

Tableau I: Caractéristiques des coronavirus humains (32060933).....	6
Tableau II: Situation globale de la pandémie au Sénégal et dans le monde (43).	14
Tableau III: Chronologie des principales décisions par l'Etat du Sénégal (45).....	17
Tableau IV: Vaccins contre le SRAS-CoV-2 en cours de développement.	29
Tableau V: Caractéristiques de la population d'étude	34

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: Evolution des pandémies virales depuis 1918(9).....	4
FIGURE 2: Classification des coronavirus (26).	7
FIGURE 3: Morphologie du SRAS-COV-2 au microscope électronique (27)	7
FIGURE 4: Structure schématique du virion du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2)(26).	8
FIGURE 5: Principaux variants du SARS-CoV-2.....	9
FIGURE 6: Cycle de réplication du SRAS-CoV-2 à l'intérieur de la cellule hôte(34).	11
FIGURE 7: Transmission des coronavirus(17).	13
FIGURE 8: Répartition géographique des cas confirmés de cas au Sénégal, à la date du 02 juillet 2021.....	15
FIGURE 9: Répartition par district sanitaire du nombre de contamination covid-19 dans la région de Dakar du 02 juillet 2021	16
FIGURE 10: Réponse immunitaire au SARS-CoV-2(59).....	20
FIGURE 11: Immunopathologie de la COVID-19 sévère(69).	23
FIGURE 12: Le rôle des neutrophiles dans la physiopathologie(71).	24
FIGURE 13: Cinétique des anticorps anti-SRAS-CoV-2 (article de revue de Kellam et Barclay 2020)	25
FIGURE 14: Plateformes utilisées pour le développement de vaccins contre le SRAS-CoV-2(81).	28
FIGURE 15: Performance du test sérologique Healgen	35
FIGURE 16: Proportion de la population positive par région	36
FIGURE 17: Profil sérologique par département dans la région de Dakar	37
FIGURE 18: Profil sérologique selon l'âge.....	38
FIGURE 19: Profil sérologique selon le sexe.....	38

LISTE DES ABREVIATIONS

HCoV	: Human Coronavirus
SRAS-Cov-2	: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère Coronavirus 2
MERS-Cov	: Moyen-Orient Respiratoire Aigu Sévère Coronavirus
UK	: United Kingdom
rep1a	: réplicase polyprotéine orf1a
rep1b	: Réplicase Polyprotéine orf1b
S	: Spike
E	: Enveloppe
M	: Membrane
N	: Nucléocapside
UTR	: Untranslated Regions
HR	: Heptad Repeat
RT-PCR	: Real Time Polymerase Chain Reaction
ORF	: Open Read Frame
ARN	: Acide Ribonucléique
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
COVID	: Coronavirus Disease
NSP	: Non Structural Protein
IRSES	: Institut de Recherche en Santé de Surveillance Epidémiologique et Formation
CDC	: Centres for Disease Control
ACE2	: Angiotensin Conversion Enzyme 2
TMPRSS	: Transmembrane Serine Proteases
Arl8b	: ADP-ribosylation factor-like 8b
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
RSI	: Règlement Sanitaire International
COUS	: Centre des Opérations d'Urgence Sanitaire
TEV	: Thromboembolie Veineuse
TVP	: Thrombose Veineuse Profonde
EP	: Embolie Pulmonaire
TNE	: Trap Neutrophil Extracellular
ROS	: Reactive Oxygen Species
CD	: Cluster Differentiation
IL-R6	: Interleukine 6 Receptor
CT	: Cycle Threshold
Ig	: Immunoglobine
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
DIP	: Dipyridamole
PDE	: Phosphodiesterase
VLP	: Virus Like Particles
AZD1222	: Adenovirus Chimpanzee deficient 1222
NK	: Natural Killer
LB	: Lymphocyte Bone
LT	: Lymphocyte Thymus
INF	: Interferon

W	: Tumor Necrosis Factor
IL-	: Interleukine
Th	: T helper
TGF	: Tumor Growth Factor
GM-CSF	: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
G-CSF	: Granulocyte Colony-Stimulating Factor
CCL2	: Chemokine Ligand 2 à motif C-C
CCL3	: Chemokine Ligand 3 à motif C-C
CCL4	: Chemokine Ligand 4 à motif C-C
ChAdOx1	: Chimpanzee Adenovirus-Vectored 1
PMN	: Polymorphocléaire
Fc	: Fragment Cristallisable
TRAIL	: Tumor-necrosis-factor Related Apoptosis Inducing Ligand
ADCP	: Antibody Dependent Cellular Phagocytosis
TFH	: Thymus Follicular Helper
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
TCR	: Thymus Cell Receptor
Fas-L	: Fas-Ligand
ARNm	: ARN messenger

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	3
I. Généralités sur le sars-cov-2.....	4
I.1. Historique.....	4
I.1.1. Les coronavirus animaux	4
I.1.2. Les coronavirus humains	5
I.2. Caractéristiques du virus.....	6
I.2.1. Origine du SRAS-COV-2	6
I.2.2. Classification et taxonomie.....	6
I.3. Epidémiologie	11
I.3.1. Voies de transmission	11
I.3.2. Répartition géographique du SRAS-CoV-2 dans le monde	13
I.3.3. Situation de l'épidémiologie du covid-19 au Sénégal	14
I.3.3.1. La prévalence du SRAS-CoV-2.....	14
I.4. Pathogenèse du SRAS-COV-2	18
I.4.1. Aspects cliniques	18
I.4.2. Physiopathologie.....	18
I.5. Immunologie	19
I.5.1. Immunité innée	19
I.5.2. Immunité adaptative.....	19
I.5.3. Immunopathologie	22
I.6. Diagnostic	24
I.6.1. Diagnostic direct	24
I.7. Prévention	26
I.7.1. Mesures barrières	26
I.7.2. La vaccination	26

DEUXIEME PARTIE :TRAVAIL PERSONNEL	30
OBJECTIFS	31
II. METHODOLOGIE	31
II.1. Cadre d'étude et population d'étude.....	31
II.2. Détection d'anticorps SARS-CoV-2	31
II.3. Analyses statistiques.....	32
III. RESULTATS.....	33
III.1. Caractéristique de la population d'étude	33
III.2. Performance du test sérologique utilisé	35
III.3. Séroprévalence globale et par région	35
III.4. Prévalence par département à Dakar	36
III.5. Prévalence selon l'âge	37
IV. DISCUSSION	39
CONCLUSION	41
REFERENCES.....	43

Résumé

Introduction : Depuis mars 2020, le Sénégal est confronté à la pandémie due au SARS-CoV-2, constituant une crise sanitaire sans précédent. Face à l'augmentation des cas, le monde est confronté à une demande de plus en plus croissante de tests de diagnostic. La PCR à temps réel qui demeure la méthode de référence présente des contraintes qui limite le diagnostic à grande échelle, surtout dans les pays à ressources limitées. En effet, elle nécessite un plateau technique adéquat et un personnel bien formé. De plus, le diagnostic du SARS-CoV-2 au niveau national n'est réalisé que sur une cible particulière ; les sujets asymptomatiques n'étant pas des cas contact ou à risque ne sont en général pas concernés par ce dépistage. Ainsi, les données officielles basées sur la RT-PCR pourraient ne pas refléter l'exposition réelle de la population au SARS-CoV-2. Les anticorps anti-SRAS-CoV-2 peuvent être détectés chez les patients environ une semaine après l'infection et fournissent des preuves d'une population précédemment infectée. Dans cette étude, nous nous sommes proposés d'évaluer la séroprévalence du SARS-CoV-2 au niveau national.

Méthodologie : Au total, 3978 échantillons ont été collectés à Dakar, Thiès, Touba, Louga, Saint-Louis, Kaolack, Ziguinchor, Saint-Louis et Tambacounda entre juillet et septembre 2020. Pour chaque sujet, du sang EDTA a été prélevé et environ 2ml de plasma ont été conservés à -80°C pour la réalisation ultérieure de tests sérologiques.

Résultats : L'analyse sérologique a montré une prévalence au niveau national de 28%. La plus grande exposition au virus a été observée en Ziguinchor avec une prévalence de près de 60%. Les régions les moins touchées sont Thiès, Louga et Kaolack. En considérant les tranches d'âge [0-18], [19-40], [41-60] et >60 ans, il n'y pas de différence significative du nombre de cas malgré une légère prédominance chez les [19-40] ans. A Dakar, il n'y a pas de différence significative de la prévalence entre les départements malgré une tendance plus élevée à Pikine et à Dakar. Selon le sexe, nos résultats n'ont pas montré de différence significative de l'exposition au SARS-CoV-2 entre les hommes et les femmes malgré une légère prédominance chez les hommes.

Conclusion : A la lumière de ces résultats, il apparaît que la circulation du virus au Sénégal lors de la première vague a été plus importante que ce qui a été officiellement rapporté. Ces résultats paraissent ainsi fondamentaux car informent sur le degré d'immunité de la population, ce qui pourrait donner des orientations importantes sur stratégies de prévention.

INTRODUCTION

Depuis le début de l'année 2020, le monde est confronté à une crise sanitaire sans précédent à cause de la pandémie du covid-19 qui ne cesse de se propager de manière fulgurante, touchant presque tous les pays (1;2). Les méthodes basées sur la technique moléculaire de polymérisation en chaîne restent la référence pour le diagnostic du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère dû au Coronavirus 2 (SRAS-CoV-2) (3). Cependant, vu les contraintes liées à la réalisation des tests moléculaires, surtout dans les pays à ressource limitées, les chiffres officiels pourraient ne pas refléter l'étendue réelle de l'épidémie. A cet effet, les tests sérologiques sont plus appropriés pour l'estimation de l'exposition réelle de la population afin de contribuer à l'élaboration de politique publique de lutte contre la pandémie (4). En effet, les anticorps anti-SRAS-Cov-2 peuvent être détectés chez les patients environ une semaine après l'infection (5). La détection sérologique des anticorps anti-SRAS-Cov-2 fournit des preuves d'une population précédemment infectée et permet aussi une cartographie de l'étendue réelle de l'épidémie (6;7).

Le Sénégal a enregistré son premier cas le 02 mars 2020. Au début l'incident était faible ; mais une deuxième vague a été enregistrée avec une augmentation plus accrue des cas. Depuis quelques jours, une troisième se profile avec une augmentation progressive du nombre de cas enregistré au niveau nationale. C'est dans ce cadre que nous étions proposés d'évaluer la séroprévalence du SRAS-Cov-2 de la population générale du Sénégal. A cet effet, des échantillons sanguins provenant de 9 plus grandes régions du Sénégal ont été collectés entre les mois de juillet et de septembre 2020 pour une évaluation de profil sérologique.

PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. Généralités sur le sars-cov-2

I.1. Historique

Les coronavirus ont une longue histoire et ont été associés à des épidémies dans le passé. Elles forment une vaste famille de virus, qui peuvent infecter aussi bien l'homme que l'animal (8). La nouvelle maladie à coronavirus humain (COVID-19) est la cinquième pandémie documentée depuis la pandémie de la grippe de 1918 (9). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) nomma ce nouveau coronavirus (2019-nCoV) le 12 janvier 2020, puis la maladie (COVID-19) le 12 février 2020 (10). Plus tard, le Comité International sur la Taxonomie des Virus (ICTV) a officiellement désigné le virus comme étant le SRAS-CoV-2 basé sur la phylogénie, la taxonomie et la pratique établie.

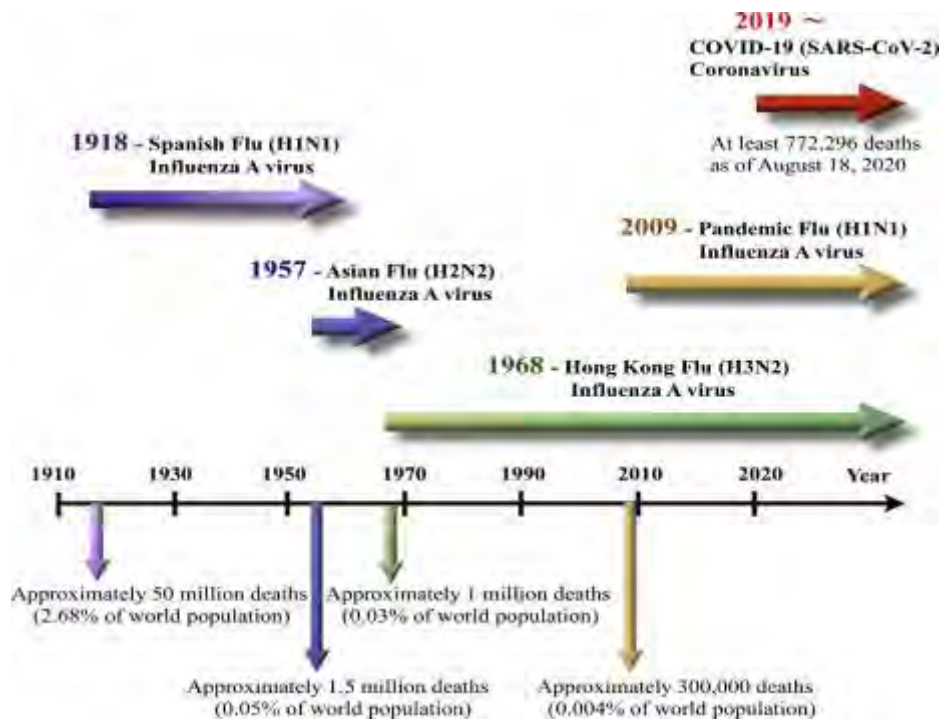


FIGURE 1: Evolution des pandémies virales depuis 1918(9).

I.1.1. Les coronavirus animaux

Les coronavirus (CoV) sont connus en médecine vétérinaire depuis de nombreuses décennies (11). En 1930, le premier coronavirus a été découvert ; l'infection se manifestait par une bronchite infectieuse (VIB, maintenant appelée aviaire coronavirus) et causait un syndrome respiratoire aiguë chez les poulets en 1937 (12)(13). Au cours des années suivantes, en 1940, deux autres coronavirus animaux ont été isolés et caractérisés comme étant le virus de la

gastro-entérite transmissible (TGEV, maintenant appelé alphacoronavirus 1) chez le porc. En 1946, le virus de l'hépatite de la souris (MHV, maintenant appelé murine coronavirus) a été découvert chez la souris. Les chauves-souris constituent le groupe de mammifères qui héberge le plus grand nombre de coronavirus. En plus, de nombreux autres coronavirus animaux reconnaissent leurs ancêtres dans ceux des chauve-souris (11).

I.1.2. Les coronavirus humains

Les animaux sont le réservoir naturel des coronavirus ; cependant, plusieurs espèces du virus ont été identifiées chez l'homme à partir des années 1960. Parmi les premiers isolats de coronavirus infectant l'homme, les espèces nommées 229E (par Hamre et Procknow) et OC43 (par Mc Intosh) ont été isolés par culture cellulaire à partir de sécrétion respiratoire d'individus présentant une infection respiratoire aiguë ; c'est en 1965 que ces agents ont été nommés coronavirus « classiques » (14). Les coronavirus humains les plus récents ont provoqué des épidémies. En mars 2003, la première pandémie due aux coronavirus du XXI^e siècle a été déclarée, ce qui donna un regain d'intérêt pour cette famille de virus. En cette même année, étaient apparus le SRAS-CoV ; puis en 2004 le HCoV NL63 et en 2005 le HKU1 (15). Quelques années plus tard, on assista à l'émergence de nouvelles souches telles que le MERS-CoV en 2012 et le SARSCoV-2 en 2019 (16).

