

## Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (Sars)

B. Guery\*, S. Alfandari\*, O. Leroy\*, H. Georges\*, T. D'escrivan\*, E. Kipnis\*, Y. Mouton°, Y. Yazdanpanah° pour le GECS (Groupe d'Etude Clinique du SARS).

\*Réanimation Médicale et Maladies Infectieuses

°Service Régional de Maladies Infectieuses et Tropicales

CH Tourcoing, 135 Rue Pdt Coty, 59208 Tourcoing

**Article à paraître dans le numéro de juin de Médecine et Maladies Infectieuses.  
Compte tenu de l'actualité, il est publié en avant première sur [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)**

### Un avertissement au lecteur est nécessaire :

**Les notions rapportées dans cette revue ont été rassemblées le 23 Avril 2003.  
Au vu de la vitesse d'évolution des connaissances, elles seront probablement  
obsolètes à la date de sa parution.**

### Résumé

Le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SARS) est apparu à l'automne 2002 dans la province de Guangdong en Chine. L'épidémie s'est rapidement propagée à travers le monde pour toucher, courant Avril, plus de 26 pays avec un total de cas à cette même date proche de 3500 cas. La symptomatologie associe des formes modérées se manifestant par une fièvre, une hypoxie, avec des formes de gravité majeure responsables de syndrome de détresse aigue nécessitant l'hospitalisation en unité de réanimation. Des formes digestives ont aussi récemment été décrites. Cette épidémie a suscité une réponse extrêmement rapide de la communauté internationale qui en quelques semaines a permis d'isoler l'agent responsable, un nouveau coronavirus, de proposer une prise en charge thérapeutique et des mesures spécifiques pour limiter la diffusion de l'épidémie. Cette revue rassemble l'ensemble des données actuellement disponibles sur le SARS, de l'histoire de l'épidémie aux propositions thérapeutiques disponibles en date d'Avril 2003.

Citation suggérée : Guery B, Alfandari S, Leroy O, Georges H, D'escrivan T, Kipnis E, Mouton Y, Yazdanpanah Y. Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (Sars). Infections en Ligne 2003;3:1-9. Accessible sur: [www.infectiologie.com/public/documents/editos/2003/sars.pdf](http://www.infectiologie.com/public/documents/editos/2003/sars.pdf)

### Abstract

In the Fall of 2002 a report from Guangdong Province in China showed the occurrence of an outbreak of atypical pneumonia. This outbreak rapidly progressed from China to Hong Kong, Singapore, Toronto, and the USA, to more than 25 countries worldwide and almost 3500 cases to date in April 2003. The clinical features associate a fever with mild respiratory symptoms which can progress to a typical acute respiratory distress syndrome requiring intensive care unit admission. Enteric forms with diarrhea were recently described in Hong Kong. The medical community responded very rapidly and united in front of this major health crisis. In a couple weeks, the agent, a new coronavirus was isolated, therapeutic guidelines were proposed and measures to limit the outbreak diffusion were started worldwide. We summarize here the history of the outbreak, the clinical, laboratory and radiological features of SARS. April 2003 therapeutic guidelines are also reported.

## Introduction

De Novembre 2002 à Février 2003, dans la province de Guangdong (sud de la Chine), 305 cas de pneumonies étaient signalés. Cette pathologie hautement contagieuse responsable d'une symptomatologie aspécifique qui la rapprochait des pneumonies dites à germes atypiques était initialement attribuée à *Chlamydia pneumoniae*. Cet agent pathogène sera écarté rapidement mais la responsabilité d'un nouveau coronavirus ne sera que récemment évoquée. Fin Février, une épidémie de pneumonie touchait Hanoi et Hong Kong. La relation avec l'épidémie de Guangdong ne sera officialisée que le 17 mars. L'épidémie s'étendra rapidement, justifiant, le 12 Mars 2003, la publication d'une alerte mondiale par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1). L'OMS propose l'acronyme « SARS » et des critères de définition des cas le 15 mars (2). L'épidémie va rapidement se propager dans le monde à partir de ce foyer initial Chinois. A la date du 18 Avril 2003, 3744 cas sont déclarés au sein de 26 pays, les sites les plus touchés étant la Chine, Hong Kong, Singapour, le Canada et les USA.

