

MIDDLE EAST RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS (MERS-COV) : POINT ÉPIDÉMIOLOGIQUE INTERNATIONAL ET NATIONAL DEUX ANS APRÈS L'IDENTIFICATION DE CET AGENT PATHOGÈNE ÉMERGENT

// MIDDLE EAST RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS (MERS-COV): INTERNATIONAL AND NATIONAL EPIDEMIOLOGICAL UPDATE TWO YEARS AFTER THE FIRST IDENTIFICATION OF THIS EMERGING PATHOGEN

Alice Sanna, Fatima Aït-Belghiti, Sophie Ioos, Christine Campese, Erica Fougère, Violaine Gauthier, Daniel Lévy-Bruhl, Magid Herida (m.herida@invs.sante.fr)

Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, France

Soumis le 20.10.2014 (Données mises à jour le 9.12.2014) // Date of submission: 10.20.2014 (Updated: 12.9.2014)

Résumé // Abstract

Le *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus* (MERS-CoV) a été identifié en septembre 2012. Les formes cliniques sont essentiellement des infections respiratoires de sévérité variable pouvant évoluer vers un tableau de détresse respiratoire aiguë, mais des formes asymptomatiques ont également été décrites. Le principal réservoir animal à l'origine de cette émergence chez l'homme est probablement représenté par les camélidés. L'existence d'une transmission croisée dromadaire-homme a été documentée.

En France, l'Institut de veille sanitaire assure une veille internationale sur cette émergence et a mis en place une surveillance nationale depuis octobre 2012.

Au 9 décembre 2014, 918 cas d'infection à MERS-CoV et 331 décès (létalité estimée : 36%) avaient été déclarés à l'Organisation mondiale de la santé. Les foyers épidémiques les plus importants décrits sont survenus dans des contextes nosocomiaux et familiaux. L'Arabie saoudite est le pays qui a notifié le plus grand nombre de cas avec un total de 819 cas d'infection à MERS-CoV. À ce jour, 24 cas ont été déclarés en dehors de la Péninsule arabique. En France, depuis octobre 2012, parmi les 861 signalements de cas suspects, 265 cas possibles ont été testés et, parmi eux, 2 cas d'infection à MERS-CoV ont été confirmés en mai 2013.

The Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) was first identified in September 2012. Clinical presentations of MERS-CoV infection range from asymptomatic to very severe pneumonia with acute respiratory distress syndrome. There is some scientific evidence that dromedary camel is a host species for MERS-CoV and that camels play an important role in the transmission to humans. The existence of cross transmission between dromedary camel and man has been documented.

In France, the French Institute for Public Health Surveillance is monitoring the international epidemiological situation and has implemented national surveillance since October 2012.

As of 9 December 2014, 918 confirmed cases have been reported to the World Health Organization including 331 deaths (case fatality rate: 36%). The most important outbreaks are linked to household or nosocomial clusters. Most of the cases occurred mainly in Saudi Arabia with 819 confirmed cases. To date, 24 cases have been notified outside the Middle East region. In France, 861 suspect cases have been notified, 265 possible cases were tested and 2 confirmed cases were diagnosed in May 2013.

Mots-clés : Coronavirus, MERS, MERS-CoV, Épidémiologie, Réservoir animal

// **Keywords:** Coronavirus, MERS, MERS-CoV, Epidemiology, Host species

Introduction

En avril 2012, en Jordanie, un patient de 25 ans, hospitalisé pour un syndrome de détresse respiratoire, décède après avoir probablement été à l'origine d'un foyer épidémique nosocomial (10 soignants et 2 de leurs contacts communautaires)^{1,2}. Les investigations conduites par les autorités sanitaires ne permettent pas d'identifier l'étiologie de cette pathologie. En septembre 2012, deux patients contractent, l'un au Royaume d'Arabie saoudite et l'autre au Qatar,

une infection respiratoire sévère mortelle. Les prélèvements respiratoires de ces deux patients mettent en évidence la présence d'un nouveau coronavirus. Ce même virus sera retrouvé dans une analyse *a posteriori* des liquides biologiques du premier patient du foyer jordanien^{3,4}. Cet agent pathogène émergent a été dénommé par la suite *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV)⁵, la majorité des cas ayant été identifiés dans la Péninsule arabique. Les premiers cas de MERS-CoV ne présentaient aucun lien épidémiologique entre eux : la seule exposition

à risque commune était de résider ou d'avoir voyagé dans des pays de la Péninsule arabique. La source de contagion et les modalités de transmission restent à l'heure actuelle mal connues.

Le virus et le *Middle East Respiratory Syndrome*

Les coronavirus sont des virus à ARN largement répandus dans le monde animal. Ils infectent principalement les chauve-souris, mais sont également retrouvés chez nombre d'autres animaux domestiques et sauvages³. Seuls quatre coronavirus sont endémiques chez l'homme (229E, OC43, NL63 et NKU1), où ils sont responsables d'infections respiratoires bénignes. Le MERS-CoV est un bêta-coronavirus du groupe C. *In vitro*, il est capable d'infecter les cellules humaines et celles de nombreux animaux (singe, chauve-souris, dromadaire, chèvre)^{6,7}. Le coronavirus humain le plus proche phylogénétiquement est le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV)⁵.

