

Le dépistage des personnes asymptomatiques au moyen de tests antigéniques rapides : un outil de santé publique pour lutter contre la COVID-19

Kevin L. Schwartz MD MSc, Allison J. McGeer MD, Isaac I. Bogoch MD MSc

■ Citation : *CMAJ* 2021 March 29;193:E449-52. doi : 10.1503/cmaj.210100-f; diffusion hâtive le 3 mars 2021

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.210100; voir l'article connexe en anglais ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.202827, et en français ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.202827-f

Partout au Canada, la lutte contre la deuxième vague de la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a été rendue plus difficile par l'utilisation insuffisante des outils efficaces. Il devient de plus en plus évident que les personnes qui ont contracté le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2), mais qui sont présymptomatiques (juste avant l'apparition des symptômes) ou paucisymptomatiques (légers symptômes ne justifiant pas de consultation médicale) contribuent largement à la transmission. Or, les approches actuelles de dépistage, qui visent principalement les patients symptomatiques et qui dépendent de résultats d'analyses de laboratoires coûteuses et chronophages pour la recherche de contacts, se sont révélées inadéquates pour limiter la propagation de la maladie, ce qui n'est pas sans conséquences économiques et sociétales. Le déploiement à plus grande échelle du dépistage fréquent par tests antigéniques est une stratégie de santé publique qui permet de détecter efficacement les personnes asymptomatiques et paucisymptomatiques infectées par le SRAS-CoV-2 et d'améliorer ainsi la recherche des contacts et la maîtrise des éclosions.

Pourquoi tester les personnes qui n'ont pas de symptômes de COVID-19?

À Taiwan, une étude de 2020 sur la transmission de la COVID-19 a montré que la période d'infectiosité débute 2 ou 3 jours avant l'apparition des symptômes et persiste environ 5 jours après¹. On a estimé par modélisation que plus de 50 % des occurrences de transmission du SRAS-CoV-2 surviennent durant la période présymptomatique ou à partir d'une infection asymptomatique^{2,3}. Une étude qui a tenté de cartographier la transmission en Chine jusqu'à avril 2020 a conclu que la contagion présymptomatique était responsable d'une forte proportion (40 %–90 %) des cas de

POINTS CLÉS

- Les personnes présymptomatiques et paucisymptomatiques contribuent substantiellement à la transmission du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2).
- L'approche de dépistage des cas en ciblant les personnes symptomatiques et leurs contacts est lente et trop peu efficace pour prévenir la transmission communautaire du SRAS-CoV-2.
- Les tests antigéniques rapides sont dotés d'une sensibilité adéquate pour détecter les cas d'infection ayant une charge virale élevée et peuvent être utilisés efficacement par les programmes de dépistage dans les régions où la prévalence est forte et dans les milieux où la distanciation physique est difficile à maintenir (p. ex., milieux professionnels et scolaires) pour le dépistage régulier des personnes porteuses du SRAS-CoV-2 asymptomatiques.
- Les programmes de tests antigéniques rapides devraient être appuyés par les gouvernements malgré les défis logistiques substantiels et bénéficier d'un financement adéquat pour contrer les obstacles au dépistage (p. ex., congés de maladie payés adéquats et coût des hôtels pour l'isolement).
- Les messages de la santé publique devraient expliquer clairement aux gens la signification d'un résultat positif ou négatif au test de dépistage rapide et la nécessité de maintenir les autres précautions recommandées par la santé publique.

transmission⁴. En outre, une charge virale élevée a été étroitement associée à un risque accru de transmission, indépendamment des symptômes⁵.