- **Le SRAS-CoV-2** : ce fut une épidémie très contagieuse, qui provoquait une pneumonie atypique ; il a été signalé pour la première fois dans la province du Guangdong, en Chine, en novembre 2002.
- **Le MERS-CoV** (Middle East Respiratory Syndrom) : il est apparu en 2012 en Arabie Saoudite mais a été par la suite retrouvé dans 26 pays, avec un taux de mortalité qui était de 35%. La plupart de ces cas étaient liés à l'épidémie du Moyen-Orient (17).
- **Le SRAS-CoV-2** : il correspond au nouveau coronavirus émergent qui a été identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexpliquées. Il devint ainsi le septième coronavirus connu pour infecter les humains et la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans (18;19).

En janvier 2020, la première séquence du génome du virus a été publiée par le professeur Yong-Zhen Zhang (numéro d'accès GenBank MN908947). Sur la base de la similitude de sa

séquence génomique avec les coronavirus du SRAS, il a été identifié comme un nouveau coronavirus et a été nommé SARS-CoV-2 (20).

I.2. Caractéristiques du virus

I.2.1. Origine du SRAS-COV-2

L'étude de Wu *et al.* a montré une similitude génomique et phylogénétique avec le SARS-CoV-1, en particulier dans le gène de la glycoprotéine S. La séquence génomique publiée dans GenBank le 11 janvier 2020 montre 79% d'homologie avec le SARS-CoV-1, 52% d'homologie avec le MERS-CoV et 90% avec un bêtacoronavirus identifié chez le pangolin (21;22). L'analyse phylogénétique a indiqué que ces virus sont évolutifs proches des SL-CoV de chauve-souris (23). En plus, tous ces nouveaux coronavirus contiennent des régions du gène ORF3 et ORF8 intactes qui sont des caractéristiques des coronavirus d'origine chauve-souris (24;25).

Tableau I: Caractéristiques des coronavirus humains (32060933).

Souche	Découverte	Génération-Lignée	Récepteur cellulaire	Hôte naturel	Hôte intermédiaire	Symptôme respiratoire
HcoV-229E	1966	A	Aminopeptidase N (CD13)	Chauves-souris	Camélidés	Bénin
HcoV-OC43	1967	β -A	Acide sialique 9 -O -acétylé (SA)	Rongeurs	Bétail	Bénin
SRAS-CoV-2	2003	β -B	ACE2	Chauves-souris	Civettes de palmiers masquées	Aiguë sévère
HcoV-NL63	2004	A	ACE2	Chauves-souris	Inconnue	Bénin
HcoV-HKU1	2005	β -A	Acide sialique 9- O- acétylé (SA)	Rongeurs	Inconnue	Bénin
MERS-CoV	2012	β -C	DPP4	Chauves-souris	Chameaux dromadaires	Aiguë sévère
SRAS-CoV-2	2019	β -B	ACE2	Chauves-souris	Pangolin?	Aiguë sévère

I.2.2. Classification et taxonomie

Les Coronavirus appartiennent à l'ordre des Nidovirales, au sous-ordre des Cornidavirineae et à la famille des Coronaviridae (26). Le SARS-CoV-2 appartient au β -coronavirus qui est un virus à ARN de polarité positive, enveloppé et appartenant au sous-genre sarbecovirus (sous-famille : Orthocoronavirinae). Les coronavirus sont classés en quatre genres : α -CoV,

β -CoV, γ -CoV et δ -CoV. Le α -CoV et le β -CoV. Ils sont capables d'infecter les mammifères tandis que le γ -CoV et le δ -CoV ont tendance à infecter les oiseaux (26).

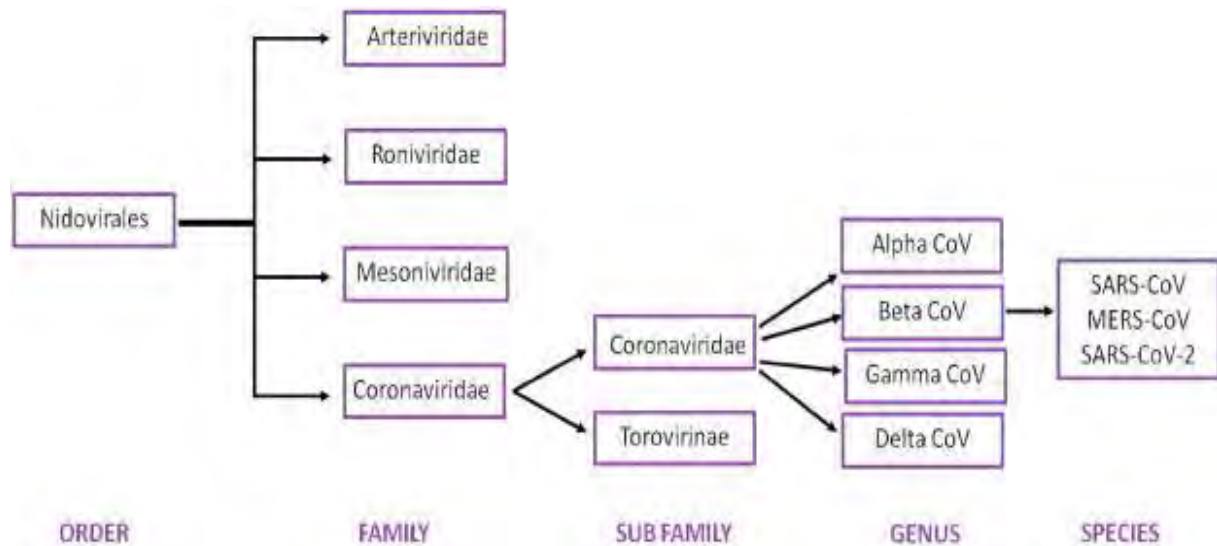


FIGURE 2: Classification des coronavirus (26).

I.2.3. Structure et organisation du génome

I.2.3.1. Morphologie

Les SARS-Cov sont des virus enveloppés de 125 nanomètres de diamètre contenant un génome d'ARN monocaténaire de polarité positive et de très grande taille (30 kb) ; c'est le plus grand des virus à ARN.

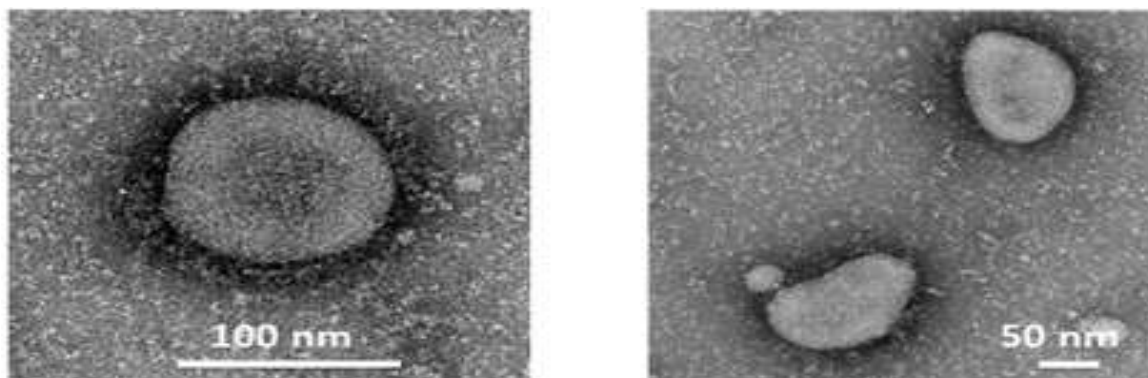


FIGURE 3: Morphologie du SRAS-COV-2 au microscope électronique (27)

I.2.3.2. Organisation génomique et diversité génétique du SRAS-CoV-2

Le génome du SRAS-CoV-2 comporte un nombre variable de cadre de lecture ouvert (ORF). Deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b) qui traduit deux polyprotéines PP1a et PP1b et code pour 16 protéines non structurales (NSP). Les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M), la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte (26).

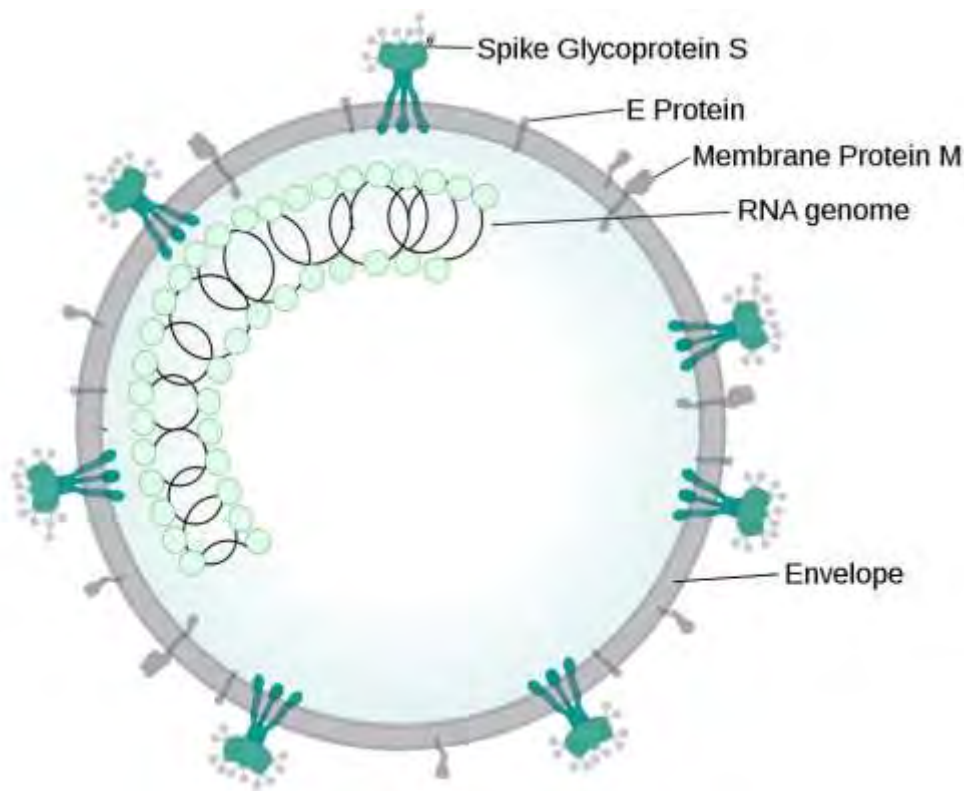


FIGURE 4: Structure schématique du virion du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2)(26).

La variabilité génétique des virus due à des mutations est d'une importance médicale et biologique considérable car elle a un impact important non seulement sur la prévention et le diagnostic des maladies infectieuses, mais également sur les perspectives thérapeutiques (28). Différents variants du SRAS-CoV-2 ont été notés au cours de l'évolution de la pandémie :

- **Variant COV 202012/01, lignée B.1.1.7 aussi appelé le variant britannique** : Il a été détecté dans plus de 70 pays au total, soit des cas importés ou communautaire de cette variante. La présence de ce variant a aussi été signalée au Sénégal par l'institut de recherche IRESSEF (29;30).
- **Variant 501Y.V2, lignée B.1.351** : Il a été détecté dans 31 pays. En Afrique du Sud, où cette variante a été initialement identifiée, les nouveaux cas hebdomadaires ont augmenté à partir de début novembre 2020 pour atteindre un pic début janvier 2021 (31).
- **Variant P.1, lignée B.1.1.28** : À ce jour, ce variant est noté dans huit pays. Au Brésil où la variante a été initialement identifiée. Ces nouvelles variantes entraînent des changements dans la transmissibilité, la gravité ou l'activité de neutralisation des anticorps (32).
- **Le variant B.1.617.2 aussi connu sous le nom de Delta ou indien** : il constitue l'une des trois sous-lignées connues de B.1.617. L'une des caractéristiques du variant Delta est sa transmissibilité accrue, avec des augmentations estimées de 40 à 60 % par rapport au variant Alpha (33).

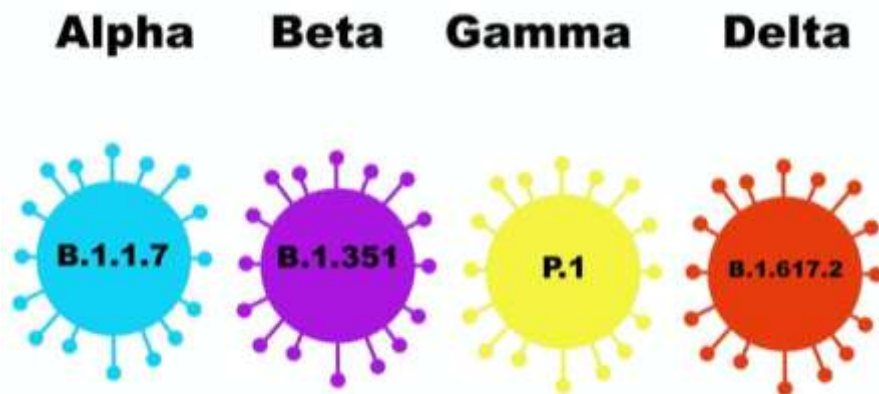


FIGURE 5: Principaux variants du SARS-CoV-2

I.2.3.3. Réplication

Le cycle de multiplication de SRAS-Cov-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et de décapsidation puis les synthèses de macromolécules (Acides nucléique et protéines) (34).

- **Attachement et pénétration**

Il commence dans les poumons où il infecte les cellules alvéolaires du type II. Les SRAS-Cov-2 se fixent aux cellules en se liant aux récepteurs cellulaires l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) avec une haute affinité sur la membrane cellulaire par l'intermédiaire de sa protéine de pointe (S) ou la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2). La protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 qui permet la liaison du virus aux récepteurs de la cellule hôte et la sous-unité S2 qui assure la fusion de l'enveloppe viral et de la membrane cellulaire. Le clivage de la protéine par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau des deux sites tandem, heptad, repeat 1 (HR1) et HR2. Ainsi, le complexe est libre dans le cytoplasme (35).

- **Décapsidation et synthèse des macromolécules**

Une fois dans la cellule hôte, le virus libère son matériel génétique. Le génome ssRNA de sens positif est traduit à l'aide de ribosomes et commence la synthèse des polyprotéines virales. Le gène viral primaire ORF1ab code pour les polyprotéines pp1a et pp1ab qui clivent les protéases de type papaine et type 3C. Certaines protéines non structurale (NSP) de SARS-CoV-2 forment un complexe de réplication d'ARN, comme l'ARN polymérase RNA-dépendante (RdRp) NSP12 et l'hélicase NSP13 (36).

- **Assemblage et libération des virions**

Les protéines structurales s'auto-assemblent en capsomère puis en nucléocapside qui entoure le génome viral pour former des virions. Ceux-ci se déplacent à la surface de la cellule hôte à l'aide de vésicules et sont libérés par exocytoses lysosomales (36).

