



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.

Mise au point

Actualités sur le syndrome respiratoire aigu sévère

Severe acute respiratory syndrome: update

P. Bossi *, A. Guihot, S. Ansart, F. Bricaire

Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

Reçu le 9 juillet 2003 ; accepté le 16 juillet 2003

Résumé

Propos et points forts. – Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) a récemment été reconnu comme étant associé à une infection virale émergente, hautement contagieuse et pouvant être mortelle.

Actualités. – À fin juin 2003, plus de 8500 cas d'infections humaines et 800 décès ont été rapportés dans 30 pays. L'agent responsable de cette infection a été identifié comme étant un nouveau coronavirus. La présentation clinique, les anomalies biologiques et radiologiques, ainsi que l'évolution et le traitement des patients infectés par ce virus sont décrits dans cet article.

Perspectives et projets. – La recherche de thérapeutiques efficaces et de vaccins est en cours d'évaluation.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Introduction. – The severe acute respiratory syndrome (SARS) has recently been recognised as a new clinical entity and a new emerging infectious disease that is highly contagious with significant mortality.

Current knowledge and key points. – By the end of 17 June 2003, a total of 8500 cases included 800 deaths had been reported from 30 countries. The cause of SARS has been identified as a new corona virus. In this manuscript, we describe the clinical features, biological findings, virological tests, radiological assessment, outcome and treatments of this infection.

Future. – Research on specific therapies and vaccines is on-going.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Épidémie ; SRAS ; Coronavirus

Keywords: Outbreak; SARS; Coronavirus

Le 12 mars 2003, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) annonçait officiellement qu'une épidémie de pneumopathies atypiques sévères sévissait au Vietnam, et en Chine, principalement dans les régions de Hong Kong et de la province de Guangdong [1]. Cette infection responsable d'un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) était associée à une transmission interhumaine importante, contaminant notamment le personnel médical qui avait été en contact avec des patients infectés [2]. L'ensemble de la communauté médicale était ainsi alerté de ce qui allait devenir la première grande pandémie de ce début de XXI^e siècle.

Les premiers cas de patients présentant un SRAS ont été identifiés en novembre 2002, dans la province de Guangdong en Chine. Progressivement, cette épidémie s'est étendue, et des cas de patients infectés ont été observés dans 30 pays. Tous les continents ont été touchés. Cependant, la majorité des cas ont été rapportés en Asie du Sud-Est, et principalement en Chine. Début juillet 2003, cette pandémie était responsable de plus de 8500 cas et de 813 décès. En France, des cas d'infection prouvée ont été observés chez sept patients : l'un d'entre eux est décédé. Cette pandémie, très largement médiatisée, a eu des conséquences économiques dramatiques pour certains pays touchés par l'infection. Le 5 juillet 2003, l'OMS a annoncé officiellement que l'épidémie était enrayée.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.bossi@psl.ap-hop-paris.fr (P. Bossi).

L'agent responsable du SRAS a été identifié comme étant un nouveau coronavirus [3].

1. Modes de transmission du coronavirus

Le principal mode de transmission du coronavirus est interhumain par contact étroit avec un sujet infecté émettant par la toux de fines particules salivaires infectées [4–8]. Le contact avec un sujet malade doit être suffisamment étroit, inférieur à un mètre [6,8]. Cependant, il a été observé que certains patients infectés étaient plus à même de transmettre la maladie. Ce fait, constaté, n'est pas encore parfaitement bien compris. Ces patients, appelés « super transmetteurs », auraient dans leur salive des quantités très élevées de virus, plus élevées que la grande majorité des autres sujets malades [6].

Une exposition répétée, avec un membre infecté proche, exposerait également à un risque plus important de transmission de l'infection [8].

Des cas de transmissions interhumaines ont également été rapportés dans un hôtel où il semblerait que des virus soient restés en suspension dans une pièce où était passé quelques instants plus tôt un patient considéré comme « super transmetteur » [6,8]. La durée exacte de vie du virus dans l'air est inconnue, mais semble de plusieurs heures. Le rôle des systèmes de ventilation et de climatisation a également été suspecté dans la transmission du virus. Ce rôle est largement discuté par de nombreux auteurs.

Il est à noter que le virus responsable du SRAS peut être retrouvé dans les selles et les urines des patients malades plus de 20 jours après le début des premiers signes cliniques [9]. Il a été estimé que le virus restait vivant et stable dans des urines au moins 24 heures à température ambiante, quatre jours dans des selles diarrhéiques et six heures dans des selles normales. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de conclure quant à un éventuel mode de transmission interhumaine par ces voies, y compris durant la période de convalescence.

Plusieurs animaux ont été suspectés d'être des réservoirs du virus. Actuellement, aucune donnée n'a permis de confirmer ces hypothèses. L'une des premières victimes du SRAS était un cuisinier qui équarissait les pangolins, animal particulièrement apprécié par certains Chinois. La recherche du coronavirus chez cet insectivore est restée vaine. Actuellement, la piste plus convaincante de la civette est envisagée. Des données plus pertinentes devraient confirmer ou non si cet animal est l'un des réservoirs de l'infection.

Enfin, contrairement à ce qui a été suggéré par certains auteurs, il ne semble pas que les cafards puissent être des vecteurs de cette maladie.

2. Facteurs de risque du SRAS

Dans toutes les séries publiées de patients hospitalisés pour SRAS, il existait une majorité de femmes (51–57 %)

[4–8]. L'âge moyen des sujets était de 40–45 ans (extrêmes : 23–78 ans) [4–8]. Quelques rares cas ont été rapportés chez des enfants de moins de 15 ans, et exceptionnellement chez des enfants de moins d'un an [10]. Selon les données de la littérature, 30 à 50 % des sujets infectés par ce nouveau coronavirus travaillaient dans des hôpitaux [5–7]. Le plus souvent, le personnel médical a été contaminé en l'absence de réelles précautions d'isolement par des patients infectés au cours de la période où les connaissances sur le coronavirus étaient limitées.

