

Fiche d'identité (non exhaustive) du Coronavirus

par le Dr Jimmy FONTAINE*

* Médecin généraliste
1480 TUBIZE
contactRMG@ssmg.be

L'auteur déclare ne pas présenter de liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique ou de dispositifs médicaux en ce qui concerne cet article.

Début 2020, les médias belges relaient l'arrivée d'un nouveau virus qui appartiendrait à la même famille que celui qui est à l'origine du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) en Chine. Ce dernier causerait une infection respiratoire bénigne dans la majorité des cas et une infection pulmonaire sévère plus rarement. Durant ce même mois de janvier, on apprend qu'il y a de plus en plus de morts en Chine en lien avec ce fameux virus, des régions sont mises en quarantaine, on assiste à la fermeture de la Grande Muraille et des hôpitaux sont mêmes construits en une dizaine de jours. Dans le même temps, en Belgique, on rassure nos patients: «c'est comme une grosse grippe», nul besoin de s'inquiéter...

Cette rubrique a été rédigée sur base de la fiche informative (3^e version) du 22 avril 2020, publiée par Sciensano^a. Certaines informations ont été rajoutées en plus sur base de la littérature scientifique disponible le 16 avril 2020.

Les différentes études et publications utilisées pour réaliser la fiche de Sciensano ne sont pas reprises dans la présente bibliographie mais sont disponibles dans la fiche publiée par Sciensano^a.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is the famous virus responsible for the pandemic declared on March 11, 2020 by the WHO. The purpose of this section is to draw up a "fact sheet": origin, resistance, incubation, transmission, symptomatology, diagnosis, risk groups, treatment.

Keyword : coronavirus, epidemic, ARDS.

RÉSUMÉ

Le SARS-CoV-2 est le fameux virus responsable de la pandémie déclarée le 11 mars 2020 par l'OMS. La présente rubrique a pour but de dresser sa « fiche d'identité »: origine, résistance, incubation, transmission, symptomatologie, diagnostic, groupes à risque, traitement.

Mots-clés : coronavirus, épidémie, SARS.

Le 31 décembre 2019, 27 pneumonies d'étiologie inconnue dont 7 graves étaient répertoriées en Chine, dont le point commun était la fréquentation du marché de Wuhan. Le 20 janvier 2020, la Thaïlande, le Japon et la Corée du Sud étaient touchés par des cas importés de Chine. Le 24 janvier 2020, le premier cas européen importé était découvert en France. Une personne rapatriée de Wuhan constituait le premier cas le 3 février 2020 en Belgique. Dans le même temps, le 30 janvier 2020, l'OMS déclarait l'épidémie comme urgence de santé publique de portée internationale et le 11 mars 2020, le COVID-19 est considérée comme pandémie mondiale. Le 13 mars 2020, l'Europe constituait le nouvel épice centre de la maladie.

Origine du coronavirus SARS-CoV-2

L'origine du coronavirus est zoonotique, c'est-à-dire résulterait d'une transmission entre espèces (de l'animal à l'homme). Le séquençage du génome du SARS-CoV-2 montre qu'il est identique à 96,2% à un coronavirus de la chauve-souris. Les chauves-souris constitueraient un réservoir possible du coronavirus. Néanmoins, le point commun entre les premières personnes infectées par le COVID-19 était le marché de Wuhan, sur lequel les chauves-souris ne semblaient pas être vendues. Le pangolin, les tortues et les serpents (qui étaient vendus sur ce fameux marché) pourraient constituer des hôtes intermédiaires. Des recherches sont en cours pour mieux cerner l'origine de ce virus.

a. https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf

C'est quoi un coronavirus ?

Le coronavirus vient du latin qui signifie «virus à couronne» du fait de son apparence au microscope électronique (virus encapsulé dont la surface est recouverte de «pics» glycoprotéiques). Sa taille avoisine les 65-125 nm de diamètre. Son génome est constitué d'un ARN simple brin de grande taille. Il appartient à la famille des Coronaviridae et à l'ordre des Nidovirales. Sa famille est constituée de plusieurs sous-groupes : alpha, beta, gamma et delta, le SRAS-CoV-2 étant un beta-coronavirus. La protéine S située sur le «pic»/«spike» peut interagir avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), permettant l'entrée du virus dans les cellules humaines. L'ECA2 est exprimée à la surface des cellules épithéliales alvéolaires et des entérocytes ainsi qu'au niveau des cellules endothéliales artérielles et veineuses, et des cellules musculaires lisses de nombreux organes.

