



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.

Syndrome respiratoire aigu sévère: une épidémie singulière de pneumonie virale

Amélie Guihot¹,
François Bricaire¹,
Taisheng Li²,
Philippe Bossi¹

1- Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris (75)

2 - Department of Infectious Diseases, Peking union medical college hospital, Chinese academy of medical sciences Pékin, Chine

Correspondance :
Philippe Bossi,
Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière 47-83, bd de l'Hôpital, 75013 Paris
Tél. : 01 42 16 01 01
Fax : 01 42 16 01 65
philippe.bossi@psl.ap-hop-paris.fr

Summary

Severe acute respiratory syndrome: a singular epidemic of viral pneumonia

Infectious agent The severe acute respiratory syndrome (SARS) is a febrile pneumonia initially observed in China at the end of 2002. The infectious agent has rapidly been identified as a new *coronavirus*, baptised SARS-associated *coronavirus* (CoV-SARS). Transmission is inter-human, via respiratory particles mainly. **Clinical presentation and treatment** The clinical presentation is highly variable, from a mild fever to an acute respiratory distress syndrome. There is no specific treatment. Ribavirin associated with steroids have been used with success in numerous cases.

Epidemiology During the first half of 2003, the spreading of the virus has been very fast, with a pandemic mode of evolution. More than 8 000 people were infected and 774 died. The reservoir of the virus, which may be animal, is still unknown. The epidemic seems to be controlled, but sporadic or epidemic re-emergences may occur and have been observed in China during January 2004.

A. Guihot, F. Bricaire, T. Li, P. Bossi
Presse Med 2004 ; 33 : 344-51 © 2004, Masson, Paris

Résumé

Agent infectieux Le Syndrome respiratoire aigu sévère (Sras) est une pneumopathie fébrile initialement observée en Chine à la fin de l'année 2002. L'agent infectieux étiologique a rapidement été identifié comme étant un nouveau *Coronavirus*, baptisé *Coronavirus* associé au Sras (Sras-CoV). La transmission du virus est interhumaine, par les particules respiratoires principalement.

Clinique et traitement La gravité clinique est variable, allant de la simple fièvre au syndrome de détresse respiratoire aigu. Il n'existe pas de traitement spécifique. Cependant, la ribavirine combinée à des corticoïdes a été utilisée avec succès dans un certain nombre de cas.

Épidémiologie Au cours du premier semestre de l'année 2003, la dissémination du virus a été extrêmement rapide, évoluant sur un mode pandémique, contaminant plus de 8000 patients, dont 774 en sont décédés. Le réservoir viral, probablement d'origine animale, reste inconnu à ce jour. L'épidémie semble être actuellement jugulée, mais des ré-émergences sporadiques ou épidémiques sont possibles et ont été décrites en Chine dans la province de Guangdong début janvier 2004.

En Chine du Sud-Est, au début de l'année 2003, une épidémie de pneumopathie hautement contagieuse et potentiellement mortelle a été signalée par les autorités sanitaires chinoises. Cette entité clinique d'étiologie inconnue a été baptisée Syndrome respiratoire aigu sévère (Sras) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Grâce au travail de chercheurs du monde entier, l'agent infectieux responsable du Sras a rapidement été identifié comme étant un nouveau *Coronavirus* : le *Coronavirus* associé au Sras (Sras-CoV). Le caractère *a priori* particulièrement contagieux de ce micro-organisme a contraint l'OMS et les autorités de nombreux pays à prendre des mesures exceptionnelles de santé publique au cours du premier semestre de l'année 2003.

Historique

Le premier cas de Sras a été officiellement observé le 19 novembre 2002 dans la ville de Fushan, province de Guangdong, dans le Sud-est de la Chine. Plusieurs cas de Sras ont été recensés au cours de cette période dans les villes adjacentes. C'est dans la ville de Zhongshan qu'a été déclaré le probable cas index - un homme de 46 ans - à l'origine d'une épidémie plus importante signalée à Guangzhou (Canton), capitale de la province de Guangdong. Ce marchand de poisson aurait transmis l'infection à plus de 65 personnels soignants et plus de 10 patients hospitalisés à Canton courant janvier 2003¹. Dès le 14 février, le ministère chinois de la santé informait l'OMS

Glossaire

ALAT	alanine aminotransférase
ARN	acide ribonucléique
ASAT	aspartate aminotransférase
BOOP	bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée
CPK	créatine phosphokinase
LDH	lactico-déshydrogénase
NK	natural killer
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCR	réaction de polymérisation en chaîne
RT	reverse transcriptase
SDRA	syndrome de détresse respiratoire aigu
Sras (ou Sars)	syndrome respiratoire aigu sévère
Sras-CoV	coronavirus associé au Sras

