



## Manifestations cliniques de l'infection à Coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19)

### *Clinical characteristics of coronavirus infection disease (COVID-19)*

Innocent Murhula Kashongwe<sup>1</sup>, Francois Bompeka Lepira<sup>1</sup>, Hippolyte Nani Tuma Situakibanza<sup>1</sup>, Jean-Robert Rissassy Makulo<sup>1</sup>, Ernest Kiswaya Sumaili<sup>1</sup>, Jean-Marie Ntumba Kayembe<sup>1</sup>

#### Correspondance

Innocent Kashongwe Murhula, MD  
Courriel : innocent.kashongwe@unikin.ac.cd

#### Summary

The pandemic caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) in Wuhan, China in December 2019 is a very contagious disease. The World Health Organization (WHO) has declared the ongoing epidemic to be a global public health emergency. Currently, research on this new coronavirus is in progress and several publications are available.

The clinical manifestations linked to infection with the new Coronavirus-SARS-COV-2 virus seem to be polymorphic and multi-systemic, going beyond the typical respiratory nosological pattern described (fever, asthenia and respiratory symptoms cough and difficulty in breathing). These manifestations can be cardiovascular, dermatological, ORL, hepatic, renal, ophthalmological and neurological. This review describes the clinical manifestations as well as the pathogenesis known to date of the coronavirus disease 2019 (COVID-19); the diagnosis and treatment are not included in this mini review.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, pathogenesis, clinical manifestations

Received: April 29<sup>th</sup>, 2020

Accepted: April 31<sup>th</sup>, 2020

<sup>1</sup> Département de Médecine Interne, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, RD Congo

#### Résumé

La pandémie causée par le nouveau virus du coronavirus (SARS-CoV-2) à Wuhan, en Chine, en décembre 2019 est une maladie très contagieuse. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a déclaré que l'épidémie en cours était une urgence mondiale de santé publique. Actuellement, les recherches sur ce nouveau coronavirus sont en cours et plusieurs publications sont disponibles. Les manifestations cliniques liées à l'infection au nouveau Corona-virus SARS-COV-2 semblent être très polymorphes et multi systémiques, dépassant largement le cadre nosologique typiquement respiratoire. Ces manifestations peuvent être cardiovasculaires, dermatologiques, ORL, hépatiques, rénales, ophtalmologiques et même neurologiques.

Cette revue décrit les manifestations cliniques ainsi que de la pathogénie connues à ce jour du coronavirus 2019 (COVID-19) ; le diagnostic et le traitement ne seront volontairement pas abordés.

**Mots clé :** SARS-CoV-2, COVID-19, pathogénie, manifestations cliniques

Reçu le 29 avril 2020

Accepté le 31 avril 2020

#### Introduction

L'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2 (SARS-CoV-2) apparu à Wuhan en décembre 2019 est rapidement devenue, une pandémie mondiale majeure avec une forte morbidité (1-2). Le SARS-CoV-2 est la dénomination du Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses que l'OMS nommera plus tard COVID-19 (2-5). Cette pandémie a été déclarée urgence de santé publique de portée internationale par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) le 30 janvier 2020 (6).

En fin avril 2020 (29 avril 2020), près de trois millions cas étaient confirmés dans les cinq continents avec plus de 200 000 décès (4).

L'évolution de la pandémie en Afrique, y compris en République Démocratique du Congo (RDC) semble lente. Les raisons de cette situation en Afrique ne sont pas encore bien élucidées. Est-ce due à une protection climatique ? Est-ce due à un faible flux des voyageurs en provenance des zones à risque ? Ou encore une susceptibilité génétique ; toutes ses hypothèses sont en cours d'évaluation par les chercheurs. Le nombre de patients atteints de la COVID-19 en Afrique en date du 29 avril 2020 s'élevait à 34915 cas confirmés dont 1521 décès et ce nombre est sans cesse croissant (5).

Dans cet article, nous recensons les principales manifestations cliniques décrites à ce jour ; afin d'aider à mieux les identifier, en vue d'une meilleure définition et sévérité de la maladie.