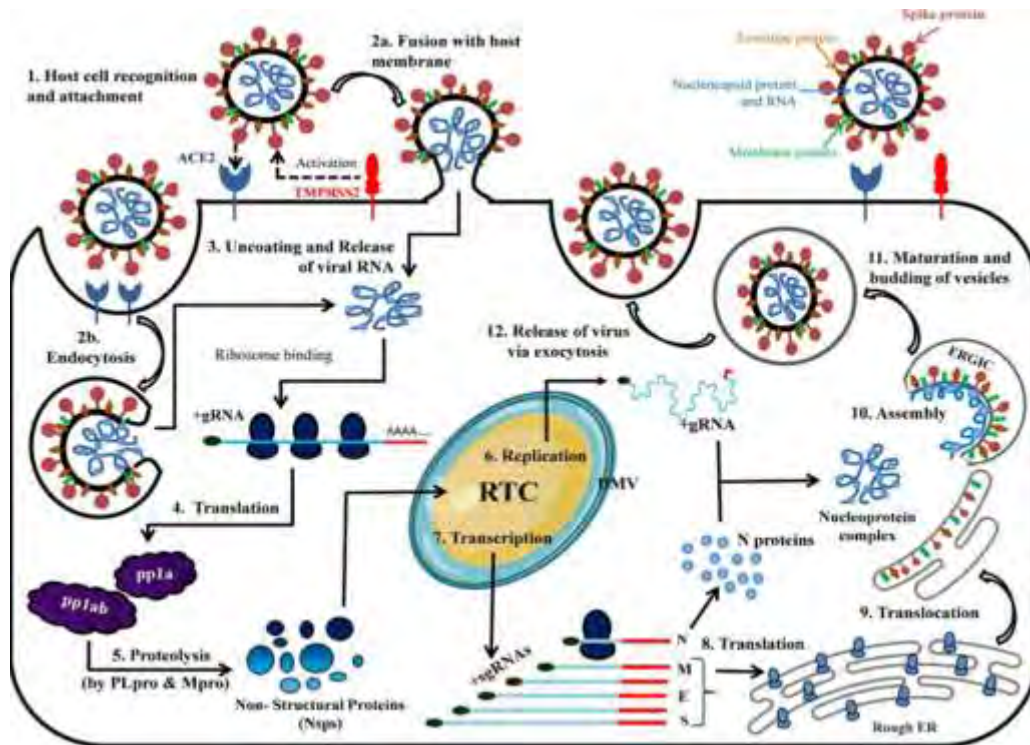


FIGURE 6: Cycle de réplication du SRAS-CoV-2 à l'intérieur de la cellule hôte(34).

I.3. Épidémiologie

I.3.1. Voies de transmission

I.3.1.1. Transmission de l'animale à l'homme

Le virus a été identifié comme étant naturel, d'origine animale avec un potentiel d'infection de contagion (17). Il a été suggéré que la source géographique de ce virus était le marché des fruits de mer de Wuhan en Chine (37). Les scientifiques pensent que ce virus provenait des chauves-souris en tant qu'hôtes principaux, puis il est passé par plusieurs hôtes intermédiaires, y compris éventuellement le pangolin, pour infecter l'homme. Le taux d'émergence de zoonoses, comme le SRAS-CoV-2, a augmenté au cours des 40 dernières années (17).

I.3.1.2. Transmission interhumaine

La transmission interhumaine se fait par contact direct ou par gouttelettes respiratoires d'individus infectés, qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques. Plusieurs études suggèrent que d'autres formes de transmission, comme la voie fécale-orale et la transmission verticale intra-utérine, peuvent également se produire. Cependant, d'autres études doivent être menées pour confirmer ce mode de transmission (38).

I.3.1.2.1. Transmission horizontale

Jusqu'ici, trois principales voies de transmission du virus COVID-19 ont été identifiées chez l'homme, à savoir le contact direct, l'aérosol et les gouttelettes (34).

- **Transmission par contact direct** : elle peut se produire par contact avec des objets ou des surfaces contaminées par le virus ou à travers la bouche, le nez ou les yeux (39).
- **Transmission d'aérosol** : les aérosols provenant de la toux, de l'air expiré et des éternuements qui contaminent l'environnement immédiat font partie des moyens de propagation du virus. La transmission par aérosol peut non seulement provenir de personnes présentant des symptômes de la maladie, mais aussi de personnes asymptomatiques. Des études ont montré que dans des environnements proches, l'aérosol contenant le virus peut persister dans l'air pendant de longues périodes et à des concentrations élevées. Le virus reste viable pendant au moins 3 heures en aérosols et 48 à 72 heures sur des surfaces en acier inoxydable et en plastique ; il est cependant moins stable sur le carton (40).
- **Transmission de gouttelettes** : La distance physique est une partie importante des mesures de contrôle de la covid-19 ; cependant, il n'est pas bien établi à quelle distance et pendant combien de temps cette mesure de distanciation est efficace. Mais il est recommandé de garder une distance physique de 1 à 2 mètres entre les individus pour réduire la transmission du SRAS-CoV-2. Cependant, des résultats d'études suggèrent que le SRAS-CoV-2 pourrait se propager au-delà de 1 à 2 m par la toux ou les éternuements (39).

I.3.1.2.2. Transmission verticale

Très peu de données sont encore disponibles sur l'infection néonatale par le SRAS-CoV-2. Néanmoins, les femmes enceintes et les nouveau-nés sont des groupes à risque mais la transmission verticale est peu probable. La possibilité d'infection placentaire à proximité de l'accouchement et donc un passage potentiel vers l'infection du fœtus, mais cela nécessite des études plus approfondies. La présence de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans les cellules placentaires a été décrite, mais selon les données jusqu'ici disponibles, il ne semble pas y avoir de risque accru de fausse couche, de prééclampsie ou de rupture prématurée de la membrane chez les femmes enceintes atteintes par COVID-19 (41).

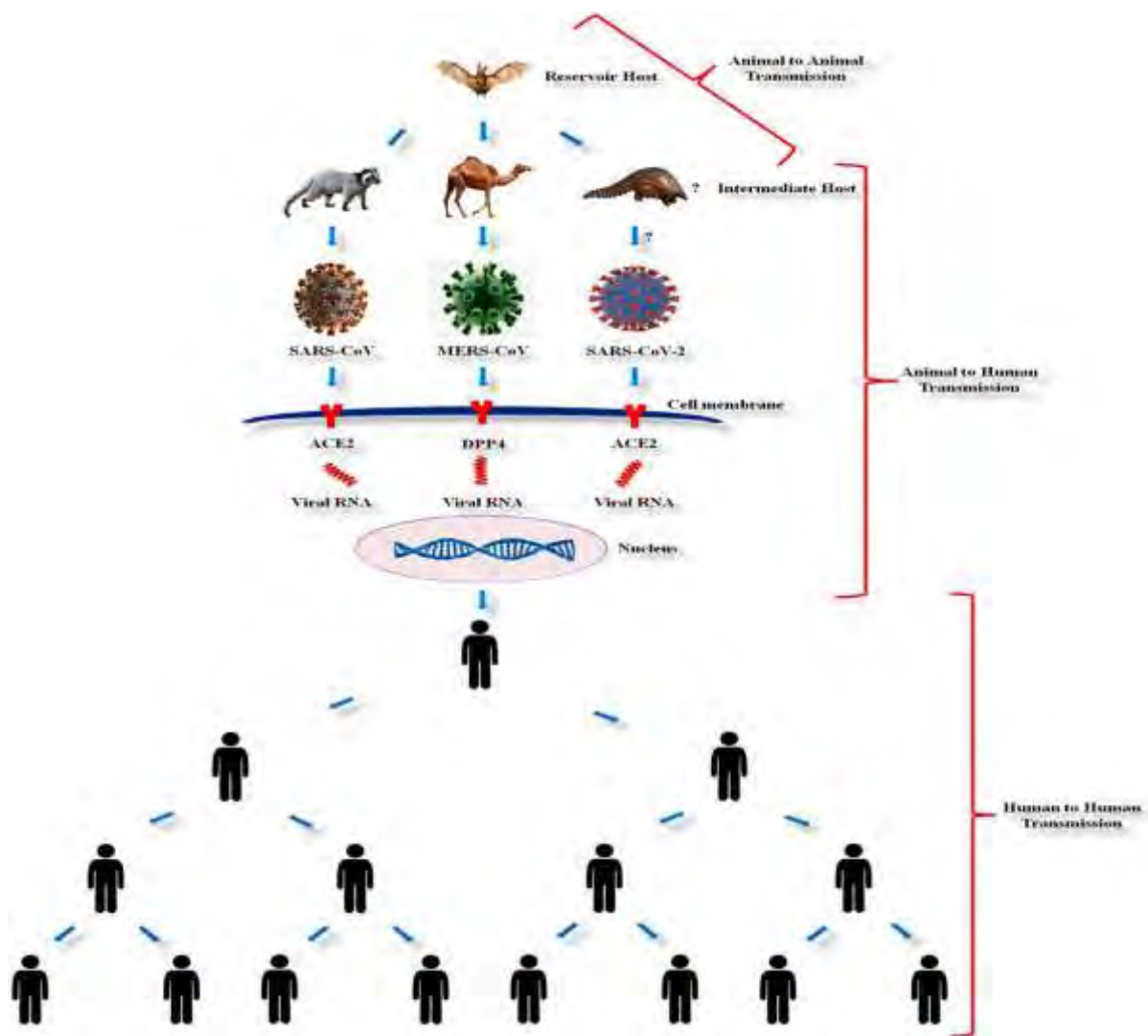


FIGURE 7: Transmission des coronavirus(17).

I.3.2. Répartition géographique du SRAS-CoV-2 dans le monde

Depuis son apparition en fin décembre 2019, le SRAS-COV-2 ne cesse de se propager dans le monde. L'Europe reste le continent le plus touché, suivi des Etats Unis d'Amérique. Bien que l'Afrique soit le deuxième continent le plus peuplé avec environ 17,2% de la population mondiale, le continent ne représente que 5% du total des cas et 3% de la mortalité. Cela peut être dû à la jeunesse de sa population ou du faible taux de dépistage (42).

Tableau II: Situation globale de la pandémie au Sénégal et dans le monde (43).

Zone	Positifs	Guéris	% Guérison	Décès
Sénégal	43 128	41 429	96,06%	1166
Afrique	5 248 147	4 611 012	87,86%	138 589
Monde	179 164 192	117 236 099	65,44%	3 882 531

I.3.3. Situation de l'épidémiologie du covid-19 au Sénégal

Le Sénégal a enregistré son premier cas le 2 mars 2020. Il s'agissait d'un cas importé à partir de l'aéroport international Blaise Diagne de Dakar d'un voyageur en provenance d'Europe. Le Sénégal apparaît comme le quatrième pays africain le plus touché après l'Egypte, l'Algérie et le Nigeria. Néanmoins, dès le début de l'épidémie en Chine, le Sénégal a activé son plan national de sécurité sanitaire à travers une cellule de veille et en sensibilisant tous les secteurs concernés (44).

I.3.3.1. La prévalence du SRAS-CoV-2

Au Sénégal, l'incidence était faible au début. Mais depuis l'annonce de la deuxième vague en janvier, le nombre de cas quotidien ne cessait d'augmenter, parfois même atteignant des valeurs records. Depuis quelques jours, une troisième vague se profile avec une augmentation quotidienne des cas. Jusqu'à la date du 3 juillet 2021, le Sénégal a officiellement enregistré 43627 cas confirmés avec 1171 décès et 41634 patients guéris (45). Les régions les plus touchées sont Dakar et Thiès qui polarisent près de 78% des cas confirmés. Ce sont les deux régions qui étaient en état d'alerte avec en janvier un état d'urgence sanitaire assorti d'un couvre-feu de 21H à 5h du matin.

I.3.3.2. La région de Dakar épicentre du covid-19 au Sénégal

Dakar a été frappée de plein fouet par une deuxième vague de covid-19, avec une augmentation en moyenne de 13% depuis mi-janvier. La capitale sénégalaise compte plus de 60% des cas confirmés sur toute l'étendue du territoire national (46).

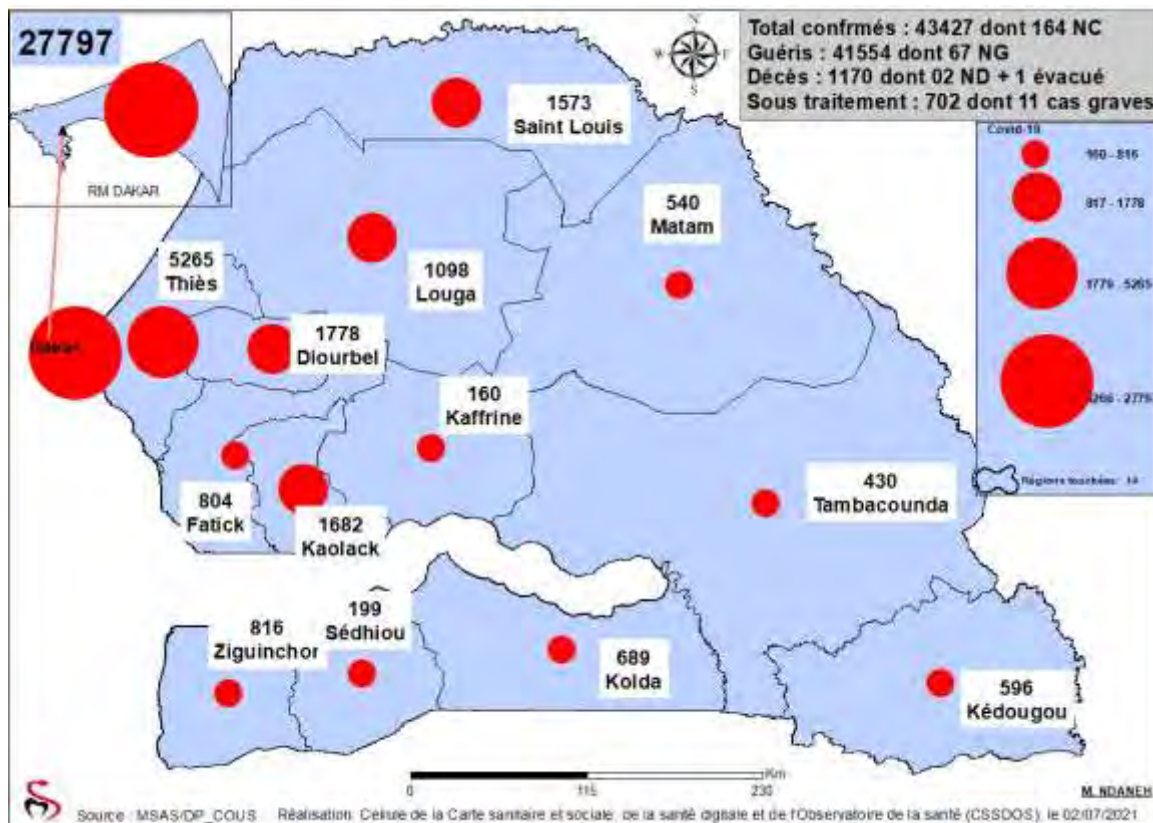


FIGURE 8: Répartition géographique des cas confirmés de cas au Sénégal, à la date du 02 juillet 2021

On a une répartition disproportionnelle des cas dans les différents départements de la région de Dakar. En effet, Dakar renferme 75% des cas, suivi de Pikine avec 10% des cas, Rufisque avec 8% des cas et enfin le département de Guédiawaye qui a le plus faible taux de cas covid-19 confirmés.

