

AVIS

relatif à la mise en place d'une déclaration obligatoire des infections à MERS-CoV

18 mai 2018

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu le 23 octobre 2017 une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) concernant la mise en place d'une déclaration obligatoire des infections à MERS-CoV (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient) (cf. annexe 3).

Le 24 avril 2015, le HCSP a émis un avis relatif à la définition et au classement des cas possibles et confirmés d'infection à MERS-CoV ainsi qu'aux précautions à mettre en œuvre lors de la prise en charge de ces patients [1].

Il est demandé au HCSP d'émettre un avis sur :

- l'opportunité de faire évoluer la définition des cas possibles d'infections à MERS-CoV, compte-tenu de l'analyse actuelle du niveau de risque et de l'évolution des connaissances sur cette maladie ;
- la pertinence de la mise en place d'une déclaration obligatoire (DO) pour les cas possibles d'infections à MERS-CoV.

Il est précisé que l'avis du HCSP ne devra pas tenir compte des questions d'organisation administrative, notamment des rôles respectifs des agences nationales et régionales de santé.

Le HCSP a pris en considération les éléments suivants :

1. Les aspects épidémiologiques des infections à MERS-CoV

Des synthèses périodiques sont produites sur les sites de la FAO (Food and Agriculture Organisation) [2], de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [3] et de l'European Center for Disease Control and Prevention (ECDC) [4] ; celles de la FAO, plus régulièrement actualisées, sont utilisées dans cet avis.

Entre avril 2012 et le 18 avril 2018, 2 199 cas confirmés d'infection à MERS-CoV dont 818 décès (létalité observée : 37%) ont été répertoriés dans le bulletin de situation de la FAO. La majorité (89%) des cas a été rapportée par les pays de la péninsule Arabique (Arabie saoudite, Bahreïn, Émirats arabes unis, Koweït, Oman, Qatar, Yémen) et plus particulièrement par l'Arabie saoudite (83%). Tous les cas survenus en dehors du Moyen-Orient présentaient un lien direct ou indirect avec l'épicentre de l'épidémie. Sur cette période, en Europe, le dernier des 15 cas répertoriés (dont 3 secondaires) a été rapporté par l'Autriche en septembre 2016.

Les connaissances actuelles indiquent que les dromadaires constituent le principal réservoir du MERS-CoV. La transmission du virus à l'homme s'effectuerait à partir du réservoir animal par contact direct ou indirect (consommation de produits issus de l'animal), bien que les modalités précises de la transmission ne soient pas identifiées à l'heure actuelle. Une transmission interhumaine du virus a également été documentée, particulièrement au sein de foyers familiaux

et en milieu de soins. Ces infections associées aux soins qui ont concerné des patients et des professionnels de santé ont été responsables de nombreux clusters en l'absence de mesures d'hygiène de type précautions standard et complémentaires gouttelettes [5].

Selon la dernière évaluation de risque de l'ECDC du 21 octobre 2015 [6], le risque d'importation de cas d'infections à MERS-CoV au sein de l'Union européenne est faible.

2. L'évolution des aspects virologiques depuis l'avis de 2015

Le MERS-CoV est un virus à ARN enveloppé de la famille des *Coronaviridae*, genre *betacoronavirus*, lignée C. Il est génétiquement distinct du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) à l'origine de l'épidémie de 2003, ainsi que des quatre coronavirus humains (OC43, HKU-1, 229E, NL63) responsables d'infections respiratoires aiguës généralement bénignes. Les souches de MERS-CoV circulant actuellement font partie d'un unique sérotype.

La multiplication virale est efficace *in vitro* dans les lignées de cellules humaines dérivées de l'épithélium respiratoire ou intestinal. Dans un modèle d'infection pulmonaire *ex vivo* le virus est retrouvé dans les cellules épithéliales bronchiques, les pneumocytes alvéolaires de type I et de type II et dans les cellules endothéliales vasculaires, en rapport avec la distribution cellulaire du récepteur DDP4 et du corécepteur CEACAM5 nécessaires à l'entrée virale. L'infection *ex vivo* de cellules épithéliales intestinales primaires ou d'explants d'intestin grêle a également été documentée [7, 8].

