



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 26 septembre 2014

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à un projet d'arrêté modifiant l'arrêté du 30 avril 2012
fixant la liste des micro-organismes et toxines
prévues à l'article L. 5139-1 du Code de la santé publique

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 04 juillet 2014 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour la réalisation d'une expertise scientifique relative à un projet de « modification de l'arrêté fixant la liste des micro-organismes et toxines dont l'emploi serait de nature à présenter un risque pour la santé publique (article L. 5139-1 du Code de la santé publique) ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Selon l'article L. 5139-1 du Code de la santé publique (CSP), la liste des micro-organismes et des toxines (MOT) dont l'emploi serait de nature à présenter un risque pour la santé publique, ainsi que les produits qui en contiennent, est fixée par un arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'ANSM. En outre, en application des articles L. 5139-2 et R. 5139-1 du CSP, la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi des MOT figurant dans cette liste sont soumis à une autorisation délivrée par le directeur général de l'ANSM.

L'arrêté du 30 avril 2012 fixe la liste des MOT prévues à l'article L. 5139-1 du CSP. Les MOT sont mentionnés, selon leur dangerosité, dans les annexes I et II de cet arrêté. Les MOT hautement pathogènes présentant les risques les plus élevés pour la santé publique sont rassemblés dans la liste définie dans l'annexe I, les autres dans l'annexe II.

Le projet d'arrêté soumis à expertise propose les modifications suivantes dans les annexes I et II de l'arrêté du 30 avril 2012 :

1/ dans son article 1, l'intégration du Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) dans la liste de l'annexe I qui regroupe les MOT présentant les risques les plus élevés pour la santé publique ;

2/ dans son article 2,

-la correction d'une faute de frappe figurant au c) du 1° (« *micro-organismes et toxines ci-après désignés* ») de l'annexe II, en remplaçant « *Staphyloccus* » par « *Staphylococcus* » ;

-la suppression, aux 2^{ème} et 3^{ème} tirets du c) du 1° (« *micro-organismes et toxines ci-après désignés* ») de l'annexe II, des mots « *pour un même établissement* » à propos de la détention d'une quantité supérieure à 1 mg d'entérotoxine B du *Staphylococcus aureus* et de saxitoxines, respectivement.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

L'expertise a été réalisée par deux rapporteurs du Comité d'experts spécialisé (CES) « Santé animale » (SANT). Le document « analyse et conclusions du CES SANT » a été discuté et validé lors de la réunion du CES SANT du 17 septembre 2014.

Cette expertise s'est appuyée sur les éléments suivants :

- la lettre de saisine et le projet d'arrêté modifiant l'arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du CSP ;
- l'arrêté du 30 juin 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du CSP ;
- le décret n° 2010-736 du 30 juin 2010 relatif aux micro-organismes et toxines ;
- les avis de l'Anses du 11 juin 2010 (avis 2010-SA-0128), du 14 octobre 2011 (avis 2011-SA-0165) et du 16 mars 2012 (2011-SA-0304) sur les MOT ;
- l'avis de l'Anses du 24 mai 2013 (avis 2013-SA-0079) relatif à l'« Évaluation de la possibilité du caractère zoonotique du nouveau coronavirus MERS-CoV (NCoV) ».

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES SANT

3.1. Analyse des modifications proposées

3.1.1. Intégration du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient dans l'annexe I de l'arrêté du 30 avril 2012

Le projet d'arrêté préconise d'intégrer le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV, pour « Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus ») dans la liste des MOT de l'annexe I.

Il serait donc le deuxième coronavirus introduit dans cette liste, après celui responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV, pour « severe acute respiratory syndrome coronavirus »). Ce dernier, dont l'émergence fut reconnue en Chine en 2002, a provoqué en 8

mois plus de 8 000 infections pulmonaires dont près de 800 décès dans 25 pays (Hilgenfeld et Peiris, 2013).

Le MERS-CoV et le SARS-CoV, bien qu'appartenant au même genre viral (genre *Betacoronavirus*, dans la famille des *Coronaviridae*) et causant tous deux chez l'Homme une maladie respiratoire aiguë grave, sont des espèces virales distinctes, classées dans des lignées génétiques différentes (« C » pour le MERS-CoV et « B » pour le SARS-CoV). Les deux maladies ont, en outre, des caractéristiques épidémiologiques très différentes (Gardner et Maclntyre, 2014).

Le MERS-CoV est un virus émergent identifié, en septembre 2012, en Arabie Saoudite. L'épidémie est toujours active dans la péninsule arabique, et de nouveaux cas y sont régulièrement identifiés, avec une progression du nombre de cas répertoriés en 2014 (éventuellement liée à une meilleure détection). Les cas identifiés dans d'autres régions du monde concernent des personnes contaminées lors d'un séjour au Moyen-Orient, ou ponctuellement, comme en France (Mailles *et al.*, 2014), des personnes infectées à leur contact. Au 14 juillet 2014, 836 cas d'infection par le MERS-CoV confirmés en laboratoire, dont au moins 288 décès, ont été officiellement notifiés à l'OMS (OMS, 2014), dans 21 pays. Il apparaît néanmoins que tous les cas ne sont pas reconnus, l'infection étant susceptible d'évoluer sous forme grave, modérée ou inapparente. Contrairement au SRAS, les cas graves et les décès sont essentiellement observés chez des patients présentant des problèmes de santé sous-jacents et des patients âgés.