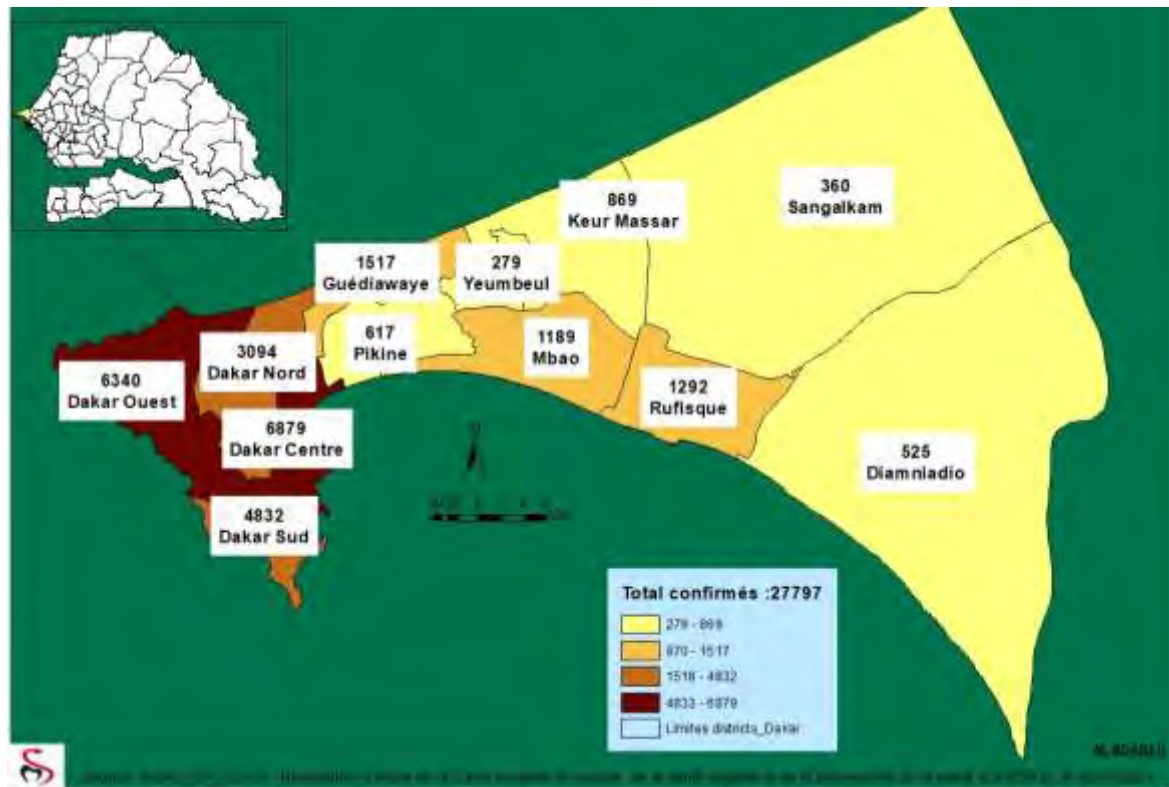


FIGURE 9: Répartition par district sanitaire du nombre de contamination covid-19 dans la région de Dakar du 02 juillet 2021

I.3.3.3. Principales actions menées dans le cadre de la riposte

Pour faire face à l'évolution inquiétante de l'épidémie, le pays a entrepris des actions qui sont déclinées ci-dessous :

- Réunion extraordinaire du Comité national de gestion des épidémies (CNGE) le 20 janvier avec l'activation des différentes commissions ;
- Élaboration d'un plan national de préparation et de riposte face à la pandémie COVID-19 ;
- Notification à l'OMS par le point focal national RSI (règlement sanitaire international) des cas confirmés de COVID-19 ;
- Activation du centre des opérations d'urgence sanitaire (COUS) le 2 mars 2020 ;
- Le renforcement du secteur de la santé (équipements, formation, recrutement, constructions) ;
- Le renforcement de la résilience de la population avec la distribution de denrées alimentaires de première nécessité (47).

Tableau III: Chronologie des principales décisions par l'Etat du Sénégal (45)

Semaine	Décisions
S 1 (2–8 mars)	1er cas importé
S 3 (16–22 mars)	Fermeture des frontières
S 4 (23–29 mars)	23 mars : état d'urgence et couvre-feu
S 8 (20–26 avril)	20 avril : port du masque obligatoire Fermeture des lieux de culte
S 11 (11–17 mai)	Réouverture lieux de culte 15 mai : suivi des cas contacts à domicile
S 14 (1–7 juin)	02 juin : réouverture des classes d'examen (CM2, 3 ^{em} , terminales, CAP, BEP, BTS) 04 juin : allègement du couvre-feu et de l'état d'urgence
S 16 (15–21 juin)	20 juin : levée du couvre-feu et de l'état d'urgence
S 17 (22–28 juin)	25 juin : report de l'ouverture des classes
S 18 (29 juin–05 juillet)	Tests limités aux contacts symptomatiques Traitement des cas simples à domicile
S 21 (13–19 juillet)	15 juillet : ouverture des frontières aériennes avec tests pour les voyageurs et réciprocité entre pays
S 32 (03–09 août)	Interdiction des rassemblements Contrôle plus strict du port du masque dans les lieux publics et les transports

I.3.3.4. Stratégie vaccinale contre le covid-19 au Sénégal

Le Sénégal s'est tôt engagé dans l'initiative vaccinale de sa population en adhérant au programme Covax qui un mécanisme mis en place par l'OMS pour aider les pays du tiers monde à avoir accès aux doses de vaccins disponible. De plus, le pays attend des doses de la part de l'union africain dans le cadre de la coopération régionale. Il existe d'autres initiatives nationales pour l'acquisition de doses de vaccins dans le cadre de partenariat bilatérale. C'est ce qui a permis à l'Etat d'acquérir deux cent mille doses (2000000 doses) le 17 février 2021 auprès du firme chinois Sinopharm (48).

La vaccination a officiellement commencé le 23 février et le gouvernement compte vacciner les cibles prioritaires que sont les personnes âgées, les personnes souffrant des comorbidités et les personnels de santé qui sont exposés. Cinq (5) vaccins ont été homologués par l'Etat du Sénégal ; il s'agit des vaccins Moderna, Pfizer, AstraZeneca, Spoutnik V et Sinovac. L'Etat du Sénégal compte vacciner 3,5 millions de personnes soit 20% de la population avant la fin de l'année (49) .

I.4. Pathogenèse du SRAS-COV-2

I.4.1. Aspects cliniques

En général, la période d'incubation (1 à 14 jours) ainsi que la phase précoce de la maladie sont caractérisées par des symptômes non spécifiques, notamment de la fièvre et de la toux. Les phases cliniques peuvent être classées en trois étapes à savoir, légère, grave et critique (40).

- **La phase légère** : le patient peut ou ne peut pas développer une pneumonie. En cas de symptômes, cela peut affecter les voies respiratoires supérieures accompagné de fièvre, toux sèche, etc....
- **Cas grave** : Il se manifeste par des troubles respiratoires, une dyspnée, une toux productive, de l'essoufflement et l'hypoxie.
- **Stade critique** : Il peut se caractériser par une pneumonie sévère, une insuffisance respiratoire, un arrêt cardiaque et / ou une défaillance d'organes multiples pouvant conduire à la mort (40).

I.4.2. Physiopathologie

I.4.2.1. Infection de l'endothélium vasculaire

L'infection due au COVID-19 entraîne dans de nombreux cas un dysfonctionnement endothélial (50) correspondant à l'action directe du virus et des cytokines inflammatoires ; il se traduit par un état pro-inflammatoire et pro-coagulant (51).

I.4.2.2. Coagulation intravasculaire disséminée

La manifestation de la coagulopathie intravasculaire disséminée (CID) semble être responsable de l'aggravation de la pneumonie associée au COVID-19 et est souvent associée à la mortalité (52). L'association entre la COVID-19 et la thrombo-embolie veineuse (TEV), y compris la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), a été rapportée dans certaines études (51). Cette coagulopathie peut résulter d'interactions spécifiques entre les mécanismes de défense de l'hôte et le système de coagulation. Souvent, le D-dimère, le facteur VIII et le facteur von Willebrand sont élevés ; ils peuvent être accompagnés d'une activation du complément, d'une activation plaquettaire, d'une augmentation du fibrinogène et des amas extracellulaires des neutrophiles. L'anticoagulation est associée à une réduction de la mortalité à l'hôpital (53).

I.5. Immunologie

I.5.1. Immunité innée

L'immunité innée semble jouer un rôle central dans la clairance du SRAS-CoV-2. Le SRAS-CoV-2 infecte les cellules cibles exprimant ACE2 telles que les cellules épithéliales alvéolaires de type 2 dans les poumons. Le virus peut vaincre les réponses antivirales induites par l'interféron (IFN) conduisant à une réplication incontrôlée. Les neutrophiles et les monocytes / macrophages sont recrutés sur le site de l'infection et peuvent provoquer une surproduction de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-8, l'IL-12, le TNF- α et d'autres, impliquées dans l'immunopathologie du COVID-19 dans les poumons connus sous le nom de « tempête de cytokines » (54).

Les premières études sur des patients atteints de pneumonie SARS-CoV-2 ont identifié l'interleukine (IL)-6 comme un facteur pathogène potentiel dans l'initiation du syndrome de détresse respiratoire aiguë (55). L'IL-6 est une cytokine pléiotrope qui agit comme médiateur des fonctions immunitaires innées et adaptatives. L'IL-6 a diverses actions immunitaires et biologiques, y compris la différenciation des cellules immunitaires, les réponses sentinelles aux agents pathogènes envahissants et les lésions ischémiques. Les données émergentes provenant de patients atteints du SRAS-CoV-2 suggèrent que la transcription de l'IL-6 est initiée et maintenue après l'infection de l'épithélium respiratoire. Le virus aurait la capacité d'activer les macrophages alvéolaires et circulants, entraînant une production abondante et soutenue d'IL-6. Ceci est à l'origine de la « tempête de cytokines », des dommages cellulaires et une fuite capillaire et des caractéristiques. Ces données suggèrent que l'inhibition de la production d'IL-6 et/ou le blocage de la liaison aux récepteurs pourrait être une option thérapeutique importante pour limiter la morbidité et la mortalité (56-58).

I.5.2. Immunité adaptative

Des réponses immunitaires humores et cellulaires sont déclenchées au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. Les cellules épithéliales infectées peuvent présenter des antigènes viraux aux cellules T CD8⁺, qui, avec les cellules tueuses naturelles (NK), deviennent cytotoxiques pour les cellules épithéliales infectées par le virus, conduisant à l'apoptose. (Napoli et *al.*, 2021). Les cellules dendritiques (DC) présentent l'antigène du virus

aux cellules T $CD4^+$ et induisent leur différenciation en mémoire Th1 et Th17 ainsi qu'en cellules T $CD4^+$ effectrices de la mémoire T auxiliaire folliculaire (TFH) (59).

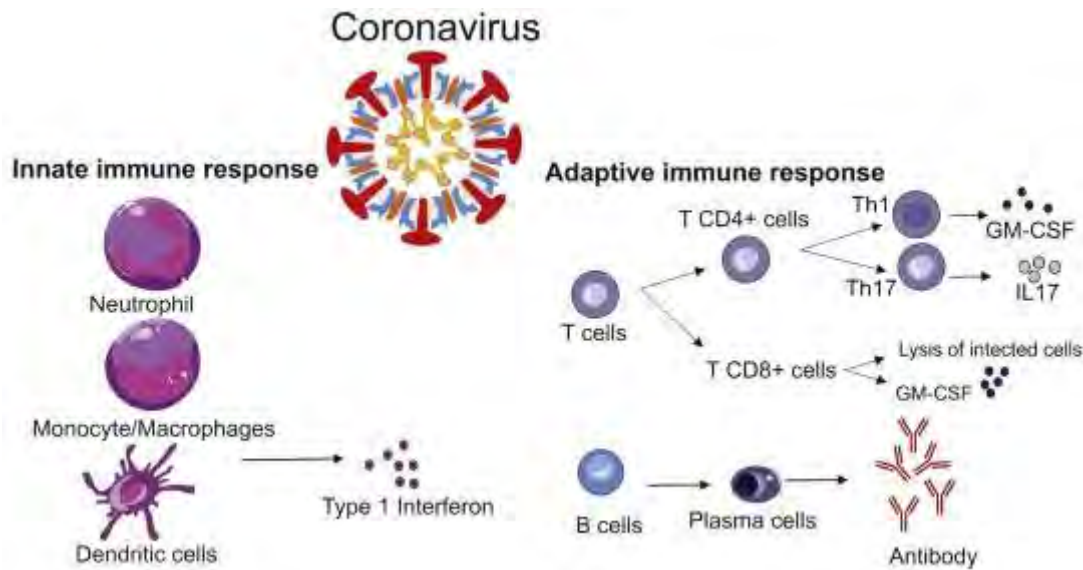


FIGURE 10: Réponse immunitaire au SARS-CoV-2(59).

Les lymphocytes B et les plasmocytes activés synthétisent des anticorps spécifiques IgM, IgA et IgG anti-SRAS-CoV-2. Les macrophages et les cellules dendritiques présentent des antigènes aux cellules T $CD4^+$ via une interaction MHC-TCR. Les cellules mémoire produites peuvent fournir une immunité contre la réinfection par la même souche virale pendant une période (60). Cependant, la durée de cette mémoire reste méconnue.

I.5.2.1. Immunité cellulaire

Au cours de l'évolution de la pandémie, il y a eu une meilleure compréhension des réponses immunitaires au virus SRAS-CoV-2, ce qui a permis de mieux appréhender le risque et la gravité de l'infection chez les individus naïfs et d'améliorer nos connaissances dans la conception de vaccins. Il a été montré des réponses cellulaires T $CD4^+$ à la glycoprotéine de spicule du SRAS-CoV-2 chez des sujets infectés. En effet, les réponses fonctionnelles des cellules T $CD4^+$ et $CD8^+$ semblent être plus importante chez les cas graves par rapport aux cas modérés (61) et seraient dirigées contre les épitopes C-terminaux de la protéine de spicule mais à plusieurs régions du SRAS-CoV-2. Les réponses anticorps IgG neutralisants et des cellules T $CD4^+/CD8^+$ semblent se maintenir mais leur durée reste à déterminer. Il est cependant important de noter que certains lymphocytes T $CD8^+$ mémoires peuvent

rapidement se développer lors d'une nouvelle rencontre avec le virus et probablement initier des réponses immunitaires efficaces.

