

MINSANTE / CORRUSS

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

DATE : 04/08/2022

REFERENCE : [CORRUSS] MINSANTE N°2022_52

OBJET : MONKEYPOX - STRATEGIE DIAGNOSTIQUE ET CONDUITES A TENIR POUR LE PRELEVEMENT ET L'ANALYSE

☒ **Pour action**

☐ **Pour information**

Mesdames, Messieurs,

Dans un objectif de renforcer les capacités diagnostiques et de faciliter les activités de recherche sur le virus du Monkeypox, des évolutions réglementaires ont eu lieu pour :

- Inscrire à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) les tests PCR de détection du virus Monkeypox, permettant ainsi aux laboratoires répondant au niveau d'exigence requis de réaliser cette analyse (arrêté du 29 juillet 2022 : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046113860>) ;
- Ne plus conditionner l'autorisation délivrée par l'ANSM de détention et de mise en œuvre du virus Monkeypox dans le cadre de la réglementation MOT (micro-organismes et toxines) à l'existence d'un plan particulier d'intervention (PPI) (arrêté du 30 avril 2012 modifié par l'arrêté 26 juillet 2022 : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025837146/2022-08-02/>).

Compte tenu de ces évolutions, il n'est plus demandé aux ARS de désigner les laboratoires d'analyse de type LSB3. Néanmoins, en cas d'indisponibilité de LSB3 ou de capacité insuffisante, les laboratoires de type « LSB2+ », c'est-à-dire répondant aux recommandations de la société française de microbiologie (SFM) peuvent être mobilisés après désignation par l'ARS¹.

Une fiche à destination des biologistes synthétisant le présent MINSANTE a été mise en ligne sur le site du ministère à l'adresse suivante : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_de_synthese_diagnostic_mkp_-_4-08-22.pdf
Le lien vers cette dernière a été transmis aux représentants des biologistes.

Par ailleurs, un document a été publié par la Société Française de Dermatologie présentant les **différentes manifestations dermatologiques du MPXV** selon l'évolution de la maladie pour faciliter le diagnostic clinique ainsi que des **recommandations pour la prise en charge de la douleur** et les conduites à tenir vis-à-vis des IST. Ce document est disponible sur leur site Internet : <https://www.sfdermato.org/upload/news/groupeMonkeypeauxfinal-1.pdf>.

Une fiche a également été réalisée en lien avec le collège de la médecine générale (CMG) à destination des médecins de ville : [fiche « ce qu'il faut savoir sur la variole du singe »](#)

Ce MINSANTE rappelle les conduites à tenir pour la réalisation d'un test diagnostique en tenant compte des récentes évolutions réglementaires.

¹ <https://www.sfm-microbiologie.org/actualites/monkeypox/>

1. Organisation générale :

Le circuit diagnostic pour le MKPV reste organisé de la façon suivante :

- Lieu d'analyse : Dans les établissements de santé de référence, les établissements de santé et laboratoires disposant d'un laboratoire de niveau confinement 3 (ou des équipements nécessaires pour réaliser les analyses dans les conditions d'un laboratoire de niveau 3, conformément aux recommandations de la SFM), le Centre national de référence (CNR) ou la cellule d'intervention biologique urgente (CIBU) de Pasteur (en dehors des heures ouvrées). Les sites actuels (à date, sur la base des remontées ARS n'incluant pas les laboratoires privés) en mesure de réaliser l'analyse du MPXV sont identifiés dans la figure en annexe.
- Lieu de prélèvement : En priorité au sein des établissements ou laboratoire en capacité de réaliser l'analyse ou dans tout autre lieu permettant de réaliser le prélèvement. Pour les autres laboratoires, l'inscription de l'analyse du monkeypox à la NABM doit permettre de couvrir les frais d'envoi vers un laboratoire compétent. **Il vous est demandé de mobiliser les acteurs afin de garantir une offre de prélèvement adaptée à l'épidémie.**
- Confirmation : En cas de test qPCR ou Rt-PCR Monkeypox ou Orthopoxvirus positif, la personne devient un cas confirmé. Selon la nouvelle conduite de Santé publique France (SpF)², **il n'est pas nécessaire de faire confirmer le cas par le CNR**, toutefois, il est recommandé d'envoyer l'ADN viral au CNR pour enrichir la collection biologique nationale, et pour les situations d'intérêt, de réaliser le séquençage du virus. Cet envoi de matériel génétique doit être effectué sous couvert d'une autorisation MOT délivrée préalablement par l'ANSM.
- Séquençage : SpF recommande de réaliser le séquençage du génome viral pour les cas confirmés ne présentant pas d'exposition à risque ou appartenant à un groupe populationnel jusqu'alors non touché par l'épidémie, ainsi que pour les cas confirmés avec une présentation clinique inhabituelle. Ainsi, le séquençage du virus peut être réalisé à des fins de suivi épidémiologique par le CNR. Si le séquençage est effectué par un autre laboratoire autorisé à le réaliser à des fins de recherche ou de confirmation diagnostique, les séquences virales obtenues doivent être transmises au CNR, avec les informations clinico-épidémiologiques disponibles sur le cas.