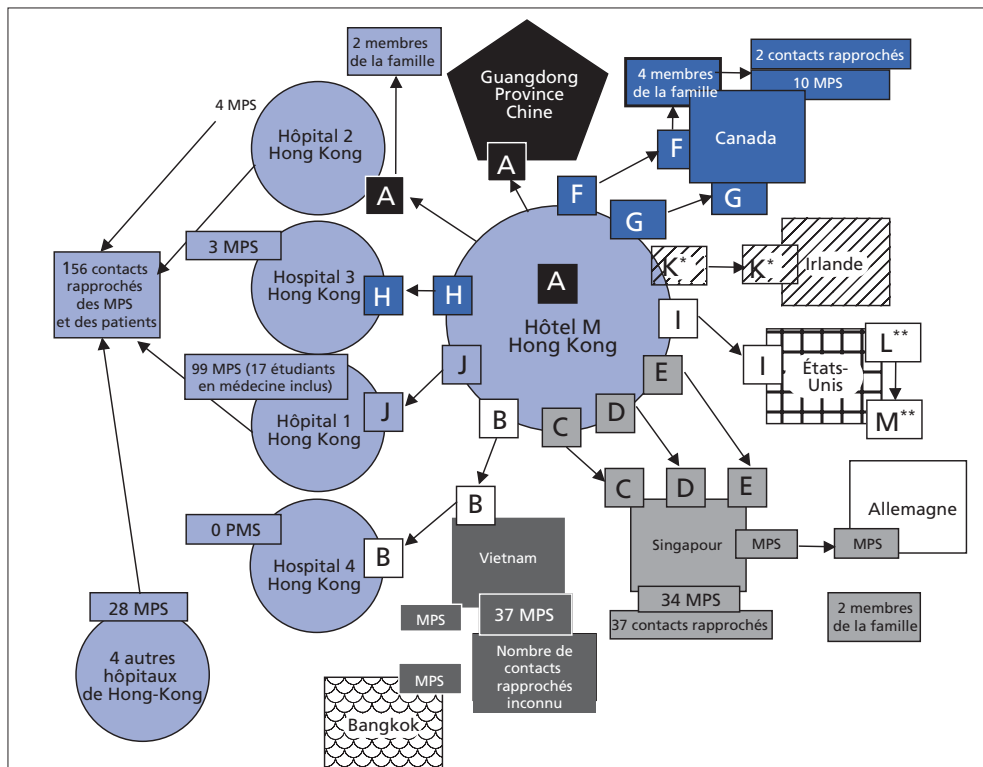
qu'une épidémie de pneumopathie atypique était survenue dans la province de Canton.

Le 21 février 2003, un néphrologue de l'université de Canton, qui soignait un malade atteint du Sras, se rendait à Hong Kong pour un mariage. Le surlendemain, il était admis à l'hôpital pour détresse respiratoire et décédait le 4 mars. Lors de son séjour à Canton, il logeait au 9^e étage de l'hôtel Métropole. Douze clients de cet hôtel international, dont 10 logés au 9^e étage, développeront un Sras et participeront malgré eux à la mondialisation de l'épidémie². Un *businessman* sino-américain a, par la suite, propagé la maladie au Vietnam (63 cas, 5 décès), une hôtesse de l'air vers Singapour (238 cas, 33 décès), et

ainsi de suite vers les États-Unis (33 cas), l'Irlande, le Canada (251 cas, 41 décès) (*figure 1*). Plus des deux tiers des cas mondiaux surviendront en Chine (5 327 cas, 349 décès), en particulier à Hong Kong (1 755 cas). En date du 14 octobre 2003, 8 098 cas probables de Sras ont été recensés par l'OMS dans 32 pays, responsables de 774 décès³. En France, 5 cas probables ont été recensés en mars et avril 2003. Quatre cas ont été confirmés par détection du génome du Sras-CoV dans les sécrétions naso-pharyngées des malades ou par sérologie. Le cas index était un médecin revenant de l'hôpital français d'Hanoï, Vietnam, probablement responsable de l'infection des trois autres patients⁴.

Le 12 mars 2003, l'OMS a lancé une alerte internationale, mobilisant à travers le monde des équipes de cliniciens, d'épidémiologistes et un réseau de laboratoires. Le 2 avril, pour la première fois de son histoire, l'OMS émettait un avis de restriction de voyage et recommandait de ne pas se rendre à Hong Kong et dans la province de Canton. Des mesures de prévention sans précédent ont été appliquées dans les pays concernés : mise en quarantaine, prise de la température des voyageurs aux aéroports, concentration des malades dans des hôpitaux exclusivement dédiés au Sras, interdiction stricte des visites, port généralisé du masque dans les lieux publics. Les personnels de santé ont été largement atteints par cette épidémie : en Chine, fin avril, près d'un quart des cas de Sras étaient déclarés chez des personnels soignants, en particulier médecins et infirmières. Fin mars, le nombre de cas semblait décliner en Asie du Sud-Est. Le 28 avril, le Vietnam était retiré des zones à risque de transmission par l'OMS. Le dernier cas de cette épidémie est recensé en Chine le 25 juin 2003. Quelques mois après, au cours de l'été 2003, 2 cas ont été diagnosti-