## Historique

Le 29 décembre 2019, les quatre premiers cas d'un syndrome respiratoire aigu d'étiologie inconnue ont été signalés dans la ville de Wuhan, province du Hubei, en Chine ; tous avaient fréquentés un marché local exotique (7). Bien rapidement, une source secondaire d'infection s'est avérée être la transmission interhumaine par contact étroit. Il y avait une augmentation des personnes infectées sans antécédents d'exposition à la faune ou de visite à Wuhan, et plusieurs cas d'infection parmi les professionnels de la santé ont été détectés (8-12). L'épidémie s'est ensuite propagée dans les 5 continents touchant à ce jour 213 pays (13).

## Etiopathogénie

Le virus SARS-COV 2

Le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère à Corona Virus SARS-COV 2 appelé aussi Corona Virus Disease 19 (COVID-19) est un virus faisant partie de la famille des Coronaviridae.

Il est responsable d'infections respiratoires chez les mammifères et les oiseaux. Ce sont des virus à ARN, regroupés en quatre sous-familles : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammaparvovirus et Deltacoronavirus (14).

On distingue six espèces principales responsables des infections humaines ; quatre sont responsables de pathologies bénignes chez

les patients immunocompétents (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1) (15) ; deux autres sont responsables d'épidémie grave et mortelles : le SARS-CoV-1 et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), identifiés ; respectivement en 2003 et 2012 (16-19).

Le SARS-CoV-1 avait infecté 8096 personnes et provoqué la mort de 774 personnes entre 2002 et 2003 en Chine. Le taux de létalité était estimé à 9,6% (16, 18).

Le MERS-CoV a été responsable en 2012 et en 2015 d'une épidémie localisée, respectivement au Moyen-Orient et en Corée du Sud. Le taux de létalité était de 38% (18).

Le SARS-CoV-2 (COVID-19) est un Beta-coronavirus transmis à l'homme probablement par le pangolin ou la chauve-souris, sur le marché de fruits de mer de Huanan, situé dans la ville de Wuhan (20). Le SARS-CoV-2 partage 80 % d'identité génétique avec le SARS-CoV (2003) et 96% d'identité avec un virus de chauve-souris (*Rhinolophus affinis*) (21). Ce virus a un tropisme respiratoire, digestif et neurologique mais peut toucher tous les organes.

## La contagiosité et la létalité

La contagiosité est évaluée par le nombre d'individus pouvant être contaminé par un cas. Cela est représenté par le taux de reproduction de base appelé R0. Si le R0 est supérieur à 1 cela signifie que le nombre de cas s'accroît à chaque génération créant une situation épidémique.

Différentes études sur COVID-19 ont estimé que cette constante R0, est en moyenne de 2,6 à 4,71 (19). La durée d'incubation moyenne de COVID-19 a été estimée à 5,2 jours ( $4,8 \pm 2,6$ , Jours) avec des extrêmes allant de 2 à 11 jours (7,9). La létalité est variable allant de 1-2% chez les cas diagnostiqués en Chine mais plus élevé en Europe et aux USA (1, 4, 22-25).

Chez l'homme, on constate une pathogénicité inhabituelle pour la COVID-19 ;

Le taux de létalité est variable et dépend surtout de la stratégie diagnostique. Il sera plus faible dans le cadre d'un dépistage de masse alors qu'il sera plus élevé en cas de diagnostic ciblé chez

les patients symptomatiques (qui présentent des facteurs de risques d'hospitalisation) (14).

Le rôle de la réponse immunitaire dans la pathogénèse des infections virales

Les virus ont la particularité de se développer exclusivement dans des cellules-hôte. Les défenses que l'organisme met en œuvre pour lutter contre l'infection sont dirigées non seulement vers les particules virales (pour les éliminer) mais aussi vers les cellules infectées, particulièrement vers les cellules productrices exprimant des antigènes viraux sur leur membrane externe (pour les tuer).

Dans les premières phases de l'infection virale, l'immunité non spécifique (ou immunité naturelle) ; les macrophages, associés au système réticulo-endothélial, sont capables de phagocyter et de détruire les particules virales grâce aux enzymes du lysosome. Dans une seconde phase, des réponses immunes spécifiques incluant les réponses cytotoxiques et la production d'anticorps est effectué par les effecteurs spécifiques de la réponse immunitaire les lymphocytes (les lymphocytes T CD4, les lymphocytes T CD8 et les lymphocytes B).

Pathogénie des viroses respiratoires en général

Les virus qui sont excrétés dans l'air ambiant sont inhalés par aérosols. Le tractus respiratoire est a priori constitué d'une barrière : le mucus, qui s'oppose à l'implantation d'agents pathogènes ; il est sécrété par les cellules caliciformes, il peut contenir des IgA spécifiques (26).

