



SRAS

Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

Éditorial

SRAS : quatre lettres qui ne disaient rien à personne il y a seulement trois mois. Quatre lettres qui ont ébranlé le monde ! Peut-on d'ores et déjà en tirer quelques leçons ? Sans doute, mais avec modestie car les nouvelles épidémies, et les nouveaux virus qui les produisent, sont peu prévisibles.

Après la rumeur confuse qui a entouré, de novembre 2002 à mars 2003, la survenue de cas indéterminés de pneumopathies en Chine, le déclenchement de l'alerte mondiale le 12 mars 2003 a permis une coordination active par l'OMS de réseaux de surveillance à l'échelon planétaire et une mobilisation concertée en France de l'Institut de veille sanitaire et la Direction générale de la santé avec les biologistes, notamment de l'Institut Pasteur, avec les cliniciens, les hôpitaux, le Samu... Rarement sans doute l'alerte fût si prompte à concevoir un système de contrôle d'une maladie nouvelle, à définir les cas, à isoler l'agent responsable. Les décisions fondées sur les paramètres essentiels que sont durée d'incubation, contagiosité et modes de transmission furent mises en œuvre et suivies avec la plus extrême vigilance : la veille sanitaire a été effective 24 heures sur 24, 7 jours sur 7.

Mille leçons à méditer sur ce passage d'un coronavirus de l'animal à l'homme, sur le prix dramatique payé par le personnel soignant à Hongkong, à Hanoï, à Singapour, à Toronto... Rarement un taux d'attaque fût si élevé chez les soignants. Ne les oublions pas... Retenons l'importance essentielle aujourd'hui d'un réseau mondial d'alerte, car d'autres virus viendront c'est sûr. Sachons conserver notre capacité de mobilisation pour porter assistance au cœur de l'épidémie comme l'InVS l'a fait à Hanoï, à Pékin, à Hongkong avec beaucoup d'autres. Dotons-nous de ces outils de communication nécessaires pour mieux informer les médecins et les voyageurs sur les risques émergents : leur participation est essentielle pour une veille sanitaire efficace et bien comprise. La mise « en ligne » de toutes les recommandations est apparue comme la réponse la plus adaptée à l'émergence de risques nouveaux, ajustée au jour le jour. Cependant cette politique de contrôle ne doit pas être

celle de l'exclusion, ou de la quarantaine arbitraire, au nom d'un principe de précaution parfois déraisonnable, peu efficace ou susceptible d'effets pervers. Il n'y aura pas d'étanchéité frontalière absolue pour les virus...

L'information juste s'avère difficile à délivrer dans le contexte d'une alerte mondiale parsemée d'incertitudes. La concertation, le partage des informations, la transparence des données et la mobilisation des compétences épidémiologiques, cliniques et biologiques ont été les atouts de cette guerre d'un nouveau type aux conséquences non seulement sanitaires, mais économiques, sociologiques et politiques. La séparation des fonctions d'expertise de celle de décision, la confiance et le respect de chacun des niveaux de compétence sont là les garants de l'efficacité de nos dispositifs de veille sanitaire.

Pr Gilles Brückner

Directeur général de l'Institut de veille sanitaire

SOMMAIRE

L'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (Sras) dans le monde	p. 109
Investigation du Sras en France	p. 110
Sras : aspects cliniques	p. 111
Bases épidémiologiques de la maîtrise de la transmission du Sras	p. 112
Numéro finalisé le 27 mai	
La situation sur le Sras évoluant régulièrement, pour obtenir des informations actualisées, reportez-vous en dernière page	p. 113

L'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (Sras) dans le monde

Christophe Paquet, Isabelle Quatresous, Philippe Barboza, Pauline Brindel

Département international et tropical, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

HISTORIQUE

Au cours de la dernière semaine de février 2003, deux foyers de syndrome respiratoire aigu, l'un à Hanoï (Vietnam) et l'autre à Hongkong, ont été notifiés à l'OMS. Un lien a été établi entre ces foyers et l'épidémie de pneumonie atypique d'origine inconnue qui sévissait dans la province chinoise de Guangdong depuis le mois de novembre 2002. L'hypothèse initiale d'une grippe aviaire a été rapidement supplantée par celle d'un agent infectieux inconnu, responsable d'une nouvelle entité nosologique baptisée Syndrome respiratoire aigu sévère, ou Sras. Début avril, un virus inconnu, appartenant à la famille des coronaviridae, a été isolé chez des malades atteints de Sras [1, 2].

Les foyers de Hanoï et de Hongkong ont eu pour origine commune la contamination, autour du 20 février 2003, d'un groupe de résidents d'un hôtel de Hongkong, par un médecin chinois venant de la province de Guangdong. Parmi ces résidents, d'autres personnes contaminées ont été à l'origine de foyers à Singapour et à Toronto (Canada) et de cas isolés en Allemagne, aux États-Unis et en Irlande [3].

À Hanoï, l'épidémie s'est développée au début du mois de mars parmi le personnel et les patients de l'Hôpital français où avait été admis le cas index en provenance de Hongkong. C'est l'un des médecins de cet hôpital qui, lors de son voyage de retour en France le 22 mars, a été à l'origine des premiers malades déclarés dans notre pays. D'autres cas ont ainsi été exportés à partir des différents foyers asiatiques vers de nombreux autres pays.

SITUATION ACTUELLE

Au 26 mai 2003, l'OMS a reçu la notification de 8 202 cas probables de Sras de la part de 31 pays. Parmi ces malades, 725 (8,8 %) sont décédés et 4 662 (56,8 %) sont considérés comme guéris.

Tenant compte du nombre important de patients encore en évolution, l'OMS estime la létalité de la maladie à environ 15 %. Cette létalité augmente avec l'âge, allant de 1 % pour les moins de 24 ans à 50 % pour les plus de 65 ans [4].

Parmi les régions touchées, on peut distinguer trois situations épidémiologiques (carte).

La Chine continentale

L'origine de l'épidémie se situe sans doute dans ce pays. On pense que, au moins dans la province de Guangdong, une transmission primaire à partir d'un réservoir encore inconnu a permis l'émergence du virus dans la population humaine. La Chine a rapporté à ce jour (26 mai 2003) 5 316 cas probables à l'OMS, soit 64,8 % des cas mondiaux. L'absence de transparence, jusqu'à une date récente, ainsi que la lourdeur et la complexité du système de surveillance mis en place par les autorités chinoises, font craindre une sous-estimation de l'importance de l'épidémie dans ce pays.