Figure 1 Chaîne de transmission du Sras depuis le cas index de l'hôtel Métropole de Hong Kong



* Tous les clients sauf G et K résidaient au 9^e étage de l'hôtel. Le client G résidait au 14^e étage et K au 11^e.
 ** Les clients L et M (mariés) n'étaient pas à l'hôtel M en même temps que le client index A mais y étaient en même temps que les clients G, H et I, malades pendant cette période
 MPS : membres du personnel soignant

D'après <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>.

qués chez des étudiants qui travaillaient en laboratoire sur le virus. Une nouvelle alerte a très récemment été émise en Chine dans la Province de Guangdong début janvier 2004, après la description de trois cas avérés.

Le retentissement économique du Sras a été évalué à 30 milliards de dollars par le magazine *Time*. Le Sras, épidémie hypermédiatisée apparue dans un contexte international tendu par le terrorisme, aura participé au sentiment de peur grandissante des maladies émergentes infectieuses.

Virologie

L'agent du Sras a rapidement été identifié comme un nouveau virus appartenant à la famille des *Coronaviruses*. Isolé initialement dans les prélèvements respiratoires de patients, son génome a secondairement été entièrement séquencé par biologie moléculaire⁵. Ce micro-organisme a été authentifié comme étant l'agent étiologique du Sras, remplissant les critères du postulat de Koch⁶. Le virion est enveloppé et mesure 40 nm de diamètre. Son génome est codé par un ARN simple brin de polarité positive d'une taille approximative de 30 kilobases. Les différentes espèces de *Coronavirus* sont connues pour leur tropisme respiratoire et digestif. Elles occasionnent des pathologies chez l'homme (infections des voies respiratoires hautes), les oiseaux (infections respiratoires basses), les rongeurs, chats, porcins et ovins (maladies digestives)⁷. Le *Coronavirus* associé au Sras (Sras-CoV) a été retrouvé dans les sécrétions respiratoires, les urines et les selles des malades^{5,8}. Il peut infecter les pneumocytes, les entérocytes et, plus modérément, les cellules mononuclées sanguines^{8,9,10}. Des souches de virus humain ont été trouvées sur des animaux lors d'une bouffée épidémique survenue

à Hong Kong dans une résidence d'immeubles¹¹. Ces résultats suggèrent que le Sras-CoV aurait été transmis à l'homme par passage de barrière inter-espèce. Le très probable réservoir animal du virus pourrait résider au sein de plusieurs familles d'animaux domestiques ou sauvages, en particulier des mammifères (civette, chat, rat, pangolin), mais ne demeure pas totalement connu à ce jour¹².

Transmission

La transmission du Sras-CoV est interhumaine, par l'intermédiaire de gouttelettes de salive, et peut-être par contamination des surfaces ou de l'air ambiant par des sécrétions respiratoires ou digestives^{2,11}. La contagiosité est maximale au cours de la deuxième semaine d'évolution de la maladie. Ces données épidémiologiques coïncident avec les données virologiques puisque l'excrétion virale respiratoire est maximale au 10^e jour d'évolution clinique¹³. Le virus est détruit en quelques heures dans le milieu extérieur. Il peut rester stable à température ambiante pendant de longues périodes dans les urines et les selles de certains patients (1 à 21 jours)². Cependant, il est difficile d'affirmer qu'une transmission du Sras est possible par voie urinaire ou oro-fécale. Il est probable qu'il n'existe pas de transmission du virus à partir de porteurs asymptomatiques. En effet, la très faible séroprévalence du Sras-CoV dans une population générale asymptomatique (1 à 3 %) laisse à penser que seuls les sujets malades sont excréteurs et transmetteurs du virus¹⁴. Par ailleurs, il semblerait que certains patients, appelés "super-transmetteurs", présentent une excrétion virale particulièrement importante. Ce phénomène connu, décrit au cours d'épidémies de rubéole, de tuberculose laryngée ou du virus Ebola, pourrait résulter

d'une combinaison d'interactions entre l'hôte, le virus et l'environnement².

