

# Coronavirus du SRAS: le virus venu de nulle part

Arnaud Fontanet

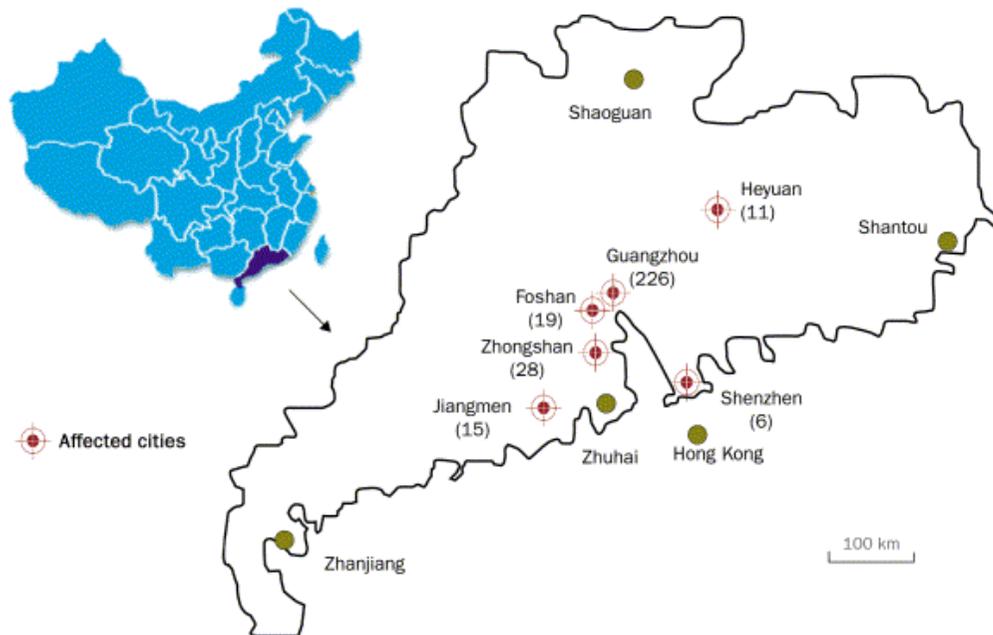
Institut Pasteur

Conservatoire National des Arts et Métiers

Collège de France (2018-2019)

# Province de Guandong, Chine

## Novembre 2002 – Février 2003



- Syndromes respiratoires
- Foyers groupés
- Période hivernale
- Antibiotiques inefficaces
- Taux de létalité élevé

(Zhong NS, Lancet 2003; Heymann, EID, 2004)

# Province de Guandong, Chine

## Novembre 2002 – Février 2003



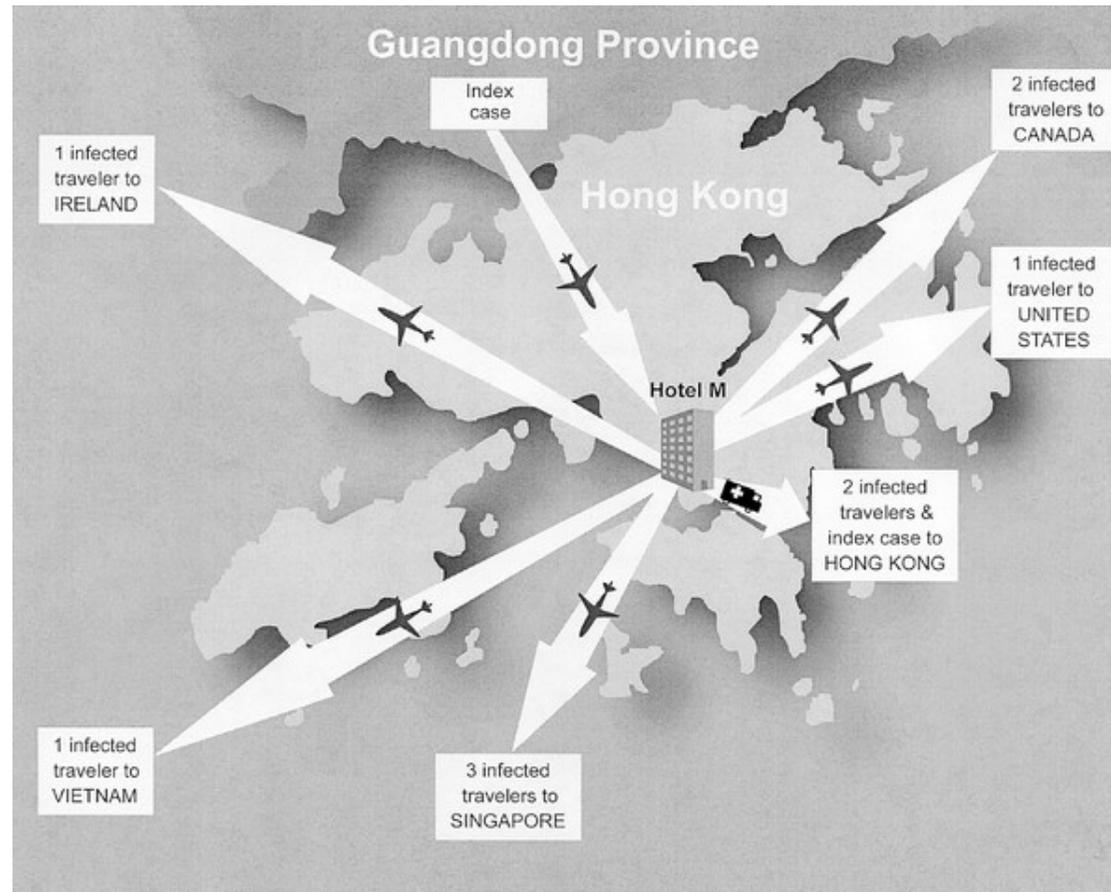
- Syndromes respiratoires
- Foyers groupés
- Période hivernale
- Antibiotiques inefficaces
- Taux de létalité élevé

→ Grippe aviaire?

(Zhong NS, Lancet 2003)

# Expansion mondiale du SRAS

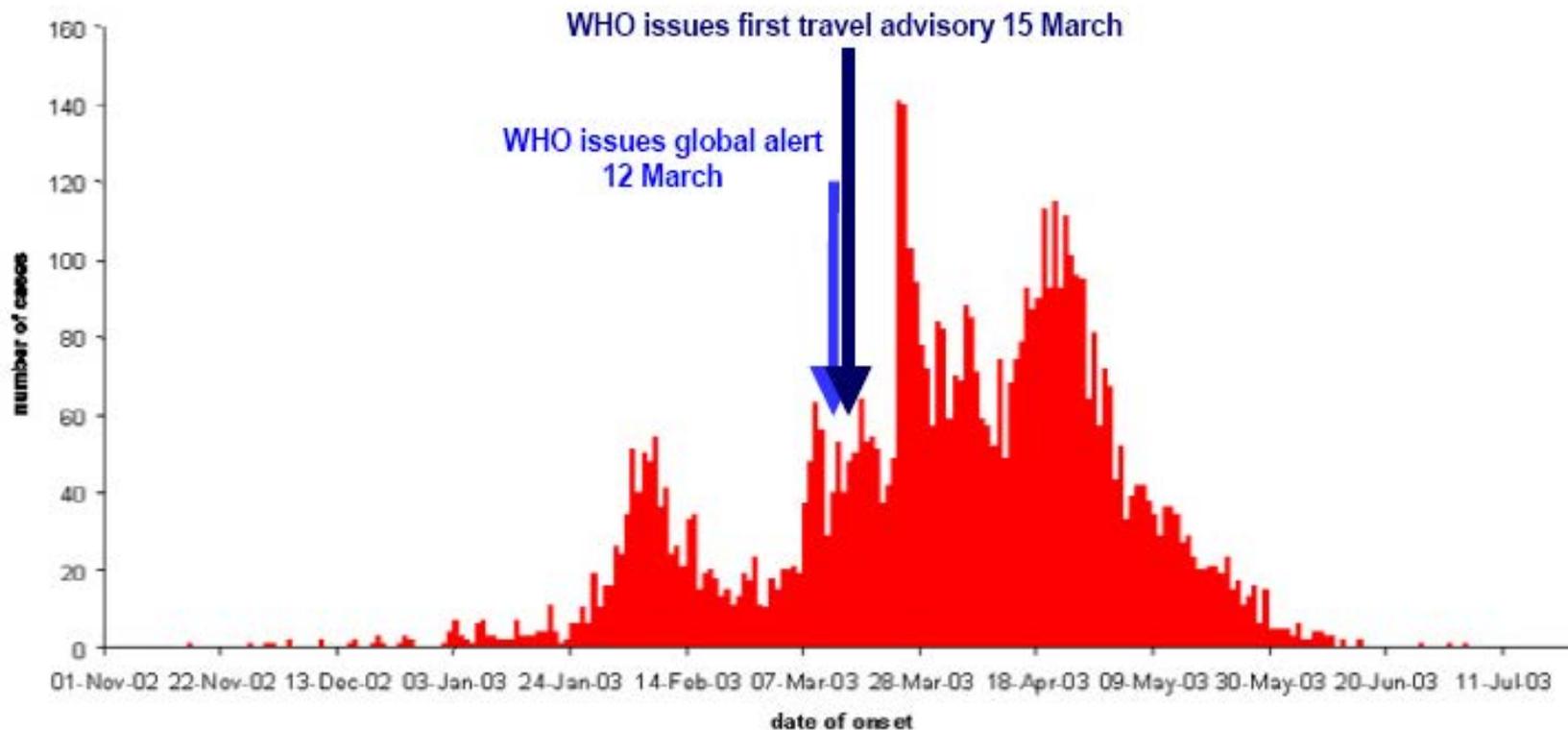
## Hôtel M, Hong Kong, 21 février 2003



(Christian, CID, 2004)

# SRAS, courbe épidémique, 2002- 2003

Probable cases of SARS by week of onset  
Worldwide\* (n=5,910), 1 November 2002 - 10 July 2003



