

Guide opérationnel provisoire sur la surveillance génomique du SRAS-CoV-2 en Afrique : Un guide actualisé

Juillet 2021

Résumé

La surveillance génomique de routine du SRAS-CoV-2 est essentielle pour détecter, surveiller et caractériser les variantes du virus qui peuvent entraîner une augmentation de la transmissibilité et de la gravité de la maladie, ou affecter l'efficacité des diagnostics, des vaccins et des traitements. Le document mis à jour offre des conseils pratiques aux États membres de l'Union africaine sur la mise en œuvre de la surveillance génomique du SRAS-CoV-2, y compris des conseils sur la logistique de l'échantillonnage et de l'envoi des échantillons.

Pour la surveillance génomique du SRAS-CoV-2, le CDC Afrique et l'OMS/AFRO recommandent des approches d'échantillonnage représentatives pour détecter et surveiller les variantes préoccupantes (VOC). Il est recommandé de procéder à un échantillonnage hebdomadaire et de s'efforcer d'accroître la représentativité au sein du pays en prélevant des échantillons dans des groupes clés tels que les différentes tranches d'âge, la répartition géographique, le spectre de la maladie (par exemple, les infections respiratoires aiguës sévères, les infections respiratoires aiguës) et les cas cliniquement significatifs (par exemple, les cas mortels, les patients vaccinés, immunodéprimés ou asymptomatiques recevant un traitement antiviral et les cas de réinfection).

Le CDC Afrique et l'OMS/AFRO ont établi conjointement un réseau de surveillance génomique du SRAS-CoV-2 comprenant quelques centres spécialisés et des centres régionaux de séquençage. Il s'agit d'un réseau provisoire créé pour la réponse d'urgence. Le CDC Afrique et l'OMS/AFRO ont travaillé avec des partenaires pour soutenir ces laboratoires et travailleront également avec les pays pour faciliter l'envoi d'échantillons. Le séquençage au sein du réseau est donc pris en charge et aucun coût supplémentaire ne peut être encouru. Ce document met en évidence le plan d'orientation des laboratoires et les pays sont encouragés à utiliser efficacement le réseau pour garantir la production et l'utilisation en temps voulu des données génomiques sur les agents pathogènes.

Contexte

La plupart des pays du continent connaissent ou ont connu récemment une deuxième et une troisième vague de cas, y compris tous les pays de la région d'Afrique australe. Il a été postulé que les deuxième et troisième vagues d'infections pourraient être associées à l'émergence de variants plus transmissibles [1-3]. Quatre nouveaux variants préoccupants du SAR-CoV-2, le 501Y.V1 (B.1.1.7), le 501Y.V2 (B.1.351), le 501Y.V3 (B.1.1.28.1) et le B.1.1.617, ont été signalés respectivement au Royaume-Uni, en Afrique du Sud, au Brésil et en Inde. On estime que ces variantes augmentent la transmissibilité du virus jusqu'à 75 % [1-3]. En outre, les variants 501Y.V2, P1 et B.1.1.617 ont été associés à un échappement immunitaire et peuvent également avoir un impact potentiel sur l'efficacité de certains vaccins et agents thérapeutiques à base d'anticorps monoclonaux [4,5]. Les données sur la surveillance génomique de routine du SRAS-CoV-2 sont limitées en Afrique.

En juillet 2021, la variante alpha, détectée pour la première fois au Royaume-Uni, avait été signalée dans 38 pays africains. D'autre part, la variante bêta détectée pour la première fois en Afrique du Sud a été signalée dans 32 pays africains et est actuellement la variante prédominante en circulation dans la région de l'Afrique australe. Vingt-et-un pays ont signalé la variante delta.

