

## 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)

28 juin 2013

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu de la Direction générale de la santé le 11 juin 2013 une saisine relative à la gestion et à la prévention des infections à MERS-CoV.

Sur la base de l'expérience acquise suite à l'apparition des deux cas survenus en France en mai 2013 et à la lumière de nouvelles données de la littérature, il est demandé au HCSP de préciser la place et la qualité des critères ci-dessous pour la qualification du cas et l'établissement du diagnostic. Il s'agit en particulier de définir :

- le type de prélèvements à réaliser (profonds ou naso-pharyngés) ;
- le délai minimum et maximum entre les premiers signes cliniques et les prélèvements ;
- l'importance du statut immunitaire dans la qualification ;
- l'importance de la présentation clinique du patient et de son évolution.

Il est également demandé au HCSP d'analyser si la période d'incubation doit être étendue, considérant les incertitudes sur les informations disponibles à ce jour.

Cet avis, outre les éléments de réponse à la saisine du 11 juin, actualise et remplace les avis du HCSP des 19 mars et 24 mai 2013.

Ces données sont susceptibles d'évoluer en fonction des connaissances et de la situation épidémiologique.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération

#### ➤ Les aspects cliniques des infections à MERS-CoV

Au 23 juin 2013, 70 cas confirmés ont été notifiés à l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la grande majorité des cas étant survenus en Arabie saoudite, puis au Qatar, en Jordanie et aux Emirats arabes unis. Quatre pays ont rapporté des cas importés : le Royaume-Uni, l'Italie, la France et la Tunisie. La France, le Royaume-Uni, la Tunisie et l'Italie ont rapporté des cas liés à une transmission locale limitée par contact avec des patients infectés.

L'âge médian des patients est de 56 ans (extrêmes 2-94), avec un sexe ratio homme/femme à 2,6. Tous les patients étaient âgés de 14 ans ou plus, à l'exception de deux enfants. Tous les patients ont eu des signes respiratoires durant leur maladie, la majorité d'entre eux souffrant de manifestations respiratoires sévères nécessitant une hospitalisation ; 39 sur les 70 cas confirmés sont décédés, soit un taux de létalité de 57,7 % [1-3].

Les aspects cliniques connus proviennent de la description des cas cliniques isolés et de courtes séries.

Memish ZA et coll. ont décrit les caractéristiques d'un cluster familial survenu en novembre 2012 à Riyad [4]. Les données cliniques et paracliniques de quatre patients sont décrites, de même que celles d'un patient de Bisha et de Riyad et comparées aux caractéristiques du SRAS [5].

Assiri A et coll. [6] ont décrit une épidémie hospitalière à MERS-CoV dans une province d'Arabie saoudite ayant concerné 23 cas entre le 1<sup>er</sup> avril et le 23 mai 2013.

Guery B. rapporte deux cas en France dont une transmission nosocomiale à partir du premier cas [7].

Drosten C. [8] et Zaki AM. [9] décrivent chacun un cas isolé.

L'ensemble des données cliniques, para-cliniques, et l'évolution au cours de l'hospitalisation ont été reportées au niveau des tableaux 1 à 3. De nombreuses données sont manquantes, soit parce qu'elles n'ont pas été relevées initialement, soit parce qu'elles n'ont pas été rapportées dans les publications.

**Le tableau 1** décrit les caractéristiques cliniques initiales (lors de l'admission). Le tableau typique associe un syndrome infectieux avec fièvre présente chez quasiment tous les patients associé à un syndrome respiratoire avec toux présente également chez quasiment la totalité des patients. Une dyspnée est notée pour 83 % et 48 % des patients de Memish [4] et Assiri [6] respectivement. Il convient de noter que 13 % des patients de la série d'Assiri [6], comme le patient index de Lille [7], ne présentaient pas initialement de toux, signe d'appel respiratoire principal, et que 52 % des patients d'Assiri ne présentaient pas de dyspnée.

Des signes digestifs (diarrhée et vomissements) sont présents dans 35 % à 60 % des cas et peuvent être trompeurs en l'absence de signe respiratoire, comme ce fut le cas pour le patient index de Lille [7].

Il faut noter l'âge des patients supérieur à 55 ans en moyenne, et la fréquence élevée des comorbidités : 33 % [4] tandis que les patients de la série d'Assiri fréquaient une unité d'hémodialyse, et présentaient par ailleurs une insuffisance rénale terminale (n=12, 52 %), un diabète (n=17, 74 %), une cardiopathie (n=9, 39 %), une pathologie pulmonaire chronique (n=10, 43 %), ou une obésité (n=5, 24 %). De nombreux patients étaient immunodéprimés : transplantés rénaux [7], myélome [8], corticoïdes au long cours [7].

**Le tableau 2** décrit les résultats des examens para-cliniques à l'admission. Les signes d'atteinte respiratoire sont au premier plan, avec une fréquence élevée d'infiltrats radiologiques de 77 % à 100 % [2,4]. Les signes biologiques sont plus difficiles à évaluer ; leucopénie et thrombopénie de 22 % à 50 % [2,4].

**Le tableau 3** décrit l'évolution durant l'hospitalisation. Il s'agit d'une évolution grave, avec recours à la ventilation mécanique dans 66 % à 78 % des cas [2,4], avec insuffisance rénale, élévation de l'urée, de la créatinine et hémodialyse dans 50 % des cas de la série de Memish [4]. Le taux de décès est élevé, 50 % pour Memish [4], 37 % pour Assiri [2].