La période d'incubation est comprise entre 2 et 14 jours⁸. La transmission interhumaine se fait essentiellement par voie respiratoire dès lors que la personne infectée est symptomatique. Le tableau clinique est celui d'une infection respiratoire aiguë de sévérité variable, allant d'une infection des voies respiratoires hautes à une pneumopathie interstitielle pouvant évoluer dans certains cas vers une détresse respiratoire aiguë ou une défaillance multi-viscérale^{8,9}. Les symptômes associés sont essentiellement fièvre, toux, dyspnée et myalgie ; des troubles digestifs (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales) ont été décrits, en particulier chez les personnes immunodéprimées^{8,10,11}. Des formes asymptomatiques ont été décrites sans qu'on puisse en définir la proportion exacte en l'état des connaissances actuelles. Une estimation de cette proportion a été réalisée chez 280 contacts familiaux de 26 cas confirmés. Cette étude a montré que, parmi les 12 personnes chez qui une infection secondaire a été diagnostiquée par PCR (*polymerase chain reaction*) ou sérologie, 11 (91,6%) étaient asymptomatiques¹². On ne peut cependant pas extrapoler cette proportion à l'ensemble de la population.

Chez l'homme, le virus est retrouvé au niveau des voies respiratoires et, à faibles concentrations, dans le sang, les urines et les selles^{10,13}. Le diagnostic d'infection à MERS-CoV est confirmé par l'identification du virus par RT-PCR (*Real-time PCR*) dans les prélèvements des voies respiratoires basses et/ou hautes. Une exposition au virus peut être mise en évidence par une sérologie positive (IgG et/ou IgM spécifiques), sans que ce test puisse avoir une valeur diagnostique formelle¹⁴. En l'absence de thérapeutique spécifique et de vaccin, le traitement est purement symptomatique¹⁵.

Le réservoir animal

Pour plusieurs cas communautaires d'infection à MERS-CoV survenus dans la Péninsule arabique, une

exposition à des animaux domestiques de ferme a été décrite¹⁶. Il semble donc probable que le MERS-CoV soit d'abord un agent pathogène animal, comme la grande majorité des bêta-coronavirus. Certaines études ont évalué l'exposition au virus des animaux domestiques et d'élevage communs dans la Péninsule arabique, tels que les ovins, caprins et camélidés. Elles ont mis en évidence : (a) une très forte prévalence des anticorps anti-MERS-CoV chez les camélidés (72 à 100% des animaux selon les populations étudiées) dans les zones du Moyen-Orient atteintes par l'épidémie humaine, en particulier Arabie saoudite, Oman, Jordanie et Émirats Arabes Unis (EAU)¹⁷⁻²¹ ; (b) une séroprévalence importante dans de larges zones d'Afrique qui ne présentent pas de cas humains autochtones connus, telles que l'Égypte, l'Éthiopie, la Tunisie et le Nigeria^{22,23}. Une faible prévalence (14%) a été retrouvée chez des camélidés espagnols (îles Canaries), mais les anticorps anti-MERS-CoV n'ont pas été mis en évidence chez d'autres camélidés en Europe (Pays-Bas)¹⁷ ni chez d'autres animaux d'élevage^{17,18,20}.

Le virus a été mis en évidence par RT-PCR dans les sécrétions respiratoires et, à moindre concentration, dans les selles, les urines et le lait des camélidés de la Péninsule arabique et d'Égypte, suggérant fortement leur rôle comme possible réservoir animal^{21,24-26}.

Les modes de transmission à l'homme

La transmission croisée animal-homme

L'étude rétrospective d'un foyer épidémique d'infections respiratoires humaines et animales survenu à Jeddah (Arabie saoudite) en novembre 2013 a permis de mettre en évidence un lien épidémiologique entre animal et homme. Le cas index de ce foyer serait en effet un éleveur de dromadaires, devenu symptomatique après avoir eu des contacts très rapprochés avec plusieurs de ses animaux qui présentaient des symptômes respiratoires. La comparaison du génome viral retrouvé chez ce patient et chez ses dromadaires a démontré que la séquence génétique était identique²⁷. Des échantillons d'air prélevés dans l'étable de ces animaux ont montré la présence d'ARN viral, ce qui pourrait être en faveur d'une transmission par voie aérienne entre l'animal et l'homme²⁸. La transmission possible du virus par consommation de viande et de lait cru²⁹ de dromadaire a été évoquée mais n'a pas été démontrée.

La transmission interhumaine

En Arabie saoudite, une étude prospective a décrit la totalité des cas possibles de MERS-CoV (patients hospitalisés pour infection sévère des voies respiratoires basses) recensés entre octobre 2012 et septembre 2013. Cette étude a en outre identifié les contacts des cas confirmés sur la même période. Au total, 5 065 individus (dont 2 800 cas finalement exclus, 108 cas confirmés et 2 157 contacts des cas confirmés) ont été soumis à une RT-PCR et à un questionnaire³⁰. Ce travail a mis en évidence trois types de transmission :

- une transmission intrafamiliale, avec un taux de transmission à 3,6% dans cet échantillon. Ce taux est comparable à celui d'une autre étude (4,3%), qui a évalué cette forme de transmission sur un échantillon de 280 contacts testés par RT-PCR et sérologie¹² ;
- une transmission hospitalière, avec un taux de transmission estimé à 1,12%. Depuis le début de cette épidémie, de nombreux foyers hospitaliers ont été décrits^{2,11}. La survenue de ces foyers nosocomiaux était probablement liée à l'absence de respect des mesures barrière, puisqu'aucune mutation du virus augmentant sa virulence et son potentiel de transmission n'a été mise en évidence^{31,32}. Cette transmission nosocomiale a également été documentée en France³³ ;
- une transmission sporadique communautaire dont il est difficile d'apprécier le taux du fait de nombreuses formes asymptomatiques.

La transmission interhumaine du MERS-CoV s'est effectuée le plus souvent dans un contexte de contacts prolongés entre le patient index et les cas secondaires, et elle apparaît limitée. Les premières estimations du taux de reproduction (R0) du virus variaient de 0,6 (IC95% : [0,42-0,8]) à 0,69 [0,50-0,92]³⁴. Les données d'un autre travail de modélisation plus récent estiment que le R0 serait de 0,5 [0,30-0,77], suggérant ainsi le faible potentiel épidémique du virus³⁵.

