MINISTÈRE
DU TRAVAIL
DE LA SANTÉ
ET DES SOLIDARITÉS

Liberté
Égalité
Fraternité

Fiche de synthèse sur la stratégie diagnostique de l'infection à Mpox à destination des professionnels de santé

2 septembre 2024

Dans un objectif de renforcer les capacités diagnostiques, les tests PCR de détection du virus Monkeypox (MPXV) ont été inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) en 2022, permettant ainsi aux laboratoires répondant au niveau d'exigence requis de réaliser cette analyse selon les indications retenues.

Cette fiche rappelle la réglementation en vigueur et les conduites à tenir pour la réalisation d'un test diagnostique en tenant compte des dernières évolutions réglementaires, et a été actualisée pour tenir compte de la circulation du clade I du MPXV en Afrique qui a conduit au déclenchement d'une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en date du 14 août 2024.

Les virus de l'espèce Monkeypox sont tous inscrits sur la liste des Micro-Organismes et Toxines[1] (MOT). Les activités sur les MOT, dont le MPXV, font l'objet d'une réglementation destinée à garantir la sécurité biologique et la sûreté biologique. L'ANSM autorise les opérations sur les MOT.

1. L'avis de la HAS sur la prise en charge de la RT-PCR Mpox

La Haute Autorité de Santé a rendu un avis favorable le 21 juillet 2022[2] pour l'inscription de l'acte RT-PCR MPXV à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) dans les conditions suivantes :

- *Indications* : selon les conduites à tenir définies par SpF[3];
- *Type de test* : test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) **spécifique MPXV**;
- *Kits commerciaux utilisables* : nécessitent une évaluation des performances par le CNR;
- *Séquences cibles* : les kits doivent préférentiellement cibler les gènes de virulence situés en partie centrale du génome viral, en raison de leur stabilité, et exclure les parties terminales sujettes à mutation. Le fabricant doit fournir cette information au biologiste ;
- *Type de prélèvement* : par ordre de priorité, les prélèvements sont réalisés sur des lésions muqueuses, cutanées et de la sphère oropharyngée (nasopharyngés possibles) ;
- *Nombre de prélèvement* : 1 ou 2 suffisent ;
- *Autre aspects organisationnels* (type de laboratoire, gestion des déchets…) : se référer aux recommandations nationales et à la réglementation en vigueur.

[1] Arrêté du 26 avril 2023 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du code de la santé publique - Légifrance (legifrance.gouv.fr)
[2] Avis HAS relatif à l'inscription à la NABM de la détection du MPXV par TAAN
[3] https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/monkeypox

Ces conditions sont reprises dans l'arrêté du 29 juillet 2022[4] portant inscription à la NABM des tests RT-PCR de détection du MPXV.

2. Les indications diagnostiques

La HAS rappelle que le diagnostic de l'infection à MPXV repose en première intention sur l'examen clinique et l'interrogation du patient. Conformément à l'avis de la HAS et à la conduite à tenir définie par Santé publique France et la Direction générale de la santé, les indications sont résumées ci-après :

- **Patient suspect = signes cliniques évocateurs uniquement**. Un patient suspect d'infection par le MPXV est une personne présentant une éruption cutanée ou une ou des ulcérations de la muqueuse génitale, anale ou buccale, évocatrice de mpox, isolée (sans autre signes simultanés), précédée ou accompagnée d'une fièvre ressentie ou mesurée (>38°C), d'adénopathies ou d'une odynophagie.

  - ***Tout patient suspect doit bénéficier d'une consultation médicale et d'un test diagnostic*** *réalisé par qPCR ou RT-PCR Mpox*

- **Cas probable = signes cliniques évocateurs + contact à risque d'un cas confirmé**. Un cas probable d'infection par le MPXV est une personne présentant une éruption cutanée ou une ou des ulcérations de la muqueuse génitale, anale ou buccale, évocatrice de MPXV, isolée (sans autre signes simultanés), précédée ou accompagnée d'une fièvre ressentie ou mesurée (>38°C), d'adénopathies ou d'une odynophagie**, ET** un contact à risque avec un cas confirmé en France, ou dans un autre pays.