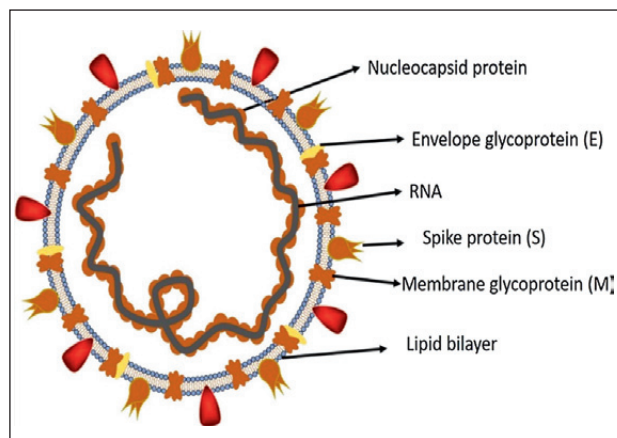


Figure 1. Structure du coronavirus humain responsable du syndrome respiratoire.

Immunopathogénicité

La pathogénicité n'est pas connue complètement.

Le virus pénètre via les muqueuses nasales et laryngées et rejoint les poumons via les voies respiratoires. SARS-CoV-2 infecte les pneumocytes de type I et II. Une atteinte des pneumocytes de type I entraîne un œdème avec formation de membranes hyalines. Dans le SARS-CoV et le MERS-CoV, on assiste à une libération retardée d'IFN en début d'infection empêchant une réponse antivirale adéquate de l'organisme. S'ensuit une «tempête de cytokines» attirant de nombreuses cellules inflammatoires (neutrophiles, monocytes) au niveau du tissu pulmonaire, entraînant des lésions. Des biopsies post-mortem semblent suggérer que le SRAS-CoV2 se comporterait plus ou moins de la même manière. Des concentrations majorées de cytokines ont été retrouvées chez les patients en USI.

Selon une étude, une augmentation d'IL2R et d'IL6 dans le sérum semble prédire la gravité et le pronostic des patients atteints du COVID-19.

Une suractivation des lymphocytes T CD4/CD8 semblent confirmer l'hypothèse d'une réponse immunitaire excessive.

Une hypercoagulabilité chez les patients avec une atteinte sévère est suspectée avec un risque accru de maladie thrombo-embolique : fibrinogène augmenté, temps de prothrombine prolongé et CIVD sont observés.

L'activation des voies du complément semble constituer un facteur de gravité : des biopsies pulmonaires et cutanées de patients COVID-19 décédés rapportent des lésions microvasculaires médiées par le complément (alors que les lésions pulmonaires caractéristiques de l'ARDS étaient peu présentes).

Un autre mécanisme semble impliqué, l'«Antibody Dependent Enhancement» (ADE) : il s'agit d'un phénomène où les anticorps neutralisants facilitent l'entrée du virus dans la cellule hôte. Des complexes Ac-virion se forment, permettant d'infecter les cellules immunitaires (monocytes, macrophages, cellules NK, etc.) via le récepteur Fc, c'est-à-dire indépendamment d'un récepteur spécifique du virus.

Résistance et durée de vie

Selon une étude publiée dans le NEJM le 17 mars 2020 (cf. figure 2), le virus serait capable de rester vivant dans les aérosols^b pendant 3 heures sans ventilation (en conditions expérimentales). En l'absence d'intervention (comme la désinfection des surfaces), un virus actif pouvait être détecté jusqu'à 72 heures sur le plastique et l'acier inoxydable. Aucun virus actif n'a été détecté au-delà de 4 heures sur le cuivre et de 24 heures sur le carton.

Les coronavirus sont sensibles aux ultraviolets et à la chaleur. Des solvants lipidiques comme l'éther, l'éthanol, le désinfectant contenant du chlore, de l'acide peroxyacétique et le chloroforme (excepté la chlorhexidine) peuvent inactiver ces virus. Quant au savon, il peut dissoudre la bicouche lipidique du coronavirus, l'inactivant ainsi.

