



COVID 19

Pathologie infectieuse à SARS Cov2

Module 1 – 20 avril 2020

Expert : Dr Virginie ZARROUK



accueil et présentations

Objectifs

- A l'issue de la formation, les participants seront plus à l'aise pour :
 - Décrire les caractéristiques épidémiologiques de l'infection à coronavirus
 - Connaître les tableaux cliniques associés au SARS Cov2
 - Connaître les moyens diagnostiques
 - Connaître la prise en charge thérapeutique
 - Connaître les moyens de contrôler l'épidémie

Programme

- Accueil et présentations (10 mn)
- *Recueil des attentes des participants (10 mn)*
- Premier exposé de l'expert : le virus SARS Cov2 (10 mn)
- *Recueil des nouvelles questions des participants (5 mn)*
- Deuxième exposé de l'expert : la maladie Covid 19 : clinique et traitements (30 mn)
- *Recueil des nouvelles questions des participants (5 mn)*
- Troisième exposé de l'expert : réponses + la pandémie (10 mn)
- Conclusion et évaluation (5mn)

Accueil et présentations

- Présentation de la formation : objectifs, programme, outil synchrone et ses fonctionnalités
- Présentation des intervenants par eux-mêmes et des conflits d'intérêts éventuels.
- PRE-TEST
- Présentation des participants et recueil de leurs attentes
 - *Atelier 1 : Recueil des attentes*

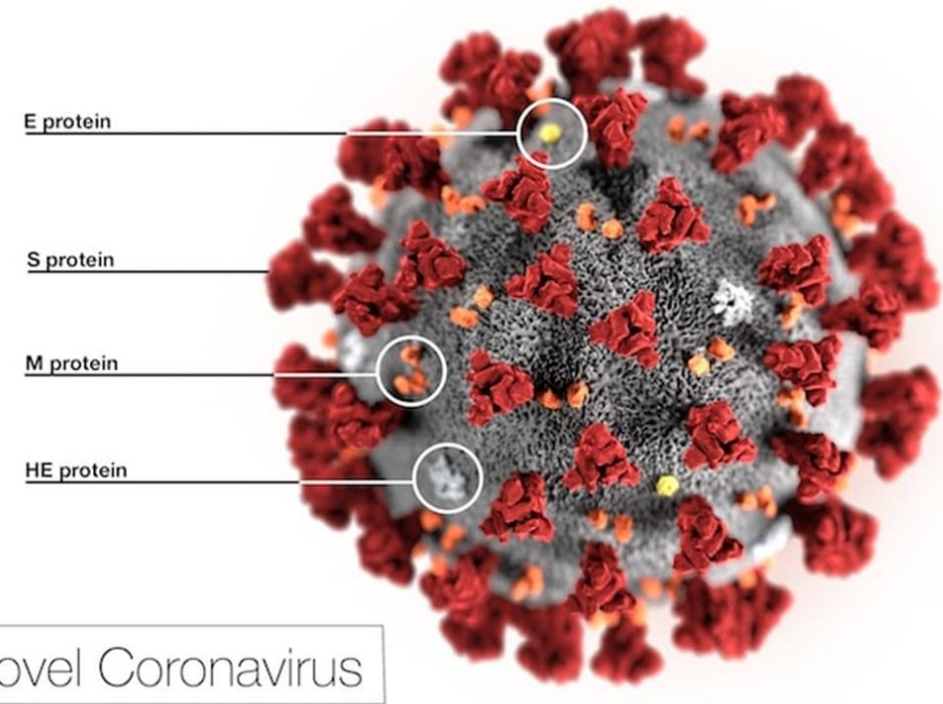
Règles du jeu

- Pas de censure
- Micro éteint après la présentation
- Chacun pose des questions en les envoyant par chat à Laurence qui les trie pour les soumettre à l'expert

Atelier 1 : Recueil des attentes

Parole à l'expert

- le virus SARS Cov2,
- ses caractéristiques,
- sa naissance,
- ses mutations ?
- ses modes de transmission,
- sa contagiosité, taux de reproduction
- sa létalité, taux de mortalité





**Document de formation et
d'information à destination
des professionnels de santé**

Original disponible sur demande
à la mission COREB nationale

Contributions : JM Chapplain - G Mellon (Mission COREB), S van der Werf (CNR coronavirus), B Grandbastien (SF2H), B Hoen (SPILF Emergences), D Malvy - D Nguyen (ESR Bordeaux) et infectiologues réf. ESR

<https://www.coreb.infectiologie.com/covid-19>

Origine du Coronavirus 2019

Hypothèse : contamination d'origine animale, recombinaison génétique et adaptation à l'homme

Tropisme respiratoire
Transmission zoonotique

Human Coronavirus « classiques »

229E
OC43
NL63
HKUI

Human Coronavirus
« émergents »

SARS-CoV (2003) (8000 cas,
10% décès)
MERS-CoV (2012) (900 cas,
35% décès)

SARS-CoV-2 (Covid-19)

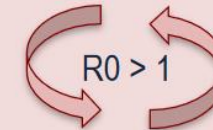
Tous les Coronavirus ne sont pas « méchants »
Plus de 200 CoV identifiés, majoritairement chez animal



Contact Homme -
Réservoir animal

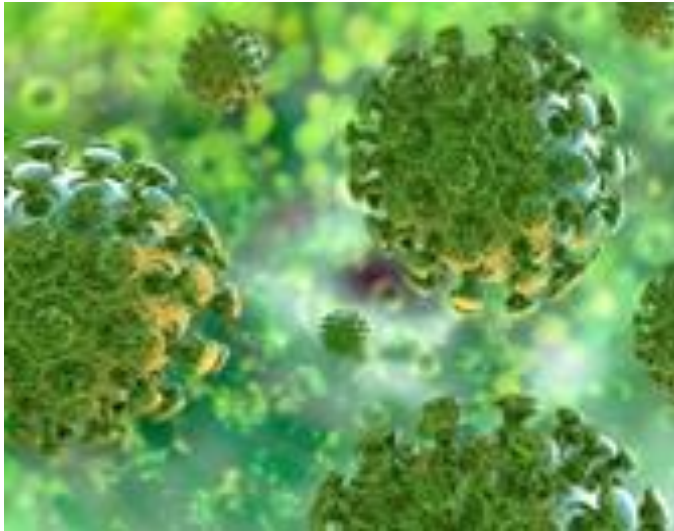
Franchissement(s) de barrière
d'espèce

Transmission interhumaine

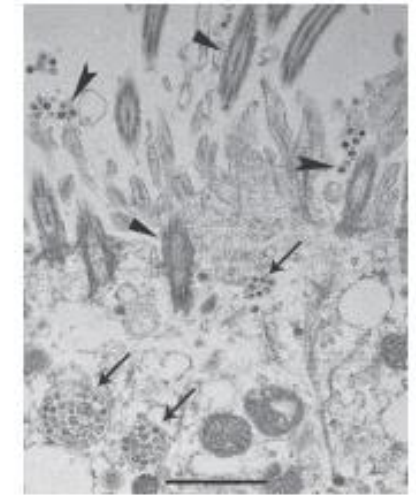
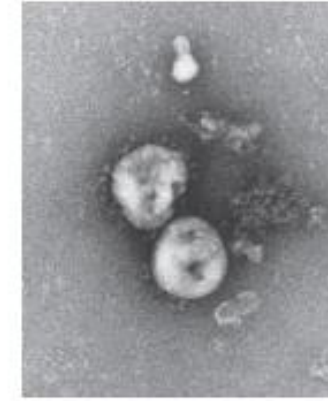


Adaptation
Sélection des variants

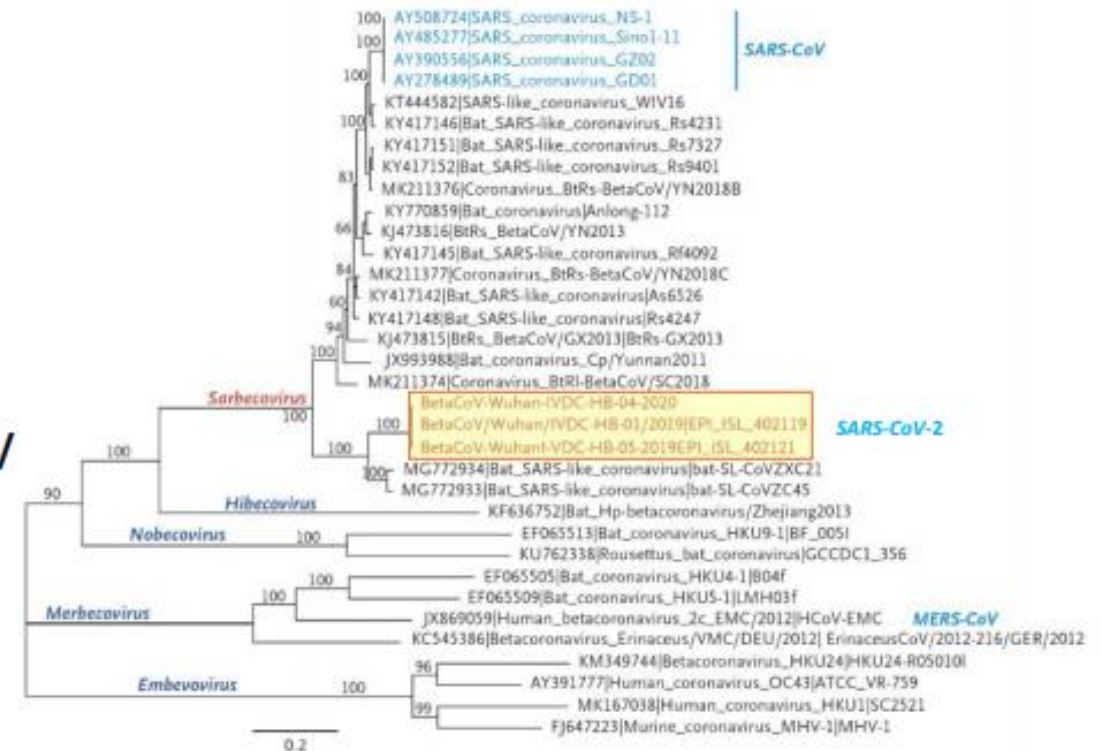
Remerciements Pr Yazdanpanah, Hôpital Bichat



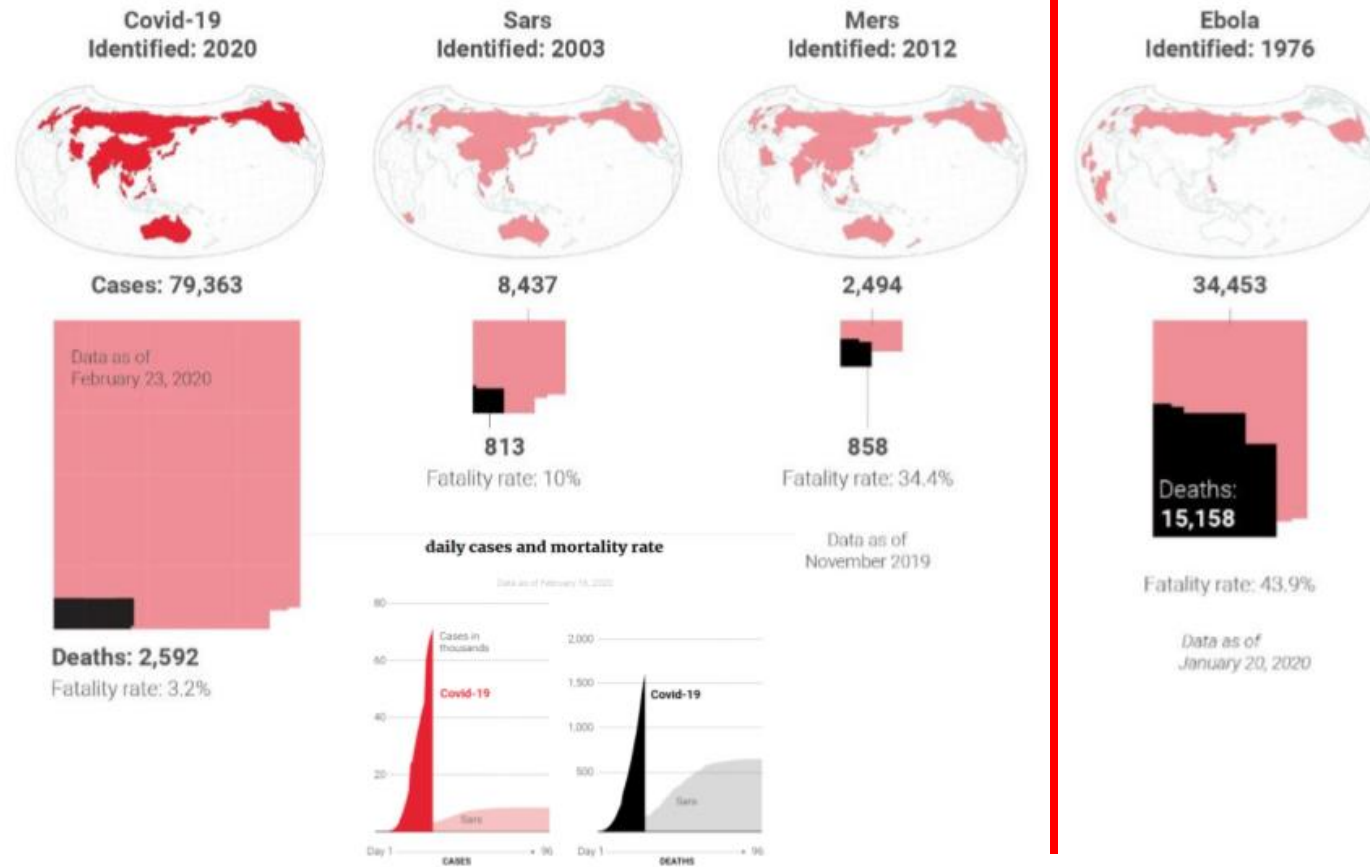
SARS-CoV-2



- Le SARS-CoV-2 partage
 - 80% d'identité génétique avec le SARS-CoV
 - 96% d'identité avec un virus de chauve-souris (*Rhinolophus affinis*)



COVID-19 vs autres REB



<https://multimedia.scmp.com>

Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19

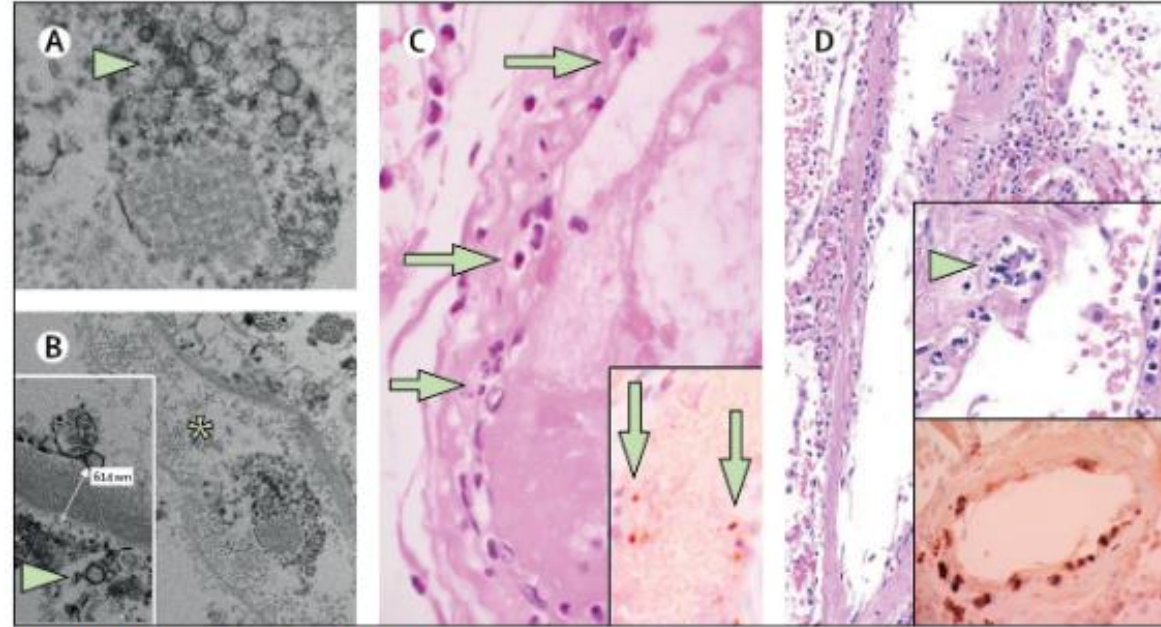


Figure: Pathology of endothelial cell dysfunction in COVID-19

Zsuzsanna Varga, Andreas J Flammer,
Peter Steiger, Martina Haberecker,
Rea Andermatt, Annelies S Zinkernagel,
Mandeep R Mehra, Reto A Schuepbach,
*Frank Ruschitzka, Holger Moch
frank.ruschitzka@usz.ch

- **Aérosol**

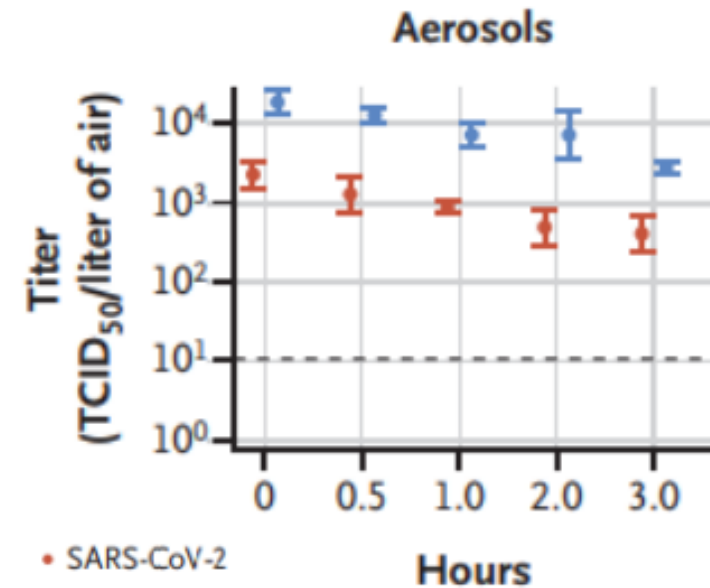
Nébulisation dans un tambour de Goldberg, création d'un aérosol avec des particules $< 5 \mu\text{m}$