Les foyers de Hanoï, Hongkong, Singapour, Taiwan et Toronto

L'importation d'un ou plusieurs cas index a été à l'origine, dans ces zones, d'épidémies secondaires à partir des hôpitaux où ces malades ont été admis. Dans un premier temps, ces épidémies ont touché en priorité le personnel de santé et leurs proches. À Hanoï, l'épidémie qui a fait 63 cas a duré environ un mois avant d'être finalement contrôlée. Hormis Taiwan où l'épidémie s'est développée plus récemment, la situation évolue favorablement dans les autres foyers. Le nombre de cas probables notifiés à l'OMS au 26 mai 2003 est de 1 726 à Hongkong, 206 à Singapour, 585 à Taiwan et 148 au Canada (144 à Toronto).

Les autres pays ayant notifié des cas importés, sans transmission secondaire :

Ils sont aujourd'hui au nombre de 26, dont la France. Aucun continent n'est épargné puisque des cas ont été notifiés en Afrique du Sud, au Brésil, en Australie. Le nombre de cas rapporté par ces pays varie de un à quelques dizaines.

MODES DE TRANSMISSION

Il est admis que la maladie se transmet de personne à personne lors de contacts proches et que ce mode de transmission explique la plupart des contaminations survenues dans les hôpitaux. À Hanoï, 36 (57 %) des 63 cas appartenaient au personnel de santé. Pour tous les cas, un contact direct ou indirect avec l'Hôpital français a pu être retrouvé. À ce jour, le personnel de santé représente 22 % et 41 % des cas notifiés respectivement à Hongkong et Singapour. Les mesures drastiques d'isolement des malades et de renforcement de l'hygiène hospitalière semblent être à l'origine du contrôle de l'épidémie dans les sites concernés.

La survenue d'un foyer de cas (n = 329) dans un groupe d'immeubles de Hongkong (Amoy Garden) suggère qu'il existe d'autres modes de transmission du coronavirus associé au Sras, en particulier de nature environnementale. Ces phénomènes sont en cours d'investigation. À ce stade, l'hypothèse retenue est celle d'une aérosolisation du virus à partir des conduits d'évacuation des toilettes de la résidence, hypothèse compatible avec la présence du virus dans les selles et les urines des malades [5].

En raison de facteurs individuels non encore élucidés, il semble que certains patients source contribuent tout spécialement à propager rapidement l'infection [6]. Ainsi, un de ces patients aurait été à l'origine de la contamination de 21 personnes à bord d'un avion effectuant un vol Hongkong-Pékin le 15 mars dernier.

De nombreuses inconnues persistent quant aux modes de transmission du virus du Sras. Il semble toutefois que deux éléments soient nécessaires à l'émergence d'un foyer : un ou plusieurs cas index fortement contaminateurs et un environnement (hôpital ou autre) permettant cette transmission. À ce jour, indépendamment de la situation en Chine, la plupart des contaminations ont pu être reliées à un mode d'exposition et il ne semble pas y avoir de transmission spontanée du Sras dans la population générale.