# La pandémie



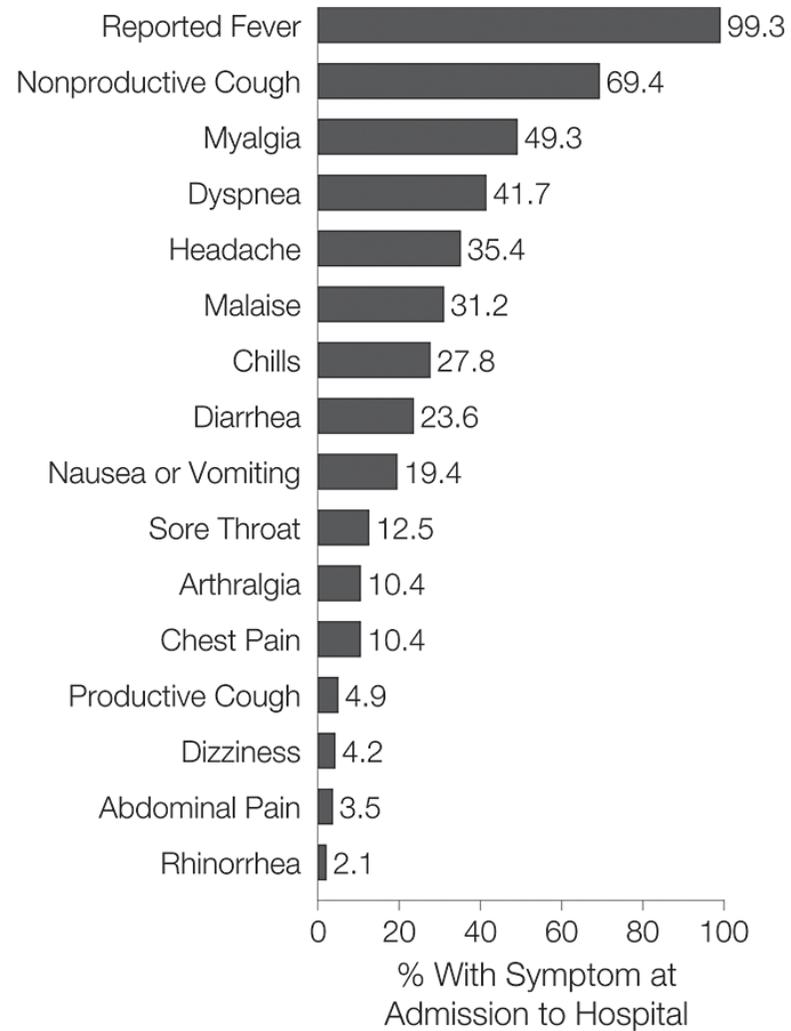
# SRAS: la maladie



WHO 18/03/03  
Photos: BBC

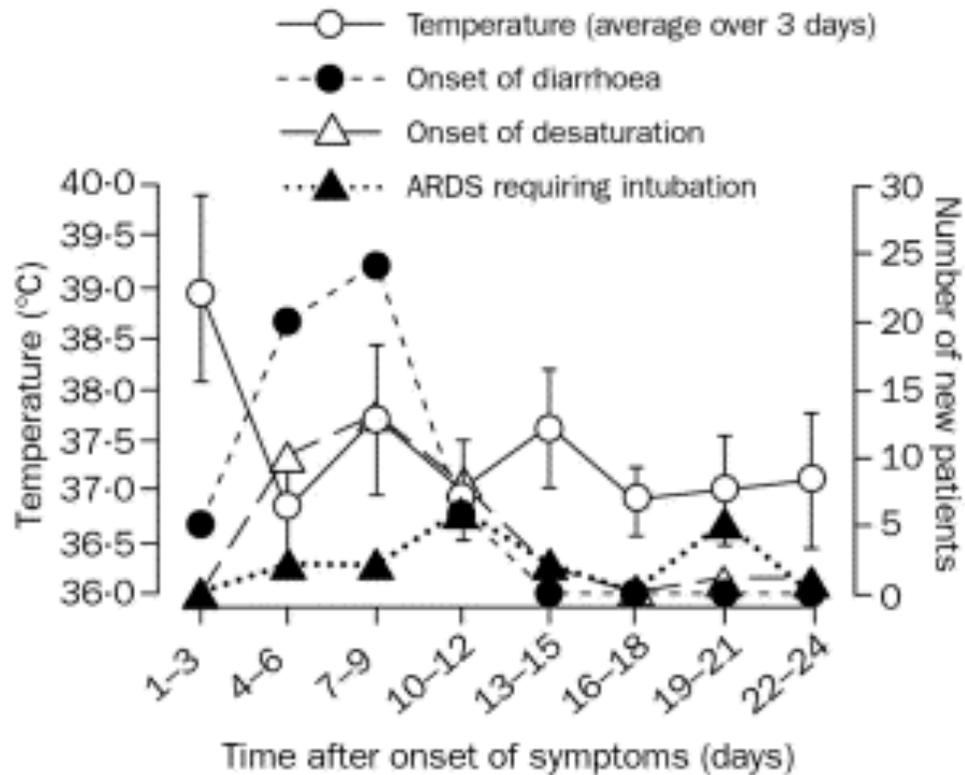
# Symptômes à l'admission

Fièvre  
Toux non productive  
Douleurs musculaires  
Dyspnée

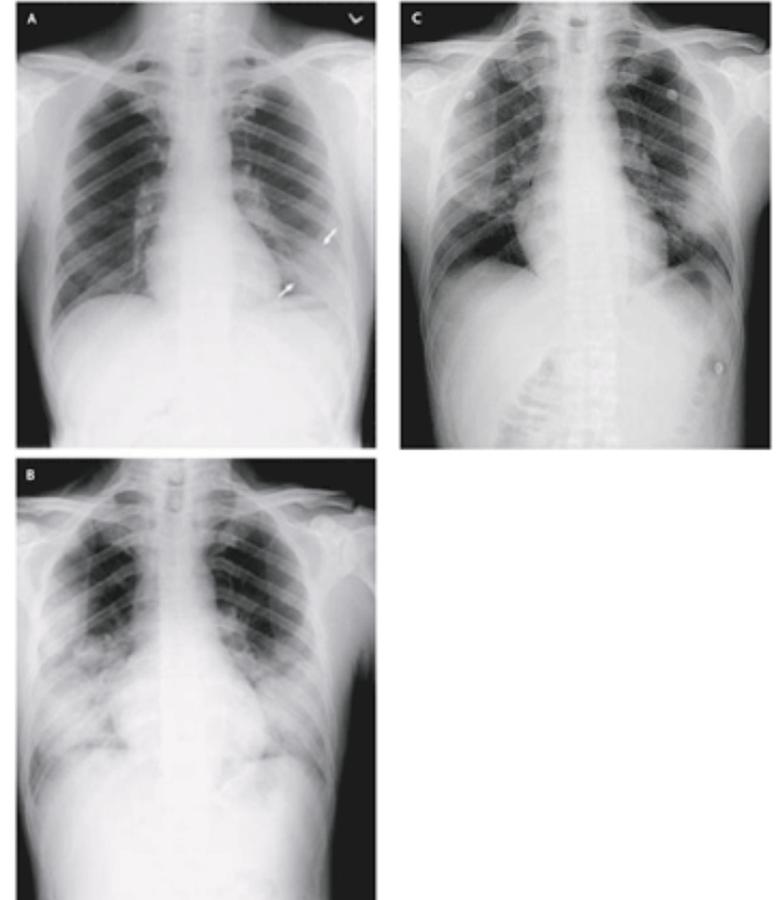


(Booth, JAMA, 2003)

# Formes sévères



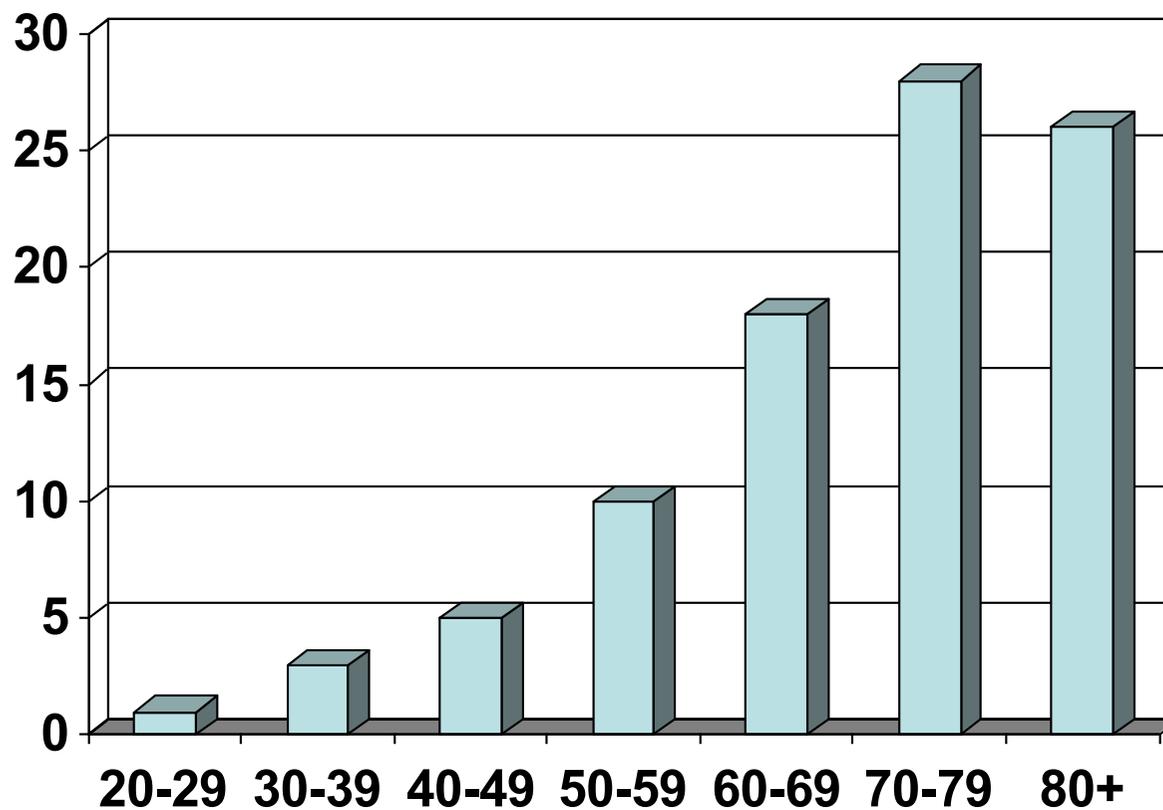
(Peiris, Lancet, 2003)



(Lee, NEJM, 2003)

# Taux de létalité par groupe d'âge, Chine, 2003

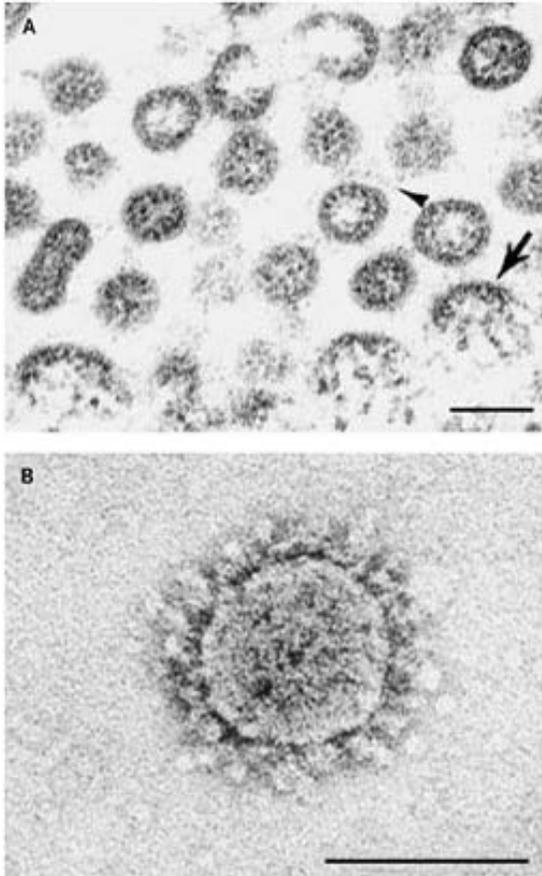
Taux de létalité (%)



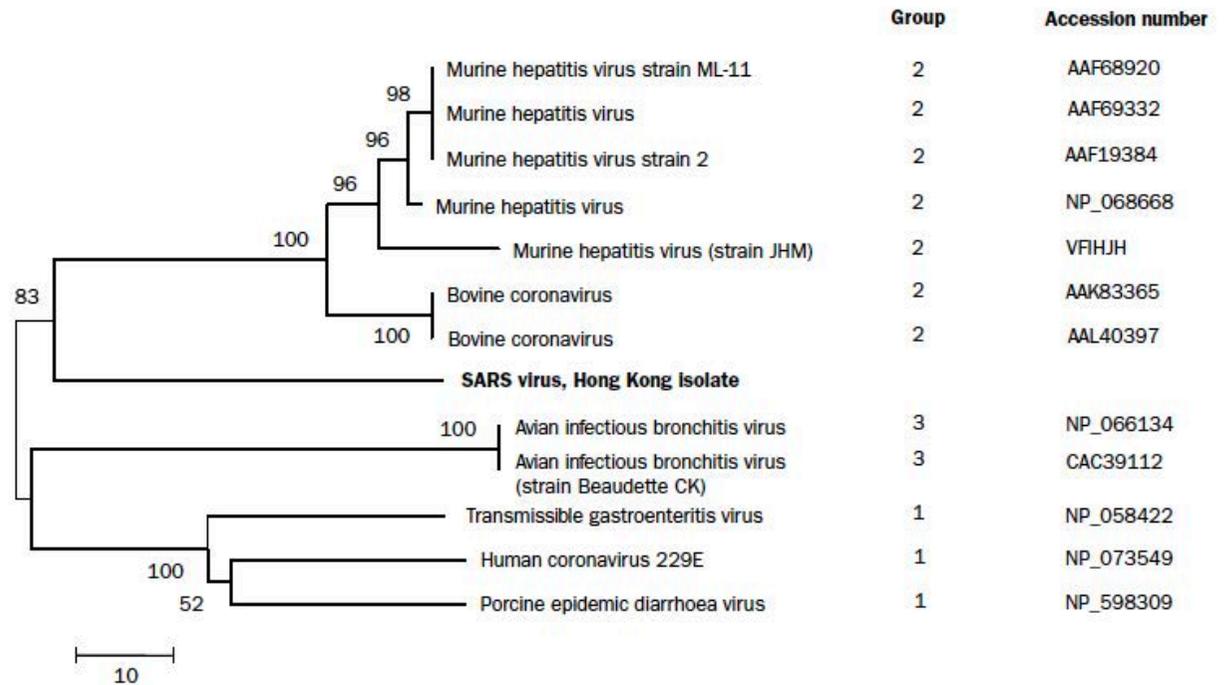
Groupe d'âge (en années)

(WHO, May 2003)