Chez l'homme, la charge virale est plus élevée dans le tractus respiratoire inférieur que dans le tractus respiratoire supérieur. A ce niveau, la charge virale est plus élevée dans les prélèvements de gorge que dans les prélèvements nasopharyngés. La charge virale dans le tractus respiratoire inférieur atteint un maximum environ 10 jours après le début des symptômes, mais plus tardivement vers 14 jours pour les cas sévères [9]. La charge virale est aussi globalement plus élevée dans les formes sévères [10]. Chez certains patients, une excrétion virale prolongée dans le tractus respiratoire inférieur est observée, parfois pendant plus d'un mois, notamment pour les cas sévères mais une excrétion prolongée a également été décrite pour un cas asymptomatique [11]. La présence de virus dans le sang a été associée à la sévérité de l'infection et le virus est également occasionnellement détecté dans les selles et les urines [12]. La charge virale dans le sérum n'est corrélée ni avec le titre en anticorps neutralisants ni avec la charge virale dans le tractus respiratoire inférieur, suggérant l'existence de sites extra-pulmonaires de multiplication virale. L'isolement viral obtenu uniquement à partir de prélèvements du tractus respiratoire inférieur avec une charge virale élevée réalisés précocement (2-5 jours) après le début des symptômes dépend également du titre en anticorps IgA et IgG dans les prélèvements [13].

Les anticorps neutralisants sont détectables 6-8 jours après le début des symptômes et la production d'IgM ne précède pas la production d'IgG [12]. Les réponses en anticorps dans le sang et dans le tractus respiratoire sont plus faibles et moins durables pour les cas les plus sévères. Des taux élevés dans le sang de chimiokines telles que IL-10, IL-15, TGF- β , et EGF ont été corrélés avec la sévérité de l'infection ([10]. La séroconversion chez les cas contacts paucisymptomatiques est inconstante.

La transmission virale se fait via les gouttelettes respiratoires par aérosol mais également via des surfaces contaminées. En effet, à 20 °C et 40% d'humidité relative, le virus reste infectieux sous forme d'aérosol ainsi que pendant plus de 48h sur des surfaces de plastique ou de métal [14]. La possibilité d'une transmission aéroportée est également suggérée par modélisation [15]. De plus, la possibilité d'une transmission par voie féco-orale est envisagée [8].

La transmission interhumaine principalement documentée pour les patients symptomatiques semble corrélée au niveau de charge virale dans les voies respiratoires inférieures chez les transmetteurs. Lors de l'épisode survenu en Corée du Sud, 5 patients, dont le cas index, qualifiés de super-transmetteurs et présentant des charges virales élevées, ont été responsables de 83% des cas de transmission. La fréquence des contacts ainsi que le temps avant la mise en place de mesures d'isolement ont également joué un rôle dans le nombre de transmissions secondaires [5]. Une diminution de la sévérité de l'infection et du potentiel de transmission est généralement

observée au cours de la chaîne de transmission. Toutefois, le rôle potentiel de sujets asymptomatiques dans la transmission interhumaine n'est pas bien documenté.

Des études séro-épidémiologiques ont montré des niveaux de séroprévalence variables, selon les méthodes utilisées, de l'ordre de 0,3 à 0,7% chez des personnels soignants exposés sans équipements de protection individuelle (EPI) appropriés [5, 16]. De plus, dans un hôpital en Arabie-Saoudite, le virus a été détecté chez des sujets contact de personnels soignants asymptomatiques évoquant la possibilité d'une transmission en absence de symptômes [17, 18].

3. Les aspects cliniques, biologiques et radiologiques

Les données proviennent d'études rétrospectives pour lesquelles les critères d'inclusion ne sont pas précis ; il s'agit principalement de patients admis pour syndrome respiratoire et pour lesquels l'infection par les MERS Co V a été documentée virologiquement [5, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26].

Données démographiques.

La majorité des descriptions cliniques concernent les patients d'Arabie Saoudite et une publication collige les cas observés en Corée du Sud en 2015 [5].

L'âge moyen des patients est supérieur à 55 ans, la fréquence des comorbidités est élevée, 95% dans la série WHO/KSA, 96% dans la série d'Assiri [20]. Dans le rapport WHO/KSA [19], plus de la moitié des cas présentaient une comorbidité. Une méta-analyse réalisée en 2016 et colligeant 635 cas à partir de 12 études rapporte une prévalence de 50% pour le diabète et l'hypertension artérielle, 30% pour les cardiopathies et 16% pour l'obésité [21].

Aspects cliniques (cf. Tableau 1 en annexe 2).

Les aspects cliniques rencontrés dans l'infection à MERS-Co-V sont semblables à ceux décrits pour le SRAS. Si la fièvre, la toux et la dyspnée résument les principaux symptômes des patients admis à l'hôpital, d'autres symptômes comme les frissons, les myalgies et malaises sont régulièrement décrits chez ces patients.

La défaillance respiratoire est la complication majeure. Des formes modérées et des présentations atypiques avec diarrhée ont été décrites.

