ANALYTIQUES	XIII
7.1. VALIDATION BIOLOGIQUE.....	XIII
7.2. RENDU DES RESULTATS	XIII
7.3. GESTION DES DECHETS	XIV
7.4. ARCHIVAGE.....	XIV

MODE OPERATOIRE DU DOSAGE DES IGG ANTI-SARS-COV-2 (9COG) SUR LE SYSTEME VIDAS PC

Principe

Il s'agit d'un dosage associé à la méthode immunoenzymatique par sandwich en deux étapes à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Matériel

- VIDAS PC
- VIDAS 3
- Centrifugeuse

Consommables

- Pipette à embout jetable permettant la distribution de 100 µL.
- Gants non talqués à usage unique

Réactif

- VIDAS[®] SARS-COV-2 IgG (9COG)

Etapes pré- analytiques

5.1. Nature du prélèvement

Sérum sur tube sec ou plasma prélevé sur héparinate de lithium, ou sur EDTA.

5.2. Traitement/Centrifugation

Les échantillons doivent être centrifugés à 3500 tours pendant 10 min.

Etapes analytiques

6.1. Mode opératoire

Se référer au **Mode opératoire d'utilisation du VIDAS P C Réf. PS-MAT-M- 006.**

6.1.1. Calibration

L'étalonnage, à l'aide de l'étalon fourni dans le coffret, doit être effectué à l'ouverture de chaque nouveau lot de réactifs, après la saisie des données MLE du lot, puis tous les 20 jours.

SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CICM-MALI

Cette opération permet d'ajuster l'étalonnage à l'évolution éventuelle du réactif avec le temps.

L'étalon, identifié par S1, doit être analysé en double.

La valeur du standard doit être comprise dans les limites RFV « **Relative Fluorescence Value** » fixées, indiquées dans les données MLE. Si ce n'est pas le cas : refaire une calibration.

6.1.2. Contrôle de qualité

Deux contrôles sont inclus dans ce coffret.

Les contrôles du coffret doivent être utilisés pour valider chaque échantillonnage. Les contrôles contenus dans le coffret doivent être utilisés à l'ouverture de chaque nouveau coffret afin de vérifier l'absence d'altération des réactifs.

L'instrument vérifie les valeurs des contrôles uniquement si ces derniers sont identifiés par C1 ou C2.

Si la valeur des contrôles s'écarte des valeurs attendues, les résultats ne peuvent être validés.

6.1.3. Réalisation du test

- Saisie des données de la carte MLE/ Calibration.

A l'ouverture d'un nouveau lot, les données usines doivent être entrées dans l'instrument à l'aide de la carte MLE. Cf. **Mode opératoire d'utilisation du VIDAS P C Réf. PS-MAT-M-006.**

- Sortir uniquement les réactifs nécessaires, les laisser 30 mn à la température ambiante.
- Utiliser une barrette 9COG et un cône 9COG pour chaque échantillon, contrôle, ou standard à tester. **Vérifier que le sachet de cône a été refermé complètement après chaque utilisation.**
- Sélectionner 9COG sur VIDAS PC (n°), le calibrateur **S1** et les contrôles **C1** et **C2**.
- Homogénéiser à l'aide d'un agitateur de type vortex le calibrateur, les contrôles et les échantillons.
- Placer dans les compartiments du module analytique les cônes et cartouches. Bien vérifier la concordance des codes (couleur et lettre) entre cône et cartouche.
- Distribuer 100 µl de standards, contrôles et d'échantillons dans le puits échantillon.
- Fermer le compartiment du bloc cône et abaisser le couvercle du compartiment.
- Lancer chaque compartiment en cliquant sur l'icône verte située à gauche Cf. **Mode opératoire d'utilisation du VIDAS P C Réf. PS-MAT-M-006**
- Vérifier que la lumière verte s'allume au dessus du compartiment lancer. La durée du test est de 27mn environ.

- A la fin de l'analyse, retirer les cônes et cartouches du module et les mettre à la poubelle.

6.1.4. conservation de l'échantillon

Les échantillons peuvent être conservés 5 jours à 2 – 8 °C, Au-delà, ils doivent être congelés à – 25°C. Eviter les congélations et décongélations successives.

6.2. Hygiène et sécurité

- Port des gants non talqués à usage unique.
- Port des blouses.

6.3. Résultat

L'interprétation des résultats du test doit être fait en tenant compte du contexte clinique et éventuellement des résultats d'autres tests ou d'autres méthodes de dosages des IgG.

Seuil et interprétation des résultats

Indice	Interprétation
$i < 1,00$	Négatif
$i \geq 1,00$	Positif

Etapes post analytiques

7.1. Validation biologique

La validation biologique repose sur la vérification de la cohérence du dossier, les renseignements cliniques et les résultats antérieurs éventuels. Elle est objectivée par la signature du compte-rendu.

7.2. Rendu des résultats

L'utilisation de la connexion avec Syslam : validation automatique.

La validation automatique permet de visualiser tous les résultats de la journée sur le VIDAS PC.

Compare systématiquement les résultats à l'écran avec les tickets machine.