L'expérimentation ne tient pas compte de facteurs physiologiques :

- Température
- Hygrométrie
- Gouttelettes soumises à l'attraction terrestre

- Viable dans les aérosols pendant au moins 3 h

- Demi-vie: $1,1_{\text{IC95\%}[0,64-2,64]}$



Viabilité (h) SARS-CoV-2 en condition expérimentale

- Surfaces

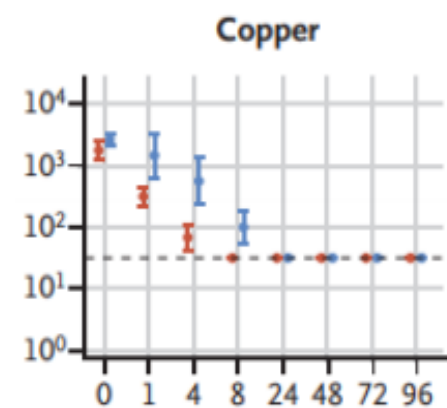
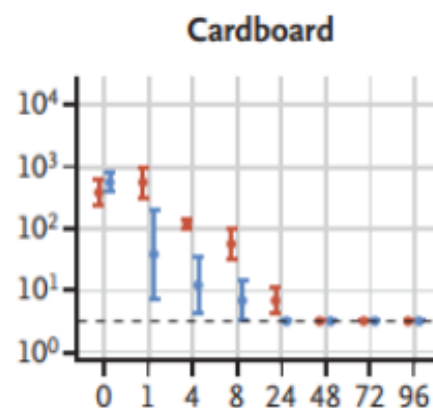
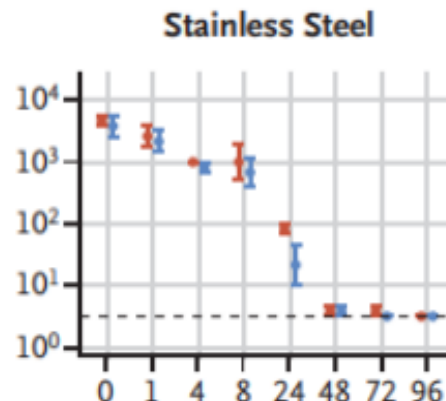
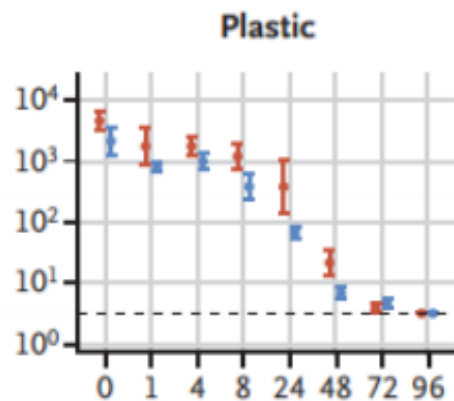
Charge virale importante déposée sur des surfaces

- **Plastique**: demi-vie : 6,8 $_{IC95\%}[5,6-8,2]$

- **Acier inoxydable**: demi-vie : 5,6 $_{IC95\%}[4,6-6,9]$

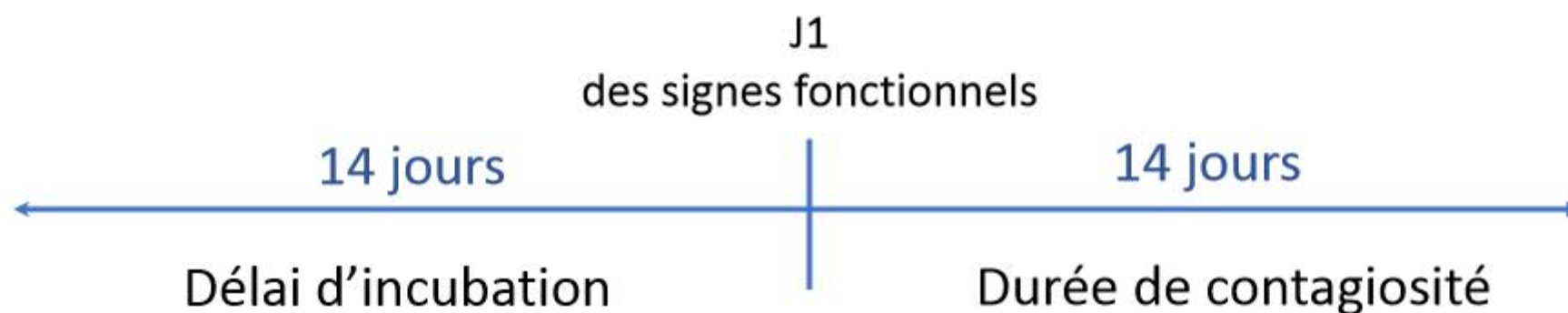
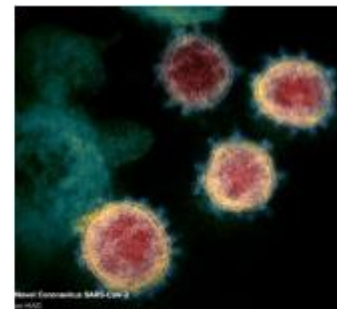
- **Carton**: demi-vie : 3,5 $_{IC95\%}[2,3-5]$

- **Cuivre**: demi-vie : 0,8 $_{IC95\%}[0,4-1,2]$

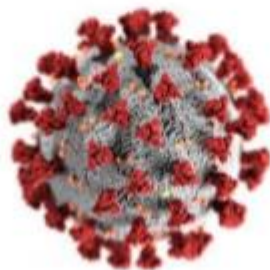




A retenir sans effort



Durée d'infectiosité



4 heures

Durée d'efficacité



















Contagiosité

R0 : taux de reproduction
=
nombre de personnes
qu'un cas est susceptible
d'infecter

Covid-19
R0 entre 2 et 3 ?



Virus	R ₀	
Rougeole	12 à 18	 
Coqueluche	12 à 17	 
Diphtérie	6 à 7	 
Rubéole	5 à 7	 
Oreillons	4 à 7	 
VIH	2 à 5	 
Grippe Grippe saisonnière 1,5 à 3 personnes	2 à 3	 
Ebola	1,3 à 2	 

Caractéristiques épidémiologiques et dynamique de transmission

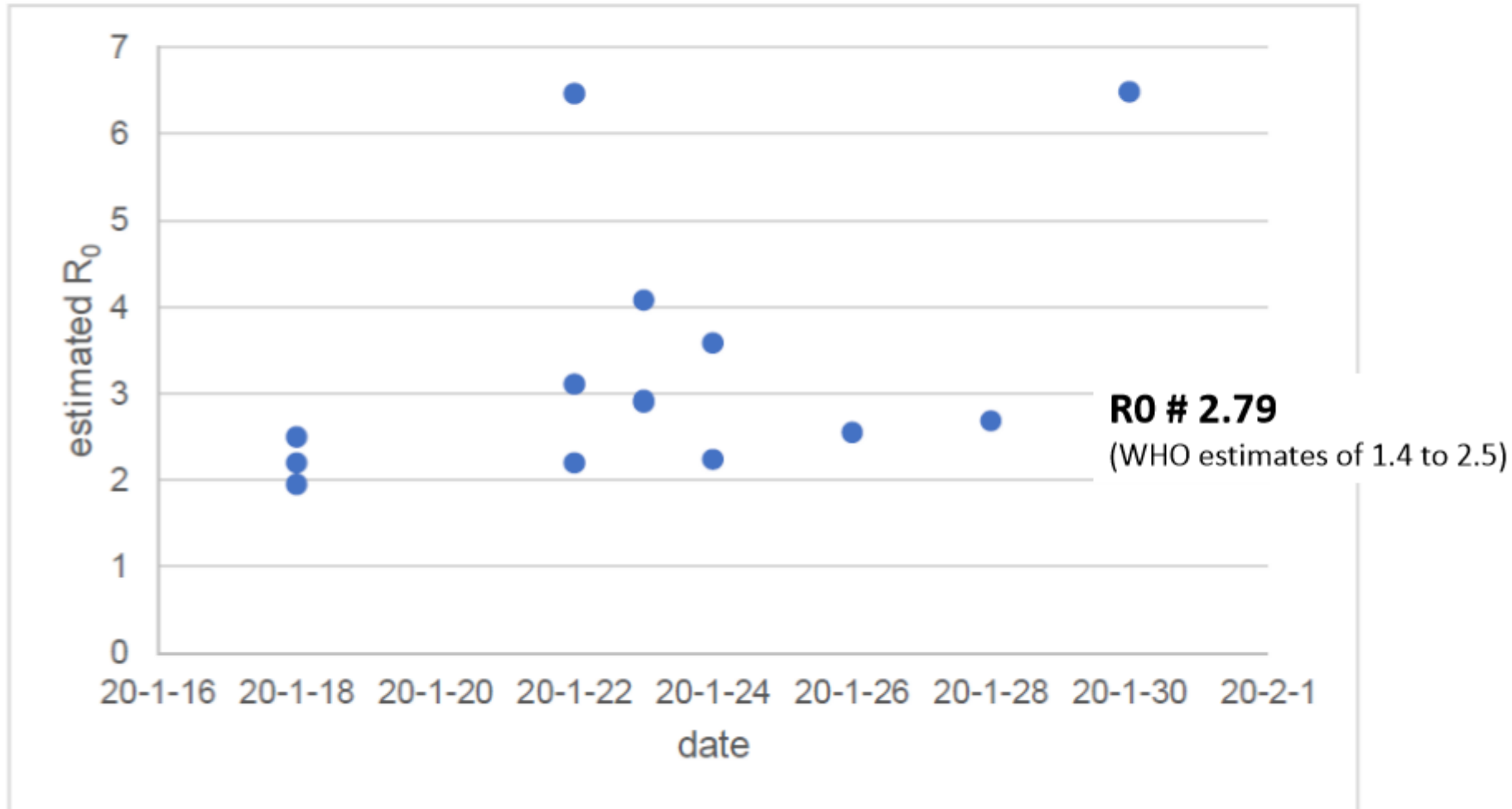
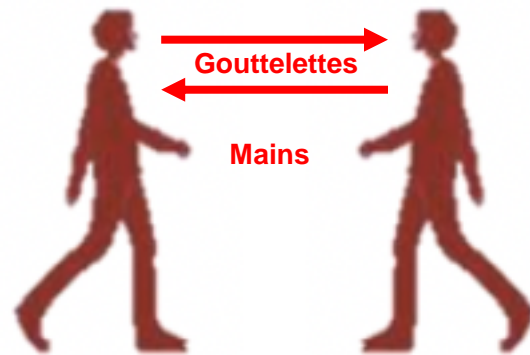


Fig 1. Timeline of the R_0 estimates for the 2019-nCoV virus in China

Mode de transmission



Gouttelettes



Contacts rapprochés
 ≤ 1 m de distance
Durée nécessaire ce contact ?
+ si toux/éternuement

Mains



Porte d'entrée : muqueuses du visage : nez, bouche, yeux

- Virus présent dans les liquides biologiques : sécrétions respiratoires, selles, urines.
- Environnement proche du patient peut être contaminé => Rôle des mains +++

Atelier 2 : Questions

Parole à l'expert

- Les symptômes
- Tableaux cliniques
- l'orage cytokinique et ses conséquences
- Le point sur les différents traitements

Clinique

Incubation : en moyenne 5 à 6 jours (de 2 à 12 jours)

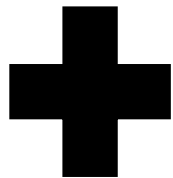
Chen et al The Lancet 2020 S0140-6736(20)30211-7

Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Asthénie

Myalgies

Céphalées



Toux sèche

Difficultés respiratoires

Dyspnée



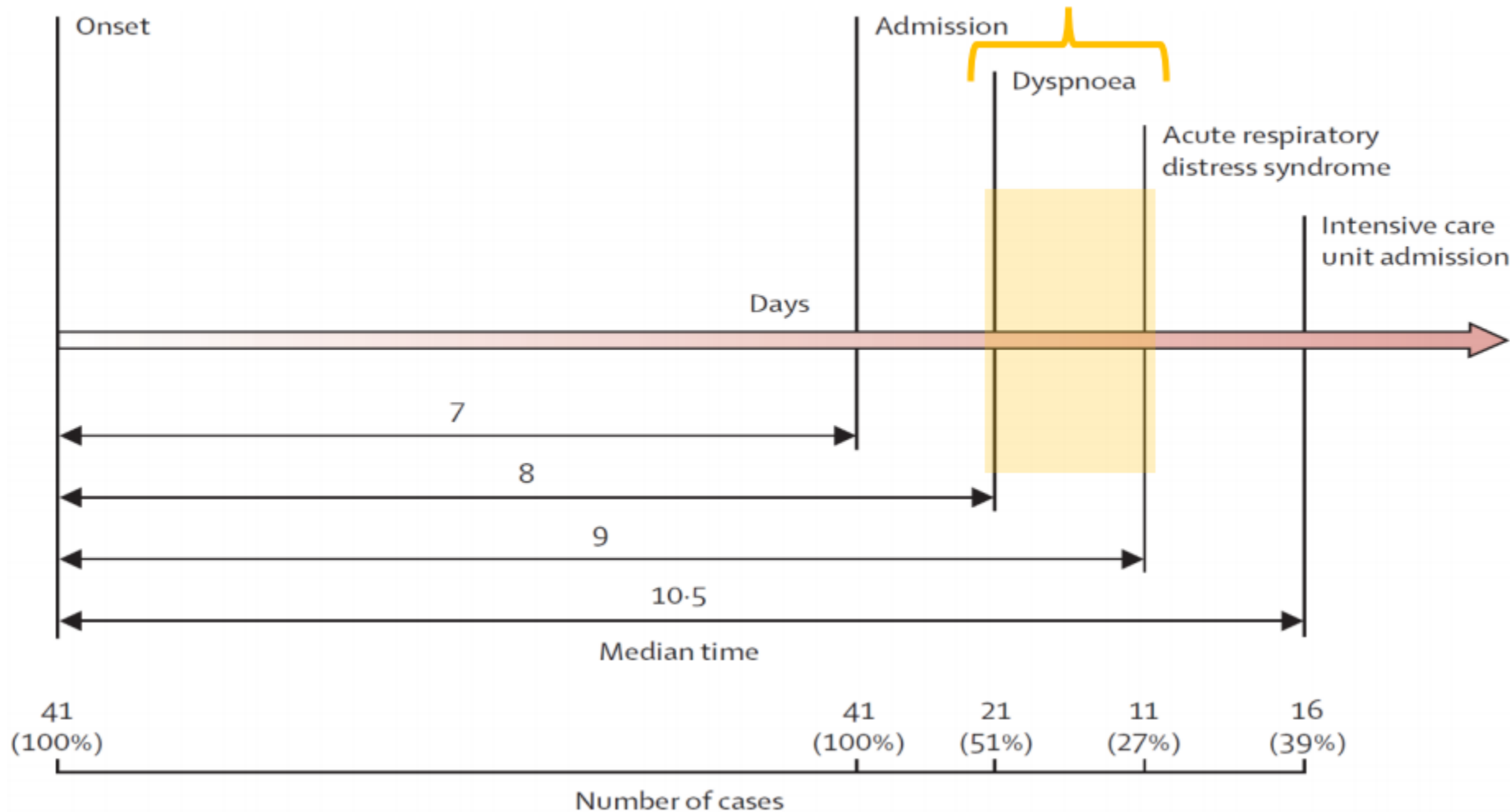
Formes graves rares : détresse respiratoire

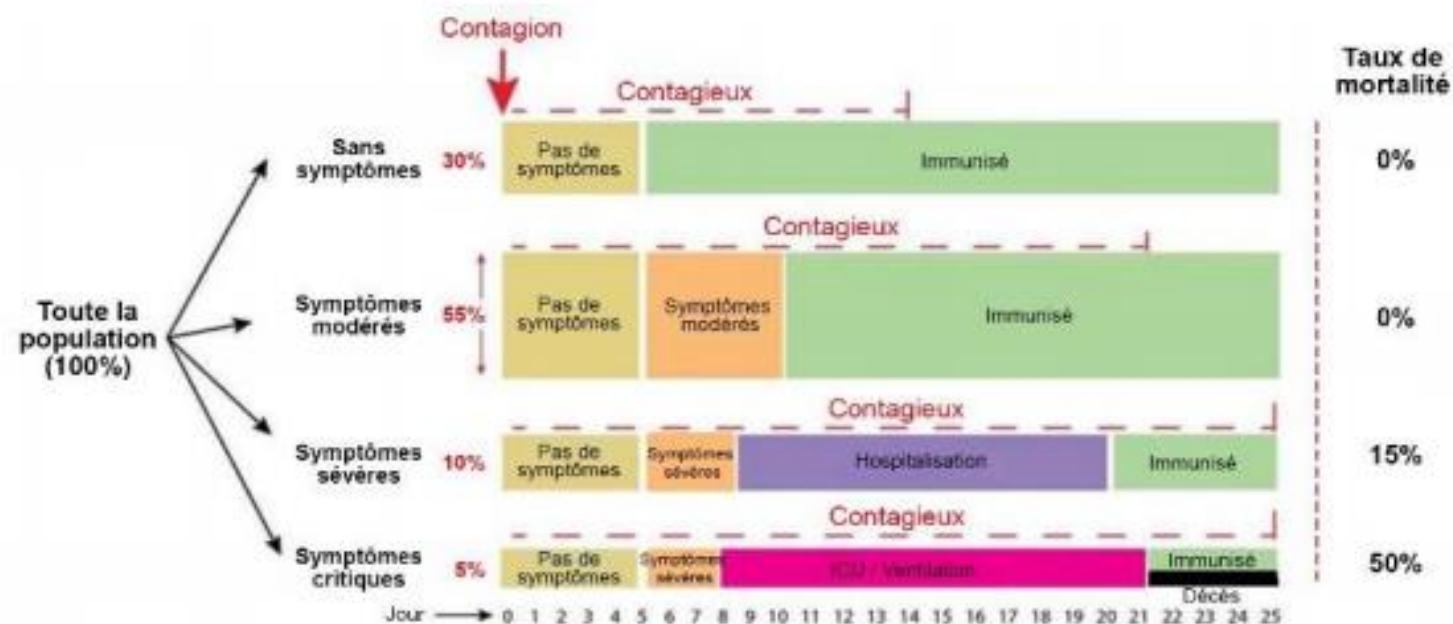
Mortalité, environ 2%.