Le taux de létalité chez les patients hospitalisés est élevé, supérieur à 50% sauf dans la série d'Al-Tawfiq [26].

Selon une méta-analyse réalisée en 2016 à partir de 12 études et 635 patients, l'âge moyen global est de 53 ± 3 ans, la prévalence de la toux est de $80\% \pm 5$, celle de la fièvre de $77\% \pm 6$ et celle de la dyspnée $68\% \pm 8$ [21].

Anomalies radiologiques

La présence d'anomalies radiologiques est la règle, de fréquence élevée (100% d'anomalies dans les séries publiées par Assiri [20] et Al Hajjar [23], mais des cas avec absence d'anomalie à l'admission sont rapportés : de 9% [19] à 13% [22]. Al-Tawfiq [26] rapporte une radiographie normale chez 38% des patients hospitalisés, dans une série pour laquelle la mortalité décrite est basse (20%) en comparaison aux autres séries (Assiri [20], Assiri [22], Garbati [25]). Dans la série coréenne, 68% des patients présentent des anomalies à l'admission, et 80,8% durant la maladie [5].

Anomalies biologiques (cf. Tableau 2 en annexe 2)

Sont principalement observées la leucopénie, la thrombopénie, la cytolyse hépatique et la désaturation en oxygène en air ambiant.

4. Le pronostic

Les données proviennent de patients très majoritairement hospitalisés, et dont un pourcentage élevé nécessite une admission en réanimation, 78%, 89% et 84% selon Assiri [22], Assiri [20], et Garbati [25] respectivement, et le recours à la ventilation mécanique (72-78% selon Assiri [20, 22]).

Les taux de létalité rapportés sont de : 65%, 60%, 64% (en dehors d'une étude où il est à 20%) selon Assiri [22], Assiri [20], Garbati [25] et Al-Tawfiq [26] respectivement.

Une étude menée chez les patients hospitalisés à Jeddah de mars à mai 2014 a révélé le caractère pronostic défavorable d'une charge virale élevée ; C_t médian à 31 chez 40% des patients qui décèdent *versus* C_t médian à 33 chez les survivants ($P = 0,0087$). Cette même étude montre, en analyse multivariée, que les autres facteurs d'évolution péjorative sont un âge supérieur à 60 ans, et l'existence de comorbidités [27].

L'analyse des données cliniques, virologiques et immunologiques de 14 patients hospitalisés lors de l'épidémie nosocomiale de Corée, a montré qu'une charge virale élevée, une faible réponse en anticorps, une lymphopénie avec thrombopénie sont corrélées à la sévérité et la mortalité de la maladie [10].

Plus récemment, une étude cas contrôle rétrospective réalisée dans deux centres en Arabie Saoudite a colligé 360 patients présentant une pneumonie et évalués pour une suspicion de MERS-CoV, dans le but de développer et valider un modèle prédictif d'infection à MERS-CoV en cas de pneumonie. Une maladie sévère ($P = 0,001$), un contact avec un malade ou un camélidé ($P = 0,001$), des antécédents de diabète ($P = 0,01$), de cardiopathie ($P = 0,007$) et de maladie rénale ($P = 0,025$) sont associés à un risque majoré d'infection à MERS-CoV [24].

5. Le bilan de l'investigation des personnes présentant une infection respiratoire aiguë au retour de zone à risque

Devant le manque de spécificité clinique de l'infection aiguë à MERS-CoV, de nombreux voyageurs revenant de la péninsule Arabique ont fait l'objet, dans différents pays, d'investigations cliniques et virologiques pour suspicion d'infection à MERS-CoV.

L'investigation des cas suspects d'infection à MERS-CoV chez 847 pèlerins revenant en Chine de 2013 à 2015 a conduit au diagnostic de grippe A ($n = 34$), grippe B ($n = 14$), métagrippe (n = 4), virus respiratoire syncytial ($n = 2$) et coronavirus humain ($n = 3$) [28].

De janvier 2013 à octobre 2014, 490 patients suspects d'infection à MERS-CoV ont été investigués aux États Unis d'Amérique. Une infection à MERS-CoV a été diagnostiquée chez 2 patients (personnels soignant revenant d'Arabie Saoudite). Les pathogènes les plus fréquemment diagnostiqués chez les 490 autres patients étaient la grippe A ($n = 41$; 8,4%), les rhinovirus et les entérovirus ($n = 37$; 7,6%), la grippe B ($n = 13$; 2,7%) [29].

L'investigation de 125 pèlerins de retour en Jordanie en 2014 a révélé une pathologie virale dans 58% des cas. Aucune infection à MERS-CoV n'a été diagnostiquée. Les rhinovirus et entérovirus étaient le plus fréquemment diagnostiqués (47%) [30].