## L'Agent Responsable

### La Quête

L'agent responsable du SARS se devait de répondre au postulat de Koch :

- agent présent chez tous les individus présentant la pathologie
- agent pouvant être cultivé
- agent qui lorsque qu'il est introduit chez l'hôte, ou dans un modèle s'en rapprochant, induit le développement de la pathologie.
- possibilité de ré-isoler l'agent à partir d'un animal présentant la pathologie

Les quelques semaines d'enquête aboutissant à identification et la caractérisation d'une nouvelle espèce de *coronavirus* ont été l'occasion d'une collaboration intense de plusieurs équipes de différents pays. La rapidité de l'obtention de résultats est exceptionnelle si l'on se souvient des années nécessaires avant l'identification du VIH.

Plusieurs hypothèses ont été examinées par la communauté scientifique. *C. pneumoniae*, évoqué à Guangdong a été rapidement éliminé. L'hypothèse suivante était celle d'une nouvelle grippe résultant de la recombinaison d'un virus humain à un virus aviaire. Cette hypothèse était étayée par la survenue de cas, mortels, de grippe aviaire à Hong Kong le 17 février. Ceci a conduit à préconiser dans la première partie de l'épidémie un traitement et des recommandations de prévention dirigées contre ce pathogène (essentiellement administration d'Oseltamivir). Le 22 Mars, le suspect était un *paramyxovirus*, le *metapneumovirus*, isolé chez un patient de Hong Kong ainsi que chez des patients canadiens qui feront l'objet d'une publication online le 31 mars dans le N Engl J Med (3). Les auteurs ont isolé chez 5 des 9 patients étudiés un *metapneumovirus* humain par PCR nichée dans le liquide de lavage broncho alvéolaire et les prélèvements pharyngés. Associé à ce pathogène, chez 5 patients du même travail, un nouveau coronavirus a été identifié à partir de cultures sur cellules Vero. Une co-infection *metapneumovirus-coronavirus* fut retrouvée chez 4 patients soulevant ainsi la responsabilité de cette co-infection dans la gravité des cas observés. Le 24 mars, les deux virus, *metapneumovirus* et *coronavirus* faisaient l'objet d'investigations.

Le 8 Avril 2003, Peiris et al rapportaient l'isolement d'un coronavirus obtenu d'un collectif de 50 patients admis à Hong Kong pour SARS. Les auteurs ont collecté des aspirats naso-pharyngés et du serum et ont comparés ces patients à un groupe contrôle hospitalisé pour une autre pathologie (4). Un *coronavirus* isolé chez deux patients a permis de mettre au point un examen sérologique et une PCR spécifique. L'analyse des sujets admis pour SARS a confirmé par ces méthodes une infection par *coronavirus* chez 45 des 50 patients étudiés, alors qu'aucun patient contrôle ne présentait un examen positif. Aucun *metapneumovirus* ne fut individualisé. Deux autres travaux publiés le 10 Avril ont permis d'étayer l'hypothèse du *coronavirus* : Drosten et al ont montré la présence du virus sur une grande variété de prélèvements (5). Au niveau respiratoire, ils ont retrouvé de hautes concentrations d'ARN viral (jusqu'à 100 millions de molécules par mL), ceci étant parfaitement en accord avec l'évolution de la transmission observée par voie respiratoire. Une faible concentration

du virus a pu être observée dans le sérum du patient index persistant jusqu'au 9<sup>ème</sup> jour, témoignant d'une phase virémique prolongée avec réplication ne se limitant pas au tractus respiratoire. Ces données sont en accord avec les différentes études existant chez l'animal que nous détaillerons ultérieurement. Pour terminer, le virus a été retrouvé dans les selles des patients et soulève le problème d'une transmission oro-fécale associée. Le second travail de Ksiazek et al, confirme l'implication du coronavirus en utilisant diverses méthodologies (microscopie électronique, histologie, biologie moléculaire, et sérologie) à partir de prélèvements obtenus chez des patients provenant de 6 pays différents (6). Deux éléments notables sont évoqués dans cette publication, tout d'abord le fait que seuls les patients atteints de SARS ont des anticorps témoignant du fait que ce virus circule pour la 1<sup>ère</sup> fois. D'autre part, ce coronavirus présente une particularité comparé aux autres coronavirus: c'est le seul coronavirus humain capable de se répliquer sur des cultures de cellules Vero (7). A noter que cette faculté existe chez un coronavirus porcine entraînant des pathologies respiratoires mais, aucun lien de parenté entre ces 2 virus n'a été mis en évidence. Cela témoigne de la même manière du caractère émergent de ce virus. De l'ensemble de ces données, seul le coronavirus remplit les 4 conditions dictées par les postulats de Koch. A ce jour, la responsabilité du coronavirus est admise par la communauté scientifique.