Chine (CDC), N = 72 672 (24/02/2020)

- **Confirmés par PCR** : 44 672 (62%)
- Asymptomatique: 889 (1%)
- **Age** : (n = 44 672)
 - <10 ans: 416 (1%)
 - 10-19 ans: 549 (1%)
 - 20-29 ans: 3 619 (8%)
 - 30-79 ans: 38 680 (87%)
 - ≥80 ans: 1 408 (3%)
- **Sexe** :
 - Homme : 22 981 (51%)
- **Comorbidités** : (n' = 20 812)
 - HTA : 2 683 (13%)
 - Diabète : 1 102 (5%)
 - Cardiovasculaire : 873 (4%)
 - Insuffisance respiratoire chronique: 511 (2,4%)
 - Cancer : 107 (0.5%)
- **~~Présentation clinique~~**: (n'' = 44 415)
 - Modérée: 36 160 (81%)
 - Grave : 6 168 (14%)
 - Critique : 2 087 (5%)
- **Taux de décès**
 - Total: 2.3% (1 023 parmi les 44 672)
 - Age ≥80 ans: 14.8% (208 parmi 1408)
 - Age 70-79 ans: 8.0% (312 parmi 3918)
 - Présentation clinique critique: 49.0% (1 023 parmi 2087)
- **Professionnels de santé** (n''' = 1 716)
 - 63% in Wuhan (1 080 parmi 1 716)
 - Présentation clinique grave ou critique : 247
 - Décédés: 5

J8-J9 période d'aggravation clinique





References:

1. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Lauer SA et al. Ann Intern Med. 2020 Mar 10.
2. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Neil M Ferguson et al. Imperial College COVID-19 Response Team. 16 March 2020.
3. Viral dynamics in mild and severe cases of Covid-19. Yang Liu et al. The Lancet, March 19, 2020.

Profil clinique des patients hospitalisés : l'expérience chinoise

THE LANCET

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

Fei Zhou*, Ting Yu*, Ronghui Du*, Guohui Fan*, Ying Liu*, Zhibo Liu*, Jie Xiang*, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao

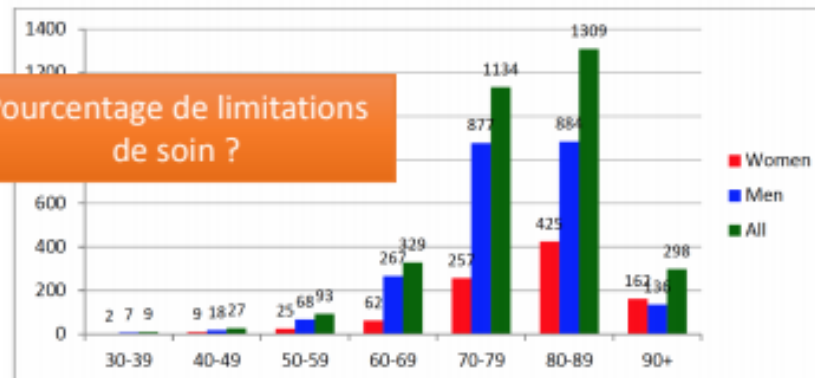
- Une majorité d'hommes
- Notion de contagé dans moins de la moitié des cas
- Fièvre ($> 37.3^{\circ}\text{C}$) quasi systématique
- Fièvre et toux au premier plan du tableau clinique

	Total (n=191)
Demographics and clinical characteristics	
Age, years	56.0 (46.0–67.0)
Sex	..
Female	72 (38%)
Male	119 (62%)
Exposure history	73 (38%)
Fever (temperature $\geq 37.3^{\circ}\text{C}$)	180 (94%)
Cough	151 (79%)
Sputum	44 (23%)
Myalgia	29 (15%)
Fatigue	44 (23%)
Diarrhoea	9 (5%)
Nausea or vomiting	7 (4%)

Caractéristiques des 3200 patients décédés du COVID-19 en Italie, au 20 mars 2020

Age médian des patients atteints du COVID-19: 65 ans
Age médian des patients décédés: 80 (73-85) ans.

Répartition des décès par tranches d'âge



Pourcentage de limitations de soin ?

Radio de thorax anormale à l'admission dans 95% des cas :
- opacités alvéolaires bilatérales 52% (11)
- verre dépoli 48% (10)

Comorbidités des patients décédés	N (%)
Cardiopathie ischémique	145 (30,1)
ACFA	106 (22)
AVC/AIT	54 (11,2)
HTA	163 (33,9)
Démence	57 (11,9)
BPCO	66 (13,7)
Néoplasie active dans les 5 ans précédents	
Insuf rénale chronique	97 (20,2)
Nombre de comorbidités	
- 0	6 (1,2)
- 1	113 (23,5)
- 2	128 (26,6)
- 3 ou plus	234 (48,6)

Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy

JAMA Published online March 23, 2020

Mortalité par tranche d'âge en Chine et en Italie

Table. Case-Fatality Rate by Age Group in Italy and China^a

	Italy as of March 17, 2020		China as of February 11, 2020	
	No. of deaths (% of total)	Case-fatality rate, % ^b	No. of deaths (% of total)	Case-fatality rate, % ^b
All	1625 (100)	7.2	1023 (100)	2.3
Age groups, y				
0-9	0	0	0	0
10-19	0	0	1 (0.1)	0.2
20-29	0	0	7 (0.7)	0.2
30-39	4 (0.3)	0.3	18 (1.8)	0.2
40-49	10 (0.6)	0.4	38 (3.7)	0.4
50-59	43 (2.7)	1.0	130 (12.7)	1.3
60-69	139 (8.6)	3.5	309 (30.2)	3.6
70-79	578 (35.6)	12.8	312 (30.5)	8.0
≥80	850 (52.3)	20.2	208 (20.3)	14.8

**Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients
With 2019 Coronavirus Disease in China**

Pediatrics

Yuanyuan Dong, Xi Mo, Yabin Hu, Xin Qi, Fang Jiang, Zhongyi Jiang, Shilu Tong

COVID pédiatrique en Chine: 2143 cas déclarées au CDC

Sévérité en fonction de l'âge:

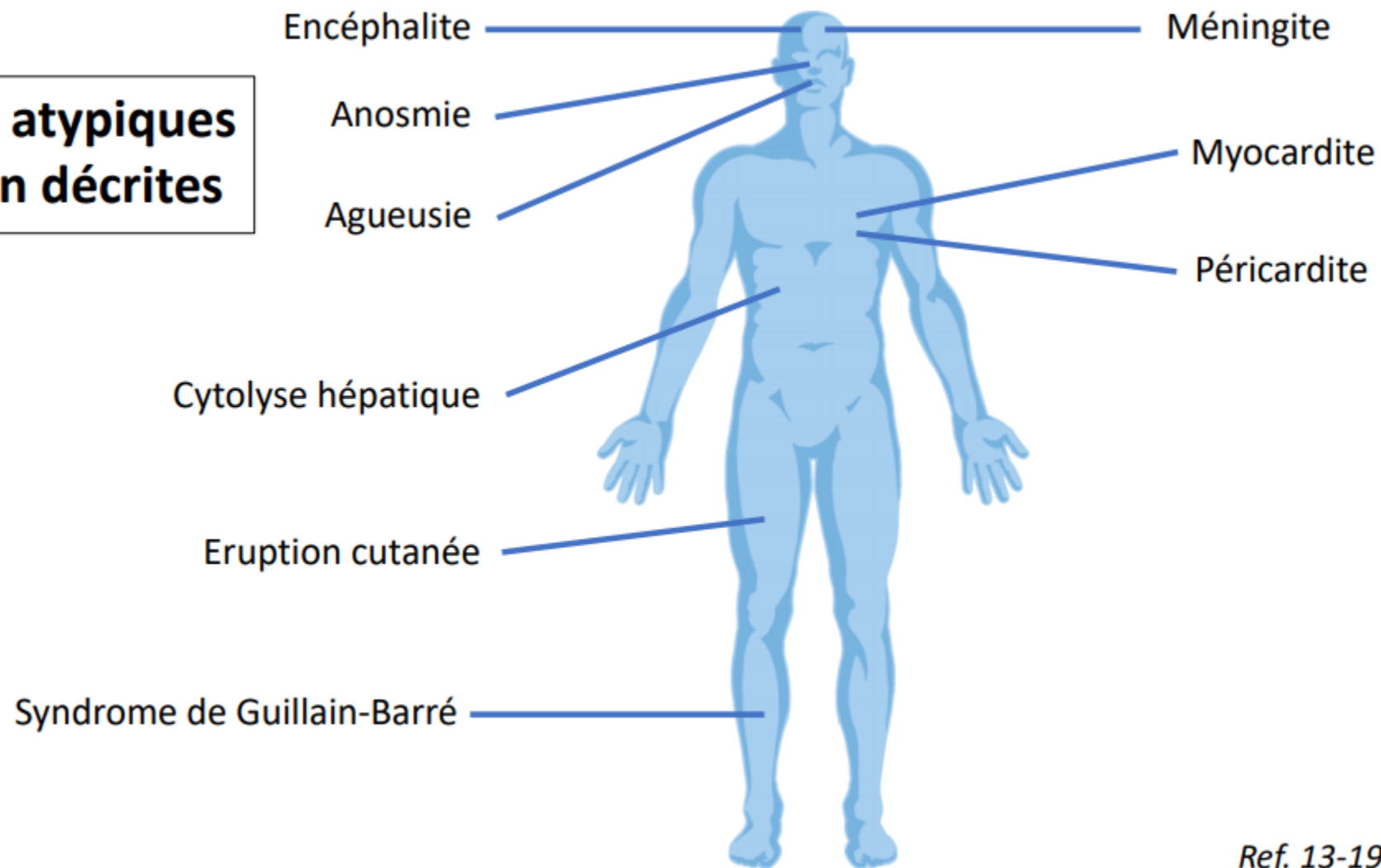
Table 2 Different Severity of Illness by Age Group

Age group*	Asymptomatic	Mild	Moderate	Severe	Critical	Total
<1	7(7.4)	205(18.8)	127(15.3)	33(29.5)	7(53.8)	379(17.7)
1-5	15(16.0)	245(22.5)	197(23.7)	34(30.4)	2(15.4)	493(23.0)
6-10	30(31.9)	278(25.5)	191(23.0)	22(19.6)	0(0)	521(24.3)
11-15	27(28.7)	199(18.2)	170(20.5)	14(12.5)	3(23.1)	413(19.3)
>15	15(16.0)	164(15.0)	146(17.5)	9(8.0)	1(7.7)	335(15.7)
Total	94	1091	831	112	13	2141(100)

Data were presented with number and percent (%);*Two cases had missing values.

Mortalité:
1/2143
(14 ans)

**Atteintes cliniques atypiques
ou initialement non décrites**



L'anosmie isolée ou inaugurale est classique



- En Corée, 30% des patients ont eu une anosmie / une hyposmie comme symptôme inaugural principal du COVID19
- De nombreux cas d'anosmie isolée ont été rapportés
- Alerte des sociétés savantes d'ORL!

Le mécanisme de l'anosmie élucidé ?

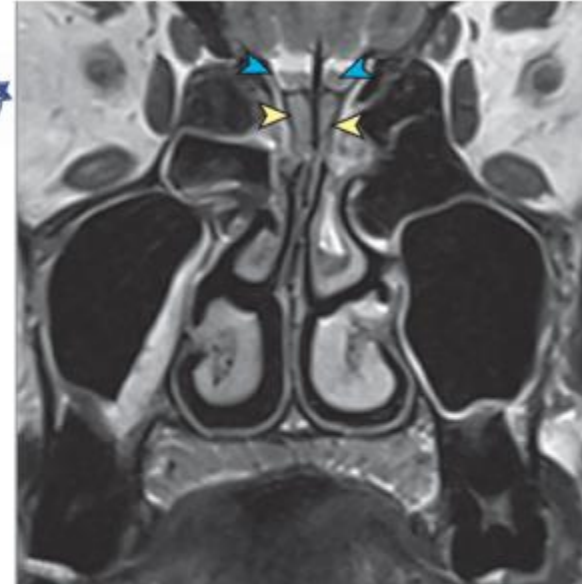
JAMA Otolaryngology–
Head & Neck Surgery



- Case report : Anosmie brutale et isolée (pas d'obstruction nasale ni de rhinorrhée, pas de fièvre)
- **Obstruction inflammatoire bilatérale des fentes olfactives**



TDM : obstruction bilatérale des fentes olfactives sans obstruction sinusale

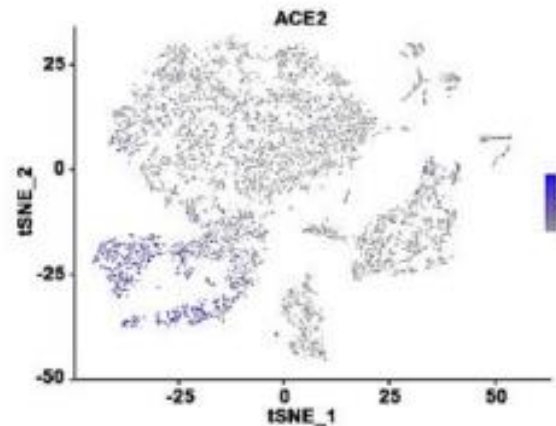
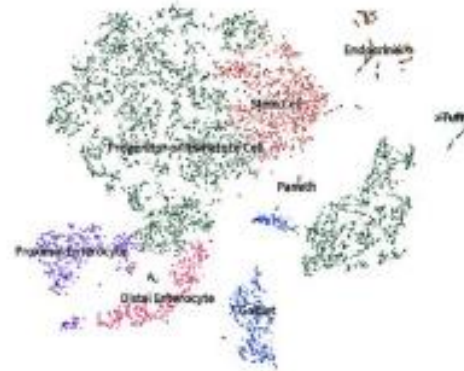


IRM :

- Bulbes olfactifs intacts (flèches bleus)
- Obstruction bilatérale inflammatoire des fentes olfactives (flèches blanches)
- A noter une hyperplasie modérée de la muqueuse du sinus maxillaire droit

Les symptômes digestifs sous-estimés?

- Environ 15% de cas avec diarrhée, souvent non rapportée
- Serait un marqueur de sévérité
- Transmission oro-fécale probablement possible
- ACE2 (cible du 2019-nCoV) exprimée par les entérocytes (de souris)



Liang, Gut 2020
Jin, Gut 2020



À la myocardite

**Plus souvent chez les
Patients à risque CV**

Characteristic	No. (%)	TnT level		P value ^a
		Normal	Elevated	
No. of patients	187	135	52	NA
Male	91 (48.7)	57 (42.2)	34 (65.4)	.005
Age, mean (SD), y	58.50 (14.66)	53.53 (13.22)	71.40 (9.43)	<.001
Smoking	18 (9.6)	11 (8.1)	7 (13.5)	.27
Hospitalization, mean (SD), d	16.63 (8.12)	17.27 (7.68)	14.94 (9.03)	.08
Duration, mean (SD), d ^b	26.30 (8.96)	27.49 (8.55)	23.23 (9.35)	.003
Comorbidities				
Hypertension	61 (32.6)	28 (20.7)	33 (63.5)	<.001
CHD	21 (11.2)	4 (3.0)	17 (32.7)	<.001
Cardiomyopathy	8 (4.3)	0 (0)	8 (15.4)	<.001
Diabetes	28 (15.0)	12 (8.9)	16 (30.8)	<.001
COPD	4 (2.1)	0 (0)	4 (7.7)	.001
Clinical outcome				
Death	43 (23.0)	12 (8.9)	31 (59.6)	<.001

- 20 et 28% des patients ont une troponine élevée à l'entrée
- Associé à un syndrome inflammatoire plus important
- Et un pronostic plus sombre (jusqu'à 60% de mortalité avec troponine élevée)

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CHD: chronic heart disease

Shi, JAMA Cardiol
Guo, JAMA Cardiol



Neurological manifestations of COVID-19.