Une étude de séroprévalence conduite sur les 226 travailleurs d'un abattoir de bovins, ovins et camélidés en Arabie saoudite a montré que seules 2 personnes (0,8%) étaient porteuses d'anticorps anti-MERS-CoV, suggérant une très faible exposition de cette population au virus³⁶.

Les analyses phylogénétiques ne semblent pas montrer une transmission interhumaine continue et l'hypothèse de la présence simultanée de plusieurs souches dans la même aire géographique a été récemment étudiée. La circulation des hommes et des animaux infectés serait à l'origine de plusieurs foyers indépendants^{13,37}.

La surveillance épidémiologique

La surveillance épidémiologique des infections à MERS-CoV est réalisée par les autorités sanitaires nationales de chaque pays et est centralisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). En conformité avec le Règlement sanitaire international (RSI), tous les cas confirmés d'infection à MERS-CoV doivent être déclarés à l'OMS³⁸. La description individuelle de chaque cas est rapportée soit par les communications RSI de l'OMS¹⁶, soit par le ministère de la Santé du Royaume d'Arabie saoudite³⁹, pays qui déclare le plus de cas.

En France, la surveillance a été mise en place en octobre 2012 et est coordonnée par l'Institut de veille sanitaire (InVS). L'InVS réalise également une

surveillance épidémiologique internationale, sur la base des publications de l'OMS et du ministère de la Santé d'Arabie saoudite.

Évolution de l'épidémie au plan international

Au 9 décembre 2014, l'OMS rapportait 918 cas d'infection à MERS-CoV confirmés biologiquement, dont au moins 331 décès (létalité observée de 36 %) ⁴⁰. Les cas sont répertoriés selon la date de notification. On observe les deux principaux pics épidémiques en 2014, le plus important entre mi-avril et mi-juin (semaines 16 à 23) et un second entre octobre et novembre (semaines 42 à 45) (figure 1).

La plupart de ces cas ont été identifiés dans la Péninsule arabique, notamment en Arabie saoudite qui a rapporté à elle seule 819 cas, soit 89,2% des cas notifiés à l'OMS (figure 2).

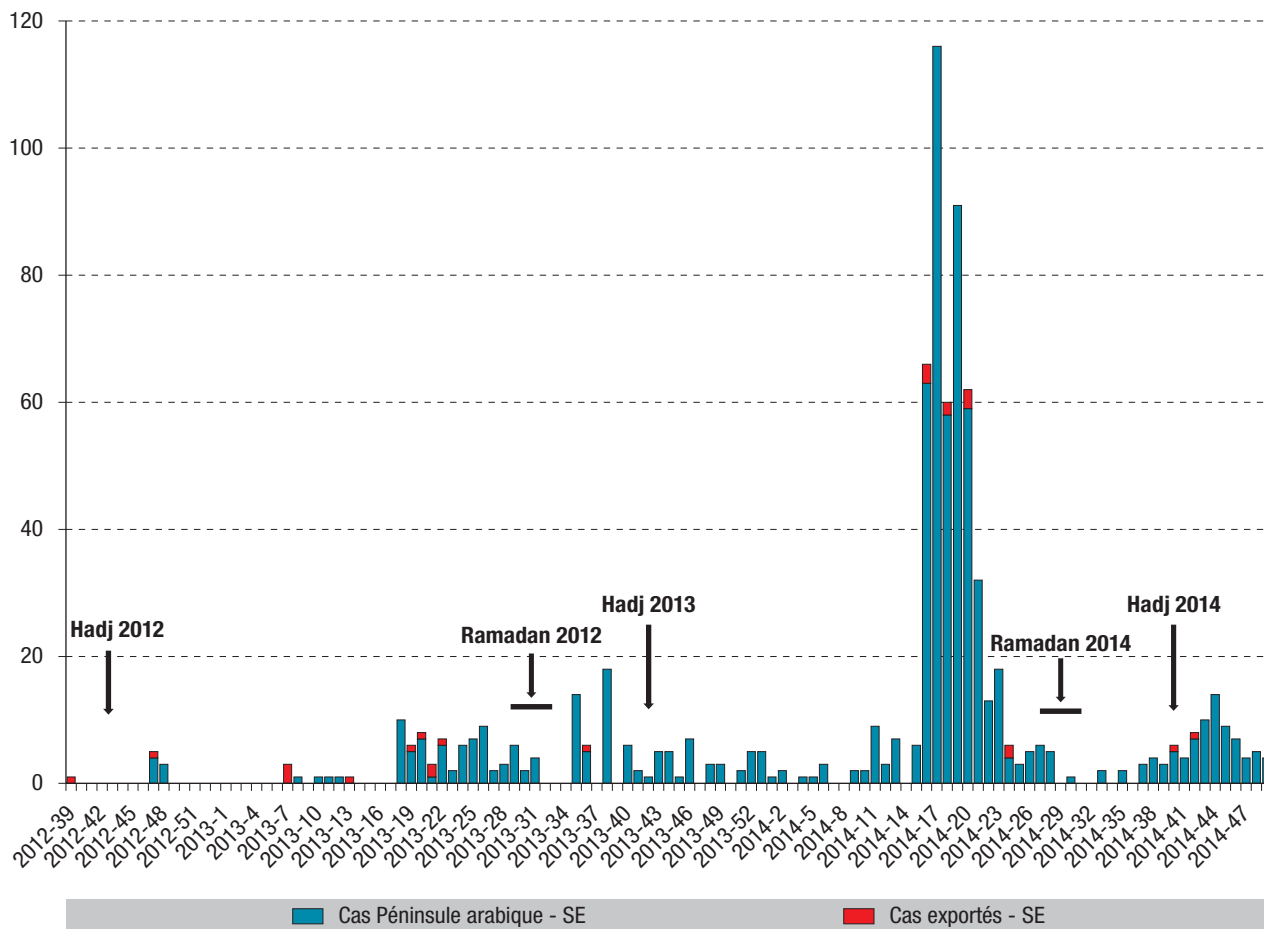
L'épidémie semble présenter un profil saisonnier, avec une majorité de cas recensés entre les mois de mars et mai (en dehors du *cluster* nosocomial de l'automne 2014). L'hypothèse avancée est que le début de la période de transmission pourrait correspondre à la saison de mise bas des dromadaires. L'intensification de la transmission virale entre les générations de camélidés (jeunes dromadaires non immunisés) entraînerait un risque de transmission croisée plus élevé⁴¹.