Les enseignements de ces principales publications exhaustives ont amené à revoir un certain nombre de points.

**Les manifestations cliniques initiales** ne sont pas toujours typiques d'infection respiratoire aiguë fébrile sévère. Au début de l'évolution, une proportion non négligeable de patients peut ne pas avoir de fièvre, ne pas avoir de toux et ne pas avoir d'infiltrats radiologiques. Des signes digestifs peuvent être présents et non évocateurs. Les signes de gravité et les défaillances viscérales peuvent s'installer secondairement, comme cela est bien décrit dans le travail d'Assiri [6].

Ainsi, devant un patient revenant d'une zone atteinte mais présentant une symptomatologie atypique, il convient de ne pas écarter trop rapidement le diagnostic d'infection à MERS-CoV.

Le MERS-CoV n'est pas toujours retrouvé dans des prélèvements respiratoires hauts de type naso-pharyngé. Il est présent dans les **prélèvements respiratoires d'origine basse à des charges virales parfois très élevées** [7]. Le virus peut éventuellement être retrouvé également dans le sang, les urines et les selles.

**La transmission** de personne à personne est possible, bien que limitée ; l'étude d'Assiri [6] révèle que 21 des 23 cas ont résulté d'une transmission de personne à personne dans des unités d'hémodialyse, de soins intensifs ou d'hospitalisation dans trois établissements différents. L'investigation de 217 contacts familiaux et 200 professionnels a montré la diffusion de l'infection chez cinq membres de la famille des patients (3 ont été confirmés sur le plan virologique) et deux professionnels de santé. La contamination du second cas publié par Guéry et al. constitue un cas singulier d'une transmission dans une chambre double survenue avant que le diagnostic ait été posé et que des mesures adéquates aient été mises en œuvre (les deux patients ont en effet partagé la même chambre durant 3 jours) [7]. Cela souligne l'importance des mesures d'hygiène et de l'isolement, au minimum, en chambre individuelle.

**La période d'incubation** est évaluée à 5,2 jours [intervalle de confiance à 95 % (IC95%) : [1,9 à 14,7] [6], 9-12 jours [7], et peut aller jusqu'à 14 jours selon l'OMS [1].

**En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique rappelle**

➤ **Les définitions de cas**

▪ **Cas possible :**

a) Toute personne ayant voyagé ou séjourné dans les pays listés (cf. site InVS<sup>1</sup>), 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.

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) 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). Pour les contacts immunodéprimés 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 nouveau coronavirus MERS-CoV.

➤ **La prise en charge d'une suspicion de cas**

Dans la situation actuelle, tout cas suspect doit toujours faire l'objet d'une évaluation initiale par l'Agence régionale de santé (ARS) et l'InVS pour sa qualification en cas possible ou non, en liaison avec l'infectiologue référent lorsque le cas est à l'hôpital (Annexe 1 - Coordonnées de points focaux).

Les professionnels de santé qui auraient été exposés sans précaution à un cas confirmé *a posteriori* doivent être considérés comme des cas contact (Conduite à tenir en annexe 2).

➤ **Les mesures d'hygiène pour la prise en charge des patients suspects**

Ces mesures sont rappelées et actualisées dans l'annexe 3.

<sup>1</sup> Surveillance des infections liées au nouveau coronavirus (MERS-CoV : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Infection-a-coronavirus/Infection-a-nouveau-coronavirus-MERS-CoV/Surveillance-des-infections-liees-au-nouveau-coronavirus-MERS-CoV--Point-au-19-juin-2013> (consulté le 24/06/2013)).

Tableau 1 - MERS-CoV : Mode de présentation clinique initiale versus SRAS

Auteur (référence)	MERS-CoV					SRAS	
	Memish ZA [4]	Assiri A [6]	Guery B [7]	Drosten C [8]	Zaki AM [9]	WHO [5]	
n	6	23	1	1	1	1	
Age	39 (16-70)	56 (24-94)	64	51	73	60	
<b>Symptômes initiaux</b>							
Température > 38°C	6/6 (100%)	20 (87 %)	+	+	+	+	94-100
Frissons	6/6 (100%)	ND	+	ND	ND		65-73
Toux	6/6 (100%)	20 (87 %)	-	+	+	+	69-78
Céphalées	5/5 (100%)	ND	-	ND	ND	ND	20-50
Myalgies	4/5 (80 %)	ND	ND	+	ND	ND	50-60
Malaise	5/5 (100%)	ND	ND	ND	ND	ND	30-50
Dyspnée	5/6 (83 %)	11 (48 %)	ND	ND	ND	+	20-30
Diarrhée, vomissements, autres signes digestifs	3/5 (60 %)	8 (35 %)	+	ND	ND	ND	10-30
Comorbidités	2/6 (33 %)	12 insuffisances rénales terminales (52 %) 17 diabètes (74 %) 9 cardiopathies (39 %) 10 pathologies pulmonaires (43 %)	+	+	+	+	ND
Obésité	ND	5/21 (24 %)	ND	ND	ND	+	ND
Immuno-dépression			Transplanté rénal	CS* au long cours	myélome		