Même si on dispose de ressources de santé publique optimales pour le dépistage et la recherche de contacts, une stratégie qui consiste à ne dépister que les cas symptomatiques ne permettra pas de dépister une bonne partie des contacts avant qu'ils transmettent l'infection. Un rapport du Bureau de la vérificatrice générale de l'Ontario a indiqué que l'intervalle de temps

moyen entre le prélèvement et la prise en charge d'un cas et de ses contacts était de 4,25 jours⁶. Selon ces paramètres, si un patient subit un test de dépistage dès l'apparition de ses premiers symptômes, la recherche de contacts ne commencera en moyenne qu'une fois que toutes les transmissions sont survenues et que les contacts ont eux-mêmes commencé à transmettre le virus. Une stratégie de dépistage qui permettrait de détecter les personnes présymptomatiques et asymptomatiques porteuses du SRAS-CoV-2 améliorerait la capacité globale d'enrayer la transmission communautaire au Canada. Le déploiement à grande échelle du dépistage fréquent par tests antigéniques rapides pourrait être une solution.

Quels sont les tests antigéniques rapides disponibles et comment devrait-on les évaluer?

Même s'il existe différents dispositifs, le test à flux latéral Panbio d'Abbott était le seul à avoir été approuvé par Santé Canada au moment d'écrire ces lignes. Les tests à flux latéral détectent une protéine (antigène) produite par le SRAS-CoV-2; la plupart des dispositifs fonctionnant avec cette technologie utilisent des bandelettes recouvertes d'anticorps anti-SRAS-CoV-2. Une fois un échantillon nasal ou nasopharyngé appliqué, l'antigène, s'il est présent, se liera à l'anticorps et une ligne colorée apparaîtra sur la bandelette, comme un test de grossesse à domicile ou un test rapide pour le paludisme⁷.

Il existe 2 grandes catégories de tests : les tests diagnostiques et les tests de dépistage. Le test diagnostique repose sur une approche clinique qui consiste à confirmer la présence de la maladie chez des personnes symptomatiques. Quant au dépistage, il repose sur une approche systématique qui consiste à offrir aux personnes asymptomatiques de subir un test ayant une valeur pronostique et, quand le résultat est positif, à leur proposer une intervention pouvant améliorer leur issue clinique. Durant la pandémie de COVID-19, l'objectif du dépistage par test antigénique rapide est d'accroître le taux de détection des cas asymptomatiques ou présymptomatiques et de freiner la transmission du SRAS-CoV-2. Les évaluations des tests rapides devraient être conçues avec cet objectif en tête. Dans ce contexte, la sensibilité des tests antigéniques rapides, comparative à celle des tests d'amplification en chaîne par polymérase couplée à une transcription inverse (RT-PCR), n'est qu'une caractéristique importante parmi d'autres, et il serait erroné d'en faire le seul critère d'évaluation.

Bien que la RT-PCR constitue la norme pour le diagnostic d'infection par le SRAS-CoV-2, dans bien des cas, les tests de RT-PCR positifs détectent un virus non infectieux, puisque les patients guéris peuvent continuer de produire des quantités d'ARN détectables pendant des semaines, voire des mois. La valeur du cycle seuil (cycle threshold, ou Ct) correspond au nombre de cycles d'amplification requis pour détecter l'ARN viral par RT-PCR. Même s'il peut y avoir une variabilité substantielle entre les valeurs de Ct de différents tests par PCR et que le dosage de la charge virale est difficile et coûteux, les valeurs de Ct fournissent une estimation semi-quantitative de la charge

virale. Les valeurs de Ct moyennes entre le troisième jour précédant et le cinquième jour suivant l'apparition des symptômes, quand l'infectiosité est à son maximum, sont inférieures à 25⁸. Les valeurs inférieures à 25 sont aussi corrélées à une probabilité accrue que la culture virale soit positive⁹. Les tests antigéniques rapides ont des seuils de détection plus élevés que les tests par PCR et une plus grande sensibilité lorsque la concentration virale est élevée¹⁰. Par exemple, le test antigénique rapide Panbio a une sensibilité globale de 73 % chez les patients symptomatiques, comparativement à la RT-PCR; par contre, il a une sensibilité de 97 % comparativement à la RT-PCR lorsque les valeurs de Ct sont inférieures à 25¹¹. Dans une étude comparant les résultats d'un essai immunologique à fluorescence des antigènes du SRAS Sofia et d'un test RT-PCR chez des étudiants universitaires asymptomatiques de 2 campus différents au Wisconsin, la sensibilité et la spécificité du test rapide étaient respectivement de 41,2 % et de 98,4 %¹². Toutefois, les auteurs ont aussi mis en culture le virus et ont comparé les résultats des tests rapides à ceux des cultures et ont constaté que la sensibilité était de 100 % par rapport aux échantillons mis en culture déclarés positifs.