Le 6e Comité d'urgence du Règlement sanitaire international pour le COVID-19 et le Groupe de travail africain sur les nouveaux coronavirus ont recommandé de renforcer la surveillance génomique en Afrique. Par la suite, le CDC Afrique et l'OMS/AFRO travaillent conjointement pour aider les pays à surveiller l'émergence, la propagation, la réponse et l'impact de ce nouveau COV. Les objectifs clés de la surveillance génomique sont les suivants

1. Déterminer l'émergence et la propagation des variantes préoccupantes du SRAS-CoV-2
2. Identifier les liens entre les variants préoccupants et la transmissibilité, la gravité de la maladie ou les groupes à risque.
3. Surveiller les incidences de l'échappement immunitaire au vaccin et de l'infection-évasion naturelle.
4. Surveiller les incidences des infections dérivées du vaccin et leurs modes de transmission dans les pays qui déploient des vaccins inactivés ou atténués contre le SRAS-CoV-2.
5. Fournir des données supplémentaires pour soutenir le développement d'un vaccin efficace ainsi que d'autres questions de recherche COVID-19. Fournir des informations pour soutenir la recherche des contacts et d'autres interventions de santé publique COVID-19.
6. Fournir des preuves de l'évolution du virus au fil du temps dans la région africaine.

1. Établir un cadre réglementaire pour le partage des échantillons et des données entre les laboratoires du réseau de séquençage et les pays assignés.

En janvier 2021, l'OMS/AFRO a publié un guide provisoire pour orienter la surveillance génomique du SRAS-CoV-2 sur le continent. Ce guide est en cours de mise à jour et comprend également un guide sur la stratégie d'échantillonnage. Dans l'ensemble, ce guide contient des informations sûres

- a) La stratégie d'échantillonnage
- b) La logistique de l'envoi et de la transmission des échantillons
- c) La logistique de l'analyse des données et du rapportage

a. Stratégie d'échantillonnage

En raison de la capacité limitée de séquençage, les CDC d'Afrique et l'OMS/AFRO, conjointement avec leurs partenaires, aident les pays à mener une surveillance génomique du SRAS-CoV-2, principalement pour surveiller l'émergence et la propagation des variantes du SRAS-CoV-2. Sur cette base, il a été recommandé d'établir une taille minimale d'échantillon par pays (voir tableau 1) pour déterminer la prévalence ponctuelle de variants spécifiques avec un niveau de confiance de 95 % mais sans tenir compte de la précision. La taille de l'échantillon a été déterminée sur la base de la prévalence actuelle du SRAS-CoV-2 et de la proportion attendue des COV parmi tous les variants en circulation. Il convient de noter que la taille de l'échantillon peut changer

dans le pays en fonction de l'incidence du SRAS-CoV-2 et de la prévalence de la variante. Il est proposé de procéder à un échantillonnage hebdomadaire et de s'efforcer d'accroître la représentativité au sein du pays en procédant à un échantillonnage parmi des groupes clés tels que les différentes tranches d'âge, la répartition géographique, les différents spectres de la maladie (par exemple, les infections respiratoires aiguës sévères, les infections respiratoires aiguës), les cas cliniquement significatifs (par exemple, les cas mortels, les patients vaccinés, immunodéprimés, asymptomatiques recevant un traitement antiviral et les cas de réinfection).

Tableau 1 : Matrice de calcul de la taille de l'échantillon pour le séquençage du SARS-CoV-2

Cas par semaine (Prévalence actuelle du SRAS-CoV-2)	Prévalence estimée de la variante préoccupante parmi tous les virus en circulation*.	Taille de l'échantillon par semaine
25,000	25%	12
	10%	30
	5%	60
	2.5%	120
	1.0%	300
10,000	25%	12
	10%	30
	5%	59
	2.5%	117
	1%	285
5000	25%	12
	10%	30
	5%	59
	2.5%	115
	1%	270
2500	25%	12
	10%	29
	5%	57
	2.5%	110
	1%	243
1000	25%	12
	10%	28
	5%	54
	2.5%	99
	1%	196
500	25%	11
	10%	27
	5%	49
	2.5%	83
	1%	141

Cas par semaine (Prévalence actuelle du SRAS-CoV-2)	Prévalence estimée de la variante préoccupante parmi tous les virus en circulation*.	Taille de l'échantillon par semaine
100	25%	10
	10%	22
	5%	33
	2.5%	46
	1%	59