# Isolement d'un coronavirus



Ksiazek, NEJM, 2003



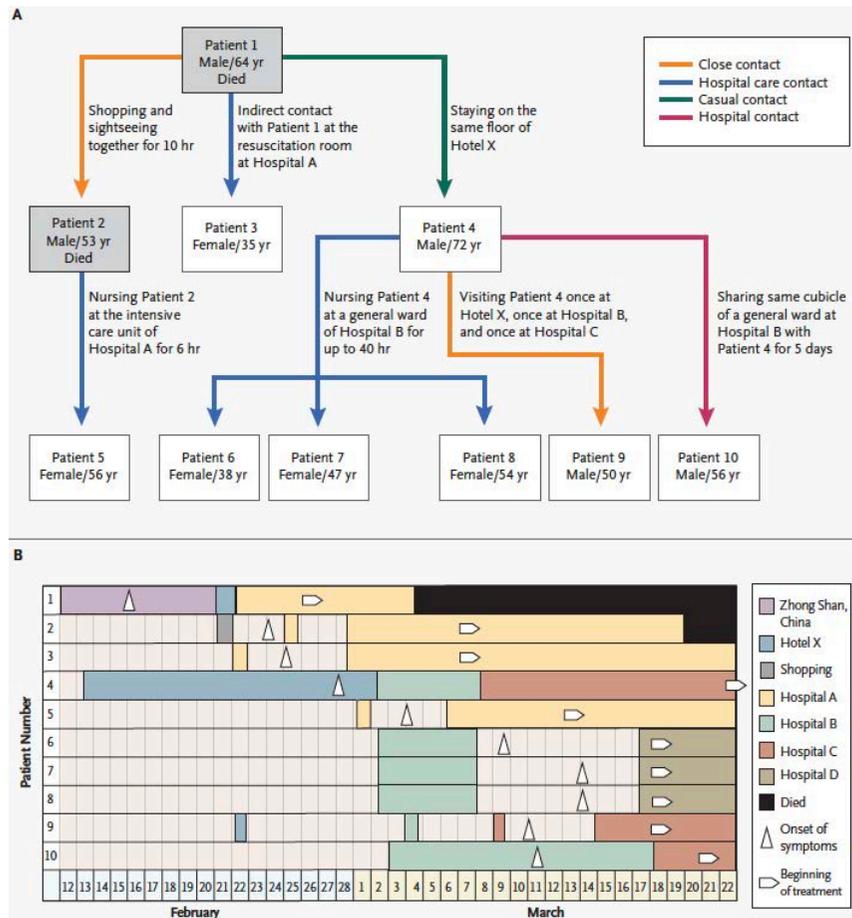
Peiris, Lancet,, 2003

# Méthodes d'investigation



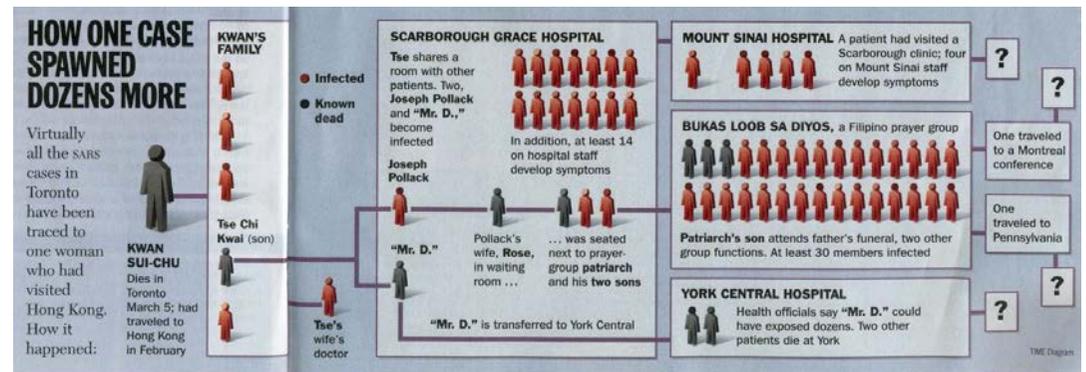
# Enquête policière

## Transmission intra-hospitalière



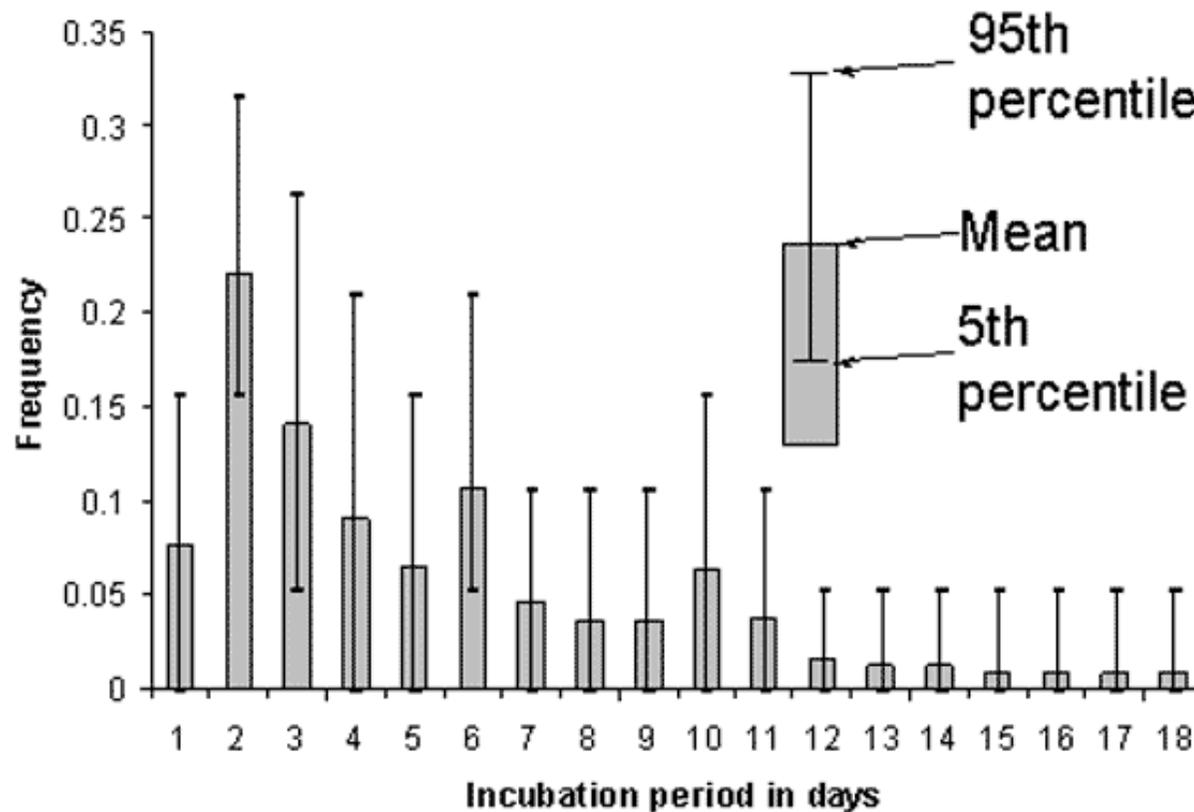
Hong Kong  
Tsang, NEJM, 2003

## Transmission communautaire



Toronto  
Times magazine

# Estimation de la période d'incubation

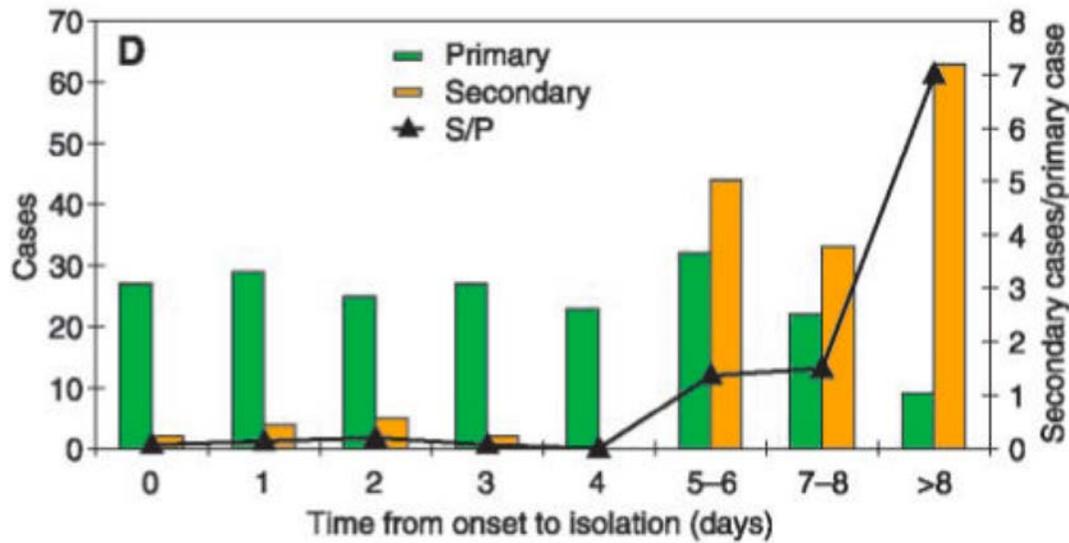


Médiane : 4-5 jours

Étendue: 1-14 jours

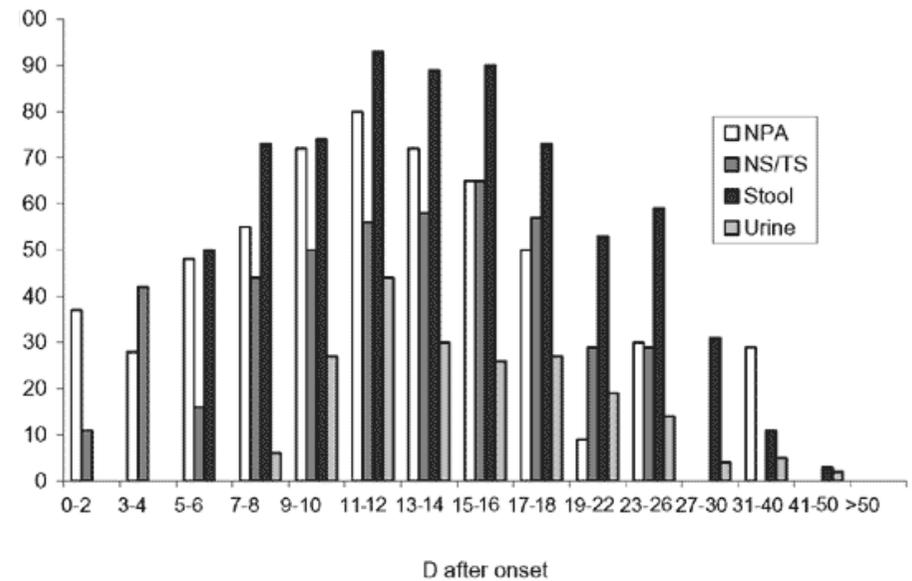
(Meltzer, EID, 2004)

# Période de contagiosité



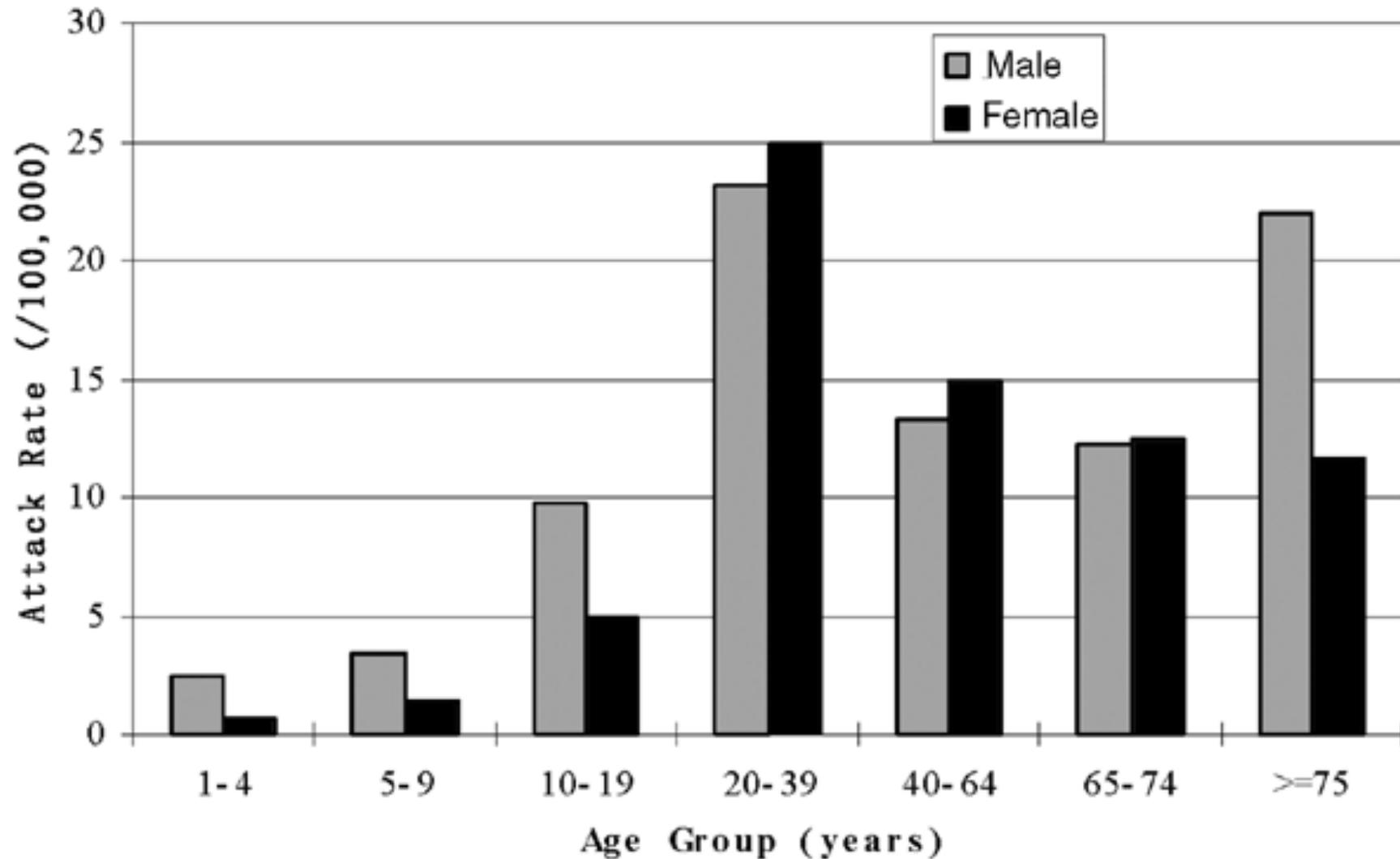
(Lipsitch, Science, 2003)