Le bon état général de l'épithélium nasal est un des facteurs de protection contre les infections des voies respiratoires d'une manière générale.

Les macrophages de l'arbre respiratoire ont pour rôle la destruction des virus, notamment les macrophages des alvéoles pulmonaires.

Certains virus induisent des infections respiratoires hautes qui restent localisées (ex : les rhinovirus responsables de rhumes). D'autres virus peuvent diffuser à tout l'arbre respiratoire : larynx, trachées, bronches, poumons (ex : virus de la grippe, para-influenzae, virus respiratoire syncytial appelé aussi VRS).

La diffusion des virus dans l'organisme se fait par voie lymphatique : ce sont les macrophages qui véhiculent les virus jusqu'aux tissus, organes lymphoïdes périphériques proches de la porte d'entrée (ganglions, amygdales, plaques de Peyer...). La diffusion aux ganglions est essentielle puisqu'ils vont être le site d'une réplication virale permettant une amplification du nombre de virus qui vont pouvoir diffuser par la voie sanguine.

Le système nerveux central n'est pas épargné, certains virus peuvent diffuser par voie nerveuse (ex : la rage, VZV, Herpès Simplex Virus) et atteindre le cerveau.

A l'instar des autres virus neurotropes (les virus de la polio, les flavivirus), le SARS Cov-2 peut induire des lésions cérébrales du fait de la réplication virale locale et d'un effet lytique de l'infection virale : nécrose cellulaire, phagocytose par les cellules gliales, infiltration péri-vasculaire peuvent être associées et dans certains cas l'effet délétère est lié à un mécanisme auto-immun (présence d'une réaction inflammatoire locale très forte).

Pathogénie du SARS Cov-2 proprement dite

La physiopathologie du SARS Cov-2 n'est pas encore complètement comprise. On pense que les cytokines et les chimiokines jouent un rôle important dans l'immunopathologie de la COVID-19 avec une cascade inflammatoire importante (27).

Qin Chuan *et al.* (28) ont constaté un dérèglement du système immunitaire touchant les lymphocytes T. En effet, la COVID-19 pourrait endommager les lymphocytes, en particulier les lymphocytes T qui va se traduire biologiquement par une lymphocytopenie (11, 19, 22-24). La conséquence est le déclenchement d'une tempête de cytokines dans le corps responsable d'une série de réponses immunitaires, endommageant les différents organes correspondants (28). A ce stade, des taux sériques plus élevés de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-6) et de chimiokines (IL-8) ont été trouvés chez les patients atteints de COVID-19 sévère par rapport aux individus atteints d'une maladie bénigne,

similaires aux résultats du SARS et MERS (28-30).

Bien qu'il n'y ait aucune preuve directe de l'implication des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires dans la pathologie pulmonaire au décours de la COVID-19 ; des réponses hyper-inflammatoires décrites comme 'une tempête cytokinique' ou 'un orage cytokinique' dans la pathogenèse de COVID-19 expliqueraient les dommages structurels important tant vasculaire (microthrombose multiple), pulmonaire (fibrose pulmonaire) que neurologique (28, 31-33).

Des études récentes ont suggéré que l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), qui est le récepteur du SARS-CoV-2, pourrait être spécifique à certaines populations. Li *et al.* ont démontré que certaines variantes ACE2 pourraient réduire l'association entre ECA2 humaine et protéine S du SARS-CoV (34-35). Cela est corroboré par l'étude de Cao *et al.* qui, en comparant les populations d'Asie et Européennes ; ont mis en évidence des polymorphismes génétiques du récepteur ECA2 et de niveaux d'expression du gène ECA2 (36).

Le niveau d'expression d'ECA2 dans différents tissus (cœur, rein, système nerveux et autres muscles squelettiques) pourrait expliquer la variabilité de la sévérité des symptômes et des issues chez certains patients atteints de la COVID-19. Le système nerveux et les muscles squelettiques auraient une surexpression des récepteurs ECA2 (37).

Les effets cytotoxiques directs induits par le virus et l'évasion virale issue des réponses immunitaires de l'hôte joueraient un rôle majeur dans la gravité de la maladie (27).

Enfin, l'agression virale a pour résultat une inflammation muqueuse avec hyperhémie, œdème, et dans les cas sévère hémorragie (26).

