

Surveillance du syndrome respiratoire aigu sévère (Sras) en France en 2003

Sources : signalement direct à l'InVS des cas possibles de Sras par les cliniciens

Synthèse réalisée par D. Bitar, J.C Desenclos, J.Emmanuelli de l'Institut de veille sanitaire

Mots clés : Sras, infections émergentes, transmission secondaire.

Courriel : d.bitar@invs.sante.fr

Les points essentiels

- Sept cas probables de Sras dont 4 confirmés ont été détectés en France en 2003, parmi 437 cas possibles signalés à l'InVS. Le cas index (cas confirmé) est décédé.
- Les cas probables de Sras ont tous été importés. Parmi eux, 2 patients ont été contaminés par le cas index au cours d'un vol international.
- Aucune transmission secondaire n'a été identifiée sur le sol national.
- Sur la base de l'expérience du Sras, un circuit spécifique et direct de détection, signalement et investigation des phénomènes infectieux inhabituels est en cours d'élaboration, en partenariat avec les cliniciens infectiologues, dans le cadre de la préparation aux risques infectieux émergents.

1. Objectifs

Parallèlement au déclenchement de l'alerte internationale sur le syndrome respiratoire aigu sévère (Sras) par l'Organisation mondiale de santé (OMS) le 12 mars 2003, la France a mis en place un dispositif de gestion inspiré du plan de réponse aux risques bioterroristes (Biotox). L'objectif du "plan de réponse Sras" est de réduire tout risque de transmission secondaire du Sras à partir d'un cas importé, en organisant le plus rapidement possible la détection, le transfert, l'hospitalisation et l'isolement des cas possibles ainsi que la mise en quarantaine des contacts de cas probables à leur domicile. La surveillance épidémiologique repose sur la notification immédiate et directe de tout cas possible de Sras par le clinicien à l'Institut de veille sanitaire (InVS). L'évaluation conjointe permet de classer les cas possibles en "cas probables" ou "cas exclus" en fonction du tableau clinique et de l'exposition à risque, afin d'organiser les mesures de contrôle adéquates autour des cas probables.

1.1. Définitions de cas

En l'absence de tests validés et fiables de diagnostic rapide du Sras, l'identification des patients repose sur un faisceau d'arguments cliniques, para-cliniques et épidémiologiques dont aucun n'est pathognomonique. L'évaluation du risque de contamination et des circonstances de l'exposition est déterminante pour classer les patients, de même que l'estimation de la durée d'incubation.

Pendant la durée de l'épidémie de Sras, entre le 15 mars et le 5 juillet 2003, l'exposition a été basée sur la notion de zone géographique à risque, définie par l'OMS comme une zone où existe une transmission active du Sras. Les définitions qui suivent sont celles utilisées pendant l'épidémie de 2003 en France.

Un cas possible de Sras est défini comme toute personne présentant une poussée fébrile $> 38^{\circ}\text{C}$ associée à un ou plusieurs signes d'atteinte respiratoire (toux, dyspnée, gêne respiratoire) et présentant au moins un des éléments suivants, dans les 10 jours précédant le début des signes : un retour d'une zone de transmission locale active du Sras, ou une notion de contact avec un cas probable.

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

Un cas confirmé de Sras est défini comme un cas probable avec au moins un des critères biologiques suivants :

- une RT-PCR positive pour le coronavirus du Sras (SARS-CoV) sur au moins deux échantillons cliniques différents (prélèvements naso-pharyngés et selles) ou sur un même type d'échantillon récolté à plusieurs jours d'intervalle ;
- une séroconversion entre la phase aiguë et la phase de convalescence (technique Elisa ou immunofluorescence), définie comme une recherche d'anticorps négative suivie d'une positivation, ou une multiplication par 4 ou plus du titre d'anticorps;
- un isolement du SARS-coV en culture cellulaire, confirmé par RT-PCR.

Un cas exclu est défini comme tout cas possible pour lequel un autre diagnostic explique complètement la symptomatologie, ou tout cas initialement classé comme possible pour lesquels les critères suivants sont remplis : amélioration spontanée de l'état clinique, absence d'atteinte à la radiographie ou au scanner pulmonaire, absence de lymphopénie, ou absence de contact avec un cas probable (exposition non avérée). Si au moins un de ces critères n'est pas rempli, une nouvelle évaluation doit être effectuée après plusieurs jours.

