

SRAS - Syndrome respiratoire aigu sévère

Des JNI 2003 aux JNI 2004

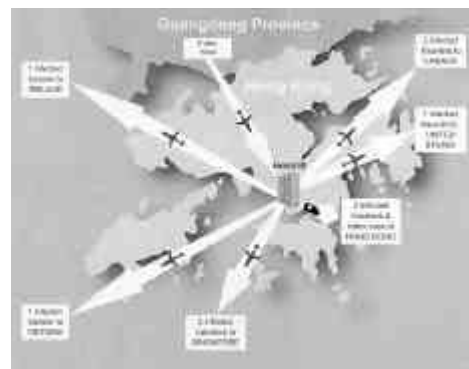
B. Guery
Maladies Infectieuses
Tourcoing

8098 cas, 774 Décès (10%)



SARS-CoV

- Agent étiologique
- Passage barrière espèce
 - Civette
 - Furet
 - Raton laveur (Guan, Science 2003)



(Christian et al, CID 2004)

Depuis Juillet 2003

- 3 séries d'incidents dont 2 directement liées à une contamination de laboratoire
 - Singapour
 - Taiwan
 - Pékin

SINGAPOUR

- Singapour, 27 ans
- Juillet-Août : Travaille sur le West Nile
- 26 Août : Fièvre
- Apyrétique en 3j
- Retour le 3 Sept : Fièvre, leucopénie, augmentation transa, LDH
- Rx Thx normal
- PCR positive

(Lim et al, N Engl J Med 2004)

PEKIN

- 9 cas en 3 phases
- **1ère génération:** 2 cas chez des chercheurs travaillant en laboratoire (institut de virologie de Beijing) mais ne manipulant pas directement du virus.
 - Cas 1 avec transmission.
 - Cas 2 sans transmission secondaire
- **2ème génération**
 - Mère du cas 1 (qui décède)
 - Infirmière prenant en charge le cas 1
- **3ème génération**
 - Contacts de l'infirmière (père, mère, tante, une patiente et la fille de cette patiente)

GUANGZHOU

- 4 cas non liés épidémiologiquement
- Période de 6 semaines
- 2 cas attribués à une exposition animale ou environnementale
- Pas d'autres transmissions

Transmission

- Gouttelettes
 - Contact rapproché (soignants, famille,...)
 - Vols aériens : 35 vols avec au moins 1 patient atteint de SARS, 4 vols avec transmissions documentées à 16 personnes (équipage, passagers). 2 rangées devant ou derrière.
 - Dynamique de l'épidémie : 2.7 infections secondaires par cas au début de l'épidémie (Riley et al, Science)

Transmission

- Facteur influençant la transmission
 - La charge virale du patient
 - La distance au patient index
- Conditions idéales
 - Patient infectés excréant de grandes quantités de virus
 - Co-morbidité masquant le tableau initial
 - Multiples contacts rapprochés avec procédures à risque (intubation, fibroscopie, nébulisation, ...) (Fowler et al, AJRCCM May2004)
 - Notion de « superspreader »

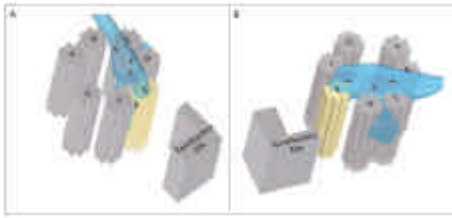
Transmission

- **Aérienne**
 - Scientists find SARS fragments in air samples (Kournikakis et al, not published)
- Mais....

Amoy Garden

- Patient index, Bloc E, unité 7, 16ème étage
- 321 résidents contaminés sur 15 blocs
- La théorie du rat (Ng et al, Lancet 2003)
 - Plus middle floor que roof
 - Caractère territorial des rats
 - Arrêt brutal sans décès massif

Airborne?



(Yu et al, N Engl J Med 2004)

Imagerie : un thorax standard?

- Antonio et al, Radiology 2003, 24 patients
 - Anomalies parenchymateuses 96%
 - Aspect en verre dépoli
 - Épaississement des septas
 - Aspect de fibrose pulmonaire chez 15/24 (62%)

Traitement

- Ribavirine
- Stéroïdes
- Ventilation
- Perspectives

Ribavirine

- Analogue nucléosidique
- Activité anti-virale sur les virus à ARN
- In vitro pas d'inhibition de la réplication virale même à forte dose
- Toxicité
 - Hémolyse 76% patients (Booth et al)
 - Augmentation de morbidité (Avendano et al)
 - N'est plus actuellement conseillée

Corticoïdes

- Rationnel: Modulation de la réponse inflammatoire
 - Des lésions d'alvéolite diffuse et de bronchiolite oblitérante restent visibles
 - Cela suggère pour origine une dysrégulation cytokiniques et une hyperinduction des médiateurs inflammatoires
- « CONSENSUS »
 - Patients en aggravation secondaire
 - Bolus si SDRA
- Incertitudes
 - Utilisation systématique et/ou précoce

Traitement

- 72 patients
 - 17 pulse de MP
 - 55 pas de pulse
 - Dose totale équivalente entre les 2 groupes
- Pulse
 - Moins d'O₂
 - Amélioration Rx plus rapide
 - Moins de « thérapie de sauvetage » (pulse MP + tardif)

(Ho et al, AJRCCM 2003)