*Pour les pays ne disposant pas de données préliminaires sur les estimations de la prévalence de la «variante préoccupante», il peut être judicieux de l'estimer sur la base des données des pays voisins (avec la prévalence la plus faible) si elles sont disponibles, mais si elles ne le sont pas, les pays peuvent considérer le seuil minimum recommandé de 5 % de prévalence. En juin 2021, des données sur les COV étaient disponibles dans au moins 37 pays comptant plus de 17 000 séquences. Parmi celles-ci, la prévalence du variant 501Y.V1 (B.1.1.7) était de 54 % au Ghana, 48 % au Nigeria et 3,3 % au Rwanda, tandis que la prévalence du variant 501Y.V2 (B.1.351) était de 4,2 % au Ghana, 6,8 % au Kenya, 49 % au Mozambique, 65 % en Afrique du Sud, 82 % au Botswana et 94 % en Zambie. Les CDC Afrique et l'OMS/AFRO mettront à jour ces informations dans leurs bulletins hebdomadaires respectifs sur les épidémies (<https://africacdc.org/institutes/africa-pathogen-genomics-initiative/>) et les pays pourront ajuster la prévalence attendue en fonction de ces informations.

^βDans les situations où il y a suffisamment d'informations concernant la prévalence des COV pour guider la stratégie de réponse, et où les ressources sont limitées, les pays peuvent choisir de modifier la fréquence d'échantillonnage, par exemple toutes les deux semaines ou tous les mois.

Exemple d'utilisation du tableau 1

Si un État membre signale 2 500 cas par semaine et une prévalence de COV estimée à 5 %, l'État membre doit séquençer ou envoyer 57 échantillons par semaine ou selon la fréquence d'échantillonnage prédéterminée, comme indiqué dans le tableau 1.

b. Guide d'orientation et d'expédition des échantillons

Orientation des échantillons

En raison des capacités limitées du continent et des défis logistiques, le CDC Afrique et l'OMS/AFRO ont établi conjointement un réseau de quelques laboratoires de référence génomique pour le SRAS-CoV-2 afin de soutenir les pays de leur région. Il s'agit d'un réseau provisoire créé pour aider rapidement les pays à répondre à l'émergence de la maladie. Le CDC Afrique et l'OMS/AFRO ont travaillé avec des partenaires pour soutenir ces laboratoires et travailleront également avec les pays pour faciliter les expéditions. Le séquençage au sein du réseau est donc pris en charge et aucun coût supplémentaire ne peut être encouru. Le plan d'orientation des laboratoires est présenté ci-dessous, et les pays sont encouragés à y adhérer afin de garantir la production et l'utilisation en temps voulu des données génomiques pour une réponse efficace aux épidémies. En outre, il est conseillé d'envoyer les échantillons toutes les

semaines ou toutes les deux semaines, conformément au guide d'échantillonnage ci-dessus. Par conséquent, en fonction de la logistique sur le terrain, le transport des échantillons pourrait être aligné avec l'itinéraire de vol approprié dans chacun des laboratoires.

Tableau 2 : Répartition des pays par laboratoires de référence

Laboratoire régional CDC Afrique /OMS	Région	Pays desservis
*Kwazulu-Natal Research Innovation and Sequencing Platform (KRISP), Durban, Afrique du Sud.	Continentale	Tous les pays
* African Center of Excellence for Genomics of Infectious Diseases (ACEGID), Ede, Nigeria	Continentale	Tous les pays
National Infectious Communicable Diseases, Johannesburg, Afrique du Sud.	Région Afrique australe	Afrique du Sud, Angola, Botswana, Comores, Eswatini, Lesotho, Malawi, Maurice, Madagascar, Mozambique, Namibie, Seychelles, Zambie, Zimbabwe.
The Kenya Medical research Institute (KEMRI) Wellcome Trust Research Programme, Kilifi, Kenya	Région de l'Afrique de l'Est	Kenya, Djibouti, Érythrée, Éthiopie, Somalie, Soudan
Uganda Viral Research Institute (UVRI), Entebbe, Uganda	Région Afrique de l'Est	Ouganda, Burundi, Rwanda, Sud-Soudan, Tanzanie
Institut Pasteur, Dakar, Sénégal	Région Afrique de l'Ouest	Sénégal, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Gambie, Guinée, Guinée-Bissau, Niger, Cap-Vert
Noguchi Memorial Institute for Medical Research, Accra, Ghana	Région Afrique de l'Ouest	Ghana, Bénin, Liberia, Sierra Leone, Togo
Institut National pour la Recherche Biomédicale, Kinshasa, RDC	Région d'Afrique centrale	RDC, Cameroun, République centrafricaine, Tchad, République du Congo
Nigeria Centres for Disease Control, Abuja, Nigeria	Région de l'Afrique de l'Ouest	Nigeria