Selon certains, dans le contexte de la COVID-19, la rapidité d'obtention des résultats et la fréquence des dépistages sont des critères plus importants pour la santé publique que la sensibilité des tests¹³. Nous devrions donc évaluer également les résultats des programmes de dépistage et non seulement l'efficacité des tests. La capacité des tests antigéniques rapides à détecter les cas de COVID-19 infectieux et la réduction de la transmission ont plus d'importance que la précision des tests.

Qu'en est-il de l'utilisation des tests antigéniques rapides à l'international?

Des études pilotes sur les tests antigéniques rapides ont été menées dans certaines provinces canadiennes, mais leurs résultats n'ont pas encore été publiés. Une étude prépubliée a fait état des conclusions tirées des résultats de 2 vagues de dépistage de masse à l'échelle de la Slovaquie en octobre et en novembre 2020 (60 000 travailleurs — 20 000 travailleurs de la santé et 40 000 autres travailleurs — et 5 millions de tests antigéniques rapides)¹⁴. Les taux de positivité étaient de 1,01 % pour la première vague (étendue des valeurs dans les régions administratives de 0,13 % à 3,22 %) et de 0,62 % pour la deuxième (étendue de 0,28 % à 1,65 %), correspondant à une baisse ajustée des cas de SRAS-CoV-2 de 61 % (intervalle de confiance à 95 % : 50 %–70 %) entre les 2 vagues de dépistages de masse. Une évaluation subséquente menée au Royaume-Uni a montré que le test antigénique rapide d'Innova identifiait comme positifs plus de 90 % des échantillons qui avaient une valeur de Ct inférieure à 25,5 au test de RT-PCR¹⁵, et un programme de tests antigéniques rapides a été instauré pour tout le personnel et les visiteurs de centres de soins de longue durée¹⁶.

Quels sont les inconvénients potentiels des tests antigéniques rapides?

Les opposants à l'utilisation des tests antigéniques rapides pour le dépistage sont d'avis que leur sensibilité diagnostique

inférieure à celle de la RT-PCR les rend inintéressants, puisque les résultats faussement négatifs pourraient entraîner la non-détection d'une proportion substantielle d'infections et nuire à la lutte contre la COVID-19¹⁷. Cette inquiétude découle de la supposition qu'un résultat faussement négatif chez une personne qui a une charge virale élevée sera associé à un changement de comportement qui accroîtra le risque d'infection dans la collectivité. Bien que moins de 10% des personnes au Royaume-Uni aient affirmé que leur comportement pourrait changer jusqu'à un certain point après l'obtention d'un résultat négatif à un test rapide, il n'est pas sûr que ce degré de changement entraînerait une hausse substantielle de la transmission¹⁸. Des hypothèses similaires ont longtemps été avancées pour d'autres interventions en santé publique — par exemple que l'obtention d'un résultat négatif au test de dépistage du VIH pousserait la personne ayant subi ce test à adopter des comportements sexuels plus à risque par la suite —, mais ces hypothèses n'ont pas été confirmées¹⁹. Certes, les changements de comportement découlant des programmes de dépistage devront être évalués, mais si on communique au public de façon claire et appropriée la signification d'un résultat négatif au test de dépistage du virus SRAS-CoV-2, l'adoption généralisée de comportements compensatoires nuisibles est peu probable.

