



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Les enseignements du SRAS

Arnaud Fontanet

Unité d'épidémiologie des maladies émergentes, Institut Pasteur, Paris (75) ;
Coordinateur du projet européen-chinois Episars (SP22-CT-2004-511063)
et du Programme de recherche en réseaux (PRR) franco-chinois
("Épidémie du SRAS - de l'émergence au contrôle")

Correspondance :

Arnaud Fontanet, Unité d'épidémiologie des maladies émergentes,
Bâtiment Laveran, 3^e étage, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux,
75015 Paris.
Tél. : 01 40 61 37 63
Fax : 01 45 68 88 76
fontanet@pasteur.fr

■ Key points

Lessons from SARS

Given that viruses may not have adapted to human-to-human transmission during their initial emergence in humans, they may thus be easier to control; accordingly, early detection by surveillance of unusual outbreaks is essential.

Our healthcare systems are very vulnerable to viruses with a particular tropism for hospital personnel.

International collaboration by teams of epidemiologists as well as virologists was the key to success against SARS (severe acute respiratory syndrome).

We were lucky in the fight against SARS, the virus was in fact moderately transmissible and then only after the onset of symptoms. It was thus possible to isolate cases before they became contagious.

SARS provided a good "dress rehearsal" and educated the public authorities about the issues of infectious pandemics. The specific types of new epidemics cannot be predicted but they are inevitable.

■ Points essentiels

Les virus peuvent ne pas être adaptés à la transmission inter-humaine, et donc être plus faciles à maîtriser, lors de leur première émergence chez l'homme ; d'où l'importance d'une détection précoce par la surveillance des foyers épidémiques inhabituels.

Nos systèmes de santé sont très vulnérables face à des virus ayant un tropisme particulier pour le personnel hospitalier.

La collaboration internationale, tant pour les équipes d'épidémiologistes que de virologues, a été la clef du succès de la lutte contre le SRAS (Syndrome respiratoire aigu sévère).

Nous avons eu beaucoup de chance avec le SRAS : le virus était finalement peu transmissible, et seulement après le début des symptômes, permettant d'identifier et d'isoler les cas avant la période contagieuse.

L'épidémie de SRAS a servi de "répétition générale", permettant la prise de conscience par les pouvoirs publics des enjeux posés par les pandémies d'origine infectieuse. De nouvelles épidémies, quelles qu'elles soient, sont inéluctables.

En novembre 2002, un coronavirus animal encore inconnu est apparu sur les marchés du sud-est de la Chine avant de mettre en péril les systèmes de santé publique du monde entier. Huit mois plus tard, plus de 8 000 personnes avaient été infectées dans 25 pays sur cinq continents, et 774 étaient mortes d'une nouvelle maladie appelée "Syndrome respiratoire aigu sévère" (SRAS) [1]. Bien que le nombre de décès soit faible comparé à celui d'autres maladies comme le sida ou le paludisme, l'impact du SRAS a été considérable. L'analyse de cette épidémie et de la réponse qui lui a été apportée devrait permettre de mieux nous préparer à de nouvelles menaces, telle la grippe aviaire.

Notion d'émergence et de franchissement de la barrière interespèces

Tout d'abord, le SRAS nous a permis d'étudier les circonstances entourant l'émergence d'un nouvel agent infectieux. Un des scénarios possibles est le suivant. Un coronavirus animal, dont le réservoir pourrait être une petite chauve-souris insectivore du genre *Rhinolophus* [2], a infecté l'homme en utilisant la civette palmiste masquée (*Paguma larvata*) comme hôte intermédiaire [3]. Cette émergence serait la conséquence de l'introduction dans l'environnement de l'homme d'une espèce animale sauvage, la civette palmiste masquée. Cette dernière est un mets prisé servi dans les restaurants dits exotiques du Sud-Est de la Chine. Son commerce aurait considérablement augmenté dans un passé récent avec l'accroissement du pouvoir d'achat des consommateurs locaux. La malchance a voulu que les civettes soient infectées par un coronavirus particulier, et que 2 mutations seulement soient nécessaires pour l'adaptation du virus au récepteur ACE-2 de l'épithélium respiratoire humain [4, 5]. Le passage à l'homme a vraisemblablement eu lieu sur les marchés ou dans les restaurants locaux : 9 des 23 premiers patients identifiés y avaient en effet travaillé [6].