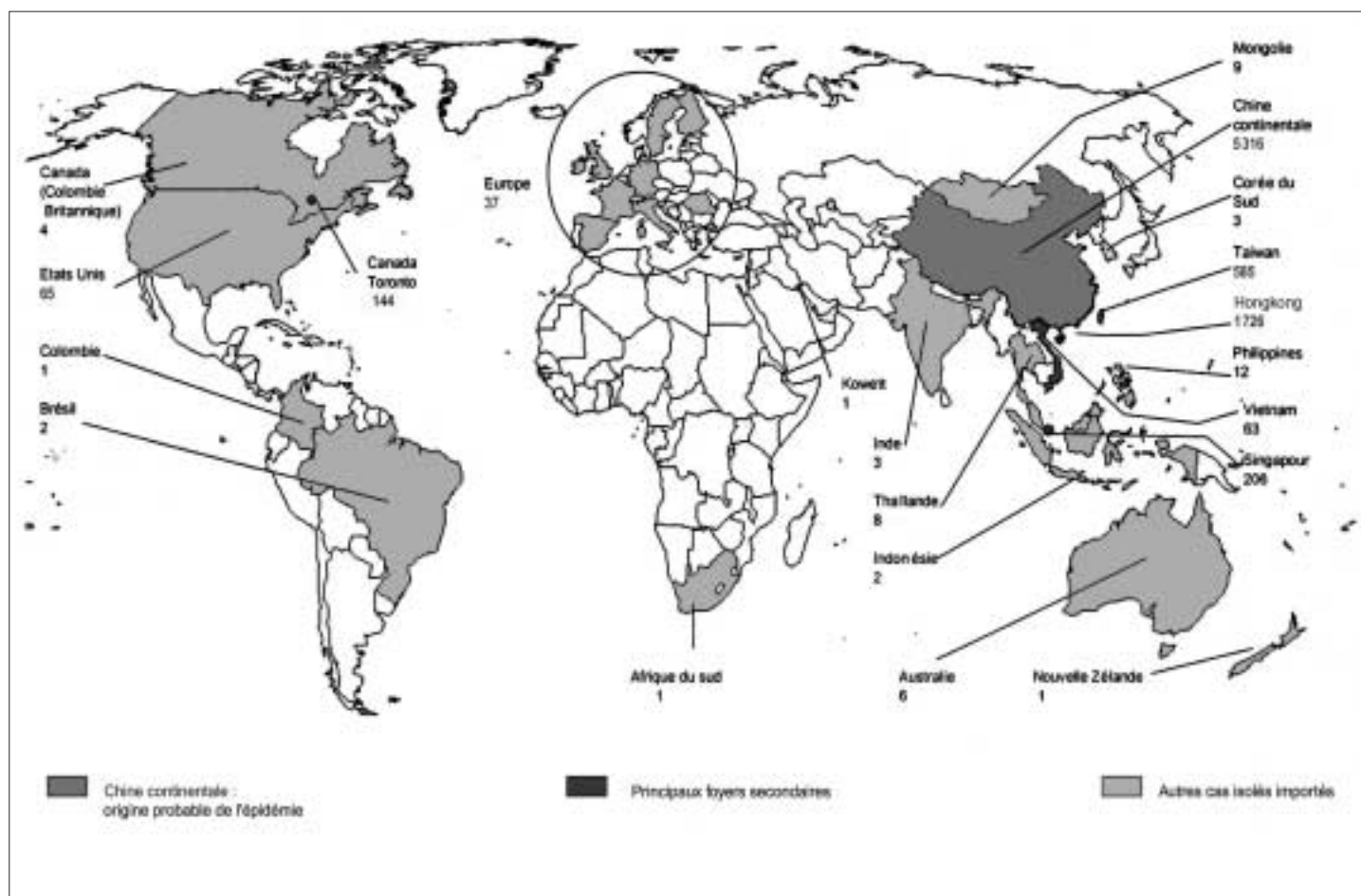
RÉPONSE INTERNATIONALE

La réponse internationale à l'épidémie de Sras a été retardée par le manque d'information sur l'émergence de l'épidémie en Chine. Cependant, dès l'apparition des premiers foyers à Hanoï et à Hongkong, le réseau d'alerte et de réponse aux épidémies de l'OMS s'est immédiatement mobilisé. Cette mobilisation a permis de faire circuler rapidement l'information à tous les États membres et d'envoyer des missions d'appui dans les zones affectées.

Le 15 mars, l'OMS a, pour la première fois de son histoire, lancé une alerte épidémique mondiale. Cette alerte s'est accompagnée de recommandations pour la circulation des personnes et des biens [7]. Le risque de contamination à bord de vols internationaux a notamment conduit à recommander aux pays affectés de contrôler de manière rigoureuse l'état de santé des personnes quittant leur territoire. De plus, la plupart des pays ont établi des procédures de contrôle médical des passagers en provenance des zones affectées. Les compagnies aériennes ont, quant à elles, la charge d'assurer la traçabilité des voyageurs arrivant de ces zones.

Figure 1

Répartition mondiale des cas probables de Sras notifiés à l'OMS au 26 mai 2003



C'est aussi sous l'égide de l'OMS que s'est organisé le réseau des 13 laboratoires internationaux engagés dans la recherche de l'étiologie de la nouvelle maladie et dans la mise au point de tests diagnostiques, ainsi que la coordination des études épidémiologiques.

PERSPECTIVES

La situation semble être contrôlée ou en voie de l'être dans les foyers de Hanoï, Hongkong, Singapour et Toronto. En revanche, trop d'incertitudes subsistent, en particulier sur la situation en Chine, pour qu'il soit possible à ce stade de proposer autre chose que des scénarios sur l'évolution de la pandémie. Les études épidémiologiques dont les résultats confirmeront les hypothèses sur les modes de transmission et de propagation de la maladie sont en cours, alors que des études pour la recherche du réservoir du virus restent à mener.

Première pandémie du XXI^{ème} siècle, le Sras émerge dans l'une des régions les plus peuplées de la planète et se propage en quelques semaines à cause de la densité et de la rapidité sans précédent du transport aérien. Les principaux foyers (Hongkong, Singapour, Taiwan) correspondent aux grandes places économiques et aux nœuds de communication de l'Asie. Dans un monde d'échange et d'interdépendance, une épidémie peut ainsi perturber la croissance économique, le tourisme, l'équilibre social et politique de toute une région. Toutes ces implications compliquent considérablement la mise en place de mesures de contrôle efficaces au niveau international.

L'émergence de risques sanitaires globaux comme le Sras appelle des réponses elles aussi globales. Le réseau d'alerte épidémiologique coordonné par l'OMS a montré au cours de cette crise qu'il était devenu un outil indispensable, et donc hau-

tement stratégique. La révision en cours du règlement sanitaire international devrait à terme donner un cadre juridique à l'échange d'information sanitaire entre les pays. Face à ces nouveaux enjeux, la France et l'Europe doivent renforcer leur présence au sein des réseaux internationaux de veille sanitaire et dans les instances multilatérales chargées de leur coordination.

RÉFÉRENCES

- [1] Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1319-25.
- [2] Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S et al. Identification of a novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *NEnglJMed* 2003; 348: 1967-76.
- [3] CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome---Worldwide, 2003. *MMWR* 2003; 52: 241-248 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>).
- [4] World Health Organisation. Update 49: SARS case fatality ratio, incubation period, 7 may 2003 (http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/).
- [5] Department of Health, Hongkong. Outbreak of SARS at Amoy Garden. Main findings of the investigation (<http://www.info.gov.hk/dh/ap.htm>).
- [6] World Health Organisation. Update 30: Significance of "Super-spreaders" (http://www.who.int/csr/sars/archive/2003_04_15/en/).
- [7] World Health Organisation issues emergency travel advisory, 15 march 2003 (http://www.who.int/csr/sars/archive/2003_03_15/en/).

Investigation du Sras en France

Isabelle Bonmarin, Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire,
au nom du **Groupe impliqué dans la prise en charge, la surveillance et l'investigation du Sras***

L'épidémie de syndrome respiratoire aiguë sévère (Sras), qui avait émergé fin 2002 dans la province du Guangdong, en République de Chine, a fait l'objet d'une alerte de l'Organisation mondiale de la santé le 12 mars 2003. Un système de prise en charge des personnes malades a aussitôt été mis en place en France et l'Institut de veille sanitaire (InVS) a été chargé le 16 mars de la surveillance et de l'investigation épidémiologique nationale des cas de Sras.

IDENTIFICATION DES CAS

Définition de cas

Un cas possible de Sras est défini comme un sujet qui revient de zones où une transmission locale récente est documentée ou qui a été en contact avec des cas probables lors des 10 derniers jours et qui présente une fièvre à plus de 38° et des signes d'atteinte respiratoire basse (toux, dyspnée ...).

Un cas probable est un cas possible qui présente des signes de pneumopathie à la radiographie pulmonaire ou au scanner.

Classification des cas

Toutes les personnes exposées au risque de Sras et symptomatiques sont avisées de contacter le centre 15. Le médecin régulateur du Samu décide alors de l'opportunité de poursuivre les investigations. Le cas échéant, il organise le transfert du patient de préférence vers un des neuf hôpitaux de référence et dans des conditions strictes d'isolement.