I.5.2.1. Immunité humorale

Avec l'apparition rapide de l'épidémie de SRAS-CoV-2, les informations concernant les réponses immunitaires au virus ont pris du retard. Avec le temps, une meilleure compréhension des réponses immunitaires humores au COVID-19 a été acquise. L'immunité adaptative implique la coordination des réponses immunitaires des cellules T et B au virus du SRAS CoV-2. À cet égard, l'immunité adaptative serait responsable d'une immunité durable contre le virus. Les réponses immunitaires spécifiques au virus se produisent dans les 7 à 10 premiers jours suivant l'infection. En effet après l'infection initiale par COVID-19, on assiste à des réponses anticorps précoces de type IgM et les IgA bien que leur rôle dans l'évolution de la maladie ne soit pas encore bien compris (62-64). Les réponses IgG sont produites dans les 7 à 10 jours suivant l'infection. Cependant, il est connu que le niveau et la durée des réponses IgG peuvent varier considérablement. Les titres jusqu'ici observés d'IgG culminent généralement environ 50 à 60 jours après l'infection et peuvent durer jusqu'à 10 mois (65-67). Il n'est encore clairement établi que la disparition des anticorps est corrélée à la disparition de la mémoire cellulaire spécifique du virus.

Une considération importante est la nature des anticorps visant le domaine de liaison au récepteur (RBD) du SRAS-CoV-2. Des études récentes ont montré que les anticorps se liant au domaine de liaison au récepteur RBD (Receptor Binding Domain) sont essentiels pour une immunité protectrice à long terme contre l'infection par la COVID-19 et sont associés à une meilleure survie des patients (65;67). Récemment, Barnes et *al.* (66 ;67) ont rapporté comment la structure et la spécificité des anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2 informent les stratégies thérapeutiques. Ainsi, il a été montré que si les anticorps ne sont pas dirigés contre le RBD et ne peuvent pas lier efficacement les trimères de spicule, ils sont susceptibles d'être inefficaces pour prévenir l'infection. Les anticorps IgG dirigés contre le RBD empêchent l'adhérence des spicules au récepteur ACE2 de la cellule cible et sont susceptibles de prévenir les infections.

Les réponses IgG précoces émanent des centres germinatifs après que les cellules folliculaires T actives les cellules B naïves pour qu'elles deviennent des cellules B mémoire et des plasmoblastes producteurs d'IgG. Les plasmablastes sont de courte durée et avec la

dissipation, les réponses IgG initiales sont atténuées. Cependant, la persistance des cellules B mémoire et des plasmocytes à longue durée de vie qui résident dans la moelle osseuse peuvent réactiver les réponses spécifiques de l'antigène au RBD en cas de réexposition. De plus, cela ne prend pas en compte l'importance de la mémoire des cellules T pour les déterminants antigéniques COVID-19 qui peuvent entraîner une immunité directe des cellules T cytotoxiques et aider aux réponses des cellules B (65).

I.5.3. Immunopathologie

Le SRAS-CoV-2 utilise le récepteur ACE-2 de l'hôte et une sérine protéase TMPRSS2, pour activer la protéine virale S pour pouvoir entrer dans la cellule hôte (50). Après avoir pénétré dans les poumons, ils atteignent les alvéoles des voies respiratoires inférieures et commencent à s'y répliquer. En cas de forte charge virale, l'infection par le SRAS-CoV-2 entraîne la destruction des cellules alvéolaires par une « tempête de cytokines » qui se réfère à la réaction excessive du système immunitaire (50). En plus dans le cadre de la COVID-19, il a été noté un nombre élevé de leucocytes et un rapport neutrophiles-lymphocytes élevé avec un faible nombre d'éosinophiles, de lymphocytes, de monocytes et de basophiles. En outre, toutes les sous-populations de lymphocytes, à savoir T, B et NK sont significativement réduits dans les cas graves de COVID-19 (68;69).

I.5.3.1. Syndrome de septicémie

Les cellules endothéliales représentent une cible importante de la plupart des virus humains, y compris le SRAS-CoV-2. Les cytokines libérées par différents types de cellules agissent en tant que chimio-attractant en entraînant les cellules immunitaires vers le site de l'infection, ce qui permet aux cellules immunitaires de coordonner leur réponse contre le virus. Ces effets chimiotactiques entraînant une hyper-inflammation car favorisent la migration des cellules immunitaires vers le site de l'infection (50). L'épaississement de la muqueuse pulmonaire est ainsi favorisé par ce recrutement de cellules immunitaires au niveau du site de l'infection, ce va finalement provoquer une pneumonie, principal symptôme de la COVID-19. En raison du dysfonctionnement des poumons, d'autres organes tels que le cerveau, les reins et le foie sont privés d'oxygène. C'est pour cette raison que les patients ont besoin d'être ventilé pour avoir un apport en oxygène (69).

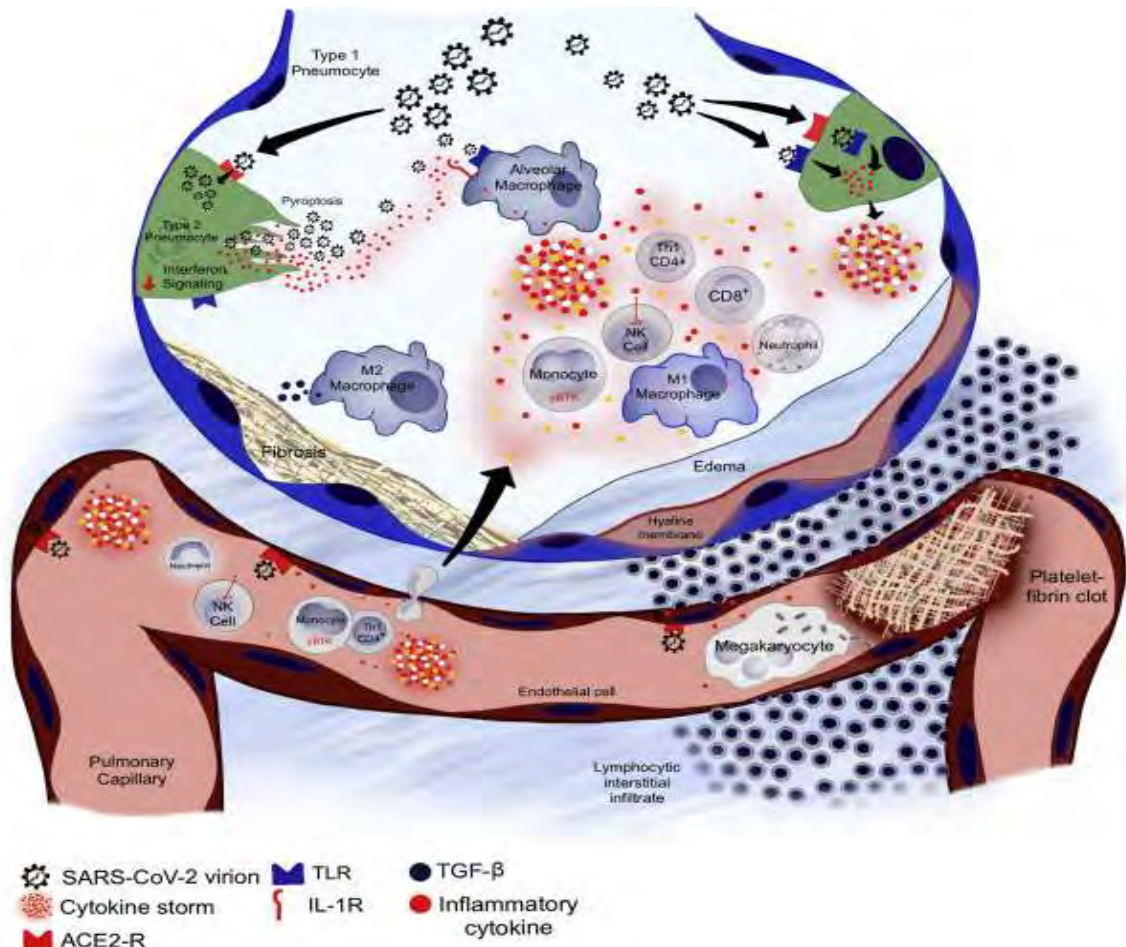


FIGURE 11: Immunopathologie de la COVID-19 sévère(69).

I.5.3.2. Neutrophiles et pièges extracellulaires neutrophiles

L'accumulation de neutrophiles génère des molécules toxiques qui pourraient contribuer à la physiopathologie. Au niveau des poumons, les neutrophiles activés induisent la libération de ROS, tel que les radicaux superoxydes et H_2O_2 , conduisant à un stress oxydatif qui contribue à la tempête cytokine et à la formation de caillot sanguin. L'infection peut également induire la libération de pièges extracellulaires de neutrophiles (TNE, qui sont des fibres constituées de chromatines, histones et ADN, ornées de protéines antimicrobiennes) par les neutrophiles. De plus, les neutrophiles activés de manière persistante contribuent au maintien de l'état inflammatoire dans les poumons par la libération de cytokines (70).

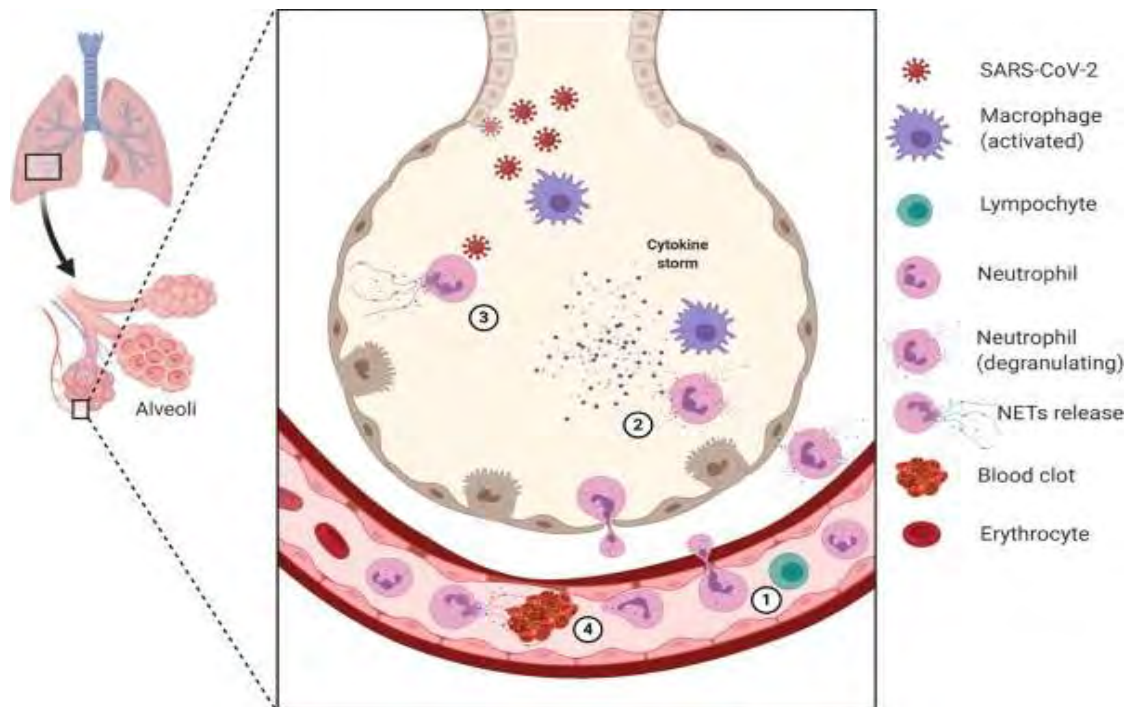


FIGURE 12: Le rôle des neutrophiles dans la physiopathologie(71).

I.5.3.3. Lymphopénies

La survenue d'une lymphopénie profonde chez les patients atteints de COVID-19 est bien établie. Le nombre absolu de lymphocytes est pronostique de la gravité de la maladie et de la mortalité, avec des réductions significatives des lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$ périphériques notées dans les cas modérés et sévères de COVID-19. Les taux sériques de cytokines sont inversement corrélés avec les taux de lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$. Chez les personnes décédées qui avaient une lymphopénie, des autopsies ont révélé une réduction drastique des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques et la rate (72).

I.6. Diagnostic

Les principales méthodes de diagnostic utilisées pour la détection du SRAS-CoV-2 sont basées sur des techniques moléculaires, antigéniques ou sérologiques (73).

I.6.1. Diagnostic direct

La RT-PCR est la méthode de référence pour le diagnostic des maladies infectieuses, surtout virales (74). Les méthodes de RT-PCR actuellement disponibles pour le diagnostic du covid-19 sont capables de donner une estimation de la charge virale à travers les valeurs du seuil de

cycle (CT, Threshold Cycle) qui sont inversement corrélées à la charge virale. Des valeurs de CT faibles indiquent des charges virales élevées et vice versa (75).

A côté des tests moléculaires, le diagnostic direct peut aussi être effectué par des méthodes antigéniques que détectent des protéines du virus.

I.6.2. Diagnostic indirect

Les méthodes indirectes, qui détectent les anticorps produits après une infection par le coronavirus, permettent d'évaluer le niveau d'immunité et de cartographier l'étendue l'épidémie dans une population donnée. Les protéines virales sont reconnues par des anticorps monoclonaux spécifiques. Les anticorps les plus couramment utilisés à cette fin sont ceux contre la protéine N et la protéine S1 ou S2 qui sont présentes à la surface du SRAS-CoV-2 (76). La détection des anticorps IgM et IgG pourrait permettre de déterminer les différentes phases de l'infection. Les anticorps IgM sont les premiers à être produit par le système immunitaire (3 à 6 jours après l'infection) alors que les IgG surviennent après environ 10 à 14 jours après le contact avec le virus et persistent plus longtemps (77).

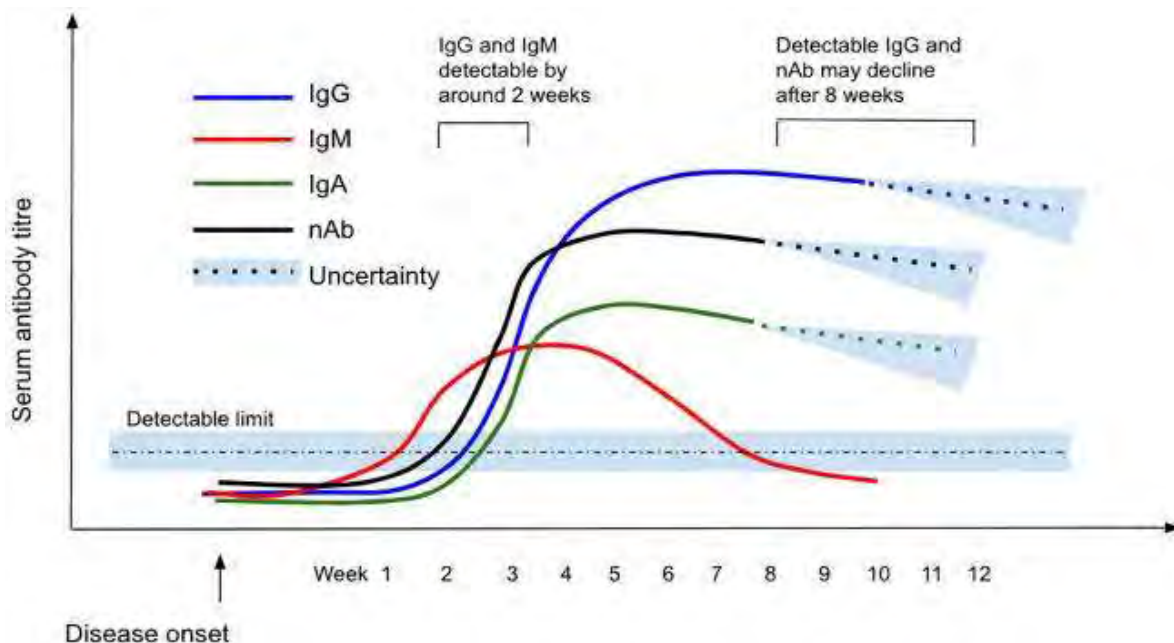


FIGURE 13: Cinétique des anticorps anti-SRAS-CoV-2 (article de revue de Kellam et Barclay 2020)

I.7. Prévention

I.7.1. Mesures barrières

La covid-19 est une maladie contagieuse et qui se transmet rapidement. Face à la pandémie qui ne cesse de se propager de manière exponentielle, il est important de trouver les moyens de protection adéquats pour limiter la transmission (78). Différentes stratégies de prévention ont ainsi été adoptées.