ND : données non disponibles

\*corticostéroïdes

Tableau 2 - MERS-CoV : Examens paracliniques à l'admission versus SRAS

Auteur (référence)	MERS-CoV					SRAS
	Memish ZA [4]	Assiri A [6]	Guéry B [7]	Drosten C [8]	Zaki AM [9]	WHO [5]
n	6	23	1	1	1	1
Infiltrats radiologiques	6/6 (100%)	10/13 (77%)	-	+	+	+ 94-100
Leucopénie	3/6 (50%)	5/23 (22%)	-	-	ND	- 23-35
Lymphocytopénie	6/6 (100%)	ND	ND	ND	ND	+ 68-70
Thrombopénie	3/6 (50%)	5/23 (22%)	ND	ND	ND	ND 40-45
Elévation LDH	2/2 (100%)	ND	ND	ND	ND	ND 50-71
Elévation ALAT	1/5 (20%)	3/13 (23%)	ND	ND	ND	ND 20-30
Elévation troponine	1/2 (50%)	ND	ND	ND	ND	ND
Elévation urée	3/3 (100%)	ND	ND	ND	ND	ND
Elévation créatinine	3/3 (100%)	ND	ND	ND	-	ND
Albumine < 35 g/L	1/3 (33%)	ND	ND	ND	ND	ND

ND : données non disponibles

Tableau 3 - MERS-CoV : Evolution en hospitalisation versus SRAS

Auteur (référence)	MERS-CoV					SRAS
	Memish ZA [4]	Assiri A [6]	Guéry B [7]	Drosten C [8]	Zaki AM [9]	WHO [5]
n	6	23	1	1	1	1
<b>Hospitalisation</b>						
Ventilation mécanique	4/6 (66%)	18/23 (78%)	+	+	+	+
			ecmo	ecmo		ND
Elévation urée	3/6 (50%)	ND	+	+	+	+
Elévation créatinine	3/6 (50%)	ND	+	+	+	+
Hémodialyse	3/6 (50%)	ND	ND	ND	+	-
Survie	3/6 (50%)	6/23 (26%)	-	+	-	-
Durée d'incubation	ND	5,2 j IC95% [1,9 - 14,7]	9-12	9-12	ND	ND
Intervalle intergénérationnel	ND	7,6 j IC95% : [2,5 - 23,1]			ND	ND

ND : données non disponibles

Le HCSP recommande que :

- Une réflexion soit engagée dans chaque région pour organiser les circuits de prise en charge clinique et biologique en lien avec les infectiologues, les microbiologistes et les hygiénistes référents.
- Si un patient contacte le système de santé (un médecin, le centre 15), pour une symptomatologie pouvant évoquer une infection à MERS-CoV et avec une anamnèse compatible, il conviendra de ne pas l'orienter d'emblée vers les services d'urgence, mais d'organiser directement sa prise en charge avec les mesures détaillées en annexe 3, afin d'éviter le contact avec d'autres patients, dans l'attente du classement du cas par l'ARS et l'InVS.
- Si un patient se rend directement dans un service d'urgence, avec une symptomatologie pouvant évoquer une infection à MERS-CoV et avec une anamnèse compatible, il devra être pris en charge d'emblée dans un box fermé avec les mesures détaillées en annexe 3, et devra y rester jusqu'à classement en « cas possible » par l'ARS et l'InVS, puis il sera transféré vers le secteur d'hospitalisation ciblé (hôpital et service *ad hoc*). Il conviendra de prévenir l'infectiologue, le microbiogiste et l'hygiéniste référents.
- La prise en charge d'un cas classé possible se fasse dans un établissement hospitalier en capacité de mettre en place l'ensemble des mesures de prises en charge clinique et biologique détaillées ci-après.

Le HCSP recommande en outre que :

1. le microbiogiste référent soit informé et prenne contact avec les autres biologistes pour organiser la gestion des prélèvements dans l'établissement.
2. l'équipe opérationnelle d'hygiène soit également informée pour s'assurer de la mise en place des procédures recommandées lors des soins et des prélèvements.
3. les types de prélèvements à réaliser soient les suivants :

➤ **Prélèvements respiratoires**

Les prélèvements respiratoires doivent être effectués en adéquation avec le tableau clinique et selon les principes suivants :

▪ ***Moment des prélèvements dans l'évolution de la maladie***

- ils doivent être réalisés le plus tôt possible, si possible dès l'admission du patient pour permettre d'identifier rapidement les cas confirmés d'infection à MERS-CoV et de mettre en place au plus vite les mesures pour éviter l'installation d'une chaîne de transmission sur le territoire ;
- J0 étant défini comme le premier jour de l'apparition de la fièvre, des prélèvements réalisés avant J4 qui s'avèreraient négatifs pour le MERS-CoV doivent être répétés à partir de J4, soit au bout de quatre jours au moins d'évolution clinique. En effet, des résultats négatifs sur des prélèvements trop précoces dans l'évolution de la maladie ne peuvent pas permettre d'exclure formellement le cas.

▪ ***Nature des prélèvements***

Les prélèvements respiratoires doivent comprendre **à la fois des prélèvements des voies respiratoires basses** (cf. infra) qui ont démontré une meilleure sensibilité pour la recherche du MERS-CoV et **des prélèvements des voies respiratoires hautes dits « naso-pharyngés »**, plus adaptés à la recherche des autres virus respiratoires.

- ***Modalités de réalisation des prélèvements des voies respiratoires basses***

- ***Chez les patients non intubés/non ventilés :***

Pour les adultes :

Des échantillons des voies respiratoires basses peuvent être obtenus lors d'un effort de toux, une expectoration provoquée ou par aspiration trachéale.

Pour les enfants :

Le recueil d'une expectoration étant très difficile, on réalisera une aspiration nasopharyngée immédiatement après une séance de kinésithérapie respiratoire (expectoration provoquée).