Comme on l'a vu plus haut, la sensibilité des tests rapides comparativement à celle de la RT-PCR ne devrait pas être le critère déterminant leur utilisation. L'approche canadienne actuelle en matière de dépistage, basée sur les symptômes et l'exposition, détecte peu de cas asymptomatiques; selon nous, une amélioration de la détection serait un atout par rapport aux pratiques actuelles et réduirait globalement la transmission.

Les avantages du dépistage seraient proportionnels à la prévalence de la maladie, et ils seraient plus marqués dans les collectivités à risque. Là où la transmission communautaire est faible, la probabilité d'obtenir un résultat faussement positif excédera les avantages pour la santé publique. Il est difficile d'établir des seuils à partir desquels l'intervention devient bénéfique à l'échelle de la population; toutefois, selon nous, compte tenu des effets sociaux, économiques et sanitaires destructeurs de la pandémie de COVID-19, tant que les restrictions de mouvement et que le confinement demeureront en place, le dépistage rapide apportera probablement beaucoup plus d'avantages que d'inconvénients pour la population.

Comment intégrer les tests antigéniques rapides à la réponse des autorités de santé publique au Canada?

Les programmes de dépistage qui utilisent les tests antigéniques rapides sont des interventions de santé publique, et les milieux dans lesquels on s'attend à ce que ces interventions aient un effet positif devraient disposer de programmes gouvernementaux conçus et déployés en collaboration avec les instances sanitaires. Les questions de personnel et de logistique posent des défis de taille. Les gouvernements devront accepter que le coût de tels programmes s'ajoutera au coût actuel du

dépistage par PCR; il ne s'y substituera pas et il pourrait même être substantiellement plus élevé.

Les milieux qui fournissent des services essentiels ou qui appartiennent au secteur manufacturier, y compris les écoles où les contacts étroits sont inévitables, seraient à prioriser pour de tels programmes. On suggère d'effectuer un dépistage 2 ou 3 fois par semaine pour avoir un impact optimal sur la santé publique²⁰. Au Royaume-Uni, la sensibilité du dépistage était plus faible lorsque les personnes qui effectuaient les tests n'étaient pas des travailleurs de la santé; par contre, cet écart se dissipait au bout de 2 semaines. On peut en conclure qu'il n'est pas indispensable d'être un travailleur de la santé pour procéder adéquatement aux prélèvements, à condition d'obtenir une formation suffisante et d'accumuler de l'expérience¹⁶. Selon une étude prépubliée, l'autodépistage pourrait donner des résultats similaires au dépistage fait par des professionnels²¹; son utilisation à domicile devrait donc être évaluée dans les plus brefs délais pour faciliter la mise à l'échelle et réduire les risques concernant la biosécurité.

Il sera primordial de bien communiquer les implications et le but des programmes de dépistage. Par ailleurs, il sera important de prévoir des services de soutien additionnels, comme des congés de maladie payés pour les travailleurs et la mise à disposition d'espaces de confinement en cas de résultat positif, pour réduire la résistance au dépistage²².

Le message des autorités sanitaires sur l'utilisation et les limites des tests antigéniques rapides se doit d'être clair. Le public doit comprendre qu'un test négatif ne signifie pas qu'il est impossible de contracter l'infection aujourd'hui, encore moins demain. Il lui est donc essentiel de continuer d'appliquer les mesures sanitaires, comme le port du couvre-visage, l'amélioration de la ventilation, l'hygiène des mains, la vaccination et la distanciation physique. L'objectif n'est pas d'éliminer le risque individuel, mais plutôt de réduire le risque à l'échelle de la population. Les responsables doivent aussi expliquer qu'un test positif n'est pas l'équivalent d'un diagnostic d'infection par le virus SRAS-CoV-2. Le test antigénique sert au dépistage des personnes les plus susceptibles d'être contagieuses. Tout résultat positif à un test antigénique doit être confirmé par PCR, et un test négatif n'exclut ni la présence d'une charge virale inférieure chez une personne infectée ni le déclenchement de l'infectiosité quelques heures plus tard. Les personnes qui présentent des symptômes doivent subir un test par PCR pour obtenir un diagnostic. On pourrait considérer les tests antigéniques rapides comme étant une version améliorée du questionnaire de dépistage que bon nombre d'entre nous remplissent avant d'entrer à l'école ou au travail. Cocher « oui » à certaines questions d'un questionnaire de dépistage n'est pas la confirmation d'un diagnostic de SRAS-CoV-2, mais la personne devrait s'isoler et obtenir une confirmation par analyse de laboratoire.

