

Avis n°2022.0048/AC/SEAP du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale de l'acte de détection du virus de la variole du singe (MonkeyPox virus) par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 juillet 2022 ;

Vu le code de la sécurité sociale, et notamment son article L. 162-1-7 ;

Vu la saisine de la Direction générale de la santé du 7 juillet 2022 ;

Vu la liste des actes et prestations pour la partie relative aux actes de biologie médicale, telle qu'elle a été définie par la décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie du 4 mai 2006, modifiée ;

ADOPTÉ L'AVIS SUIVANT :

Sur la base des éléments figurant en annexe de cet avis, la Haute Autorité de santé donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des actes et prestations, mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte de détection du virus de la variole du singe (MonkeyPox virus, MPXV) par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) (service attendu suffisant et amélioration du service attendu de niveau III), dans les conditions suivantes :

Le diagnostic d'infection par le virus de la variole du singe (MonkeyPox virus, MPXV) repose en première intention sur l'examen clinique et l'interrogatoire du patient.

Seuls les cas suspects et possibles, c'est-à-dire dont la symptomatologie n'est pas typique ou lorsque le contexte d'exposition n'a pas été caractérisé, tels que définis par l'Agence nationale de santé publique peuvent faire l'objet d'un diagnostic par TAAN pour confirmer ou non l'infection par MPXV. Autrement dit, cet acte n'a de sens que dans un contexte de confirmation et n'est pas utile face à un tableau clinique franc et un contexte d'exposition typique (c'est-à-dire chez les cas probables) ou en l'absence de symptômes. Ces recommandations pourront faire l'objet d'une révision en fonction de l'évolution de l'épidémie.

Le TAAN à réaliser doit être un TAAN spécifique du MPXV.

Les performances de ces TAAN MPXV doivent avoir été au préalable validées par le Centre national de référence des Orthopoxvirus.

Les TAAN MPXV doivent préférentiellement cibler les gènes de virulences situés en partie centrale du génome viral, en raison de la stabilité et exclure les parties terminales sujettes à mutation.

Les biologistes médicaux doivent être systématiquement informés par les fabricants des cibles et des performances des kits proposés.

Selon le contexte clinique et le type de lésions observées, les prélèvements recommandés par ordre de priorité sont les suivants :

Nature du prélèvement	Description
Prélèvements muqueux	Écouvillonnages de lésions muqueuses hors sphère oropharyngée (génétaux et anaux)
Prélèvements cutanés	Écouvillonnages et/ou biopsies de lésions cutanées
Prélèvements de la sphère oropharyngée	Écouvillonnages oropharyngés (nasopharyngés possibles)

Un ou deux prélèvements suffisent habituellement. L'origine des prélèvements doit faire partie des renseignements à transmettre au laboratoire.

Compte tenu des conséquences de ce résultat, notamment maintien ou levée de l'isolement, le rendu doit être le plus rapide possible.

Concernant les autres aspects organisationnels (type de laboratoire requis pour manipuler ces échantillons, détermination du risque de contamination pour le manipulateur selon la nature du prélèvement, conditionnement et acheminement des prélèvements ainsi que la gestion des déchets biologiques, etc.), il convient de se référer aux recommandations nationales et à la réglementation, en vigueur.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 21 juillet 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

Annexe à l'avis n°2022.0048/AC/SEAP du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte de détection du virus de la variole du singe (MonkeyPox virus) par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN)

Contexte

La HAS a été saisie le 7 juillet 2022 par la Direction générale de la santé, dans le cadre l'épidémie de la variole dite « simienne » due au virus Monkeypox (MPXV) afin de donner son avis sur l'inscription du test d'amplification des acides nucléiques (TAAN)¹ sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) dans le respect des dispositions de l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale. L'objectif étant d'augmenter, le cas échéant, l'offre de soin en permettant la prise en charge de cet examen par l'Assurance maladie quels que soient les laboratoires de biologie médicale où il est effectué, sous couvert de respecter les conditions de réalisation précisées également dans cet avis.

Pour rappel, selon la Société française de microbiologie (SFM)², le MPXV est un virus appartenant au genre Orthopoxvirus de la famille des Poxviridae. Les orthopoxvirus sont connus pour causer des zoonoses humaines à partir de contacts avec des mammifères infectés. Les principales espèces d'orthopoxvirus sont : le smallpox, le cowpox, le horsepox, le camelpox, et le monkeypox virus. La transmission interhumaine du MPXV (agent viral de classe 3) est habituelle par un contact étroit cutané ou respiratoire avec un cas primaire.