### **Les Coronavirus**

Les coronavirus sont des virus de taille modérée (100-150 nm), de forme arrondie contenant un ARN monocaténaire ; la présence de projections membranaires à la surface du virus en forme de couronne est à l'origine de sa dénomination. Il existe deux sérotypes connus de *coronavirus* humain ; 229-E et OC 43. Ce groupe de pathogène est responsable chez l'homme de pathologies respiratoires habituellement bénignes comme le rhume, le *coronavirus* est retrouvé avec une incidence de 15 à 25 /100 personnes-années (8). Des pics saisonniers sont classiques en hiver et au printemps. Le *coronavirus* a aussi été impliqué dans des symptomatologies respiratoires plus sévères dans un cadre nosocomial chez le nouveau né (9;10), et chez l'adulte. Une pneumonie à *coronavirus* a été rapportée au décours d'une greffe de moelle (11).

Ce virus est relativement résistant au milieu extérieur pouvant survivre 6 jours en suspension et près de 3 heures sur des surfaces sèches inertes suggérant une fois encore un autre mode potentiel de contamination.

Les données obtenues chez l'animal permettent de compléter le spectre clinique potentiel des *coronavirus*. Le *coronavirus* bovin est associé à une symptomatologie digestive majeure à type de diarrhée (12). Le *coronavirus* félin est associé à une forme parfois fatale de péritonite du chat (13). Le virus de l'hépatite de la souris induit des formes d'hépatites fulminantes associées à des atteintes du système nerveux central (démyélinisation) (14). Le *coronavirus* associé au SARS donne, pour l'instant, une symptomatologie essentiellement respiratoire. Des formes à prédominance digestives ont été récemment identifiées à Hong Kong. Les données animales nous incitent dans ce contexte épidémique à ne pas négliger la possibilité de voir apparaître par analogie des formes hépatiques, neurologiques ou à type de péritonites.

### **L'épidémie et le mode de transmission**

L'analyse des données de l'épidémie peut permettre en plus des renseignements déjà connus sur les *coronavirus* d'évaluer le mode de transmission de ce pathogène.

Le mode de transmission prédominant dans la phase initiale de l'épidémie semble être la voie respiratoire avec une transmission de type « gouttelettes ». Ceci est étayé par les charges virales élevées au niveau des sécrétions respiratoires montrées par Drosten (5). Même si l'aérosolisation semble prépondérante, on ne peut, à ce jour, éliminer une transmission aérienne (virus de petite taille avec une survie importante). Cette hypothèse semble cependant peu probable si on compare l'épidémie de SARS aux données connues sur la grippe, maladies hautement contagieuses. Le virus *Influenza* peut entraîner une maladie après inhalation de seulement 3 virions. Hors, quand *Influenza* A est introduit dans une famille, 20 à 60% des contacts vont présenter une infection (clinique ou séroconversion) (15). De même, une nouvelle souche d'*Influenza* introduite sur un bateau induit une

maladie chez 42% des membres d'équipage. Enfin, un passager malade à bord d'un avion dont le système de ventilation reste défectueux pendant 3 heures entraîne le développement d'une symptomatologie chez 72% des autres passagers dans les 3 jours suivants (16;17).

Dans le cas du SARS, les premières analyses montrent que la contamination nécessite un contact prolongé et répété avec un malade présentant une symptomatologie pulmonaire. Ceci est étayé par les explorations préliminaires de Poutanen et Tsang, ainsi que celles de l'OMS et du CDC (3;18). Tous les patients ont eu un contact avec un sujet atteint. Pour certains cas, le lien démontré est cependant ténu : dans le travail de Poutanen et al, le patient 1 est contaminé lors de son passage dans l'hôtel A en même temps que le patient index de Hong Kong qui séjournait au même étage (3). Mais, le patient 10 était à un étage différent des patients 1 et 6 et du cas index, et n'a pas décrit de contact avec les 3 autres cas. Pour ce patient, l'hypothèse d'un contact prolongé et répété semble discutable. On pourrait envisager soit une contamination ailleurs qu'à l'hôtel, soit un patient source « super disséminateur », mais, si tel est le cas, on reste cependant étonné du peu de cas initiaux observés dans cet hôtel. Enfin, l'existence de formes modérées voire asymptomatiques de la maladie permettrait d'expliquer ces dissensions, en effet, ne disposant pas de moyens diagnostiques fins en routine, seules les formes symptomatiques et sévères sont dépistées.