Concernant la décontamination des masques FFP2 par des vapeurs H2O2 et par chaleur sèche (65-70°C pendant 30 min), l'OMS ne le recommande pas.

b. Ensemble de particules solides ou liquides en suspension dans un milieu gazeux.



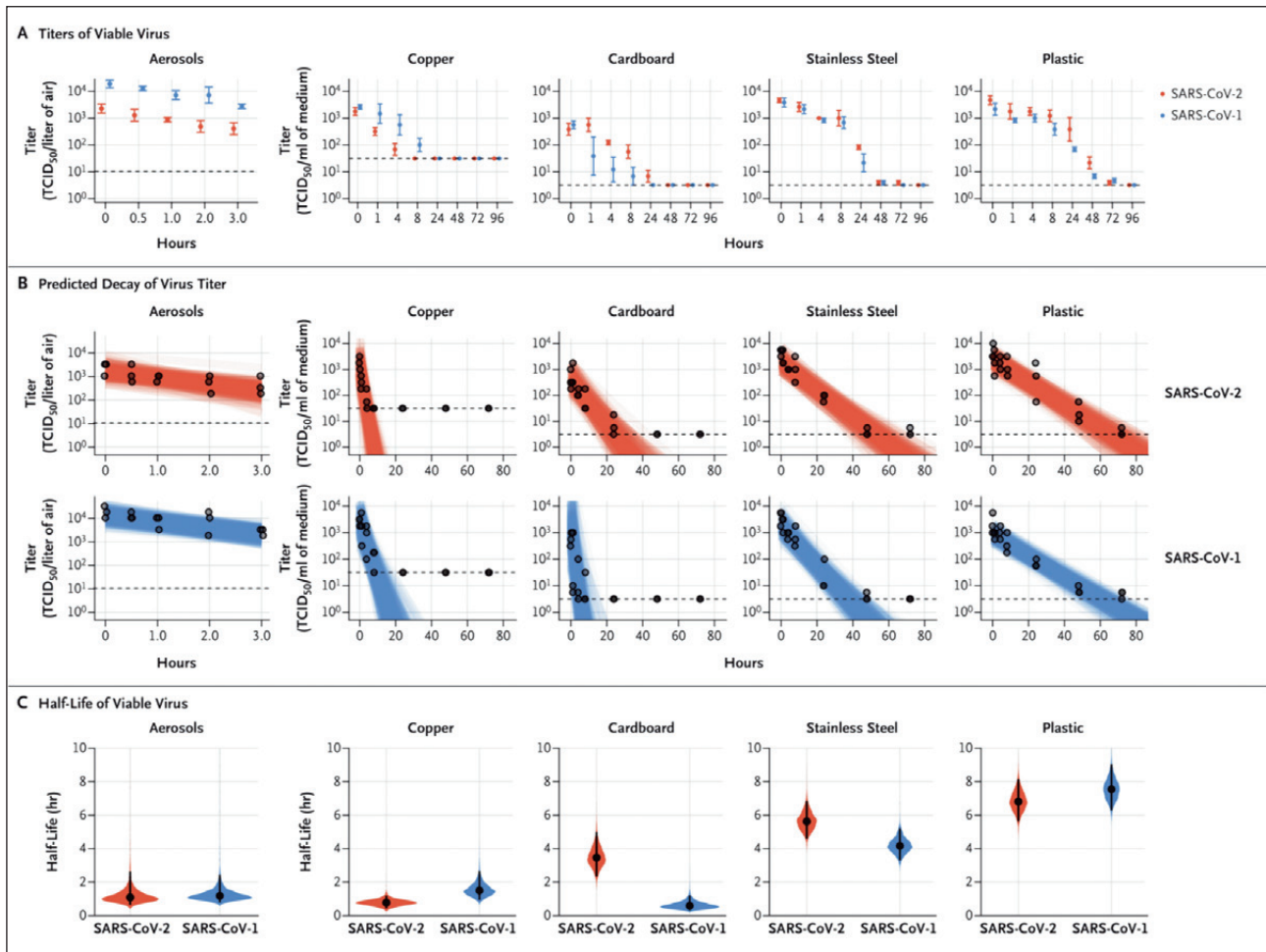


Figure 2. Viabilité du SARS-CoV-1 et du SARS-CoV-2 dans les aérosols et sur différentes surfaces.