L'évolution du nombre de cas d'infection à MERS-CoV rapportés par les autorités nationales et internationales doit être interprétée en tenant compte des aspects suivants :

- l'existence d'une sensibilisation internationale pour la détection des cas sporadiques. Le prélèvement systématique des contacts pauci/asymptomatiques des cas avérés pourrait avoir entraîné une augmentation du nombre de cas signalés indépendamment de tout événement épidémique. En outre, la présence antérieure de cas sporadiques ne peut pas toujours être exclue, d'autant plus que le MERS-CoV ne se manifeste pas toujours par des formes cliniquement sévères ;
- de la diversité des pratiques de cette détection selon les pays. En effet, par exemple, en Arabie saoudite tous les patients admis en unité de soins intensifs avec un tableau de détresse respiratoire sont systématiquement testés pour la recherche de virus MERS-CoV depuis octobre 2012³⁰. Dans d'autres pays du Moyen-Orient, les pratiques épidémiologiques pourraient être différentes ;
- l'existence de foyers épidémiques, notamment hospitaliers, de taille importante comme en Arabie saoudite, qui a contribué à une forte augmentation des notifications des cas, en particulier entre avril et mai 2013, entre mars et mai 2014 et entre octobre et novembre 2014^{8,32}.

Figure 1

Nombre de cas d'infection à MERS-CoV notifiés par semaine épidémiologique (SE) par le ministère de la Santé d'Arabie saoudite ou par l'Organisation mondiale de la santé (données au 8 décembre 2014)



Les pays faisant partie de la Péninsule arabique correspondent à liste de la définition de cas de l'Institut de veille sanitaire : Arabie saoudite, Bahreïn, Émirats arabes unis, Irak, Iran, Israël, Jordanie, Koweït, Liban, Oman, Qatar, Syrie, Territoires palestiniens occupés, Yémen. (Données Institut de veille sanitaire)

Par ailleurs, la Péninsule arabique est le lieu de grands pèlerinages musulmans (l'Umrah – tout au long de l'année et surtout pendant le Ramadan – et le Hadj). Les pèlerinages du Hadj ont lieu pendant une période précise de l'année, durant laquelle plusieurs millions de pèlerins de tous les pays se rassemblent, en particulier à Médine et à La Mecque⁴². Le risque d'exportation de la maladie peut donc s'accroître lors du retour des pèlerins dans leurs pays d'origine. Cependant, à ce jour, l'épidémie de MERS-CoV est restée principalement localisée dans la région de la Péninsule arabique. L'Arabie saoudite, les EAU et la Jordanie sont les trois pays rapportant la majorité des cas ; le nombre de cas exportés (n=24) représente une proportion faible (2,6 %) du nombre de cas déclarés par l'OMS. Par ailleurs, la transmission autochtone secondaire, à partir de cas exportés, est restée très limitée, et a été documentée pour 1 cas en France³³, 2 cas en Tunisie⁴³ et 2 cas au Royaume-Uni⁴⁴ (figure 2).

La surveillance en France

En France, le dispositif de surveillance des infections respiratoires à MERS-CoV est coordonné par l'InVS depuis octobre 2012. Ce dispositif repose sur