Situation épidémique en France et dans le monde, concernant le MPXV

Au 20 juillet 2022, 15 378³ cas ont été enregistrés dans le monde. En Europe⁴ au 19 juillet 2022, 9 276 cas provenant de 31 pays ont été confirmés en laboratoire. En France⁵, à la même date, 1 453 cas confirmés ont été recensés dont 982 en Île de France. Aucun cas n'est décédé. À ce jour, ces cas sont survenus essentiellement chez des hommes (six cas sont survenus chez des femmes et deux cas chez des enfants), sans lien direct avec des personnes de retour de zone endémique. Parmi les cas investigués, 49 sont immunodéprimés, 274 sont séropositifs au VIH (26 %) et 513 (69 %) sont sous prophylaxie pré-exposition au VIH (PrEP). À ce jour, en France, 96 % des cas pour lesquels l'orientation sexuelle est renseignée sont survenus chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). Parmi les cas pour lesquels l'information est disponible, 74 % déclarent avoir eu au moins deux partenaires sexuels dans les trois semaines avant l'apparition des symptômes. Parmi les cas, 212 sont identifiés comme des cas secondaires, c'est-à-dire ayant été en contact avec un cas confirmé de variole du singe dans les trois semaines précédant la survenue des symptômes.

Au regard des préconisations de la SFM et du Centre national de référence (CNR) des Orthopoxviridae, le diagnostic de l'infection à MPXV peut se faire selon deux séquences possibles : la première est la réalisation d'un TAAN générique du genre Orthopoxvirus, puis en cas de positivité la confirmation par un TAAN spécifique du MPXV ; la seconde repose sur la réalisation directe d'un TAAN spécifique du MPXV. La culture cellulaire ne doit pas être utilisée en première intention diagnostique.

¹ Le terme TAAN, générique, englobe toutes les techniques d'amplification des acides nucléiques, dont la plus ancienne et la plus connue est la PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

² [Recommandations-SFM- -MPXV_V1- -12062022-def.pdf \(sfm-microbiologie.org\)](https://www.sfm-microbiologie.org/Recommandations-SFM--MPXV_V1--12062022-def.pdf)

³ [Centers for Disease Control and Prevention. 2022 Monkeypox outbreak global map 2022. https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html](https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html)

⁴ [European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization Regional Office Europe. Joint ECDC-WHO regional office for Europe Monkeypox surveillance bulletin \[20 July 2022\] 2022. https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu/](https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu/)

⁵ Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/cas-de-variole-du-singe-point-de-situation-au-19-juillet-2022>

Définition des différentes catégories de cas

Les définitions de cas définis par l'Agence nationale de santé publique⁵ sont résumées dans le *tableau* ci-dessous :

Cas suspect	Cas possible	Cas probable	Cas confirmé
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.	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 avec au moins l'une des expositions suivantes dans les trois 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.	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 (définition infra) avec un cas confirmé en France, ou dans un autre pays.	Personne avec : - un résultat positif de TAAN spécifique MPXV, Ou - un résultat positif en TAAN générique du genre Orthopoxvirus, associée ou non à un résultat de séquençage partiel spécifique de MPXV.

Pour rappel, la définition des personnes contacts à risque selon Santé publique France est la suivante : toute personne ayant eu un contact physique direct non protégé sans notion de durée (*cf.* infra mesures de protection efficaces) avec la peau lésée ou les fluides biologiques d'un cas probable ou confirmé symptomatique, quelles que soient les circonstances y compris rapport sexuel, actes de soin médical ou paramédical, ou un contact physique indirect par le partage d'ustensiles de toilette, ou le contact avec des textiles (vêtements, linge de bain, literie) ou de la vaisselle sale utilisés par le cas probable ou confirmé symptomatique. Toute personne ayant eu un contact non protégé (*cf.* infra mesures de protection efficaces) à moins de deux mètres pendant trois heures avec un cas probable ou confirmé symptomatique (ex. ami proche ou intime, partenaire sexuel habituel même en l'absence de rapports sexuels, personnes partageant le même lieu de vie sans lien intime, voisin pour un transport de longue durée, personnes partageant le même bureau, acte de soin ou d'hygiène, même classe scolaire, salle de TD universitaire, club de sport pour les sports de contacts, salles de sports, ...).

⁵ Santé publique France. Cas de Monkeypox en Europe, définitions et conduite à tenir 8 juillet 2022.
<https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/maladies-a-declaration-obligatoire/definition-de-cas-cat-monkeypox>

Recommandations à l'international

Au Royaume-Uni⁶, le diagnostic de l'infection est recommandé par TAAN spécifique MPXV depuis le 24 mai 2022. En Europe, l'ECDC⁷ préconise également l'utilisation de ce même examen comme le test diagnostique de biologie moléculaire à utiliser. Il en est de même pour le gouvernement canadien⁶, le CDC⁷ ainsi que pour l'Organisation Mondiale de la Santé⁸.

Aspects organisationnels

Le CNR a publié une fiche conseil listant les différents prélèvements possibles et précisant les modalités pratiques de réalisation⁹.

Un certain nombre de ces aspects, comme le type de laboratoire requis pour manipuler ces échantillons, la détermination du risque de contamination pour le manipulateur selon la nature du prélèvement, le conditionnement et l'acheminement des prélèvements ainsi que la gestion des déchets biologiques, ont d'ores et déjà fait l'objet de recommandations nationales^{10,11,12}.