Lopinavir/Ritonavir

- Actif in vitro: 4 µg/ml
- Comparaison à une cohorte historique
 - LPV/RTV (400/100 mg/12h) + ribavirine vs ribavirine
- Utilisation
 - 1/3: première ligne
 - 2/3: sauvetage
- Les résultats montrent à 30 jours,
 - Moins de DC ou SDRA à 21 J (2,4 vs 28,8%)
 - diminution de corticostéroïdes administrés: 1,5 vs 2g
- Mais
 - comparaison à des contrôles historiques
 - tous les cas de SARS n'ont pas été inclus dans l'étude

(Chu et al, Thorax, 2004)

Plasma de convalescent, Immunoglobulines

- Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma.
 - VWS Wong, D Dai, AKL Wu, JJY Sung
 - Hong Kong Med J 2003
- Treating SARS with hyperimmune globulins
 - Ali MB
 - Hong Kong Med J 2003

Autres drogues

- Chloroquine
- Glycyrrhizin: bon effet in vitro, non toxique, mécanisme inconnu
- Interféron
 - Interféron alpha pégylé en préventif (3j) et curatif (Nature Medicine 2004)
 - Macaque
 - Diminution de l'atteinte pulmonaire proche de 80% en préventif
 - Prophylaxie
 - Interféron alfacon-1 + bolus corticoïdes vs. corticoïdes
 - 2 cohortes historiques
 - Aggravation de l'atteinte respiratoire
 - Résultats : durée médiane de l'amélioration des images radiologiques – 4 j vs. 11.5 j

(Davidson et al, Curr Op Inf Dis 2003)

Vaccin

- Vecteur adenoviral
 - Gao et al, Lancet 2003
- Vecteur vacciné
 - Bisht et al, PNAS 2004
- Vaccin ADN
 - Glycoprotéine de spicule
 - Yang et al, Nature 2004
 - Zhao et al, Acta Bioch Bioph Sinica 2004
 - Nucléocapside
 - Zhu et al, Immunol Lett 2004
 - Kim et al, J Virol 2004

Plan de réponse international

- Niveau 0 : pas de transmission humaine dans le monde
- Niveau 1 : un ou plusieurs cas isolés sans transmission secondaire:
- Niveau 2 : Transmission inter-humaine
 - Localisée avec cluster au sein d'une seule zone géographique
 - Chaîne de transmission avec différentes localisation mais pas de diffusion internationale
- Niveau 3 : Diffusion internationale
- Niveau 4 : Ralentissement de l'épidémie
- Niveau 5 : Arrêt de la transmission

Rôle WHO

- Coordination: GOARN : Global Alert and Response Network
- Surveillance d'activité avec rapport sur le site Web
- Assistance aux nations touchées
- Assurance qualité des tests diagnostics
- Coopération scientifique et financement

Echelon National

- Etablir un schéma national de réponse (rôle, institutions, hôpitaux de référence, ...)
- Plan blanc
- Revoir les législations en vigueur afin d'optimiser les prises en charge (rôle des préfets de zone..)
- Exercice d'alerte afin d'entretenir un certain degré « d'entraînement »
- Circuits hospitaliers
- Equipements des personnels
- Collaboration internationale

Prévention: Alerte et identification InVS 26-01-04

- A: Transmission active connue dans le pays X
 - Toute personne provenant du pays X
 - et présentant:
 - Fièvre > 38° C
 - Signes d'atteinte respiratoire basse (toux, dyspnée, gêne respiratoire, ...)
- B: Contamination d'un personnel de laboratoire
 - Toute personne présentant
 - Fièvre > 38° C
 - Signes d'atteinte respiratoire basse (toux, dyspnée) et
 - Travaillant ou ayant travaillé dans un laboratoire manipulant ou ayant manipulé du coronavirus - SRAS
- C: Résurgence en France = Détection de cas groupés de PAAS dans un service hospitalier
 - Survenue, dans un délai de 10 jours, de 2 cas ou plus de PAAS parmi des personnels soignants ou non, travaillant dans un même service hospitalier, ou parmi des malades ou des visiteurs de ce même service.

Problèmes en attente

- Problème de la pathologie transmissible
 - Isolement respiratoire en dehors de tout contexte épidémique (recommandations InVS, OMS, CDC...)
 - Evolution de nos pratiques?
- Problème lié à l'isolement
 - Soutien psychologique
 - Gestion des moments de crise
- Sortie des patients
 - Faut-il négativer tous les prélèvements?
 - Problème individuel à problème collectif : 1 patient..10, 100?
- Gestion de l'information vers l'extérieur
 - Média
 - Personnel....

Et on va où comme ça?

- Epiphénomène?
 - Probablement non
 - Voyages internationaux
 - Réservoir important de pathologies virales transmissibles à l'homme
- SRAS?
 - Pourquoi pas, mais sans doute pas le meilleur candidat
 - Index de contagiosité : 2,7 vs grippe 10

Etre prêt

- Veille internationale
 - Locale au niveau des foyers
 - Capable d'initier une réponse sur une échelle mondiale
 - Exemple : SRAS à Taiwan ou Singapour
- Veille Nationale
 - Rôle de l'InVS
 - Rôle de chaque infectiologue
- Protocoles écrits et validés
 - Prise en charge
 - Circuits hospitaliers
 - Gestion du personnel, des autres malades, des médias....