Laboratoire régional CDC Afrique /OMS	Région	Pays desservis
Institut Pasteur Maroc	Nord	Maroc, Libye, Égypte, Tunisie, Algérie, Mauritanie et République du Sharawi
Centre International de Recherches Médicales de Franceville, Franceville, Gabon	Région Afrique centrale	Gabon, Equatorial Guinea, São Tomé and Príncipe

* Il s'agit de centres spécialisés qui soutiennent le continent et les pays peuvent envisager d'utiliser ces centres à la place. Cependant, une demande doit être faite aux deux laboratoires ainsi au CDC Afrique et à l'OMS/AFRO ; Dr Sofonias Kifle Tessema (SofoniasT@africa-union.org) et à l'OMS/AFRO ; Dr Nicksy Gumede-Moeletsi (gumedemoetsih@who.int)

Procédures de sécurité pendant le prélèvement des échantillons

Il est essentiel que, lors du prélèvement d'échantillons sur des cas suspects de COVID-19, les agents de santé respectent strictement les procédures et mesures de sécurité et de prévention et contrôle de l'infection telles que décrites dans les procédures nationales et les directives de l'OMS.

Type, conditionnement et expédition des échantillons

1. La possibilité d'obtenir des données génomiques précises dépend de la qualité du spécimen. Il est recommandé aux pays d'envoyer uniquement des spécimens dont la valeur du seuil de cycle (Ct) de la réaction en chaîne de la polymérase par transcription inverse en temps réel (RT-PCR) est ≤ 30 .
2. Les types de spécimens acceptables sont les échantillons respiratoires, c'est-à-dire les spécimens des voies respiratoires supérieures et inférieures, y compris les spécimens nasopharyngés, oropharyngés, nasaux médio-turbinés et narinaires antérieurs (écouvillon nasal).
3. N'envoyez que des spécimens qui n'ont pas été envoyés précédemment afin d'éviter les doublons et d'utiliser efficacement les ressources limitées.
4. Il convient d'envoyer de préférence les spécimens les plus récents, conformément au guide d'échantillonnage (dans le tableau 1).
5. Il faut essayer de conserver les échantillons à une température -70°C avant l'envoi et l'envoi doit se faire sur de la glace sèche.
6. Les pays devraient signer un accord de transfert de matériel avec les conseils du centre de référence génomique du SRAS-CoV-2 destinataire. Les États membres doivent s'assurer qu'ils respectent toutes les exigences nationales relatives au partage de matériel biologique en ce qui concerne le Protocole de Nagoya. Veuillez contacter l'équipe du CDC Afrique et de l'OMS/AFRO (DorcasW@africa-union.org, njanpopb@who.int, moshas@who.int et dratibif@who.int) pour obtenir de l'aide afin de compléter l'accord de transfert de matériel.

7. Les échantillons doivent être étiquetés avec soin et accompagnés de métadonnées en utilisant le modèle disponible sur le lien suivant (https://docs.google.com/spreadsheets/d/1EAqwJve0USPPRvSHd74yh8HZEn-89FDXt39Snj6o_KY/edit#gid=0).
8. Les échantillons doivent être emballés et expédiés en tant que substances infectieuses de catégorie B, et toutes les exigences en matière d'emballage et d'expédition appropriés doivent être respectées conformément aux directives internationales [6].
9. Les demandes d'assistance en matière de logistique d'expédition doivent être adressées à DorcasW@africa-union.org, njanpopb@who.int, moshas@who.int et dratibif@who.int.

c. Logistique de l'analyse des données et des rapports

La conservation, l'analyse, l'établissement de rapports et l'interprétation des données seront pris en charge par le laboratoire de référence en génomique du SRAS-CoV-2, conjointement avec les CDC d'Afrique, l'OMS/AFRO et le South African National Bioinformatics Institute (SANBI), selon les besoins des États membres. Les pays sont encouragés à fournir des métadonnées sur les patients comme indiqué ci-dessus. Les pays sont également encouragés à déposer leurs séquences dans une base de données accessible au public, par exemple l'Initiative mondiale sur le partage de toutes les données relatives à la grippe (GISAID), afin de permettre un suivi mondial de la pandémie et d'éclairer la prise de décision en matière de santé publique. Les résultats du séquençage du SRAS-CoV-2 peuvent être suivis sur les tableaux de bord de l'OMS/AFRO et du CDC Afrique.