De même, certains patients hospitalisés pour une autre pathologie dans les mêmes centres, ou des visiteurs de sujets malades ont été contaminés par contact étroit avec des sujets infectés [7].

Les sujets en contact étroit avec les patients infectés, tels les membres de la famille, représentent également un autre groupe de sujets à risque pour cette infection. Dans ce cas, la période d'exposition au virus avec un sujet infecté, est souvent plus prolongée, et de fait plus importante. Les faibles conditions socioéconomiques de certaines familles, vivant en promiscuité, ont également été décrites comme facteur de risque d'infection.

3. Aspects virologiques

De nombreux laboratoires à travers le monde se sont unis dans leurs recherches afin d'identifier l'agent responsable du SRAS. Cette coopération internationale qui existe depuis longtemps, est possible grâce aux travaux de l'OMS. Treize laboratoires répartis dans dix pays en Asie, en Europe et aux États-Unis se sont associés dans cette recherche [3,11]. En France, l'unité de génétique moléculaire des virus respiratoires de l'Institut Pasteur est en charge des études sur le coronavirus. De toute l'histoire des épidémies, jamais un nouvel agent infectieux n'a été identifié avec autant de rapidité.

Initialement observé au microscope électronique, le nouveau coronavirus a été identifié par les techniques de biologie moléculaire. Sa séquence génomique est maintenant entièrement connue [12,13].

Ce virus isolé chez les patients atteints de SRAS, appartient à la famille des Coronaviridae. Le premier coronavirus a été identifié en 1965 chez un patient qui présentait une banale rhinorrhée [14]. Depuis, de nombreux coronavirus ont été identifiés. Bien connus des vétérinaires, ils sont habituellement responsables de pathologies respiratoires, digestives, hépatiques, rénales ou neurologiques chez plusieurs espèces animales : rats, souris, poulets, dindes, chiens, chats, lapins veaux et cochons.

Chez l'homme, les coronavirus sont le plus souvent responsables de banales infections respiratoires associant toux, asthénie, fièvre et céphalées, et plus rarement de gastro-entérites chez les enfants. L'évolution de la maladie se fait spontanément vers la guérison. Ces virus ont la propriété de muter constamment rendant difficile la mise au point d'un vaccin fiable.

L'identification récente de l'agent du SRAS a permis de reconnaître un nouveau coronavirus responsable d'une présentation clinique et d'une gravité bien différentes de ce que l'on connaissait avec les autres virus de la même famille. Actuellement, le nom donné à ce virus est « coronavirus associé au SRAS ». Un autre nom devrait lui être donné dans les mois qui viennent. Le nom de « coronavirus Urbani », du nom du premier médecin ayant soigné un sujet atteint de SRAS et qui en est décédé paraît le plus probable.

Ce coronavirus est un gros virus enveloppé, de 80 à 140 nm de diamètre, ayant une forme en couronne à ARN simple brin, de 29 727 nucléotides. Il a été isolé à partir d'écouvillonnages nasopharyngés provenant de patients qui présentaient l'ensemble des critères cliniques, biologiques, radiologiques et épidémiologiques définissant un SRAS [9,15]. Sur cellules Vero E6, un effet cytopathique a été observé en microscopie optique après cinq jours de culture. La microscopie électronique a révélé des caractéristiques morphologiques témoignant de l'appartenance du virus à la famille des Coronaviridae. Des études immunohistochimiques et par immunofluorescence ont ensuite permis de confirmer que le nouveau virus réagissait avec des anticorps polyclonaux dirigés contre les coronavirus du groupe I [15]. Enfin, par RT-PCR, la séquence de ce nouveau coronavirus a été identifiée, permettant ainsi d'observer un nouveau virus différent de ceux connus jusqu'à présent [12,13]. La connaissance de ce génome a permis le développement de tests diagnostiques très fiables par RT-PCR.

Enfin, des tests sérologiques par immunofluorescence indirecte et méthode Elisa ont été développés. Ces tests sérologiques sont très spécifiques, mais n'ont qu'un intérêt rétrospectif et épidémiologique [15]. Un second prélèvement, 21 jours après le premier, doit être demandé afin d'observer l'ascension du titre d'anticorps. Environ 95 % des patients ont des anticorps détectables en moyenne trois semaines après le début des signes cliniques [9].

Par la suite, ce virus a été isolé dans des expectorations, des prélèvements endobronchiques, des selles et des urines. Une excrétion du virus peut être observée dans les selles de 100 % des patients et dans les urines chez 50 %, jusqu'à 20 jours après le début des premiers signes cliniques [9]. De faibles concentrations d'ARN viral peuvent également être détectées dans le plasma à la phase aiguë [16]. La recherche de ce virus chez des sujets indemnes de la maladie est restée vaine, témoignant du caractère pathogène de cet agent.

Outre l'intérêt fondamental de ces tests pour effectuer le diagnostic du SRAS, ces différents examens ont permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'infection.

Globalement, trois phases d'évolution peuvent être observées chez les patients infectés par le coronavirus [9]. Ces trois phases ne sont pas obligatoires et semblent dépendre de la réponse immunitaire de l'hôte agressé par le virus.