Une très grande proportion des cas initiaux de SARS survenait chez du personnel soignant, facteur là encore en faveur d'un contact rapproché et prolongé. Dans l'étude de Lee, sur 138 patients étudiés, 112 étaient des cas secondaires et 26 des cas tertiaires (19). Les patients se répartissaient en 69 soignants, 16 étudiants et 54 patients hospitalisés dans la même unité.

Les études animales ont montré une possibilité d'excrétion de *coronavirus* dans les fèces (20). Peiris et al ont montré la présence d'ARN du coronavirus responsable du SARS dans les selles des patients (4). A Hong Kong, 321 personnes ont été contaminées au sein d'un même immeuble (cluster Amoy garden) dont 41% résidant dans le même bloc. Sur ces patients 66% ont présenté une diarrhée (contre 2 à 7% dans les tableaux décrits habituellement). La contamination a ici été attribuée à un patient souffrant de diarrhée qui a en raison d'un système d'évacuation défectueux de l'immeuble associé à la mise en route de la ventilation mécanique des salles de bain permis la pénétration de gouttelettes contaminées sur les surfaces des appartements. Ce rapport n'est actuellement pas totalement élucidé mais plaide en faveur d'une contamination oro-fécale, la modification de la symptomatologie (diarrhée à 60%) conforte cette hypothèse.

### Définition (DGS 11/04/03)

#### Cas possible

- Fièvre > 38°C d'apparition brutale
- ET un ou plusieurs signes d'atteintes respiratoires basses (toux, dyspnée, gêne respiratoire, anomalies auscultatoires, anomalies radiologiques, désaturation)
- ET un élément dans les 10 jours précédant le début des signes
  - Retour de Chine continentale, Hong Kong et zones considérées par l'OMS comme zones où il existe une transmission locale active
    - Au 190403:
    - Hanoi, Singapour, Toronto, Taiwan
    - Londres: risque limité
    - USA: zones géographiques non précisées
  - Contact avec un cas probable : personne ayant soigné ou ayant vécu avec, ou ayant eu un contact face à face, ou ayant été en contact avec des sécrétions respiratoires d'un cas probable.

#### Cas Probable:

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

**Cas Exclu :**

- Tout cas possible pour lesquels les 4 critères suivants sont remplis :
  - Bon état clinique
  - absence d'atteinte à la radiographie ou au scanner pulmonaire lors du suivi
  - absence de lymphopénie
  - absence de contact avec un cas probable

**Symptomatologie**

La période d'incubation peut varier de 1 à 11 jours avec une moyenne à 6 jours. La description symptomatique la plus pertinente est actuellement issue du centre Hong Kong qui a rapporté les signes cliniques de 156 patients hospitalisés pour SARS (19). Les principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau I.

Signes Cliniques	%
Fièvre	100
Frissons	73,2
Myalgies	60,9
Toux	57,3
Céphalées	55,8
Vertiges	42,8
Expectorations	29
Pharyngite	23,2
Nausées et Vomissements	19,6
Diarrhée	19,6

On notera que dans la forme du cluster Amoy Garden précédemment décrite, la diarrhée est présente chez 60% des patients.

**Examens paracliniques****Biologie**

On observe habituellement une leucopénie ( $<3,5 \times 10^9 /L$ ) et une lymphopénie (69,6% dans la série de Lee et al) (19). Une thrombopénie ( $150\,000/mm^3$ ) a été documentée chez 44,8% des patients de cette série. Un allongement du TCA avec TP normal était observé dans 42,8% des cas.

Les données biochimiques montraient une élévation des ASAT (23,4%), des CPK (32,1%), et des LDH (71%).