Les caractéristiques du virus, les données cliniques relatives à la maladie et les résultats des premières investigations épidémiologiques, avec une évaluation de la possibilité de son caractère zoonotique, ont été décrites dans l'avis de l'Anses du 24 mai 2013 (avis 2013-SA-0079). Les nombreuses investigations menées depuis ont permis d'améliorer les connaissances sur cette maladie. Mais, malgré les progrès réalisés dans sa surveillance et la caractérisation génétique du virus, des incertitudes, que nous tenterons de résumer ci après, persistent encore à propos des sources de contamination et des modalités de diffusion du virus au sein des populations exposées :

- la reconnaissance de diverses espèces de chauves-souris en tant qu'hôtes hébergeant naturellement des *Betacoronavirus* (Drexler *et al.*, 2014) et la détection chez une chauve-souris (*Taphozous perforatus*) en Arabie Saoudite d'une séquence génétique identique à celle du MERS-CoV (Memish *et al.*, 2013) permettent d'envisager les chiroptères comme un probable réservoir sauvage, au moins ancestral, de ce virus. Pour autant, aucune observation ne permet d'attribuer à des chiroptères un rôle effectif en tant que sources de contaminations humaines dans les zones infectées ;
- le rôle du dromadaire en tant que relai amplificateur du virus et source de contamination pour l'Homme est aussi étudié. La circulation du virus chez cette espèce est attestée par le résultat de diverses enquêtes sérologiques montrant la présence d'anticorps, parfois à des titres élevés, supportant l'hypothèse d'une infection récente par le MERS-CoV (ou des CoV étroitement apparentés), par la détection du virus par RT-PCR et par son isolement chez quelques animaux, y compris certains présentant une légère atteinte respiratoire (Alagaili *et al.*, 2014 ; Azhar *et al.*, 2014 ; Hemida *et al.*, 2014 ; Raj *et al.*, 2014). La possibilité d'une contamination humaine à partir de dromadaires infectés est démontrée par l'isolement d'une souche génétiquement similaire conjointement chez un patient et dans les sécrétions nasales de plusieurs de ses animaux ayant présenté quelques jours plus tôt une légère atteinte respiratoire (Azhar *et al.*, 2014). On manque néanmoins de données permettant de comparer les virus variants circulant chez ces animaux et ceux identifiés chez l'Homme. Les modalités de contamination des dromadaires et leur rôle éventuel dans l'introduction initiale du virus dans la population humaine et dans la contamination humaine restent obscurs. Des interrogations sur un rôle possible du lait issu de chamelles infectées ont été aussi émises (van Doremalen *et al.*, 2014), mais restent à démontrer ;

- la surveillance dans la péninsule arabique montre, depuis l'émergence du MERS-CoV en 2012, la persistance de la maladie au sein de la population humaine. La maladie survient en majorité sous la forme de foyers géographiquement dispersés, réunissant des cas d'origine indéterminée et des cas secondaires résultant d'une contamination interhumaine limitée, dans lesquels le taux de reproduction de base de l'infection virale est généralement faible ($R_0 < 1$) (Cotten *et al.*, 2014 ; Gardner et MacIntyre, 2014). Les études phylogénétiques montrent en outre l'hétérogénéité génétique des souches isolées. Cette hétérogénéité est associée aux émergences successives de clades distincts, isolés durant une période plus ou moins longue, mais apparemment limitée à quelques mois, soit localisés dans une région donnée, soit géographiquement dispersés (Cotten *et al.*, 2014). Mais les investigations menées jusqu'à présent ne permettent toujours pas de préciser avec certitude la ou les sources d'infection et les modalités de contamination ; parmi les hypothèses émises figurent une transmission interhumaine (avec une éventuelle participation de sujets infectés asymptomatiques), une transmission zoonotique du dromadaire à l'Homme, directe ou *via* un produit d'origine animale, ou une transmission à partir d'une autre source, encore méconnue, pour l'Homme et/ou le dromadaire (Cotten *et al.*, 2014 ; Gardner et MacIntyre, 2014).