En France, sur les 1410 cas suspects signalés entre octobre 2012 et décembre 2015, 433 cas possibles ont été répertoriés et parmi eux 2 cas d'infection à MERS-CoV, ont été diagnostiqués dont un cas nosocomial [31]. La plupart des cas possibles avaient de la fièvre (79%), de la toux (89%) mais seuls 11% présentaient un tableau clinique sévère. Les résultats des analyses microbiologiques disponibles ont montré que la majorité des infections étaient dues à des virus influenzae [32].

Ainsi, l'infection à MERS-CoV d'importation, n'a été qu'exceptionnellement diagnostiquée chez les voyageurs revenant de péninsule arabique. Pour les cas virologiquement documentés, les virus principalement isolés ont été des *Myxovirus influenzae* de type A et B.

6. Le bilan du suivi des cas et des modifications du dispositif de surveillance depuis septembre 2016 en France

Suite à un contexte d'épidémie concentrée en péninsule Arabique, le dispositif de surveillance renforcée des infections à Mers-CoV a été levé en septembre 2016 et a conduit à une organisation simplifiée [33]. Le dispositif actuel stipule que la confirmation du classement des cas est du ressort des cliniciens en lien avec les ARS au niveau de chaque région.

Les cas possibles classés par les ARS font l'objet d'un signalement au CORRUS sur la plateforme SISAC, qui ne permet pas de synthèse au niveau national. Aucune information de type épidémiologique sur les cas possibles n'est disponible au niveau national en l'absence de saisie des données dans l'application de surveillance dédiée.

Suite à l'audition de quatre régions (ARS – Cire), il s'avère que la mise en œuvre de ce dispositif est variable d'une région à l'autre. Dans certaines régions, il semble que certains cliniciens méconnaissent le dispositif et que parfois l'interprétation de la définition de cas est variable. L'avis systématique d'un infectiologue, avant le classement par l'ARS, tel que mis en place dans une région, permet actuellement l'efficacité de ce dispositif.

7. Les critères de mise en place d'une maladie à déclaration obligatoire (DO)

La notion de maladie à déclaration obligatoire est définie par l'article L 3113-1 du code de la santé publique (CSP)¹ :

« Font l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire par les médecins et les responsables de service et laboratoires de biologie médicale publics et privés :

1° Les maladies qui nécessitent une intervention urgente locale, nationale ou internationale

2° Les maladies dont la surveillance est nécessaire à la conduite et à l'évaluation de la politique de santé publique (...) ».

¹ Code de la santé publique :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006687807&dateTexte=&categorieLien=cid>

Recommandations

Le Haut Conseil de la santé publique, vu les données épidémiologiques, virologiques, cliniques disponibles à ce jour et les critères de mise de place d'une déclaration obligatoire pour une maladie, rappelés ci-dessus, **ne recommande pas** la déclaration obligatoire (DO) des cas possibles d'infections à MERS-CoV.

En effet, la procédure en vigueur pour le classement d'un cas possible d'infection MERS-CoV nécessite la validation par l'ARS concernée, permettant la mise en place et le contrôle par l'autorité de santé des mesures appropriées de gestion du cas.

De plus, l'expérience montre que les cas possibles sont pratiquement toujours des atteintes respiratoires banales ne justifiant pas la mise en place d'une modalité spécifique de suivi épidémiologique de ces cas.

Le Haut Conseil de la santé publique ne juge pas pertinent à ce jour la mise en place d'une DO des cas confirmés d'infections à Mers-CoV, bien qu'ils en remplissent les critères. Une telle mesure, compte tenu du fait que la survenue exceptionnelle d'un tel événement est immédiatement signalée aux autorités sanitaires au niveau régional et national, selon les procédures en vigueur, est jugée inutile.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande de :

- prendre en compte la révision de la définition de cas par Santé publique France (cf. Annexe 1) qui précise, selon la situation, la nécessité d'une radiographie pour documenter l'atteinte du parenchyme pulmonaire ;
- clarifier la mise en œuvre du dispositif actuellement en vigueur au niveau de chaque région et veiller à sa diffusion aux différents acteurs susceptibles d'être impliqués dans la prise en charge des cas suspects.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.
--

La Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes a tenu séance le 18 mai 2018. 14 membres présents sur 18 membres qualifiés ont participé au vote. Aucun conflit d'intérêt soumis à déport ; 14 votes pour.