Clinique

L'incubation varie entre 1 et 14 jours, avec une moyenne de 4 à 5 jours¹⁵. Plusieurs grandes séries de cas ont été publiées, permettant une description relativement exhaustive de la symptomatologie clinique^{1,16,17}. Les premiers signes ne sont pas spécifiques. Ils associent une fièvre le plus souvent d'apparition brutale, présente dans 94-100 % des cas, un syndrome pseudo-grippal (72 %), des céphalées (50-61 %), des frissons (47 %), des myalgies (49-60 %), des malaises. Dans un deuxième temps, en 3 à 12 jours, les signes respiratoires apparaissent, associant une toux (50-100 %), le plus souvent sèche (69 %), une dyspnée (30-92 %), une douleur thoracique (22 %) et, plus rarement, des crachats hémoptoïques (0-12 %). Les signes digestifs ne sont pas rares et il existe une diarrhée dans 24-38 % des cas, parfois accompagnée de nausées et/ou vomissements. La diarrhée est le plus souvent aqueuse, sans glaire ni sang, modérée, et dure en moyenne 4 jours⁸. L'examen clinique est habituellement normal hormis la fièvre et la tachycardie. L'auscultation pulmonaire est variable : normale, râles bronchiques ou crépitants^{1,16}. D'autres signes cliniques ont été observés mais sont peu fréquents (<10%) : rhinorrhée, pharyngite, arthralgies, vertiges, douleurs abdominales. Aucun signe cutané ou neurologique n'a été décrit. L'évolution est variable. Dans une étude prospective de 75 cas décrits à Hong Kong, 61 % des malades ont guéri, tandis que 20 % ont développé un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), survenant aux alentours du 10^e ou 20^e jour d'évolution (2 pics)¹³. Les autres complications décrites - n'ayant pas nécessité une assistance ventilatoire - sont un pneu-

momédiastin, un pneumothorax ou un emphysème sous-cutané spontané (2-12 %), une insuffisance rénale ou hépatique aiguë (1-6 %). Des cas de séquelles pulmonaires à type de lésions fibrosantes ont été décrits après résolution de la phase aiguë¹.

La mortalité globale du Sras varie entre 6 et 13 % selon les études¹³⁻¹⁸. Elle a été de 9,6 % à travers le monde. L'âge est le facteur aggravant majeur : la mortalité des patients de plus de 60 ans est trois fois supérieure à celle des malades plus jeunes¹⁶. Dans une étude réalisée sur 10 cas chez des enfants, aucun décès n'a été constaté, et seulement deux ont nécessité une ventilation au masque.

Examens complémentaires

BIOLOGIE

Sur la numération formule sanguine, une lymphopénie est l'anomalie la plus fréquente, présente dans 54 à 84 % des cas^{16,17}. Cette lymphopénie porte à la fois sur les lymphocytes T CD4 et CD8, les lymphocytes B et NK (*natural killer*), et suggère une altération des défenses immunitaires des malades au cours du Sras. Il existe parfois une thrombopénie (50 %), une leucopénie globale (27 %), une anémie (16 %)¹⁷. Parmi les anomalies biochimiques, l'élévation des lactico-déshydrogé-

nases (LDH) est la plus fréquente, présente dans 47 à 87 % des cas^{16,17}. D'autres anomalies biologiques ont également été observées : élévation des transaminases (ASAT/ALAT) (31 %), des créatine phosphokinases (CPK) (19 %), hyponatrémie (60 %), hypokaliémie (41 %), hypocalcémie, hypophosphorémie. Les gaz du sang sont perturbés selon la sévérité de l'atteinte du parenchyme pulmonaire.

RADIOLOGIE

Selon la définition des cas probables de Sras élaborée par l'OMS, tous les patients ont des anomalies radiologiques pulmonaires (*encadré 1*). La radiographie du thorax peut être normale au stade précoce de l'infection mais, en quelques jours, des opacités pulmonaires apparaissent. Celles-ci sont constituées de condensations alvéolaires focales ou disséminées, ou d'aspects moins francs en verre dépoli. Les opacités interstitielles ne sont pas habituelles. Les anomalies radiologiques prédominent dans les lobes inférieurs (65 %) et dans le poumon droit (76 %). Elles sont unilatérales dans 59 % des cas (*figure 2*).

Le scanner thoracique révèle souvent des consolidations alvéolaires sous pleurales, avec bronchogramme aérien et/ou aspect en verre dépoli. Certains auteurs com-

parent ces anomalies avec celles observées au cours des bronchiolites oblitérantes avec pneumonie organisée (BOOP). Les lésions semblent prédominer dans les segments apicaux des lobes inférieurs²¹ (*figure 2*). Par ailleurs, des abcès pulmonaires, des adénopathies médiastinales ou des épanchements pleuraux n'ont pas été décrits. L'évolution radiologique se fait le plus souvent vers une progression rapide des lésions, pouvant mener à un aspect de SDRA avec poumons blancs²².

Diagnostic au laboratoire

SÉROLOGIE

Une sérologie du Sras-CoV est disponible, mais ne permet qu'un diagnostic rétrospectif. En effet, la séroconversion, définie par une multiplication par 4 au moins du taux d'anticorps IgG spécifiques anti-Sras-CoV, survient entre le 14^e et le 21^e jour d'évolution clinique, de façon concomitante à la diminution de la charge virale dans les sécrétions respiratoires¹⁵. La sérologie est l'outil de référence pour le diagnostic de Sras. Son intérêt réside essentiellement dans les enquêtes épidémiologiques.