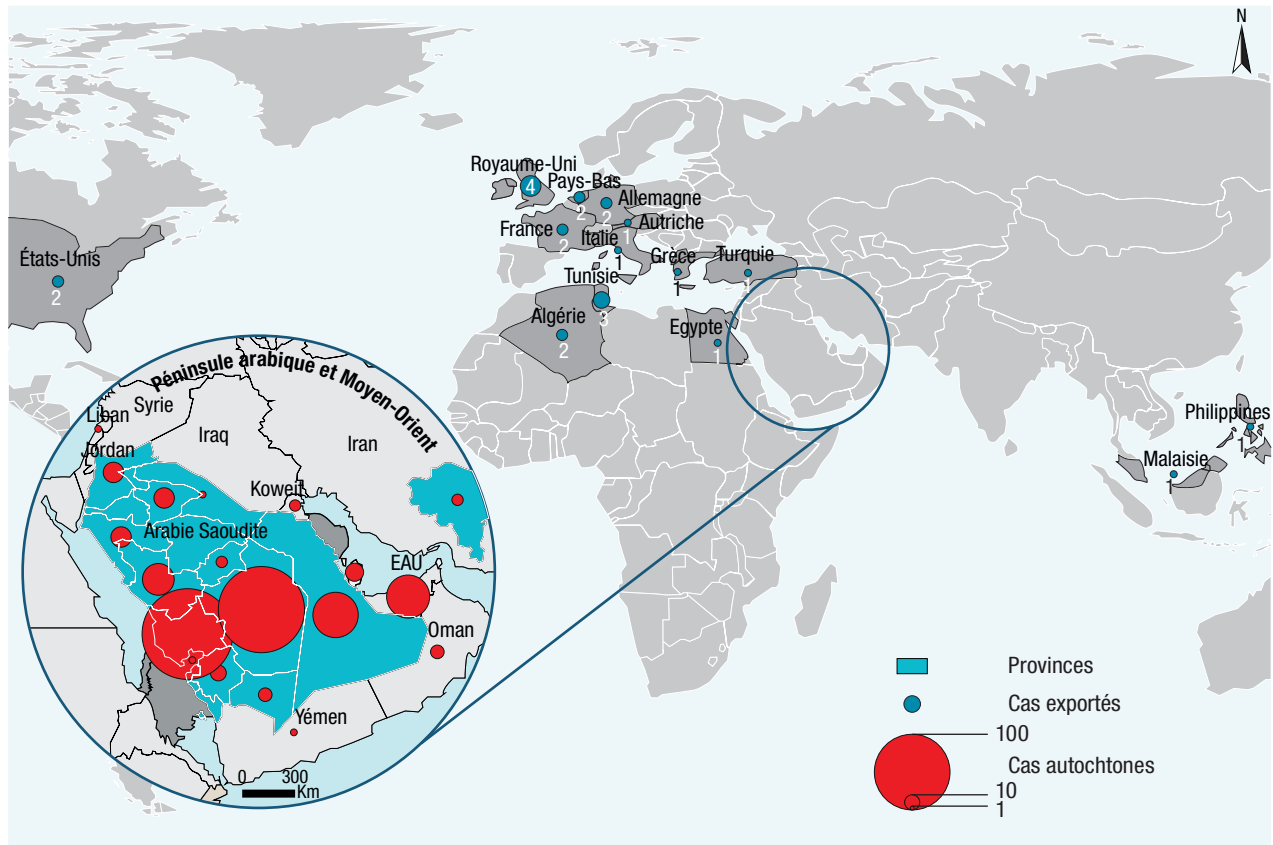
le signalement des cas suspects effectué par les cliniciens aux Agences régionales de santé (ARS) et sur leur classification en cas possible ou cas exclu par l'InVS, selon une définition de cas adaptée à l'évolution de la situation et des connaissances⁽¹⁾. La gestion de ces signalements est opérationnelle 7/7j et 24/24h. Chaque signalement fait l'objet d'une saisie anonyme des informations épidémiologiques, cliniques et microbiologiques sur une application informatique dédiée aux infections respiratoires.

Tout cas considéré possible d'infection à MERS-CoV donne lieu à des prélèvements qui sont analysés par l'un des laboratoires régionaux habilités à réaliser le diagnostic. Ces laboratoires ont validé les techniques de diagnostic en lien avec le Centre national de référence des virus *influenzae*, en charge de l'expertise microbiologique et qui, le cas échéant, confirme les résultats. Si un cas d'infection à MERS-CoV est confirmé, des investigations sont réalisées pour identifier et

⁽¹⁾ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Infection-a-coronavirus/Infection-a-nouveau-coronavirus-MERS-CoV>

Figure 2

Cas d'infection à MERS-CoV recensés dans le monde au 9 décembre 2014



Sources : Country Outlines- World-ESRI, données InVS d'après les données de l'OMS et du ministère de la santé d'Arabie saoudite au 9 décembre 2014.

Les pays faisant partie de la Péninsule arabe correspondent à liste de la définition de cas de l'Institut de veille sanitaire : Arabie saoudite, Bahreïn, Émirats arabes unis, Irak, Iran, Israël, Jordanie, Koweït, Liban, Oman, Qatar, Syrie, Territoires palestiniens occupés, Yémen. (Données Institut de veille sanitaire)

EAU : Émirats arabes unis

prévenir d'éventuels autres cas (sujets co-exposés ou en contact avec le cas). Ces investigations sont effectuées au moyen de questionnaires qui ont été élaborés en collaboration avec les partenaires de la surveillance. Ces questionnaires, destinés aux professionnels de santé, sont disponibles sur le site Internet de l'InVS ⁽¹⁾.

Au 17 novembre 2014, le nombre total de signalements reçus depuis octobre 2012 était de 861 cas suspects, dont 265 (31%) répondaient à la définition de cas possible justifiant l'envoi d'un prélèvement aux laboratoires habilités (figure 3). Parmi eux, 2 cas confirmés d'infection à MERS-CoV ont été diagnostiqués en mai 2013 ^{33,45}. L'Île-de-France est la région recensant le plus de signalements (40% de l'ensemble des signalements).

Depuis janvier 2014, sur les 351 cas suspects signalés, 122 étaient des cas possibles. Le nombre de signalements a connu, comme en 2013, un pic en octobre

avec 159 signalements correspondant au retour des pèlerins du Hadj. En dehors de cette période et du mois de mai, au cours duquel 55 cas suspects avaient été signalés à l'InVS, le nombre mensuel de signalements reçus à l'InVS varie entre 4 et 29.

Les procédures relatives à la gestion et à la prévention des infections à MERS-CoV ont fait l'objet de deux avis du Haut Conseil de la santé publique, le premier le 28 juin 2013, actualisé le 30 octobre 2013 ⁴⁶.