Références

- [1] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la définition et au classement des cas possibles et confirmés d'infection à MERS-CoV ainsi qu'aux précautions à mettre en œuvre lors de la prise en charge de ces patients. Actualisation du 24 avril 2015. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=506>
- [2] FAO. EMPRES. MERS-CoV situation update. April 2018. http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/mers/situation_update.html
- [3] OMS. MERS situation update, March 2018. <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-march-2018.html>
- [4] European centre for disease control and prevention (ECDC). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). <https://ecdc.europa.eu/en/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus>
- [5] Oh Md et al. Middle East respiratory syndrome: what we learned from the 2015 outbreak in the Republic of Korea. Korean J Intern Med. 2018 Mar; 33(2): 233–246. . doi: 10.3904/kjim.2018.031
- [6] European centre for disease control and prevention (ECDC). RAPID RISK ASSESSMENT. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), 20th update, 27 August 2015. Stockholm : ECDC 2015.
- [7] Arabi Y M et al. Middle East respiratory syndrome. N Engl J Med. 2017; 376(6) :584-594. DOI: 10.1056/NEJMSr1408795
- [8] Zhou J et al. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. Sci Adv. 2017 Nov ; 3(11):eaao4966. doi: 10.1126/sciadv.aao4966
- [9] Oh M-D et al. Viral Load Kinetics of MERS Coronavirus Infection. N Engl J Med. 2016; 375(13): 1303-1305. DOI: 10.1056/NEJMc1511695
- [10] Min CK, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. Sci Rep. 2016; 6:25359. doi: 10.1038/srep25359.
- [11] Al-Gethamy M et al. A case of long-term excretion and subclinical infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus in a healthcare worker. Clin Infect Dis. 2015 Mar 15; 60(6):973-4. doi: 10.1093/cid/ciu1135.
- [12] Corman VM et al. Viral Shedding and Antibody Response in 37 Patients With Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15; 62(4):477-483. doi: 10.1093/cid/civ951
- [13] Muth D et al. Infectious Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Excretion and Serotype Variability Based on Live Virus Isolates from Patients in Saudi Arabia. J Clin Microbiol. 2015 Sep; 53(9):2951-5. doi: 10.1128/JCM.01368-15
- [14] van Doremalen N, Bushmaker T, Munster VJ. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. Euro Surveill. 2013 Sep 19; 18(38). pii: 20590.
- [15] Xiao S et al. A study of the probable transmission routes of MERS-CoV during the first hospital outbreak in the Republic of Korea. 2018. Indoor Air 28 (1):51-63. <https://doi.org/10.1111/ina.12430>.

- [16] Kim CJ, et al. [Surveillance of the Middle East respiratory syndrome \(MERS\) coronavirus \(CoV\) infection in healthcare workers after contact with confirmed MERS patients: incidence and risk factors of MERS-CoV seropositivity](#). Clin Microbiol Infect. 2016 Oct;22(10) :880-886. doi: 10.1016/j.cmi.2016.07.017
- [17] Alfaraj SH et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus transmission among health care workers: Implication for infection control. Am J Infect Control. 2018 Feb; 46(2):165-168. doi: 10.1016/j.ajic.2017.08.010
- [18] Mackay IM and Arden KE. An Opportunistic Pathogen Afforded Ample Opportunities: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Viruses. 2017 Dec 2 ;9(12). pii: E369. doi: 10.3390/v9120369.
- [19] Middle East respiratory syndrome coronavirus Joint Kingdom of Saudi Arabia/WHO mission. [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERSCov_WHO_KSA_Mission_Jun13 .pdf](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERSCov_WHO_KSA_Mission_Jun13.pdf)
- [20] Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. Lancet 2013 ;13 :752-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70204-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70204-4)
- [21] Badawi A, Ryou SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases 2016 ;49 :129-133. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.015>.
- [22] Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, et al ; KSA MERS-CoV Investigation Team. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. N Engl J Med 2013;369:407-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1306742
- [23] Al Hajjar S, Memish ZA, McIntosh K. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): A Perpetual Challenge. Ann Saudi Med 2013; 33(5): 427-436 DOI: 10.5144/0256-4947.2013.427
- [24] Ahmed AE, Al-Jahdali H, Alshukairi AN, Alaqeel M, Siddiq SS, Alsaab H, et al. Early identification of pneumonia patients at increased risk of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in Saudi Arabia. Int J Infect Dis. 2018 ; 70 : 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.03.005>
- [25] Garbati MA, Fagbo SF, Fang VJ, Skakni L, Joseph M, Wani TA, et al. A Comparative Study of Clinical Presentation and Risk Factors for Adverse Outcome in Patients Hospitalised with Acute Respiratory Disease Due to MERS Coronavirus or Other Causes. PLoS ONE (2016) 11(11): e0165978. doi:10.1371/journal.pone.0165978
- [26] Al-Tawfiq JA et al. A cohort-study of patients suspected for MERS-CoV in a referral hospital in Saudi Arabia. Journal of infection. 2017 ; 75 :378-379. [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(17\)30170-6/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(17)30170-6/fulltext) <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2017.06.002>
- [27] Feikin DR, Alraddadi B, Qutub M, Shabouni O, Curns A, Oboho IK, et al. Association of Higher MERS-CoV Virus Load with Severe Disease and Death, Saudi Arabia, 2014. Emerg Infect Dis 2015 ; 21 :2029-35 doi:10.3201/eid2111.150764
- [28] Ma X, Liu F, Liu L, Zhang L, Lu M, Abudukadeer A, et al. No MERS-CoV but positive influenza viruses in returning Hajj pilgrims, China, 2013-2015. BMC Infect Dis. 2017 Nov 10;17(1):715. doi:10.1186/s12879-017-2791-0.