Le clinicien notifie le cas à l'Institut de veille sanitaire grâce à un numéro de téléphone disponible 24h/24h. Après examen clinique, radiologique et biologique, le sujet est soit exclu, soit rentre dans la définition de cas probable ou possible. Une seconde série de prélèvements sanguins et respiratoires permet d'affiner la classification en recherchant le coronavirus et les agents des autres pneumopathies atypiques. En cas de fortes suspicions, les prélèvements sont adressés à l'Unité de génétique moléculaire des virus respiratoires, Centre national de référence du virus influenzae (région Nord), à l'Institut Pasteur pour la recherche du coronavirus par PCR. Après une période d'observation de quelques jours et au vu de l'évolution clinique et des résultats du bilan étiologique, les cas sont finalement classés comme probables ou alors exclus.

Personnes contact

Chaque identification de cas probable ou possible donne lieu à une recherche des personnes en contact proche avec ce cas depuis le début de sa maladie. Après identification, ces personnes contact sont isolées à domicile et suivies quotidiennement pendant 10 jours. Si ni fièvre ni signes respiratoires n'apparaissent pendant ce laps de temps, l'isolement est levé et la personne reprend ses activités normales. Dans le cas contraire, elle devient un cas possible et est hospitalisée pour investigation.

DONNÉES ACTUELLES

Au 27 mai 2003, les cliniciens ont signalé 426 cas possibles. Parmi ceux-ci, 7 (2 %) ont été considérés comme cas probables et 418 ont été exclus ; 1 cas possible est toujours en cours d'investigation.

Dans la première semaine de mise en place du système, du 16 au 23 mars, l'InVS recevait en moyenne 15 signalements de cas possibles par jour (figure 1). Par la suite et jusqu'à mi-avril, ce nombre quotidien a été divisé par deux. La baisse du nombre de signalements s'est poursuivie avec, en moyenne, moins de trois appels par jour depuis début mai.

Deux foyers en France

Les 7 cas probables identifiés appartiennent à 2 foyers. Le premier foyer est relié à l'épidémie de Sras de l'Hôpital français de Hanoï, Vietnam. Un médecin a examiné le 16 et 17 mars à Hanoï, sans précaution particulière, un de ses collègues qui a

développé un Sras. Ce médecin a quitté le Vietnam le 22 mars et a été hospitalisé dès son retour en France le 23 mars dans un tableau de détresse respiratoire. Il constitue le cas Index français.

Dès son hospitalisation, une recherche active de ses contacts a été entreprise. L'interrogatoire des personnes qui l'ont côtoyé à Hanoï ou dans l'avion montrait que ce patient était probablement malade avant de quitter le Vietnam. Par conséquent, ont été considérées comme contacts proches les personnes qui l'avaient accompagné à l'aéroport, le personnel de bord qui l'avait servi, les passagers assis à ses côtés et dans les deux rangs devant et derrière lui, le personnel de l'infirmerie de l'aéroport Roissy-Charles-de-Gaulle qui l'avait reçu et enfin, deux chauffeurs de taxi qui l'ont conduit de Paris à son domicile puis à l'hôpital. La recherche a permis d'identifier 50 personnes qui ont été isolées et suivies pendant 10 jours. Parmi elles, 2 personnes ont présenté des signes compatibles avec la maladie : une hôtesse et un des dix passagers suivis. Tous deux ont été hospitalisés. Un second passager assis quatre rangs derrière le cas index et sur l'aile opposée de l'avion a également développé un Sras sans que l'on puisse mettre en évidence de contact étroit avec lui ou d'autres expositions à la maladie.

Le dernier cas concerne un membre du personnel de l'hôtel d'Hanoï où séjournait l'équipe. Cette personne entretenait de bonnes relations avec le cas index et l'avait rencontré pour la dernière fois le jour de son départ d'Hanoï le 22 mars. Il est rentré en France le 30 mars et a développé les signes de Sras le 1er avril.

Au total, entre le 26 mars et le 1er avril 2003, soit après une période d'incubation de 3 à 10 jours, 4 personnes ont été classées cas probables, portant à 5 le nombre de cas de ce premier foyer. Sur ces 5 cas, 4 étaient de sexe masculin. L'âge s'échelonnait entre 26 et 56 ans. Tous présentaient une fièvre de plus de 38°, 4 une toux sèche et 2 une dyspnée. La radiographie pulmonaire montrait une pneumonie interstitielle chez 4 patients et alvéolaire pour le 5ème. Un coronavirus était détecté par PCR chez 3 sujets. A ce jour, seul le cas index est encore hospitalisé.

Le second foyer concerne une équipe professionnelle de retour de Chine. Après six semaines à Nankin, dans la province du Jiangsu, au nord-ouest de Shanghai, un homme a été hospitalisé le 3 mai 2003, quelques heures après son retour de Chine. Il présentait des signes cliniques depuis le 30 avril. Le 5 mai, un de ses collègues était à son tour hospitalisé alors qu'il présentait des frissons depuis le 3 mai. Tous deux ont été classés comme cas probable devant l'association de signes cliniques compatibles avec le Sras, d'images interstitielles au scanner et l'élimination d'autres étiologies de pneumopathies infectieuses. La recherche de coronavirus est restée négative. Une recherche de contact a été organisée et le groupe de 19 personnes avec lequel ils avaient voyagé a été placé en isolement ainsi que les personnes avec lesquelles ils avaient été en contact dans les heures précédant l'hospitalisation. Les 2 patients ont quitté l'hôpital et aucun de leurs contacts n'a développé de signes évoquant la maladie.