Modes de transmission

Les gouttelettes de salive constituent le mode de transmission interhumaine principal. Une transmission aéroportée semble être possible d'après des études de modélisation avec des virus actifs détectés après 3 heures. Néanmoins, la quantité du virus était divisée par deux toutes les 1,1 heures et ces conditions expérimentales ne sont pas représentatives des conditions réelles. Par exemple, la ventilation naturelle dilue les aérosols.

En plus des échantillons naso-pharyngés, l'ARN viral a pu être détecté dans les selles, le sang et, dans une moindre mesure, l'urine. Une transmission oro-fécale semble donc possible. Cependant la présence d'ARN viral retrouvée n'équivaut pas au potentiel infectieux. En effet, des chercheurs allemands ont réussi à isoler le virus infectieux à partir des échantillons pharyngés et pulmonaires, ce qui n'était pas le cas pour les selles, malgré une charge virale élevée. Une seule étude chinoise a pu isoler le virus à partir d'échantillons de selles.

Le contact direct constitue donc la voie de transmission principale.

En l'absence de mesures de contrôle, le « nombre reproductif de base » (R_0) du virus (c'est-à-dire la capacité qu'a une personne infectée de contaminer d'autres personnes) se situe entre 2 et 4, ce qui signifie qu'une personne infectée peut contaminer 2 à 4 autres personnes.

Pour qu'une épidémie puisse être contrôlée, ce R_0 doit être inférieur à 1. Des mesures telles la distanciation sociale, la mise en quarantaine et la recherche des contacts visent à diminuer ce R_0 .

Incubation et contagiosité

La période d'incubation^c semble se situer entre 4 et 6 jours, 95% des individus développant des symptômes dans les 14 jours suivant l'infection.

Quant à la contagiosité, de nombreuses incertitudes subsistent. La quantité de charge virale dans les voies respiratoires supérieures est plus élevée le jour précédant et les jours suivant les premiers

c. Période entre l'infection et l'apparition des symptômes.



symptômes. D'après certaines études, la transmission pourrait déjà se produire avant l'apparition des symptômes. Cependant, la transmission à partir des cas asymptomatiques semble mineure. Les personnes symptomatiques ont un potentiel de transmission plus élevée de par la toux et l'éternuement qui majorent la quantité de gouttelettes expulsées.

Actuellement, il n'y a pas de consensus sur la fin de la période contagieuse. La charge virale diminue après la première semaine de symptômes. Une excrétion prolongée, jusque 37 jours, a été rapportée. Cependant, l'excrétion virale n'est pas synonyme de contagiosité.

Plusieurs études rapportent des seconds frottis devenus positifs alors que les premiers étaient négatifs du fait que certains étaient des faux négatifs mais aussi du fait d'une infection virale prolongée (plutôt que d'une réinfection).

Infection asymptomatique

En Islande, les autochtones ont été invités à être dépistés indépendamment de la présence de symptômes. Parmi les tests positifs, 43 % étaient des personnes asymptomatiques. Le nombre d'asymptomatiques pourrait être plus élevé car les personnes symptomatiques répondent souvent plus favorablement à l'invitation du dépistage. Les cas asymptomatiques semblent se retrouver davantage chez les personnes jeunes et en bonne santé (comme le suggèrent les données de dépistage d'un navire de l'US Navy où 60 % des tests positifs concernaient des asymptomatiques).

Cependant, la proportion des asymptomatiques qui vont développer des symptômes n'est pas connue.

Dans la population âgée, le taux d'infection asymptomatique semble être plus élevé que considéré au départ : dans une maison de soins américaine, la moitié des résidents testés positifs étaient asymptomatiques.

Plusieurs études ont rapporté des charges virales identiques entre des cas symptomatiques et asymptomatiques.

Symptomatologie

La fièvre, la toux et la dyspnée constituent les symptômes les plus fréquents. Sur 1 000 patients hospitalisés en Chine, 44 % présentaient une pyrexie (au total 89 % ont présenté de la fièvre durant l'hospitalisation) et 68 % une toux initialement.

La fatigue (23 %), les myalgies (15 %) et les symptômes gastro-intestinaux (8 %) constituent d'autres symptômes du coronavirus.