PCR

La détection de l'ARN viral par *reverse transcriptase* PCR (RT-PCR) dans les sécrétions nasopharyngées

Figure 2 Aspects radiologiques du Sras



Radiographie du thorax



Scanner thoracique
Condensation alvéolaire arrondie du lobe supérieur droit (flèche) et discrètes opacités sous-pleurales apicales



Scanner thoracique
Aspect en verre dépoli bilatéral prédominant dans les lobes inférieurs

ou respiratoires représente le seul outil diagnostique précoce, lorsqu'il est disponible. La charge virale détectée est maximale vers le dixième jour d'évolution des signes cliniques, et la sensibilité du test atteint 97 % après 14 jours d'évolution¹³. Le manque de sensibilité de cette méthode à la phase initiale de la maladie (32 % au 3^e jour) ne permet pas d'en faire la méthode diagnostique de référence. La même technique appliquée sur des prélèvements d'urines et de selles permet également de détecter l'ARN viral avec une sensibilité très légèrement moindre, et la combinaison de son utilisation sur des prélèvements de selles, d'urines et de sécrétions nasopharyngées permet d'obtenir une sensibilité satisfaisante²⁴. La multiplication des prélèvements augmente la sensibilité de la technique.

CULTURE VIRALE

La mise en évidence directe du virus par culture virale à partir de prélèvements naso-pharyngés permet d'affirmer le diagnostic d'infection à *Coronavirus*. Cependant, cette technique, de même que l'observation directe du virus en microscopie électronique, est encore peu sensible.

PRÉLÈVEMENTS PULMONAIRES

Étant donnée la haute contagiosité des gestes invasifs endobronchiques, aucune équipe ne dispose de données concernant la fibroscopie bronchique et le lavage broncho-alvéolaire des patients atteints de Sras. Plusieurs prélèvements pulmonaires *post-mortem* ont été analysés. L'aspect prédominant est celui de lésions alvéolaires diffuses²⁵. D'autres anomalies histologiques sont présentes : lésions épithéliales (dénuement épithélial, perte des cils, métaplasie squameuse), infiltrat giganto-cellulaire alvéolaire et interstitiel avec prédominance de macrophages, aspect d'hémophagocytose. Ces aspects suggèrent, comme au

Encadré 1 Définition d'un cas possible, probable ou exclu de Sras

(d'après : Direction générale de la santé, <http://www.sante.gouv.fr>)

• Cas possible

Toute personne avec :

une fièvre supérieure à 38°C,

ET un ou plusieurs signes d'atteinte respiratoire basse (toux, difficultés respiratoires...),

ET 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

(www.who.int/csr/sars/areas/en),

- notion de contact avec un cas probable : personne ayant soigné, en l'absence de mesures de protection efficace, ou ayant vécu avec, ou ayant eu un contact face à face, ou ayant été en contact avec des sécrétions respiratoires ou avec les liquides biologiques, d'un cas probable.

• Cas probable

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

• Cas exclu

Tout cas possible 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,

- absence de contact avec un cas probable.

cours du SDRA, un rôle important des dérégulations cytokiniques dans la physiopathologie du Sras⁹.

Prise en charge

La haute contagiosité du virus a conduit l'OMS et les instances de surveillance sanitaire nationales et locales à prendre des mesures exceptionnelles en cas de suspicion de Sras. En France, la Direction générale de la santé, en accord avec l'OMS, a mis à la disposition des personnels soignants des recommandations sur la prise en charge des patients suspects d'être atteints de Sras. Ces recommandations sont consultables sur internet²⁶. Afin de faciliter la prise en charge des patients, des définitions des cas possibles, probables et exclus ont été élaborées (*encadré 1*). Les cas possibles doivent être hospitalisés en isolement dans un service spécialisé en maladies infectieuses disposant des équipements nécessaires. Le transport à l'hôpital doit être effec-

tué par le SAMU contacté par le centre 15, et comporter des précautions spécifiques. Les mesures d'hygiène et d'isolement doivent être strictes. Le traitement des prélèvements biologiques et des déchets et les mesures funéraires sont codifiés (*encadré 2*).

Traitement

Les modalités du traitement médical ne sont pas codifiées. La décision relève des cliniciens du service hospitalier de référence. Il est à noter qu'en l'absence d'outil diagnostique précoce de sensibilité satisfaisante, le Sras est considéré comme un diagnostic d'élimination et que les autres causes de pneumopathie aiguë infectieuse doivent être éliminées.

OXYGÉNATION

Les mesures symptomatiques à prendre au cours du Sras ne diffèrent pas de celles appliquées au cours des autres pneumopathies

Encadré 2 Mesures d'hygiène et d'isolement*(d'après : Direction générale de la santé, version du 22 mai 2003, <http://www.sante.gouv.fr>)***• Locaux d'isolement**

Isolement en chambre individuelle, en pression négative de préférence, avec un renouvellement d'air d'au moins 6 volumes/heure.

S'il existe un système de climatisation, l'éteindre. La chambre doit être ventilée par une ouverture régulière des fenêtres, en maintenant la porte fermée.