Audition des parties prenantes

Trois parties prenantes ont été sollicitées par la HAS afin de faire part de leur point de vue collectif sur certains aspects liés au diagnostic des patients suspectés d'être atteints par le MPXV :

- le CNR-LE des Orthopoxvirus (Olivier FERRARIS) ;
- la Société française de microbiologie (David BOUTOLLEAU et Vincent THIBAUT) ;
- le Conseil national professionnel d'infectiologie - maladies infectieuses et tropicales (Albert SOTTO, Alexandre BLEIBTREU et Charles CAZANAVE).

Leur audition a eu lieu le 18 juillet 2022 et les thèmes abordés ont été les suivants :

- 1) Séquence diagnostique du MPXV : bien que le diagnostic par deux TAAN recherchant d'abord le genre puis l'espèce s'explique, compte-tenu de l'existence depuis longtemps de la PCR Orthopoxvirus pour la recherche de la variole et l'absence en début d'épidémie de TAAN spécifique de MPXV, les parties prenantes interrogées recommandent unanimement que la recherche diagnostique du MPXV repose maintenant uniquement sur un TAAN spécifique du MPXV, du fait de la mise à disposition de TAAN spécifique de MPXV. Cette stratégie en un temps sera facilitée dès la mise à disposition dans les prochains jours des études réalisées par le CNR pour mesurer les performances des différents TAAN.
- 2) Pour ce qui est de l'indication, les parties prenantes estiment que la TAAN MPXV n'est pas utile quand la clinique (symptômes et anamnèse) est franche. Elle est par contre utile si les symptômes ne sont pas si évocateurs ou si l'interrogatoire ne permet pas de retrouver l'origine de l'infection et vient en confirmation du diagnostic. Il n'y a pas d'indication à réaliser ce TAAN en l'absence de symptômes.
- 3) Conditionnement des prélèvements : les parties prenantes précisent que les prélèvements en provenance de cas probables doivent être soumis aux mêmes préconisations que ceux issus des cas confirmés.
- 4) Prélèvements à effectuer : les parties prenantes recommandent quand la clinique le permet de privilégier par ordre de priorité le prélèvement au niveau des lésions muqueuses ; puis au niveau cutané, et enfin au niveau oropharyngé en cas d'absence de lésions cutané-muqueuses.
- 5) Séquences ciblées : les parties prenantes estiment que ne doivent pas être ciblées les régions aux extrémités du génome du virus qui sont les plus sujettes aux mutations. Les gènes de virulences en partie centrale du

⁶ <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox-diagnostic-testing#information-for-laboratories-handling-samples-potentially-containing-monkeypox-virus>

⁷ [MPX Reporting Protocol \(europa.eu\)](https://ecdc.europa.eu/en/monkeypox-reporting-protocol)

⁶ [Biosafety advisory: Monkeypox virus \(MPXV\) - Canada.ca](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/biosafety/biosafety-advisory-monkeypox-virus-mpxv-canada-ca)

⁷ [Lab Advisory: CDC Publishes Monkeypox Virus PCR Testing Procedure](https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0722-monkeypox-testing-procedure.html)

⁸ <https://www.paho.org/en/file/109251/download?token=kCLnmgNR>

⁹ <https://irba.sante.defense.gouv.fr/content/uploads/sites/9/2022/04/web003-fiche-conseil-prelevement-v1-6.pdf>

¹⁰ Société Française de Microbiologie (SFM) : [Recommandations-SFM- -MPXV_V1- -12062022-def.pdf \(sfm-microbiologie.org\)](https://www.sfm-microbiologie.org/recommandations-sfm-mpxv-v1-12062022-def.pdf)

¹¹ Coordination opérationnelle risque épidémique et biologique (COREB) : [Fiche Monkeypox procédure opérationnelle de prélèvement 20220713-fichemonkeypox-plyts-coreb.pdf \(infectiologie.com\)](https://www.coreb.com/fiche-monkeypox-procedure-operationnelle-de-prelevement-20220713-fichemonkeypox-plyts-coreb.pdf)

¹² Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) : [Mesures de prévention vis-à-vis de l'infection à Monkeypox virus \(hcsp.fr\)](https://www.hcsp.fr/les-mesures-de-prevention-vis-a-vis-de-linfection-a-monkeypox-virus)

génomique sont celles à privilégier car cette partie reste très conservée. Les parties prenantes estiment important que les biologistes médicaux soient informés de la cible de chacun des kits proposés.

- 6) Performances des TAAN : ces performances sont propres à chaque kit (ce qui va aussi dans le sens de l'intérêt de l'étude réalisée par le CNR). Il en est de même pour le nombre de cycles nécessaires pour identifier le virus. Une liste des TAAN MPXV étudiés par le CNR sera prochainement communiquée.
- 7) Variabilité du MPXV : le taux de mutation du virus n'est pas connu mais il semblerait à l'heure actuelle que le variant initial soit relativement bien conservé ; cette stabilité semble commune aux autres orthopoxvirus.