- ***Chez les patients dont l'état clinique a nécessité une intubation :***

Qu'il s'agisse d'adultes ou d'enfants, le prélèvement des voies respiratoires basses est idéalement un lavage broncho-alvéolaire effectué sous fibroscopie ou à défaut un autre prélèvement profond (prélèvement distal protégé, aspiration trachéale, mini-lavage alvéolaire dirigé par fibroscopie ou aveugle).

Dans tous les cas, lors de ces prélèvements, les professionnels de santé seniors doivent respecter strictement l'application des mesures d'hygiène, précautions complémentaires de type « air » (en particulier le port d'un appareil de protection respiratoire FFP2 pour le soignant) et de type « contact ».

➤ **Autres prélèvements**

- ***Les prélèvements de selles***

Les prélèvements de selles ou écouvillonnage rectal seront réalisés en cas de diarrhée en respectant strictement l'application des mesures d'hygiène de type « contact ».

- ***Les prélèvements sanguins***

Un prélèvement de sang sur tube sec sera systématiquement réalisé, accompagné si possible d'un prélèvement sur EDTA. Les précautions d'usage doivent également s'appliquer dans ce cas, car l'existence d'une virémie a été démontrée chez certains patients [7].

#### 4. Le délai minimum et maximum entre les premiers signes cliniques et les prélèvements

Comme développé supra, les premiers prélèvements doivent être réalisés le plus précocement possible après l'apparition de la fièvre, et répétés au bout de quatre jours d'évolution clinique s'ils se sont révélés négatifs pour le MERS-CoV.

En l'état actuel des connaissances et en combinant la surveillance clinique et biologique, un prélèvement des voies respiratoires basses (prélèvement d'origine profonde) négatif à partir de J4 est nécessaire pour récuser le diagnostic. La négativité de ce prélèvement ou l'identification d'un autre agent pathogène avec une évolution clinique compatible peut permettre l'exclusion du cas, en lien avec l'InVS. En cas de stricte impossibilité de réaliser un prélèvement profond, l'exclusion du cas pourra être envisagée, en lien avec l'InVS.

Ces conditions sont susceptibles d'être révisées en fonction de l'évolution des connaissances sur la cinétique de la maladie apportées par la description des nouveaux cas.

A ce jour, il n'y a donc pas de délai maximum à partir des premiers signes cliniques pour réaliser des prélèvements devant un tableau compatible d'infection par le MERS-CoV.

#### 5. L'importance du statut immunitaire dans la qualification

La définition de cas tient compte de la situation particulière des personnes immunodéprimées, en rajoutant dans la définition des cas possibles et des cas contact la survenue d'un syndrome fébrile avec diarrhée et/ou tableau clinique infectieux sévère pour les personnes immunodéprimées ou présentant une pathologie chronique.

## 6. L'importance de la présentation clinique du patient et de son évolution pour sa qualification

Au vu de la description des cas rapportés, la principale notion pour la qualification d'un cas possible est celle d'un voyage dans les 14 jours précédents dans les pays listés ou d'un contact avec un cas possible ou confirmé<sup>2</sup>.

En revanche, l'atteinte respiratoire n'est pas spécifique, elle n'est pas systématiquement sévère et son évolution n'est pas systématiquement défavorable. En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la qualification du cas ne peut se fonder ni exclusivement sur la présentation clinique, ni sur l'évolution clinique.

Ceci est pris en compte dans la définition d'un cas possible (cf. InVS) qui inclut une image radiologique d'infection pulmonaire en l'absence de syndrome respiratoire sévère.

## 7. La période d'incubation

La durée d'incubation estimée du second cas en France (9-12 jours), des cas secondaires du foyer hospitalier en Arabie saoudite (jusqu'à 14,7 jours) [6,7] ainsi que d'un cas jordanien (jusqu'à 13 jours) justifie d'étendre la période d'incubation à 14 jours maximum en accord avec l'OMS et l'ECDC [10].

## 8. Les recommandations pour les laboratoires de biologie

### ➤ Acheminement des prélèvements au laboratoire

Au sein de l'établissement, tous les échantillons biologiques respiratoires (superficiels ou profonds), de sang, de selles, d'urines ou autres des patients classés « cas possibles » (*a fortiori* des cas confirmés) doivent être acheminés au laboratoire **sous triple emballage**. Ces dispositifs, de même que les kits de prélèvements, doivent être disponibles facilement dans les services à risque de recevoir ce type de patients. Le transport par pneumatique doit être proscrit.

### ➤ Gestion des examens microbiologiques

- Les échantillons respiratoires, sanguins ou de selles, visant à rechercher d'autres agents microbiologiques que le virus MERS-CoV doivent obligatoirement être techniqués dans un laboratoire de niveau LSB3 ou à défaut LSB2 avec l'ensemble des mesures d'hygiène et les procédures de type 3 en particulier pour les équipements de protection individuels des professionnels, le respect des procédures et l'élimination des déchets.
- La liste des laboratoires en capacité de faire le diagnostic de MERS-CoV est disponible sur le site de l'InVS. A ce jour, la confirmation de la présence de virus MERS-CoV est effectuée par le CNR des virus *Influenzae*, le laboratoire associé (Centre de référence Institut Pasteur de Paris, Pôle biologie, HCL, Lyon Bron), et la Cibu (Cellule d'intervention biologique d'urgence, Institut Pasteur) (Annexe 4). L'acheminement se fera obligatoirement par un transporteur utilisant un conditionnement de catégorie B (Norme UN 3373<sup>3</sup>).