La première phase survient au cours de la première semaine d'infection et est caractérisée par l'apparition des signes cliniques initiaux (fièvre, toux sèche, douleurs muscu-

lares...) qui disparaissent dans le meilleur des cas rapidement. Durant cette phase, la réplication virale est importante : il a été observé par RT-PCR quantitative, que la production virale au niveau du nasopharynx était maximale au 10^e jour après le début des signes cliniques [9].

La deuxième phase, survenant à la deuxième semaine, est définie par la réapparition de la fièvre (assimilable à un V grippal), l'apparition d'une diarrhée aqueuse et d'une pneumopathie hypoxémiant rapidement progressive. De façon concomitante à la diminution de la réplication virale dans l'organisme des sujets infectés (nasopharynx, selles et urines), on note l'apparition d'anticorps spécifiques dirigés contre le coronavirus entre les 10^e et 15^e jours [9]. Les éventuelles aggravations cliniques liées au coronavirus ne peuvent donc être liées uniquement au virus, dont la quantité diminue progressivement après le 10^e jour [9]. Cette aggravation est probablement liée à la réponse immunologique excessive face à l'agression virale. Les très nombreuses cytokines libérées par l'organisme pour combattre le virus favorisent, comme cela est connu avec l'immense majorité des agents infectieux, des lésions, principalement notées au niveau des poumons, et dont la traduction clinique peut être une aggravation de l'état respiratoire.

Enfin, la troisième phase est caractérisée par une évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessitant un recours à la ventilation mécanique.

Les techniques de biologie moléculaire ont permis de noter que ce virus, comme ceux appartenant à la même famille, avait la propriété de muter très rapidement y compris chez un même individu : 129 mutations différentes ont été identifiées [17].

Le rôle de ces mutations n'est pas encore totalement élucidé. On ne sait pas, par exemple, si certaines de ces mutations ne sont pas associées à une virulence plus élevée. L'impact des mutations sur la réponse immunitaire est également inconnu. De même, ces mutations pourraient avoir un impact sur le développement de vaccins.

4. Présentation clinique

Depuis le début de l'alerte par l'OMS, le 12 mars 2003, décrivant les premiers cas de patients atteints du SRAS, de très nombreux articles ont été publiés sur ce sujet dans des revues scientifiques de haut niveau. Ces multiples rapports médicaux ont ainsi participé à la description de façon relativement exhaustive, des signes cliniques, biologiques et radiologiques observés chez un grand nombre de sujets infectés [4–8].

Cependant, il est important de noter qu'aucun signe observé chez les sujets ayant un SRAS n'est spécifique. Tous les signes et les symptômes peuvent être retrouvés au cours des autres infections virales ayant un tropisme pour les voies respiratoires.

La période d'incubation est relativement faible. Celle-ci est en moyenne de six jours (3 à 10 jours) [4–8,18]. Cette période d'incubation est légèrement plus importante que

celle qui est observée habituellement avec les autres coronavirus (2 à 5 jours). Il semblerait qu'au cours de cette période cliniquement silencieuse, le risque de transmission interhumaine du virus soit faible voire nulle.

La description clinique, relativement exhaustive des patients atteints de SRAS, provient le plus souvent de la description de patients qui ont été hospitalisés dans des structures hospitalières (Toronto, Hanoï, Hong Kong...) [4–7]. Il est à noter qu'un certain nombre de descriptions cliniques ont été effectuées en l'absence de confirmation virologique. De même, aucune donnée n'existe quant à un éventuel portage du virus chez des sujets asymptomatiques. Les données descriptives initiales ne reposaient que sur des arguments épidémiologiques, cliniques, radiologiques et biologiques. Il paraît donc possible, comme cela a été démontré, que certains patients aient présenté une symptomatologie identique à celle observée au cours du SRAS, tout en ayant une autre infection (virus de la grippe ou apparenté, *Chlamydia*, mycoplasme ou légionelle). En effet, selon les critères initiaux publiés par l'OMS, tout patient qui avait une fièvre supérieure à 38 °C avec des signes respiratoires (toux et gêne respiratoire), une imagerie pulmonaire (radiographie de poumon ou scanner thoracique) objectivant des signes évocateurs de pneumopathie dite atypique, et un contact avec un sujet ayant eu un SRAS, était considéré comme étant hautement probable d'infection. Par la suite, le développement des tests diagnostiques spécifiques a permis de confirmer certains de ces cas probables.

Les premiers signes cliniques observés au cours du SRAS ne sont aucunement spécifiques de l'infection [4–7]. Habituellement, le début de l'infection est dominé par l'apparition plus ou moins brutale d'une fièvre, supérieure à 38 °C, associée à des céphalées, une sensation de malaise et des myalgies. La fièvre peut atteindre plus de 40 °C, même si en moyenne elle n'est que de 38,5 °C. Certains patients peuvent présenter une hypothermie pouvant atteindre 35,5 °C. Rapidement, en 24/36 heures, ce tableau se complète par une toux sèche et par une dyspnée de sévérité variable [4–7]. La fréquence des autres signes cliniques est plus variable : frissons, diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, pharyngite, arthralgies, douleurs thoraciques, toux avec expectoration, vertiges, douleurs abdominales et rhinorrhée (Tableau 1).

À l'auscultation pulmonaire, il existe fréquemment des râles crépitants bilatéraux prédominant aux bases [5,8]. À l'exception des troubles respiratoires et d'une tachycardie, l'examen clinique est habituellement dépourvu d'anomalies notables. Il n'a jamais été observé d'adénopathies, de purpura ou d'exanthème [5]. De même, aucun trouble neurologique dû au coronavirus n'a jamais été rapporté chez un patient infecté.

Il n'existe pas de différences fondamentales quant à la présentation clinique initiale entre les enfants de moins de 15 ans et les adultes. Il semblerait néanmoins que les très jeunes enfants ne développent que des formes modérées et peu agressives de la maladie [10].