2. Indications diagnostiques :

La HAS rappelle que le diagnostic de l'infection à Monkeypox 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 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.
 - ***Tout patient suspect doit bénéficier d'une consultation médicale et d'un test diagnostic***
- **Cas possible = signes cliniques évocateurs + exposition à risque d'infection.** Un cas possible d'infection par le virus MKP est une personne présentant une éruption cutanée ou muqueuse génitale, anale ou buccale, évocatrice de MKP, isolée (sans autre signes simultanés), précédée ou accompagnée d'une fièvre ressentie ou mesurée (>38°C), d'adénopathies ou d'une odynophagie, avec au moins l'une des expositions suivantes dans les 3 semaines précédant le début des signes :
 - Retour d'un voyage dans un pays d'Afrique où le virus circule habituellement ; ou
 - Partenaires sexuels multiples, quelle que soit l'orientation sexuelle ; ou
 - Homme ayant des rapports sexuels avec des hommes.
 - ***Tout cas possible bénéficie d'une consultation médicale et d'un test diagnostic. Par exception, le test peut ne pas être réalisé si les symptômes cliniques sont suffisamment évocateurs et que les diagnostics***

² <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/monkeypox>

différentiels ont été écartés. Les cas possibles non testés doivent être signalés à l'ARS en utilisant la fiche de DO, sans confirmation biologique du diagnostic mais en complétant tous les autres items de la fiche de DO.

- **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 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.**

L'arrêté du 29 juillet 2022 portant inscription à la NABM 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 des prélèvements :

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 Monkeypox (<https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/monkeypox/20220713-fichemonkeypox-plvts-coreb.pdf>).

4. Réalisation de l'analyse :

- **L'avis de la HAS sur la prise en charge de la PCR Monkeypox**

La Haute Autorité de Santé a rendu un avis favorable le 21 juillet 2022³ pour l'inscription de l'acte PCR Monkeypox à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) dans les conditions suivantes :

- **Indications** : selon les conduites à tenir définies par SpF (cf. *supra*). Le diagnostic doit reposer en première intention sur la clinique et l'interrogatoire du patient ;
- **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.

Ces conditions sont reprises dans l'arrêté précité portant inscription à la NABM des tests RT-PCR de détection du MKPV.

- **Disponibilité et recommandations relatives aux kits commerciaux de détection du MPXV**

Des kits commerciaux spécifiques au Monkeypox 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 : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/monkeypox/article/monkeypox-informations-pour-les-professionnels-de-sante>

³ [Avis HAS relatif à l'inscription à la NABM de la détection du MKP par TAAN](#)

➤ **Rappel sur la manipulation des échantillons MKPV en laboratoires de niveaux 3 voire « 2+ » (cf. MINSANTE N°2022_47)**

La réglementation du travail relative à la prévention des risques biologiques est encadrée par une directive européenne⁴ qui a été transposée en droit interne dans le code du travail (articles R. 4421-1 à R. 4427-5). L'arrêté du 16 novembre 2021⁵ classe **le virus Monkeypox comme agent pathogène du groupe 3**. Ce classement, qui a pour but la protection des travailleurs, signifie que les manipulations du virus ou des échantillons biologiques doivent être réalisées dans un laboratoire **respectant un 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 12 juin 2022. 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 ...), la **SFM indique que la manipulation peut s'envisager dans un laboratoire relevant du niveau de confinement 2 (LSB2)**, sous un PSM de type 2, en respectant les mêmes pratiques de travail que dans un LSB3 (LSB2+). 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 biologique⁶. A noter que la culture du virus reste néanmoins, dans tous les cas, soumise à un niveau de confinement 3.

5. Délivrance des autorisations MOT

➤ **Passage du virus du Monkeypox sur l'annexe II de l'arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des MOT**

Le code de la santé publique prévoit une liste de micro-organismes et toxines (MOT) de nature à présenter un risque pour la santé publique, dont la production, la fabrication, la détention, le transport, l'importation ou encore l'exportation sont soumis à un régime d'autorisation⁷. Le MPXV figurait jusqu'ici dans l'annexe I de l'arrêté du 30 avril 2012 susvisé des « micro-organismes hautement pathogènes présentant les risques les plus élevés pour la santé publique ». Cette annexe implique que pour toute opération effectuée sur le virus du Monkeypox ainsi que pour sa détention, il est nécessaire pour obtenir une autorisation MOT par l'ANSM d'élaborer un plan particulier d'intervention (PPI) délivrée par la préfecture⁸.

L'arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du CSP **a été modifié** par un arrêté en date du 26 juillet 2022 **afin de classer le MPXV dans l'annexe II**. De façon générale, cette modification permet de ne plus rendre systématique le besoin d'un PPI pour la délivrance d'une autorisation MOT par l'ANSM mais une autorisation reste nécessaire pour détenir, céder ou mettre en œuvre un MOT de la liste 2 (cf. infra).

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

Une dispense d'autorisation est prévue pour des échantillons utilisés aux seules fins d'une analyse de biologie médicale et pour une période de 30 jours maximum selon l'article R. 5139-2. Une autorisation MOT délivrée par l'ANSM reste cependant nécessaire pour la détention au-delà de la période des 30 jours et plus généralement pour tout envoi d'échantillon positif au MPXV ou à un orthopoxvirus à des fins d'analyse complémentaire, ainsi que pour l'envoi de l'ADN viral.

Pour toutes autres opérations réalisées sur le MPXV (recherche, transport, détention au-delà des 30 jours, ...), **une demande d'autorisation MOT auprès de l'ANSM est indispensable**.

⁴ Directive européenne 2000/54/CE

⁵ <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000044454319/2022-05-23/>

⁶ <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.

⁷ <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025837146/2022-05-23/>

⁸ Article R5139-25 du code de la santé publique

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

Les demandes d'autorisation MOT **pour le transfert** des MOT se font auprès de l'ANSM (biosecurite@ansm.sante.fr) **avec l'ARS en copie (pour information)**. Pour éditer des autorisations, les établissements de santé devront joindre à l'ANSM les éléments suivants :

- Les nom, prénom et coordonnées professionnelles (adresse du laboratoire, adresse mail et téléphone) pour la personne référente dans le service concerné ;
- Les nom et adresse d'un transporteur pressenti (sachant que l'autorisation précise qu'un autre transporteur pourra être sollicité en cas de besoin, sans modification) ;
- Les autorisations sont automatiquement générées pour les envois vers le CNR de l'IRBA (et la CIBU de l'Institut Pasteur) et permettent d'effectuer autant d'envoi que nécessaire sur une période donnée.

Pour les demandes d'autorisation **pour la détention et la mise en œuvre** des MOT (virus et/ou son matériel génétique), les opérateurs sont accompagnés par l'ANSM. Pour tout projet notamment de recherche en relation avec le MKPV, il convient de solliciter un contact auprès de l'ANSM via l'adresse biosecurite@ansm.sante.fr.

6. Rappel concernant la déclaration obligatoire (DO)

Le virus Monkeypox est une maladie à déclaration obligatoire. A ce titre, tous les cas probables et confirmés, et également les cas possibles 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>.

Il convient, en tant que de besoin, de rappeler cette obligation aux laboratoires réalisant les analyses.

Nous vous remercions de la prise en compte de ces nouvelles consignes et de votre mobilisation constante.

Dr Grégory EMERY
Directeur général adjoint de la santé

Signé

Annexe : Cartographie des lieux d'analyse à date du 29/07/2022



- En capacité + Astreinte microbiologique Week-end
- En capacité
- Désigné mais capacité non disponible

Capacités supplémentaires (niveau national) :

- CNR Orthopoxvirus
- CIBU