Author/year	Methods	Neurological manifestations	Limitations	Level of evidence
Mao/ 2020 [9]	Retrospective case series of 214 admitted patients	CNS manifestations: in 25%. Headache (13%), dizziness (17%), impaired consciousness (8%), acute cerebrovascular problems (3%), ataxia (0.5), and seizures (0.5%)	No CSF analysis; no EEG study; no clear definition of symptoms	III
Li/ 2020 [10]	Retrospective case series of 221 admitted patients	5% developed acute ischemic stroke, 0.5% had cerebral venous sinus thrombosis, and 0.5% had cerebral hemorrhage	Other related neurological manifestations were not studied.	II
Huang/ 2020 [11]	Prospective study of 41 admitted patients	Headache in 8%	Not specifically studied neurological manifestations. No CSF or EEG studies	I
Yang/ 2020 [12]	Retrospective study of 52 critically ill adult patients	Headache in 6%	Not specifically studied neurological manifestations. No CSF or EEG studies	II
Wang/ 2020 [13]	Retrospective case series of the 138 hospitalized patients	Dizziness in 9%; Headache in 7%	Not specifically studied neurological manifestations. No CSF or EEG studies	II
Chen/ 2020 [14]	Retrospective case series of the 99 hospitalized patients	Confusion in 9%; Headache in 8%	Not specifically studied neurological manifestations. No CSF or EEG studies	II

Les anomalies biologiques associées à la sévérité



Troponine

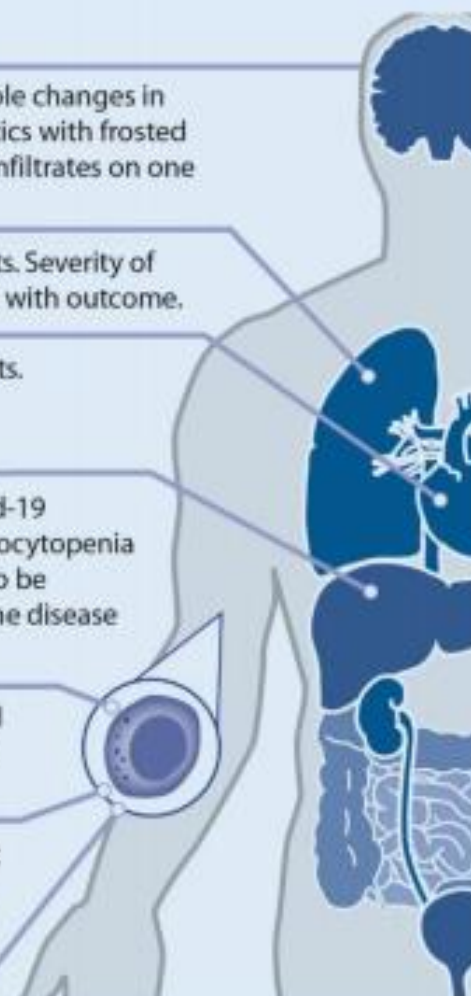
Cytolyse hépatique

Lymphopénie



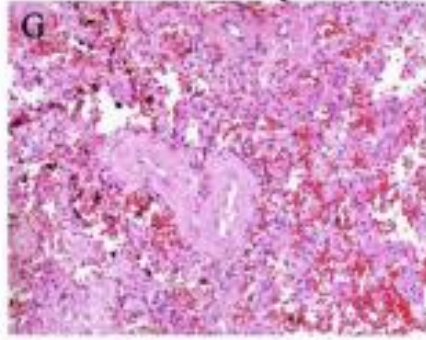
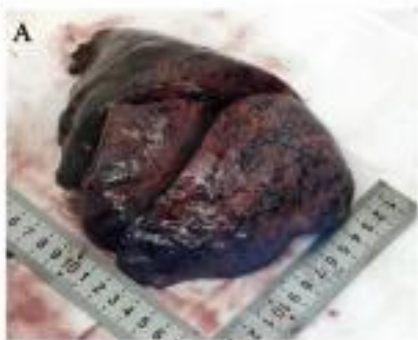
LDH

Findings	Frequency	Comment
Imaging – lungs		In thoracic X-ray no detectable changes in 40% of patients. CT-diagnostics with frosted glass-like changes, but also infiltrates on one or both sides.
Hypersensitive troponin	Increase in up to 12% of cases	More frequent in ICU patients. Severity of myocardial injury associated with outcome.
ASAT/ALAT (aspartate or alanine amino-transferase)	Increase in 22–38% of cases	More frequent in ICU patients. Significance unclear.
Lymphocytopenia	In 32–83% of cases	Occurs frequently with Covid-19 infections. Severity of lymphocytopenia and lacking recovery seem to be associated with severity of the disease and outcome.
Lactate dehydrogenase (LDH)	Increase in 21–76% of cases	Level seems to be associated with severity of disease and outcome.
Procalcitonin (PCT)	Relevant increase in less than 10% of cases	PCT-increase apparently not obligatory in COVID. Might hint at co-infection.

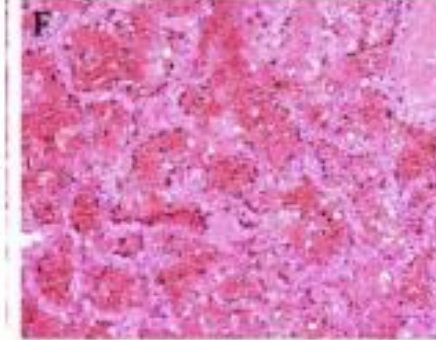


Coagulopathie et COVID-19: Facteur d'aggravation ?

- Activation de la coagulation plus fréquente et plus marquée en cas d'admission en soins intensifs, de décès
- Obstruction des microvaisseaux et infarctus hémorragiques pulmonaires d'un cas de pneumonie très sévère (explant ex vivo)



Vascular wall thickening and lumen stenosis.



Pulmonary hemorrhagic infarct.

Luo W et al. Preprints 2020.

- Lésions nécrotiques diffuses (membres, cerveaux) augmentation des D-Dimères, IgA anticardiolipide, et IgA et IgG anti β 2GPI

Zhang Y et al. NEJM 2020

Nasale versus buccale : idem
Environ 80% de sensibilité devant forme typique
Durée positivité ?
Signification positivité persistante ?
Rares papiers : repositivation après négativation

Méthodes diagnostiques: la PCR



Lésions pathognomoniques

Couplé à la PCR, augmentation sensibilité +++

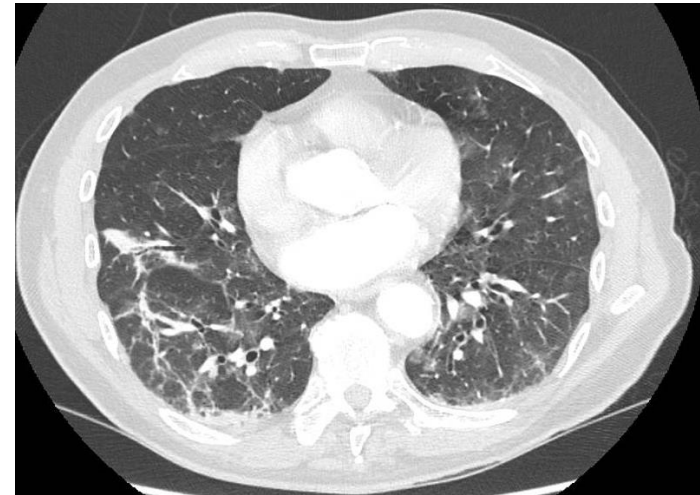
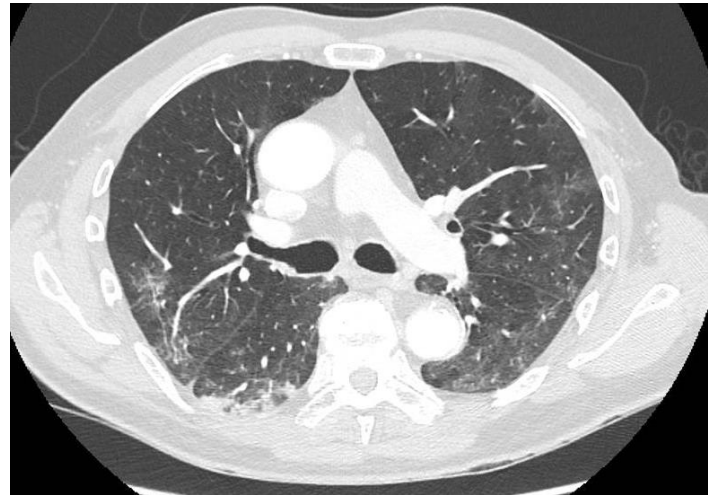
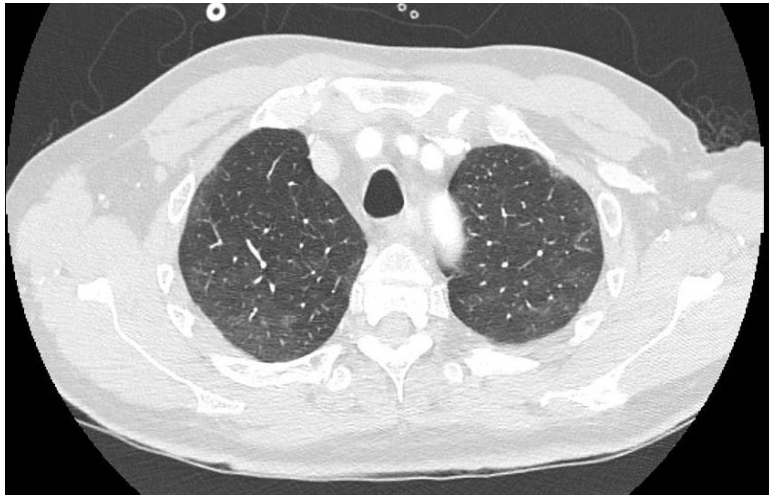
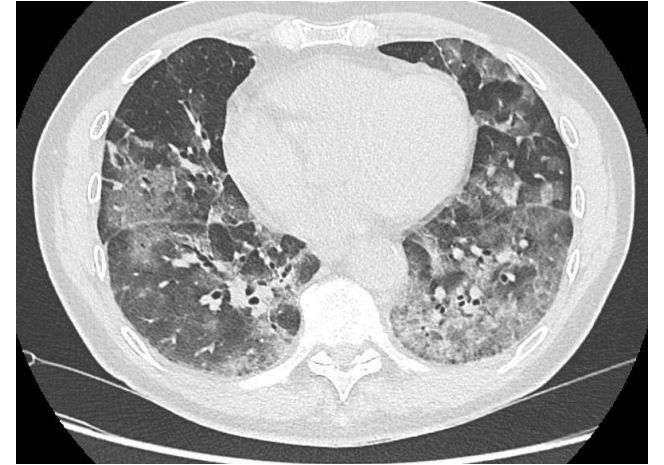
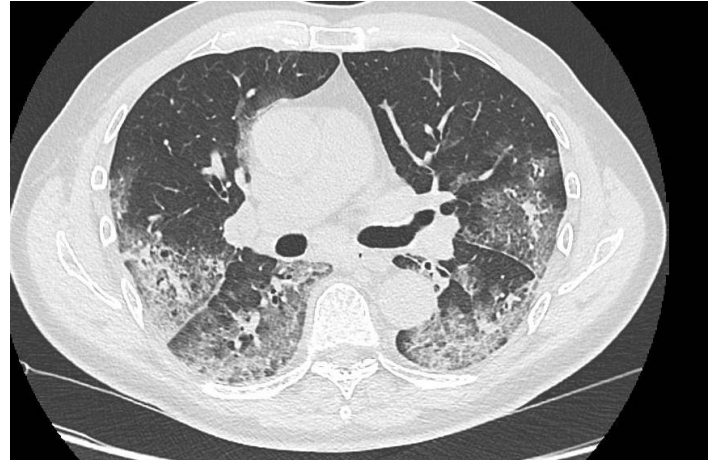
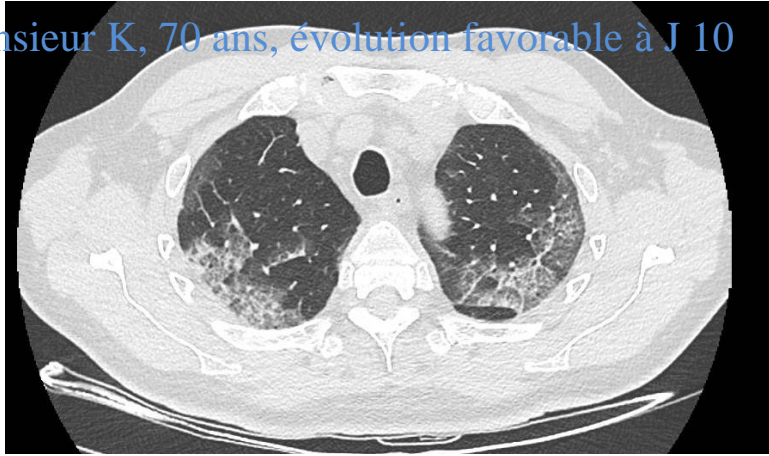
Pas avant J 4 après le début des symptômes

Sensibilité augmentée avec le temps (max J7 - J10)

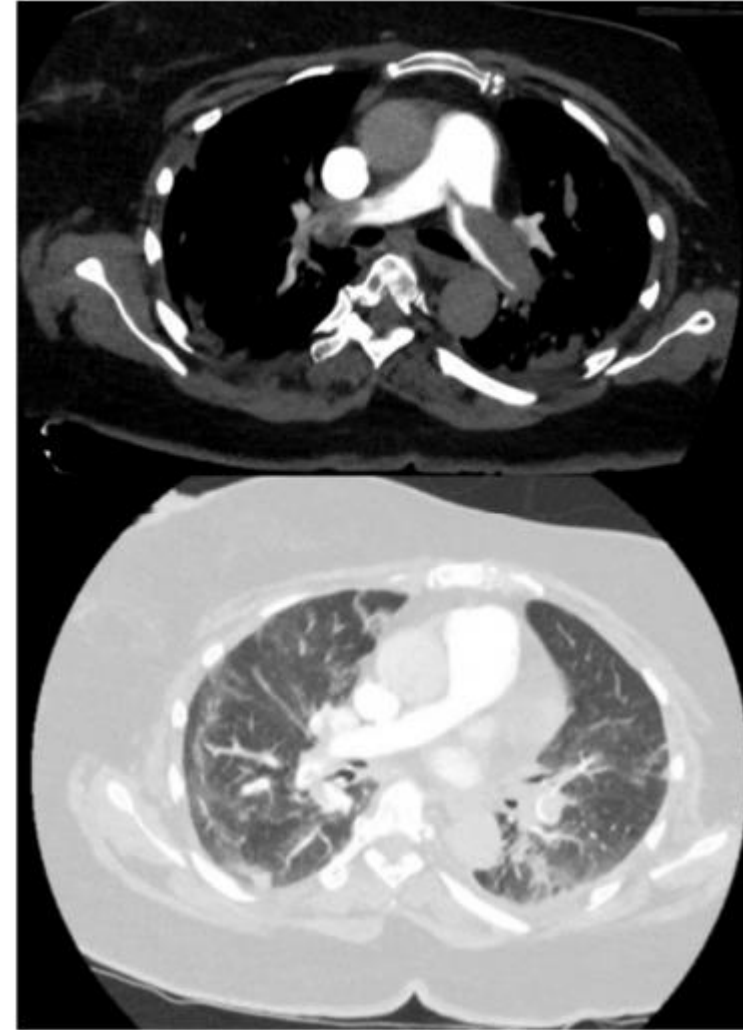
Importance dans le diagnostic différentiel en période de moindre circulation du virus ++

Méthodes diagnostiques: le scanner

Monsieur K, 70 ans, évolution favorable à J 10



Complications



Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels

Ian LEONARD-LORANT¹ MD, Xavier DELABRANCHE² MD PhD, François SEVERAC³ MD, Julie

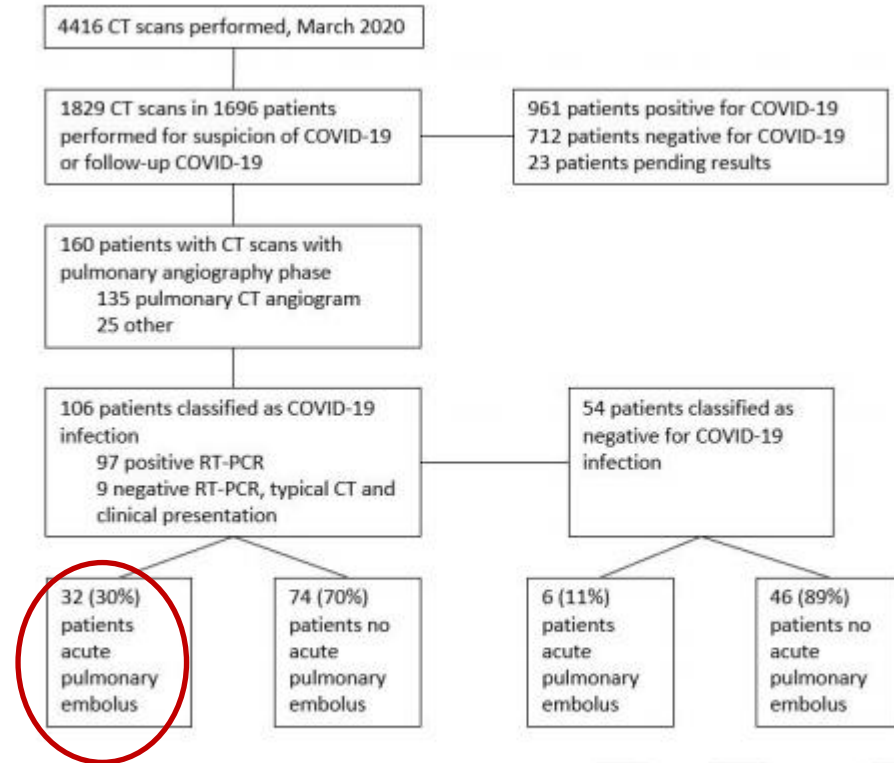


Figure 1. Flowchart of the study.

Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography

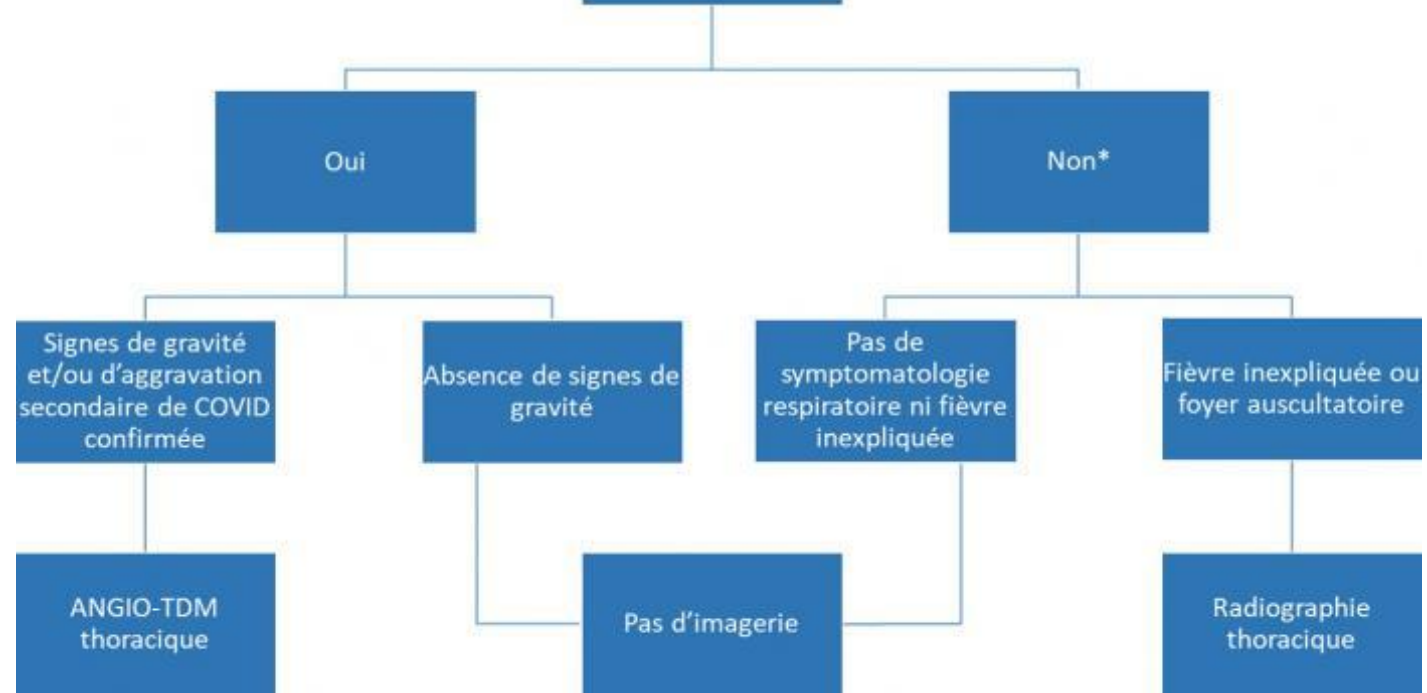
Franck Grillet, MD, Julien Behr, MD, Paul Calame, MD, Sébastien Aubry, MD, PhD, Eric Delabrousse, MD, PhD

Table. Patient Characteristics

	Total (n, % or SD)	Pulmonary embolus on chest CT (n, % or SD)	No Pulmonary embolus on chest CT (n, % or SD)	p value
	n= 100	n=23	n=77	
Age (years)	66 ± 13	67 ± 11	66 ± 13	.80
Male	70 (70)	21 (91)	49 (64)	.02
Comorbidities				
Cardiovascular disease	39 (39)	10 (43)	29 (38)	.81
Chronic respiratory insufficiency	15 (15)	4 (17)	10 (13)	.76
Diabetes, type 2	20 (20)	6 (23)	14 (18)	.55
Malignancy	20 (20)	3 (23)	16 (21)	.39
Care status				
Conventional care	61 (61)	6 (26)	55 (71)	
Critical care	39 (39)	17 (74)	22 (29)	<.001
Invasive mechanical ventilation	34 (34)	15 (65)	19 (25)	<.001
Delay from onset of symptoms to CT scan (days)	9 ± 5	12 ± 6	8 ± 5	<.001

SD = standard deviation

Signes cliniques
évocateurs de COVID
et/ou contage SARS-
COV-2



Méthodes diagnostiques: les méthodes sérologiques

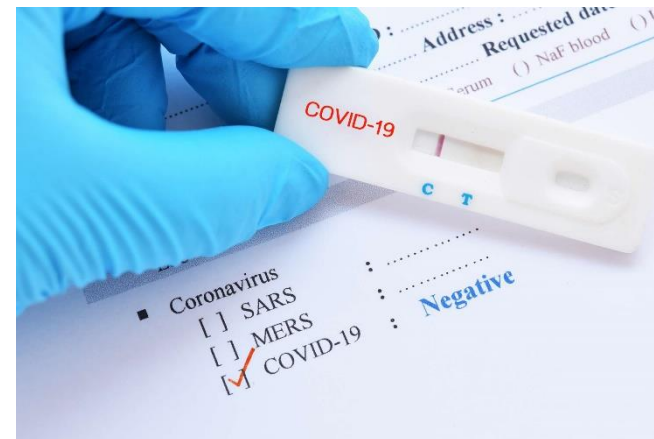
Sérologie

Dépister après contact COVID +
Dépister soignants
Dépister population à risque
Dépister population entière

Détecter Ac après maladie clinique ?

IgG J7 J10, persistance ?? Protection ?

TROD : pas encore au point ...

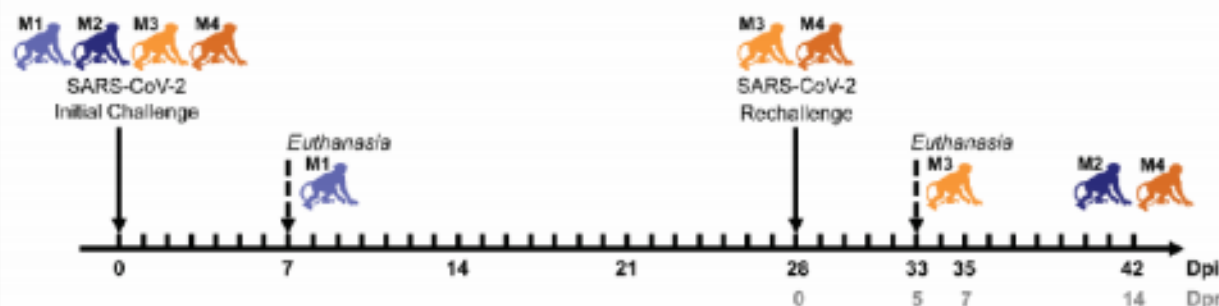


Une étude réalisée à partir de 4 primates infectés au SARS-CoV-2 montre une immunité protectrice à court terme

Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques

Linlin Bao^{1,1}, Wei Deng^{1,1}, Hong Gao^{1,1}, Chong Xiao^{1,1}, Jiayi Liu^{1,2}, Jing Xue^{1,1}, Qi Lv^{1,1}, Jiangning Liu¹, Pin Yu¹, Yanfeng Xu¹, Feifei Qi¹, Yajin Qu¹, Fengdi Li¹, Zhiguang Xiang¹, Haisheng Yu¹, Shuran Gong¹, Mingya Liu¹, Guanpeng Wang¹, Shunyi Wang¹, Zhiqi Song¹, Wenjie Zhao¹, Yunlin Han¹, Linna Zhao¹, Xing Liu¹, Qiang Wei¹, Chuan Qin^{1,1}

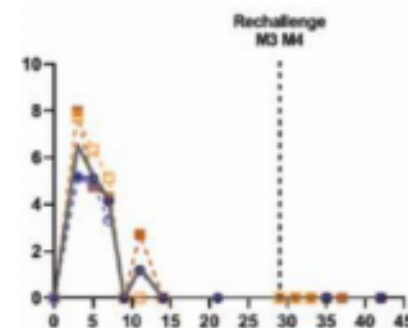
bioRxiv



4 macaques infectés en intra-trachéal

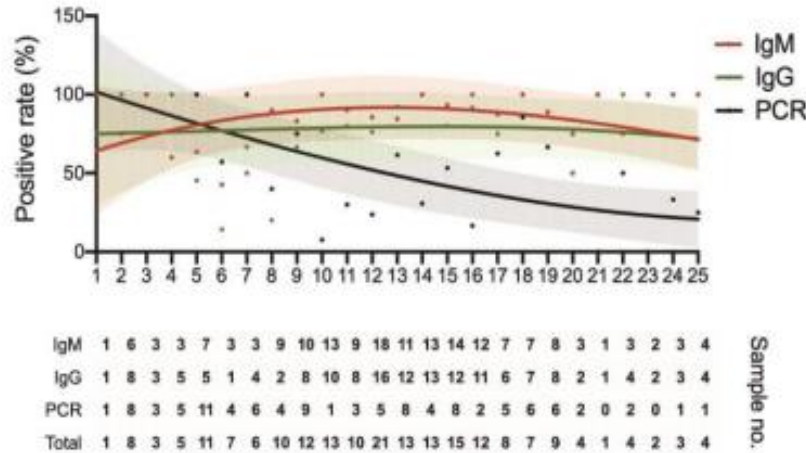
2 macaques réinfectés en intra-trachéal à J26

Evolution de l'ARN viral mesuré à partir de prélèvements pharyngés



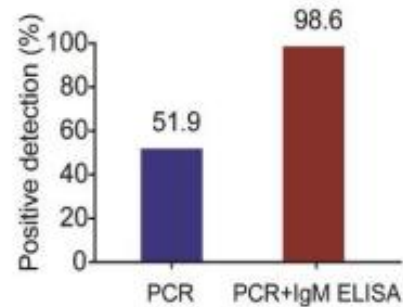
Intérêt de la sérologie COVID ELISA pour le dépistage

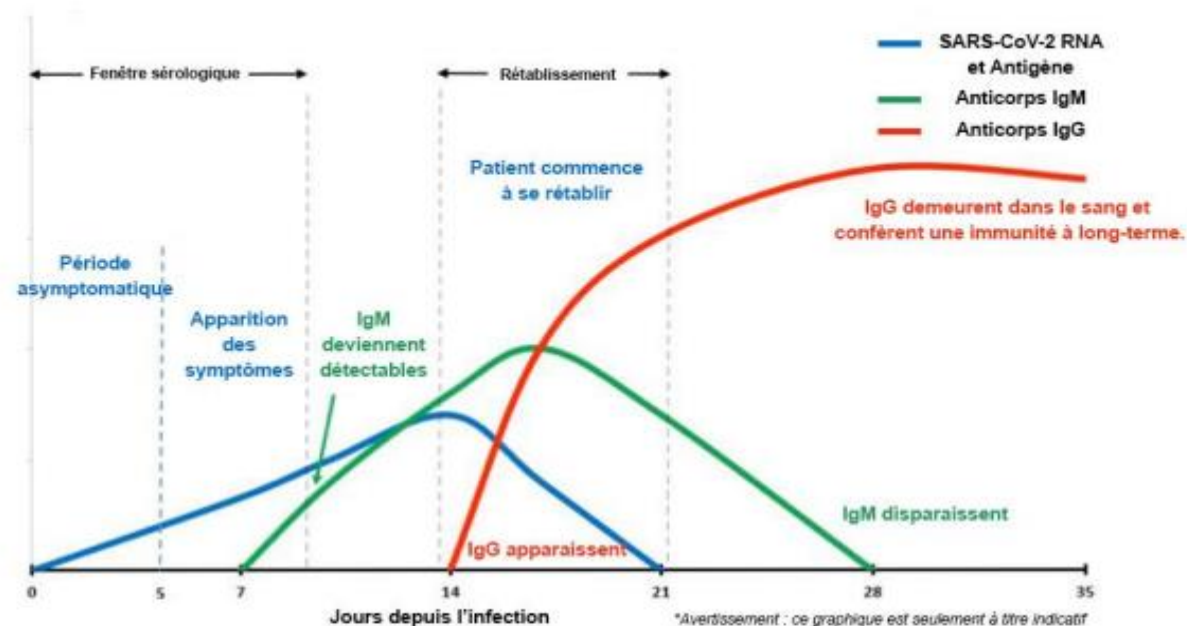
[Clin Infect Dis.](#) 2020 Mar 21.



- Le délai médian avant la séroconversion varie en fonction des anticorps
 - IgM : 12 jours**
 - IgG : 14 jours**
- Dans la semaine après les symptômes, 11% d'anticorps détectés
- A J15 es symptômes : 100% de positivité des anticorps (IgM ou IgG)
- Relation inverse avec l'ARN viral
- Combinaison RT-PCR + dosage sérologique :
 - Sensibilité : 98,6% versus 51.9% avec la PCR seule
- Pas de corrélation entre taux d'Ac et clairance virale
- Pour le moment, pas de data sur le côté protecteur des Ac.

C





Résultats test			Signification clinique
PCR	IgM	IgG	
+	-	-	Le patient est en début de période d'infection.
+	+	-	Le patient est au stade précoce de l'infection.
+	+	+	Le patient est en phase active de l'infection.
+	-	+	Le patient est en phase d'infection tardive ou récurrente.
-	+	-	Le patient est au stade précoce de l'infection. Le résultat PCR peut être un faux négatif.
-	-	+	Le patient a potentiellement eu une infection et est guéri.
-	+	+	Le patient est en phase de guérison de l'infection ; ou le résultat PCR peut être un faux négatif.

Les approches thérapeutiques contre SARS-CoV-2?



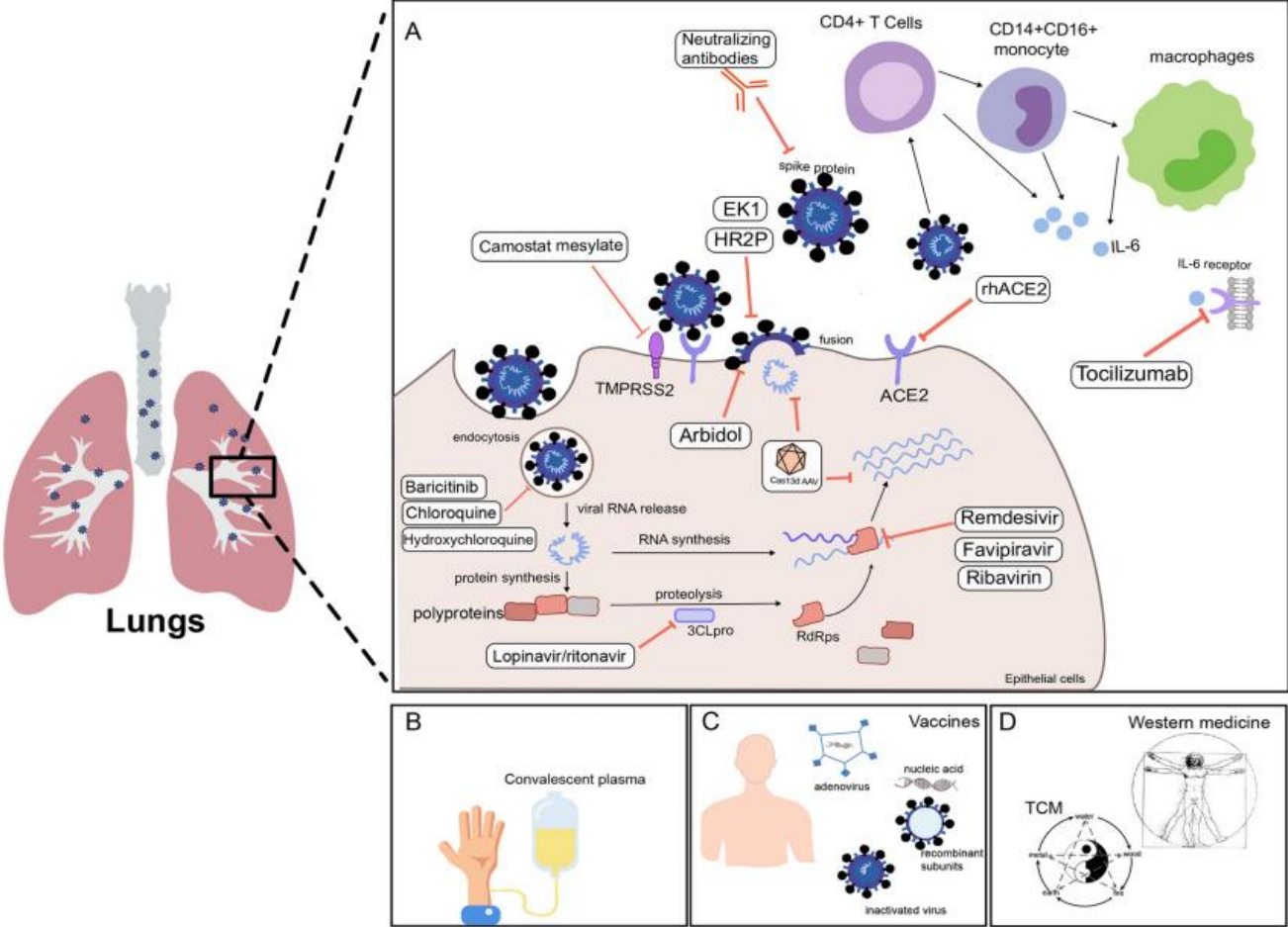
Antimicrobial Agents
and Chemotherapy

Updated approaches against SARS-CoV-2

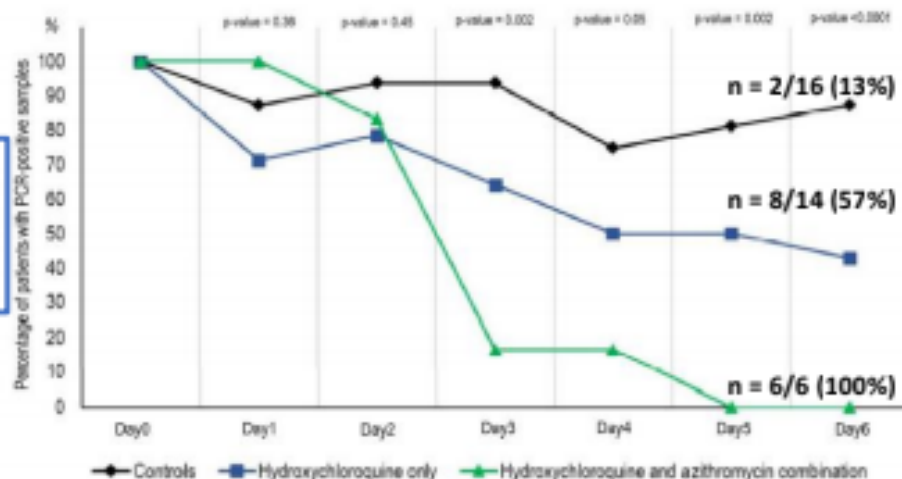
Haio Li, Yunjiao Zhou, Meng Zhang, Haizhou Wang, Qiu Zhao, Jing Liu