Un tel scénario peut se reproduire à tout moment, impliquant un autre virus animal et un concours de circonstances aussi complexe que celui qui a amené le coronavirus du SRAS dans les cuisines de la région de Canton. Il est donc peu probable que l'on puisse anticiper ces émergences, et la stratégie actuelle repose sur la surveillance et la détection précoce de foyers épidémiques inhabituels [7]. Il est important d'agir tôt et fort sur un foyer épidémique émergent, car il est vraisemblable qu'un agent infectieux n'est pas adapté à l'homme lors du premier franchissement de la barrière interespèces, et donc plus facile à maîtriser à ce stade. Le SRAS nous en a fourni une illustration intéressante, lors de sa ré-émergence un an plus tard, une fois encore à partir des civettes d'un restaurant de Canton [8]. Les 4 personnes infectées ont eu des formes cliniques bénignes, et n'ont pas été à l'origine de cas secondaires,

malgré 257 contacts non protégés en période contagieuse [9], suggérant une capacité réduite pour la transmission interhumaine de souches directement acquises au contact des civettes. L'épidémie débutante a ainsi été facilement maîtrisée. À l'inverse, 1 des 3 épisodes de contamination de laboratoire de 2004 impliquant des souches adaptées à l'homme, car prélevées sur des patients de la période tardive de l'épidémie de 2003, a été à l'origine de plusieurs chaînes de transmission secondaire, accompagnées de cas graves dont un décès [10]. Un même scénario est plausible dans le contexte de la grippe aviaire, où les virus directement contractés au contact des volailles n'ont heureusement pas encore (ou exceptionnellement) été à l'origine de transmission interhumaine [11]. Si une épidémie de grippe aviaire devait survenir, il est vraisemblable que le virus aurait une transmission limitée en phase précoce, justifiant tous les efforts déployés actuellement pour isoler les patients, afin de prévenir l'adaptation du virus à l'homme, et de contenir un foyer épidémique débutant.

Maîtrise des épidémies et société

Le SRAS nous a également rappelé que les méthodes d'investigation traditionnelles des épidémies pouvaient être efficaces. Modes de transmission, durée d'incubation et période de contagiosité ont été rapidement connus [12], avant même que l'agent infectieux ne soit identifié, ce qui a permis d'instaurer des mesures de prévention efficaces associant protection contre les germes respiratoires, isolement des cas, quarantaine des contacts, et restriction des déplacements. Les modèles mathématiques, réalisés *a posteriori*, suggèrent que parmi toutes ces mesures, les restrictions des déplacements sont celles qui ont potentiellement le plus d'impact [13]. Deux facteurs ont grandement contribué au succès des méthodes de contrôle mises en place : d'une part un taux de reproduction de base R_0 (c'est-à-dire le nombre moyen de cas secondaires par cas index dans une population susceptible) modéré, estimé autour de 3 [14] (il est de l'ordre de 10 à 14 lors d'une épidémie de grippe classique), et surtout une période de contagiosité tardive, débutant 3 jours après le début des symptômes, et maximale 1 semaine après [15]. De fait, les patients contagieux étaient facilement identifiables, car symptomatiques, et donc faciles à isoler. À l'inverse, la grippe "classique" est contagieuse dès les prodromes, rendant l'efficacité des mesures d'isolement illusoire, car survenant après la contamination de l'entourage [16].

Le succès obtenu lors de la maîtrise du SRAS ne doit pas pour autant cacher les faiblesses sociétales que l'épidémie a révélées. Tout d'abord, nous avons réalisé à quel point notre système de santé était vulnérable dès lors qu'une infection pouvait toucher le personnel hospitalier. Ce dernier a payé un lourd tribut à l'épidémie, représentant près de la moitié des patients en nombre d'endroits [17]. Les capacités d'accueil des hôpitaux ont été débordées, notamment en raison des

mesures draconiennes d'isolement et de décontamination qui devaient être mises en place en parallèle. De fait, les hôpitaux ont souvent dû être fermés, entraînant une paralysie du système de santé des villes les plus touchées. En conséquence, les pouvoirs publics ont depuis renforcé les plans de préparation des hôpitaux en prévision d'épidémies similaires [18]. Pour éviter l'engorgement des hôpitaux, il est par ailleurs prévu, en cas de pandémie aviaire, de préconiser l'isolement à domicile des patients en dehors des formes compliquées [19]. Le personnel hospitalier s'est également trouvé confronté au dilemme éthique entre obligation de soigner et risque de contracter une infection potentiellement létale pour soi et son entourage familial. Un tel dilemme n'avait pas été mis en lumière depuis les débuts de l'épidémie de sida [20], ou lors des épidémies de fièvre hémorragique (Ebola, Marburg) en Afrique. À l'extérieur des hôpitaux, il a fallu adapter la législation dans de nombreux pays pour imposer les isolements et les quarantaines non prévues pour des maladies encore inconnues [21]. La communication s'est révélé être un exercice périlleux, l'anxiété des populations étant particulièrement élevée vis-à-vis d'une maladie transmise par voie respiratoire, touchant les adultes jeunes, potentiellement létale, et à diffusion extrêmement rapide du fait des transports aériens. Après un début hésitant, transparence et exactitude des informations ont été la clef de la communication dans un tel contexte [22]. Enfin, la restriction des déplacements (notamment la fermeture des aéroports en zone épidémique) a certes permis de limiter la diffusion de l'épidémie, mais a eu un coût économique considérable. En effet, le coût global de l'épidémie de SRAS a été estimé à 90 milliards de dollars [23].

Sur un plan positif, le SRAS a souligné l'importance de la collaboration internationale en période épidémique. Le réseau d'épidémiologistes et de laboratoires coordonnés par l'Organisation mondiale de la santé a été particulièrement efficace. Il est remarquable, même si l'information reste anecdotique, que l'on ait pu localiser avec précision le point de départ de

l'épidémie mondiale, à savoir l'infection dans l'hôtel M de Hong Kong le 21 février 2003 de 10 clients en partance pour 5 pays différents [24]. Les échanges lors de réunions internationales, conférences téléphoniques, visites d'experts, et la mise en ligne sur Internet d'une information fiable et de conduites à tenir régulièrement mises à jour ont grandement facilité le contrôle de l'épidémie [25]. Les progrès de la biologie moléculaire et la collaboration scientifique entre les différents laboratoires de virologie impliqués ont permis l'identification de l'agent responsable du SRAS en moins de 2 mois [26], alors qu'il avait fallu plus de 2 ans pour identifier le virus responsable du sida.

Conclusion

Sommes-nous aujourd'hui prêts à faire face à de nouvelles pandémies du même type, telles la grippe aviaire ? Le SRAS nous aura appris l'importance d'une réaction internationale forte, et il est remarquable que l'épidémie ait pu être contrôlée, alors que plus de 25 pays ont été touchés. Notre erreur a été une mobilisation tardive, liée au retard de déclaration d'un phénomène épidémique émergent par les autorités chinoises. Notre chance a été d'avoir eu affaire à un agent infectieux relativement peu transmissible, et seulement plusieurs jours après le début des symptômes, permettant un isolement efficace des cas potentiellement contagieux. Le SRAS aura finalement permis de tester nos systèmes de santé publique face à ce nouveau type de menace, et cette "répétition générale" aura été l'occasion d'une prise de conscience par les pouvoirs publics des enjeux posés par les pandémies d'origine infectieuse. Il est vraisemblable que sans le SRAS, la mobilisation internationale sur la grippe aviaire n'aurait pas été de la même ampleur. De nouvelles épidémies, quelles qu'elles soient, sont inéluctables. Espérons que les "enseignements du SRAS" ne resteront pas lettre morte.

Conflits d'intérêts : aucun

Références

- 1 Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med.* 2004; 10: S88-97.
- 2 Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 2005; 310: 676-9.
- 3 Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL *et al.* Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science.* 2003; 302: 276-8.
- 4 Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426: 450-4.
- 5 Qu XX, Hao P, Song XJ, Jiang SM, Liu YX, Wang PG *et al.* Identification of two critical amino acid residues of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for its variation in zoonotic tropism transition via a double substitution strategy. *J Biol Chem.* 2005; 280: 29588-95.
- 6 Xu RH, He JF, Evans MR, Peng GW, Field HE, Yu DW *et al.* Epidemiological clues to SARS origin in China. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 1030-7.
- 7 Heymann DL, Rodier G. Global surveillance, national surveillance, and SARS. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 173-5.
- 8 Song HD, Tu CC, Zhang GW, Wang SY, Zheng K, Lei LC *et al.* Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 2430-5.
- 9 Wang M, Yan M, Xu H, Liang W, Kan B, Zheng B *et al.* SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 1860-5.
- 10 Ea Health Organization. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Archives. Situation updates - SARS. Disponible sur: http://www.who.int/csr/don/20040219_sars_update.html

- who.int/csr/don/archive/disease/severe_acute_respiratory_syndrome/en/index.html.
- 11 Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanet W, Puthavathana P *et al.* Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 2005; 352: 333-40.
 - 12 World Health Organization. Department of Communicable Disease. Surveillance and response. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11. 17 octobre 2003. Disponible sur : <http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>.
 - 13 Riley S, Fraser C, Donnelly CA, Ghani A, Abu-Raddad LJ, Hedley AJ *et al.* Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science.* 2003; 300: 1961-6.
 - 14 Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L *et al.* Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science.* 2003; 300: 1966-70.
 - 15 Chan KH, Poon LL, Cheng VC, Guan Y, Hung IF, Kong J *et al.* Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 294-9.
 - 16 Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 6146-51.
 - 17 Centers for Disease Control and Prevention. Update: severe acute respiratory syndrome – Toronto, Canada, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52: 547-50.
 - 18 Loutfy MR, Wallington T, Rutledge T, Mederski B, Rose K, Kwolek S *et al.* Hospital preparedness and SARS. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 771-6.
 - 19 Secrétariat Général de la Défense Nationale. République française. Plan gouvernemental de prévention et de lutte "pandémie grippale". n°1700 SGDN/PSE/PPS du 6 janvier 2006. Page 7. Disponible sur : http://www.grippeaviaire.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_pandemie_grippale_janvier_2006.pdf.
 - 20 Zuger A, Miles SH. Physicians, AIDS, and occupational risk. Historic traditions and ethical obligations. *JAMA.* 1987; 258: 1924-8.
 - 21 Misrahi JJ, Foster JA, Shaw FE, Cetron MS. HHS/CDC legal response to SARS outbreak. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 353-5.
 - 22 Arguin PM, Navin AW, Steele S, Weld LH, Kozarsky PE. Health Communication during SARS. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 377-80.
 - 23 Finlay BB, See RH, Brunham RC. Rapid response research to emerging infectious diseases: lessons from SARS. *Nat Rev Microbiol.* 2004; 2: 602-7.
 - 24 Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR, Muller MP, Low DE. Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 1420-7.
 - 25 World Health Organization. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Guidelines, recommendations, descriptions. Disponibles sur : <http://www.who.int/csr/sars/guidelines/en/index.html>.
 - 26 Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1967-76.