Positivité PCR par échantillon et durée depuis le début des symptômes



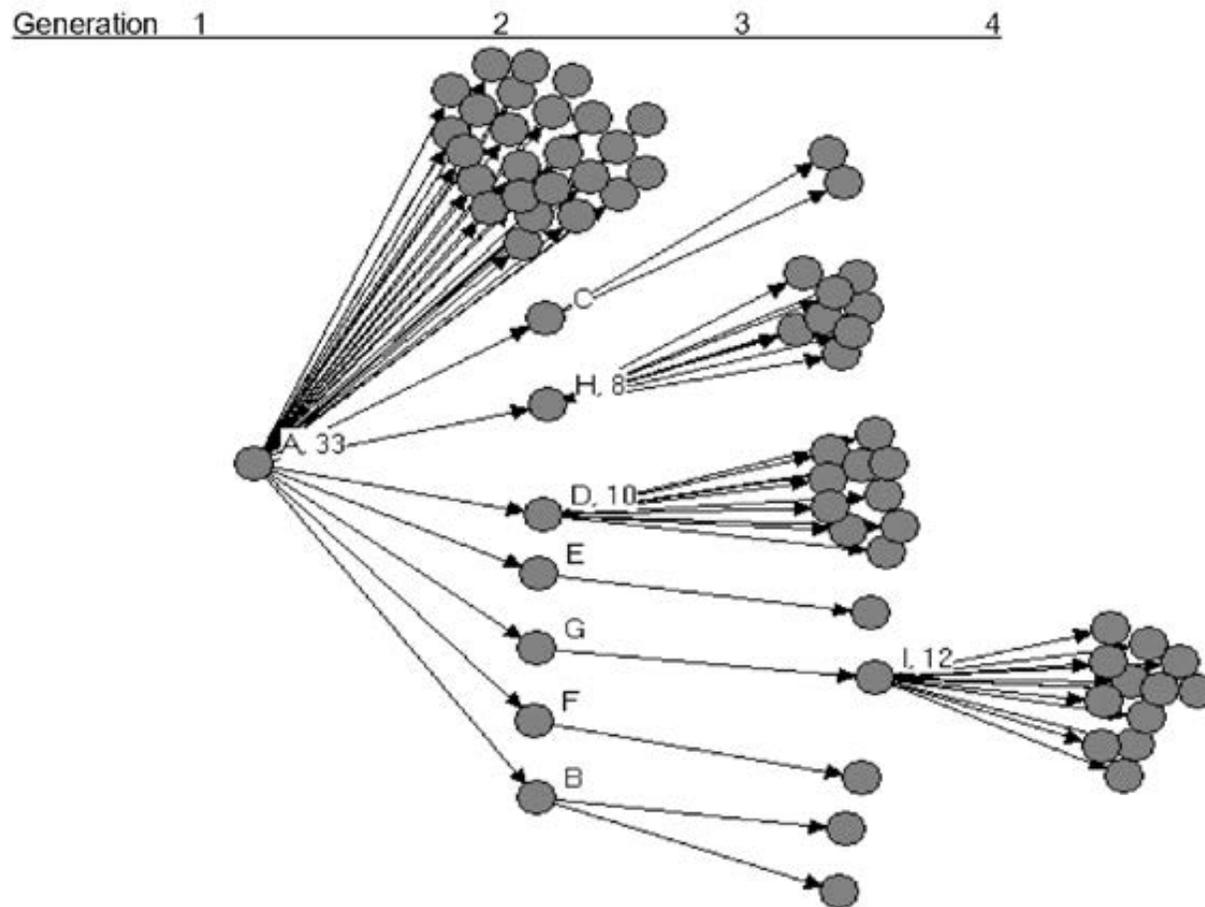
(Chan, EID, 2003)

# Taux d'attaque par âge et sexe, Pékin, 2003



# Rôle des « superspreaders »

## Pékin, avril 2003

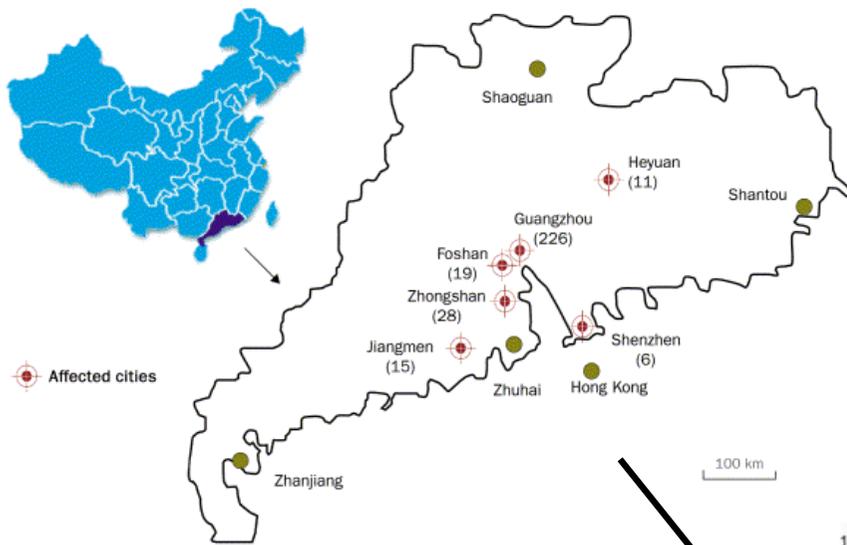


Patient A: femme, 62 ans,  
hospitalisée

74 contacts infectés:

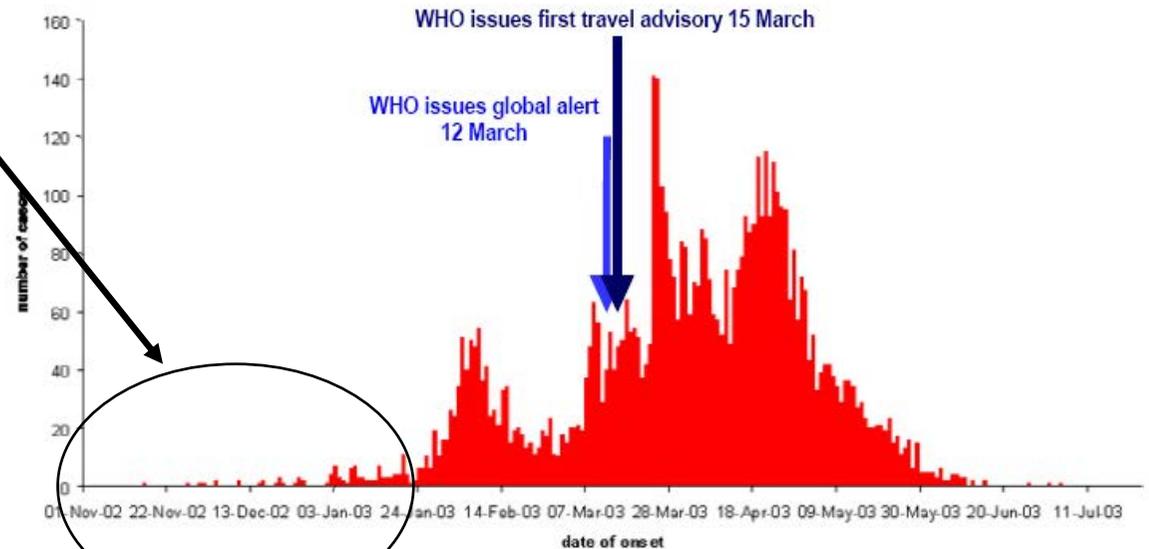
- 25 agents de santé
  - 11 familiaux
  - 36 patients à l'étage
  - 2 proches de patients
- 33 (45%) infectés

# Débuts erratiques



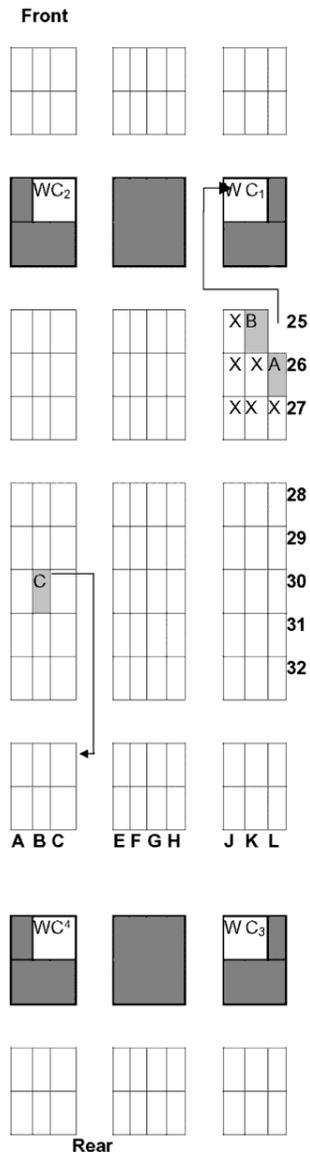
(Zhong, Lancet, 2003)

Probable cases of SARS by week of onset  
Worldwide\* (n=5,910), 1 November 2002 - 10 July 2003



(WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11)

# Transmission au cours d'un vol



AF171: Hanoi – BKK – Paris  
23 mars 2003

Patient A: Médecin à Hanoï  
16-17 mars: examine patient avec SARS  
20 mars: fièvre et toux  
23 mars: prend l'avion AF171  
pris en charge par services  
médicaux de CDG à l'arrivée

26 mars: patient B symptomatique  
27 mars: patient C symptomatique  
1<sup>er</sup> avril: manager de l'hôtel du  
patient A à Hanoï, symptomatique

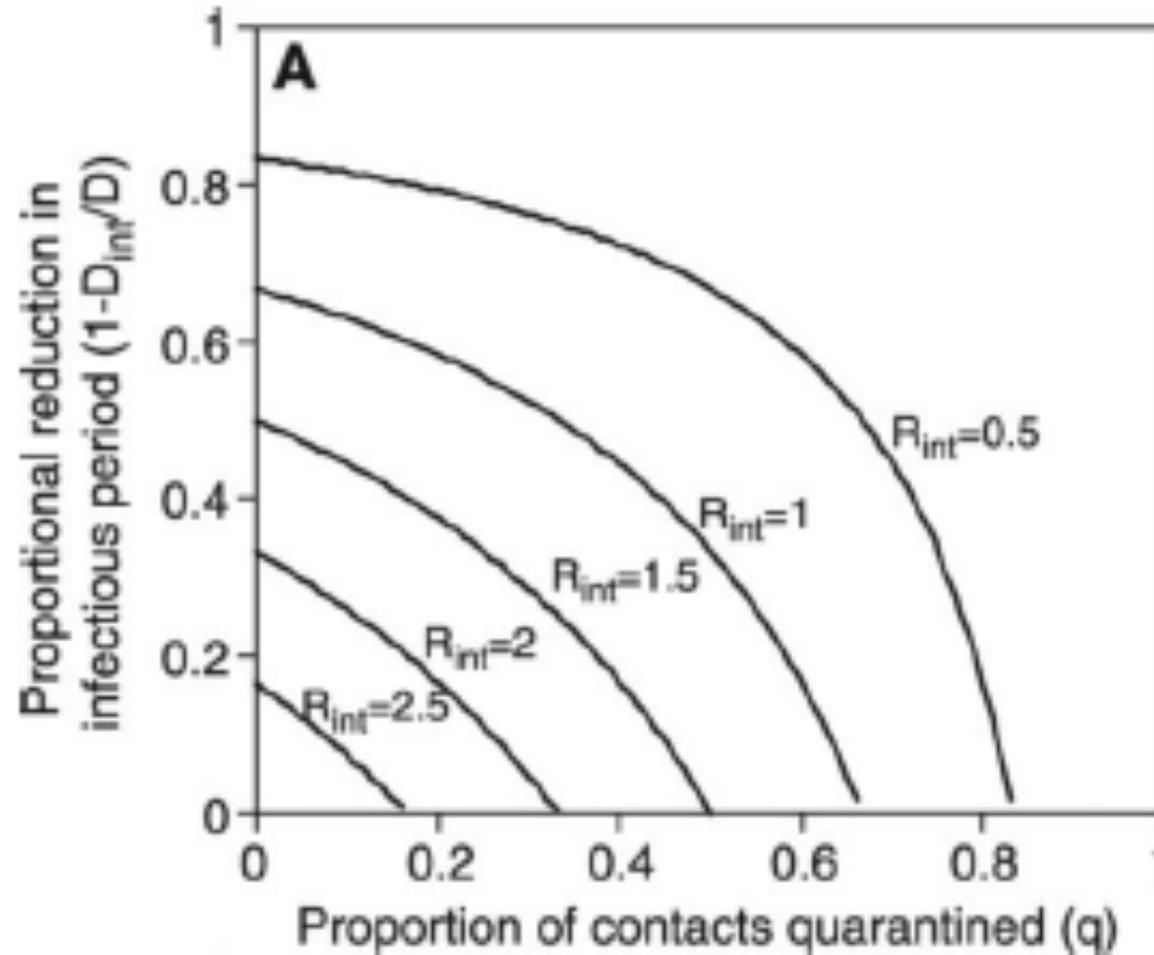
(Desenclos, EID, 2004)