DOI: 10.1128/AAC.00483-20

Rationnel	Mécanismes	Thérapeutiques
Inhibition de la fusion et pénétration intracellulaire	Liaison Protéine de surface SARS-CoV-2 à l'ACE2-R peut être inhibé. Fusion et endocytose peuvent être bloquées.	Anticorps neutralisant monoclonaux ACE-2 recombinant humain Camostat mesylate (inhibiteur TMPRSS2) HR2P, EK1, Anti AAK1: Baricitinib, Arbidol, Chloroquine
Inhibition de la réplication virale	Thérapeutiques anti protéases virales, polymérases, méthyltransférases, protéines d'entrée.	Remdesivir, Favipiravir Lopinavir/Ritonavir, Arbidol Ribavirine CrispR Cas 13d
Suppression de la réponse inflammatoire excessive	Réponse immunitaire excessive mène à une hyperinflammation dysrégulée, orage cytokinique.	Corticostéroïdes Tocilizumab (anticorps IL6-R) Anticorps anti Fc Récepteurs
Plasma thérapeutique à partir de patients guéris	Immunité humorale développée par les malades guéris	Plasma thérapeutique
Vaccins	Ciblant protéine S du SARS-CoV-2, autres cibles...	15 vaccins potentiels
Combinaison de la médecine occidentale et la médecine chinoise traditionnelle	Capsules médecine chinoise avec effet anti-viral synergique aux thérapeutiques occidentales	Lianhuaqingwen capsules and ShuFeng JieDu capsules



Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial P Gautret / D Raoult in International Journal of Antimicrobial Agents



Pourcentage de négativation de la PCR naso pharyngée à J6

- Non randomisé, centres différents, 36 patients
- Cas non sévères, pas de données d'évolution clinique
- 6 patients non analysés (HCQ) (3 réa, 1Dc, 2 Pdv)
- Arrêt du suivi à J6 avant le breakpoint décrit pour les aggravations

A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19)

CHEN Jun, LIU Danping, LIU Li, LIU Ping, XU Qingnian, XIA Lu, LING Yun, HUANG Dan

- Prospectif, randomisé, ouvert, Shanghaï
- Comparaison 30 patients avec pneumopathie non sévère, 15 par groupe
- HCQ 400mg/jour 5 jours Vs TTT habituel
- Objectif principal : taux de négativation de la PCR nasopharyngée à J7

- Résultats : négativation chez 13/15 (86%) pts (HCQ) vs 14/15 (93%) (contrôles).
- Pas de différence sur la progression des images au scanner
- Limites : faible effectif

Hydroxychloroquine : Raoult V 2.0

Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study

P Gautret / D Raoult Pré print

- Etude prospective NON comparative monocentrique
- 80 pts traités par Hydroxychloroquine (HCQ) 200mgx3/jour 10 jours + Azithromycine 5 jours
- Inclus :
 - ✓ Asymptomatiques n=4 (5%)
 - ✓ URTI (upper = rhinites / pharyngites) n=33 (41,2%)
 - ✓ LRTI (lower = pneumopathies ou bronchites) n=43 (53,8%)
- ✓ TTT débuté à $4,8 \pm 5,6$ jours après l'apparition symptômes
- Critère de jugement principal : aggravation (oxygéno-requérance ou ICU)

• Résultats :

	n	%
Oxygen therapy	12	15.0
Transfer to intensive care unit	3	3.8
Death	1	1.2
Discharged	65	81.2

- Et négativation de la PCR nasopharyngée 83% à J7 ; 93% à J8

• Limites :

- ✓ Pas de comparateur, négativation de la PCR NP 93% sans traitement à J7 (Chen et al)
- ✓ **Ressemble beaucoup à l'histoire naturelle de la maladie (1% décès, 15% formes sévères, 5% formes très sévères)**
- ✓ Nécessité d'essais contrôlés +++

Hydroxychloroquine : Chine V 2.0

/!\ Données pré-print (non encore publiées)

Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial

Zhaowei Chen^{1*}, Jijia Hu^{1*}, Zongwei Zhang¹, Shan Jiang², Shoumeng Han³, Dandan Yan⁴, Ruihong

Zhang⁵, Ben Hu⁶ and Zhan Zhang^{3*}

- Essai contrôlé randomisé sans aveugle monocentrique
- TTT : Hydroxychloroquine (HCQ) 200mgx2/jr 5 js + SOC (O2 ± ARV ± Antibio ± Ig ± Cs : non détaillé)
- Inclus : pneumopathies modérées COVID19
 - ✓ SaO2 > 93% en AA ou P/F > 300
- Critère de jugement principal (multiple...) :
 - ✓ changement dans le TTCR (time to clinical recovery = disparition toux et fièvre) et caractéristiques cliniques à J5
 - ✓ Evolution radiologique (CT) J6

- Moins d'aggravation si ttt précoce ?
- Limites : monocentrique, 62 patients, à confirmer

• Résultats :

Characteristics	All	Control	HCQ	P value
Cases, n	62	31	31	
Age, mean (SD)	44.7 (15.3)	45.2 (14.7)	44.1 (16.1)	0.8809
Sex, n (%)				0.7991
Male	29 (46.8%)	15 (48.3%)	14 (45.2%)	
Female	33 (53.2%)	16 (51.7%)	17 (54.9%)	
Fever, day (SD) ^a	2.6 (1.0)	3.2 (1.3)	2.2 (0.4)	0.0008
Cough, day (SD) ^b	2.4 (1.1)	3.1 (1.5)	2.0 (0.2)	0.0016
Progressed to severe illness	4 (6.5 %)	4 (12.9 %)	0	
Adverse effects	2 (3.2 %)	0	2 (6.4 %)	

Group	All	Exacerbated	Unchanged	Improved		
				Moderate	Significant	Total
All	62	11 (17.7 %)	9 (14.5 %)	18 (29.0 %)	24 (38.7 %)	42 (67.7 %)
Control, n (%)	31	9 (29.0 %)	5 (16.1%)	12 (38.7 %)	5 (16.1%)	17 (54.8%)
HCQ, n (%)	31	2 (6.5 %)	4 (12.9 %)	6 (19.4%)	19 (61.3%)	25 (80.6%)
P value	0.0476					

Table 2: Absorption of pneumonia on chest CT.

HCQ / AZT – D. Raoult V 3.0

Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France

Matthieu Million, Jean-Christophe Lagier, Philippe Gautret, Philippe Colson, Pierre-Edouard Fournier, Sophie Amrane, Marie Hocquart, Morgane Mailhe, Vera Esteves-Vieira, Barbara Doudier, Camille Aubry, Florian Correard, Audrey Giraud-Gatineau, Yanis Roussel, Cyril Bellenger, Nadim Cassir, Piseth Seng, Christine Zandotti, Catherine Dhiver, Isabelle Ravoux, Christelle Tomei, Carole Eldin, David Braunstein, Hervé Tissot-Dupont, Stéphane Honoré, Andreas Stein, Alexis Jacquier, Jean-Claude Deharo, Eric Chabrière, Anthony Levasseur, Florence Fenollar, Jean-Marc Rolain, Yolande Obadia, Philippe Brouqui, Michel Drancourt, Bernard La Scola, Philippe Parola, Didier Raoult

Cohorte prospective 1061 patients IHU Marseille

- TTT HCQ + Azithromycine 3 jours minimum
- Suivi 9 jours minimum

Critères de jugement : décès, aggravation et portage viral

Inclusions du 03 mars au 09 avril

- 59 655 tests chez 38617 patients
 - ➔ 3165 positifs
 - ➔ 1061 inclus (critères inclusion non détaillés)
- 46 ans âge médian, 492 (46%) hommes

/I\ Données pré-print

Données partielles (abstract et 1 table)

<https://www.mediterranee-infection.com/pre-prints-ihu/>

- Pas de toxicité cardiaque observée
- Evolution clinique et virologique favorable n=973 (91,7%)
- Portage viral prolongé chez 47 patients (4,4%), mais cultures virales toutes négatives à partir de J10 et PCR toutes négatives à J15
- Evolution clinique défavorable n= 46 (4,3%)
 - 31 hospitalisations > 10 jours (2,9%) dont 16 toujours en cours à la publication de l'abstract
 - 10 transferts ICU (1%)
 - 5 décès (0,5%)
- FR évolution clinique défavorable
 - Age (OR 1,11)
 - Sévérité initiale (OR 10,05)
 - Faible concentration sérique en HCQ

Conclusion :

- D'après Raoult : taux de guérison extrêmement élevé
- Mais d'après le même Raoult il y a 1 mois : le taux de mortalité n'est que de 0,5%.... Comme ici
- Toujours en attente d'un bon essai randomisé

Hydroxychloroquine : un essai quasi randomisé...

Données non publiées, under review
Dans NEJM

Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study

Joshua Barbosa, MD^{1,2}; Daniel Kaitis, MD³; Ryan Freedman, MD⁴; Kim Le, MD³; Xihui Lin, MD¹

Table 2. Outcome of the entire cohort.

Outcome Variables	Hydroxychloroquine Arm	Supportive Care Arm	p-value
Mortality Rate	4/31 (12.90%)	1/32 (3.13%)	0.196
Change in Respiratory Support Level	+0.63 ± 0.79	+0.16 ± 0.64	0.013
Change in Absolute Lymphocyte Count (K/ μ L)	-0.16 ± 0.52	-0.61 ± 0.38	0.413
Change in Neutrophil to Lymphocyte Ratio	+9.55 ± 21.5	+1.58 ± 6.26	0.051

- Quasi essai, quasi randomisé...
- 2 hôpitaux à Michigan avec habitudes de prescription différentes
 - Un hôpital avait la PCR 24h/24
 - L'autre après une semaine
 - Les deux traitaient les patients après les résultats de la PCR
- HCQ associé à un « quasi » surrisque d'intubation (P=0,051)
- Pas de bénéfice sur la mortalité, la lymphopénie

Conclusion

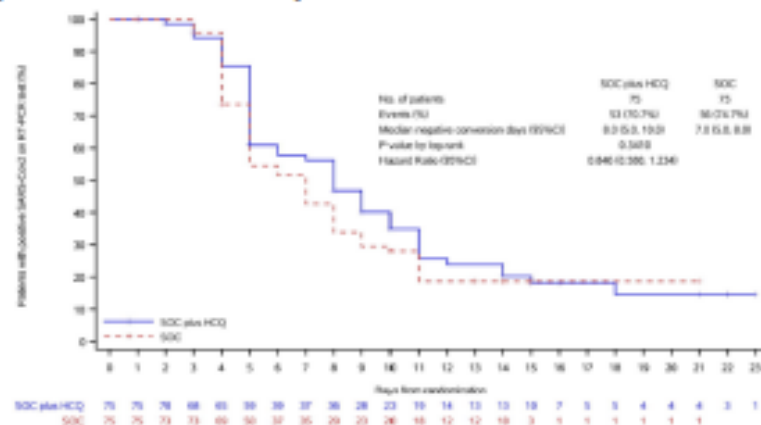
- **Pas de bénéfice évident, mais...**
 - Un quasi essai, ou plutôt une comparaison rétrospective
 - Méthodologie très limitée...
 - Article non publié...

Hydroxychloroquine : suite et fin?

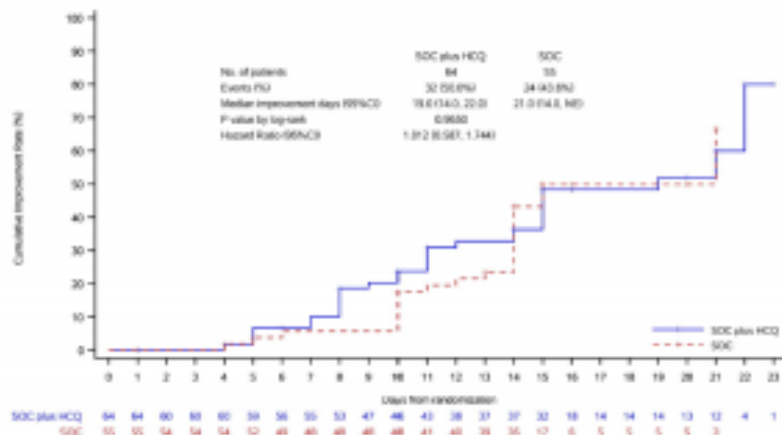
Hydroxychloroquine in patients with COVID-19 : an open-label, randomized, controlled trial.

Tang et al.

Courbes de patients avec PCR positive



Amélioration clinique des patients



/!\ Pré print – données non publiées
<https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>

- Essai multicentrique, ouvert, randomisé contrôlé dans 16 centres
- 150 patients (75 patients HCQ et 75 patients HCQ + standard of care)
- Fortes doses : 1200 mg J1 à J3 et 800 mg /j (durée totale 2 à 3 semaines)

Résultats

- En moyenne 16 jours après début des symptômes
- Pas de différence dans la négativation de la PCR dans les 28 jours (P=0,341)
- Pas de différence d'amélioration clinique dans les 28 jours
- Réduction plus importante de la CRP (P=0,045)...
- Plus d'effet indésirable

Conclusion

- Pas d'intérêt de l'HCQ dans les formes hospitalisées
- Limites : HCQ donné tardivement

Lopinavir / ritonavir : pas d'efficacité objectivée

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 *Cao B. et al*

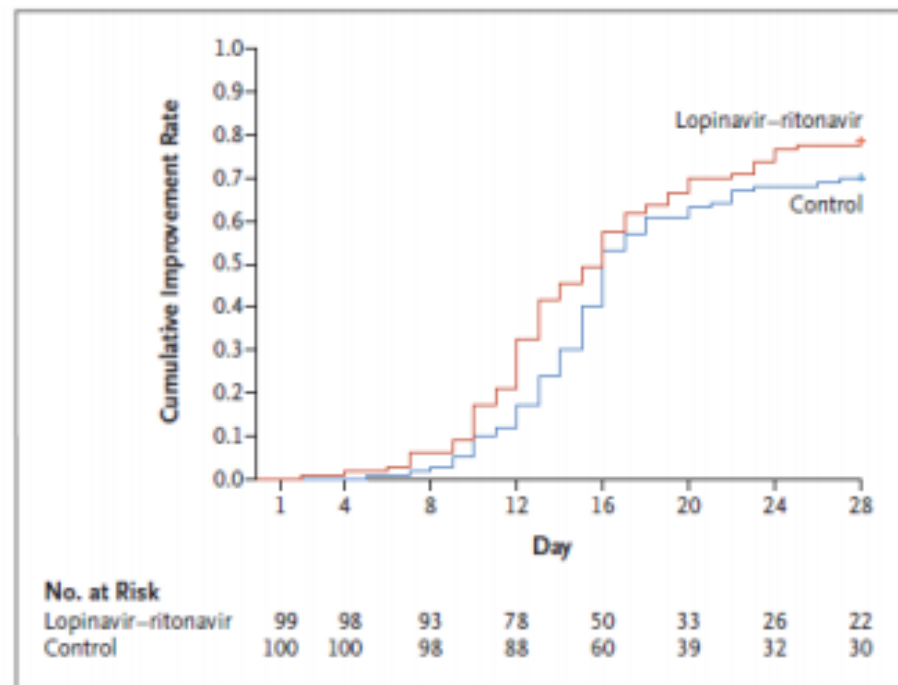


Figure 2. Time to Clinical Improvement in the Intention-to-Treat Population.

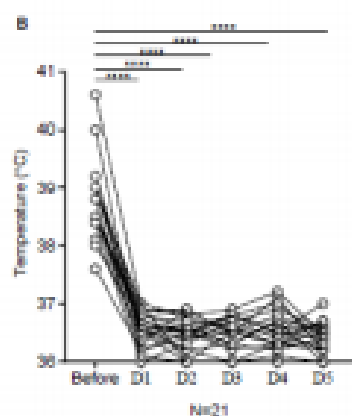
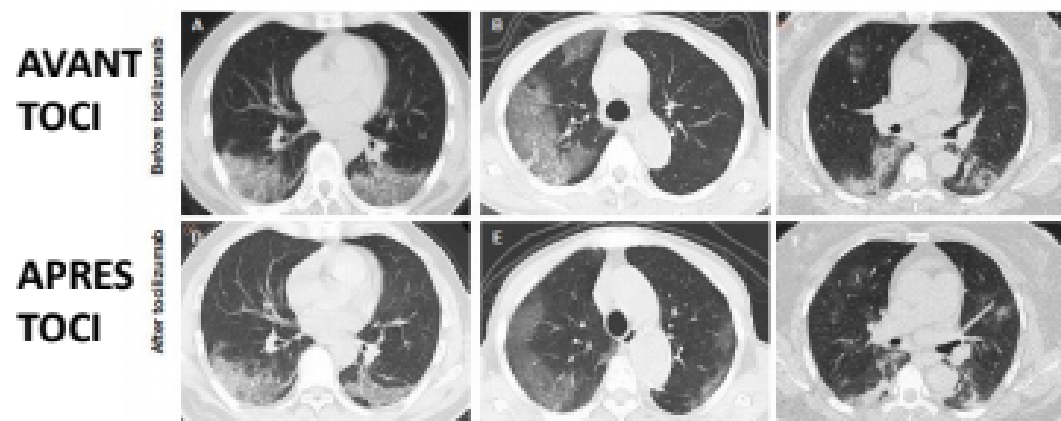
- Essai contrôlé randomisé en ouvert
- 199 pts inclus : 99 LPV/r – 100 Standard of Care (SOC)
- Inclus : patients hospitalisés avec pneumopathie et SaO₂ < 94%, cas graves (ventilation mécanique 16%)
- Critère de jugement principal : temps avant amélioration clinique (échelle)

- LPV/r n'était pas associé à une amélioration clinique ou de la mortalité
- Mortalité : 19.2% (LPV/r) vs 25% (SOC), NS
- Limites : Durée médiane d'évolution des symptômes avant inclusion 13 [11–16] jours : intérêt si débuté plus précocement ?