## Manifestations cliniques de la COVID-19

### Données épidémiologiques

Il a été rapporté que la COVID-19 était plus susceptible de survenir chez les hommes plus âgés ayant des comorbidités (cardiovasculaire, rénale, hépatique ou pulmonaire) (6, 14-15, 38-40), dont les fonctions immunitaires sont plus faibles (8, 11, 41-42). En revanche, les comorbidités tropicales (la drépanocytose, la tuberculose, le paludisme...) sont peu documentées probablement à cause de la survenue tardive en Afrique ; la plupart des études consultées sont chinoises, européennes et américaines. Ces comorbidités constituent certainement aussi des facteurs de risque. La fréquence de cas chez les enfants semble faible, 1 à 2% voire 3% selon les études de grande cohorte disponible (43-45).

Les enfants semblent donc très peu touchés par ce virus, il est possible que les cas pédiatriques soient sous diagnostiqués de fait de tableaux peu symptomatiques mais les enfants pourraient transmettre la maladie même s'ils sont asymptomatiques (46).

### Symptomatologies fréquentes

#### Manifestations respiratoires

Les signes de la sphère ORL et pulmonaire étaient les plus fréquents.

Selon Plaçais *et al.* (14), l'infection par le SARS-CoV-2 semble évoluer en trois phases suivantes : La phase d'incubation est suivie d'une phase symptomatique qui apparaît dans un délai moyen de 5 jours après la contagion. Une phase d'aggravation des symptômes respiratoires est possible avec une évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) dans un délai médian de 8 jours (cela s'expliquerait par la tempête cytokinique due à l'hyper-inflammation) (22, 47).

Les principales plaintes liées à l'infection SARS-CoV-2 étaient la fièvre (87,9%), la toux (67,7%), et l'asthénie (38,1%) (14). La plupart des patients présentaient un certain degré de dyspnée (39,8% sur 1099 patients et 18,7% sur 201 patients respectivement, dans les études de Wu *et al.* (48) et Guan *et al.* (22). Le SDRA était une complication décrite dans des proportions variables suivant les études ; s'agissant des

études à cohortes élevées, on retrouvait le SDRA respectivement, dans 41,8% sur 201 patients, 31% sur 191 patients et 3,4% sur 1099 patients dans les études de Wu *et al.* (48), Zhou *et al.* (49) et Guan *et al.* (22). La mortalité liée au SDRA est élevée, autour de 50% (49,59). L'âge supérieur à 50 ans, l'HTA et le diabète apparaissent comme fortement associés à la survenue d'un SDRA (14).

Les manifestations de la sphère ORL les plus fréquentes étaient les céphalées et l'obstruction nasale ; il est important de signaler que la perte du goût (agueusie) et de l'odorat (anosmie) est un signe important à rechercher souvent oublié ; Lechien *et al.* ont rapporté dans leur étude multicentrique européenne respectivement, 85,6% et 88% des patients qui avaient des dysfonctions olfactive et gustative liée à la COVID-19 (50).

Autres manifestations possibles

*Manifestations cardiovasculaires* (51-52)

L'atteinte cardiovasculaire au cours de la COVID-19 peut survenir par différents mécanismes direct ou indirect. Les données disponibles dans la littérature ont prouvé des atteintes cardiaques variées :

- atteinte myocardique directe : une atteinte myocardique directe via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, que les cardiomyocytes expriment de manière important ;
- atteinte myocardique indirecte par infarctus : le plus souvent suite à la rupture de plaque favorisée par l'infection comme avec la grippe ; secondairement l'hyper-inflammation avec la tempête cytokinique qui va potentialiser le risque d'infarctus ;
- des cas de lésion myocardique aiguë (souvent secondaire à la pneumopathie hypoxémiante) ;
- des cas de myocardite parfois fulminante ;
- des arythmies cardiaques (favorisées probablement par les troubles métaboliques, l'hypoxie, le stress neurohormonal et inflammatoire dans le contexte du SDRA) ;
- des cardiomyopathies ;
- des cas d'insuffisance cardiaque et la maladie veineuse thromboembolique : la COVID-19 est

associée à un risque thromboembolique élevé ; plusieurs facteurs entrent en compte dans ce risque (l'inflammation, l'alitement et les comorbidités) ;

- l'accident vasculaire cérébral (AVC) : plus récemment, Oxley TJ *et al.* (52) ont rapporté des cas d'AVC liés à la COVID-19 (52). Les sujets de moins de 50 ans étant les plus touchés ; et admis en hospitalisation dans un tableau de SDRA secondaire à la COVID-19.