**Radiologie**

La radiographie de thorax montrait des images aspécifiques (19) :

78,3% des patients présentaient une anomalie radiologique à type de condensation qui était focale et unilatérale dans 54,6% des cas. En cas d'aggravation du patient les images s'aggravaient en 7 à 10 jours après l'admission. Des images comparables avec un SDRA ont ainsi été observées.

Dans le cas où la radiographie standard de thorax était peu contributive, un examen tomodensitométrique a été pratiqué. Des aspects en verre dépoli essentiellement périphériques ont été retrouvés. L'aspect pouvait être dans certains cas comparable avec une bronchiolite oblitérante.

**Histologie**

Les examens autopsiques ont permis de retrouver différents types de lésions :

- un œdème alvéolaire avec des lésions focales hémorragiques et des formations de membranes hyalines (18;19).
- une desquamation des pneumocytes (18) qui pouvaient aussi être vacuolés et multinucléés (19).

- peu de cellules inflammatoires et une réaction fibroblastique. Les septas interalvéolaires étaient épaissis, aucune nécrose n'a été remarquée (18).
- des lésions non spécifiques de SDRA avec un infiltrat interstitiel et alvéolaire de cellules mononuclées évoquant une étiologie virale (3;19).

### Facteurs de gravité et pronostic

L'étude de Hong Kong sur 156 SARS a permis d'individualiser 3 facteurs associés à un pronostic défavorable :

- age : odds ratio/décade : 1,80; IC95% : 1,16-2,81; p=0,009
- taux élevé de LDH : odds ratio/100U : 2,09; IC95% : 1,28-3,42; p=0,003
- taux élevé de neutrophiles à l'admission : odds ratio : 1,60; IC95% : 1,03-2,50; p=0,04

Sur l'ensemble des SARS diagnostiqués selon la définition actuelle, le pourcentage de patients nécessitant la réanimation s'élève à 20%, la mortalité globale est proche de 5%.

### Traitement

Après élimination d'une pathologie respiratoire communautaire banale justifiant la prescription empirique d'une antibiothérapie, la prise en charge repose actuellement sur l'association Ribavirine-corticoides. La Ribavirine est un analogue nucléosidique qui induit une mutation létale du RNA viral. Il faut toutefois souligner qu'à ce jour, en l'absence d'indicateurs cliniques, il n'a pas été possible de clairement prouver l'efficacité de la ribavirine avec ou sans corticoides d'accompagnement. L'OMS a proposé de mettre au point une approche multicentrique et coordonnée pour étudier l'efficacité du traitement par la ribavirine.

### Admission (DGS 11/04/03)

Tout cas possible ou probable doit être hospitalisé en isolement dans un service spécialisé en maladies infectieuses pour traitement et observation. L'hospitalisation est faite prioritairement dans les hôpitaux référents et en cas d'impossibilité vers le service d'infectiologie du CHU le plus proche.

Exemples de posologies employées dans la littérature :

#### HONGKONG

##### Patient stable

- Ribavirine: PO: 1,2 g/8h
- Corticoï des: Prednisolone 1 mg/kg/j

##### Patient instable

- Ribavirine IV (ATU nominative): 400 mg/8h
- Bolus méthylprednisolone: 0,5 g/8-12h

#### TORONTO

##### Ribavirine IV

- Dose de charge: 2g
- 1 g/6h – 4 j
- 500 mg/8h – 4 à 6 j

Ces posologies élevées sont fréquemment associées à des effets secondaires. Les doses initiales dérivait des protocoles utilisés dans les fièvres hémorragiques (21). Pour des raisons de meilleur rapport efficacité/toxicité, de plus faibles doses pourraient être utilisées

### **Sortie de l'hôpital**

Pour la DGS (11/04/03)

- Apyrexie pendant 2 jours (sans traitement apyrétique)
- Résolution de la toux
- Disparition de la lymphopénie
- Taux plaquettaire évoluant vers les valeurs normales
- Tests de la fonction hépatique évoluant vers des valeurs normales
- Sodium plasmatique évoluant vers des valeurs normales
- Protéine C réactive évoluant vers des valeurs normales
- Amélioration des modifications de la radiographie thoracique

Pour l'OMS :

- Apyrexie pendant 4 jours
- Sevrage de l'oxygène
- Amélioration de la radiologie de plus de 25%
- Un temps d'hospitalisation d'au moins 3 semaines

Pour les praticiens de Toronto :

- Une fois le traitement terminé, le patient doit être surveillé pendant 3 jours ce qui implique donc un temps d'hospitalisation minimum de 13 jours.
- Un patient peut être autorisé à sortir s'il est apyrétique depuis au moins 3 jours.