Un contact est défini comme une personne qui, en l'absence de mesures de protection efficaces, a été exposée à un cas probable de Sras. L'exposition inclut le fait d'avoir vécu auprès du cas, ou d'en avoir pris soin, ou d'avoir eu un contact face à face (< 1 mètre) avec le cas, ou d'avoir été en contact avec les sécrétions respiratoires ou avec les liquides biologiques de ce cas.

1.2. Mise en place d'un système de surveillance centralisé

Face à l'émergence de cette maladie transmissible sévère, d'étiologie encore inconnue, un système rapide et direct de remontée des informations avec une gestion centralisée à l'InVS a été décidé dès le déclenchement de l'alerte internationale en mars 2003. Cette centralisation reste en vigueur, dans l'hypothèse d'une résurgence du Sras. Ainsi, tout cas possible de Sras doit être immédiatement signalé par téléphone à l'InVS; le numéro de téléphone dédié aux alertes est disponible en permanence. Le clinicien et l'épidémiologiste évaluent la nature et le degré de l'exposition, vérifient si les symptômes sont compatibles avec la définition de cas, ajustent l'orientation étiologique en fonction des investigations para-cliniques et décident de la classification du patient. Tout cas probable ou confirmé est signalé par l'InVS à la Direction générale de la santé (DGS) puis notifié à l'Union européenne et à l'OMS, de manière anonyme.

Dès qu'un cas probable est identifié, ses contacts doivent être isolés à leur domicile pendant les 10 jours qui suivent le dernier contact à risque ("quarantaine"). Leur suivi médical et épidémiologique doit être quotidiennement assuré, respectivement par un médecin généraliste (notamment les médecins du réseau de surveillance de la grippe : réseau Grog) et par l'InVS, en liaison avec la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales et la Cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire).

Le recueil des informations cliniques et épidémiologiques de chaque cas possible s'effectue auprès du clinicien signalant le cas. La fiche de recueil inclut les informations démographiques, cliniques et para-cliniques, les circonstances et la nature de l'exposition. Par ailleurs une fiche de contrôle médical quotidien est utilisée pour le suivi des sujets contact d'un cas probable. La saisie informatique des fiches individuelles facilite la rétro information, par la diffusion régulière du nombre de signalements et de cas retenus sur le site Internet de l'InVS.

Lors de l'épidémie de Sras en 2003, parallèlement à la surveillance, une investigation a été conduite afin de reconstituer la chaîne de transmission épidémiologique à partir du cas index introduit en France.

1.3. Qualités

La décision de *centraliser la surveillance* dans les débuts de l'épidémie a été motivée par le caractère exceptionnel de cette pathologie nouvelle, mal connue, nécessitant une mise à jour permanente des connaissances et un lien constant avec les partenaires internationaux. La centralisation a en outre favorisé la rapidité de remontée des signalements de cas possibles et de leur analyse.

Bien que centralisée, la surveillance repose sur un grand nombre de partenaires, notamment les cliniciens hospitaliers, les médecins régulateurs des Centres 15, les biologistes des Centres nationaux de référence (CNR) des virus influenzae et les médecins généralistes. Les médecins du travail d'entreprises ayant des liens commerciaux avec les zones affectées sont souvent associés à l'évaluation de l'exposition chez les salariés ayant voyagé dans ces zones.

Le retard à la rétro-information est une des faiblesses liées à la centralisation. Certaines Ddass ont été informées de l'existence d'un cas dans leur département par les media avant de recevoir l'information par l'InVS. De même, les Cire ont été impliquées tardivement dans l'investigation et le suivi épidémiologique des cas probables et de leurs contacts. Dans l'avenir, les acteurs du suivi sur le terrain, notamment cliniciens, Cire et Ddass devront disposer rapidement de données détaillées concernant les cas probables et leurs contacts ainsi que certains cas en cours d'investigation. Un outil informatique spécifique et sécurisé doit être développé pour permettre cet échange d'information en temps réel.

L'atmosphère de crise sanitaire ayant entouré l'épidémie de Sras en 2003 a soulevé le problème de la confidentialité des informations et du risque accru de diffusion d'informations nominales ou indirectement nominatives, au delà du groupe restreint de cliniciens et épidémiologistes chargés de la gestion d'un cas. La vigilance doit être maintenue quels que soient le degré d'urgence ou la pression médiatique. Les données de temps, lieu et personne doivent systématiquement être remplacées par des informations de nature globale, ne permettant pas l'identification des personnes.