• Tenue du personnel

Toute personne entrant dans la chambre, quel que soit le motif, porte obligatoirement une tenue de protection, composée de :

- Sur blouse à usage unique.
- Masque de protection respiratoire FFP2, ou à défaut FFP1, norme EN149, avant l'entrée dans la chambre.
- Lunettes individuelles de protection systématiques.
- Une paire de gants à usage unique avant d'entrer dans la chambre. Une deuxième paire doit être mise par le personnel soignant lors d'actes directs sur le patient. Cette deuxième paire doit être renouvelée à chaque activité.
- Des sur-chaussures.

• Linge

Utiliser exclusivement du linge à usage unique (équipement individuel, draps et couvertures en aluminium -type couverture de survie- changes et alèses) qui sera conditionné dans la chambre en évitant tout mouvement intempestif à risque d'aérosolisation des sécrétions puis incinéré.

• Déchets

Le tri et le conditionnement des déchets s'effectuent dans la chambre.

Tous les déchets doivent être éliminés par la filière des DASRI (déchets d'activité de soins à risque infectieux) en vue d'une incinération.

Les urines et selles doivent être évacuées dans les toilettes de la chambre.

• Mesures funéraires

Les soins de conservation (thanatopraxie) ne devraient pas être réalisés pour des malades décédés du Sras.

En l'état actuel des connaissances, il est légitime de recommander la crémation du corps.

Cependant, le libre choix de la famille doit être respecté après information.

infectieuses aiguës : repos, hydratation, oxygénation. Plusieurs auteurs recommandent un recours précoce à la ventilation non-invasive, afin d'éviter un collapsus alvéolaire menant au SDRA. Une ventilation au masque par pression positive (CPAP ou Bi-PAP) est recommandée en cas de saturation artérielle capillaire en oxygène inférieure à 93 %, de polypnée supérieure à 30/minute, ou d'aggravation rapide des lésions radiologiques pulmonaires. L'intubation est indiquée en cas d'aggravation clinique ou radiologique malgré

la ventilation non-invasive, ou d'intolérance de celle-ci²⁷. L'utilisation précoce de la ventilation non-invasive semble améliorer le pronostic vital¹.

ANTIBIOTIQUES

En l'absence de certitude diagnostique, fréquente lors de la phase initiale de la maladie, certains auteurs recommandent la prescription d'une antibiothérapie empirique dirigée contre les bactéries communautaires responsables de pneumopathie (germes typiques et atypiques)².

RIBAVIRINE

La ribavirine est un analogue nucléosidique utilisé comme anti-viral dans le traitement de l'hépatite C chronique (Rébétol[®]), en association avec l'interféron α . La ribavirine possédant une activité *in vitro* contre plusieurs virus respiratoires (virus syncytial respiratoire, virus de la grippe), elle a été utilisée empiriquement par plusieurs équipes chez des patients atteints de Sras. Cependant, son utilisation dans le traitement curatif du Sras n'a pas été validée par des essais randomisés contrôlés. Plusieurs équipes ont noté une diminution de la mortalité des patients après introduction précoce de cet antiviral, d'autres n'ont pas observé d'amélioration de la survie^{1,13}. La dose moyenne utilisée était de 8 mg/kg/8 heures en intra-veineux, avec parfois une dose de charge de 1 g/6h pendant 4 jours. La durée du traitement variait de 6 à 21 jours^{29,27}. Des auteurs ont recommandé l'utilisation de la ribavirine en cas de non-réponse à une antibiothérapie empirique en 48 heures, ou en première intention s'il existait une forte suspicion clinique (présence d'un cas contact)²⁶.

AUTRES TRAITEMENTS

Des traitements curatifs par immunoglobulines intra-veineuses, sérothérapie ou interféron α n'ont pas prouvé leur efficacité¹.

CORTICOTHÉRAPIE

L'hypothèse de la participation d'une dérégulation cytokinique dans la pathogenèse des lésions pulmonaires du Sras, la similarité des lésions radiologiques avec une BOOP, l'expérience clinique d'une équipe de Hong Kong ont conduit de nombreuses équipes à utiliser une corticothérapie par voie systémique²³. Son utilisation précoce à haute dose semble être recommandée par la majorité des auteurs¹. Les doses proposées vont de 20 à 50 mg/jour à

4 mg/kg/ 8 heures d'hydrocortisone, ou 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisone. La durée du traitement pourrait être comprise entre 5 et 21 jours^{1,29,30}.