Tableau 1
Fréquence des signes cliniques observés au cours du SRAS [4–8]

Signes cliniques	Fréquence (%)
Fièvre > 38 °C	94–100
Toux sèche	50–100
Myalgies	20–61
Dyspnée	30–80
Céphalées	20–56
Malaise	31–70
Frissons	28–74
Diarrhée	10–70
Nausées/vomissements	10–22
Pharyngite	12–30
Arthralgies	10
Douleurs thoraciques	10–30
Toux avec expectorations	5–29
Vertiges	4–42
Douleurs abdominales	3–13
Écoulement nasal	2–24

5. Examens complémentaires

5.1. Examens biologiques

Les anomalies biologiques observées chez les patients présentant un SRAS ne sont pas spécifiques et peuvent être retrouvées au cours d'autres infections virales [4–8]. On observe principalement une anémie, une leucopénie, une lymphopénie et une thrombopénie. De même, une cytolysé hépatique et une élévation des enzymes musculaires sont fréquentes. Les autres anomalies biologiques sont rapportées dans le Tableau 2. L'atteinte respiratoire étant le plus souvent au premier plan, une diminution de la saturation en oxygène dans le sang est très fréquemment observée chez les patients infectés (80 %). La fonction rénale est habituellement respectée. Dans certains cas, le bilan biologique initial peut être dans les limites de la normale.

5.2. Examens radiologiques pulmonaires

Ceux-ci sont d'une grande aide au diagnostic. La présence d'anomalies radiologiques est prise en compte dans la définition des cas de patients atteints de SRAS. Il est cependant à

Tableau 2
Anomalies biologiques observées au cours du SRAS [4–8]

Anomalies biologiques	Fréquence (%)
Anémie	18
Leucopénie	22–34
Lymphopénie	54–89
Thrombopénie	33–45
Cytolyse hépatique	24–78
Élévation des enzymes musculaires	26–56
Hypocalcémie	60
Hypokaliémie	25–43
Hypomagnésémie	18–57
Hypophosphorémie	27–53
Hyponatrémie	21
Élévation des LDH	94

noter que 20 % des patients ont une radiographie pulmonaire considérée comme initialement normale [6,7].

Habituellement, les aspects radiologiques sont similaires à ceux observés au cours des pneumopathies bactériennes dites atypiques. Cependant, il existe quelques arguments permettant d'orienter le diagnostic. Généralement, il est noté initialement une atteinte pulmonaire périphérique, localisée et prédominant aux bases, à type d'infiltrats ou d'opacités alvéolaires uni- ou bilatéraux, mono- ou plurifocaux [5–7]. Secondairement, ces opacités s'étendent rapidement aux deux poumons : un aspect radiologique évocateur de SDRA peut alors être observé [6].

Dans les cas où la radiographie pulmonaire initiale apparaît normale, le scanner thoracique permet d'objectiver de façon précoce des opacités périphériques juxtapleurales avec bronchogramme aérien [5,6]. Ces opacités alvéolaires sont similaires à celles qui sont notées au cours des BOOP [5,6]. À un stade ultime, les lésions scanographiques sont celles qui sont observées habituellement au cours des SDRA [7]. Plusieurs cas de décollements de la plèvre ont été rapportés. La présence d'épanchement pleural ou d'adénopathies hilaires ou médiastinales n'a jamais été décrite [5,6].

5.3. Examens microbiologiques complémentaires

Actuellement, même si l'origine virale du SRAS ne fait plus aucun doute, il convient systématiquement de rechercher d'autres agents pathogènes qui pourraient être soit associés au coronavirus, soit responsables de la symptomatologie clinique.

Chez certains patients hospitalisés pour suspicion de SRAS, la recherche de germes responsables de pneumopathies a permis de retrouver la présence de bactéries (*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*), et de virus (influenzae A et B, virus syncytial respiratoire, paramyxovirus) [5,9]. Certains de ces germes ont été retrouvés chez des patients en association avec le coronavirus responsable de l'épidémie.

6. Évolution

D'après les données de la littérature, l'immense majorité des patients ont été hospitalisés deux à cinq jours après le début des premiers signes cliniques [5–7]. Outre la gravité des signes observés nécessitant impérativement une hospitalisation, certains patients ayant eu un contact avec un sujet infecté ont été hospitalisés afin d'être isolés et mis en quarantaine, dans le but de limiter la propagation de l'épidémie. Il paraît possible que la médiatisation de cette épidémie ait concouru à augmenter le nombre d'hospitalisations chez les patients infectés, même ayant une symptomatologie frustre.

L'état clinique de l'immense majorité des patients s'est amélioré en trois à quatre jours avec, dans un premier temps, l'obtention d'un retour à l'apyrexie [5]. La durée moyenne d'hospitalisation des patients a été d'environ 10 jours. Une

recupération totale de l'état clinique était notée habituellement dans les 15 jours suivant la sortie de l'hôpital [5].

Cependant, chez un certain nombre de patients (10 à 40 % selon les séries), une aggravation de la symptomatologie respiratoire a été observée vers le 8–10^e jour après le début des premiers signes cliniques [4,5]. Un troisième pic d'évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë a été noté par certaines équipes médicales vers le 20^e jour d'évolution. Les études anatomopathologiques des poumons des patients décédés à cette phase, ont permis de retrouver des lésions identiques à celles décrites au cours des SDRA précoces [5,19].

La dégradation de l'état respiratoire nécessitant une ventilation artificielle a été notée dans 10 à 15 % des cas [5–7]. Ces formes graves de pneumonies liées au coronavirus ont été plus fréquemment observées chez les sujets âgés.