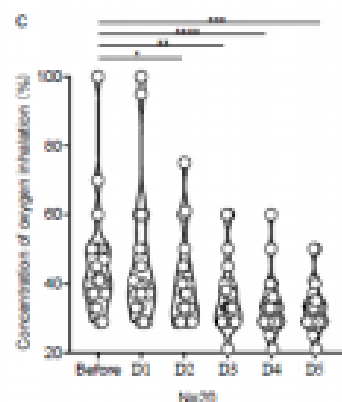
Tocilizumab (anti IL6) : intérêt potentiel dans la tempête cytokinique

Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab

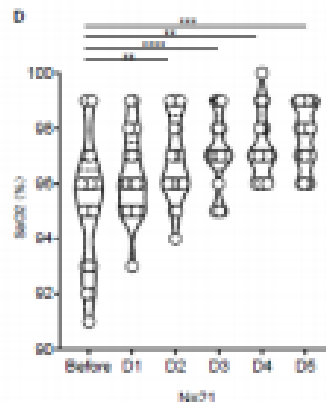
Xiaoling Xu^{1,*}, Mingfeng Han^{2,*}, Tiantian Li¹, Wei Sun², Dongsheng Wang¹, Binqing Fu^{3,4}, Yonggang Zhou^{3,4}, Xiaohu Zheng^{3,4}, Yun Yang², Xinyong Li², Xiaohua Zhang², Aijun Pan², Haiming Wei^{3,4*}



Décroissance T°C



Diminution besoins en O2



Amélioration de la SpO2

/!\ Données pré-print (non encore publiées)

- Rationnel : orage cytokinique dans la phase d'aggravation (IL6 – TNF – IL12 – IL1b)
- Tocilizumab : anticorps anti IL6 : intérêt potentiel
- Inclus : 21 patients sévères (SaO2<93, FR > 30, P/F<300) ou en réanimation
- **Tocilizumab 400 mg 1 dose** (+ LPR/r et MP)
- Mis en médiane à J6 du début des symptômes

- Amélioration TDM, SaO2, T°C, inflammation
- Durée moyenne hospitalisation : 13,5 jours
- Pas d'aggravation, pas de décès, pas d'infection
- Limites : 20 malades, monocentrique, ouvert
- **Intérêt potentiel dans l'aggravation +++ chez des patients très inflammatoires**
- **Essai en cours en France (Reacting)**

Le tocilizumab améliore significativement le pronostic des patients avec pneumonie COVID moyenne ou sévère

Publié le 27/04/2020. | Communiqués de presse



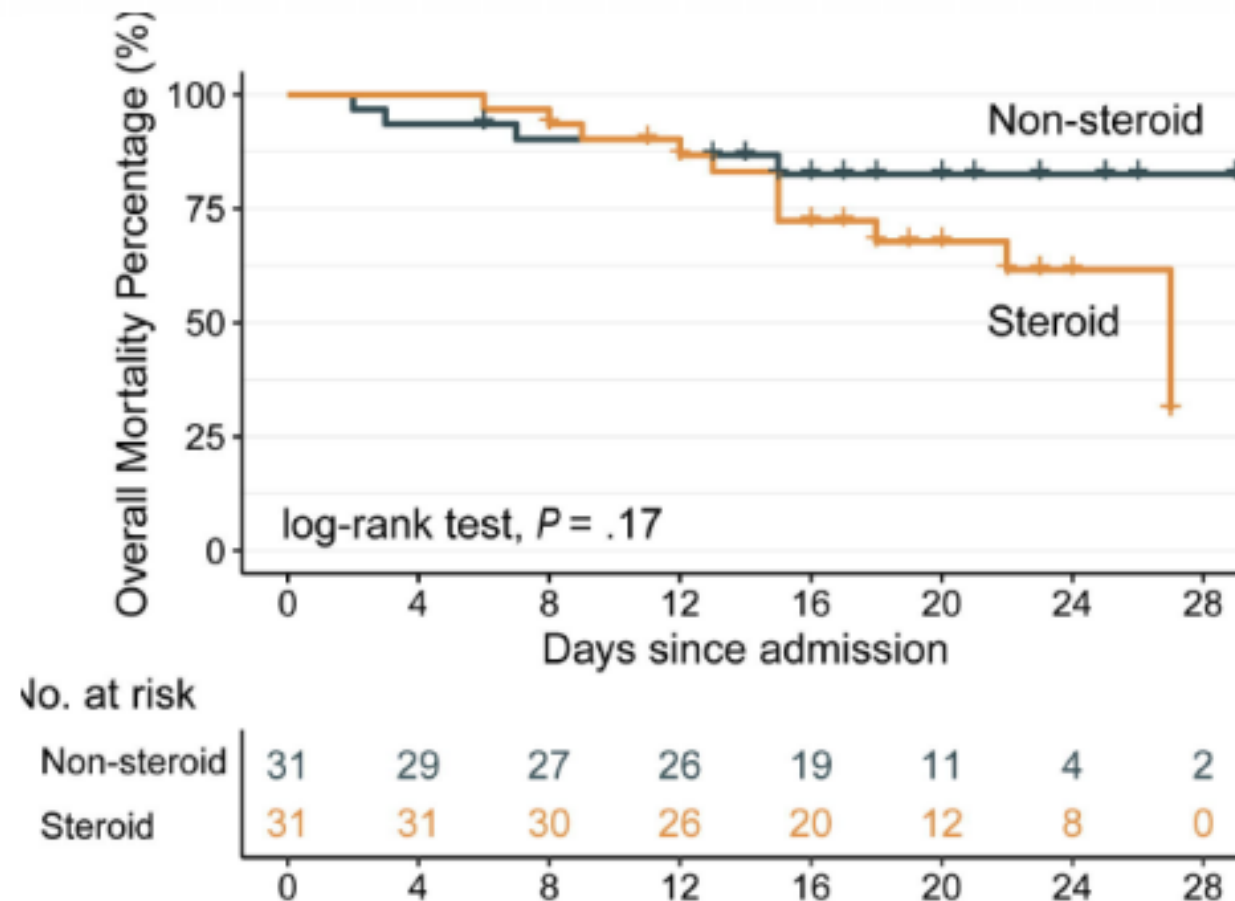
Corticoïdes, COVID chez les patients en réanimation

/!\ Pré print – données non publiées
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056390v1>

Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19

Xiaofan Lu^{1†}, PhD; Taige Chen^{2†}, MD; Yang Wang^{3†}, Jun Wang^{4†}, MD; Bing Zhang³, MD;

Yongsheng Li⁵, MD; Fangrong Yan^{1*}, PhD



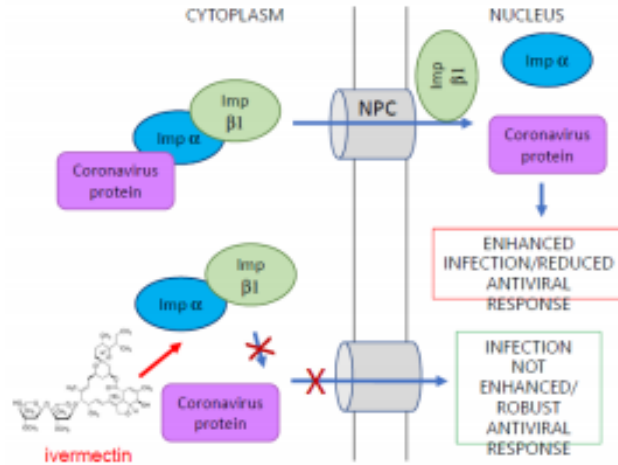
- Etude rétrospective évaluant l'efficacité d'un traitement par corticoïdes adjuvant chez 244 patients critiques avec COVID 19
- Analyse en régression logistique ajustée sur un score de propension (essai simulé)
- Groupe corticoïdes : N = 151
- Groupe non corticoïdes : N = 93
- Pas d'effet positif sur la mortalité
- Par ailleurs, hautes doses associées avec un risque plus élevé de mortalité après ajustement sur la durée de traitement ($P=0,003$).



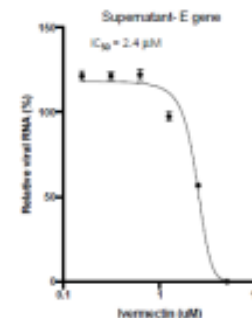
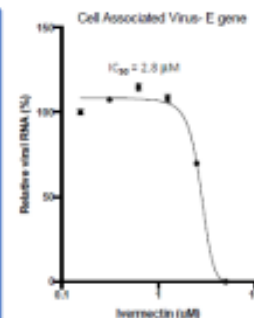
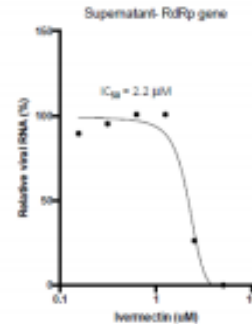
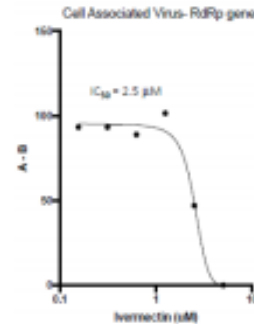
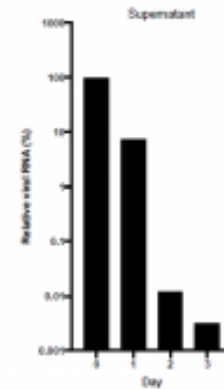
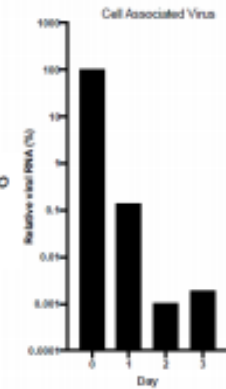
IVERMECTINE

The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*

Leon Caly, Julian D. Druce, Mike G. Catton, David A. Jans, Kylie M. Wagstaff



- Antiparasitaire anthelminthique
- Efficacité *in vitro* sur HIV, influenza, dengue, et *in vivo* chez la souris
- Via inhibition couple Imp α / β 1
- Essai non concluant pour dengue chez homme



- *In vitro*, sur cultures cellulaires et surnageant après exposition Ivermectine et comparatif DMSO
- Réduction
 - ✓ À 24h de 93% de l'ARN viral dans le surnageant, de 99,8% de l'ARN intracellulaire
 - ✓ A 48h : diminution de 5000 fois de l'ARN viral, stable à 72h
- Dose efficace 5 μ M pour réduction de 99,8%
- IC50 2 μ M (pic sérique chez homme 0,05 μ g/mL après dose de 12mg)

Conclusion

- Piste thérapeutique à confirmer *in vivo* et voir ratio IC50 / pic sérique
- Tolérance de doses multiples?
- Déparasiter systématiquement lors de la mise en route de la corticothérapie ?

Des IgIV pour les malades graves ?

Currently available intravenous immunoglobulin (Gamunex[®]-C and Flebogamma[®] DIF) contains antibodies reacting against SARS-CoV-2 antigens

José-María Díez, Carolina Romero, Rodrigo Gajardo

Research and Development – Bioscience Industrial Group, Grifols, Barcelona, Spain

bioRxiv
THE PREPRINT SERVER FOR BIOLOGY

IVIG product	Country of origin of the plasma	Virus and antigen/target											
		HCoV (betacoronavirus)		SARS-CoV		MERS-CoV						SARS-CoV-2	
		Undetermined		Culture lysate		N protein		S1 protein/RBD		S protein		S1 protein	
		Concentration	Result	Concentration	Result	Concentration	Result	Concentration	Result	Concentration	Result	Concentration	Result
Gamunex-C 10%	US	100 mg/mL	-	1 mg/mL	+	100 µg/mL	+	50 µg/mL	+	50 µg/mL	+	100 µg/mL	(+)
Flebogamma 5% DIF	US	50 mg/mL	+	10 mg/mL	+	50 µg/mL	+	50 µg/mL	+	50 µg/mL	+	1 mg/mL	(+)
Flebogamma 10% DIF	Spain	100 mg/mL	+	10 mg/mL	+	100 µg/mL	+	50 µg/mL	+	100 µg/mL	+	167 µg/mL	(+)
Flebogamma 5% DIF	Czech Republic	50 mg/mL	+	10mg/mL	+	1 mg/mL	+	1 mg/mL	+	100 µg/mL	+	NT	
Flebogamma 5% DIF	Germany	100 µg/mL	+	10 mg/mL	+	1 mg/mL	+	1mg/mL	+	50 µg/mL	+	NT	

NT: not tested

- Réactivité IgG des IgIV commercialisées (avec la concentration minimale positive) contre différents antigènes de virus dont le SARS-CoV-2
- La *cross-reactivity* entre les différents virus explique la présence d'anticorps ciblant le SARS-CoV-2

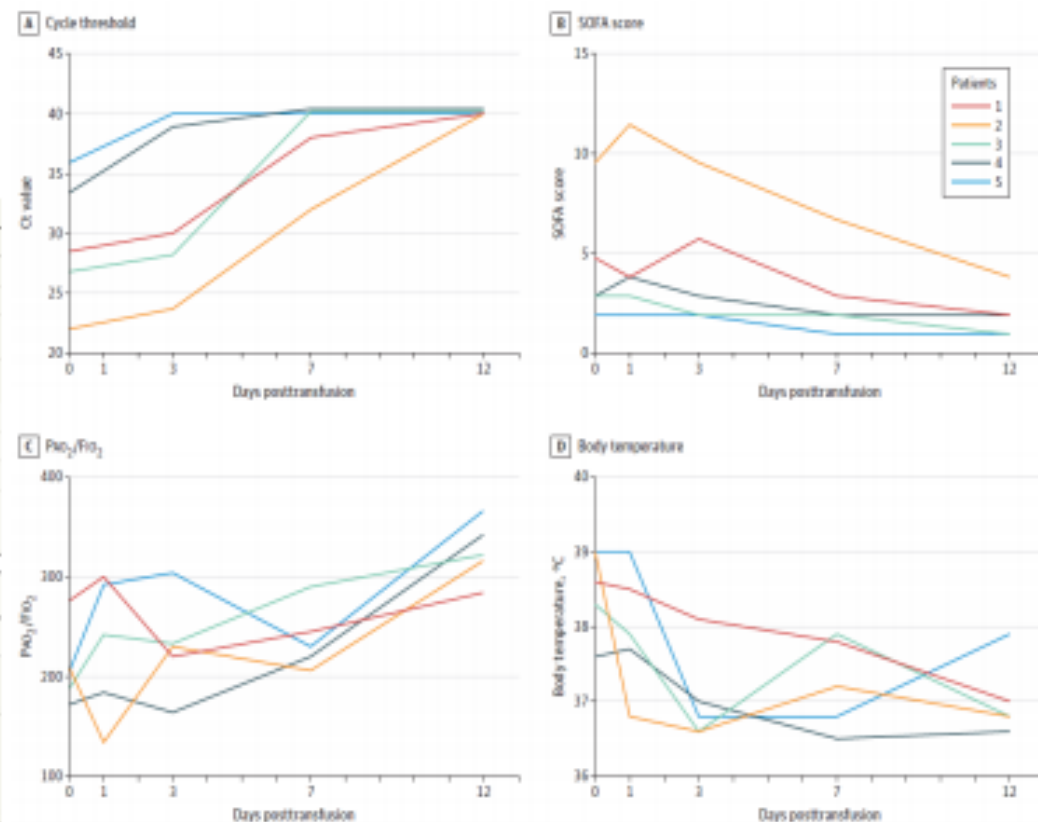
Plasma de convalescent : 2 séries / 9 patients

JAMA | Preliminary Communication

Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma

Chenguang Shen, PhD; Zhaoqin Wang, PhD; Fang Zhao, PhD; Yang Yang, MD; Jinsu Li, MD; Jing Yuan, MD; Fuxiang Wang, MD; Delin Li, PhD; Minghui Yang, PhD; Li Xing, MM; Jinli Wei, MM; Huijie Xiao, PhD; Yan Yang, MM; Jiaxin Qiu, MD; Ling Qing, MM; Li Chen, MD; Zhilang Xu, MM; Ling Peng, MM; Yanjie Li, MM; Haikun Zheng, MM; Feng Chen, MM; Kun Huang, MM; Yujing Jiang, MM; Dongjing Liu, MD; Zheng Zhang, MD; Yingxia Liu, MD; Lei Liu, MD

	Patient				
	1	2	3	4	5
Disease presentation and course					
Estimated incubation period, d ^a	1	7	3	7	15
Interval between symptom onset and admission, d	2	4	2	2	3
Interval between admission and plasma transfusion, d	22	10	20	19	20
Most severe disease classification	Critical	Critical	Critical	Critical	Critical
Treatments					
Steroids	Methylprednisolone	Methylprednisolone	Methylprednisolone	Methylprednisolone	Methylprednisolone
Antivirals	Lopinavir/ritonavir; interferon alpha-1b; favipiravir	Lopinavir/ritonavir; arbidol; darunavir	Lopinavir/ritonavir; interferon alpha-1b	Interferon alpha-1b; favipiravir	Lopinavir/ritonavir; interferon alpha-1b
	Patient				
	1	2	3	4	5
Length of hospital stay, d	Remains hospitalized	Remains hospitalized	53	51	55
Current status as of March 25, 2020	Stable, still receiving mechanical ventilation	Stable, still receiving mechanical ventilation	Discharged home	Discharged home	Discharged home



- Patients critiques, vers J20 d'évolution, 2 transfusions consecutives de 200 mL de plasma compatibilisé ABO avec titres d'anticorps spécifiques SRAS-CoV2 > 1:1000 et d'anticorps neutralisant > 40
- Pas de bras comparateur, traitements associés nombreux, évolution longue mais favorable cliniquement pour 3/5 à J30 après transfusion, et virologiquement pour 5/5 à J12 (Négativation PCR naso-pharyngée)