### ➤ Gestion des autres examens biologiques

- Les échantillons sont réceptionnés en un lieu unique où leur contenant sera décontaminé (à l'aide d'un produit désinfectant dont la virucidie a été validée - cf. *infra*) ; les échantillons seront alors répartis vers les autres disciplines (biochimie, hématologie, ...) avec information des autres biologistes.

<sup>2</sup> Surveillance des infections liées au nouveau coronavirus (MERS-CoV : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Infection-a-coronavirus/Infection-a-nouveau-coronavirus-MERS-CoV/Surveillance-des-infections-liees-au-nouveau-coronavirus-MERS-CoV-.Point-au-19-juin-2013>) (consulté le 24/06/2013).

<sup>3</sup> Transports de produits biologiques ou à risque infectieux potentiel.

Disponible sur [http://www.ida22.com/dossiers/dossiers.php?id\\_dossier=226](http://www.ida22.com/dossiers/dossiers.php?id_dossier=226) (consulté le 25/06/2013).

- Les examens à visée biochimique, d'hématologie, d'hémostase doivent être analysés si possible sur automates fonctionnant sur tubes primaires fermés.
- Pour les automates fonctionnant sur tubes primaires ouverts (certains automates de biochimie par exemple), l'ouverture des tubes se fera :
  - sous **PSM de type II** si celui-ci est à proximité de la zone analytique ; cette ouverture des tubes sera assurée par un personnel ayant revêtu une sur-blouse à usage unique, protection respiratoire de type FFP2, gants et lunettes de protection ;
  - sinon, à proximité immédiate de la zone analytique avec les mêmes précautions pour le personnel.
- Pour les examens des gaz du sang, les délais de rendu des résultats aux cliniciens sont souvent incompatibles avec la gestion d'une réanimation. Il faut proposer, si cela est possible, une délocalisation de l'analyse des gaz du sang, dans la chambre du patient ou dans un local à proximité. Le personnel en charge de cette analyse prendra alors toutes les précautions d'hygiène : sur-blouse à usage unique, appareil de protection respiratoire de type FFP2, gants et lunettes de protection.
- La prescription d'autres examens, dont la réalisation est susceptible d'entraîner des manipulations multiples avec des risques d'aérosolisation, fera l'objet d'une validation conjointe entre le médecin prescripteur et le biologiste seniors.
- De façon plus générale, il est possible de réfléchir à de nouvelles organisations :
  - délocalisation de certaines analyses sur des modules à proximité immédiate des patients (par exemple pour les paramètres importants à mesurer en urgence dans la gestion d'une réanimation, à l'instar de l'analyse des gaz du sang) ;
  - regrouper au cœur du LSB3 quelques outils analytiques (petits automates de biochimie, d'hématologie, ...) afin de totalement sécuriser ces étapes d'analyse ; une telle organisation permettrait de faire face éventuellement à des situations d'exposition à des micro-organismes à plus haut risque.

➤ **Désinfection des automates**

Après passage de ces échantillons, les automates seront nettoyés selon les protocoles de désinfection propre à chacun et selon les recommandations des fournisseurs.

➤ **Elimination des déchets**

Les déchets biologiques et le matériel à usage unique sera éliminé dans la filière des DASRI.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du HCSP, autour des Commissions spécialisées Maladies transmissibles (CSMT) et Sécurité des patients (CSSP).

La CSMT a tenu séance le 28 juin 2013 : 8 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSSP a tenu séance le 26 juin 2013 : 10 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Aucun conflit d'intérêt identifié, ni à la CSMT, ni à la CSSP.

## Références

- [1] MMWR. Update: Severe Respiratory Illness Associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) - Worldwide, 2012-2013.  
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6223.pdf> (consulté le 25/06/2013).
- [2] WHO. MERS-CoV summary and literature update – as of 20 June 2013.  
Disponible sur [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/update\\_20130620/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/update_20130620/en/index.html) (consulté le 25/06/2013).
- [3] WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – update.  
Disponible sur [http://www.who.int/csr/don/2013\\_06\\_23/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2013_06_23/en/index.html) (consulté le 25/06/2013).
- [4] Memish ZA, et al. Family cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. N Engl J Med 2013 May 29. DOI: 10.1056/NEJMoa1303729.  
Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1303729> (consulté le 25/06/2013).
- [5] World Health Organization. WHO final summary: SARS. August 15, 2003.  
Disponible sur <http://www.who.int/csr/sars/country/20030815/en/index.html> (consulté le 25/06/2013).
- [6] Assiri A., et al. Hospital outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. N Engl J Med 2013 Jun 19. DOI: 10.1056/NEJMoa1306742.  
Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1306742> (consulté le 25/06/2013).
- [7] Guéry B. Lancet Published online May 29, 2013.  
Disponible sur [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60982-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60982-4) (consulté le 25/06/2013).
- [8] Drosten C, et al. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Lancet Infect Dis. 2013 June 14.  
Disponibles sur [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70154-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70154-3) (consulté le 25/06/2013).
- [9] Zaki AM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med 2012; 367: 1814-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721.  
Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1211721> (consulté le 25/06/2013).
- [10] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Updated Rapid Risk Assessment: Severe respiratory disease associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). ECDC juin 2013.  
Disponible sur  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC\\_DisForm.aspx?ID=1146](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=1146)  
(consulté le 25/06/2013).