- **Hygiène personnelle** : il est conseillé de se laver régulièrement les mains avec de l'eau et du savon ou par utilisation de désinfectants à base d'alcool. Il est aussi hautement conseiller d'éviter les regroupements et si nécessaire, d'éviter ou de limiter les contacts humains.
- **Port de masque** : le port de masque chirurgical (triple couche) est conseillé au grand public lors de ses sorties dans des endroits publics. Les masques en tissu pourraient ne pas protéger efficacement contre l'infection. Les masques N95 sont conseillés pour le personnel de santé de première ligne tel que les médecins, les infirmières et le personnel paramédical qui assistent quotidiennement les patients (79).

I.7.2. La vaccination

Tout au long de l'histoire du développement des vaccins, plusieurs stratégies ont été utilisées sur la base de la connaissance des pathogènes en cause. Les vaccins inactivés et vivants atténués étaient les plus utilisés au départ. Avec l'émergence de technologies de pointe, de nouvelles plates-formes telles que les vaccins vectorisés, les vaccins à base d'acide nucléique utilisent l'ADN ou l'ARN, les vaccins ADN plasmidique ont été développés (80).

I.7.2.1. Plateformes classiques

Les vaccins inactivés et les vaccins vivants atténués sont des méthodes classiques qui utilisent l'ensemble du virus SRAS-CoV-2 comme vaccin. Etant donné que les virus utilisés pour produire le vaccin ne se répliquent ni par inactivation chimique ni par modification génétique, ces vaccins nécessitent des adjuvants pour induire une réponse immunitaire optimale(81).

I.7.2.2. Plateformes de nouvelle génération

Les méthodes par protéines recombinantes utilisent une large gamme de technologies pour préparer des protéines virales telles que la protéine Spike du SRAS-CoV-2.

- **La méthode utilisant des particules virales (VLP) :** C'est un exemple de nouvelle plateforme technologique. Elle inclut une ou plusieurs protéines virales qui s'assemblent avec des nanoparticules de 10 à 200 nm et sont utilisées comme vaccin.
- **Les vaccins à ADN et à ARN :** ils sont également considérés comme des plateformes de nouvelle génération et sont constitués d'acides nucléiques contenant une partie du matériel génétique du virus qui peut être administré par électroporation par voie intradermique ou par des nanoparticules lipidiques respectivement.
- **Les vaccins à ARN messenger :** ils contiennent une portion de l'ARN messenger du virus qui, à l'aide des ribosomes des receveurs, fabrique une protéine de spicule (S) identique à celle qui se trouve à la surface du virus (82).
- **Vaccins à vecteur :** Ils utilisent des vecteurs viraux qui sont généralement des adénovirus compétents qui assurent la synthèse de l'antigène vaccinal. Les vecteurs adénoviraux non compétents pour la réplication utilisent un adénovirus génétiquement modifié comme vecteur pour porter des séquences codant pour la protéine immunogène du SRAS-CoV-2 pour induire une réponse immunitaire (81).

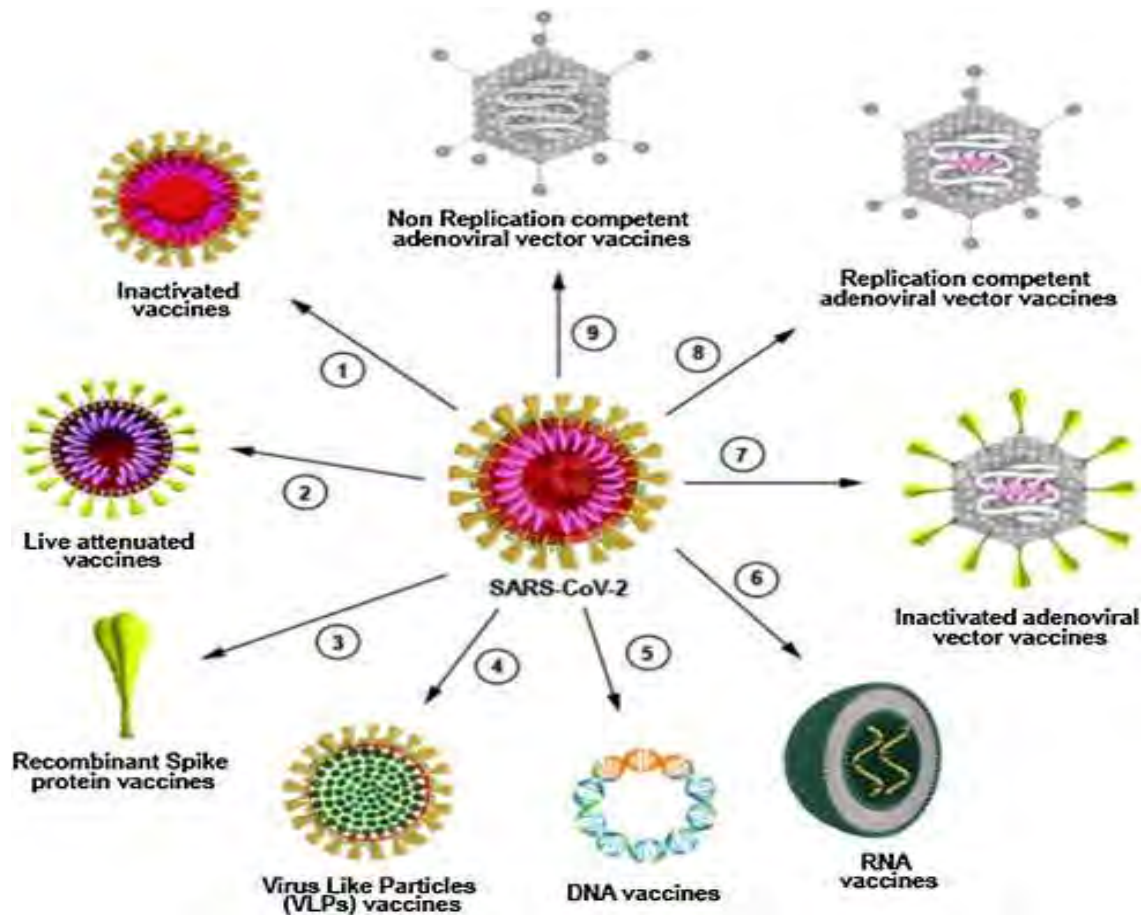


FIGURE 14: Plateformes utilisées pour le développement de vaccins contre le SRAS-CoV-2(81).

I.7.2.3. Vaccins covid-19 en cours de développement

Plus de 180 vaccins contre le SRAS-CoV-2 utilisant différentes plates-formes sont actuellement en cours de développement, dont 20 vaccins sont en phase III. Des travaux antérieurs sur des vaccins développés pour le MERS-CoV et le SRAS-CoV ont montré que les réponses immunitaires humorales et cellulaires sont importantes pour induire une protection contre l'infection (83).

Le 09 novembre 2020, Pfizer annonçait avoir développé avec la société allemande BioNtech un vaccin à ARN messager particulièrement efficace, puisque les analyses d'études en phase III montrait une efficacité vaccinale de 52% au premier dose et de 95% à la deuxième dose. L'université d'Oxford et AstraZeneca ont développé un vaccin recombinant (AZD1222), anciennement connu sous le nom de ChAdOx1 nCoV-19, en utilisant un adénovirus chimpanzé non répliatif pour délivrer une protéine de pointe du SRAS-CoV-2 pour induire une réponse immunitaire.

Le vaccin Janssen agit en préparant l'organisme à se défendre contre la Covid-19, c'est un adénovirus recombinant qui va servir de vecteur au gène qui code la protéine spike (spicule) du Sars-Cov-2. En plus c'est le premier vaccin utilisable en monodose.

Tableau IV: Vaccins contre le SRAS-CoV-2 en cours de développement.

Nom	Développeur	Plate-forme	Cibler	Statut
AZD1222 (ChAdOx1nCoV19)	Université d'Oxford et AstraZeneca	Adénovirus (non répliquatif)	Protéine de pointe	Phase III
Ad5-nCoV	Produits biologiques CanSino	Adénovirus (non répliquatif)	Protéine de pointe	Phase II
Ad26-SARS-Cov-2	Johnson & Johnson - Janssen	Adénovirus (non répliquatif)	Protéine de pointe	Phase II / II
Sputnik V	Institut de recherche Gamaleya en épidémiologie et microbiologie	Adénovirus hétérologue -Ad5 et Ad26 (non répliquatif)	Protéine de pointe	Phase III ^a
INO-4800	Produits pharmaceutiques Inovio	ADN	Protéine de pointe	Phase I / II
Anonyme	Université d'Osaka / AnGes / Takara Bio	ADN	Protéine de pointe	Phase I / II
Anonyme	Cadila Healthcare Limited	ADN	non dévoilé	Phase I / II
GX-19	Consortium Genexine	ADN	Protéine de pointe	Phase I / II
BNT162	BioNTech et Pfizer	ARN	3CLpro, NSP5, Mpro, autres	Phase III ^b
ARNm-1273	Moderna et NIAID	ARN	Protéine de pointe	Phase III
Anonyme	Curevac	ARN	Protéine de pointe	Phase I / II
ARCT-021	Arcturus / Duke-NUS	ARN (nanoparticule lipidique)	Protéine de pointe (préfusion)	Phase I / II
Anonyme	Institut des produits biologiques de Wuhan et Sinopharm	Virus inactivé	Virus entier	Phase I / II
BBIBP-CoV	Institut des produits biologiques de Pékin et Sinopharm	Virus inactivé, plus adjuvant	Virus entier	Phase I / II
CovidVax	Institut de biologie médicale et Académie chinoise des sciences médicales	Virus inactivé	Virus entier	Phase I / II
CoronaVac (PiCoVacc)	Sinopharm / Sinovac Biotech	Virus inactivé, plus adjuvant	Virus entier, (immunogène principal Spike RBD)	Phase III
Anonyme	Institut de recherche sur les problèmes de sécurité biologique, République du Kazakhstan	Virus inactivé, plus adjuvant	Virus entier	Phase I / II
Covaxin	Bharat Biotech	Virus inactivé	Virus entier	Phase I / II
EpiVacCorona	Institut du vecteur - Novosibirsk	Sous-unité protéique	Antigènes peptidiques synthétiques	Phase I / II
SCB-2019	Produits biopharmaceutiques Clover	Sous-unité protéique	Trimer de pointe	Phase I / II
NVX-CoV2373	Novavax	Sous-unité protéique	Protéine de pointe (préfusion)	Phase I / II
Anonyme	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical / Institut de microbiologie, Académie chinoise des sciences	Sous-unité protéique	Protéine de pointe (dimère RBD)	Phase I / II
Anonyme	Kentucky Bioprocessing, Inc	Sous-unité protéique	Protéine de pointe (RBD)	Phase I / II
Anonyme	Sanofi Pasteur / GSK	Sous-unité protéique (production de baculovirus)	Sous-unité protéique	Phase I / II

Source : ClinicalTrials.gov (84)

DEUXIEME PARTIE :TRAVAIL PERSONNEL

OBJECTIFS

A la lumière des tests moléculaires limités pour le diagnostic à grande échelle du SARS-CoV-2 ainsi que certaines populations qui ne sont pas toujours accessibles, les résultats officiels peuvent ne pas refléter le nombre réel de cas de COVID-19. L'objectif de notre étude était d'évaluer la séroprévalence du SRAS-CoV-2 au niveau national afin de déterminer l'exposition réelle de la population au virus.

II. METHODOLOGIE

II.1. Cadre d'étude et population d'étude

L'étude s'est déroulée entre les mois de juillet et de septembre dans 9 régions du Sénégal à savoir Dakar, Thiès, Diourbel, Saint-Louis, Louga, Kaolack, Tambacounda, Kolda et Ziguinchor. C'est une étude réalisée en collaboration entre le service d'Immunologie de l'UCAD et l'institut de recherche en Santé, de Surveillance Epidémiologique et de Formation (IRESSEF), qui a été approuvée par le Comité National d'Ethique de la Recherche en Santé du Sénégal. Les tests sérologiques ont été effectués à l'Institut de Recherche en Santé, de Surveillance Epidémiologique et de Formation (IRESSEF).

Du sang EDTA a été prélevé sur tous participants et environ 2ml de plasma ont ensuite été collectés et conservés à -80°C pour la réalisation ultérieure de tests sérologiques.

II.2. Détection d'anticorps SARS-CoV-2

Pour la détermination des anticorps, tous les échantillons ont été testés avec le Kit Healgen IgM/IgG qui identifie séparément et de manière qualitative les anticorps IgM et IgG contre le SRAS-CoV-2. Le test a été effectué en utilisant du plasma EDTA conformément aux instructions du fabricant. Brièvement, 5µl de sérum ont été ajoutés à la fenêtre de test puis trois gouttes de tampon fourni dans le kit ont été appliqués pour assurer la migration de l'échantillon. Les résultats ont été lus après 10 min (max 15 min). Seuls les tests pour lesquels la bande contrôle a changé de couleur ont été considérés comme valides. Le test était considéré comme positif si une bande IgM et/ou IgG a été observée. L'intensité de la couleur n'a pas été considérée.

II.3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS version 20 et R. Les variables continues ont été décrites par leur moyenne et leur intervalle de confiance à 95%.

III. RESULTATS

III.1. Caractéristique de la population d'étude

Un total de 3978 individus de la population générale répartis en 9 régions du Sénégal a été choisi entre les mois de juillet et septembre 2020. Le tableau 4 illustre les caractéristiques de la population d'étude en termes d'effectif et de sexe. L'effectif choisi pour chaque région respecte de manière proportionnelle la population de la région. Les sujets vivant à Dakar représentaient un peu plus de 40% alors que la proportion habitant à Tambacounda était de 3,3%. L'âge était homogène entre les différents groupes et ne montre aucune différence significative de la moyenne d'âge.

Tableau V: Caractéristiques de la population d'étude

		Dakar	Thiès	Diourbel	Saint-Louis	Louga	Kaolack	Tamba	Kolda	Ziguinchor	Total
Nombre (%)		1622 (40,8)	389 (9,7)	325 (8,1)	360 (9,0)	90(2,2)	300(7,5)	135(3,3)	400(10,0)	200(5,0)	3978
Sexe	Homme	662	123	129	100	28	126	58	172	ND	1398
	Femme	960	266	196	260	62	174	76	227	ND	2221
Age	Moyenne (95% IC)	39,8 (38,9-40,8)	40,81(38,7-42,8)	39,1(37,0-41,2)	35,6(33,9-37,2)	33,5(29,4-37,6)	40,9(38,2-43,6)	36,9(33,3-40,4)	34,04(32,2-35,8)	ND	

L'analyse de l'âge a montré qu'il n'y a pas de différence significative de la moyenne d'âge entre les régions.