Le système de surveillance est flexible. La définition de cas a régulièrement évolué, les modifications concernant plus particulièrement la notion d'exposition à risque représentée par la zone de provenance géographique. Le tableau clinique utilisé dans la définition de cas, très peu spécifique, a en effet très peu été modifié au cours du temps. Depuis la fin de la pandémie le 5 juillet 2003 (source OMS), le système de surveillance a été révisé. Il inclut des définitions de cas et une conduite à tenir en cas de suspicion de résurgence du Sras, adaptées à la situation inter-épidémique [1]. Le signalement des cas possibles reste centralisé à l'InVS mais le suivi et la gestion des cas probables et de leurs contacts sont décentralisés aux Cire et aux Ddass.

2. Principales caractéristiques épidémiologiques

2.1. Signalements

Entre le 15 mars et le 5 juillet 2003, un total de 437 cas possibles a été signalé à l'InVS (figure 1). Sept patients ont été retenus comme cas probables (1,6 %) dont 4 confirmés (1 %). Un patient est décédé (létalité =14 %).

Un grand nombre de cas possibles (175 soit 40 %) a été exclu en moins de 24 heures, dès que l'évaluation épidémiologique a conclu à l'absence d'exposition avérée. Ces exclusions rapides ont particulièrement été nombreuses au cours de la première semaine suivant l'alerte, l'expérience permettant ensuite aux cliniciens et médecins régulateurs des Centres 15 d'évaluer avec plus de précision l'exposition avant de retenir et de signaler les cas possibles. Certains cas possibles (86 soit 20 %) ont été gardés en observation entre 24 et 72 heures en raison d'une forte présomption sur leur exposition potentielle, avant que les éléments cliniques et para-cliniques aient permis d'exclure le diagnostic de Sras. Enfin, 24 cas (5 %) pour lesquels l'exposition était fortement suspectée ou avérée ont été maintenus en isolement pendant plus de 72 heures avant qu'un diagnostic différentiel ne soit établi. Pour ces cas complexes, une discussion avec les cliniciens, virologues et responsables de la DGS a été régulièrement organisée afin de prendre des décisions de manière collégiale.

Pour 137 cas, les informations n'ont pas permis de calculer les délais entre le signalement des cas possibles et leur classification ultérieure faute de précisions sur les dates respectives (données manquantes).

2.2. Cas probables et/ou confirmés

Sept cas probables ont été retenus, dont 4 confirmés par sérologie et/ou RT-PCR (tableau 1). Ces sept cas ont tous été importés et provenaient de deux groupes distincts. Le premier groupe composé de 5 personnes (groupe A) a été identifié à partir du cas index. Ce dernier a été contaminé à Hanoï (Vietnam) et a ensuite voyagé sur le vol Hanoi-Bangkok-Paris du 22 au 23 mars 2003. Il a été à l'origine de la contamination d'une personne avant son départ de Hanoï (cette personne revenue en France par un vol différent a été ultérieurement identifiée sur le territoire national) et de trois personnes au cours du vol. Le second groupe de deux personnes (groupe B) a été exposé à Nankin, Chine, en avril 2003 lors d'un voyage d'affaires.

Aucune transmission secondaire survenue en France à partir de ces sept patients n'a été identifiée, parmi les contacts ou le personnel soignant.

2.3. Suivi des contacts de cas probables

Quatre cohortes de personnes contacts des cas probables ont été suivies quotidiennement pendant 10 jours, soit un total de 77 personnes. Le suivi de ces cohortes, d'abord assuré exclusivement par l'InVS, a ensuite été réparti entre l'InVS et les Cire correspondantes. Ces 4 cohortes ont inclus les 24 personnels soignants français rentrés d'une mission à l'hôpital français de Hanoï (mars 2003), les 7 personnes ayant voyagé auprès du cas index, les 32 sujets contacts des 2 cas probables de

Nankin (Groupe B, avril-mai 2003), et enfin 14 sujets contacts d'un cas initialement considéré probable et ultérieurement exclu.