En outre, le CDC Afrique et l'OMS/AFRO utiliseront ces données pour aider les pays à prévoir la trajectoire de la pandémie, ainsi que l'impact des variantes sur les contre-mesures pandémiques. Cela permettra d'informer les pays sur la réponse à la pandémie ainsi que sur les mesures de prévention.

Pour cette raison, les pays sont invités à partager leurs données avec le CDC Afrique et l'OMS/AFRO. Pour ce faire, les pays doivent contacter le Dr Sofonias Kifle Tessema (SofoniasT@africa-union.org) ou le Dr Nicky Gumede-Moeletsi (gumedemoeletsih@who.int).

Annexe 1 : SOP pour l'envoi d'échantillons

a. Soumission de la demande

- Une fois les échantillons sélectionnés pour le séquençage, veuillez remplir le formulaire de soumission de séquençage du SARS-CoV-2 de l'OMS/AFRO/CDC Afrique.
 - ◇ Pour la version anglaise : <https://forms.gle/MHQXnYRqtC25LBbE7>
 - ◇ Pour la version française : <https://forms.gle/TpdfH5npzua3Gz98>
 - ◇ Pour la version portugaise : <https://forms.gle/m3SbcwvP3pWXARWT9>
- L'équipe de CDC Afrique/OMS/AFRO examinera et fournira des informations en retour dans les 24 heures suivant l'envoi du formulaire électronique.
 - ◇ Envoyez-le à DorcasW@africa-union.org, njanpopb@who.int, moshas@who.int et dratibif@who.int.

b. Préparation de l'expédition

• Documents d'exportation

- Le laboratoire d'expédition devra fournir les documents suivants avant d'expédier les échantillons :
 - ◇ Le formulaire de demande rempli en A ci-dessus
 - ◇ Accord de transfert de matériel avec l'institution destinataire (pour un modèle générique, voir DorcasW@africa-union.org, njanpopb@who.int, moshas@who.int et dratibif@who.int).
 - ◇ Le permis d'importation pour le pays destinataire
 - ◇ NB: Le CDC Afrique/WHO/AFRO peuvent fournir une assistance sur les documents d'exportation sur demande (DorcasW@africa-union.org , njanpopb@who.int, moshas@who.int, et dratibif@who.int).

• Liste des fournitures nécessaires à l'expédition des spécimens sur glace sèche

- Récipient primaire étanche, tubes de 1,5 ml avec joints toriques (par exemple flacons NUNC, tubes Sarstedt, etc.) de préférence. S'ils ne sont pas disponibles, utiliser des tubes de 1,5 ml et envelopper le bouchon avec du parafilm.
- Récipient secondaire étanche
- Matériau absorbant, suffisant pour absorber tout le liquide contenu dans l'emballage.
- Étiquette de risque biologique
- Embouts de pipette (embouts de 1000uL)
- EPI pour aliquoter et emballer les échantillons
- Des boîtes d'emballage et de la glace sèche peuvent être fournies sur demande via le formulaire de soumission des échantillons.

• Procédures de sécurité

- Tous les échantillons doivent être emballés et transportés conformément aux précautions de biosécurité dans un triple emballage standard. Les échantillons doivent être emballés conformément aux réglementations de l'Association internationale du transport aérien (IATA) et conformément aux réglementations pour la substance biologique UN3373, catégorie B.
- L'emballage se compose de trois couches comme suit.
 - ◇ Conteneur primaire : Un réceptacle primaire étiqueté, étanche à l'eau et aux fuites, contenant l'échantillon. Le réceptacle est enveloppé dans une quantité suffisante de matériau absorbant pour absorber tout le liquide en cas de rupture.
 - ◇ Récipient secondaire : Un deuxième récipient durable, étanche à l'eau et aux fuites pour enfermer et protéger le ou les récipients primaires. Plusieurs récipients primaires emballés peuvent être placés dans un récipient secondaire. Une quantité suffisante de matériau absorbant supplémentaire doit être placée dans le récipient secondaire pour absorber le volume total de liquide dans tous les récipients primaires. Du papier bulle peut être utilisé pour rembourrer plusieurs récipients primaires, si nécessaire.