*Manifestations neurologiques*

Les manifestations neurologiques peuvent être inaugurales ou évolutives durant la COVID-19. Dans une étude portant sur 214 patients COVID-19, 78 (36,4%) patients présentaient des manifestations neurologiques (33). Ces dernières peuvent être centrale ou périphérique (53).

Les manifestations neurologiques centrales :

- les encéphalites : le premier cas d'encéphalopathie liée à la COVID-19 a été décrit par le radiologue Américain Griffith B (54) ; aucune explication physiopathologique n'est fournie concernant cette encéphalopathie hémorragique. Elle serait due à un « orage cytokinique » intra-cérébral ;
- les myélites : Zhao K *et al.* (55) ont décrit le premier cas de myélite aiguë en mars à Wuhan ;
- les troubles de la vigilance : Comme rapporté dans l'étude Chinoise de Mao L *et al.* (41), l'altération de la conscience était rapportée dans 14,8% des cas. Une autre étude Chinoise de Chen T *et al.* (41) portant sur 113 patients à Wuhan, indique que 22% des patients décédés avaient des troubles de la conscience.

Les manifestations neurologiques périphériques : Le syndrome de Guillain-Barré (56-57) : le premier cas syndrome de Guillain-Barré lié à COVID-19 a été décrit par Zaho H *et al.* (57) ; les auteurs décrivent un tableau clinique fait de tétraplégie ascendante aréfléxique, sans fièvre, ni toux, ni douleurs thoraciques ou diarrhée. Des douleurs neuropathiques isolées sont également possibles.

*Manifestations digestives*

Plusieurs études convergent depuis peu, dans la description des signes digestifs liés à COVID-19 (14, 22, 42, 58). Plusieurs hypothèses tentent de

l'expliquer notamment le fait que la COVID-19 provoque une augmentation de l'expression du récepteur ACE2 dans le foie d'une part et d'autre part, le virus peut endommager directement ou indirectement le système digestif par la tempête cytokinique de l'hyper inflammation.

Les symptômes tels que la diarrhée (3,7%) et les vomissements (5%) étaient peu fréquents dans les différentes cohortes de Guan *et al.* (22), Wu *et al.* (48), Yang *et al.* (42) mais élevés dans la cohorte de Song Y. (57) où la moitié des patients avaient des signes digestifs.

Un cas de stéatose microvésiculaire modérée hépatique a été décrit chez un patient COVID-19 (58); des échantillons de tissu d'estomac, de duodénum et de muqueuse rectale ont été confirmés positifs pour l'ARN du SARS-CoV-2 (59). Les manifestations décrites ci haut ne sont pas exhaustives.

#### *Manifestations rénales (60-61)*

Les premiers rapports suggéraient une incidence plus faible (3 à 9 %) d'atteinte rénale chez les personnes infectées par COVID-19 (14,60).

Plusieurs études récentes détaillent les atteintes rénales observées :

- Cheng *et al.* (60) ont récemment rapporté que parmi 710 patients hospitalisés consécutifs avec COVID-19, 44 % avaient une protéinurie et une hématurie et 26,7% avaient une hématurie à l'admission. La prévalence de créatinine sérique élevée et l'urémie étaient respectivement, de 15,5% et 14,1% ;
- une autre étude portant sur 59 patients effectuée par Li *et al.* (61) a révélé que 34% des patients ont développé une albuminurie massive, le premier jour de l'admission et 63% ont développé une protéinurie pendant leur séjour à l'hôpital.

#### *Manifestations oculaires*

Wu P *et al.* (62) ont trouvé dans leur étude que 12 des 38 patients (31,6%; IC à 95%, 17,5-48,7) avaient des manifestations oculaires liées à COVID-19; les auteurs décrivaient les signes suivant comme évocateur : la conjonctivite, y compris hyperémie conjonctivale, chémosis, épiphora ou une augmentation des sécrétions

chez des cas suspects; la confirmation de l'infection à COVID-19 était faite par la présence virale dans les sécrétions conjonctivales.

#### *Manifestations cutanées*

La description des lésions cutanées liées à COVID-19 a été faite récemment en Italie par Recalcatis *et al.* (63). Ils ont observé que 20% de leurs patients avaient des signes cutanés (rash érythémateux, rougeur, urticaire diffuse ou vésicule) non corrélés à la gravité de la maladie et résolutive spontanément. Une attention particulière devra donc être faite à l'examen somatique des patients.