CONCLUSION

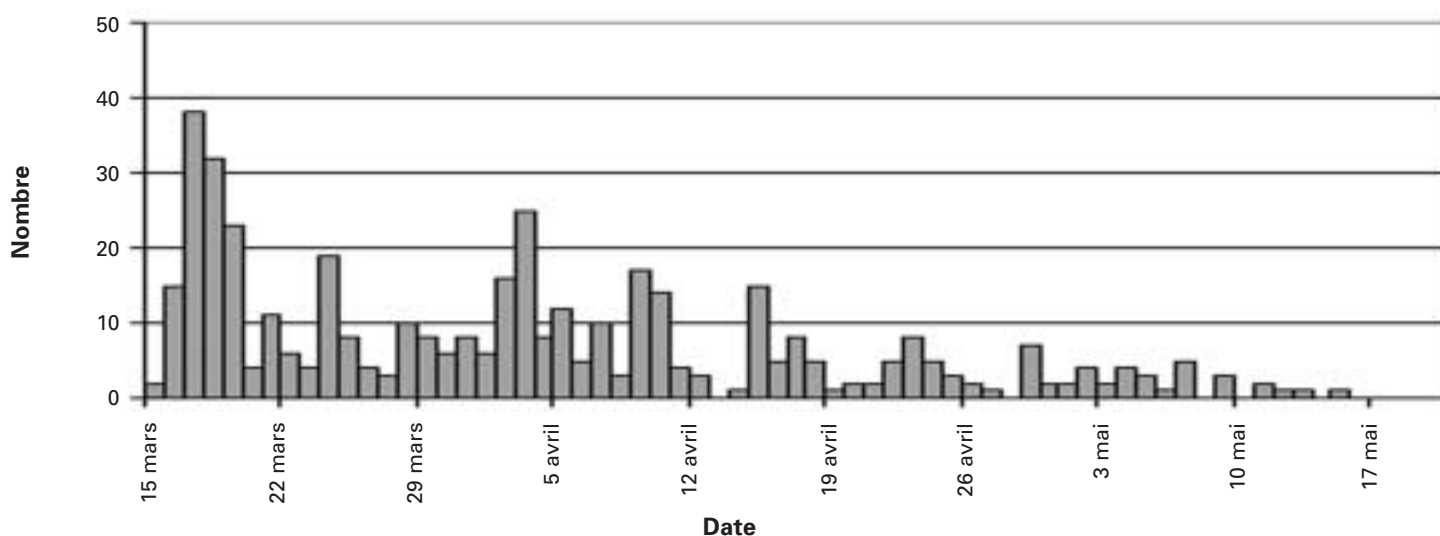
Le système de surveillance mis en place a permis de détecter rapidement les cas index de Sras et les cas co-primaires ou secondaires engendrés.

Aucune transmission locale n'a eu lieu en France. La détection et l'isolement rapide des cas et de leurs contacts ont permis de l'éviter.

Le système de prise en charge des cas de Sras en France s'est inspiré du plan Biotox. La réflexion qui avait précédé l'élaboration de ce plan a permis de gagner un temps considérable et de mettre très rapidement en place le système de prise en charge.

Figure 1

Sras, nombre d'appels téléphoniques reçus à l'Institut de veille sanitaire, mars-mai 2003



Les cas secondaires diagnostiqués en France semblent montrer qu'un contact court suffit à transmettre la maladie. La contamination à distance du passager de l'avion non directement en contact avec le cas index et l'apparente non-contamination de 9 des 10 passagers assis très près du cas s'expliquent mal. L'arrivée d'un test sérologique pourra nous éclairer en précisant la part des formes asymptomatiques du Sras et la diffusion du virus autour d'un cas.

Le coronavirus a été détecté uniquement chez 3 des 7 patients. Deux d'entre eux avaient une exposition documentée à 1 cas probable symptomatique et la négativité des tests peut être liée à un manque de sensibilité des techniques utilisées, à des prélèvements réalisés avant que l'excrétion du virus soit à son maximum, à des prélèvements de mauvaise qualité ou à l'absence de Sras. Les 2 derniers cas probables ont une exposition moins bien documentée. Ils revenaient d'une région de Chine que l'OMS ne considère pas comme zone à risque et aucune exposition à des cas n'a été retrouvée. Il est cependant impossible, à ce stade, d'exclure le diagnostic de Sras. Les tests sérologiques pourront être d'une grande aide pour ces 2 cas.

Deux des 7 patients ont pris l'avion alors qu'ils étaient déjà malades. Dans le premier cas, les mesures de contrôle à l'embarquement n'étaient pas encore en place. Dans le second cas, elles n'ont pas permis d'identifier le malade et confirment l'importance d'un système de détection sur le territoire de destination qui permet d'identifier rapidement les cas non détectés en amont.

La baisse du nombre de signalements montre que tous les interlocuteurs se sont familiarisés à la gestion de ce nouveau problème. Il se pose, en revanche, la question de la pérennisation d'un tel système. En effet, d'importantes ressources humaines ont été mobilisées en urgence et devront être maintenues tant que persistent des foyers de transmission active, notamment en République de Chine.

* Groupe Sras

Le groupe impliqué dans la prise en charge, la surveillance et l'investigation du Sras est composé de l'Institut de veille sanitaire, des hôpitaux référents de Tourcoing, Bordeaux, Strasbourg, Toulouse, Lyon, Marseille, Paris (Bichat, Pitié, Necker), Rouen, Nancy et Rennes, des services de maladies infectieuses des CHRU de Amiens, Angers, Besançon, Montpellier, Nantes, Nice, Nîmes, Caen, Orléans, Clermont-Ferrand, Poitiers, Dijon, Reims, Grenoble, St Etienne, Limoges, Tours, Toulon, Brest et des CHU de l'Île-de-France, de l'hôpital des Armées de Brest, des Centres nationaux de référence du virus influenzae, de la Direction générale de la santé, du GROG, du Service de médecine du travail d'Air-France, d'Aéroports de Paris, des Cellules interrégionales d'épidémiologie Ouest et Nord et des Directions départementales de l'action sanitaire et sociale du Finistère, du Doubs et d'Ille-et-Vilaine.

Sras

Définition de cas en France au 26 mai 2003

Des définitions de cas de Sras ont été élaborées sur la base des recommandations de l'OMS pour standardiser la recherche de cas, la prise en charge diagnostique et clinique, les mesures de prévention et le suivi de la situation épidémiologique.

CAS POSSIBLE

Toute personne présentant l'ensemble des signes suivants :

- une poussée fébrile ($>38^{\circ}\text{C}$) ;
- un ou plusieurs signes d'atteinte respiratoire basse (toux, dyspnée, gêne respiratoire, anomalies auscultatoires, anomalies radiologiques si la radiographie pulmonaire a déjà été faite ou désaturation par saturimètre digital si fait) ;
- un ou plusieurs des éléments suivants dans les 10 jours précédant le début des signes :

- retour de zones considérées par l'OMS comme zones où il existe une transmission locale active ; à la date du 26 mai 2003, Singapour, Toronto et plusieurs provinces de Chine : Beijing, Guangdong, Hebei, Hongkong, Hubei, Mongolie intérieure, Jilin, Jiangsu, Shanxi, Shaanxi, Tianjin et Taiwan ; Les Philippines et Hanoï ne font plus partie des zones à risque ;
- notion de contact avec un cas probable : personne ayant soigné ou ayant vécu avec, ou ayant eu un contact face à face, ou ayant été en contact avec des sécrétions respiratoires d'un cas probable.