- [29] Schneider E, Chommanard C, Rudd J, Whitaker B, Lowe L, Gerber SI. Evaluation of Patients under Investigation for MERS-CoV Infection, United States, January 2013-October 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015 Jul; 21(7):1220-3. doi:10.3201/eid2107.141888.
- [30] Al-Abdallat MM, Rha B, Alqasrawi S et al. Acute respiratory infections among returning Hajj pilgrims-Jordan, 2014. *J Clin Virol*. 2017 Apr; 89:34-37. doi:10.1016/j.jcv.2017.01.010.
- [31] Mailles A, Blanckaert K, Chaud P and al. First cases of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infections in France, investigations and implications for the prevention of human-to-human transmission, France, May 2013. *Euro Surveill*. 2013;18(24):pii=20502. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20502>
- [32] Campese C, Silué Y, Lina B, Bonmarin I, Chappert JL, van der Werf S, et al. Middle East Respiratory Coronavirus (MERS-CoV). Bilan des signalements en France d'octobre 2012 à décembre 2015. *Bull Epidemiol Hebd*. 2016;(32-33):572-8. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/32-33/2016_32-33_3.html
- [33] Ministère des affaires sociales et de la santé. Message d'alerte rapide sanitaire (MARS 2016-11) du 11 aout 2016 relatif à l'actualisation du MARS n° 2015-03 du 23 juin 2015- Modalités de prise en charge des patients suspects d'infections à MERS-Coronavirus sur le territoire national.

Annexe 1 - Définition de cas : Proposition d'évolution de la définition de cas (modifications soulignées en italique)

- Cas possible :

a) Toute personne ayant voyagé ou séjourné dans les pays listés (Cf. ci-dessous), qui, au cours des 14 jours après son retour, a présenté :

- des signes de détresse respiratoire aiguë (SDRA),

- ou des signes d'infection du parenchyme pulmonaire confirmée *par des anomalies sur la radiographie de thorax* avec une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ et de la toux.

b) Tout contact (ex : famille, soignants) d'un cas possible ou confirmé, ayant présenté une infection respiratoire aiguë quelle que soit sa gravité, dans les 14 jours suivant le dernier contact avec le cas possible/confirmé pendant que ce dernier était malade (i.e. symptomatique).

c) Toute personne ayant travaillé ou ayant été hospitalisée dans un établissement hospitalier dans un des pays listés et ayant présenté une infection respiratoire aiguë quelle que soit sa gravité, dans les 14 jours suivant le dernier contact avec cet établissement.

d) Toute personne ayant eu un contact proche avec un dromadaire ou un produit issu de l'animal (lait non pasteurisé, viande crue, urine) dans un des pays listés et ayant présenté une infection respiratoire aiguë, quelle que soit sa gravité, dans les 14 jours suivant ce contact.

Pour les personnes immunodéprimées ou présentant une pathologie chronique, il faut considérer également la survenue d'un syndrome fébrile avec diarrhée et/ou tableau clinique sévère.

- Cas confirmé :

Cas possible avec prélèvements indiquant la présence du MERS-CoV.

Liste des pays considérés à risque :

- les pays de la péninsule Arabique qui ont rapporté des cas et où la circulation du virus a été documentée : Arabie Saoudite, Bahreïn, Emirats arabes unis, Koweït, Oman, Qatar, Yémen.
- les pays limitrophes des pays ci-dessus : Irak, Jordanie
- les autres pays qui ont rapporté des cas autochtones récemment : aucun en date de l'avis.

La liste des pays à risque est évolutive et son actualisation doit être consultée sur le site de Santé publique France².