2.4. Enquête spécifique sur l'introduction du Sras en France

Cette enquête [2] a reconstitué la chaîne de transmission épidémiologique du Sras dans le groupe A à partir du cas index, un médecin ayant travaillé à l'hôpital français de Hanoï pendant le pic de l'épidémie de Sras au Vietnam. Parmi les trois cas confirmés ayant été exposés au cas index alors qu'il était symptomatique, deux ont été exposés pendant le vol Hanoi-Paris. L'un d'entre eux se trouvait parmi les sept passagers assis dans les 2 rangées devant et derrière le patient index (taux d'incidence de 1 pour 100 personnes heures d'exposition, IC à 95 % = 0.02-5.4 %). Le second passager était assis 5 rangs derrière, sans contact rapproché documenté avec le cas index. Le Sras a donc probablement été transmis du cas index symptomatique à deux passagers lors d'un vol commercial long courrier.

3. Discussion - conclusion

Au total, le dispositif mis en place en France après le déclenchement de l'alerte internationale a permis d'identifier sept cas probables de Sras soit 1,6 % de l'ensemble des signalements. Une *surveillance sensible et réactive*, associée à l'isolement des cas probables et la quarantaine de leurs contacts, a contribué à prévenir la transmission secondaire du Sras en France. Le choix d'un système plus sensible que spécifique, visant à la détection précoce des premiers cas introduits en France, s'est avéré *faisable* du fait de plusieurs facteurs : un nombre réduit de signalements associé à un nombre restreint de cas probables importés et une transmission relativement modérée du Sras (le taux de reproduction du Sras est en effet globalement estimé entre 2 et 4 [3]). Dans l'hypothèse d'une infection à plus haut risque de transmission inter humaine ou d'un afflux plus important de cas, une surveillance plus spécifique et/ou décentralisée aux niveaux régional ou départemental aurait dû être envisagée. La version actualisée du plan gouvernemental de réponse au Sras intègre cette nécessité de décentralisation.

La *représentativité des signalements* a vraisemblablement été satisfaisante au début de l'épidémie, en raison de l'atmosphère de crise. Dans les premiers jours suivant le déclenchement de l'alerte internationale, le nombre de signalements en France était élevé puis a progressivement baissé (figure 1). Cette baisse après le pic initial peut être imputée à une meilleure connaissance des risques d'exposition chez les médecins signalant les cas possibles, tout autant qu'à une diminution réelle du nombre de cas possibles liée à la réduction des voyages. Ultérieurement, certains cliniciens ont signalé des cas possibles ayant été isolés et suivis plusieurs jours avant d'être exclus, en fournissant une liste hebdomadaire rétroactive; ce retard à la notification a pu alors faire craindre un relâchement des mesures de précaution au sein du personnel soignant.

Le système de surveillance est resté flexible tout au long de l'épidémie, avec une adaptation régulière des définitions de cas, notamment en fonction des données disponibles sur les zones d'exposition. Des améliorations doivent toutefois être apportées en fonction de l'évolution des connaissances sur le coronavirus du Sras tout en veillant au maintien d'un système simple et acceptable. Le développement de techniques de diagnostic rapide et spécifique du Sras devrait contribuer à améliorer la réactivité, la confirmation d'un cas de Sras ayant des implications majeures telles que le déclenchement d'une alerte nationale et internationale. Il faut toutefois souligner le risque de contamination à partir du laboratoire et les précautions à prendre pour éviter ce risque [4].

Enfin, la survenue du Sras dans un contexte global d'intensification des échanges internationaux, de modification des modes de vie et de l'environnement a illustré le risque d'émergence de nouveaux phénomènes infectieux et souligné l'importance d'une préparation en amont. L'implication des cliniciens et biologistes confrontés aux phénomènes infectieux inhabituels est indispensable; à cet effet, un *circuit direct et spécifique de détection et de signalement des phénomènes infectieux émergents* reposant sur les services d'inféctiologie est en cours de construction, incluant les cliniciens des services d'inféctiologie, l'InVS et les Cire. L'anticipation du risque s'appuie par ailleurs sur la *veille épidémiologique nationale et internationale*, notamment à travers la participation aux réseaux internationaux tels que le GOARN (OMS) et les réseaux Européens.