CAS PROBABLE

Tout cas possible présentant des signes de pneumopathie à la radiographie ou au scanner pulmonaire.

CAS EXCLU

Tout cas possible pour lequel un autre diagnostic explique complètement la symptomatologie ou pour lesquels les 4 critères suivants sont remplis : bon état clinique, absence d'atteinte à la radiographie ou au scanner pulmonaire lors du suivi, absence de lymphopénie et absence de contact avec un cas probable

Si au moins un de ces critères n'est pas rempli, le cas ne peut-être exclu à ce stade et une nouvelle évaluation devra être effectuée trois jours plus tard.

S'il ne répond pas aux critères d'un cas probable, il reste pendant la durée de ce suivi considéré comme cas possible / en cours d'évaluation.

Sras : aspects cliniques

Nathalie Viget, Laurence Legout, Yves Mouton

Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier, Tourcoing et le Groupe français d'études du Sras

INTRODUCTION

D'aspect clinique polymorphe, le syndrome respiratoire aigu clinique (Sras) est aujourd'hui un ensemble susceptible d'évoluer ultérieurement en plusieurs entités selon le degré de sévérité et les formes cliniques qui seront identifiées. La situation actuelle du Sras est analogue à celle du sida il y a 20 ans. L'évolution des connaissances sur le sida a permis l'identification de nombreuses maladies et formes de sévérité variées. Même dans des maladies à virus fixe, comme la rougeole, la connaissance médicale conduit à la description de nombreux tableaux très différents. Il pourrait donc être dangereux de vouloir ne retenir du Sras qu'un type de description « imposé ». La richesse du travail du clinicien est bien de savoir rattacher le sous-ensemble de signes plus ou moins nombreux que présente un patient à un ensemble plus vaste, pour établir le diagnostic d'une forme atypique d'une maladie.

Les deux grandes séries publiées à ce jour Donnelly et al [1] et Booth et al [2] attestent de la diversité des signes cliniques. Ainsi, dans leur article daté du 7 mai 2003, Donnelly et al rapportent à partir de 1 425 patients de Hongkong les signes de Sras et leurs différentes associations :

- hyperthermie + au moins 1 autre signe 87,6 % des patients
- hyperthermie + au moins 2 autres signes 80,3 % des patients
- hyperthermie + au moins 3 autres signes 70,7 % des patients

TABLEAU CLINIQUE

Le tableau clinique débute souvent assez brutalement, après une incubation de 2 à 10 jours (le plus souvent 6 jours), par de la fièvre, quelquefois très élevée, et des signes généraux auxquels s'associent plus ou moins rapidement des signes respiratoires. La fièvre peut n'être présente que les 2 ou 3 premiers jours et régresser spontanément pour 4 à 6 jours, avant d'être à nouveau présente pendant quelques jours.

A la période d'état, la symptomatologie est faite de fièvre (94 %), de syndrome grippal (72,3 %), de frissons (65,4 %), de malaise (64,3 %), d'anorexie (54,6 %) et de myalgies (50,8 %). L'association à l'hyperthermie de 3 ou de 2 de ces 5 signes est retrouvée respectivement chez 42,9 % et 61,7 % des patients.

Les autres symptômes pouvaient être regroupés en :

- manifestations respiratoires : toux (50,4 %), dyspnée (30,6 %), expectoration (27,8 %), coryza (24,6 %), douleurs pharyngées (23,1 %) ;
- manifestations digestives : diarrhée (27 %), nausées (22,2 %), vomissements (14 %), douleurs abdominales (12,6 %) ;
- autres manifestations : céphalées (50,1 %), contractures musculaires et courbatures (43,7 %), vertiges (30,7 %), sueurs nocturnes (27,8 %).

L'examen clinique révèle parfois une symptomatologie auscultatoire pulmonaire focalisée, d'autres fois diffuse, bi-latérale. L'examen physique est souvent pauvre, voire normal.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La biologie non spécifique peut révéler l'existence d'une lymphopénie, d'une thrombopénie, d'une élévation des ASAT, des LDH, de la CPK.

Les données fournies par l'imagerie sont essentielles pour la classification et la différenciation entre cas possible et cas probable, l'absence d'anomalie à la radio de thorax imposant le recours au scanner : les anomalies peuvent être focalisées, segmentaires voire lobaires, unilatérales mais elles sont très souvent diffuses, bi-latérales à prédominance interstitielles avec de classiques aspects en verre dépoli. L'atteinte des sommets est plus rare. Les localisations pariétales ne sont pas exceptionnelles, la bilatéralisation secondaire, fréquente.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de Sras ne peut être posé qu'après avoir éliminé les autres étiologies de pneumonie par les méthodes usuelles de recherche directe des agents habituellement responsables de pneumonie, voire rétrospectivement par les sérodiagnostics. Sur la base des connaissances actuelles, les arguments biologiques fortement évocateurs reposent sur la mise en évidence du coronavirus Sras à partir de prélèvements nasaux, pharyngés, d'expectoration, d'aspiration endo-trachéale, de sang, de selles, d'urine, par la RT-PCR ou la culture virale. Ils peuvent également venir rétrospectivement de la sérologie, les anticorps pouvant apparaître tardivement, jusqu'à 35 jours après le début de la symptomatologie.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement est symptomatique :

- l'impossibilité d'exclure initialement une origine bactérienne au tableau respiratoire fébrile ou à la pneumonie diagnostiquée et l'impossibilité d'exclure secondairement une association bactérienne au coronavirus justifient l'administration d'une antibiothérapie initiale orientée vers le traitement d'une pneumonie bactérienne : fluoroquinolone, macrolide, bêta-lactamine, selon les recommandations en cours ;

- en fonction de la désaturation, une oxygénothérapie sera proposée. Tous les dispositifs créant aérosols doivent être formellement prohibés chez les patients souffrant de Sras, en raison du risque majeur de dissémination et de foyer secondaire ;

- la corticothérapie peut être envisagée en fonction du risque de SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë) ;

- le recours à la ribavirine n'est plus retenu actuellement par des équipes qui l'ont largement utilisée. Les équipes de Hongkong en recommandent encore l'usage. Il manque clairement d'étude contrôlée pour le recommander actuellement, et la fréquence des effets indésirables, leur gravité potentielle, justifient l'attitude réservée des Nord Américains quant à leur emploi.