Il semblerait, comme nous l'avons décrit dans les mécanismes physiopathologiques, qu'une réaction inflammatoire importante favorisée par une réponse immunitaire importante, en réaction à l'infection par le coronavirus, soit à l'origine de ces formes graves. C'est la raison pour laquelle l'utilisation de corticoïdes est recommandée en cas de formes sévères de la pneumopathie. L'utilisation de ce type de traitement semble associée à une meilleure évolution clinique des patients, même en cas d'aggravation secondaire.

Initialement estimée à 4–6 % de mortalité, les chiffres de décès imputables à cette infection ont été revus à la hausse par des études portant sur de grands nombres de patients. Ainsi, la mortalité serait estimée à 13 % chez les sujets âgés de moins de 60 ans (extrêmes : 9,8 à 16,8 %) et à 43 % chez les plus de 60 ans (extrêmes : 35 à 65 %) [4]. Globalement, la mortalité est estimée à moins de 1 % chez les sujets de moins de 24 ans, à 6 % chez ceux ayant entre 25 et 44 ans, à 15 % pour ceux ayant 45 à 64 ans et supérieure à 50 % chez les plus de 65 ans [4,18].

Outre l'âge, la mortalité dépendait du pays où l'épidémie sévissait, des infrastructures hospitalières utilisables et de la rapidité de prise en charge des patients infectés. Par exemple, au Vietnam, la mortalité globale au cours de l'épidémie en mars–avril 2003 était de 8 % : cette mortalité relativement faible s'explique par le fait que la grande majorité des sujets contaminés étaient des jeunes appartenant au corps médical de l'hôpital où s'est développée l'épidémie [18].

La mortalité plus élevée chez les sujets âgés s'explique par le fait que la symptomatologie clinique est souvent plus sévère chez eux, et qu'ils ont fréquemment d'autres pathologies sous-jacentes, chroniques voire graves, comme une insuffisance respiratoire chronique, une insuffisance rénale chronique ou une insuffisance cardiaque [5,7].

D'autres maladies associées à une plus forte mortalité ont également été observées comme le diabète, la cirrhose alcoolique, une infection chronique par le virus de l'hépatite B ou un cancer [5,7].

Le sexe masculin serait associé à une mortalité plus élevée par rapport au sexe féminin. Enfin, l'évolution clinique est le plus souvent satisfaisante chez les enfants [10].

Il est cependant important de noter que la mortalité ne serait que de 2 % chez les patients traités par une association de corticoïdes et de ribavirine [5]. Cependant, dans une étude rétrospective, la survie n'était pas améliorée chez des sujets ayant été traités par de la ribavirine [7]. Bien que statistiquement non significatifs, ces résultats sont peut-être liés au fait que le traitement a été réservé dans cette étude aux patients dont l'état clinique était très sévère, et qu'il a souvent été débuté tardivement.

Enfin, certaines données biologiques ont été associées à une plus grande mortalité : hyperleucocytose, pics élevés de CPK et de LDH ou hyponatrémie [5,7].

Au cours de la période de convalescence, aucune donnée ne permet de savoir si une transmission du virus est encore possible, y compris par les urines ou les selles.

7. Traitement

Tout patient suspect d'avoir un SRAS doit impérativement être hospitalisé et placé en isolement strict. Cette mesure doit être parfaitement respectée, car elle constitue l'élément majeur permettant de rompre la transmission interhumaine et de diminuer la propagation de l'épidémie.

De même, une hospitalisation précoce est associée à une bonne surveillance des patients et à une meilleure prise en charge. C'est ainsi qu'en cas de nécessité, un transfert rapide en réanimation peut être effectué dans de meilleures conditions.

Dans tous les cas, un traitement symptomatique doit être entrepris. Celui-ci comporte un repos au lit, une bonne hydratation voire une oxygénation si nécessaire. Dans la plupart des études, une prescription d'antibiotique a été effectuée soit en raison d'une surinfection bactérienne, soit le plus souvent, de façon initiale lorsqu'une pneumopathie atypique d'origine bactérienne était suspectée [4–7].

Actuellement, seule l'association ribavirine–corticoïdes a démontré un effet bénéfique sur les formes graves et la mortalité des patients présentant un SRAS [7–9].

La ribavirine a été utilisée avec succès chez des souris présentant une hépatite fulminante gravissime à coronavirus différent de celui qui vient d'être découvert pour le SRAS [20]. Les doses utilisées chez les souris dans ce type d'expérience étaient très élevées. In vitro, la ribavirine n'a qu'un effet modeste sur le coronavirus : les doses d'efficacité de la ribavirine sont 6 à 30 fois supérieures à celles généralement actives contre les autres virus sensibles à cette molécule.

Dans toutes les études, les doses de ribavirine qui ont été utilisées chez les patients ayant un SRAS étaient élevées : de 8 mg/kg trois fois par jour par voie intraveineuse pendant 14 jours, à 2 g intraveineux puis 1 g/6 h pendant 4 jours puis 500 mg/8 h pendant 3 jours comme cela est recommandé au cours d'un acte terroriste utilisant un virus des FHV [6–9,21].

Chez les enfants, l'association ribavirine–corticoïdes a été bien tolérée et associée à peu d'effets secondaires [10].

L'intérêt de l'utilisation des corticoïdes au cours du SRAS réside dans son impact sur la diminution des lésions pulmonaires liées au coronavirus. Le rôle des corticoïdes a déjà été démontré dans d'autres infections respiratoires qui s'accompagnaient de lésions pulmonaires majeures identiques comme le SDRA.