L'évaluation des programmes de tests rapides devra inclure le taux de détection de cas additionnels, l'estimation du nombre de cas évités grâce à l'intervention, les répercussions sur les travailleurs, le coût de l'isolement en cas de résultat faussement positif et les répercussions possibles des changements de comportements découlant de résultats négatifs.

Conclusion

Tant qu'on ne disposera pas d'une quantité suffisante de vaccins pour réduire la transmission communautaire, le déploiement du dépistage par tests antigéniques rapides offre des avantages substantiels à l'échelle de la population en termes de réduction de la transmission du SRAS-CoV-2. Ces programmes de dépistage ne mettront pas fin à la pandémie de COVID-19, mais s'ils sont appliqués avec soin, ils pourraient ajouter une couche de sécurité supplémentaire aux stratégies actuelles en permettant la détection des personnes asymptomatiques, présymptomatiques et paucisymptomatiques contagieuses, et en donnant à chacun le pouvoir de prendre des décisions éclairées sur la façon de se comporter pour réduire la propagation de la COVID-19. Des conseils et des messages clairs peuvent atténuer les dangers potentiels découlant de résultats faussement négatifs et les répercussions des résultats faussement positifs. Comme le dirait le Dr Mike Ryan, de l'Organisation mondiale de la Santé, « la perfection est l'ennemie du bien ». Les tests antigéniques sont peut-être des outils diagnostiques imparfaits, mais ils constituent une approche de dépistage utile et actuellement sous-utilisée par les autorités de santé publique canadiennes dans leur réponse à la COVID-19.

Références

- Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, et al. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med* 2020;180:1156-63.
- Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2035057.
- Subramanian R, He Q, Pascual M. Quantifying asymptomatic infection and transmission of COVID-19 in New York City using observed cases, serology, and testing capacity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118:e2019716118.
- Sun K, Wang W, Gao L, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science* 2021;371:eabe2424.
- Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021 Feb. 2 [cyberpublication avant impression]. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30985-3.
- COVID-19 preparedness and management. Chapter 3: special report on laboratory testing, case management and contact tracing. Toronto: Office of the Auditor General of Ontario; 2020. Accessible ici : www.auditor.on.ca/en/content/specialreports/specialreports/COVID-19_ch3testingandtracing_en20.pdf (consulté le 12 janv. 2021).
- Panbio. COVID-19 Ag Rapid Test Device. Lake County (IL): Abbott; 2020. Accessible ici : www.who.int/diagnostics_laboratory/eual/eu_0564_032_00_panbio_covid19_ag_rapid_test_device.pdf (consulté le 27 janv. 2021).
- Jang S, Rhee J-Y, Wi YM, et al. Viral kinetics of SARS-CoV-2 over the preclinical, clinical, and postclinical period. *Int J Infect Dis* 2021;102:561-5.
- Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis* 2020 May 22;ciaa638. [cyberpublication avant impression]. doi: 10.1093/cid/ciaa638.
- Pekosz A, Parvu V, Li M, et al. Antigen-based testing but not real-time polymerase chain reaction correlates with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral culture. *Clin Infect Dis* 2021 Jan 20;ciaa1706. [cyberpublication avant impression]. doi: 10.1093/cid/ciaa1706.
- Linares M, Pérez-Tanoira R, Carrero A, et al. Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms. *J Clin Virol* 2020;133:104659.
- Pray IW, Ford L, Cole D, et al.; CDC COVID-19 Surge Laboratory Group. Performance of an antigen-based test for asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 testing at two university campuses — Wisconsin, September–October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;69:1642-7.
- Larremore DB, Wilder B, Lester E, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv* 2020;7:eabd5393.
- Pavelka M, Van-Zandvoort K, Abbott S, et al. The effectiveness of population-wide, rapid antigen test based screening in reducing SARS-CoV-2 infection prevalence in Slovakia [préimpression]. *medRxiv* 2020 Dec. 4. doi: 10.1101/2020.12.02.20240648.
- Preliminary report from the Joint PHE Porton Down & University of Oxford SARS-CoV-2 test development and validation cell: rapid evaluation of lateral flow viral antigen detection devices (LFDs) for mass community testing. London (UK): Public Health England; 2020 Nov. 8. Accessible ici : www.ox.ac.uk/sites/files/oxford/media_wysiwyg/UK%20evaluation_PHE%20Porton%20Down%20%20University%20of%20Oxford_final.pdf (consulté le 27 janv. 2021).
- Evidence summary for lateral flow devices (LFD) in relation to care homes. London (UK): Department of Health and Social Care; 2020 Dec. 23. Accessible ici : www.gov.uk/government/publications/evidence-on-the-accuracy-of-lateral-flow-device-testing/evidence-summary-for-lateral-flow-devices-lfd-in-relation-to-care-homes (consulté le 27 janv. 2021).
- Deeks J, Raffle A, Gill M. COVID-19: government must urgently rethink lateral flow test roll out [blog]. *The BMJ Opinion* 2021 Jan. 12. Accessible ici : <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/12/covid-19-government-must-urgently-rethink-lateral-flow-test-roll-out/> (consulté le 27 janv. 2021).
- Crozier A, Rajan S, Buchan I, et al. Put to the test: use of rapid testing technologies for covid-19. *BMJ* 2021;372:n208.
- Weinhardt LS, Carey MP, Johnson BT, et al. Effects of HIV counseling and testing on sexual risk behavior: a meta-analytic review of published research, 1985-1997. *Am J Public Health* 1999;89:1397-405.
- Chin ET, Huynh BQ, Chapman LA, et al. Frequency of routine testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in high-risk healthcare environments to reduce outbreaks. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1383.
- Lindner AK, Nikolai O, Rohardt C, et al. SARS-CoV-2 patient self-testing with an antigen-detecting rapid test: a head-to-head comparison with professional testing [préimpression]. *medRxiv* 2021 Jan. 8. doi: 10.1101/2021.01.06.20249009.
- Cevik M, Baral SD, Crozier A, et al. Support for self-isolation is critical in COVID-19 response. *BMJ* 2021;372:n224.

Intérêts concurrents : Isaac Bogoch déclare avoir reçu des honoraires de consultation de BlueDot, une entreprise à vocation sociale qui surveille la propagation de nouvelles maladies infectieuses. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Affiliations : Unity Health Toronto (Schwartz); Départements de médecine (Bogoch) et de médecine de laboratoire et pathobiologie (McGeer), et École de santé publique Dalla Lana (Schwartz, McGeer), Université de Toronto; Hôpital Mount Sinai (McGeer); Réseau universitaire de santé (Bogoch), Toronto, Ont.

Collaborateurs : Kevin Schwartz a conçu l'idée de départ et rédigé l'ébauche du manuscrit. Isaac Bogoch a conçu l'idée de départ et effectué une révision critique. Allison McGeer a collaboré substantiellement à l'interprétation des données et a effectué une révision critique. Tous les auteurs ont donné leur approbation finale pour la version soumise pour publication et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attributions (CC BY-NC-ND 4.0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d. recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>.

Correspondance : Kevin Schwartz, Kevin.schwartz@unityhealth.to