Les mesures d'isolement font partie intégrante du traitement, la protection des soignants (masque, N95 ou plus, lunettes, gants, surblouses) et des autres personnes de l'entourage du patient étant prioritaires puisqu'il s'agit d'une maladie transmissible par contact direct.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution est marquée par la possibilité d'une aggravation quelquefois brutale au cours de la 2ème semaine, et l'atteinte respiratoire justifie le recours aux soins intensifs chez près de 20 % des patients. Le recours à la ventilation assistée est nécessaire chez plus de la moitié d'entre eux. L'évolution vers le décès est très variable selon les études et l'origine des données. Elle va de 5,5 % en Chine continentale à 14,6 % à Hongkong Special Administrative Region (SAR). Elle est surtout fonction de l'existence de co-morbidité (diabète, antécédents de pathologie respiratoire ou cardio-vasculaire chroniques). L'âge semble un facteur critique avec, dans certaines séries, une mortalité voisine de 50 % pour les patients âgés de plus de 60 ans, alors qu'il ne semble pas être rapporté de décès chez les enfants de moins de 8 ans. Les données sont cependant encore trop fragmentaires pour que ces évaluations puissent être considérées comme définitives, d'autant que la variation des conditions de soins selon la gravité de l'épidémie peut également être un facteur de surmortalité.

RÉFÉRENCES

- [1] Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM et al. Epidemiological determinants of spread causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hongkong. *Lancet*, 2003, 361 : 1761-6.
- [2] Booth CM, Matukas LM, Thomlinson GA et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003 ; 289.

Bases épidémiologiques de la maîtrise de la transmission du Sras

Daniel Lévy-Bruhl, Isabelle Bonmarin, Jean-Claude Desenclos

Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

La menace que fait peser la diffusion internationale du Sras à partir du foyer initial chinois a conduit la France, à l'instar des autres pays, à mettre en place très rapidement des mesures de contrôle, destinées à prévenir ou limiter la circulation du virus sur le territoire national. Comme pour toute maladie infectieuse, la nature de ces mesures est étroitement liée à ses caractéristiques épidémiologiques. Avant même que l'agent pathogène, un nouveau coronavirus, ne soit identifié, des mesures de contrôle ont été décidées, sur la base des premières descriptions disponibles et adaptées au fur et à mesure de l'évolution des connaissances cliniques, épidémiologiques et biologiques. Cet article décrit les données disponibles initialement et l'état des connaissances à la mi-mai 2003 ainsi que leurs conséquences en matière de mesure de contrôle de la transmission.

POSITION DU PROBLEME

Les principaux paramètres épidémiologiques dont la connaissance était nécessaire à la définition des actions à mettre en œuvre autour de chaque cas étaient la durée d'incubation, le début de la contagiosité et les modes de transmission.

La connaissance de la durée d'incubation était indispensable à la définition d'un cas pour, devant des signes évocateurs, orienter le diagnostic sur la base d'une exposition retrouvée à l'agent pathogène dans un délai compatible avec la durée d'incubation. Cette information permettait également de définir la période de suivi des contacts d'un cas avant de pouvoir écarter tout risque de maladie.

Il était également indispensable de connaître la chronologie entre le début des signes et le début de la phase infectieuse (définie comme la phase durant laquelle le malade est capable de transmettre la maladie). Une infectiosité débutant avant la phase symptomatique aurait été très défavorable à deux égards: l'absence de limitation des contacts sociaux par les sujets infectés eux-mêmes, avant qu'ils ne soient malades et l'impossibilité pour les services de santé d'identifier et d'isoler précocement les sujets susceptibles de transmettre la maladie. La spécificité des signes cliniques est également un paramètre important du contrôle épidémiologique, dans la mesure où elle détermine la facilité à identifier les sujets malades et donc infectieux.

Enfin la connaissance des modes de transmission constituait l'information la plus importante. Elle détermine les mesures à mettre en œuvre pour prévenir la survenue de contacts susceptibles de transmettre efficacement l'agent pathogène.

PRINCIPAUX PARAMÈTRES ÉPIDÉMIOLOGIQUES D'INTÉRÊT

La durée d'incubation de la maladie a été estimée, à partir des premiers foyers, entre 2 et 10 jours. Des données plus longues avaient été évoquées, mais les calculs incluaient des malades pour lesquels il n'était pas possible d'identifier une exposition unique [1]. A ce jour, les données en provenance de Singapour, du Canada et d'Europe pour des patients avec une exposition unique documentée confirment l'estimation initiale. Les Canadiens rapportent, sur 144 cas, une durée moyenne d'incubation de 6 jours avec un maximum à 10 jours [2]. Une modélisation réalisée à Hongkong à partir de 57 cas aboutit à une incubation moyenne de 6,4 jours assortie d'une variance de 16,7 jours. Sous l'hypothèse d'une distribution suivant une loi gamma, ces estimations conduisent à la conclusion que 5 % des patients auraient une durée d'incubation d'au moins 14 jours. Cependant les auteurs ne donnent pas la borne supérieure de la distribution des durées d'incubation observées sur ces 57 cas et concluent que leur résultat peut refléter un effectif réduit entraînant une variance élevée, des biais de notification ou des modes de transmission inhabituels [3]. Pour les 4 cas probables recensés en France exposés à un même cas index, les durées d'incubation étaient respectivement de 3, 4, 6 et 10 jours.

Il a été très rapidement suggéré que seuls les malades en phase symptomatique étaient susceptibles de transmettre l'infection, sur la base du constat qu'il était pratiquement toujours possible d'identifier, pour chaque nouveau cas, une exposition à un malade atteint de Sras dans les 10 jours précédant le début des signes. L'hypothèse initiale de l'absence de transmission durant la période d'incubation n'a pas été remise en cause, même s'il existe une faible proportion de cas pour lesquels il n'est pas retrouvé de contact avec un cas symptomatique.