## Annexe 1 - Liste et coordonnées des points focaux régionaux

Région	Courriel alerte	Plateforme alerte
Midi-Pyrénées	<a href="mailto:ars31-alerte@ars.sante.fr">ars31-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 08 20 22 61 01 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 05 34 30 25 86
Poitou-Charentes	<a href="mailto:ars86-alerte@ars.sante.fr">ars86-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 05 49 42 30 30 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 05 24 84 51 43
Limousin	<a href="mailto:ars87-alerte@ars.sante.fr">ars87-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 05 55 11 54 54 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 05 67 80 11 26
Aquitaine	<a href="mailto:ars33-alerte@ars.sante.fr">ars33-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 05 57 01 47 90 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 05 67 76 70 12
Rhône-Alpes	<a href="mailto:ars69-alerte@ars.sante.fr">ars69-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 0810 22 42 62 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 04 72 34 41 27
Auvergne	<a href="mailto:ars63-alerte@ars.sante.fr">ars63-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 04 73 74 48 80 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 04 88 00 67 24

Région	Courriel alerte	Plateforme alerte
PACA	<a href="mailto:ars13-alerte@ars.sante.fr">ars13-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 04 13 55 80 00 (365 j/365)  Fax : 04 13 55 83 44
Languedoc-Roussillon	<a href="mailto:ars34-alerte@ars.sante.fr">ars34-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 04 67 07 20 60 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 04 57 74 91 00
Corse	<a href="mailto:ars2a-alerte@ars.sante.fr">ars2a-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 04 95 51 99 88 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 04 95 51 99 12
Ile-de-France	<a href="mailto:ars75-alerte@ars.sante.fr">ars75-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 0825 811 411 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 01 44 02 06 76
Basse-Normandie	<a href="mailto:ars14-alerte@ars.sante.fr">ars14-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 02 31 70 95 10 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 02 31 70 95 50
Centre	<a href="mailto:ars45-alerte@ars.sante.fr">ars45-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 02 38 77 32 10 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 02 34 00 02 58
Bretagne	<a href="mailto:ars35-alerte@ars.sante.fr">ars35-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 09 74 50 00 09 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 02 90 01 25 25
Haute-Normandie	<a href="mailto:ars76-alerte@ars.sante.fr">ars76-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 02 32 18 31 69 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 02 32 18 26 92

Région	Courriel alerte	Plateforme alerte
Pays de la Loire	<a href="mailto:ars44-alerte@ars.sante.fr">ars44-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 0800 277 303 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 02 49 10 43 89
Picardie	<a href="mailto:ars80-alerte@ars.sante.fr">ars80-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 03 22 97 09 02 (semaine 8h30/18h - vendredi 8h30/16h30)  Fax : 03 22 97 09 01
Nord-Pas-de-Calais	<a href="mailto:ars59-alerte@ars.sante.fr">ars59-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 03 62 72 77 77 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 03 62 72 88 75
Champagne-Ardenne	<a href="mailto:ars51-alerte@ars.sante.fr">ars51-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 03 26 66 79 29 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 03 10 01 01 61
Bourgogne	<a href="mailto:ars21-alerte@ars.sante.fr">ars21-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 03 80 41 99 99 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 03 80 41 99 50
Franche-Comté	<a href="mailto:ars25-alerte@ars.sante.fr">ars25-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 03 81 65 58 18  Fax : 03 81 65 58 65 (8h30/18h)  Hors heures ouvrées : Tél. : 06 80 92 80 03
Lorraine	<a href="mailto:ars54-alerte@ars.sante.fr">ars54-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 03 83 39 28 72 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 03 83 39 29 73
Alsace	<a href="mailto:ars67-alerte@ars.sante.fr">ars67-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 03 88 88 93 33 (8h30/12h - 13h30/17h) Hors heures ouvrées : Tél. : 06 07 62 87 78 Fax : 03 59 81 36 99
Guadeloupe	<a href="mailto:ars971-alerte@ars.sante.fr">ars971-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 05 90 41 02 00 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 05 90 99 49 24

Région	Courriel alerte	Plateforme alerte
Martinique	<a href="mailto:ars972-alerte@ars.sante.fr">ars972-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 0820 202 752 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 05 96 39 44 26
Guyane	<a href="mailto:ars973-alerte@ars.sante.fr">ars973-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 05 94 25 72 37  Fax : 05 94 25 72 91
La Réunion	<a href="mailto:ars-oi-signal-reunion@ars.sante.fr">ars-oi-signal-reunion@ars.sante.fr</a>	Tél. : 02 62 93 94 15 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 02 62 93 94 56
Mayotte	<a href="mailto:ars-oi-cvags-mayotte@ars.sante.fr">ars-oi-cvags-mayotte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 02 69 61 83 20 (24h/24 ; 7j/7)  Fax : 02 69 61 83 21

## Annexe 2 – Document pour INFORMATION

### CONSEILS AUX PERSONNES CONTACTS Outil de liaison avec le médecin traitant (document source : procédure SRAS 2004\*)

Pour un contact d'un cas confirmé d'infection au nouveau coronavirus, il est recommandé :

- que le médecin traitant de ce contact soit informé ...
- que le contact soit surveillé pendant 14 jours
- que le contact prenne sa température 2 fois par jour, chaque jour, car le premier symptôme à survenir sera le plus souvent de la fièvre
- que le contact se munisse d'un masque chirurgical et le porte dès l'apparition de symptômes
- qu'en cas d'apparition d'un symptôme, fièvre ou toux :
  - le contact porte son masque, réalise fréquemment une hygiène de mains avec un SHA, utilise des mouchoirs à usage unique et limite au maximum les contacts proches ;
  - le médecin traitant soit prévenu et que le contact ou le médecin traitant appelle immédiatement le Centre 15.
- en précisant qu'il s'agit d'un sujet contact d'un malade peut-être atteint d'infection à un nouveau coronavirus.
- que le contact évite, pendant cette période, de fréquenter des personnes de façon rapprochée et/ou prolongée (face à face) et évite de se joindre à des rassemblements d'un grand nombre de personnes.