*Autres manifestations rares décrites :* la pneumomédiastinite (64) et l'hémoptysie inaugurale.

#### **Conclusion**

Les manifestations cliniques liées à l'infection au nouveau Coronavirus SARS-COV-2 sont donc très polymorphes et multi systémiques, dépassant largement le cadre nosologique respiratoire. En période d'épidémie, il est important de rechercher la COVID-19 face aux nombreux autres diagnostics des pathologies aiguës.

#### **Déclaration de liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### **Contribution des auteurs**

Conception, compilation de la littérature, interprétation et rédaction : Kashongwe IM, Sumaili EK ; Correction et interprétation : Lepira FB, Situakibanza HN, Makulo JR, Supervision : Kayembe JMN. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version corrigée et révisée de l'article.

## Remerciements

Les auteurs remercient le Comité scientifique COVID-19 des Cliniques Universitaires de Kinshasa pour leur apport inestimable à la recherche documentaire.

## Références

1. Qing Y, Bili W, Jianhua M, Junfen F, Shiylang S, Qiang S *et al.* Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. *J Med Virol* 2020 April 10: 10.1002/jmv.25813. doi: 10.1002/jmv.25813
2. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, *et al.* SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020; **395** (10228): 949-950. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30557-2.
3. National Health Commission of the People's Republic of China. Update on the novel coronavirus pneumonia outbreak (Feb 16, 2020). Available at: <http://nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/18546da875d74445bb537ab014e7a1c6.shtml>
4. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report 99 2020. World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200428-sitrep-99-covid-19.pdf?sfvrsn=119fc381\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200428-sitrep-99-covid-19.pdf?sfvrsn=119fc381_2)
5. COVID 19, Africa CDC dashboard. Available at: <https://africacdc.org/covid-19/>
6. A public health emergency of international concern over the global outbreak of novel coronavirus declared by WHO. Available at: [https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
7. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: The role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe* 2015; **18**(4):398-401.
8. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
9. Medical expert group of Tongji hospital. Quick guide to the diagnosis and treatment of pneumonia for novel coronavirus infections (third edition). *Herald Med* 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.r.20200130.1803.002.html>. Accessed 2 Feb 2020.
10. Liu T, Hu J, Kang M, Lin L, Zhong H, Xiao J, *et al.* Transmission dynamics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.25.919787>.
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao Jianping, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; **395**: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
12. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020; **12** : 135.
13. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak situation Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Feb 26, 2020).
14. Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Med Interne* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.04.0>
15. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; **17**: 181-192.
16. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, *et al.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; **348** (20): 1953-1966.
17. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; **348** (20): 1967-1976.
18. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; **367** (19): 1814-1820.
19. Adhikari, Sha Meng, Yu-Ju Wu, Yu-ping Mao, Rui-Xue Ye, Quig-Zhi Wang, *et al.* Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious Diseases of Poverty* (2020) 9:29 <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
20. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, De Chang, Yang F, Dela Cruz C S., Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 21. pii: ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa310. [Epub ahead of print]
21. Wang Li-sheng, Wang Yi-ru, Ye Da-wei, and Liu Qing-quan A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 19: 105948. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948 [Epub ahead of print]
22. Guan W., Ni Z., Yu Hu, Liang W., Ou C., He J, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
23. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Keith R. Jerome, Nalla AK, *et al.* Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case