### **Conclusion**

Le SARS est une pathologie émergente liée au coronavirus. La vitesse de réaction de la communauté internationale a permis dans un temps record d'identifier la pathologie, d'individualiser le pathogène responsable, de générer des publications permettant à la communauté médicale d'optimiser la prise en charge de cette pathologie. En 2 mois une avancée majeure a été réalisée dans la connaissance de cette maladie. Il demeure cependant un grand nombre de questions à résoudre :

- Y a il des porteurs sains ?
- A quel moment de la maladie l'excrétion virale et le risque de contagion sont ils maximum ?
- Dans quels fluides et tissus peut on retrouver du virus vivant ?
- Combien de temps le virus peut il survivre sur des surfaces inertes, en suspension dans l'air ou dans les fécès ?
- La modification de la présentation clinique et du risque évolutif observé dans certains pays est elle une simple fluctuation statistique ou traduit elle une modification de la pathogénicité du virus ?
- L'épidémie tarde à rentrer dans sa phase de progression exponentielle, ce qui est étonnant pour un virus à transmission respiratoire hautement contagieux.

## Références

1. Outbreak of severe acute respiratory syndrome--worldwide, 2003. *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 2003;52(11):226-8.
2. Preliminary clinical description of severe acute respiratory syndrome. *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 2003;52(12):255-6.
3. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *N.Engl.J.Med.* 2003.
4. Peiris J, Mai S, Poon L, Guan Y, Yam L, Nicholls J et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003:Online April 8.
5. Drosten C, Gunther S, Preiser W, Van Der WS, Brodt HR, Becker S et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N.Engl.J.Med.* 2003.
6. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith C, Zaki SR, Peret T, Emery S et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N.Engl.J.Med.* 2003.
7. Hofmann M, Wyler R. Propagation of the virus of porcine epidemic diarrhea in cell culture. *J.Clin.Microbiol.* 1988;26(11):2235-9.
8. Treanor J, Falsey A. Respiratory viral infections in the elderly. *Antiviral Res.* 1999;44(2):79-102.
9. Gagneur A, Legrand MC, Picard B, Baron R, Talbot PJ, de Parscau L et al. [Nosocomial infections due to human coronaviruses in the newborn]. *Arch.Pediatr.* 2002;9(1):61-9.
10. Sizun J, Soupre D, Legrand MC, Giroux JD, Rubio S, Cauvin JM et al. Neonatal nosocomial respiratory infection with coronavirus: a prospective study in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 1995;84(6):617-20.
11. Folz RJ, Elkordy MA. Coronavirus pneumonia following autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Chest* 1999;115(3):901-5.
12. Fukutomi T, Tsunemitsu H, Akashi H. Detection of bovine coronaviruses from adult cows with epizootic diarrhea and their antigenic and biological diversities. *Arch.Virol.* 1999;144(5):997-1006.
13. Perlman S. Pathogenesis of coronavirus-induced infections. Review of pathological and immunological aspects. *Adv.Exp.Med.Biol.* 1998;440:503-13.
14. Haring J, Perlman S. Mouse hepatitis virus. *Curr.Opin.Microbiol.* 2001;4(4):462-6.
15. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N.Engl.J.Med.* 2003;348(13):1256-66.
16. Moser MR, Bender TR, Margolis HS, Noble GR, Kendal AP, Ritter DG. An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am.J.Epidemiol.* 1979;110(1):1-6.

17. Earhart KC, Beadle C, Miller LK, Pruss MW, Gray GC, Ledbetter EK et al. Outbreak of influenza in highly vaccinated crew of U.S. Navy ship. *Emerg.Infect.Dis.* 2001;7(3):463-5.
18. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N.Engl.J.Med.* 2003.
19. 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.
20. Harpold LM, Legendre AM, Kennedy MA, Plummer PJ, Millsaps K, Rohrbach B. Fecal shedding of feline coronavirus in adult cats and kittens in an Abyssinian cattery. *J.Am.Vet.Med.Assoc.* 1999;215(7):948-51.
21. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling PB et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA* 2002;287(18):2391-405.