Atelier 3 : Questions

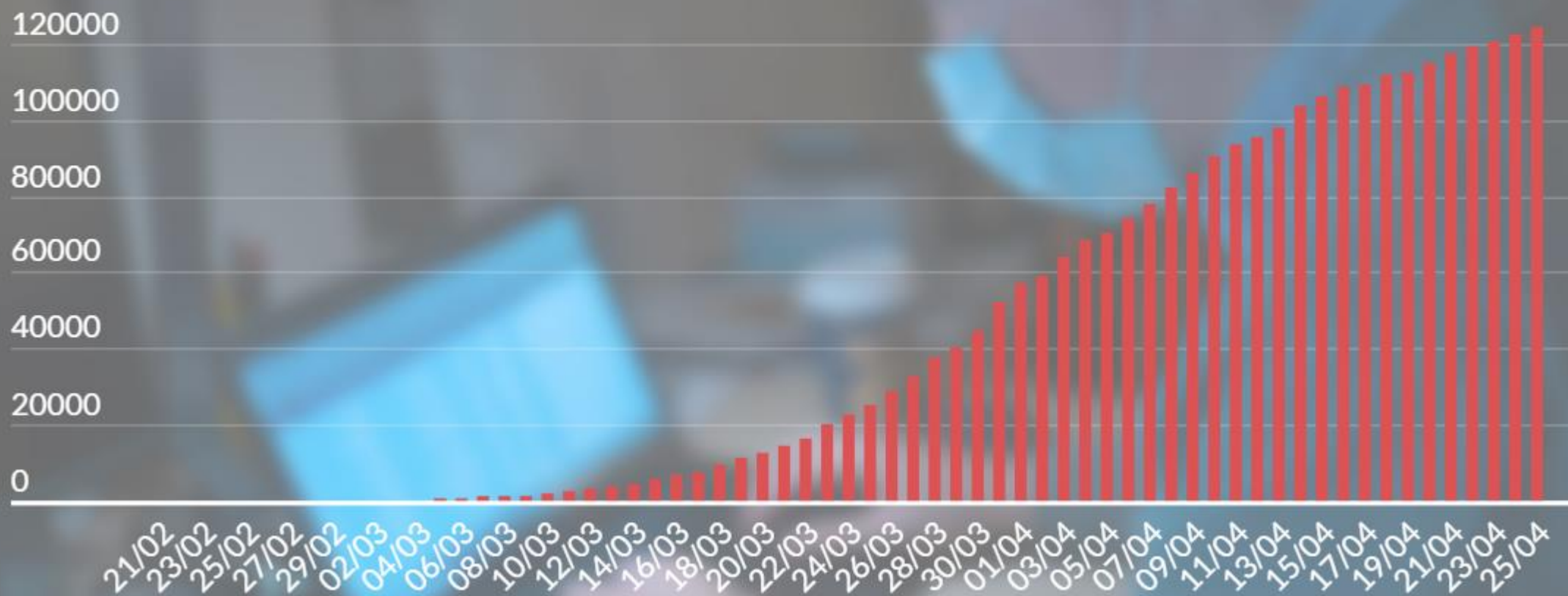
Parole à l'expert

- L'évolution de la pandémie dans le monde, en France
- L'impact des mesures de contrôle
- La prévention

<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

La pandémie

Evolution du nombre de cas déclarés de Coronavirus jour après jour - France



Les chiffres clés en France au 28/04/2020, arrêtés à 14h (mis en ligne en fin de journée)



Les chiffres clés Monde et Europe au 28/04/2020 (source ECDC)

- Cas dans le monde : **2 982 688 cas** confirmés depuis le 31/12/19 dont **1 087 272** en Europe
- Décès dans le monde : **210 193 décès** depuis le 31/12/19 dont **120 144** en Europe

Quelle est la prévalence réelle ?

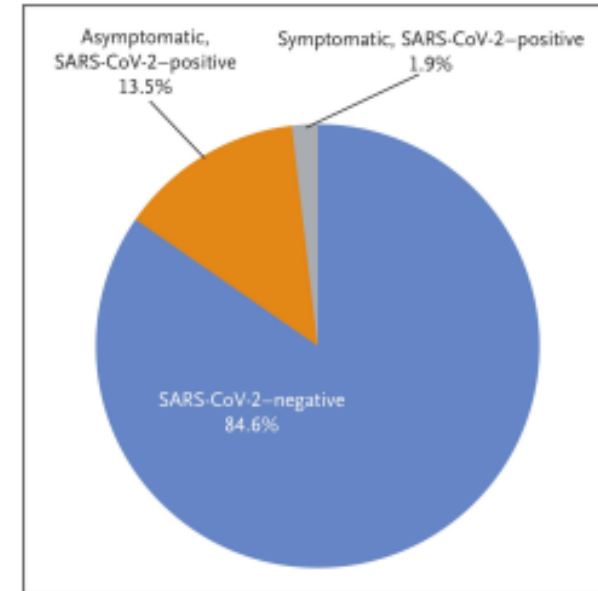
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE

Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery

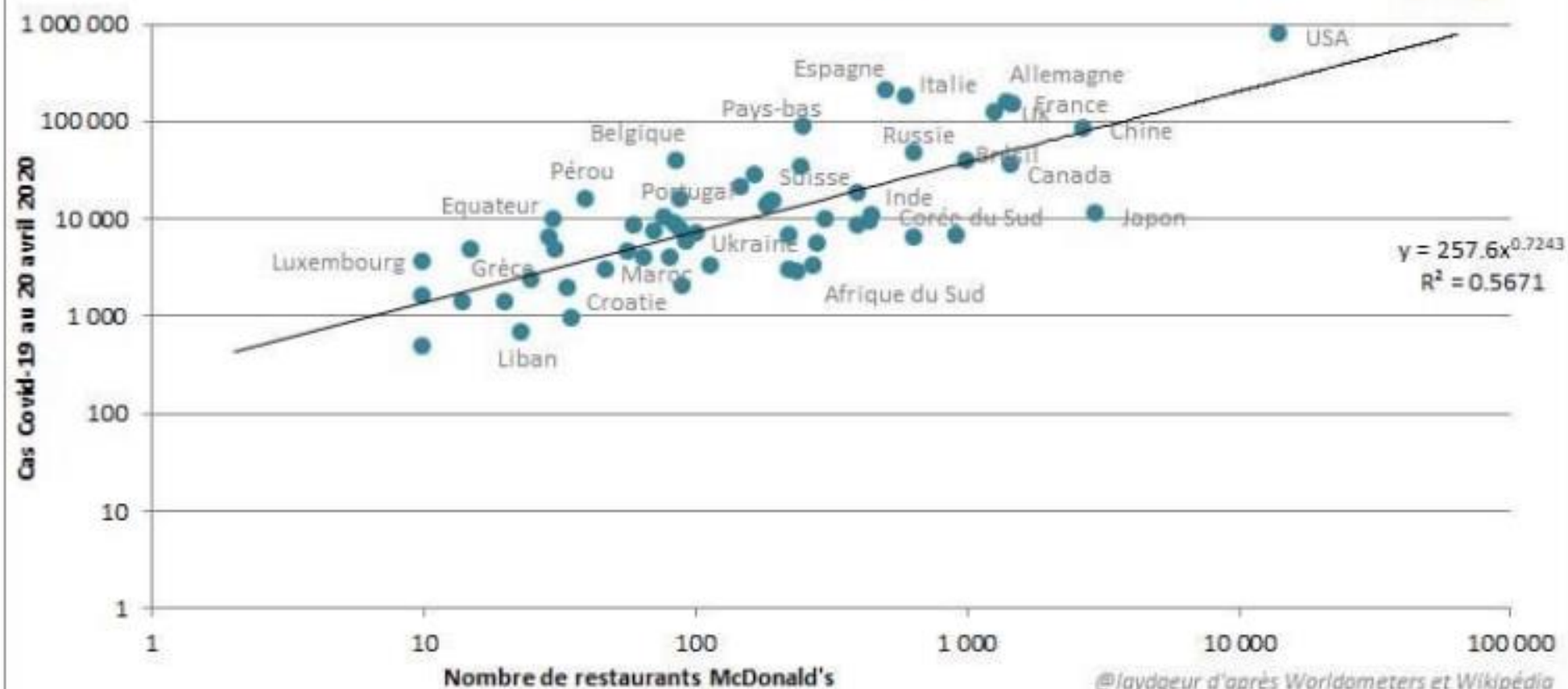
215 femmes à NYC, USA, venant pour accouchement entre le 22 mars et le 4 Avril :

- Toutes testées à l'entrée : écouvillonnage naso-pharyngé + PCR
- 4 symptomatiques -> toutes positives
- 29 positives et asymptomatiques
- Parmi ces 29, seules 3 ont développé des symptômes avant la sortie (en 48h)



Cette étude confirme le fort taux de d'asymptomatiques ou de pauci-symptomatiques
Pourrait-il déjà y avoir une prévalence à plus de 15% dans les zones fortement impactées ?

Cas Covid-19 par pays en fonction du nombre de McDonald's



Total confirmed COVID-19 deaths

Limited testing and challenges in the attribution of the cause of death means that the reported number of deaths from COVID-19 is likely to be significantly lower than the true number of deaths.

LINEAR

50,000

40,000

30,000

20,000

10,000

0

Jan 22, 2020

Feb 10, 2020

Mar 1, 2020

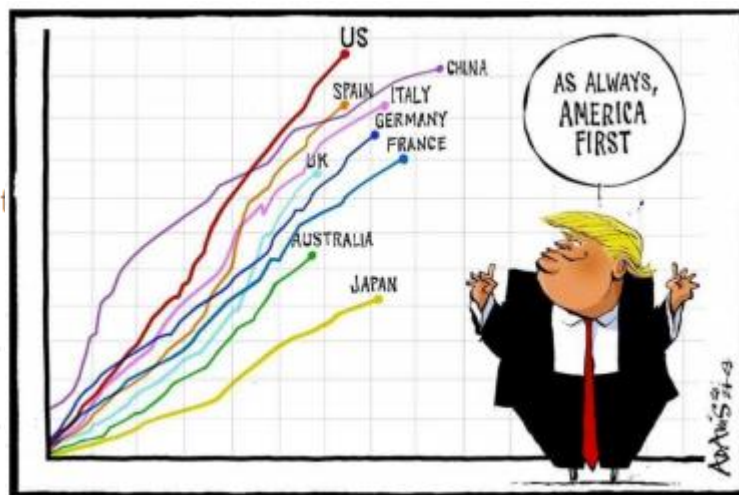
Mar 21, 2020

Apr 10, 2020

Apr 26, 2020

Source: European CDC - Situation Update Worldwide - Last updated 26th April, 10:45 (London time)

OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY



nt of the true number of deaths

Our World
in Data

+ Add country

United States

Italy

France

Spain

United Kingdom

Germany

► Dec 31, 2019

Apr 26, 2020

Impact du confinement

VOTRE HOROSCOPE DE LA SEMAINE	
 Belier Vous allez passer du temps a la maison.	 Balance Vous allez passer du temps a la maison
 Taureau Vous allez passer du temps a la maison	 Scorpion Vous allez passer du temps a la maison
 Gemeau Vous allez passer du temps a la maison	 Sagittaire Vous allez passer du temps a la maison
 Cancer Vous allez passer du temps a la maison	 Capricorne Vous allez passer du temps a la maison
 Lion Vous allez passer du temps a la maison	 Verseau Vous allez passer du temps a la maison
 Vierge Vous allez passer du temps a la maison	 Poissons Vous allez passer du temps a la maison

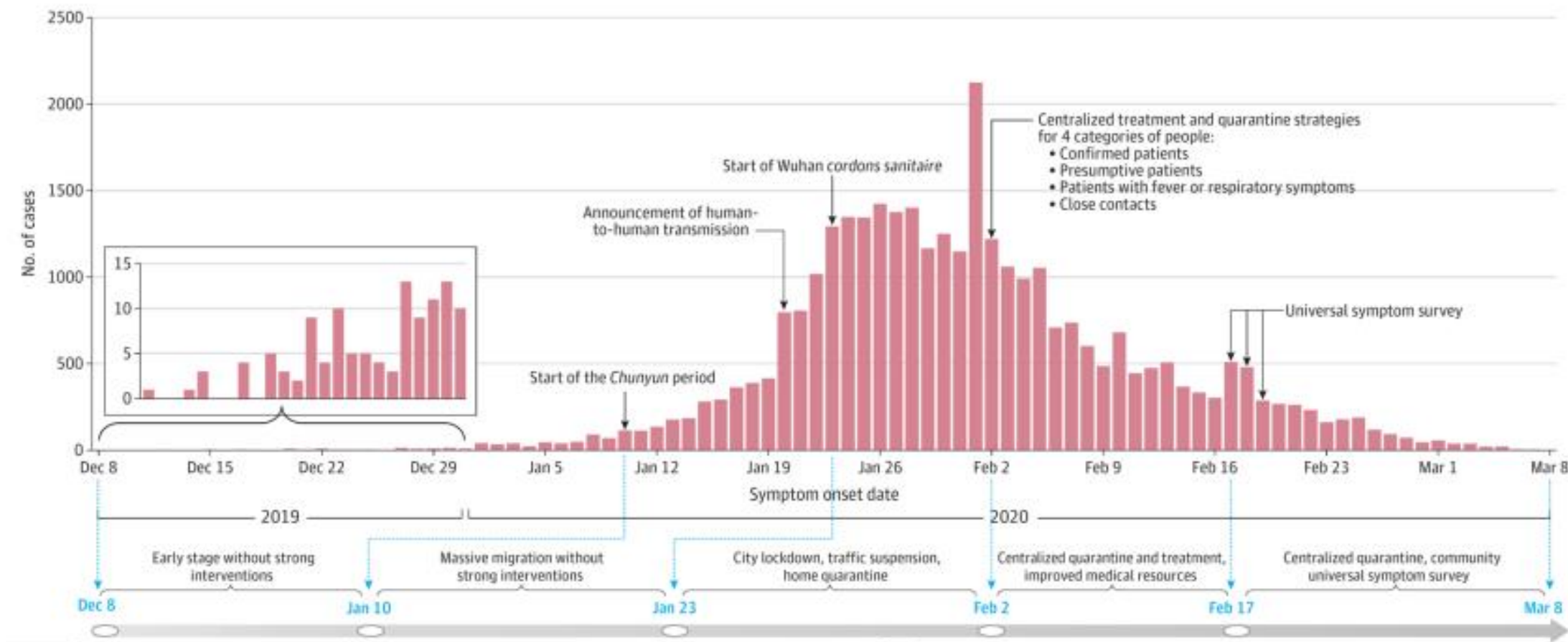
Esther

Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China

JAMA Published online April 10, 2020

An Pan, PhD; Li Liu, MD, PhD; Chaolong Wang, PhD; Huan Guo, MD, PhD; Xingjie Hao, PhD; Qi Wang, MD, PhD; Jiao Huang, PhD; Na He, PhD; Hongjie Yu, PhD; Xihong Lin, PhD; Sheng Wei, MD, PhD; Tangchun Wu, MD, PhD

Etude de cohorte Wuhan



Merci de votre attention



conclusion et évaluation du séminaire

Evaluation

- Post test
- Tour de table

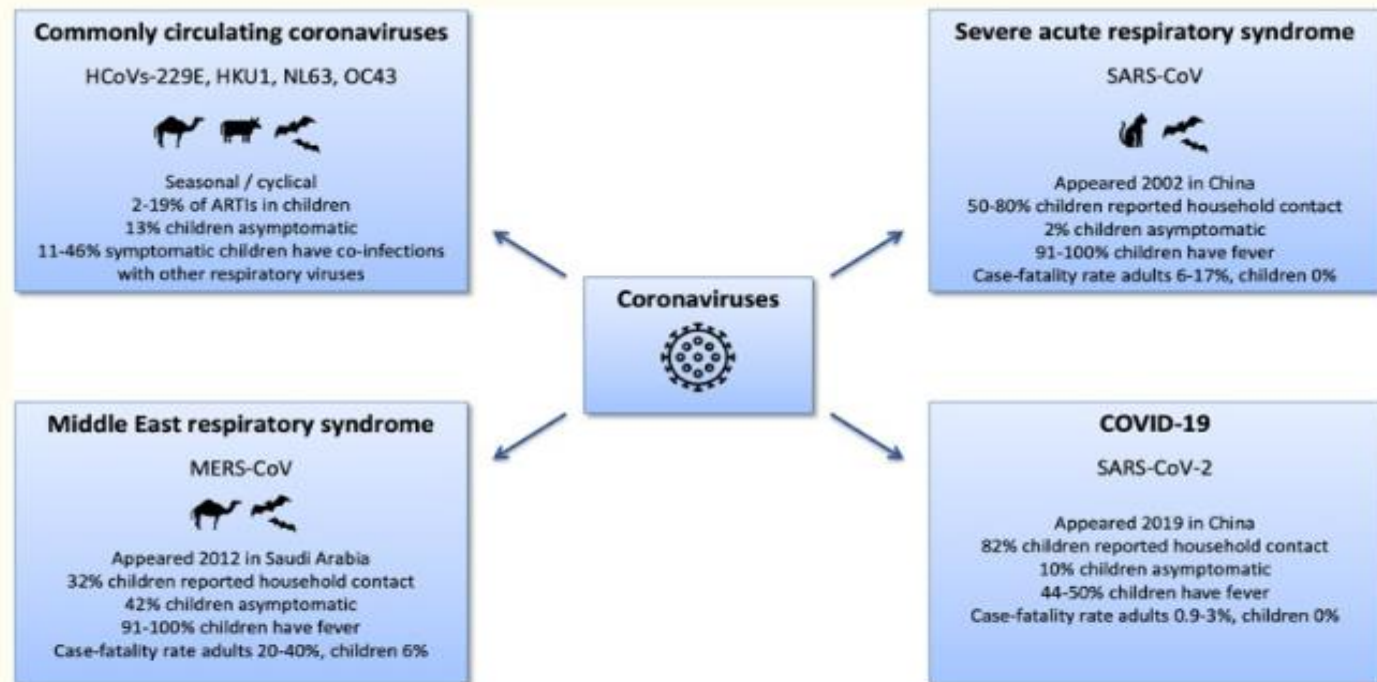


FIGURE 1.

Summary of coronavirus diseases. COVID-19 indicates coronavirus disease 2019.