Facteurs pronostiques

De nombreuses études ont tenté de mettre en évidence des facteurs pronostiques péjoratifs précoces afin de guider le traitement médical. En effet, des patients atteints d'une authentique infection à Sras-CoV sont restés pauci-symptomatiques, ou ont eu une évolution favorable spontanément en l'absence de traitement spécifique²⁹. En revanche, d'autres patients ont rapidement évolué vers un SDRA. C'est probablement ces malades s'aggravant rapidement qui devraient bénéficier le plus tôt possible d'un traitement par antiviral et corticoïdes. Les événements cliniques ou biologiques initiaux qui ont été associés à une mortalité accrue sont :

- l'âge avancé, facteur aggravant trouvé par la plupart des études^{13,16,23,29,30} ;
- les co-morbidités telles que co-infection par l'hépatite B¹³, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, diabète, bronchopathie chronique obstructive, cancer, insuffisance cardiaque³⁰ ;
- les anomalies biologiques telles que polynucléose neutrophile, élévation des CPK, de l'urée sanguine, élévation franche des LDH, hyponatrémie^{23,29,30}. Une équipe a pu établir un lien quantitatif entre la RT-

PCR naso-pharyngée et le taux de mortalité³¹.

Prophylaxie post-exposition

Les effets secondaires de la ribavirine, en particulier l'anémie hémolytique, fréquente, et plusieurs désordres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie) ont conduit certains auteurs à ne pas recommander de prophylaxie post-exposition au Sras-CoV par cet antiviral^{2,30}.

Résurgence de l'infection

La question de la résurgence d'une épidémie de Sras reste entière, étant donnée l'ignorance donc le non-contrôle du probable réservoir animal du virus. Quelques cas sporadiques ont été décrits à la fin de l'année 2003 : plusieurs cas de contamination en laboratoire, un autre en Chine fin décembre (province de Guangdong) dont le mode de contamination reste inconnu, et 3 cas début janvier 2004 dans la province de Guangdong. Les informations les plus récentes sur les données épidémiologiques du Sras sont disponibles sur le site internet de l'OMS³.

Conclusion

Le Sras est une pneumopathie alvéolaire aiguë virale liée au Sras-CoV, particulière par sa forte contagiosité. Cette caractéristique a permis l'expansion d'une épidémie mondiale remarquable par plusieurs aspects.

D'abord sur le plan médical, l'identification d'un nouveau virus pathogène pour l'homme et la description d'une nouvelle entité clinique ont été particulières par sa rapidité d'évolution et sa gravité, causant la mort de jeunes personnes. Une collaboration internationale de chercheurs a permis l'identification du virus du Sras en quelques semaines et le séquençage de son génome en une semaine. Ensuite sur le plan épidémiologique, il y a eu une mobilisation sans précédent des systèmes de surveillance sanitaire internationaux et nationaux. Ces structures ont permis l'observation d'une augmentation rapide du nombre de cas à travers le monde, facilitée par l'intensification des échanges aériens. L'OMS a publié régulièrement des informations médicales et épidémiologiques. Les mesures strictes de prévention de la transmission du virus appliquées dans les pays les plus touchés, et/ou la diminution du réservoir viral et l'évolution naturelle de l'épidémie ont permis de contrôler le nombre de nouveaux cas. Sur le plan économique, durant le pic de l'épidémie, une véritable paralysie de l'activité a été observée dans les régions atteintes. Les hôpitaux et les systèmes de soins, au centre de cette épidémie, ont été touchés de plein fouet par le Sras. Cette épidémie souligne encore une fois que les maladies infectieuses, loin d'être des maladies du passé, sont en perpétuelle adaptation à l'environnement animal et humain, et resteront toujours d'actualité. ■

Références

- 1 Zhao Z, Zhang F, Xu M *et al.* Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol.* 2003; 52: 715-20.
- 2 Sampathkumar P, Temesgen Z, Smith TF, Thompson RL. SARS: epidemiology, clinical presentation, management, and infection control measures. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 882-90
- 3 <http://www.who.int/csr/sars>
- 4 Desenclos J-C, van der Werf S, Bonmarin I *et al.* Introduction of SARS in France, March-April, 2003. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:195-200 <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no2/03-0351.htm>
- 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 Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M *et al.* Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003; 423: 240.
- 7 Ruan YJ, Wei CL, Ee AL *et al.* Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003; 361: 1779-85.
- 8 Leung WK, To KF, Chan PK *et al.* Enteric involvement