# Le cas du Amoy Gardens, Hong Kong

- 12 mars 2003: patient index malade 3 jours après une hémodialyse à l'hôpital Prince of Wales
- 19 mars: séjourne chez son frère au Amoy Gardens et souffre de diarrhée
- 321 cas dans les jours qui suivent, dont 41% dans le même building (33 étages). 75% souffrent de diarrhée
- Séquençage du virus: même souche chez les patients, et très proche d'une souche du Prince of Wales



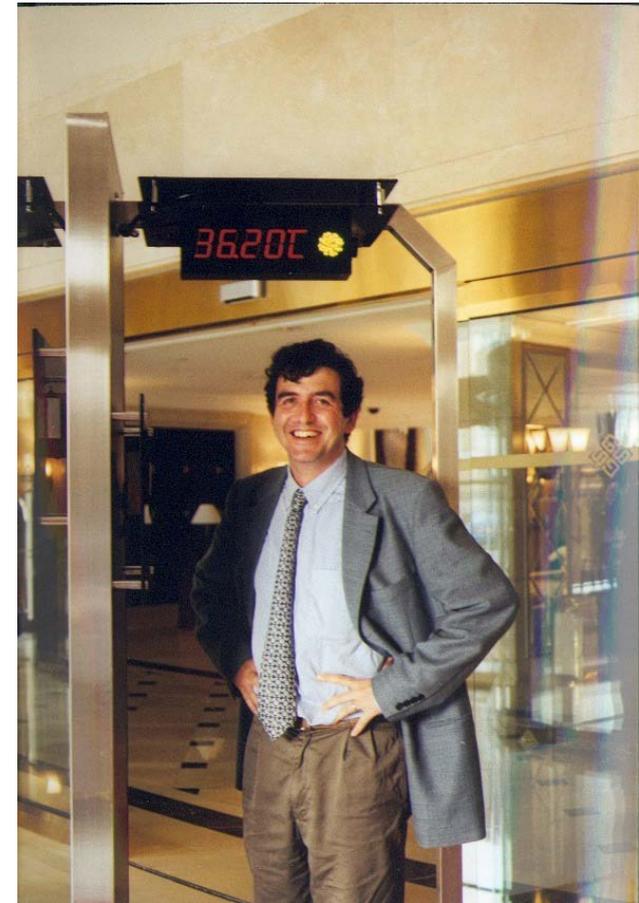
# Apport de la modélisation: Importance de l'isolement et de la quarantaine



$R_0=3$

(Lipsitch, Science, 2003)

# Autres mesures de contrôle



# Limitation des déplacements et du transport aérien

The international impact of SARS is growing, as are fears of its consequences.



Fearful of the SARS virus, a couple wore masks in the Beijing railway station. Thousands were fleeing the city as China raised the death toll. Associated Press



A woman got into a taxi with her newborn outside St. Michael's Hospital in Toronto. The World Health Organization on Wednesday issued a warning against travel to the city.

## Officials warn against travel to Toronto, Beijing

By Rob Stein  
Washington Post

WASHINGTON, D.C. — The World Health Organization on Wednesday warned travelers to avoid China's capital city of Beijing and Canada's most important metropolis, Toronto, saying the drastic step was needed to halt the spread of SARS, severe acute respiratory syndrome.

And today, a major hospital in Beijing was closed. Patients and more than 2,000 employees from the People's Hospital

of Peking University were under observation for the lung disease, an official of the university management office said.

The hospital's Web site says it has 1,020 beds, but the official, who gave his name only as Sun, said he didn't know how many patients were in the hospital at the time.

All were transferred to one of six hospitals in Beijing designated to handle SARS cases, Sun said.

The travel warning, the latest indication of rising interna-

tional alarm about the disease, marked the first time in its 55-year history that WHO has told the public to avoid either the Chinese capital or any locale in North America.

WHO also added Shanxi Province in China to its list, joining Hong Kong and Guangdong Province as SARS danger spots.

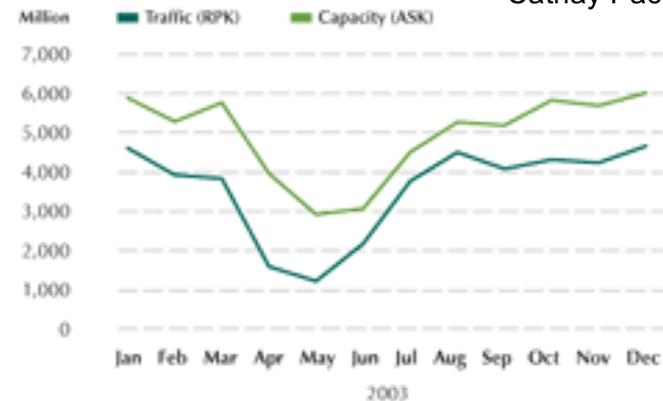
### SARS continues on A16:

— The Toronto area had 136 probable cases on Tuesday.  
— City officials were livid about the travel advisory.



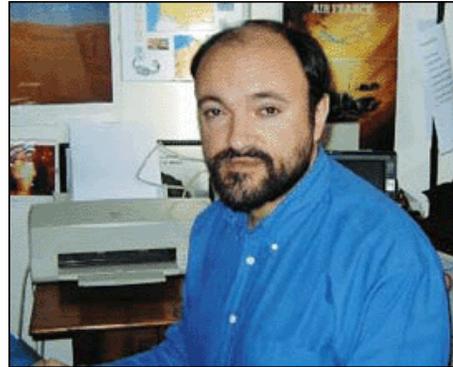
## Passenger capacity and traffic

Cathay Pacific



Mpls Star-Tribune Apr 24, 2003

# Mesures de lutte contre la transmission intra-hospitalière



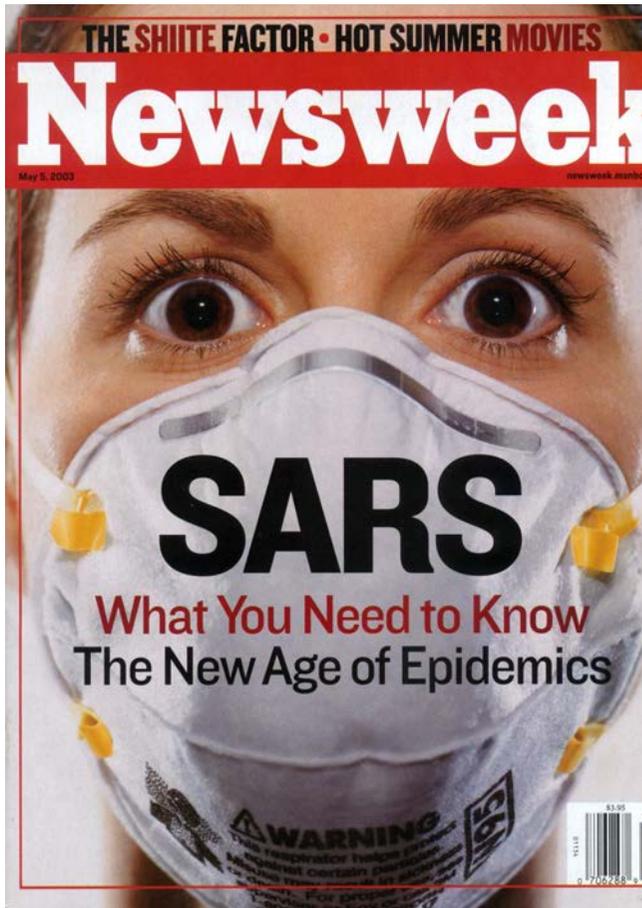
Dr Urbani, OMS



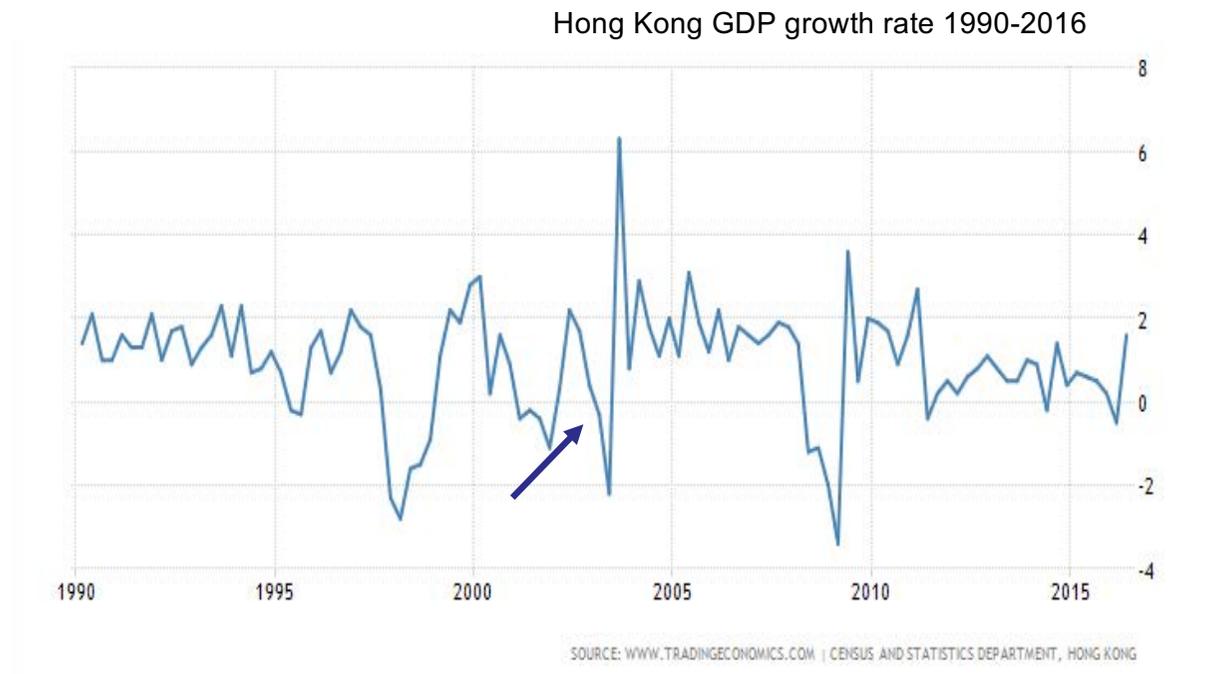
AFP Photo/Sam Yeh



# Les médias



# Impact économique du SRAS - 2003



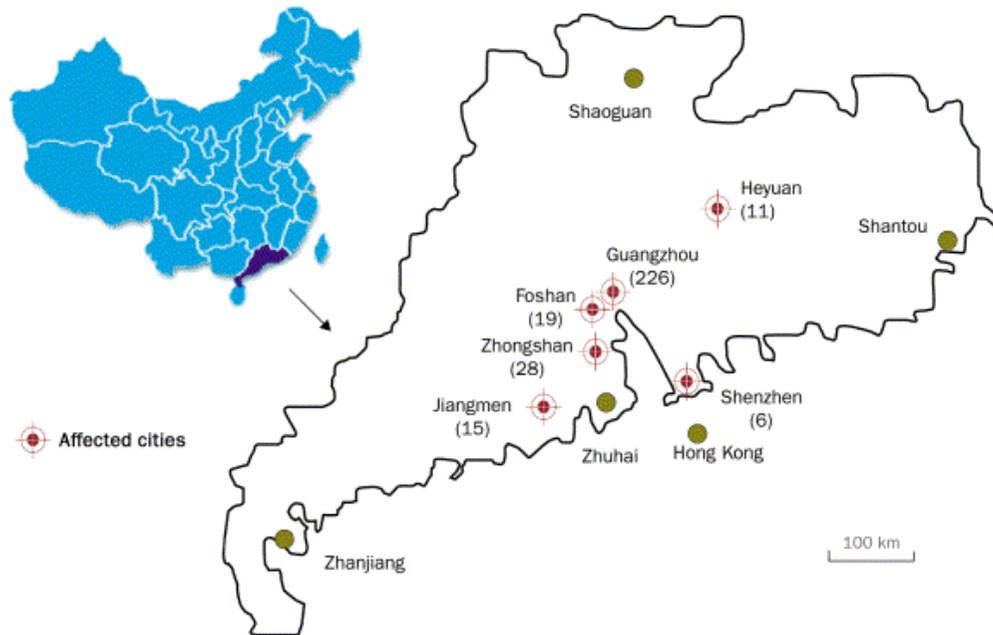
- Impact sur les transports, le secteur touristique, hôtelier, restaurants,...
- Absentéisme, baisse de production
- Coût total pour la région estimé à 40 milliards US\$