III.2. Performance du test sérologique utilisé

Le profil sérologique a été évalué en utilisant le test Healgen/Oriengen. Nous avons également évalué les performances du test et avons trouvé une sensibilité de 76,26% et une spécificité de 98,48 % pour les IgM tandis que pour les IgG, elle était de 83,38% et de 96,96% respectivement. Chez les patients guéris, nous avons aussi évalué ce test qui a montré pour les IgG une sensibilité de 98,1 % et une spécificité de 96,96 % (données non publiées). Li et al ont montré une sensibilité globale des tests de 88,7% et une spécificité de 90,6 % (85). L'étude d'évaluation du test Healgen menée en Suède a aussi montré une sensibilité similaire pour les IgG (86).

COVID					
	COVID+	CONTROLES		COVID+	CONTROLES
IGM+	151	3	IGG+	175	6
IGM-	47	195	IG-	23	192
	Sensibilité	0,762626263		Sensibilité	0,883838384
	Spécificité	0,984848485		Spécificité	0,96969697
RECOV					
	RECOV	CONTROLES		RECOV	CONTROLES
IGM+	79	3	IGG+	155	6
IGM-	79	195	IG-	3	192
	Sensibilité	0,5		Sensibilité	0,981012658
	Spécificité	0,984848485		Spécificité	0,96969697

COVID+		
	IgM	IgG
Sensibilité	76,26%	83,38%
Spécificité	98,48%	96,96%
RECOVERY		
	IgG	
Sensibilité	98,10%	
Spécificité	96,96%	




FIGURE 15: Performance du test sérologique Healgen

III.3. Séroprévalence globale et par région

Nous avons d'abord comparé les résultats obtenus par région et avons observé une prévalence de 28% au niveau national. Rapporté à la population générale du Sénégal, ceci représente en valeur absolue 4.500.000 personnes exposées au virus durant la première vague. La plus grande prévalence a été retrouvée à Ziguinchor avec un taux de 59%. Les régions de Thiès, Louga et Kaolack étaient les moins touchées (Figure 16)

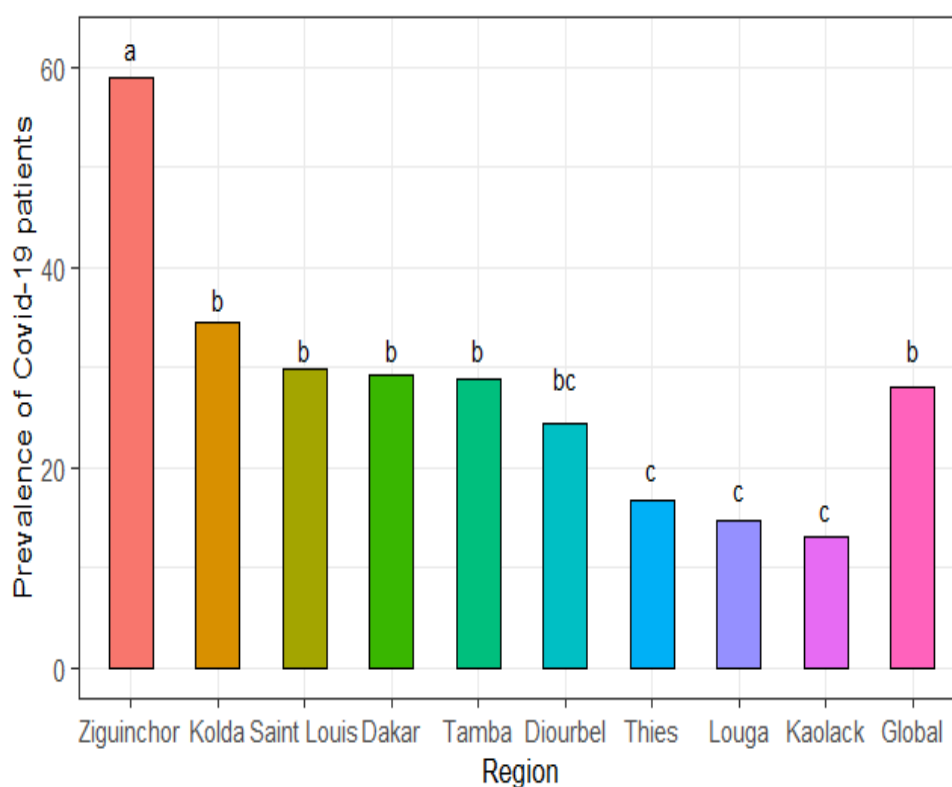


FIGURE 16: Proportion de la population positive par région

III.4. Prévalence par département à Dakar

Au niveau de Dakar, nous avons analysées les données pour les quatre départements à savoir Dakar, Pikine, Rufisque et Guédiawaye.

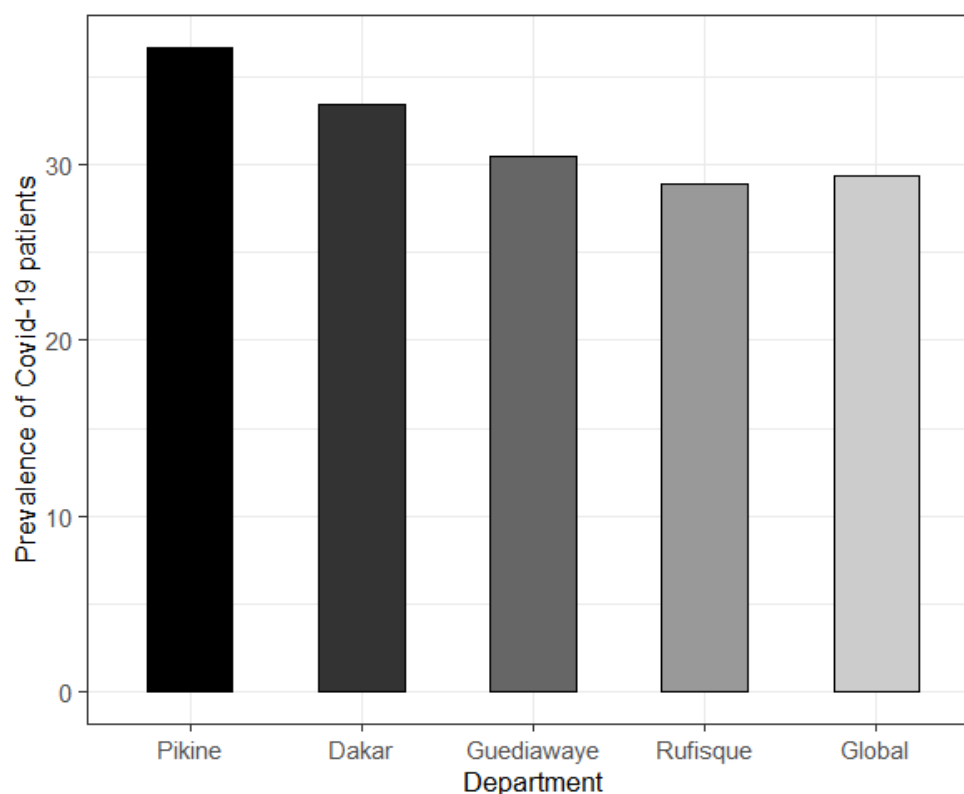


FIGURE 17: Profil sérologique par département dans la région de Dakar

Nos résultats n'ont pas montré de différence significative entre les différents départements malgré une tendance plus élevée à Pikine et à Dakar.

III.5. Prévalence selon l'âge

L'analyse de nos résultats a montré qu'il n'y avait pas de différence significative du nombre de cas selon les tranches d'âge [0-18], [19-40], [41-60] et >60 ans malgré une légère prédominance chez les [19-40] (population la plus active).

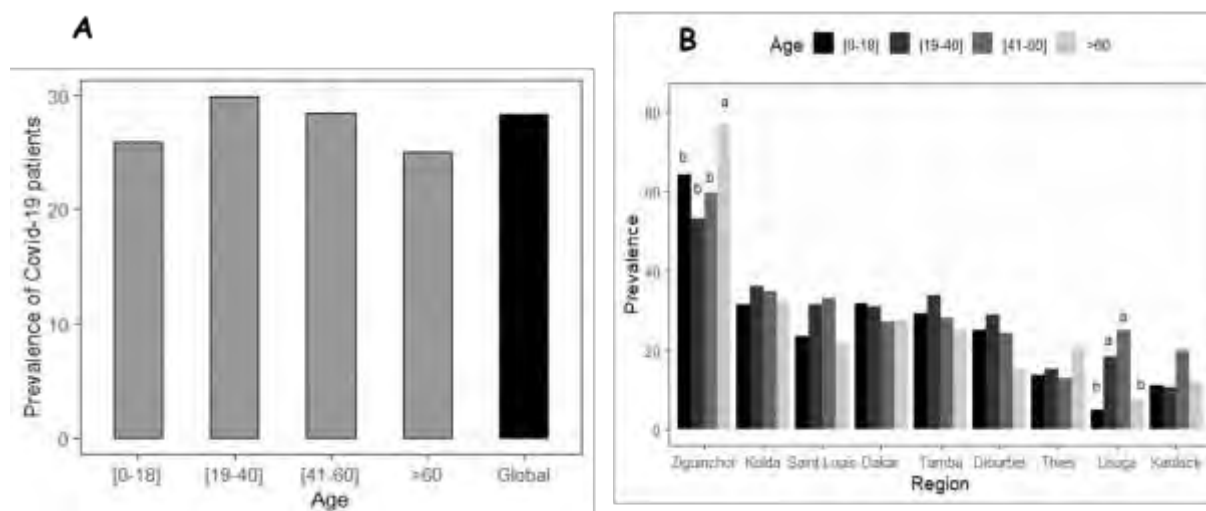


FIGURE 18: Profil sérologique selon l'âge

III.5. Prévalence selon le sexe

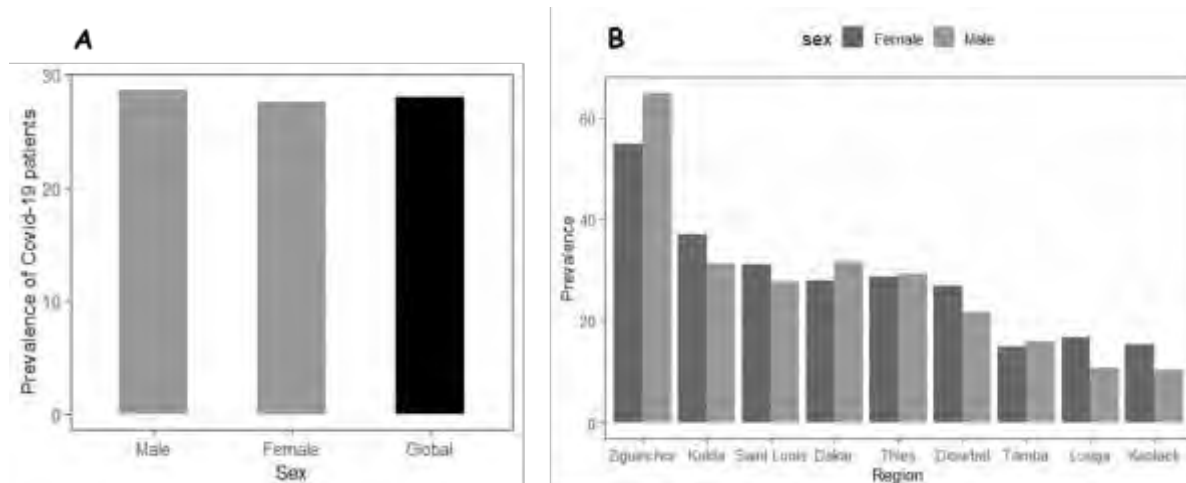


FIGURE 19: Profil sérologique selon le sexe

L'analyse de nos résultats selon le sexe a aussi montré qu'il n'y avait pas de différence significative du profil sérologique entre hommes et les femmes.

IV. DISCUSSION

Face à la montée de la pandémie due au SRAS-CoV-2, le monde est confronté à une demande de plus en plus croissante de tests de diagnostic. La PCR à temps réel reste la méthode de référence mais vue la forte demande, la complexité de la technique, la nécessité d'avoir un plateau technique adéquat et un personnel bien formé, ces tests moléculaires ne peuvent pas être réalisés à grande échelle. De plus, les tests moléculaires ne sont réalisés que sur une cible particulière ; et les sujets asymptomatiques n'étant pas contacts de cas connus restent en général pas concernés par le dépistage. Ainsi dans notre contexte, les données officielles basées sur la RT-PCR pourraient ne pas refléter l'exposition réelle de la population au SARS-CoV-2. C'est dans ce cadre que nous avons entrepris une évaluation du profil sérologique au niveau national, ce qui pourrait permettre d'évaluer l'efficacité des stratégies en vigueur.

Il faut souligner que nous avons utilisé un test de diagnostic rapide dont la performance pourrait avoir un impact sur le résultat. Bien que le fabricant ait déclaré une sensibilité de 100%, d'autres études ont montré des performances plus faibles. En effet, Li et al ont montré une sensibilité globale de tests de 88,7 % et une spécificité de 90,6 % (85). Une autre évaluation du test Healgen menée en Suède a montré une sensibilité similaire (86). Notre propre évaluation a montré une sensibilité de 76,26 % et une spécificité de 98,48 % pour les IgM tandis que pour les IgG, elle était de 83,38 % et de 96,96 % respectivement. Chez les patients guéris, nous avons aussi évalué ce test qui a montré pour les IgG une sensibilité de 98,1 % et une spécificité de 96,96 % (données non publiées). Cette bonne performance du test chez les sujets guéris qui se rapprochent plus de notre population d'étude, suggère que la performance du test n'a pas d'impact significatif sur le profil sérologique que nous avons observé.

Depuis le début de la pandémie, le Sénégal a enregistré plus de 43.400 cas confirmés (45;40). Cependant, notre étude a montré une séroprévalence de 28% au niveau national lors de la

première vague. Rapportée à la population générale, ceci représente plus de quatre millions de personnes qui ont été en contact avec le virus. Beaucoup d'études de séroprévalence entreprises à travers le monde ont suggéré que le nombre de cas diagnostiqué est moins important que les cas confirmés. En effet dans une étude publiée dans la revue *JAMA de médecine interne*, les chercheurs ont testé 16.025 personnes géographiquement diverses aux Etats-Unis entre les mois mars et mai 2020 et ont trouvé un taux de positivité de 1 à 6,9% à New York City. Cette prévalence était 6 à 24 fois plus élevée que les cas qui ont été officiellement rapportés à la même période (87). Cette différence peut s'expliquer par le fait que les personnes asymptomatiques ne sont pas en général concernées par les tests réalisés au niveau communautaire bien qu'elles contribuent vraisemblablement à une transmission du virus.

En Espagne, une étude sur 60.000 participants a montré une séroprévalence au niveau national de 6,2% avec 13,6% en zone urbaine (7). Ceci montre une prévalence beaucoup plus élevée de la COVID-19 dans le milieu urbain en Espagne. Au Sénégal, bien que Dakar ait été considérée comme épicode de l'épidémie, la plus grande prévalence a été observée à Ziguinchor avec une séroprévalence avoisinant 60%. Une des raisons possibles de cette forte prévalence est que Ziguinchor est une zone frontalière où des populations venant de différents pays et régions du Sénégal se croisent. Cependant, des études plus approfondies, surtout concernant les réservoirs animaux de zoonoses, devraient être menées afin de comprendre cette dynamique de transmission.

CONCLUSION

Depuis mars 2020, le Sénégal, à l'instar de tous les pays, est confronté à plusieurs vagues de la pandémie due au SRAS-CoV-2 qui ne cesse de se propager. Vu les contraintes liées à la réalisation des tests moléculaires surtout dans les pays à ressources limitées, les tests sérologiques sont plus appropriés pour l'évaluation de l'exposition réelle de la population et de contribuer à l'élaboration de politique publique de lutte contre l'infection. Les anticorps anti-SRAS-Cov-2 peuvent être détectés chez les patients environ une semaine après l'infection et fournissent des preuves d'une population précédemment infectée. C'est dans ce cadre que nous étions proposés d'évaluer la séroprévalence du SRAS-Cov-2 de la population générale du Sénégal. A cet effet, 3978 échantillons ont été collectés à Dakar, Thiès, Touba, Louga, Saint-Louis, Kaolack, Ziguinchor, Saint-Louis et Tambacounda entre juillet et septembre 2020. L'analyse sérologique a montré une prévalence au niveau national de 28%. La plus grande exposition au virus a été observée en Ziguinchor avec une prévalence de près de 60%. Les régions les moins touchées étaient Thiès, Louga et Kaolack. En considérant les tranches d'âge [0-18], [19-40], [41-60] et >60 ans, il n'y pas de différence significative du nombre de cas malgré une légère prédominance chez les [19-40] ans. A Dakar, il n'y a pas de différence significative de la prévalence entre les départements malgré une tendance plus élevée à Pikine et à Dakar. Selon le sexe, nos résultats n'ont pas montré de différence significative de l'exposition au SARS-CoV-2 entre les hommes et les femmes malgré une légère prédominance chez les hommes. A la lumière de ces résultats, il apparaît que la circulation du virus au Sénégal lors de la première vague a été plus importante que ce qui été rapporté officiellement sur la base des tests moléculaires. Ces résultats paraissent ainsi fondamentaux dans l'évaluation du degré d'immunisation de la population, ce qui pourrait être important dans la stratégie de prévention telle que la vaccination.

REFERENCES

- (1) Khan T, Agnihotri K, Tripathi A, Mukherjee S, Agnihotri N, Gupta G. COVID-19: A Worldwide, Zoonotic, Pandemic Outbreak. *Altern Ther Health Med* 2020 Aug;26(S2):56-64.
- (2) Platto S, Wang Y, Zhou J, Carafoli E. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. *Biochem Biophys Res Commun* 2021 Jan 29;538:14-23.
- (3) Mathuria JP, Yadav R, Rajkumar. Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 - A review of current methods. *J Infect Public Health* 2020 Jul;13(7):901-5.
- (4) Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi KK, Chopra KK. Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection. *Indian J Tuberc* 2020 Dec;67(4S):S163-S166.
- (5) Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, Leeman D, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One* 2020;15(12):e0244126.
- (6) Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 Jun 25;6:CD013652.
- (7) Pollan M, Perez-Gomez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernan MA, Perez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020 Aug 22;396(10250):535-44.
- (8) Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. Author Correction: A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020 Apr;580(7803):E7.
- (9) Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* 2020 Aug;43(4):328-33.
- (10) Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020 Mar 27;12(4).
- (11) Decaro N, Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Vet Microbiol* 2020 May;244:108693.
- (12) Coronavirus humains (HCoV), Astrid Vabret - Meriadeg Ar Gouilh, chap 38
- (13) McGregor IA. A simple face-lift manoeuvre. *Br J Plast Surg* 1981 Oct;34(4):485.
- (14) Hierholzer JC. Purification and biophysical properties of human coronavirus 229E. *Virology* 1976 Nov;75(1):155-65.
- (15) Chan PK, Chan MC. Tracing the SARS-coronavirus. *J Thorac Dis* 2013 Aug;5 Suppl 2:S118-S121.

- (16) Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 2020 Apr 6;12(4):e7560.
- (17) Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M, Manikandan N, Nagaraj J, Santhakumar A, et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clin Epidemiol Glob Health* 2021 Apr;10:100694.
- (18) Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020 Jul;24:91-8.
- (19) Li Z, Guan X, Mao N, Luo H, Qin Y, He N, et al. Antibody seroprevalence in the epicenter Wuhan, Hubei, and six selected provinces after containment of the first epidemic wave of COVID-19 in China. *Lancet Reg Health West Pac* 2021 Mar;8:100094.
- (20) Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol* 2020 Jun;92(6):667-74.
- (21) Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020 Feb 22;395(10224):565-74.
- (22) Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020 Jul;583(7815):282-5.
- (23) Bonilla-Aldana DK, Jimenez-Diaz SD, Arango-Duque JS, Aguirre-Florez M, Balbin-Ramon GJ, Paniz-Mondolfi A, et al. Bats in ecosystems and their Wide spectrum of viral infectious potential threats: SARS-CoV-2 and other emerging viruses. *Int J Infect Dis* 2021 Jan;102:87-96.
- (24) Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Rep* 2020 Jun;19:100682.
- (25) Al-Qaaneh AM, Alshammari T, Aldahhan R, Aldossary H, Alkhalifah ZA, Borgio JF. Genome composition and genetic characterization of SARS-CoV-2. *Saudi J Biol Sci* 2021 Mar;28(3):1978-89.
- (26) Fahmi M, Kubota Y, Ito M. Nonstructural proteins NS7b and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCoV. *Infect Genet Evol* 2020 Jul;81:104272.
- (27) Détection du virus SARS-CoV 2 - BIOINTERFACES NANOSTRUCTURÉES, s. d.

- (28) Rahimi A, Mirzazadeh A, Tavakolpour S. Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. *Genomics* 2021 Jan;113(1 Pt 2):1221-32.
- (29) Tang JW, Tambyah PA, Hui DS. Emergence of a new SARS-CoV-2 variant in the UK. *J Infect* 2021 Apr;82(4):e27-e28.
- (30) https://www.scidev.net/afrique-sub-saharienne/news/le-variant-britannique-du-nouveau-coronavirus-diagnostique-au-senegal/#_ftnref1 consulté le 01 mars 2021
- (31) Tang JW, Toovey OTR, Harvey KN, Hui DDS. Introduction of the South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 into the UK. *J Infect* 2021 Apr;82(4):e8-e10.
- (32) Imai M, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Watanabe T, et al. Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021 Jul 6;118(27).
- (33) Boehm E, Kronig I, Neher RA, Eckerle I, Vetter P, Kaiser L. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clin Microbiol Infect* 2021 May 17.
- (34) Mehraeen E, Salehi MA, Behnezhad F, Moghaddam HR, SeyedAlinaghi S. Transmission Modes of COVID-19: A Systematic Review. *Infect Disord Drug Targets* 2020 Nov 15.
- (35) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020 Apr 16;181(2):271-80.
- (36) Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A, et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *J Mol Biol* 2021 Jan 22;433(2):166725.
- (37) Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020 Jun;92(6):602-11.
- (38) Li X, Zai J, Wang X, Li Y. Potential of large "first generation" human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020 Apr;92(4):448-54.
- (39) da Silva PG, Mesquita JR, de Sao Jose NM, Ferreira VAM. Viral, host and environmental factors that favor anthroponotic spillover of coronaviruses: An opinionated review, focusing on SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. *Sci Total Environ* 2021 Jan 1;750:141483.
- (40) Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol* 2020 Sep;15(3):359-86.

- (41) Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses* 2020 Feb 10;12(2).
- (42) Mbow M, Lell B, Jochems SP, Cisse B, Mboup S, Dewals BG, et al. COVID-19 in Africa: Dampening the storm? *Science* 2020 Aug 7;369(6504):624-6.
- (43) https://www.sante.gouv.sn/sites/default/files/La%20Revue%20Covid%2019%20au%20Se%CC%81ne%CC%81gal%20N%C2%B0%20057_VF.pdf consulté le 02 juillet 2021
- (44) Diouf I, Bousso A, Sonko I. Gestion de la pandémie COVID-19 au Sénégal. *Médecine De Catastrophe, Urgences Collectives*. 2020 Sep; 4(3): 217–222. DOI : 10.1016/j.pxur.2020.08.009
- (45) Ministère de la Santé et de l'Action Sociale : <https://www.sante.gouv.sn/sites/default/files/COMMUNIQUE%20489%20DU%2003%20JUILLET%202021.pdf>; consulté le 3 Juillet 2021
- (46) <https://www.sante.gouv.sn/mediatheque/phototheques/coronavirus-r%C3%A9partition-par-r%C3%A9gion-et-district-des-cas-de-contamination-241> consulté le 02 juillet 2021
- (47) Mbow NB, Senghor I, Ridde V. The resilience of two professionalized departmental health insurance units during the COVID-19 pandemic in Senegal. *J Glob Health* 2020 Dec;10(2):020394.
- (48) <https://senegal.un.org/fr/113724-la-strategie-nationale-de-vaccination-contre-la-covid-19-presentee-aux-partenaires> consulté le 28 février 2021
- (49) https://sante.gouv.sn/sites/default/files/La%20Revue%20Covid%2019%20au%20S%C3%A9n%C3%A9gal%20N%C2%B0%20038_VF.pdf consulté le 04 mars 2021
- (50) Hamouche W, Bissier M, Brojakowska A, Eskandari A, Fish K, Goukassian DA, et al. Pathophysiology and pharmacological management of pulmonary and cardiovascular features of COVID-19. *J Mol Cell Cardiol* 2021 Apr;153:72-85.
- (51) Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metallidis S, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest* 2020 Nov 2;130(11):6151-7.
- (52) Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2021 Jan;113(1):45-57.
- (53) Tomo S, Kumar KP, Roy D, Sankanagoudar S, Purohit P, Yadav D, et al. Complement activation and coagulopathy - an ominous duo in COVID19. *Expert Rev Hematol* 2021 Feb;14(2):155-73.

- (54) Brussow H. Immunology of COVID-19. *Environ Microbiol* 2020 Dec;22(12):4895-908.
- (55) Jordan SC, Zakowski P, Tran HP, Smith EA, Gaultier C, Marks G, et al. Compassionate Use of Tocilizumab for Treatment of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2020 Dec 15;71(12):3168-73.
- (56) Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, Roswarski J, Goy A, Monticelli MA, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020 Jun 5;5(48).
- (57) Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020 Jul 11.
- (58) Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020 Aug;2(8):e474-e484.
- (59) Hosseini A, Hashemi V, Shomali N, Asghari F, Gharibi T, Akbari M, et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus. *Biomed Pharmacother* 2020 Dec;132:110859.
- (60) Jordan SC. Innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 in humans: relevance to acquired immunity and vaccine responses. *Clin Exp Immunol* 2021 Jun;204(3):310-20.
- (61) Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4(+) and CD8(+) T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol* 2020 Nov;21(11):1336-45.
- (62) Stephens DS, McElrath MJ. COVID-19 and the Path to Immunity. *JAMA* 2020 Oct 6;324(13):1279-81.
- (63) Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, Mantus G, Linderman SL, Hudson WH, et al. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. *Cell Rep Med* 2020 Jun 23;1(3):100040.
- (64) Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* 2020 Aug;584(7821):437-42.
- (65) Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021 Feb 5;371(6529).
- (66) Barnes CO, Jette CA, Abernathy ME, Dam KA, Esswein SR, Gristick HB, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature* 2020 Dec;588(7839):682-7.

- (67) Secchi M, Bazzigaluppi E, Brigatti C, Marzinotto I, Tresoldi C, Rovere-Querini P, et al. COVID-19 survival associates with the immunoglobulin response to the SARS-CoV-2 spike receptor binding domain. *J Clin Invest* 2020 Dec 1;130(12):6366-78.
- (68) Masoomikarimi M, Garmabi B, Alizadeh J, Kazemi E, Azari JA, Mirmoeeni S, et al. Advances in immunotherapy for COVID-19: A comprehensive review. *Int Immunopharmacol* 2021 Apr;93:107409.
- (69) Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol* 2021 Jan;191(1):4-17.
- (70) Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and Neutrophils: The Relationship between Hyperinflammation and Neutrophil Extracellular Traps. *Mediators Inflamm* 2020;2020:8829674.
- (71) Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima EA, Galvao JGFM, da Silva JSF, Sales-Neto JM, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *Int Immunopharmacol* 2021 Jan;90:107233.
- (72) Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol* 2020 Jul;31(7):961-4.
- (73) Jang S, Rhee JY, Wi YM, Jung BK. Viral kinetics of SARS-CoV-2 over the preclinical, clinical, and postclinical period. *Int J Infect Dis* 2021 Jan;102:561-5.
- (74) Hoehl S, Ciesek S. [The virology of SARS-CoV-2]. *Internist (Berl)* 2020 Aug;61(8):789-92.
- (75) Bruce EA, Huang ML, Perchetti GA, Tighe S, Laaguiby P, Hoffman JJ, et al. Direct RT-qPCR detection of SARS-CoV-2 RNA from patient nasopharyngeal swabs without an RNA extraction step. *PLoS Biol* 2020 Oct;18(10):e3000896.
- (76) Goh YS, Chavatte JM, Lim JA, Lee B, Hor PX, Amrun SN, et al. Sensitive detection of total anti-Spike antibodies and isotype switching in asymptomatic and symptomatic individuals with COVID-19. *Cell Rep Med* 2021 Feb 16;2(2):100193.
- (77) Mahajan A, Manchikanti L. Value and Validity of Coronavirus Antibody Testing. *Pain Physician* 2020 Aug;23(4S):S381-S390.
- (78) Boskoski I, Gallo C, Wallace MB, Costamagna G. COVID-19 pandemic and personal protective equipment shortage: protective efficacy comparing masks and scientific methods for respirator reuse. *Gastrointest Endosc* 2020 Sep;92(3):519-23.
- (79) Mahmood SU, Crimbly F, Khan S, Choudry E, Mehwish S. Strategies for Rational Use of Personal Protective Equipment (PPE) Among Healthcare Providers During the COVID-19 Crisis. *Cureus* 2020 May 23;12(5):e8248.

- (80) Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity* 2020 Apr 14;52(4):583-9.
- (81) Dos Santos WG. Impact of virus genetic variability and host immunity for the success of COVID-19 vaccines. *Biomed Pharmacother* 2021 Apr;136:111272.
- (82) van RD, de WE. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater* 2020 Aug;19(8):810-2.
- (83) Carmichael AG, Silverstein AM. Smallpox in Europe before the seventeenth century: virulent killer or benign disease? *J Hist Med Allied Sci* 1987 Apr;42(2):147-68.
- (84) ClinicalTrials.gov.
- (85) Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* 2020 Sep;92(9):1518-24.
- (86) Hoffman T, Nissen K, Krambrich J, Ronnberg B, Akaberi D, Esmaeilzadeh M, et al. Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2. *Infect Ecol Epidemiol* 2020;10(1):1754538.
- (87) 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.