\* Procédures SRAS 2004, Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées.

Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/conduite-a-tenir-pour-la-prise-en-charge-des-personnes-presentant-un-syndrome-ou-une-suspicion-de-sras-et-des-personnes-contacts-protocole-revise-a-la-date-du-6-avril-2004.html> (<http://www.sante.gouv.fr/conduite> consulté le 28/06/2013).

### Annexe 3 - Les mesures d'hygiène pour la prise en charge des patients suspects et *a fortiori* confirmés

**Le Haut Conseil de la santé publique rappelle :**

- les précautions standard, en particulier l'hygiène des mains par friction hydro-alcoolique, sont le premier rempart contre la transmission de tout micro-organisme et s'appliquent ainsi à la prise en charge de tout patient [1] ;
- si un patient tousse, il convient de lui proposer de porter un masque chirurgical, cette mesure de prévention faisant partie des précautions standard [1] ; il réalisera également une hygiène des mains avec un produit hydro-alcoolique ;
- de même, pour un patient suspect d'une infection respiratoire non encore documentée ou investiguée, sans plus d'information il convient de le prendre en charge dans une chambre individuelle et tous les soignants porteront au minimum un masque chirurgical ; cette mesure d'hygiène fait partie des précautions complémentaires « gouttelettes » [2].

**Le HCSP recommande pour l'organisation de la prise en charge :**

- **La mise en place de précautions complémentaires d'hygiène** (souvent appelées mesures d'isolement) **dès la suspicion du cas**. A ce stade de connaissances limitées sur les modes de transmission de ce virus émergent, il s'agit de l'association de **précautions complémentaires de type « Air » et de précautions complémentaires de type « Contact »**. Si le patient contacte le système de santé (son médecin, le centre 15), il conviendra de ne pas l'orienter d'emblée vers les secteurs d'accueil des urgences, mais d'organiser directement sa prise en charge avec les mesures ci-dessous, afin d'éviter le contact avec d'autres patients, dans l'attente du classement du cas par l'ARS et l'InVS.

Concrètement :

- si le patient est vu par un médecin en dehors de l'hôpital : il restera isolé des autres personnes et portera un masque chirurgical. Le médecin consulté contactera le Centre 15 qui l'aidera pour le classement en « cas possible » en lien avec l'ARS et l'InVS. Le patient, sauf en cas d'exclusion initiale, sera ensuite transporté vers l'établissement et le secteur d'hospitalisation ciblé par le Centre 15 ;
- si le patient est pris initialement en charge aux urgences : il restera dans un box fermé jusqu'à classement en « cas possible » par l'ARS et l'InVS, puis sera adressé vers le secteur d'hospitalisation ciblé.

Tout au long de cette prise en charge, le patient portera un masque chirurgical et les soignants un appareil de protection respiratoire (masque) de type FFP2 ou à défaut un masque chirurgical. Le patient et les soignants doivent se désinfecter les mains avec un SHA.

- **La prise en charge avec les précautions suivantes dès que le cas a été classé en « possible » par l'Agence régionale de santé (ARS) et l'InVS :**

- Hospitalisation en chambre individuelle, avec un renouvellement correct de son air (6 à 12 volumes/h sans recyclage), de préférence en chambre à pression d'air négative (c'est-à-dire en dépression) et, si possible avec sas (pour l'habillage et le déshabillage des professionnels intervenant auprès du patient).
- Pour les professionnels de santé et visiteurs :
  - port d'une sur-blouse à usage unique, avec un tablier plastique en cas de soins à risque d'être mouillant ou souillant ;
  - port de gants non stériles à usage unique ;
  - port d'un appareil de protection respiratoire - APR (masque) de type FFP2 ;
  - port de lunettes de protection en plus de l'APR FFP2 pendant un soin exposant, comme les soins respiratoires susceptibles de générer des aérosols (intubation, lavage

broncho-alvéolaire, aspirations trachéales, autres examens diagnostiques respiratoires et ventilation manuelle) [3] ;

- réalisation d'un geste d'hygiène des mains par friction avec un soluté hydro-alcoolique (SHA) dès le retrait des gants et avant de quitter la chambre.
- Pour le patient s'il est indispensable de lui permettre de quitter sa chambre (réalisation d'un examen complémentaire par exemple),
- port de masque chirurgical ;
- désinfection des mains par friction avec un SHA.

➤ **Une séquence d'utilisation des équipements de protection individuels (habillage et déshabillage) pour la prise en charge des cas confirmés selon l'ordre suivant, adapté selon l'équipement de la chambre :**