Remerciements

- L'équipe chargée de la gestion du Sras à l'InVS en 2003
- Les Centres hospitaliers de référence de Besançon, Bordeaux, Montpellier, Rennes, Strasbourg, Tourcoing ainsi que l'ensemble des centres hospitaliers ayant participé à la surveillance du Sras
- Les Cellules interrégionales d'épidémiologie (Cire) et les Ddass impliquées dans le suivi des cas probables et de leurs contacts
- Les Centres nationaux de référence (CNR) des virus influenzae (CNR-Région Nord, Institut Pasteur et CNR-Lyon)
- Les médecins généralistes ayant participé au signalement des cas possibles de Sras et les médecins du travail des entreprises ayant des liens commerciaux avec l'Asie du Sud-est.
- La Direction générale de la santé

5. Références

- (1) Alerte et conduite à tenir en cas de suspicion de résurgence du Sras. Document InVS. Site Internet InVS, <http://www.invs.sante.fr/display/?doc=presse/2004/le_point_sur/cat_sras_080604>.
- (2) Desenclos JC, van der Werf S, Bonmarin I et col. Introduction of SARS in France, March-April, 2003. Emerg Infect Dis. 2004 Feb; 10(2):195-200
- (3) WHO Global Health Security Epidemic Alert and Response. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (Sars), October 2003. WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11.
- (4) OMS. Directives OMS de sécurité biologique concernant la manipulation dans l'après-flambée des prélèvements et des cultures contenant le SARS-CoV - 18 décembre 2003; <http://www.who.int/csr/sars/biosafety2003_12_18Fr/en/print.html>;

Figure 1
Epidémie de Sras en France : signalements journaliers à l'InVS, 15 mars-5 juillet 2003

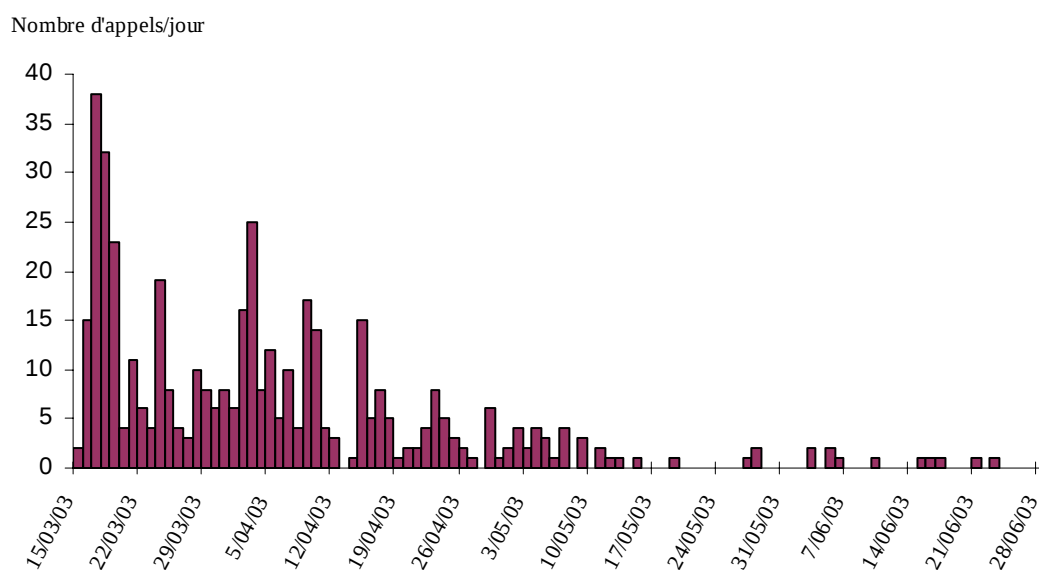


Tableau
Epidémie de Sras en France, 15 mars-5 juillet 2003 : cas probables et classification

Groupe	N° Cas	Début des signes	des Exposition	Evolution	Classification
A	1 Cas index	20/03/03	Hanoï	Décès	Confirmé
	2	26/03/03	Avion Hanoï-Paris	Favorable	Confirmé
	3	27/03/03	Avion Hanoï-Paris	Favorable	Confirmé
	4	29/03/03	Avion Hanoï-Paris	Favorable	<i>Probable non confirmé</i>
	5	01/04/03	Hanoï	Favorable	Confirmé
B	6	30/04/03	Nankin (Chine)	Favorable	<i>Probable non confirmé</i>
	7	03/05/03	Nankin (Chine)	Favorable	<i>Probable non confirmé</i>