² Site Internet de SPF : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Infection-a-coronavirus/Infection-a-nouveau-coronavirus-MERS-CoV>

Annexe 2 – Aspects cliniques et biologiques des infections à Mers-CoV

Tableau 1 : Infections à MERS-CoV : aspects cliniques

	WHO/KSA [19]	Assiri A [22]	Assiri A [20]	Al Hajjar S [23]	Ahmed AE [24]	Garbati M [25]	Al-Tawfiq JA [26]	Oh MD [5]
Donnés démographiques								
	Arabie Saoudite	Arabie Saoudite	Arabie Saoudite	Arabie Saoudite	Arabie Saoudite	Arabie Saoudite	Arabie Saoudite	Corée
n		23	47	136	135	25	295	185
Age (années)	58	56	56	56	57,5	36 ¹ , 60 ²	47,3	55
Sexe masculin	74%	74%	77%	61%	68,4%	33%	61%	59,7%
Obésité		24%	17%					
Comorbidités	95%		96%					
Maladie rénale chronique		52%	49%		23%			
Diabète	52%	74%	68%		57%	58%		18,6%
Cardiopathie		39%	28%		32,6%	46		31,7% (HTA)
Maladie pulmonaire chronique		43%	26%		9,6%	12		10,2%
Symptômes à l'admission	83%						85,4%	
Fièvre	87%	87%	98%	98%	56,3%	96%	95%	81,7%
Toux	42%	87%	83%	83%	80,7%	83%	54,2%	56,7%
Dyspnée	22%	48%	72%			83%		
Signes digestifs	32%	35%	38%	26,7%	16,3%	27-33%	10,4%	14%
Diarrhée	17%	22%	26%	26%		23%		19,4%
Myalgies			32%	32,1%				
Céphalées			13%			19%		
Radiographie pulmonaire à l'admission								
Normale	9%	13%	0%	0%			38%	22%
Accentuation trame bronchovasculaire		17%						
Infiltrat unilatéral	61%	43%						
Infiltrats bilatéraux	30%	22%						80,8% secondaire- ment

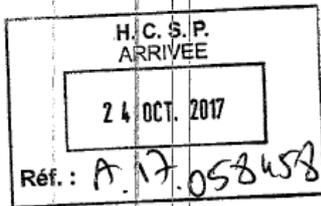
Réticulation diffuse nodulaire		4%						
Évolution								
Admission ICU		78%	89%			84%		
Ventilation mécanique		78%	72%				23,4%	24,5%
Décès		65%	60%			64%	20%	20,4%

1 : soignants, 2 : patients

Tableau 2 : Infections à MERS-CoV : aspects biologiques

	WHO/KSA [19]	Assiri A [22]	Assiri A [20]	Al Hajjar S [23]	Ahmed AE [24]	Garbati M [25]	Al-Tawfiq JA [26]
Anomalies lignée blanche		22%	91%				
Lymphopénie			34%	34%			
Anomalie plaquettes		22%					
Thrombopénie			36%				
Élévation transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT)		23%	49%	49%	50%		
Saturation O2 < 95%		30%					

Annexe 3 - Saisine de la DGS



DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
Sous-direction de la Veille et de la Sécurité Sanitaire
CORRUSS

Paris, le **23 OCT. 2017**

DGS/VSS/CORRUSS/N^o 17-25048

Personne chargée du dossier :
Dr Clément Lazarus
☎ : 01 40 56 64 60
✉ : clement.lazarus@sante.gouv.fr

Le Directeur général de la santé
à
Monsieur le Secrétaire Général
Haut Conseil pour la Santé Publique
14, avenue Duquesne
75007 Paris

Objet : Mise en place d'une déclaration obligatoire de MERS-CoV

Le Coronavirus responsable du syndrome respiratoire du moyen orient (MERS-CoV) est un agent transmissible émergent décrit pour la première fois en 2012 et dont l'aire de distribution privilégiée est la péninsule arabique. Au 19 septembre 2017, l'organisation mondiale de la santé a été notifiée de 2081 cas confirmés d'infections à MERS-CoV dont 722 sont rapportés comme ayant été fatals (soit un taux de létalité de 34,7%). L'essentiel des cas sont survenus dans la péninsule arabique, notamment en Arabie Saoudite et les cas survenus dans d'autres régions du monde ont tous un lien épidémiologique direct ou indirect avec cette région (cas importés ou chaîne de transmission autochtone à partir d'un cas importé). En France, seuls 2 cas d'infections à MERS-CoV ont été décrits : un premier cas importé et un cas secondaire, infecté par le précédent en 2013.