Toutes les études s'accordent pour avoir démontré, au moins rétrospectivement, l'intérêt de l'association ribavirine–corticoïdes par voie intraveineuse en traitement curatif chez les patients ayant un SRAS [4–7]. Cette association médicamenteuse s'est accompagnée dans la majorité des cas, d'une amélioration clinique et radiologique des patients en moins de deux semaines [5–7]. Elle est également associée à une survie plus grande chez les sujets traités. Le bénéfice sur la survie par rapport aux éventuels effets secondaires liés à ces molécules est important [5]. Cependant, il n'existe pas d'études prospectives actuellement.

Son intérêt en prophylaxie, chez les sujets ayant eu un contact direct avec un patient infecté, est en revanche plus discuté. Certains pensent que les concentrations plasmatiques de la ribavirine donnée per os sont insuffisantes pour éviter le développement de l'infection tout en s'accompagnant d'effets indésirables sévères. D'autres estiment que la molécule est suffisamment efficace per os et que les effets secondaires sont rares. Dans ce domaine, il n'existe donc pas encore de consensus.

La sérothérapie a été utilisée chez des patients dont l'état clinique ne s'améliorait pas en dépit d'un traitement empirique par ribavirine et corticoïdes. L'objectif de ce traitement était d'utiliser le sérum provenant de plasma riche en anticorps de patients guéris ayant eu un SRAS. Les résultats ne portent que sur un très faible échantillon de patients et ne sont pas concluants. De plus, il semble que les anticorps qui apparaissent au cours d'une infection à coronavirus ne permettent pas d'éviter une éventuelle réinfection par ce virus.

D'autres traitements comme les immunoglobulines humaines, les plasmaphèreses, ou les pentaglobulines ont été envisagés. Aucune preuve scientifique de l'utilisation de ces traitements n'a été apportée.

En raison du pouvoir de mutation du virus, la recherche de vaccin semble délicate. Il paraît peu envisageable d'obtenir un vaccin actif dans les mois qui viennent. L'industrie pharmaceutique semble réticente pour se lancer dans la recherche d'un tel vaccin. L'investissement dans une telle recherche est très important. De plus, il paraît difficile d'affirmer si l'épidémie durera six mois, un an, dix ans ou plus. Enfin, comme nous l'avons signalé à maintes reprises, le virus peut muter fréquemment et rendre inutile la recherche qui aurait été faite jusque-là.

8. Procédures de prise en charge des patients suspects de SRAS en France

Dès l'annonce par l'OMS du début de l'épidémie, des mesures concernant la prise en charge des patients ayant un SRAS possible ou probable ont été mises en place en France.

Ce travail a été mené conjointement par des membres appartenant aux structures ministérielles, à la Direction générale de la santé, à l'institut de veille sanitaire et par les médecins particulièrement impliqués dans la prise en charge des patients présentant des infections.

Tous les moyens nécessaires à la bonne gestion des cas, ont été déployés.

Des recommandations concernant la prise en charge des patients, leurs traitements, leurs transports ou les examens biologiques et radiologiques ont été effectuées.

8.1. Définitions des cas de patients atteints de SRAS

L'objectif des définitions rédigées par l'OMS et qui concernent le SRAS a été de décrire l'épidémiologie de cette infection, d'en apprécier l'amplitude, son évolution, et d'émettre des recommandations sur la prévention et le contrôle de cette épidémie. L'élaboration des définitions reposait initialement sur les seules données cliniques, biologiques et radiologiques disponibles. Ces définitions ont été régulièrement révisées en fonction de l'acquisition de données actualisées [22]. En France, c'est la Direction générale de la santé (DGS) qui a rédigé ces définitions [23]. Pour l'épidémie de SRAS, la terminologie utilisée a été celle de cas possibles, probables ou exclus. La dernière version publiée par la DGS, a été publiée le 20 mai 2003 [23]. En voici les principaux aspects.

8.1.1. Cas possible (l'OMS utilise le terme de cas suspect)

Tout sujet qui présente l'ensemble des signes suivants :

- poussée fébrile (> 38 °C) ;
- et un ou plusieurs signes d'atteinte respiratoire basse (toux, essoufflement [dyspnée], gêne respiratoire...).

Un ou plusieurs des éléments suivant survenus dans les 10 jours qui ont précédé le début de l'apparition des signes cliniques :

- retour de zones considérées par l'OMS comme zones où il existe une transmission locale active. Un retour de ces zones est à considérer pour les personnes s'y étant rendues pour un séjour professionnel, à l'occasion de vacances, mais également pour les sujets qui y résident ;
- notion de contact, le plus souvent étroit, 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 liquides biologiques d'un cas probable.

Il est à noter que dans cette définition, l'OMS a introduit le cas des patients qui seraient décédés d'un syndrome respiratoire aigu de cause indéterminée, après le 1^{er} novembre 2002, au décours d'un séjour en zone d'endémie ou avec la notion d'un contact avec un cas probable, et chez qui aucune autopsie n'aurait été pratiquée. Dans ce cas, la définition du cas possible, inclut des cas rétrospectifs.

8.1.2. Cas probable

Pour la DGS, un cas probable est défini par tout cas possible présentant des signes de pneumopathie à la radiographie ou au scanner pulmonaire. L'OMS y ajoute la mise en évidence du coronavirus par une ou plusieurs techniques virologiques (confirmant ainsi le diagnostic), ainsi que des données autopsiques spécifiques réalisées chez un sujet décédé d'un syndrome respiratoire aigu sans autre cause identifiée.