Dès son émergence, de par notamment sa proximité avec le SARS-CoV et la gravité de l'atteinte respiratoire commune aux deux maladies, le MERS-CoV a été considéré comme un agent pathogène présentant un potentiel pandémique et un risque élevé de mortalité chez l'Homme. Ces données peuvent être nuancées à la lumière des observations actuelles, et certains auteurs considèrent le risque pandémique à partir des territoires infectés comme faible en comparaison de celui d'autres virus respiratoires, notamment le SARS-CoV (Breban *et al.*, 2013 ; Memish *et al.*, 2014). Néanmoins, l'évolution du nombre des cas détectés et la détection d'émergence de clades viraux associés à des cas humains plus nombreux, parfois susceptibles d'engendrer des formes graves chez des individus jeunes en bonne santé, doivent être prises en compte. Il faut considérer, en outre, le risque d'émergence éventuelle de variants plus pathogènes et mieux adaptés à la transmission interhumaine. A cela s'ajoutent les inconnues relatives au mode de transmission du virus et l'importance de la voie respiratoire dans l'épidémiologie de la maladie. On retiendra, enfin, le taux de létalité, de l'ordre de 35 % pour la totalité des cas déclarés à l'OMS, mais atteignant au moins 65 % dans certaines épidémies hospitalières (Assiri *et al.*, 2013). Le MERS-CoV constitue donc, comme le SARS-CoV, un danger pour la santé publique.

Ainsi, l'ensemble des données présentées justifient pleinement la proposition d'inclure le MERS-CoV dans l'annexe I de l'arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du CSP.

Sur la forme, pour tenir compte du texte initial et maintenir son homogénéité, le libellé de cette proposition doit être modifié comme suit, en remplaçant la phrase proposée :

« 1. - *Au b) du 1°*, les mots « *Coronavirus : - coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)* » sont remplacés par les mots :

Coronavirus :

- *Coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-Co V) ;*
- *Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV).*»

par :

« 1. - *Au b) du 1°*, les mots « **Coronaviridae** : - *Coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)* » sont remplacés par les mots :

Coronaviridae :

- *Coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) ;*
- *Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV).*»

3.1.2. Modifications proposées à l'annexe II

Les modifications proposées, la correction d'une faute de frappe qui figurait dans le texte initial, et l'homogénéisation des conditions de détention et d'utilisation de l'entérotoxine B du *Staphylococcus aureus* et des saxitoxines avec celles des autres toxines inscrites dans cette annexe, en supprimant les mots « *pour un même établissement* », n'appellent aucune remarque particulière.

3.2. Conclusions du CES SANT

Le CES SANT reconnaît comme pleinement justifiée la proposition de classer le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) dans la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du Code de la santé publique et de l'inclure dans l'annexe I de l'arrêté du 30 avril 2012 regroupant les microorganismes présentant les risques les plus élevés pour la santé publique. Les modifications proposées à l'annexe II n'appellent aucune remarque particulière.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du CES SANT relatives à un projet de « modification de l'arrêté fixant la liste des micro-organismes et toxines dont l'emploi serait de nature à présenter un risque pour la santé publique (article L. 5139-1 du Code de la santé publique) ».

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Micro-organismes, toxines, liste, arrêté, coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)

BIBLIOGRAPHIE

Alagaili AN, Briese T, Nischay Mishra N *et al.* (2014). Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *MBio*, 5(2) : 1-6, e00884-14.

Assiri A, McGeer A, Perl TM *et al.* (2013). Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med.*, 369(5) : 407-416.

Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA *et al.* (2014). Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med.* 370(26) : 2499-2505.

Breban R, Riou J, Fontanet A (2013). Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. *Lancet* 382 : 694-699.

Cotten M, Watson SJ, Zumla AI *et al.* (2014). Spread, circulation, and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *MBio*, 5(1) : e01062-13.

Drexler JF, Corman VM, Drosten C (2014). Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Res*, 101 : 45-56.

Gardner LM, MacIntyre CR (2014). Unanswered questions about the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *BMC Res Notes*, 7 : 358.

Hemida MG, Chu DKW, Poon LLM *et al.* (2014). MERS coronavirus in dromedary camel herd, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*, 20(7):1231-1234.

Hilgenfeld R, Peiris M (2013). From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antiviral Res*, 100 : 286–295.

Mailles A, Blanckaert, K., Chaud P *et al.* (2013). 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*, 18. pii : 20502.

Memish ZA, Mishra N, Olival KJ *et al.* (2013). Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*, 19(11) : 1819-1823.

Memish ZA, Assiri A, Almasri M *et al.* (2014). Prevalence of MERS-CoV nasal carriage and compliance with the Saudi health recommendations among pilgrims attending the 2013 Hajj *J Infect Dis.*, <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2014/04/15/infdis.jiu150.long>.

OMS (2014). Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)-mise à jour Bulletin d'information sur les flambées épidémiques - 14 juillet 2014.

http://www.who.int/csr/don/2014_07_14_mers/fr/.

Raj VS, Farag EABA, Reusken CBEM *et al.* (2014). Isolation of MERS coronavirus from dromedary camel, Qatar. *Emerg Infect Dis*, 20(8) : 1339-1342.

Van Doremalen N, Bushmaker T, Karesh WB (2014). Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus in milk. *Emerg Infect Dis*, 20(7) : 1263-1264.