La dyspnée apparaît en moyenne 7 jours après le début des premiers symptômes.

Selon une étude européenne², 86 % des patients infectés ont des troubles de l'odorat (allant jusqu'à l'anosmie) et 88 % de la dysgueusie.

D'autres symptômes neurologiques³ sont rapportés : AVC ischémique ou hémorragique, vertiges, céphalées, troubles musculo-squelettiques, altération de l'état mental, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie.

Des atteintes cardiaques sont aussi décrites : myocardites, arythmies cardiaques, insuffisance cardiaque.

Certains patients présentent un état d'hypercoagulabilité majorant les événements thromboemboliques dont l'embolie pulmonaire.

Des atteintes oculaires de type conjonctivite ont été observées (une étude⁴ en Chine dénombrait jusque 32 % des patients testés positifs au COVID-19).

Urticaire généralisé, rash érythémateux, engelures, etc. sont autant d'atteintes cutanées décrites en lien avec le COVID-19.

Les enfants ont souvent une présentation moins sévère de la maladie.

Selon Sciensano, on peut classer l'infection en légère (81 %), grave (14 %) et critique (5 %), sans amener plus de précision à ce sujet. Selon une étude américaine³, parmi 4 226 personnes testées positives, 31 % ont présenté un tableau sévère (45 % des hospitalisations et 53 % des admissions en USI). Les présentations légères sont probablement plus élevées que les chiffres rapportés du fait des politiques actuelles de détection.

Le CFR (case-fatality rate⁴) dépend des politiques de dépistage (il est certain que ce taux de létalité sera majoré si on détecte essentiellement les cas les plus graves sans tenir compte des infections légères et des asymptomatiques), des facteurs de prise en charge clinique (nombre de lits en soins intensifs) et de la population sous-jacente (par ex, âge et comorbidités). Par exemple, en Chine, au début de l'épidémie, le CFR est monté à 17 % pour descendre à 0,7 %.

Diagnostic

Le diagnostic d'infection à COVID-19 est confirmé par l'identification d'ARN du SARS-CoV-2 dans un échantillon biologique.

La présentation clinique (cf. paragraphe «symptomatologie»), les marqueurs biologiques et l'imagerie peuvent contribuer au diagnostic.

d. Le taux de létalité = la proportion de décès liés à la maladie par rapport au nombre total de malades.



Néanmoins, il n'existe pas de gold-standard. Les valeurs prédictives positives et négatives des tests dépendent du stade de l'épidémie. De plus, le moment auquel le test est réalisé revêt une importance car on sait que la charge virale dans les voies respiratoires est plus grande la veille et les premiers jours d'apparition des symptômes, alors que le scanner thoracique et les sérologies augmentent leurs performances plus tard dans l'infection.

Biologie

Une lymphopénie $< 0,8.10^9/L$ (40%), une lactate déshydrogénase majorée $> 245 U/L$ (67%) et une hyperferritinémie $> 300 \text{ microg/L}$ (80%) constituent les marqueurs biologiques les plus fréquents à l'admission.

PCR

Il s'agit d'un test d'amplification des acides nucléiques. Cette technique permet de dupliquer une séquence d'ARN connue du coronavirus à partir d'une faible quantité d'acides nucléiques (contenus sur l'échantillon nasopharyngé, par exemple).

Sur base des premières données bibliographiques⁴, la technique par PCR a une sensibilité plus médiocre (56 à 83%) surtout en lien avec la qualité du prélèvement. Il y a donc beaucoup de faux négatifs. Par contre la spécificité est excellente car il n'y a pratiquement pas de faux positifs. Excepté pour le SRAS-CoV, aucune réactivité croisée n'a été détectée, y compris pour les coronavirus humains courants. Un faux positif pourrait se rencontrer dans le cas où un échantillon (réalisé chez une personne négative) est contaminé par du matériel viral lors du traitement du test.

Scanner thoracique

Le scanner thoracique peut aussi aider au diagnostic par la mise en évidence d'opacités bilatérales en verre dépoli avec une localisation préférentiellement sous-pleurale périphérique. Sa sensibilité serait de 97% avec un test PCR positif contre 75% si test PCR négatif³.