8.1.3. Cas exclu

Un cas exclu est tout cas possible pour lequel un autre diagnostic explique complètement la symptomatologie ; ou, tout cas possible pour lequel les quatre critères suivants sont entièrement remplis :

- bon état clinique ;
- absence d'atteinte radiologique ou scanographique pulmonaire lors du suivi ;
- absence de lymphopénie (baisse des lymphocytes) ;
- absence de contact avec un cas probable.

Lorsqu'au moins l'un de ces critères n'est pas rempli, le cas ne peut être totalement exclu. Une nouvelle évaluation clinique, radiologique et biologique doit être effectuée trois jours après. Si le patient ne répond pas à la définition des cas probables, il reste pendant la durée de ce suivi considéré comme cas possible ou en cours d'évaluation.

Afin de parfaitement comprendre ces terminologies, et afin d'ôter toute ambiguïté, la DGS a également détaillé certains termes utilisés dans ces définitions.

Ainsi, un sujet contact est une personne exposée à un cas possible ou probable de SRAS symptomatique, c'est-à-dire qui présente des signes cliniques évocateurs. Le risque de contracter l'infection est augmenté dans ces situations. Tout sujet qui a donné des soins à un cas possible ou probable de SRAS, en l'absence de mesures adaptées et efficaces de précautions, ou qui a partagé son existence ou été en contact direct avec des sécrétions respiratoires ou avec des liquides biologiques (urines, selles par exemple) d'un cas possible ou probable de SRAS, a un risque plus élevé de se contaminer. Le contact étroit avec une personne atteinte de SRAS, inférieur à un mètre augmente ce risque.

Ces différentes définitions, même si elles peuvent apparaître pour certains incomplètes, ont l'avantage de représenter un outil utilisable par tous les cliniciens qui pourraient être en contact avec des sujets susceptibles d'être infectés par le coronavirus. Il est par exemple clair que les données utilisées pour la description clinique et radiologique du SRAS ne sont pas spécifiques. Une telle présentation clinique peut être observée avec de nombreux autres agents infectieux, telle la grippe par exemple. De même, et de façon opposée un certain nombre de patients ayant de la fièvre, et des anomalies radiologiques, mais qui ne présentent aucun signe respiratoire, échappent à ces définitions. Seule la mise en évidence du virus permettrait dans tous les cas de confirmer l'infection.

Ces définitions sont de plus susceptibles d'être modifiées en fonction des données recueillies au fur et à mesure que nos connaissances sur le sujet avancent.

L'utilisation de tests diagnostiques plus performants et leurs généralisations à de nombreux pays permettront probablement d'affiner ces définitions. De même, une bonne évolution clinique sous traitement adapté, même si l'évolution spontanée vers une guérison est fréquente, sera peut-être incluse dans les définitions.

Au cours des six premiers mois de l'année 2003, ces définitions ont déjà été modifiées trois fois.

8.2. Structures

Différents centres médicaux ont été désignés comme étant centres de référence pour le SRAS. Ces centres sont des services de maladies infectieuses et tropicales, situés dans des centres hospitalo-universitaires. Ces centres ont été déterminés en fonction des zones géographiques de défense nationale. Cette répartition est calquée sur celle qui existe dans le plan Biotox, plan national de gestion des actes de bioterrorisme en France. Sept zones existent sur le territoire français. Dans chacune de ces zones un ou plusieurs centres médicaux référents ont été désignés : Lille pour la région Nord, Lyon et Marseille pour le Sud-Est, Bordeaux pour le Sud-Ouest, Rennes et Rouen pour l'Ouest, Nancy et Strasbourg pour l'Est. Pour la région Île-de-France, deux hôpitaux parisiens ont été désignés centres référents (Pitié-Salpêtrière et Bichat–Claude-Bernard). La prise en charge des enfants est effectuée par l'hôpital Necker-Enfants-Malades. Outre les services de maladies infectieuses et tropicales, des services de réanimations ont été désignés pour recevoir les patients les plus graves.

Chaque centre référent doit être capable d'accueillir les patients dans des conditions optimales de sécurité. Des chambres d'isolement sont nécessaires. À ces centres référents, de nombreuses autres structures hospitalo-universitaires peuvent être activées dans des zones éloignées des centres référents. L'ensemble des adresses des structures hospitalières capables de recevoir des patients infectés par le SRAS est consultable sur Internet [18].

8.3. Procédures à suivre en cas de suspicion de SRAS

Tout patient présentant des signes de SRAS et entrant dans la définition des cas possibles ou probables, doit alerter immédiatement le Samu en téléphonant au 15. C'est une équipe du Samu qui doit assurer la prise en charge de ces patients de leur domicile à l'hôpital. Il paraît important qu'un patient éventuellement malade ne prenne pas les transports en commun pour se rendre dans un centre de référence. Des véhicules spécifiques du Samu sont dédiés à la prise en charge des patients suspects de SRAS. Ces véhicules ainsi que les médecins et infirmiers sont habillés avec des masques de protection, des lunettes individuelles, une paire de gants et une sur-blouse à usage unique. Lorsque le transport du patient est fini, le véhicule est entièrement désinfecté.

Tout sujet étant défini comme un cas possible ou probable doit être hospitalisé, en isolement strict, dans un service spécialisé de maladies infectieuses, pourvu en équipements nécessaires. À ce service doit être adjoint un laboratoire capable de gérer les prélèvements des patients.

Les patients doivent rester impérativement dans leur chambre et les visites de l'entourage sont strictement interdites.

Lorsque le personnel médical ou paramédical entre dans la chambre, il doit avoir revêtu un masque de protection respiratoire, des lunettes de protection, une charlotte, une sur-blouse à usage unique, des sur-chaussures et deux paires de gants. Ces mesures d'hygiène sont fondamentales afin de limiter une éventuelle transmission interhumaine de la maladie. De même, il est conseillé au patient de garder un masque lors de ces visites médicales.