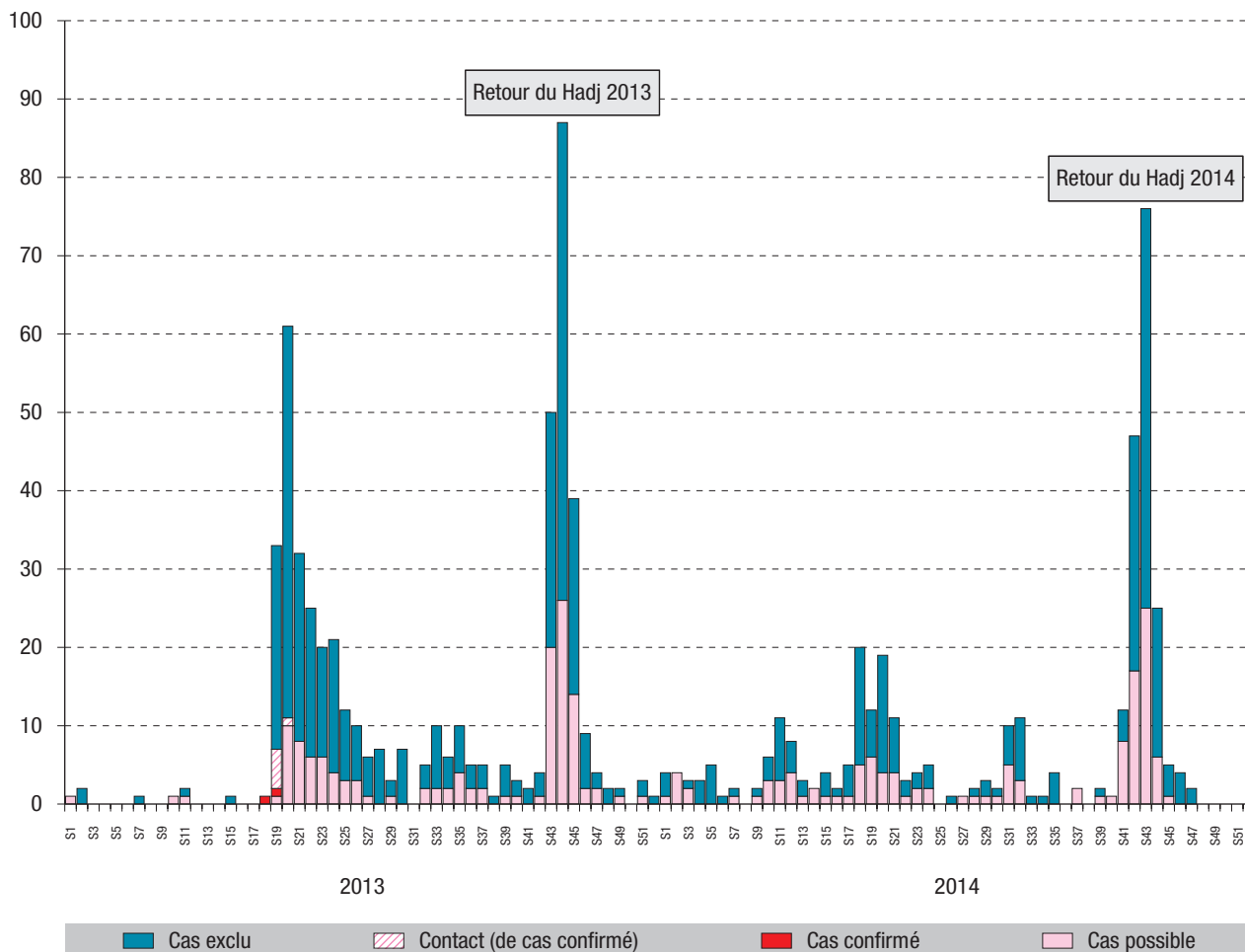
Conclusions

Plus de deux ans après la découverte du premier cas humain d'infection à MERS-CoV, le bilan mondial en décembre 2014 fait état de 918 cas confirmés et d'une létalité proche de 36% chez les cas détectés. L'épicentre de l'infection reste localisé dans la Péninsule arabe, essentiellement en Arabie saoudite. Peu de cas ont été notifiés hors de cette région et tous (à l'exception des 5 cas sus-cités) avaient séjourné dans la Péninsule arabe dans les jours précédant l'infection. Un réservoir animal constitué, en particulier, des camélidés est fortement suspecté d'être à l'origine de la contamination humaine. La transmission interhumaine

⁽¹⁾ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Infection-a-coronavirus/Infection-a-nouveau-coronavirus-MERS-CoV>

Figure 3

Nombre de signalements par semaine pour suspicion d'infection à MERS-CoV en France depuis janvier 2013 (n=850) (données au 17 novembre 2014)



a été mise en évidence mais apparaît limitée, nécessitant des contacts proches et prolongés. La vigilance reste cependant de mise, et la surveillance des infections à l'échelle mondiale se poursuit car une modification de la situation épidémiologique ne peut être exclue en cas, par exemple, de mutation virale. ■

Remerciements

À tous les partenaires qui contribuent à la surveillance du MERS-CoV au niveau national et international : les cliniciens et biologistes des services hospitaliers, le Centre national de référence des virus *Influenzae*, l'Organisation mondiale de la santé, le ministère de la Santé d'Arabie saoudite, et à nos collègues des Cellules de l'Institut de veille sanitaire en régions (Cires), ainsi que toute l'équipe SIG du Département santé environnement de l'InVS.

Références

[1] Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, Alqasrawi S, Haddadin A, Jaarour N, *et al.* Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. *East Mediterr Health J.* 2013;19 Suppl 1:S12-8.

[2] Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, Rha B, Tohme RA, Abedi GR, *et al.* ; Jordan MERS CoV Investigation Team. Hospital-associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description. *Clin Infect Dis.* 2014;59(9):1225-33.

[3] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel

Coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814-20.

[4] Corman VM, Eckerle I, Bleicker T, Zaki A, Landt O, Eschbach-Bludau M, *et al.* Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill.* 2012;17(39). pii: 20285. Erratum in: *Euro Surveill.* 2012;17(40):pii/20288.

[5] De Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol.* 2013;87(14):7790-2.