- Series. *N Engl J Med*. 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMoa2004500. [Epub ahead of print]
24. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D., Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020. pii: S1473-3099(20)30200-0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0.
  25. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L.; Castelli, A. *et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy, *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.5394
  26. Mounedji A ; Roche N, Rabbat A et Huchon G. Infections respiratoires basses communautaires de l'adulte (immunodépression exclue). Encycl Méd Chir 'Edition scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Tous droits réservés, Pneumologie, 6-003-D-10,2002,22,22p
  27. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; **39**(5): 529-539.
  28. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248. [Epub ahead of print]
  29. Wong CK, Lam CW, Wu AK, XK Ip, Lee NLS, HIS Chan, *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004; **136**(1): 95-103.
  30. Min CK, Cheon S, Ha NY, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A, *et al.* Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep* 2016; **6**: 25359.
  31. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Sao W, Jiang W. *et al.* Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; **23** :382 (17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8.
  32. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C., *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; **8** (4): 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600 (20)30076-X.
  33. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q., *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Apr 10. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
  34. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. bioRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.01.26.91998.
  35. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S., Wong SK, *et al.* Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J* 2005; **24** (8): 1634–1664.
  36. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, Wen F, Huang X, Ning G, Wang W (2020) Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov* 6: 11. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>
  37. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; **203** (2): 631-637. doi:10.1002/path.1570
  38. Sasmita Poudel Adhikari, Sha Meng. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020; **9**: 29. Published online 2020 Mar 17. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x
  39. Wang C, Wang X. Prevalence, nosocomial infection and psychological prevention of novel coronavirus infection. *Chin General Pract Nurs* 2020; **18**: 2–3.
  40. Dawei Wang, MD; Bo Hu, MD; Chang Hu Clinical Characteristics of Patients With 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV)-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; **323**(11): 1061-1069. doi:10.1001/jama. 2020. 1585.
  41. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J., Gong F., Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; **395** (10233): 507-513.
  42. Young BE, Xiang ong SW, Kalimuddiv S, Low JR, Yen Tan S, Loh J, *et al.* Epidemiological features and clinical courses of patients infected SARS-COV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; **323** (15): 1488- 1494.
  43. Wu Z, Mc Googan. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA* 2020; **323** (13):1239-1242. doi:10.1001/jama. 2020.2648
  44. Min Wei; Jingping Yuan; Yu Liu, Tao Fu, Xue YU, Zhi-Jiang Zhang. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China, *JAMA* 2020; **323**(13): 1313-1314. doi:10.1001/jama.2020.2131
  45. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S., Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; doi: 10.1542/peds. 2020-0702



46. Société Française de pédiatrie. Available at: <https://www.sfpediatrie.com/actualites/coronavirus-covid-19>. Access Avril 26, 2020.
47. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; e201585, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
48. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al*. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;e200994, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
49. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; **395** (10229):1054–1062.
50. Lechien Jerome R., Chiesa Estomba Carlos M. De Siaty Daniele R. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild to moderate forms of the coronavirus disease (COVID 19), *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2020 <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
51. El Boussadani B, Benajiba C, Aajal A, Ait-Brit A, Ammour O, El-Hangouch J, *et al*. Pandémie COVID-19 : impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1<sup>er</sup> avril 2020. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2020.04.001>
52. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh I. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020 Apr 28. doi: 10.1056/NEJMc2009787. [Epub ahead of print]
53. Kediha MI, Ali Pacha L. Les manifestations neurologiques liées à l'infection au Coronavirus SARS-CoV-2, Service Neurologie - CHU Mustapha, Cellule de veille COVID-19, Available at :[http:// chu-mustapha.dz](http://chu-mustapha.dz)
54. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 2020 Mar 31; 201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187. [Epub ahead of print]
55. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie Shuke *et al*. Acute myelitis after SARS-Cov2 infection: case report. 2020 March <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
56. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni G, *et al*. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-Cov-2, correspondence. *N Engl J Med* 2020, Doi: 10.1056/NEJMc April 18, 2009191
57. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-Cov-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurology* 2020; **19**: 383-384 Access : [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109)
58. Song Y, Liu P, Shi XL, Chu YL, Zhang J, Xia J, *et al*. SARS-CoV-2 induced diarrhea as onset symptom in patient with COVID19. *Gut* 2020 Mar 5. pii:gutjnl-2020-320891. Doi:10.1136/gutjnl-2020-320891
59. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020.doi: 2020:2020.02.17.20023721
60. Cheng Y, Luo R, Wang K, Meng Z, Wang Z, Dong L, *et al*. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients [e-pub ahead of print]. *Med Rxiv* 2020.02.18.20023242. <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242>. Accessed Avril 27, 2020.
61. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, *et al*. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *medRxiv* 2020.02. 08.20021212. Accessed Avril 27, 2020
62. Wu P, Duan F, Luo C. Characteristic s of Ocular Finding s of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China, *JAMA Ophthalmol* 2020 doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
63. Recalcitis. Cutaneous manifestations in COVID19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2020 Mar 26. Doi: 10.1111/jdv.16387
64. Zhou C, Gao C, Xie Y, Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis* 2020 ; **20** (4): 510. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30156-0. Epub 2020 Mar 9. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20)30156-0