La sensibilité du scan semble être plus faible au début de l'infection. Selon une étude, les anomalies au scanner sont les plus importantes 6 à 11 jours après le début des symptômes. Un scanner positif est également retrouvé chez des personnes asymptomatiques. Sa spécificité est plus faible car les anomalies retrouvées peuvent se superposer avec celles d'autres pneumonies virales.

On parle de cas radiologique probable si la personne a un test de laboratoire de COVID-19 négatif avec un tableau clinique évocateur et un scanner thoracique compatible.

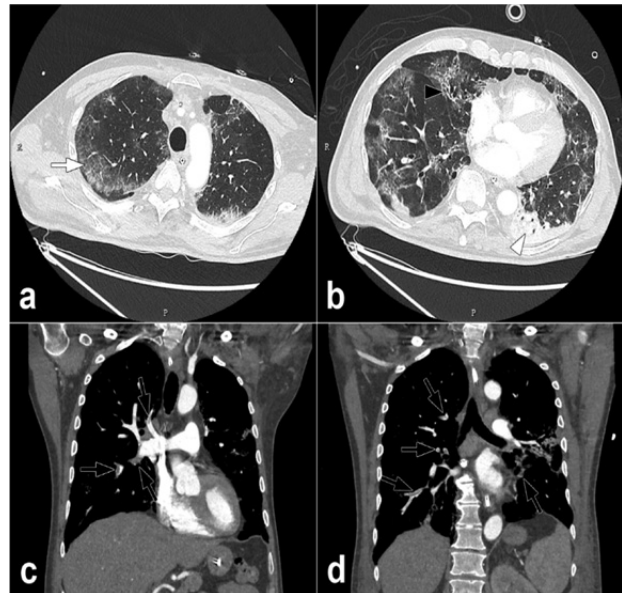


Figure 3. CT angiographie pulmonaire d'un homme de 68 ans. Images obtenues 10 jours après le début de la phase symptomatique. Les images axiales (a, b) montrent des opacités périphériques en verre dépoli (flèche, image a) associées à des zones de consolidation (tête de flèche, image b). Les images coronales (c, d) montrent une embolie pulmonaire lobaire et segmentaire bilatérale (flèches noires).

Tests immunologiques

Ces tests permettent de mesurer les anticorps (AC) circulants des patients COVID-19 (cf. figure 4).

Les taux de séroconversion semblent élevés. En effet, selon une étude, parmi les patients testés COVID-19 positifs avec ARDS et/ou scan thoracique suggestif, le taux de séroconversion était de 93,1% pour les AC totaux, 82,7% pour les IgM et 64,7% pour les IgG. Dans les 7 jours suivant le début des symptômes, 38,3% des tests immunologiques étaient positifs. Dans les 15 à 39 jours après le début des symptômes, les taux de séroconversion ont atteint 100% pour les AC totaux, 94,3% pour les IgM et 79,8% pour les IgG. Le délai de séroconversion médian pour les AC totaux était de 11 jours, 12 jours pour les IgM et 14 jours pour les IgG après l'apparition des symptômes. La durée de détection médiane des IgM et des IgG était de 5 jours et de 14 jours pour les IgG. Des séroconversions chez des patients asymptomatiques sont décrites.

Il existe une forte réactivité croisée avec le SRAS-CoV mais aucune réaction croisée n'a été observée avec les autres coronavirus humains.

La proportion de faux positifs en lien avec les maladies auto-immunes n'est pas encore établie.

Vu le manque de recul, il est difficile de préciser quelle sera la durée de persistance de ces AC (en comparaison, dans le cas du SARS-CoV, les AC peuvent persister pendant un à deux ans).

De plus, la corrélation entre les taux d'AC et la protection contre une réinfection est inconnue.