  - ***Il n'est pas nécessaire de tester les cas probables (forte valeur prédictive positive de la définition à ce stade de l'épidémie) et de les confirmer biologiquement, mais une fiche de DO doit être adressée à l'ARS. Cependant, si le clade et sous-clade du cas primaire n'est pas connu, il est impératif de tester le cas probable en vue de cette détermination.***

L'arrêté du 29 juillet 2022 portant inscription à la NABM[5] conditionne le remboursement de l'acte aux respects de ces indications. La confirmation biologique doit donc être réalisée après **prescription médicale** et rendue rapidement, dans un délai de 48 heures.

3. Réalisation d'un diagnostic de clade et de sous-clade

Pour tous les cas confirmés**, le clade (I ou II) doit être déterminé par une PCR spécifique ou par séquençage. Les laboratoires en capacité de réaliser une PCR de clade peuvent le faire dans les suites du diagnostic initial mpox.**

A date, très peu de kits commerciaux permettent de définir le clade. Les tests RT-PCR de clade sont en cours de déploiement dans les établissements de santé de référence (ESR).

Afin de caractériser les virus circulants et de mettre en évidence le plus précocement possible la survenue d'un cas de Mpox de clade I sur le territoire :
- Les laboratoires qui ne sont pas en capacité de déterminer le clade doivent transmettre les prélèvements issus de tout cas confirmé au CNR **pour détermination du clade** ;

[4] https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046113860

[5] https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046113860

- Les laboratoires en capacité de réaliser la détermination du clade doivent transmettre au CNR le matériel viral issu de **tout cas d'infection par le virus MPXV de clade I**, pour détermination du sous-clade et séquençage, ainsi que les prélèvements issus de **tout cas pédiatrique, tout cas adulte féminin, tout cas grave hospitalisé, tout cas nosocomial et les éventuels cas groupés, pour les cas de Clade II,** pour caractérisation des souches.

L'envoi de matériel biologique issu d'un patient testé positif au MPXV **requiert toujours une autorisation préalable de l'ANSM** quel que soit le laboratoire destinataire (CNR, ESR, …) (voir point 6).

Un cas probable est présumé être infecté par le même clade et sous clade que son cas primaire (contaminateur). Cependant, si le clade et sous clade du cas primaire n'est pas connu, il est impératif de tester le cas probable en vue de cette détermination.

4. Réalisation des prélèvements :

Les prélèvements peuvent être réalisés par tout laboratoire de biologie médicale, en respectant les consignes de sécurité, et transmis si besoin à un laboratoire compétent pour l'analyse. Les prélèvements effectués sur les patients sont des opérations qui ne nécessitent pas d'autorisation de l'ANSM.
La mission nationale COREB (Coordination Opérationnelle Risque Épidémique et Biologique), en lien avec le CNR, la SFM et la SF2H, a rédigé une fiche opérationnelle pour rappeler les bonnes pratiques à mettre en œuvre lors de la réalisation de prélèvement pour suspicion de Mpox[6].

5. Réalisation de l'analyse :

Acquérir, détenir et mettre en œuvre des échantillons **aux seules fins d'analyse de biologie médicale** sont des opérations dispensées d'autorisation MOT de l'ANSM, pour les échantillons conservés **moins de 30 jours**.

- **Disponibilité et recommandations relatives aux kits commerciaux MKPV**

Des kits commerciaux spécifiques au mpox marqués CE sont disponibles sur le marché, il est donc recommandé de privilégier leur utilisation par les laboratoires privés. De plus, le CNR des Orthopoxvirus réalise des évaluations de performance par comparaison à sa technique de référence. Les résultats de ces évaluations seront publiés au fil de l'eau sur le site du ministère[7]

La liste des kits disponibles a été mise à jour pour éviter tout risque d'échappement diagnostic en lien avec le clade Ib.