- ◇ Emballage d'expédition extérieur : Le récipient secondaire est placé dans un emballage d'expédition extérieur qui le protège, ainsi que son contenu, des influences extérieures telles que les dommages physiques et l'eau pendant le transport. La glace carbonique doit être placée entre l'emballage extérieur et le récipient secondaire. Ne jamais placer de glace carbonique dans le récipient secondaire.

c. Envoi des échantillons

- L'équipe du CDC Afrique ou de l'OMS/AFRO réservera le transporteur désigné pour organiser la collecte des échantillons dès que possible.
- L'équipe du CDC Afrique ou de l'OMS/AFRO informera le laboratoire demandeur de la réservation et l'aidera à remplir les documents requis.
- L'agent de messagerie fournira le «NUMÉRO DE TÂCHE» et joindra les documents requis.
- Une fois les documents complétés, l'agent de messagerie fixera une date et une heure de collecte et communiquera avec le CDC Afrique ou l'OMS-AFRO, le laboratoire expéditeur et le laboratoire destinataire.
- L'agent de messagerie fournira de la glace sèche, ainsi que les matériaux d'emballage et d'étiquetage nécessaires pour se conformer aux réglementations internationales en matière de transport.
- Après l'enlèvement, l'agent de messagerie doit fournir une mise à jour de l'état d'avancement de l'envoi.
 - ◇ Envoyez un courriel à World Courier (Customerservice@worldcourier.co.za) et à Biocair (southafrica@biocair.com) pour les mises à jour de l'état d'avancement et/ou les demandes de renseignements. Pour tous les courriels, veuillez inclure le «NUMÉRO DETÂCHE». Veillez à ce que les communications soient conservées sur un seul fil de messagerie, ce qui garantit la traçabilité et permet à toute personne de la chaîne de communication de disposer des informations les plus récentes, étant donné que plusieurs agents du service clientèle travaillent à des moments différents.
- Lorsque les spécimens sont livrés, le laboratoire destinataire fournira une mise à jour du statut du séquençage et les résultats du séquençage seront renvoyés dans les 14 jours suivant l'envoi.

d. Questions?

Demande/Questions relatives à	Responsable	Contact
<ul style="list-style-type: none"> Surveillance génomique du SRAS-CoV-2 et conseils techniques sur la stratégie d'échantillonnage Gestion des données : analyse, partage et rapport des données 	Dr. Sofonias KIFLE TESSEMA Dr Nicksy GUMEDE-MOELETSI	SofoniasT@africa-union.org gumedemoeletsih@who.int
Envoi d'échantillons <ul style="list-style-type: none"> Formulaire de soumission du séquençage du SRAS-CoV-2 par l'OMS/AFRO/ CDC Afrique Assistance pour l'accord de transfert de matériel Assistance sur les documents d'exportation sur demande 	Dorcas WARUGURU WANJOHI	DorcasW@africa-union.org
	Berthe-Marie NJANPOP	njanpopb@who.int
	Fred Athanasius DRATIBI	dratibif@who.int
	Fausta MOSHA	moshas@who.int
Services de messagerie <ul style="list-style-type: none"> Mise à jour du statut des échantillons après l'enlèvement 	World Courier	Customerservice@worldcourier.co.za
	Biocair	southafrica@biocair.com

Références

1. Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday J, Pearson CAB, et al. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. medRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.12.24.20248822
2. Pearson CAB, Russell TW, Davies NG, Kucharski AJ, CMMID COVID-19 working group, Edmunds WJ, et al. Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARS-CoV-2 variant 501Y.V2. Available: https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/sa-novel-variant/2021_01_11_Transmissibility_and_severity_of_501Y_V2_in_SA.pdf (accessed February 22, 2021)
3. Leung K, Shum M, Leung G, Lam T, Wu J. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. Eurosurveillance. 2021. Available: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002106> (accessed April 19, 2021)
4. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N Engl J Med. 0: null. doi:10.1056/NEJMoa2102214
5. Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. Nat Med. 2021. doi:10.1038/s41591-021-01270-4
6. World Health Organization (WHO). Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2019–202. 2019. Available: <https://www.who.int/ihr/publications/WHO-WHE-CPI-2019.20/en/> (accessed April 19, 2021)