HABILLAGE	DESHABILLAGE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procéder à l'habillage <u>dans le sas</u></li> <li>• Enlever tout matériel type garrot, stylo, stéthoscope...</li> <li>• Désinfection des mains par friction avec un produit hydro-alcoolique (PHA)</li> <li>• Procéder à l'habillage selon l'ordre suivant : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sur-blouse à usage unique</li> <li>▪ tablier plastique si soin mouillant ou souillant</li> <li>▪ appareil de protection respiratoire (APR) : FFP2</li> <li>▪ lunettes de protection : si soins exposant</li> <li>▪ désinfection des mains par friction avec un PHA</li> <li>▪ gants non stériles</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Remarques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifier l'étanchéité de l'APR par un test d'ajustement (fit-check)</li> <li>• Une fois que les mains gantées ont touché le patient, ne plus toucher ni l'APR, ni les lunettes.</li> <li>• Une fois l'habillage réalisé, ne pas sortir de la chambre du malade pour aller chercher du matériel.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AVANT DE SORTIR de la chambre du patient, retirer :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gants</li> <li>▪ tablier plastique</li> <li>▪ sur-blouse</li> </ul> <p>Elimination du matériel jetable dans le sac d'élimination de la filière « déchets d'activité de soins à risque infectieux » (DASRI)</p> </li> <li>• <b>Désinfection des mains par friction avec un PHA</b></li> <li>• <b>SORTIR de la chambre, retirer dans le sas :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lunettes de protection</li> <li>▪ appareil de protection respiratoire</li> </ul> <p>Elimination du matériel jetable dans le sac de la filière DASRI</p> </li> <li>• <b>Désinfection des mains par friction avec un PHA</b></li> </ul>

Si la chambre n'est pas équipée de sas, l'habillage sera réalisé à l'extérieur de la chambre. Il conviendra alors de veiller à ce qu'un flacon de SHA et des gants soient disponibles dans la chambre.

Le déshabillage se fera à l'intérieur de la chambre, sauf pour l'appareil de protection respiratoire qui ne sera enlevé qu'à l'extérieur. Les équipements de protection individuels seront éliminés selon la filière des DASRI.

➤ **Une désinfection de l'environnement des patients correspondant à des cas possibles ou confirmés ainsi que pour celle des matériels utilisés pour eux, après bionettoyage habituel, utilisant une stratégie de désinfection garantissant la virucidie. Celle-ci peut être obtenue par l'usage d'eau de Javel à une concentration de 0,5 % (5 000 ppm) ou de tout autre produit validé par la norme EN 14 476 suivant les recommandations du fabricant avec la concentration et le temps de contact pour une efficacité sur le virus de la polio qui doivent être impérativement respectées.**

En effet, à ce jour, aucun désinfectant n'a pas été testé sur le MERS-CoV. La norme EN 14 476 utilise deux virus test dont le poliovirus qui est un virus nu, particulièrement résistant. Compte tenu des incertitudes quant à la survie des coronavirus H-CoV ou SARS-CoV, dans l'environnement (jusqu'à plusieurs heures) et à l'activité des produits désinfectants [4], et dans ce contexte de virus émergent ayant un pouvoir pathogène important et donnant des maladies sans traitement spécifique, il est légitime de proposer une « stratégie de sécurité », visant une activité validée sur un virus particulièrement résistant (poliovirus).

## Références

- [1] SF2H. Recommandations nationales. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : Air ou Gouttelettes. Recommandations pour la pratique clinique. HygièneS 2013;21:1-53.  
Disponible sur : [http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H\\_recommandations\\_air-ou-gouttelettes\\_2013.pdf](http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes_2013.pdf) (consulté le 25/06/2013).
- [2] SFHH. Recommandations nationales. Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact. Consensus formalisé d'experts. HYgièneS 2009;17:84-138.  
Disponible sur : [http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H\\_prevention-transmission-croisee-2009.pdf](http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_prevention-transmission-croisee-2009.pdf) (consulté le 25/06/2013).
- [3] European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Updated rapid risk assessment: Severe respiratory disease associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). June 2013.  
Disponible sur [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC\\_DisForm.aspx?ID=1146](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=1146) (consulté le 25/06/2013).
- [4] Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human Coronaviruses: Insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. Vaccines 2012;4:3044-68.

## Annexe 4 - Coordonnées du Centre national de référence des virus *Influenzae*, du laboratoire associé et de la Cibu

### CNR coordonnateur

#### Institut Pasteur

Unité de génétique moléculaire des virus à ARN

Département de virologie

25 rue du Dr Roux

75724 PARIS CEDEX 15

**Nom du responsable : Pr Sylvie van der WERF**

Tel : 01 45 68 87 25 (secrétariat) – 01 45 68 87 22 – Fax : 01 40 61 32 41

Email : [sylvie.van-der-werf@pasteur.fr](mailto:sylvie.van-der-werf@pasteur.fr)  
[grippe@pasteur.fr](mailto:grippe@pasteur.fr)

### CNR Laboratoire associé

#### Hospices civils de Lyon (HCL)

Laboratoire de Virologie Est

Institut de Microbiologie

Centre de Biologie et de Pathologie Est

59 boulevard Pinel

69677 BRON CEDEX

**Nom du responsable : Pr Bruno LINA**

Tel : 04 72 12 96 17 (secrétariat) – 04 72 12 96 57 – Fax : 04 72 12 95 00

Email : [bruno.lina@chu-lyon.fr](mailto:bruno.lina@chu-lyon.fr); [lina@univ-lyon1.fr](mailto:lina@univ-lyon1.fr)

### Cibu (Cellule d'intervention biologique d'urgence, Institut Pasteur)

#### Institut Pasteur

25 rue du Dr Roux

75724 PARIS CEDEX 15

**Nom du responsable : Dr Jean-Claude MANUGUERRA**

Tel : 01 40 61 38 08

Email : [jmanugu@pasteur.fr](mailto:jmanugu@pasteur.fr)

En dehors des heures ouvrées (Système d'astreinte microbiologique 24h/24, 7j/7)

Email: [sam-liaison@pasteur.fr](mailto:sam-liaison@pasteur.fr)

Tél : 06 86 68 35 53

### Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)