À la sortie de la chambre, les médecins et les infirmières se déshabillent et jettent leurs tenues qui seront détruites. Un lavage des mains rigoureux, comme après chaque soin habituel réalisé auprès d'un patient est indispensable.

Tous les éléments nécessaires à l'examen du patient doivent rester dans la chambre (stéthoscope, appareil pour prise de tension, garrot pour prélèvements sanguins...). Ils doivent être régulièrement désinfectés, tout comme le reste de la chambre. Le linge des patients est à usage unique. Cela en est de même pour la vaisselle utilisée pour l'alimentation.

Tout matériel provenant du patient (linge, pyjamas jetables, draps jetables...) est placé dans des conteneurs hermétiques spéciaux destinés à une incinération. De même, les prélèvements biologiques et les radiographies réalisés dans la chambre du patient doivent être désinfectés avant d'être envoyés au laboratoire ou en radiologie centrale pour le développement des radiographies thoraciques.

Outre les prélèvements sanguins, un écouvillonnage nasopharyngé est adressé à un laboratoire référent afin de rechercher le coronavirus.

Tout cas suspect doit être déclaré à l'institut de veille sanitaire qui collige tous les cas en France.

Une radiographie pulmonaire au lit, ainsi qu'un minimum de prélèvements biologiques sont effectués dans la chambre du patient. La chambre, doit être aérée plusieurs fois par jour. S'il existe un système de ventilation ou de climatisation, celui-ci doit être arrêté. Dans le meilleur des cas, celle-ci doit être en pression négative : c'est-à-dire qu'il existe un système d'air qui entre dans la chambre mais qui ne permet pas aux virus en suspension d'en sortir.

Lorsque l'état du patient le permet (pas de fièvre depuis 48 heures, disparition de la toux, disparition des anomalies biologiques et amélioration des signes radiologiques), une sortie avec retour à domicile est envisagée. Un repos à domicile est souhaitable pendant sept jours. Le patient doit surveiller sa température et revoir le médecin référent à l'issue de sa période de repos. Lorsque l'état clinique, biologique et radiologique le permet, le patient peut reprendre ses activités normales (sorties, travail...).

Pour ce qui concerne les sujets contacts asymptomatiques d'un cas probable ou possible, il est impératif de les informer sur la maladie et sur les premiers signes cliniques à apparaître. Il doit consulter le plus rapidement possible dès l'apparition d'un signe. Un masque lui est remis, afin de le mettre si un signe apparaît. Une mise en quarantaine de 10 jours est indispensable afin de limiter des contacts avec son entourage familial ou professionnel.

9. Conclusions

Le SRAS est apparu être la première infection émergente observée en ce début de siècle. Des efforts considérables, réalisés grâce à une coopération internationale, ont permis de limiter la propagation de l'infection. De même, les travaux menés en collaboration, ont permis d'isoler l'agent responsable du SRAS, un coronavirus nouveau, et de mettre au point en un temps record des tests diagnostiques fiables.

Même si la pandémie semble contrôlée à la moitié de cette année 2003, il apparaît envisageable, pour les auteurs les plus pessimistes, de voire réapparaître cette épidémie rapidement. La mise au point de traitements spécifiques et d'un vaccin est donc nécessaire.

Références

- [1] Who issues a global alert about cases of atypical pneumonia. Cases of severe respiratory illness may spread to hospital staff. http://www.who.int/csr/sarsarchives/2003_03_12/en/print.htr.
- [2] Drazen J. Case clusters of the severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:6–7.
- [3] Peiris J, Lai S, Poon L, Guan Y, Yam L, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361:1319–25.
- [4] Donnelly C, Ghani A, Leung G, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003;361:1761–6.
- [5] Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986–94.
- [6] Tsang K, Ho P, Ooi G, Yee W, Wang T, Chan-Yeung M, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1977–85.
- [7] Booth C, Matukas L, Tomlinson G, Rachlis A, Rose D, Dwosh H, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003;289:2801–9.
- [8] Poutanen S, Low D, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003;348:1995–2005.
- [9] Peiris J, Chu C, Cheng V, Chan K, Hung I, Poon L, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361: 1767–72.
- [10] Hon K, Leung C, Cheng W, Chan P, Chu W, Kwan Y, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003;361:1701–3.
- [11] Stohr K. A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1730–3.
- [12] Marra M, Jones S, Astell C, Holt R, Brooks-Wilson A, Butterfield Y, et al. The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003;300:1399–404.
- [13] Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle J, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003;300:1394–9.
- [14] Tyrrell D, Bynoe M. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J* 1965;1:1467–70.
- [15] Ksiazek T, Erdman D, Goldsmith C, Zaki S, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953–66.
- [16] Drosten C, Gunther 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.
- [17] Ruan Y, Wei C, Ee A, Vega V, Thoreau H, Su ST, 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.
- [18] Centers for Disease Control and Prevention. SARS case fatality ratio, incubation period. http://www.who.int/csr/sarsarchives/2003_05_07/en/print.htr.
- [19] Nicholls J, Poon L, Lee K, Ng W, Lai S, Leung C, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361:1773–8.
- [20] Sidwell RW, Huffman JH, Campbell N, Allen LB. Effect of ribavirin on viral hepatitis in laboratory animals. *Ann NY Acad Sci* 1977;284: 239–46.
- [21] Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling P, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA* 2002;287:2391–405.
- [22] Updated Interim Surveillance Case Definition for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *MMWR* 2003;52:391–3.
- [23] Direction générale de la santé (DGS). 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 (20 mai 2003). <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/pneumopathies/index.htm>.