# SARS invité au G8, juin 2003



# Province de Guandong, Chine

## Novembre 2002 – Février 2003

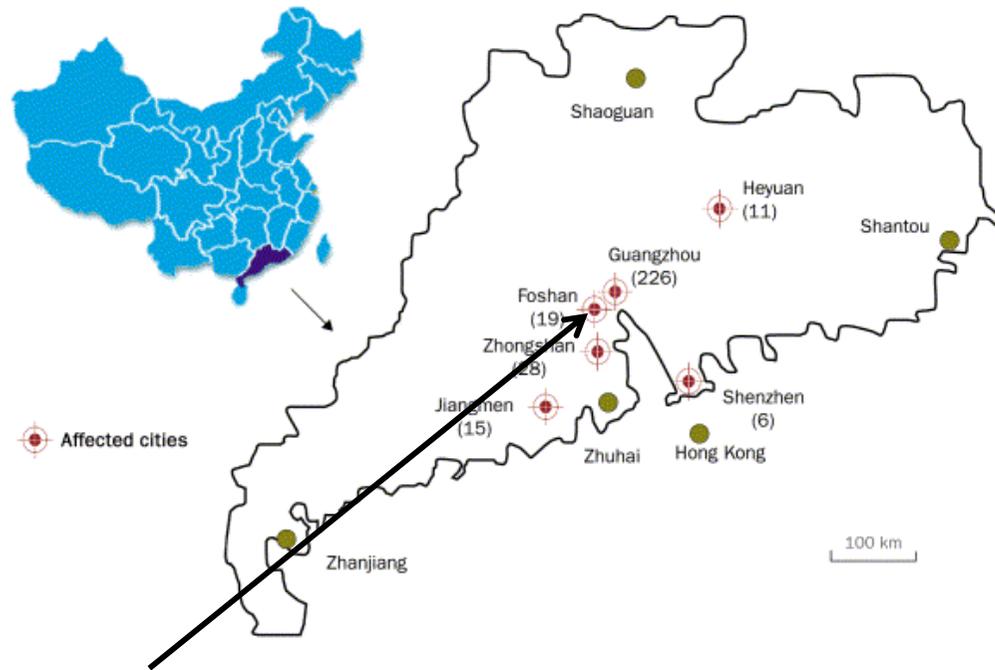


- Syndromes respiratoires
- Foyers groupés
- Période hivernale
- Antibiotiques inefficaces
- Taux de létalité élevé

(Zhong NS, Lancet 2003)

# Province de Guandong, Chine

## Novembre 2002 – Février 2003



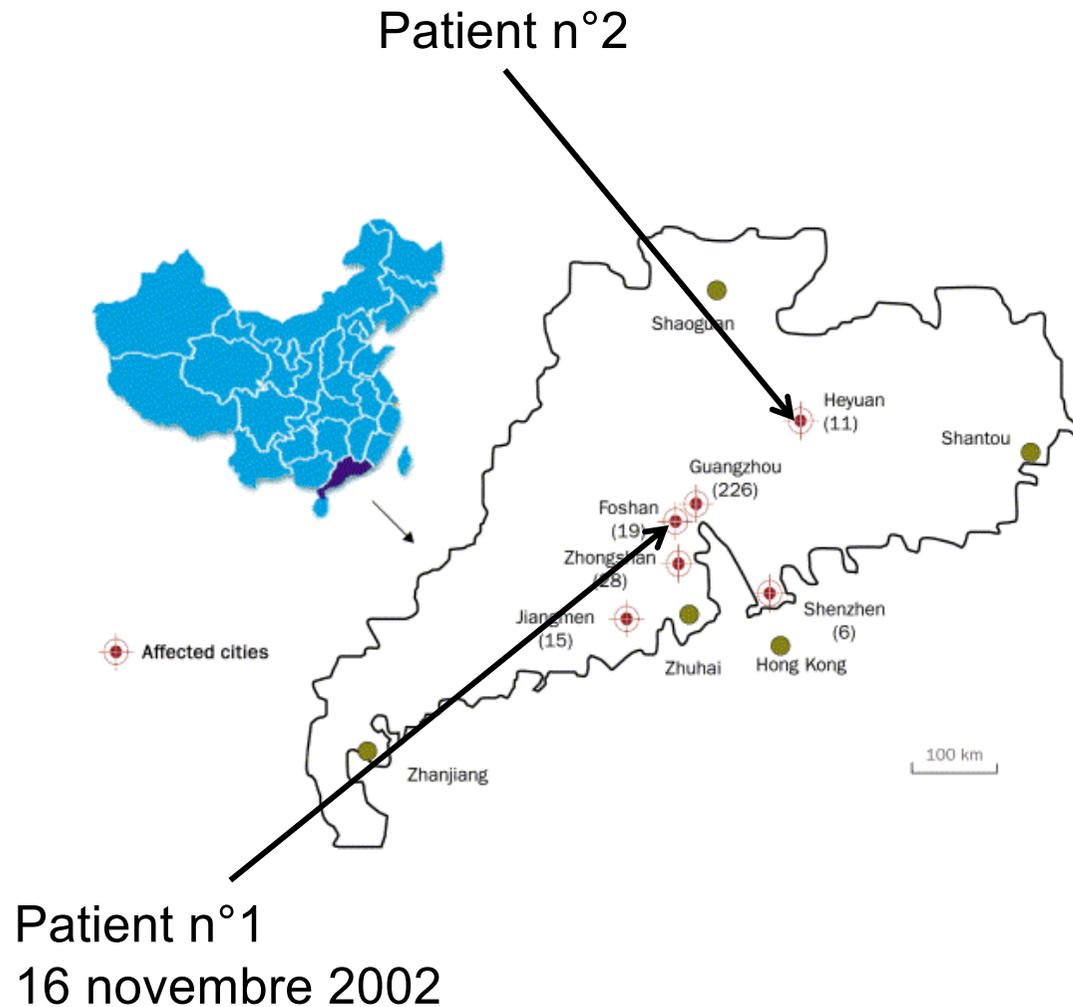
- Syndromes respiratoires
- Foyers groupés
- Période hivernale
- Antibiotiques inefficaces
- Taux de létalité élevé

Patient n°1  
16 novembre 2002

(Zhong NS, Lancet 2003; Xu, EID, 2004)

# Province de Guandong, Chine

## Novembre 2002 – Février 2003

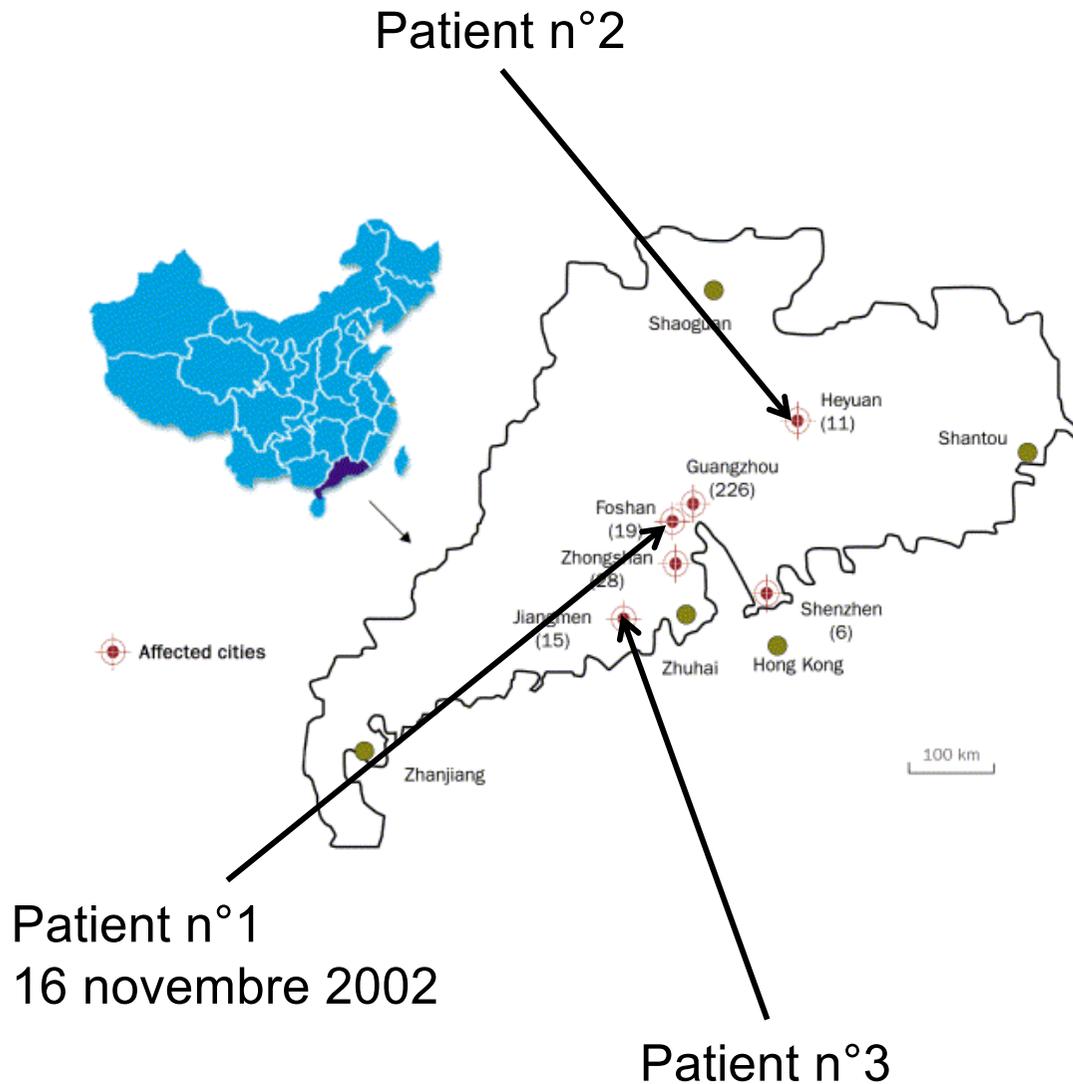


- Syndromes respiratoires
- Foyers groupés
- Période hivernale
- Antibiotiques inefficaces
- Taux de létalité élevé

(Zhong NS, Lancet 2003)

# Province de Guandong, Chine

## Novembre 2002 – Février 2003

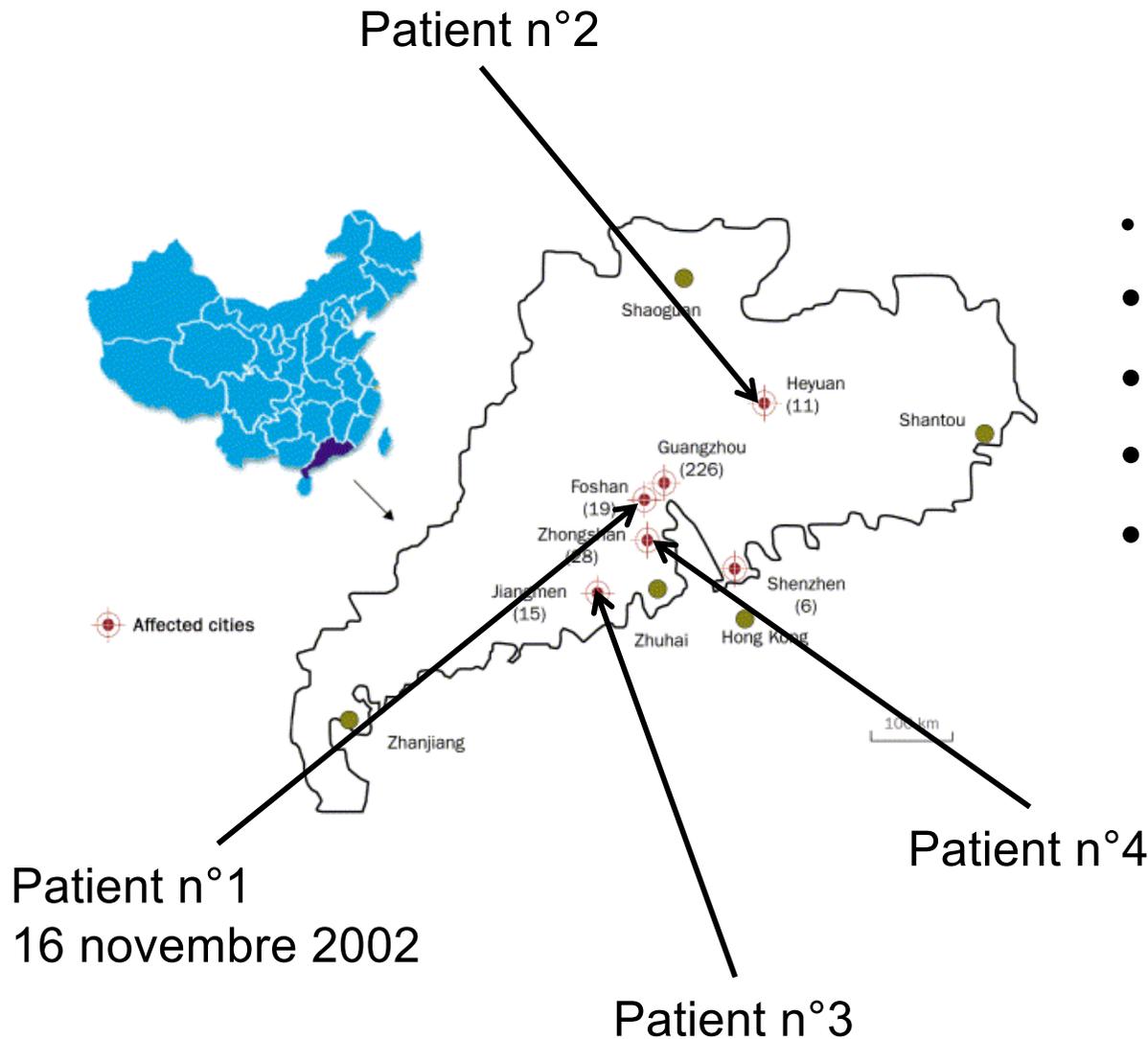


- Syndromes respiratoires
- Foyers groupés
- Période hivernale
- Antibiotiques inefficaces
- Taux de létalité élevé