Pour valider, faire « Exécuter » + « Entrée ».

Pour refuser, « Suivant ».

7.3. Gestion des déchets

A la fin de l'analyse, retirer les cônes et cartouches du module et les mettre à la poubelle.

7.4. Archivage

Les résultats sont archivés automatiquement par le système Syslam.

Annexe N°4: FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SIDIBE

Prénom : Tiéido

Nationalité : Malienne

Ville de Soutenance : Bamako, Mali

Email : tieido517@gmail.com

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie (FAPH)

Secteur d'intérêt : Immunologie, Virologie, Santé publique.

Titre : SÉROPRÉVALENCE DU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS REÇUS AU CENTRE D'INFECTIOLOGIE CHARLES MÉRIEUX CICM MALI

Année Académique : 2021-2022

RÉSUMÉ :

Introduction : L'émergence de la Maladie Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) a eu un immense impact dans le monde entier du fait du très grand nombre de personnes infectées au cours de plusieurs vagues successives. Les données actuelles du Mali se limitent en général aux cas confirmés chez les suspects en majorité symptomatiques et leurs contacts. C'est pourquoi nous avons conduit cette étude pour évaluer la séroprévalence de SARS-CoV-2 chez les patients au Centre d'Infectiologie Charles Mérieux CICM-Mali pendant la 1^{ère} et la 4^{ème} vague de la pandémie de la COVID-19 et d'identifier un biomarqueur caractéristique de l'infection.

Méthodologie : Une étude prospective s'est déroulée d'Avril 2020 à janvier 2022. Elle a inclus 1616 échantillons de sang dont 1271 récoltés pendant la 1^{ère} vague et 345 récoltés pendant la 4^{ème} vague de la COVID-19. Nous avons utilisé les kits VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG) et VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM) et l'automate de dosage immuno-enzymatique Vidas ® de BioMérieux, Lyon, France afin de détecter les anticorps de type IgM et IgG dans le sang. Les données ont été récoltées à partir du Syslam, saisis sur Microsoft Excel et analysés avec le logiciel R version 3.6.3.

Résultats : Les séroprévalences étaient de 16% et 80% respectivement pendant les vagues 1 et 4. La séropositivité en IgM était légèrement plus élevée pendant la vague 4 (11,88%) que la vague 1 (9,75 %). En revanche celle en IgG était nettement plus élevée en vague 4 (79,13%) qu'en vague 1 (16,60%).

IL n'y avait pas de différence entre les hommes et les femmes. La séroprévalence était plus élevée chez les plus de 60 ans pendant les deux vagues comparés aux autres classes d'âge cependant elle était et plus faible chez les moins de 10ans. Les taux de CRP et de globules blancs étaient significativement plus élevés chez les patients séropositifs en IgM anti-SARS-CoV-2.

Conclusion : Notre étude montre que globalement, le niveau d'exposition à la COVID-19 était plus élevé que celui rapporté par le dépistage moléculaire qui a relativement sous-estimé l'ampleur de la pandémie à Bamako. La CRP semble être un marqueur biologique de l'infection par le SARS-CoV-2.

Mots clés : Séroprévalence, COVID-19, SARS-CoV-2, IgM, IgG, Mali

SUMMARY

Title: SEROPREVALENCE OF SARS-COV-2 IN PATIENTS RECEIVED AT CICM-MALI

Introduction: The emergence of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) has a large impact around the world due to the very large number of people infected during several successive waves. Current data from Mali is generally limited to confirmed cases among mostly symptomatic suspects and their contacts. Therefore, we conducted this study to assess the real level of exposure of the Malian population through the seroprevalence of SARS-CoV-2 in patients at the Charles Merieux Infectiology Center CICM-Mali during the 1st and 4th waves of the COVID-19 pandemic and to identify a biomarker characteristic of the infection.

Methodology: A prospective study was conducted from April 2020 to January 2022. A total of 1616 blood samples were collected, including 1271 and 345 respectively during the 1st and the 4th waves of COVID-19 in Mali. We used enzyme immunoassay method VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG) and VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM) kits from BioMérieux, Lyon, France to detect IgM and IgG specific to SARS-CoV-2 spike protein. Data were collected from Syslam, imported on Microsoft Excel, and analyzed with R software version 3.6.3.

Results: Globally seroprevalences were 16% and 80% respectively during waves 1 and 4. IgM seropositivity was slightly higher during wave 4 (11.88%) than wave 1 (9.75%). Furthermore that of IgG was significantly higher in wave 4 (79.13%) than in wave 1 (16.60%). There was no difference between men and women. Seroprevalence was higher in elders (>60 years) than in other age groups during the two waves. However, it was lower in the under 10 years old age group. CRP and white blood cell counts were significantly higher in anti-SARS-CoV-2 IgM seropositive patients.

Conclusion: Our study shows that globally, the level of exposure to COVID-19 was higher than that reported by molecular screening which relatively underestimated the extend of the pandemic in Bamako. CRP appears to be a biological marker of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Seroprevalence, IgM, IgG, Mali

LE SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maitres 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 les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque!

Je le jure!