Le constat, fait très tôt dans l'épidémie, de la nécessité, pour être contaminé, d'un contact rapproché avec un malade avait conduit à considérer la transmission directe à partir des sécrétions oro-pharyngées comme la seule voie de transmission. Ce constat était basé sur l'observation que les personnes infectées étaient principalement des sujets vivant avec un cas ou du personnel de soins ayant pris en charge un malade. Une étude effectuée à Hongkong conforte cette hypothèse. Les 13 personnels de soins infectés au contact de malades ont tous rapporté une déficience dans la mise en œuvre des précautions respiratoires alors qu'aucune infection n'est survenue parmi les 69 personnes ayant mis en œuvre l'ensemble de ces mesures de précaution [4]. Cependant, l'épisode de la contamination à Hongkong de 125 habitants d'un même immeuble (Bâtiment E) d'Amoy Garden a conduit à suspecter une transmission à partir d'un aérosol contenant du virus, créé à partir des selles d'un cas de SRAS diarrhéique et diffusé à travers un réseau d'évacuation des eaux usées défectueux. Cette hypothèse, basée sur une enquête environnementale, a depuis été renforcée par la mise en évidence d'une excrétion prolongée du coronavirus dans les selles de malades [5].

La transmission aérienne à distance semble quant à elle marginale, mais ne peut être totalement écartée. Les résultats de l'investigation, actuellement encore en cours, concernant l'épisode de cas groupés survenus à l'hôtel Metropole à Hongkong sont, à cet égard, très attendus. La signification de la persistance du virus sur des surfaces inertes pendant des durées pouvant dépasser 36 heures est compatible avec une possible transmission indirecte. Cependant, le fait que la très grande majorité des contaminations peut s'expliquer par un contact direct avec un malade est en faveur d'un rôle mineur d'une telle transmission indirecte.

La corrélation positive entre sévérité de la maladie et intensité de l'excrétion virale par le contaminateur, de même qu'entre dose virale inhalée et gravité de la maladie chez le sujet contaminé est l'objet de nombreuses discussions. Une étude récente est en faveur d'une sévérité accrue de la maladie pour des sujets contaminés dans leur famille, ce qui pourrait témoigner d'une charge virale ou d'une durée d'exposition plus importante que lors de contacts sociaux [6]. De même, le double constat fait chez l'enfant d'une moindre sévérité de l'infection et d'une moindre transmissibilité (suspectée sur la base de l'absence de transmission à partir d'enfants malades ayant continué à fréquenter l'école) est également en faveur d'une transmissibilité augmentant avec la sévérité de la maladie [7].

Les données sur la durée d'infectiosité des malades restent à ce jour très parcellaires. Une étude s'appuyant sur des PCR régulières a montré un pic d'excrétion virale dans les sécrétions respiratoires au 10ème jour après le début des signes, diminuant rapidement les jours suivants [8]. La recommandation de sortie de l'hôpital après 48 heures d'apyrexie, suivie d'une semaine de quarantaine à domicile, renouvelable après évaluation à 7 jours, a été faite par l'OMS sur des bases empiriques par analogie avec d'autres infections virales. Elle semble à ce jour avoir donné satisfaction et aucun cas de transmission à partir d'un malade ayant suivi cette procédure n'a été signalé à l'OMS.

CONSÉQUENCE SUR LES MESURES DE CONTRÔLE

De nombreuses inconnues persistent, en particulier la nature des contacts directs permettant une transmission, la contribution des modes de transmission indirects à l'épidémiologie de la maladie, la fréquence des infections pauci-symptomatiques et asymptomatiques et leur éventuelle contagiosité. Les rapides avancées biologiques, en particulier la disponibilité prochaine de tests sérologiques permettront des progrès considérables dans la compréhension des modalités de transmission. Cependant il est remarquable que sur la base de quelques hypothèses simples formulées dès le début de l'épidémie (transmission nécessitant un contact proche avec un malade en phase symptomatique, durée d'incubation ne dépassant pas 10 jours), il a été possible de définir des mesures de contrôle qui se sont avérées très efficaces. Il s'agit essentiellement de l'isolement immédiat de tout cas suspect, du respect par les personnels soignants des précautions standard, renforcées de précautions "air" et "contact", ainsi que de la mise en quarantaine pendant 10 jours de toute personne ayant eu un contact proche avec un cas de Sras probable symptomatique. Ces mesures ont permis l'absence de transmission de la maladie en France à partir des 7 cas probables, l'interruption de la transmission au Vietnam et la maîtrise de l'épidémie au Canada et à Singapour. Elles n'ont pas été remises en cause par les connaissances nouvelles acquises au cours des investigations qui ont suivi, même si les modes de transmission sont peut-être plus divers qu'initialement envisagé. Les mesures concernant les vols aériens à partir des zones affectées ont réduit le risque d'introduction dans les pays indemnes. Le succès de ces mesures de contrôle simples, bien que basées sur des données épidémiologiques incomplètes, tient à plusieurs éléments de nature différente : l'absence de transmission à partir des cas non symptomatiques a certainement constitué un atout important, mais il convient de souligner l'extraordinaire mobilisation de la communauté internationale, coordonnée par l'OMS, la rapidité et la transparence de la circulation de l'information et la remarquable collabora-

tion entre cliniciens, biologistes, épidémiologiste et décideurs, facteurs qui ont permis une mise en œuvre rigoureuse des mesures de contrôle.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier les services de la Direction générale de la Santé qui ont élaboré les mesures de contrôle sur le territoire national, ainsi que tous les cliniciens, biologistes, personnels des Ddass et des Cellules interrégionales d'épidémiologie qui ont contribué à leur mise en œuvre.

RÉFÉRENCES

- [1] Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hongkong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1986-94.
- [2] Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003; 289. Available at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/289-21.JOC.30885.v1>.
- [3] Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hongkong. *Lancet* 2003; 361: 1761-6.
- [4] Seto WH, Tsang D, Yung R, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361: 1519-20.
- [5] Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967-76.
- [6] Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1319-25.
- [7] Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003; 361: 1701-3.
- [8] Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated Sars pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767-72.

Pour en savoir plus

→ Données scientifiques régulièrement actualisées

www.who.int : situation internationale

www.invs.sante.fr : situation française

→ Réglementation et conduite à tenir en France

www.sante.gouv.fr

→ Pour prendre connaissance de l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 24 avril 2003 relatif aux mesures de prévention et d'hygiène en cas de suspicion de Syndrome respiratoire aigu sévère (Sras) au cours des vols aériens, consulter

www.sante.gouv.fr/hm/dossiers/pneumopathies/index.htm

chapitre « informations destinées aux professionnels de santé »