[6] Khan G. A novel coronavirus capable of lethal human infections: an emerging picture. *Virol J.* 2013;10:66.

[7] Eckerle I, Corman VM, Müller MA, Lenk M, Ulrich RG, Drosten C. Replicative capacity of MERS coronavirus in live-stock cell lines. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(2):276-9.

[8] Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DA, *et al.* ; KSA MERS-CoV Investigation Team. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med.* 2013;369(5):407-16.

[9] Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, *et al.* Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis.* 2014. pii: S1201-9712(14)01622-1.

[10] Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, Hartmann W, Scheible G, Sack S, *et al.* Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):745-51.

- [11] 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 Infect Dis.* 2013;13(9):752-61.
- [12] Drosten C, Meyer B, Müller MA, Corman VM, Al-Masri M, Hossain R, *et al.* Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N Engl J Med.* 2014;371(9):828-35.
- [13] Cotten M, Watson SJ, Zumla AI, Makhdoom HQ, Palser AL, Ong SH, *et al.* Spread, circulation, and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *MBio.* 2014;5(1).
- [14] Reusken C, Mou H, Godeke GJ, van der Hoek L, Meyer B, Müller MA, *et al.* Specific serology for emerging human coronaviruses by protein microarray. *Euro Surveill.* 2013;18(14):20441.
- [15] Coleman CM, Frieman MB. Coronaviruses: important emerging human pathogens. *J Virol.* 2014;88(10):5209-12.
- [16] World Health Organization. Disease Outbreak News (DONs) [Internet]. <http://www.who.int/csr/don/en/>
- [17] Reusken CB, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke GJ, Meyer B, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(10):859-66.
- [18] Hemida MG, Perera RA, Wang P, Alhammadi MA, Siu LY, Li M, *et al.* Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus seroprevalence in domestic livestock in Saudi Arabia, 2010 to 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(50):20659.
- [19] Meyer B, Müller MA, Corman VM, Reusken CB, Ritz D, Godeke GJ, *et al.* Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(4):552-9.
- [20] Reusken CB, Ababneh M, Raj VS, Meyer B, Eljarah A, Abutarbush S, *et al.* Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) serology in major livestock species in an affected region in Jordan, June to September 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(50):20662.
- [21] Alagaili AN, Briese T, Mishra N, Kapoor V, Sameroff SC, Burbelo PD, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *MBio.* 2014;5(2):e00884-14. doi:10.1128/mBio.00884-14. Erratum in: *MBio.* 2014;5(2):e01002-14. Burbelo, Peter D [added].
- [22] Reusken CB, Messadi L, Feyisa A, Ularumu H, Godeke GJ, Danmarwa A, *et al.* Geographic distribution of MERS coronavirus among dromedary camels, Africa. Geographic distribution of MERS coronavirus among dromedary camels, Africa. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(8):1370-4.
- [23] Perera RA, Wang P, Gomaa MR, El-Shesheny R, Kandeil A, Bagato O, *et al.* Seroepidemiology for MERS coronavirus using microneutralisation and pseudoparticle virus neutralisation assays reveal a high prevalence of antibody in dromedary camels in Egypt, June 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(36):pii=20574.
- [24] Nowotny N, Kolodziejek J. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels, Oman, 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(16):20781.
- [25] Chu DKW, Poon LLM, Gomaa MM, Shehata MM, Perera RAPM, Abu Zeid D, *et al.* MERS coronaviruses in dromedary camels, Egypt. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(6):1049-53.
- [26] Haagmans BL, Al Dhahiry SH, Reusken CB, Raj VS, Galiano M, Myers R, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(2):140-5.
- [27] Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, *et al.* Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2499-505.
- [28] Azhar EI, Hashem AM, El-Kafrawy SA, Sohrab SS, Aburizaiza AS, Farraj SA, *et al.* Detection of the Middle East respiratory syndrome coronavirus genome in an air sample originating from a camel barn owned by an infected patient. *MBio.* 2014;5(4):e01450-14.
- [29] Reusken CB, Farag EA, Jonges M, Godeke GJ, El-Sayed AM, Pas SD, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) RNA and neutralising antibodies in milk collected according to local customs from dromedary camels, Qatar, April 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(23). pii: 20829.
- [30] Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Makhdoom HQ, Al-Rabeeah AA, Assiri A, Alhakeem RF, *et al.* Screening for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in hospital patients and their healthcare worker and family contacts: a prospective descriptive study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(5):469-74.
- [31] WHO Risk assessment. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 24 April 2014. Summary of available information [Internet] http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_RA_20140424.pdf?ua=1
- [32] Memish ZA, Assiri A, Alhakeem R, Yezli S, Almasri M, Zumla A, *et al.* Middle East respiratory syndrome corona virus, MERS-CoV. Conclusions from the 2nd Scientific Advisory Board Meeting of the WHO Collaborating Center for Mass Gathering Medicine, Riyadh. *Int J Infect Dis.* 2014;24:51-3.
- [33] Guery B, Poissy J, el Mansouf L, Sejourne C, Ettahar N, Lemaire X, *et al.* Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet.* 2013;381(9885):2265-72.
- [34] Breban R, Riou J, Fontanet A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. *Lancet.* 2013;382(9893):694-9.
- [35] Poletto C, Pelat C, Levy-Bruhl D, Yazdanpanah Y, Boelle PY, Colizza V. Assessment of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) epidemic in the Middle East and risk of international spread using a novel maximum likelihood analysis approach. *Euro Surveill.* 2014;19(23). pii:20824.
- [36] Aburizaiza AS, Mattes FM, Azhar EI, Hassan AM, Memish ZA, Muth D, *et al.* Investigation of anti-middle East respiratory syndrome antibodies in blood donors and slaughterhouse workers in Jeddah and Makkah, Saudi Arabia, fall 2012. *J Infect Dis.* 2014;209(2):243-6.
- [37] Cotten M, Watson SJ, Kellam P, Al-Rabeeah AA, Makhdoom HQ, Assiri A, *et al.* Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study. *Lancet.* 2013;382(9909):1993-2002.
- [38] Organisation mondiale de la santé. Règlement sanitaire international (2005). Deuxième édition. Genève: OMS; 2008. 102 p. <http://www.who.int/ihr/publications/9789241596664/fr/>
- [39] Ministry of Health Saudi Arabia. Statistics [Internet]. <http://www.moh.gov.sa/en/CCC/PressReleases/Pages/default.aspx>
- [40] World Health Organization. Event Information Site for IHR National Focal Points [Internet]. <http://apps.who.int/ihr/eventinformation/bulletin/30457-event-update-2014-10-01>
- [41] Kupferschmidt K. The camel connection. *Science.* 2014;343(6178):1422-5.
- [42] Institut de veille sanitaire. Point épidémiologique. Pèlerinage (Hadj, Umra). Risques sanitaires - Juillet 2013. [Internet]. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/International/Pelerinage-Hadj-Umra-Risques-sanitaires-Juillet-2013>