- of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003; 125: 1011-17.
- 9 Nicholls JM, Poon LL, Lee KC et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1773-8.
 - 10 Li L, Wo J, Shao J et al. SARS-coronavirus replicates in mononuclear cells of peripheral blood (PBMCs) from SARS patients. *J Clin Virol* 2003; 28: 239-44.
 - 11 Ng SK. Possible role of an animal vector in the SARS outbreak at Amoy Gardens. *Lancet* 2003; 362: 570-2.
 - 12 Byron E E et al. Virology: SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature* 2003; 425: 915.
 - 13 Peiris JS, Chu CM, Cheng VC et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767-72.
 - 14 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5241a2.htm>
 - 15 Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). <http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>
 - 16 Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003; 361: 1761-6.
 - 17 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: 2801-9.
 - 18 Choi KW, Chau TN, Tsang O et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med* 2003; 139: 715-23.
 - 19 Hon KL, Leung CW, Cheng WT et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003; 361: 1701-3.
 - 20 Cui W, Fan Y, Wu W et al. Expression of lymphocytes and lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 857-9.
 - 21 Tsang KW, Ho PL, Ooi GC et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1977-85.
 - 22 Wong KT, Antonio GE, Hui DS et al. Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology* 2003; 228: 401-6.
 - 23 Lee N, Hui D, Wu A et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1986-94.
 - 24 Yam WC, Chan KH, Poon LL et al. Evaluation of reverse transcription-PCR assays for rapid diagnosis of severe acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4521-4.
 - 25 Franks TJ, Chong PY, Chui P et al. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (Sars): a study of 8 autopsy cases from Singapore. *Hum Pathol* 2003; 34: 743-8.
 - 26 Conduite à tenir pour la prise en charge des personnes présentant un syndrome ou une suspicion de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et des personnes contacts. http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/pneumopathies/protoc_2005.pdf
 - 27 Zhong NS, Zeng GQ. Our strategies for fighting severe acute respiratory syndrome (SARS). *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 7-9.
 - 28 Gilbert BE, Knight V. Biochemistry and clinical applications of ribavirin. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 201-5.
 - 29 Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1064-9.
 - 30 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: 2801-9.
 - 31 Tsang OT, Chau TN, Choi KW et al. Coronavirus-positive nasopharyngeal aspirate as predictor for severe acute respiratory syndrome mortality. *Emerging Infectious Diseases* 2003; 9: 1381-7

Brève

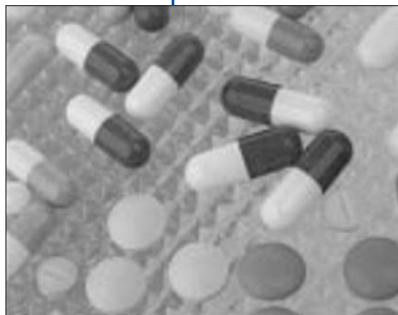
Les coxibs, des AINS comme les autres?

Les coxibs sont-ils véritablement moins pourvoyeurs d'effets secondaires digestifs que les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques? Entre l'éditorial remettant en cause l'étude CLASS post-AMM de l'évaluation de la tolérance digestive du célécoxib (Célébrex[®]) publié dans le *BMJ* en 2002 (*BMJ* 2002; 324: 1287-8) et l'avis de la Commission de transparence rendu le 23 juillet dernier dans la plus grande discrétion qui considère que le service médical rendu est « modeste » (ASMR de niveau III), ces nouveaux médicaments sont quelque peu malmenés. Les résultats de l'étude CLASS auraient en effet été publiés dans le *JAMA* (*JAMA* 2000; 284: 1247-55) incomplètement: seuls les résultats favorables portant sur un groupe de malades traités avec un recul de 6 mois avaient fait l'objet d'une publication, alors que la durée du suivi était de 15 à 12 mois et que les résultats à 12 mois ne montraient pas de supériorité de la tolérance du Célébrex[®] comparativement aux autres AINS. Finalement, il semble que le célécoxib et le rofécoxib (Vioxx[®]) ne fassent pas mieux que les AINS classiques en terme d'effets secondaires. En outre, les experts de la Commission de transparence notent qu'un surnombre d'infarctus du myocarde a été observé chez les patients traités par rofécoxib par rapport à ceux traités par naproxène (AINS classique) dans le cadre de l'étude VIGOR (0,4 % versus 0,1 %) (*NEJM* 2000; 343: 1520-8). Fin novembre 2003, l'Agence européenne du médicament (EMA), qui estime que le rapport du bénéfice au risque de ces coxibs reste

favorable, recommande néanmoins la prudence chez les patients souffrant de troubles digestifs et cardio-vasculaires.

Le célécoxib (Pharmacia) et le rofécoxib (MSD), inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (Cox2) indiqués dans « le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde » (Vidal 2004) ont fait l'objet d'une AMM en 1999 pour le premier et en 2000 pour le second. Arguant du fait que ces anti-inflammatoires permettent d'éviter la prescription concomitante de protecteurs gastriques, contrairement aux AINS classiques, les laboratoires avaient réussi à négocier un prix de vente entre 2 et 3 fois supérieur à ces derniers (18,13 euros les 30 gélules à 100 mg de célécoxib contre 5,64 euros les 30 comprimés à 275 mg de naproxène par exemple). Celebrex[®] est ainsi devenu, en un an, le 3^e médicament le plus coûteux pour l'Assurance maladie. Pour évaluer en conditions réelles les avantages et inconvénients de ces anti-inflammatoires, l'équipe du professeur Moore du laboratoire de pharmaco-épidémiologie de Bordeaux va comparer 10000 personnes recevant Célébrex[®] et 10000 personnes sous Vioxx[®] à 20000 patients sous AINS classiques. Des résultats sont attendus dans le courant de l'année. ■

Véronique Girault



© B. SPICARD/DOSSO