(Zhong NS, Lancet 2003)

# Province de Guandong, Chine

## Novembre 2002 – Février 2003



- Syndromes respiratoires
- Foyers groupés
- Période hivernale
- Antibiotiques inefficaces
- Taux de létalité élevé

(Zhong NS, Lancet 2003)

# Enquête dans les marchés Shenzen, 2003



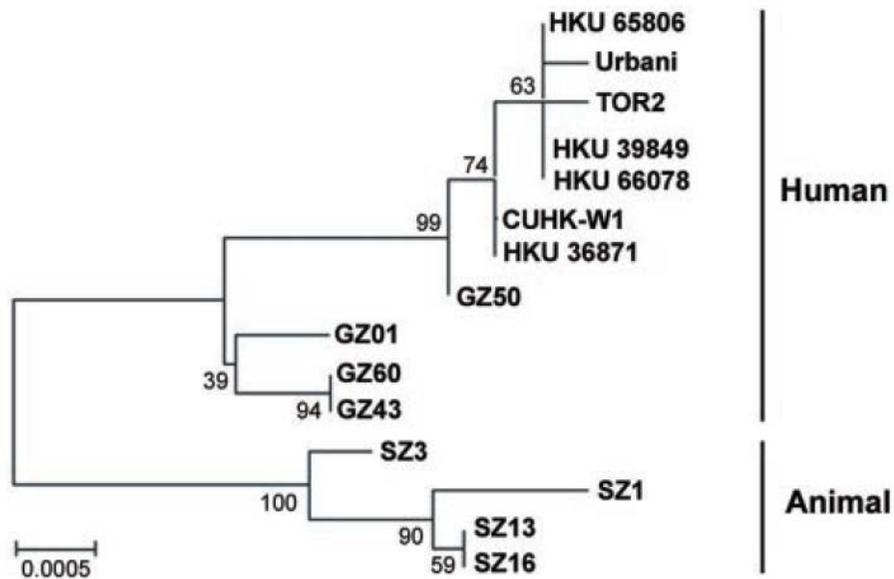
(AP)



Rebecca Postanowicz  
/Lioncrusher's Domain

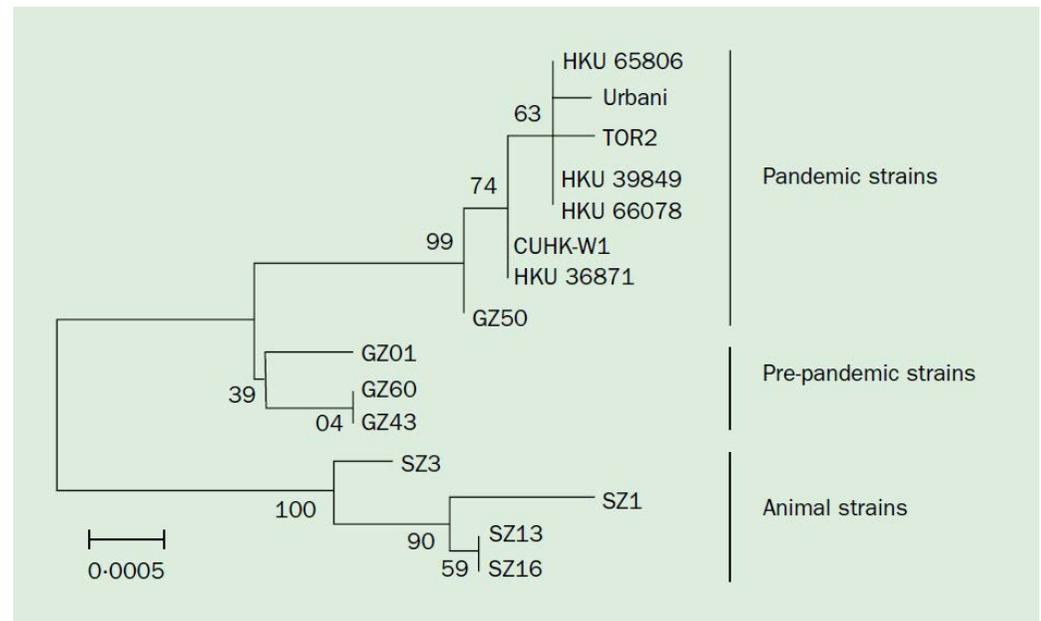
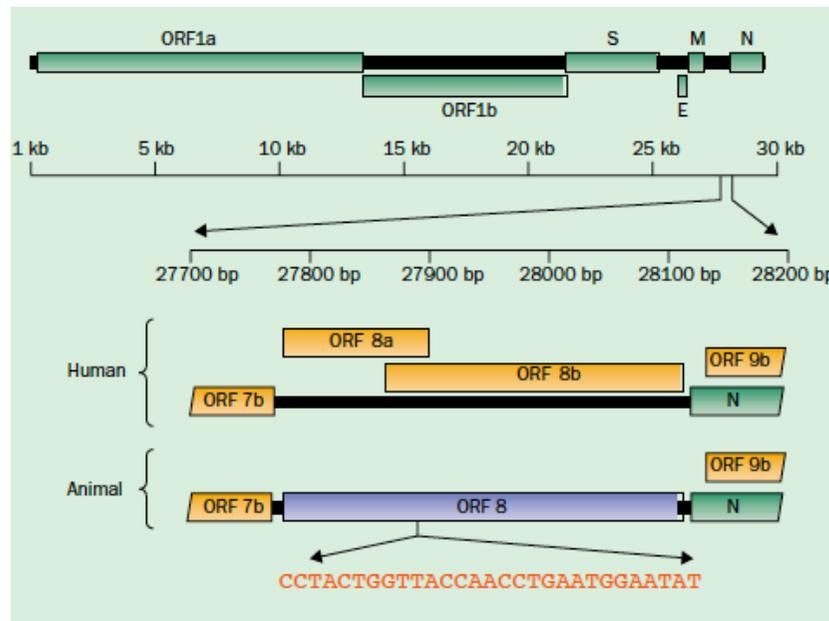
(Poon et coll. Lancet Infect Dis, 2004)

# Origine de l'épidémie



Guan, Science, 2003

# Différences génome viral entre prélèvements humains et animaux

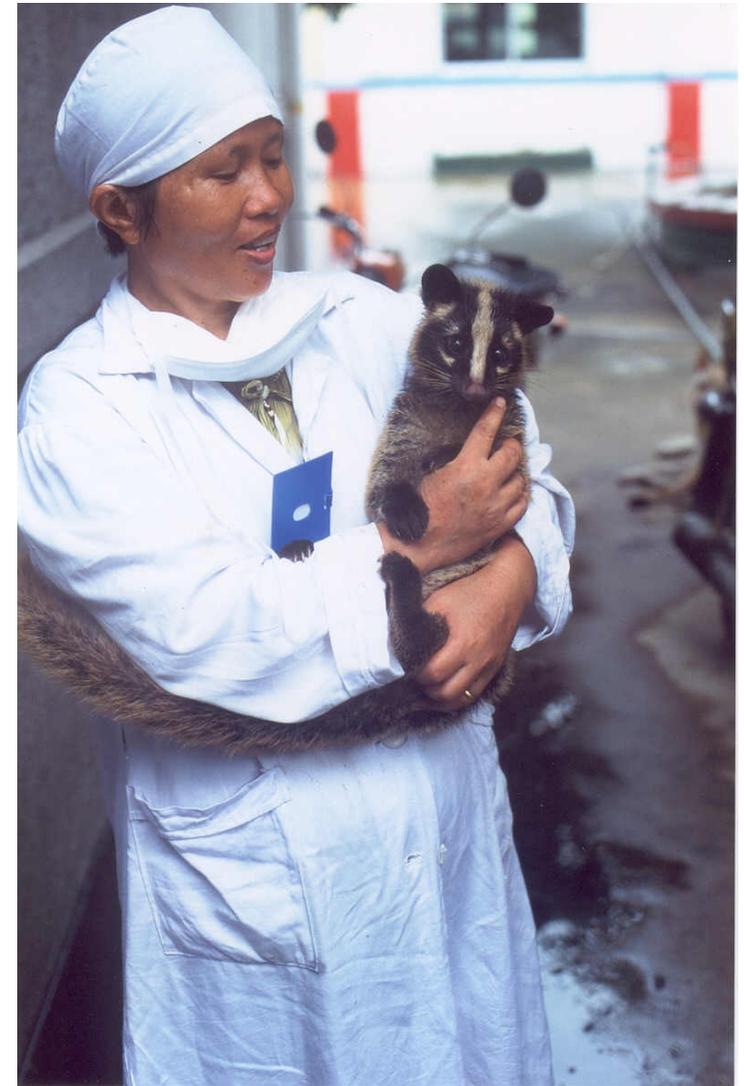


(Poon et coll. Lancet Infect Dis, 2004)