Depuis son apparition en 2012, aucune évolution notable n'a, à ma connaissance, été observée quant à la transmissibilité du virus et le risque d'installation d'une transmission inter-humaine, hors contexte particulier tel que les situations d'infections en milieu de soins, reste très faible.

Actuellement, le système de surveillance renforcé mis en place en France se base sur un classement des suspicions d'infections à MERS-CoV en cas possible (ou confirmé) par les cliniciens et biologistes en charge du patient, en lien avec l'Agence Régionale de Santé territorialement compétente. Ce classement repose sur les définitions de cas suivantes :

A) Cas possible :

- a. Toute personne ayant voyagé ou séjourné dans les pays listés (liste disponible sur le site de l'Agence Nationale de Santé Publique), qui, au cours des 14 jours après son retour a présenté : des signes cliniques et / ou radiologiques de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou d'infection du parenchyme pulmonaire, avec une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ et de la toux, sans autre étiologie identifiée pouvant expliquer la pathologie.
- b. Tout contact (ex : famille, soignants) d'un cas possible ou confirmé, ayant présenté une infection respiratoire aiguë quelle que soit la gravité, dans les 14 jours suivant le dernier

contact avec le cas possible / confirmé pendant que ce dernier était malade (i.e. symptomatique).

- c. Toute personne ayant travaillé ou ayant été hospitalisée dans un établissement hospitalier dans un des pays listés et ayant présenté une infection respiratoire aiguë que le que soit sa gravité, dans les 14 jours suivant le dernier contact avec cet établissement.
- d. Toute personne ayant eu un contact proche avec un dromadaire ou un produit issu de l'animal (lait non pasteurisé, viande crue, urine) dans un des pays listés et ayant présenté une infection respiratoire aiguë, quelle que soit sa gravité, dans les 14 jours suivant ce contact.

Pour les personnes immunodéprimées ou présentant une pathologie chronique, il faut considérer également la survenue d'un syndrome fébrile avec diarrhée et / ou tableau clinique sévère.

B) Cas confirmé :

Cas possible avec prélèvements indiquant la présence du nouveau coronavirus MERS-CoV

Le classement d'un cas comme possible entraîne, de manière automatique, des actions de santé publique permettant de limiter le risque de transmission secondaire de la maladie (isolement du cas, mise en place de précautions complémentaires adaptées, transfert vers un établissement de santé de référence en cas de confirmation, pré-identification précoce des sujets contacts) et décrites dans l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique en date du 24 avril 2015.

Dans ce contexte de stabilité de l'épidémiologie du MERS-CoV, la question se pose de l'opportunité du maintien d'un dispositif de surveillance renforcé au contexte d'émergence et de l'intégration de la surveillance des infections à MERS-CoV dans un dispositif de droit commun.

Je sollicite donc votre avis sur les points suivant :

- L'opportunité de faire évoluer la définition de cas possible, compte-tenu de l'analyse actuelle du niveau de risque et l'évolution des connaissances sur l'épidémiologie de cette maladie ;
- La pertinence de la mise en place d'une déclaration obligatoire pour les cas possibles d'infections à MERS-CoV.

Votre avis ne traitera pas des questions d'organisation administrative pour mettre en œuvre vos recommandations, notamment sur les rôles respectifs des agences nationales et régionales.

Je souhaite pouvoir disposer de ces éléments au plus tard pour le 31 avril 2018.

Mes services sont à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Je vous remercie de me tenir régulièrement informé de l'état d'avancement de ce dossier.

Pr Benoît Vallet
Directeur Général de la Santé



Annexe 4 - Liste des membres du Groupe de travail ayant répondu à cette saisine

Sibylle BERNARD-STOECKLIN, Santé publique France
Thierry BLANCHON, HCSP, CS MIME
Christine CAMPESE, Santé publique France
Céline CAZORLA, HCSP, CS MIME
Christian CHIDIAC, HCSP, CS MIME, pilote du groupe de travail
Didier LEPELLETIER, HCSP, CS 3SP
Daniel LEVY-BRUHL, Santé publique France
Elisabeth NICAND, HCSP, CS MIME
Bruno POZZETTO, HCSP, CS MIME
Michel SETBON, HCSP, CS RE
Sylvie VAN DER WERF, CNR Virus des infections respiratoires (dont la grippe)

Secrétariat général du HCSP

Annette COLONNIER

Personnes auditionnées

Béatrice LE TOURNEAU, ARS Pays de la Loire
Philippe MALFAIT, CIRE PACA
Christine ORTMANS, ARS PACA
Yassoungo SILUE, CIRE Ile-de-France
Karine WYNDELS, CIRE Hauts de France

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes
Le 18 mai 2018

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
www.hcsp.fr