- **Rappel sur la manipulation des échantillons MKPV en laboratoires de niveau de confinement 3**

Les conditions de manipulation et de gestion de cet agent pathogène sont définies dans la fiche mise en ligne par la Société Française de microbiologie (SFM) le 18 mai 2024[8]. Ainsi, la SFM préconise la manipulation des échantillons à visée diagnostique d'un patient suspect d'infection par MPXV dans un laboratoire relevant du niveau de confinement 3 (LSB3) sous un poste de sécurité microbiologique (PSM) de type 2. Cependant, dans le cas où la manipulation des échantillons dans un LSB3 occasionne une **perte de chances pour le patient** (panel diagnostique, diagnostics différentiels, paramètres d'urgence, délais …), l**a SFM indique que la manipulation peut s'envisager dans un laboratoire relevant du niveau de confinement 2** (LSB2), sous un PSM

[6] https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/20240820-fichemonkeypox-plvts-coreb.pdf
[7] : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/monkeypox/article/monkeypox-informations-pour-les-professionnels-de-sante
[8] Monkeypox - Fiches et documents - Société Française de Microbiologie (sfm-microbiologie.org)

de type 2, en respectant les mêmes pratiques de travail que dans un LSB3. L'utilisation de ce type d'installation se fait après désignation de l'ARS lorsque l'offre de soins le requiert, et sous la responsabilité de l'employeur dans l'application des règles de prévention et de confinement à un niveau adapté au risque biologique[9]. A noter que la culture du virus reste néanmoins, dans tous les cas, soumise à un niveau de confinement 3.

- **Examens biologiques hors diagnostic virologique du MPXV**

En cas de suspicion de mpox, il est recommandé d'attendre la levée de doute avant d'effectuer toute autre analyse sur des échantillons à risque significatif de contamination. La fiche SFM précise les prélèvements concernés et les modalités de manipulation de ces échantillons en cas de nécessité.

6. Activités autorisées sur le MPXV et délivrance des autorisations MOT

- **Rappel des modalités d'obtention d'une autorisation MOT**

En dehors de la **dispense** d'autorisation prévue pour des échantillons utilisés aux seules fins d'une analyse de biologie médicale et pour une période de moins de 30 jours, une autorisation MOT délivrée par l'ANSM reste nécessaire **préalablement à toutes les opérations réalisées sur des MPXV** y compris la simple **détention**.
Plus généralement, pour tout envoi d'un échantillon positif au MPXV **infectieux ou inactivé**, une autorisation préalable de l'ANSM est nécessaire.
Une autorisation est également nécessaire pour **l'importation et l'exportation**.

- **Rappel du circuit de demande d'autorisation MOT**

Pour transférer des échantillons positifs au MPXV :
Les demandes d'autorisation MOT **pour le transfert** des MOT se font auprès de l'ANSM à l'adresse biosecurite@ansm.sante.fr en indiquant les coordonnées de la personne à recontacter pour un échange permettant d'établir l'autorisation.

Pour les autres demandes d'autorisation concernant **la détention et la mise en œuvre** des MOT, les opérateurs sont accompagnés par l'ANSM notamment pour tout projet de recherche en relation avec le MPXV. Il convient de solliciter un contact auprès de l'ANSM via l'adresse biosecurite@ansm.sante.fr

7. Envoi de prélèvements positifs

Les prélèvements positifs devant faire l'objet d'un envoi à un autre laboratoire ou au CNR (point 3) relèvent de la **réglementation sur le transport de matières dangereuses**. Une fiche synthétique a été réalisée par la SFM et disponible sur son site[10].

8. Rappel concernant la déclaration obligatoire (DO)

Le mpox est une maladie à déclaration obligatoire. A ce titre, tous **les cas probables et confirmés**, conformément à la conduite à tenir de Santé publique France et de la Direction générale de santé, doivent être signalés à l'ARS par le médecin ou le laboratoire en remplissant le Cerfa « *Orthopoxviroses dont la variole* » disponible au lien suivant : https://www.formulaires.service-public.fr/gf/cerfa_12218_02.do ou sur le site de Santé publique France : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire.

[9] https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000465273/ : Pour les autres agents du groupe 3 identifiés ou suspectés, sans préjudice des dispositions relatives aux micro-organismes et toxines de la liste prévue à l'article L. 5139-1 du code de la santé publique, et à l'exclusion de toutes manipulations à partir de cultures positives, l'évaluation des risques permet de déterminer si la concentration ou la quantité des agents pathogènes incriminés et la nature des activités permettent de réaliser certaines manipulations en niveau de confinement 2, sous poste de sécurité microbiologique (PSM) ou en automate à tube fermé.
[10] https://www.sfm-microbiologie.org/actualites/transport-de-matieres-infectieuses-et-agents-biologiques-du-reb/

La DO ne doit pas être réalisée pour les patients suspects.