[43] Abroug F, Slim A, Ouanes-Besbes L, Hadj Kacem MA, Dachraoui F, Ouanes I, *et al* ; World Health Organization Global Outbreak Alert and Response Network Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus International Investigation Team. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections, Tunisia, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(9):1527-30.

[44] Wise J. Two more cases of novel coronavirus are confirmed in UK. *BMJ*. 2013 Feb 14;346:f1030.

[45] Mailles A, Blanckaert K, Chaud P, van der Werf S, Lina B, Caro V, *et al* ; investigation team. 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).

[46] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la gestion et à la prévention des infections à MERS-CoV, coronavirus responsable du Syndrome respiratoire du Moyen-Orient (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*). Actualisation au 30 octobre 2013. Paris: Haut Conseil de la santé publique; 2013. 4 p. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=384>

Citer cet article

Sanna A, Ait-Belghiti F, Ioos S, Campese C, Fougère E, Gauthier V, *et al*. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) : point épidémiologique international et national deux ans après l'identification de cet agent pathogène émergent*. *Bull Epidemiol Hebd*. 2015;(1-2):7-14. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/1-2/2015_1-2_2.html

ARTICLE // Article

IMPACT À COURT TERME DES PARTICULES EN SUSPENSION (PM_{10}) SUR LA MORTALITÉ DANS 17 VILLES FRANÇAISES, 2007-2010*

// SHORT-TERM IMPACTS OF PARTICULATE MATTER (PM_{10}) ON MORTALITY IN 17 FRENCH CITIES, 2007-2010

Magali Corso¹ (m.corso@invs.sante.fr), Mathilde Pascal¹, Véréne Wagner¹, Myriam Blanchard¹, Alain Blateau¹, Amandine Cochet¹, Sabine Host², Claire Janin¹, Sophie Larrieu¹, Laurence Pascal¹, Sylvia Medina¹

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

² Observatoire régional de santé Île-de-France, Paris, France

* Cet article est dédié à la mémoire de Christophe Declercq, coordonnateur du Programme de surveillance air et santé (Psas) de l'Institut de veille sanitaire entre 2008 et 2013.

Soumis le 09.09.2014 // Date of submission: 09.09.2014

Résumé // Abstract

Contexte – Nous présentons une analyse des associations à court terme entre les PM_{10} et la mortalité par causes, par groupes d'âge et saisons dans 17 villes en France métropolitaine.

Méthodes – Les associations entre les PM_{10} et la mortalité journalière ont été étudiées dans chaque ville en utilisant un modèle additif généralisé avec une distribution de Poisson, puis les effets ont été synthétisés dans une méta-analyse. Le pourcentage d'augmentation de la mortalité associé à une augmentation de $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de PM_{10} les jours précédents a été estimé pour la période 2007-2010 et par saison. Les modèles ont également été utilisés pour réaliser une méta-régression prenant en compte des variables environnementales, démographiques et socioéconomiques.

Résultats – Une augmentation $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de PM_{10} aux lag 0-1 et 2-5 se traduit par une augmentation de 0,51% de la mortalité non accidentelle (IC95%: [0,08-0,94]). L'effet des PM_{10} est plus important aux lags 2-5, sauf en été. En été, une augmentation $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de PM_{10} se traduit par une augmentation de 1,30% de la mortalité non accidentelle le jour suivant (IC95%: [0,06-2,56]). La méta-régression n'a pas mis en évidence de facteurs influençant l'impact de la pollution.

Conclusion – Nos résultats confirment les effets à court terme des PM_{10} sur la mortalité, même à des concentrations, en moyenne annuelle, conformes à la réglementation européenne ($40 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$).

Background – We present an analysis of short-term associations between PM_{10} and mortality by causes, age-groups and seasons in 17 metropolitan French cities.

Methods – The associations between particles and daily mortality were studied in each city using a generalized additive Poisson regression model for the 2007-2010 period, and the effects were summarized in a meta-analysis. The percent increase in the mortality rate was estimated for a $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ increase in PM_{10} levels in each city for the whole year and season. The models were also used to perform a meta-regression taking into account environmental, demographic and socioeconomic variables.

Results – A significant effect of PM_{10} was observed in lags 0-1 and 2-5 for non-accidental mortality (+0.51%; CI95%:[0.08-0.94]) on all-ages and for the whole year. The most significant impacts were observed for non-accidental mortality (+1.30% to lag 0-1; CI95%:[0.06-2.56]) and cardiovascular (+3.00% for lags 0-1 and 2-5; CI95%:[0.28-5.79]) on all-ages during the summer.