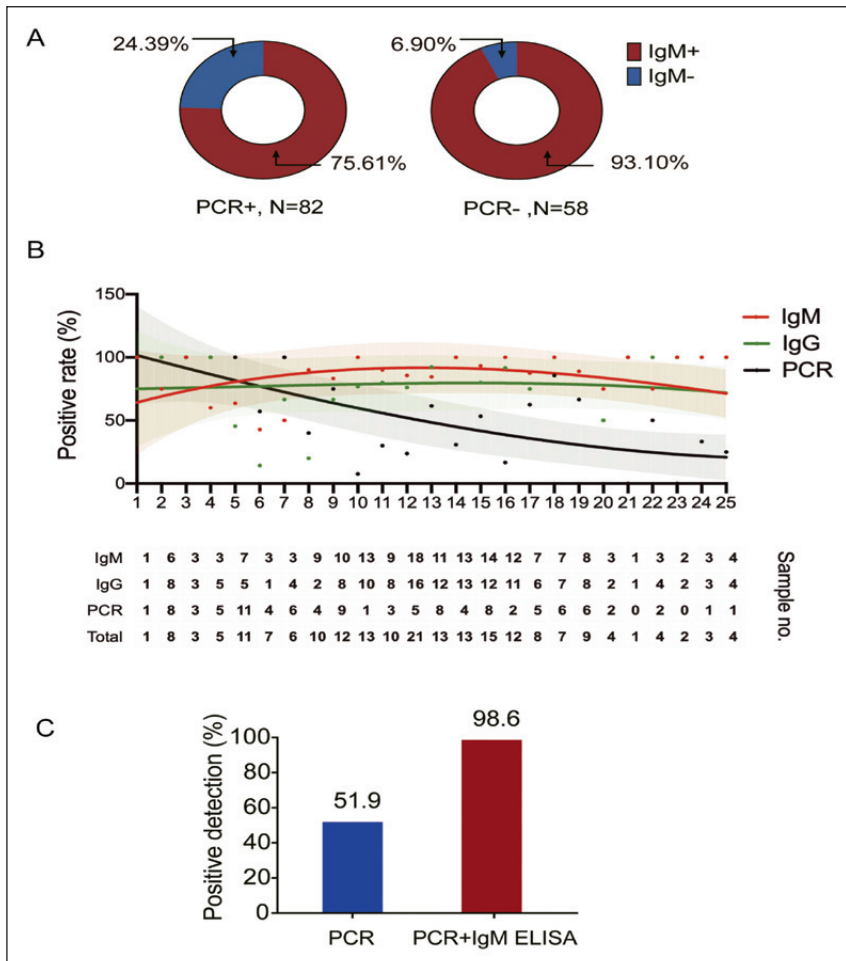


Figure 4. Test immunologique comparé au test PCR (Clinical Infectious Diseases, ciao310. <https://doi.org/10.1093/cid/ciao310>).

Les comorbidités

Les maladies chroniques les plus souvent retrouvées chez les patients COVID-19 hospitalisés sont l'HTA, les maladies cardiovasculaires, le diabète, le tabagisme, la BPCO et les tumeurs malignes. Une étude ayant comparé les patients ayant fait un syndrome de détresse respiratoire aigüe ARDS

vs ceux n'en ayant pas fait montrait une prévalence plus importante de comorbidités chez les patients ayant fait un ARDS: diabète (20,8% vs 1,8%), maladie cérébrovasculaire (11,3% vs 0%) et maladie rénale chronique (15,1% vs 3,6%).

Le genre

Le genre masculin ne semble pas être associé à un risque accru de décès ou d'ARDS.

Les enfants

Ils semblent être moins affectés que les adultes et ne constituent donc pas un groupe à risque. Une analyse de cas en Chine a montré que 0,6% des cas concernaient des enfants de moins de 10 ans, sans aucun cas de décès dans cette tranche d'âge. Les enfants semblent souvent être asymptomatiques ou pauci-symptomatiques (mais pas de chiffres renseignés).

Les femmes enceintes

Elles ne constituent pas un groupe à risque. Le risque d'une transmission verticale, bien que rare, reste possible. Les tests PCR sur liquide am-

Tests rapides

Deux tests rapides ont été développés :

- **le test rapide d'antigènes.** Ce test consiste en la détection directe de l'antigène SARS-CoV-2 sur des échantillons respiratoires. La spécificité est de 100% avec une sensibilité médiocre (56-60%). La valeur prédictive positive est élevée (un test positif peut être interprété comme une véritable maladie). Par contre la valeur prédictive négative est plus faible (64-85%), suggérant que les échantillons négatifs soient retestés par PCR ;
- **le test rapide d'anticorps.** Ce test est purement qualitatif et permet de détecter la présence d'AC anti-SARS-CoV-2. La sensibilité varie entre 45 à 100% et la spécificité varie de 90,3 à 100%. Ces tests ne sont pas indiqués dans le diagnostic précoce.