# Scènes de marché à Canton



# Fermes d'élevage de civettes



# Elimination des civettes des marchés

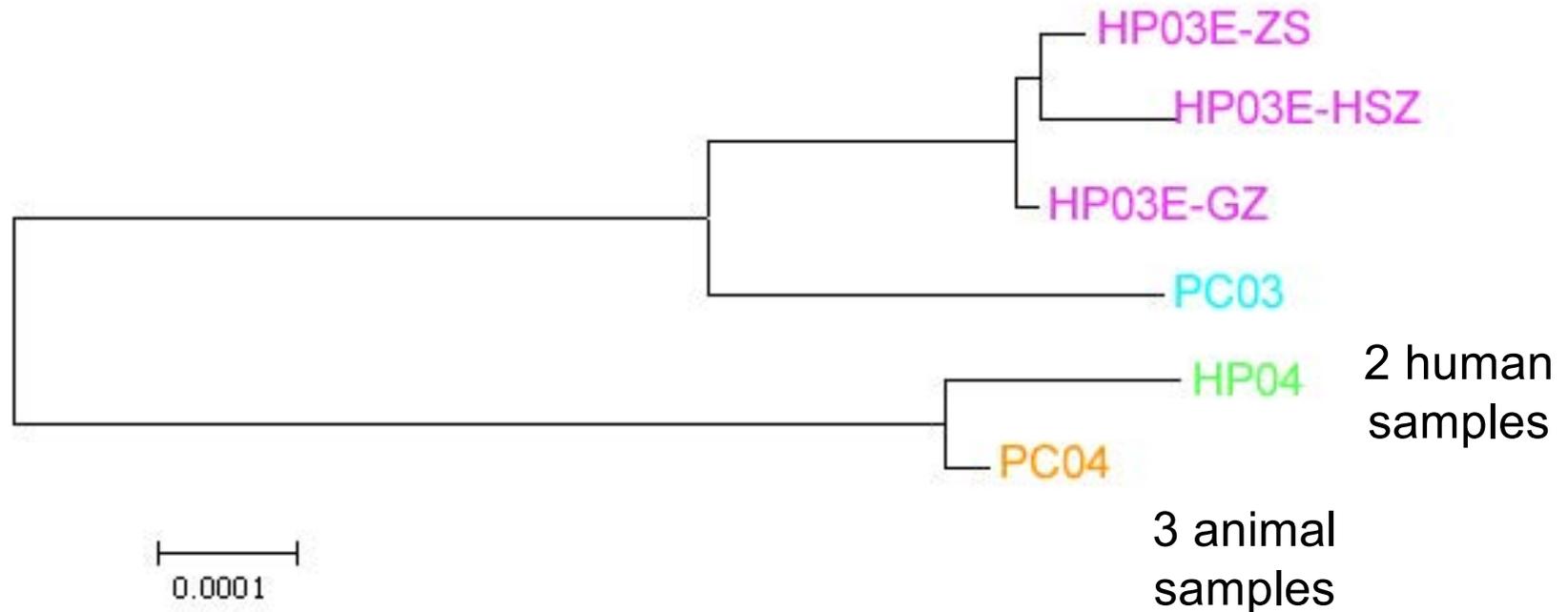
## Interdiction de consommation



# Ré-émergence du SRAS, Canton, 16 déc. 2003 – 8 jan. 2004

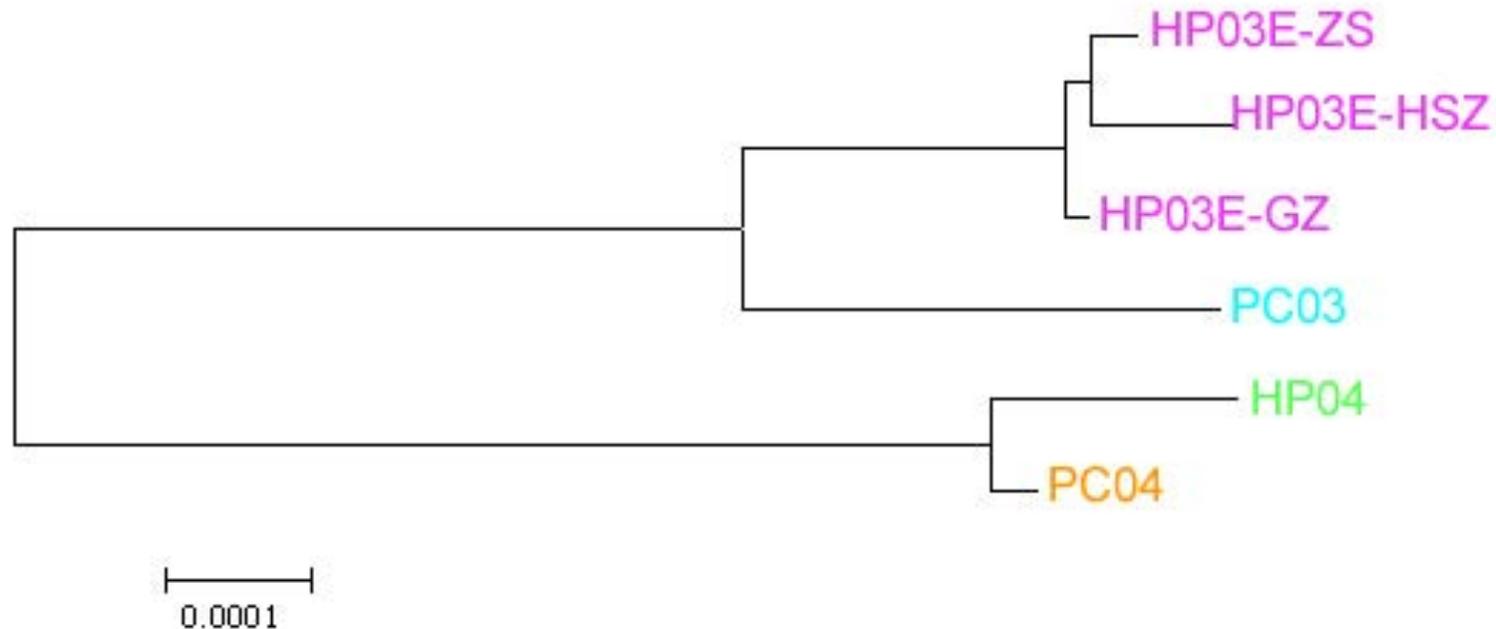
- Hospitalisation pour syndrome grippal de 4 patients:
  - Une serveuse et un client d'un restaurant A,
  - Un client d'un autre restaurant B,
  - Un sans facteur de risque retrouvé
- Pneumopathies bénignes
- Rapidement diagnostiquées comme SRAS
- Pas de transmission secondaire
- Enquête: une séroconversion asymptomatique chez une serveuse du restaurant A

# Analyse phylogénétique des échantillons humains et civettes, 2003-4, Canton



(Song HD et al, PNAS, 2005)

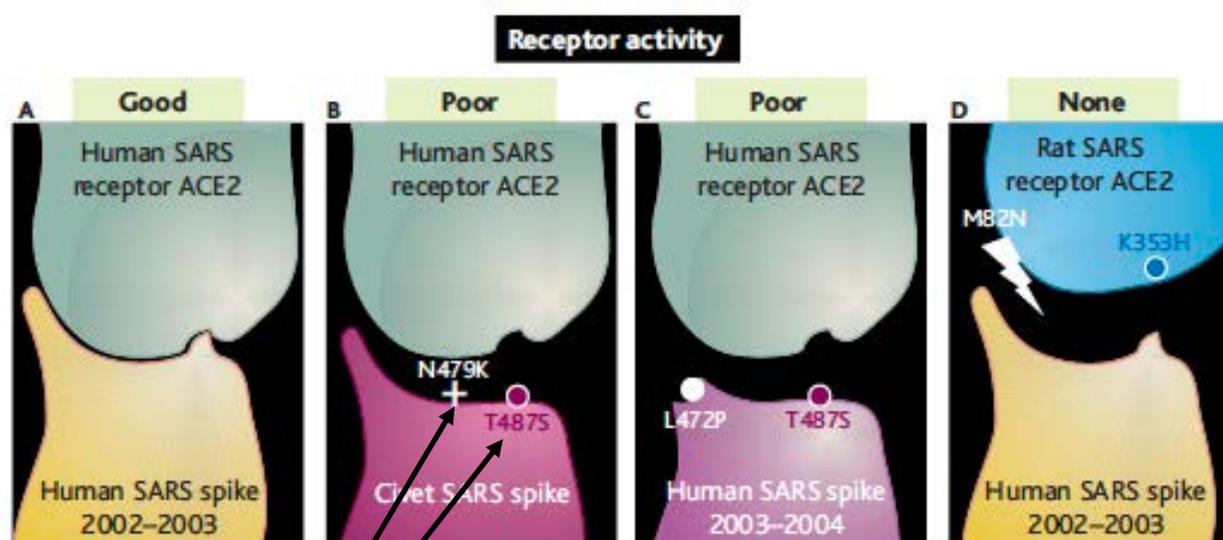
# Analyse phylogénétique des échantillons humains et civettes, 2003-4, Canton



Ratio du taux de mutations non-synonymes/synonymes  
entre 2003 et 2004 dans la région spike des civettes: 2.68

(Song HD et al, PNAS, 2005)

# Adaptation virale au récepteur ACE2 humain



(Holmes K, Science, 2005)

Deux substitutions essentielles à l'adaptation du virus au récepteur ACE2 humain

(Qu XX, J Biol Chem, 2005)

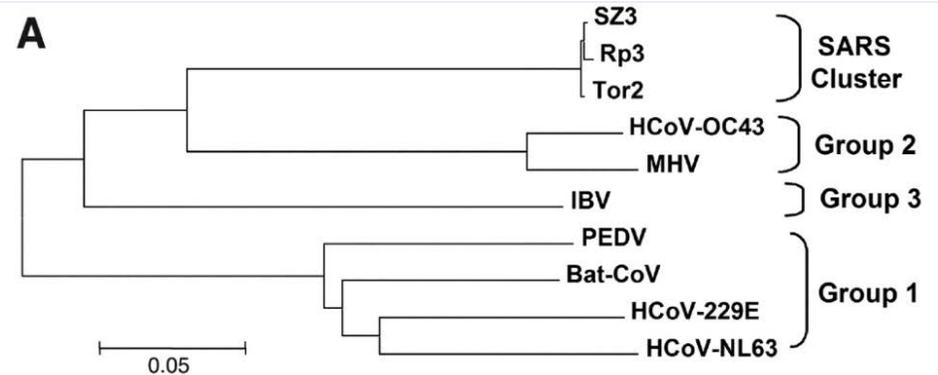
# Chauve-souris en réservoir animal



(KARL VAN GINDERDEUREN/MINDEN/GETTY)

Genome 92% identical

Includes the 29nt insertion



(Li et al, Science 2005)

# Pourcentage de positivité en anticorps et détection de génome viral chez différentes espèces de chauves-souris

Sampling		Bat species	Antibody test: positive/total (%)	PCR analysis: positive/total (%)	
Time	Location			Fecal swabs	Respiratory swabs
Mar 04	Nanning, Guangxi	<i>Rousettus leschenaulti</i>	1/84 (1.2%)	0/110	ND
	Maoming, Guangdong	<i>Rousettus leschenaulti</i>	0/42	0/45	ND
		<i>Cynopterus sphinx</i>	0/17	0/27	ND
July 04	Nanning, Guangxi	<i>Rousettus leschenaulti</i>	ND	0/55	0/55
	Tianjin	<i>Myotis ricketti</i>	ND	0/21	0/21
Nov 04	Yichang, Hubei	<i>Rhinolophus pusillus</i>	ND	0/15	ND
		<i>Rhinolophus ferrumequinum</i>	0/4	1/8 (12.5%)*	ND
		<i>Rhinolophus macrotis</i>	5/7 (71%)	1/8 (12.5%)†	0/3
		<i>Nyctalus plancyi</i>	0/1	0/1	ND
		<i>Miniopterus schreibersi</i>	0/1	0/1	ND
		<i>Myotis altarium</i>	0/1	0/1	ND
Dec 04	Nanning, Guangxi	<i>Rousettus leschenaulti</i>	1/58 (1.8)	ND	ND
		<i>Rhinolophus pearsoni</i>	13/46 (28.3%)	3/30 (10%)‡	0/11
		<i>Rhinolophus pussilus</i>	2/6 (33.3%)	0/6	0/2

\*Positive fecal sample designated Rf1  
designated Rp1, Rp2, and Rp3, respectively.

†Positive fecal sample designated Rm1

‡Positive fecal samples

(Li et al, Science 2005)

# Le SRAS va t-il ré-émerger?

- Episode de 2003-4 a montré qu'une surveillance efficace était en place
- Mesures d'interdiction du commerce de la civette ré-enforcées
- Trois accidents de laboratoire en 2003-4:
  - Chine (8 cas, 1 décès)
  - Taiwan
  - Singapour

**BBC NEWS** WORLD EDITION

Last Updated: Saturday, 24 April, 2004, 16:03 GMT 17:03 UK

[E-mail this to a friend](#)

[Printable version](#)

## China alert after Sars comeback

**China says it is screening thousands of passengers at railway stations and airports after the re-emergence of the deadly Sars virus.**

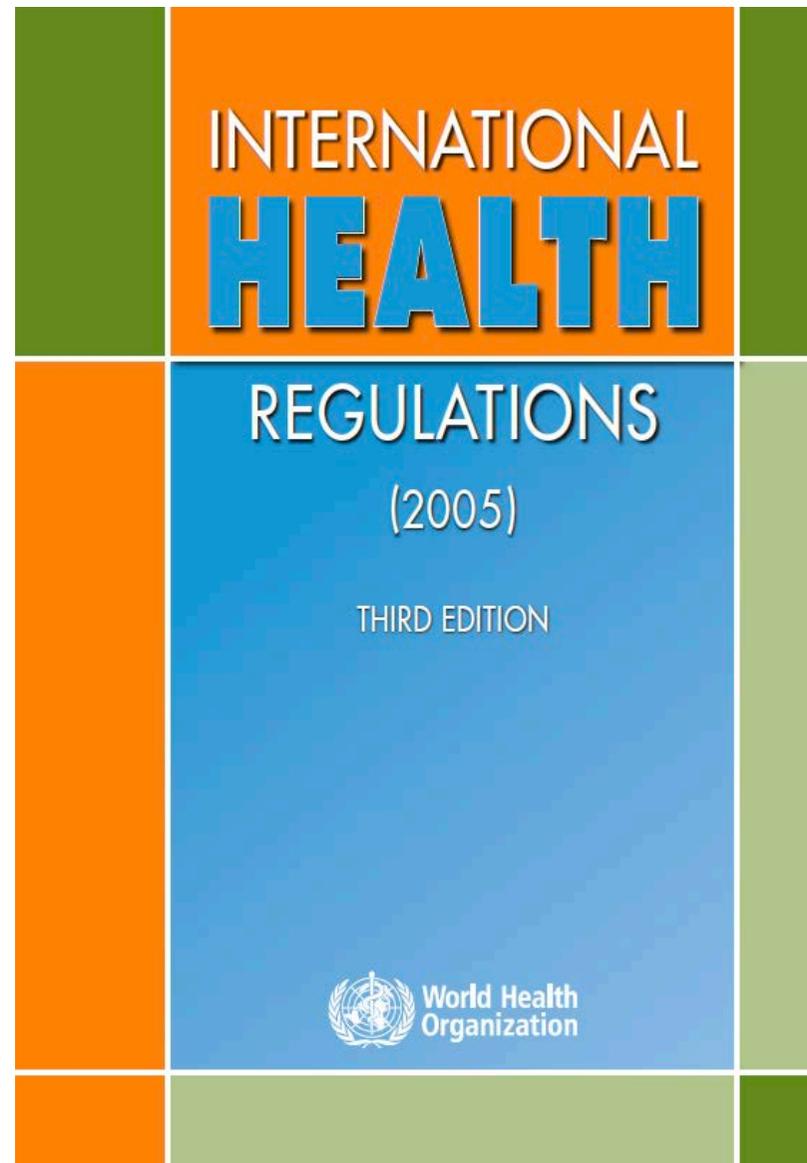
A woman who died last Monday is suspected of having the virus.

Her daughter, who worked at a Sars research lab in Beijing, a co-worker and a nurse have fallen ill.



The checks for Sars are back

# Révision Règlement Sanitaire International - 2005



# Épilogue

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

## Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia

Ali Moh Zaki, M.D., Ph.D., Sander van Boheemen, M.Sc., Theo M. Bestebroer, B.Sc.,  
Albert D.M.E. Osterhaus, D.V.M., Ph.D., and Ron A.M. Fouchier, Ph.D.

(Zaki, NEJM, 2012)



(AFP/Fayez Nureldine)