Groupes à risque

Les personnes âgées

Le CFR est plus élevé avec l'âge. Ainsi, les personnes de 80 ans et plus ont un CFR de 14,8%, les 70-79 ans de 8% et les 60-69 ans de 3,6%.



niotique, sang de cordon et lait maternel sont revenus négatifs. Néanmoins, 3 transmissions verticales possibles ont été signalées sur base de la présence d'IgM dans le sang de cordon. Le test PCR est revenu négatif pour deux nourrissons sur trois ; les 3 nourrissons étant en parfaite santé.

Traitement

Pour l'instant, les traitements symptomatiques et les soins de soutien constituent la pierre angulaire de la prise en charge : antipyrétiques, oxygénation, ventilation, traitement des coinfections ou surinfections. Aucun traitement spécifique contre le coronavirus n'a été identifié ce jour. À l'heure actuelle, vu le manque de preuves cliniques, l'utilisation de médicaments expérimentaux ou hors AMM (autorisation de mise sur le marché) doit être limitée à un usage hospitalier.

Les AINS

Aucune preuve scientifique montrant un lien entre l'aggravation d'une infection à COVID-19 et l'utilisation des AINS n'existe actuellement. Par mesure de précaution, le paracétamol doit être utilisé préférentiellement, tandis que les AINS doivent être utilisés conformément à la pratique courante (en tenant compte des effets secondaires et des contre-indications).

Les IECA/les ARA^e

Sur base de la physiopathologie, une hypothèse d'une augmentation de la sévérité des infections à COVID-19 a été supposée sous IECA/ARA. En effet, l'expression et l'activité du récepteur ACE sont majorées dans plusieurs organes après des perfusions IV d'IECA/ARA lors d'expériences sur les animaux. Cependant, aucune preuve scientifique ou clinique n'a été rapportée, suggérant que le traitement antihypertenseur à base d'IECA/ARA ne devait être stoppé ou changé.

Les corticostéroïdes

L'OMS déconseille de donner des corticostéroïdes pour le traitement des pneumonies virales sauf s'ils sont indiqués pour d'autres raisons comme une exacerbation de BPCO ou aggravation de l'asthme. Actuellement, il n'y a pas de preuve soutenant l'arrêt des corticostéroïdes pour une maladie chronique (maladies inflammatoires, asthme, etc.) en cas d'infection à COVID-19.

Conclusion

Les informations concernant l'infection à COVID-19 sont parcellaires et pourront être amenées à être revues sur base des nouvelles études qui sont réalisées.

En tant que soignant, nous sommes assaillis d'informations concernant ce nouveau virus et il n'est pas facile de faire le tri entre les diverses sources (études, avis d'experts, etc.). Cependant, cette rubrique, basée sur la fiche de Sciensano, a le mérite de synthétiser les connaissances actuelles pour aider le généraliste à y voir plus clair.

Bibliographie

1. Sciensano. Fact sheet COVID-19 disease (SARS-CoV-2 virus). SCIENSANO, 22 avril 2020, version 3. https://epidemiowiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf
2. Lechien J et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Apr 6. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-020-05965-1>
3. Vetter P et al. Clinical features of covid-19. BMJ. Avril 2020 ; 369 : m1470. https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1470?=&utm_source=adestra&utm_medium=email&utm_campaign=usage&utm_content=daily&utm_term=text
4. Wu P et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmology 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2764083>
5. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): United States, February 12 - March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar 27 ; 69 (12) : 343-6. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm?s_cid=mm6912e2_w
6. Ai T, Yang Z et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020 Feb 26 : 200642. <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200642>
7. Kokkinakis I et al. Diagnostic Covid-19: recommandations cliniques et performance de l'écouvillonnage nasopharyngé-PCR. Rev Med Suisse. 8 avril 2020 ; 16 (689) : 699-701. <https://www.revmed.ch/RMS/2020/RMS-N-689/Performance-du-frottis-nasopharynge-PCR-pour-le-diagnostic-du-Covid-19.-Recommandations-pratiques-sur-la-base-des-premieres-donnees-scientifiques>

e. ARA = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine