

AVIS

relatif à la conduite à tenir autour d'un cas suspect, probable ou confirmé d'infection à Monkeypox virus

24 mai 2022

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par courriel en date du 18 mai 2022, par la Direction générale de la santé (DGS) afin de disposer de recommandations sur les différentes thérapeutiques disponibles (antiviraux, immunoglobulines spécifiques, plasmas hyper-immuns) contre l'infection par le Monkeypox virus (MPXV) chez l'homme et la doctrine de recours à ces dernières (populations cibles, indications et contre-indications en cohérence avec la situation épidémique, priorisation, etc.), dans l'hypothèse de la survenue d'un cas humain d'infection par le MPXV sur le territoire national.

Il existe en effet un risque non négligeable d'importation de cas d'infection par le MPXV sur le territoire français dans un contexte d'épisodes récents de cas importés survenus aux États-Unis et au Royaume-Uni à partir de foyers endémiques africains. Le Royaume-Uni connaît une augmentation du nombre de cas d'infection par le MPXV ces dernières semaines, avec 4 nouveaux cas signalés le 18 mai 2022 et 11 cas confirmés le 20 mai 2022 pour un total de 20 cas confirmés (<https://www.gov.uk/government/news/monkeypox-cases-confirmed-in-england-latest-updates>), sans lien avec un voyage en Afrique ou avec les autres cas initialement identifiés dans ce pays. Des clusters ont aussi été identifiés en Espagne et au Portugal.

Dans ce contexte et afin d'accompagner une éventuelle détection de cas sur le territoire national, il est également demandé au HCSP de préciser les mesures de précaution ou prévention à mettre en place dans le cadre de la prise en charge d'un cas suspect, probable ou confirmé d'infection par le MPXV en établissement de santé (mesures barrières, désinfection environnementale, isolement du patient etc.). Sur ce point, le HCSP doit associer dans la réflexion la mission COREB nationale qui a été saisie pour élaborer en urgence une fiche réflexe sur le sujet à destination des professionnels de santé.

La DGS souhaite, en outre, disposer de l'expertise sur les mesures de précaution à mettre en œuvre pour prévenir la transmission du MPXV par les produits sanguins, les greffons et les autres produits et éléments du corps humain.

Dans son argumentation, le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

1. Les définitions proposées par Santé publique France

Les définitions suivantes datent du 20 mai 2022 et peuvent être évolutives, d'où la nécessité de vérifier leur actualisation sur le site de Santé publique France (SpF) <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/monkeypox/donnees/>.

1.1 Définition des cas

À ce stade, SpF a proposé de répartir les patients en cas suspects, cas probables et cas confirmés :

Un **cas suspect** d'infection par MPXV est une personne ayant présenté :

- une fièvre ressentie ou mesurée ($> 38^{\circ}\text{C}$), suivie d'une éruption cutanée vésiculeuse évocatrice d'infection à MPXV ;
- ou**
- une pneumonie ou une encéphalite sans cause identifiée avec une histoire d'éruption cutanée vésiculeuse évocatrice d'infection à MPXV en début de maladie.

Un **cas probable** d'infection par MPXV est une personne ayant présenté une fièvre ressentie ou mesurée ($> 38^{\circ}\text{C}$), suivie d'une éruption cutanée vésiculeuse évocatrice d'infection à MPXV, et qui rapporte un contact à risque avec un cas confirmé ou probable en France, ou un cas confirmé dans un autre pays, dans les 3 semaines précédant le début des symptômes.

Un **cas confirmé** d'infection par MPXV est une personne avec :

- un résultat positif de PCR spécifique du MPXV
- ou**
- un résultat positif en PCR générique du genre *Orthopoxvirus*,
 - o chez une personne présentant des risques récents d'exposition au MPXV dans les 3 semaines précédant le début des signes (retour de voyage en zone endémique ou de circulation du virus¹),
 - o ou lors d'un contact à risque d'une personne de retour d'un voyage en zone endémique ou de circulation du virus,
 - o ou chez une personne-contact à risque d'un cas probable ou confirmé.

1.2 Définitions des personnes contact

SpF distingue deux situations selon l'existence ou non de mesures de protection efficaces vis-à-vis du contact physique direct (port de gants étanches en latex, nitrile ou caoutchouc), **et** vis-à-vis du contact respiratoire (masques chirurgicaux ou appareil de protection respiratoire (APR) de type FFP2 validé et normé selon EN 149 ou utilisation d'un hygiaphone à distance) :

- Les personnes dites contacts à risque élevé :
 - toute personne ayant eu un **contact physique direct non protégé** avec la peau lésée ou les fluides biologiques d'un cas probable ou confirmé symptomatique, quelles que soient les circonstances, y compris les actes de soin médical ou paramédical, ou le partage d'ustensiles de toilettes, ou le contact avec des textiles (vêtements, linge de bain, literie) ou de la vaisselle utilisés par le cas probable ou confirmé symptomatique ;
 - toute personne ayant eu un **contact non protégé à moins de 2 mètres pendant 3 heures** avec un cas probable ou confirmé symptomatique (ex. ami proche ou intime, voisin de transport, voisin de bureau, personnes partageant le même lieu de vie sans lien intime, acte de soin ou d'hygiène, milieu scolaire et universitaire, club de sport, ...).
- Les personnes dites contacts à risque négligeable :
 - toute personne ayant eu un contact à risque tel que décrit ci-dessus **en présence de mesures de protection efficaces respiratoires portées par le cas ou par le contact, et de mesures de protection efficaces portées par la personne contact** et en dehors de tout contact cutané peau à peau avec les lésions cutanées du cas index ;
 - **toute autre situation.**

¹ Bassin du fleuve Congo, Nigeria, Portugal, Grande-Bretagne, Suède, États-Unis, Italie, Belgique. Cette liste est susceptible d'évoluer rapidement dans les heures et jours à venir.

2. Les données épidémiologiques en Europe et en Amérique du Nord

Depuis avril 2022, il a été rapporté, d'abord en Grande-Bretagne et au Portugal, puis dans d'autres pays du continent européen (Espagne, Italie, Suède, Belgique, France ...), du continent nord-américain (États-Unis, Canada) et en Israël, des tableaux cliniques compatibles avec une infection à MPXV selon les critères définis ci-dessus. Ces infections concernent en majorité des personnes de sexe masculin ayant déclaré avoir eu des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) ; un cas rapporté concerne un nourrisson. Dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de préciser s'il existe un lien épidémiologique entre ces cas survenus dans un périmètre géographique très large. La plupart des cas ne signale pas de voyage dans les zones d'endémie du continent africain, ni de contact avec des rongeurs ou des singes. Quelques-uns de ces cas ont fait l'objet d'une confirmation virologique mais la plupart sont en cours d'investigation.

Il s'agit de la première description hors d'Afrique de cas groupés possibles de MPXV pour lesquels une transmission interhumaine semble le mécanisme de propagation prédominant. Un foyer de 71 cas groupés de MPXV avait été décrit aux États-Unis en 2003 mais le mode de propagation était très différent puisque la majorité des cas avait été infectée directement par des chiens de prairie américains qui sont des rongeurs vendus comme animaux de compagnie, eux-mêmes contaminés par des rats de Gambie importés illégalement d'Afrique sur le territoire nord-américain [1,2].

La liste de pays impliqués dans l'épisode actuel est susceptible de s'enrichir au cours des jours et semaines à venir au gré des investigations épidémiologiques en cours. L'Organisation mondiale de la santé (OMS), le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et SpF actualisent cette liste au fur et à mesure des nouvelles déclarations de cas confirmés (pour l'OMS²).

3. Les données virologiques sur le Monkeypox virus et ses modes de transmission

3.1 Rappels virologiques

Le Monkeypox Virus (MPXV) ou virus de la variole du singe est un virus appartenant à la famille des *Poxviridae* et au genre *Orthopoxvirus*. Il s'agit d'un virus de grande taille (200 x 300 µm) à ADN double brin donc relativement stable sur le plan génétique, doté d'une enveloppe très résistante dans le milieu extérieur (à la différence des autres virus enveloppés). Ce virus est inactivé par l'hypochlorite de sodium, par les désinfectants ménagers (désinfectant respectant les normes de virucidie 14 476 en condition de propreté) ou par une chaleur élevée (stérilisation par autoclave, incinération). Il est classé dans le groupe 3 selon la liste des agents biologiques pathogènes [3].

Deux clades de MPXV génétiquement distincts sont décrits : le clade du bassin du Congo (Afrique centrale) et celui d'Afrique de l'Ouest. Le clade du bassin du Congo est plus prévalent que celui d'Afrique de l'Ouest et a été décrit dans le cas de transmission interhumaine, à la différence de celui d'Afrique de l'Ouest, pour lequel la transmission était d'origine animale (pour les cas documentés) jusqu'en 2022 [4].

Le MPXV est un virus endémique sur le continent africain (Afrique de l'Ouest et Afrique centrale). Plusieurs cas importés décrits en 2018 hors de ce continent ont été reliés épidémiologiquement et génétiquement à l'épidémie survenue au Nigeria à partir de septembre 2017 [5].

Sur le plan génétique, les données récentes disponibles pour quelques cas autochtones observés en 2022 au Royaume-Uni indiquent que le virus appartient au clade d'Afrique de l'Ouest [6].

² <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385>

3.2 Modes de transmission du MPXV

Jusqu'à présent, les modes de transmission du MPXV ont été essentiellement documentés lors d'épidémies survenues en Afrique à partir de contacts directs avec des liquides biologiques ou des lésions cutanées (vésicules) d'animaux infectés.

La transmission interhumaine peut résulter de contacts étroits avec des lésions cutanées (vésicules) ou muqueuses d'une personne malade (muqueuses buccales, génitales, conjonctives, voire cornée) ou de manière indirecte, après contact avec des objets ou matériels (litière, linge, vaisselle ...) récemment contaminés par des liquides biologiques. Les lésions muqueuses précèdent les lésions cutanées, ce qui pourrait expliquer que le MPXV soit transmis au début principalement par la salive et les gouttelettes respiratoires après un contact face à face prolongé, d'où le risque d'exposition de contacts étroits au cas [7]. Le risque de transmission par contact direct avec le sang semble limité compte tenu de la brièveté de la virémie : 1 à 2 jours précédant l'apparition des lésions muqueuses puis cutanées [8]. La transmission au cours de la grossesse, via le placenta ou au cours de l'accouchement lors de contacts avec les liquides biologiques, est possible sans que le risque ait été bien quantifié.

La majorité des cas rapportés à ce jour est survenue dans la communauté HSH, même si d'autres circonstances ont également été signalées. Bien que le contact physique étroit avec les muqueuses de personnes infectées soit un mode de transmission bien établi, la question se pose de savoir si le MPXV peut être transmis aussi par voie sexuelle, ce qui définirait comme un agent infectieux responsable d'infection sexuellement transmissible (IST). Des facteurs intrinsèques d'interaction hôte-virus ont-ils participé à l'évolution de la pathogénie de cette maladie et à modifier les modes et l'efficacité de la transmission interhumaine de MPXV ? L'évolution de cette maladie en dehors de régions endémiques pour le MPXV devrait apporter des données supplémentaires pour mieux documenter ce risque émergent.

Au total, l'augmentation significative du nombre de cas autochtones dans des régions non endémiques pour le MPXV, par transmission interhumaine, fait de ce virus un agent biologique pathogène émergent. La dynamique des cas est mal connue et des modes complémentaires éventuels de transmission sont à documenter.

4. Les formes cliniques

4.1 Forme typique

Il s'agit d'une éruption cutanée vésiculeuse évoluant en une seule poussée survenant quelques jours après une phase prodromique non spécifique. Les manifestations cliniques sont détaillées en annexe 6, l'évolution spontanée est majoritairement favorable en une vingtaine de jours.

4.2 Formes graves

Les critères retenus dans la littérature pour caractériser la gravité de la maladie sont [9] :

- l'intensité de l'hyperthermie supérieure à 38,3 °C et sa durée supérieure à 7 jours,
- l'importance de l'éruption cutanée selon les critères de l'OMS (plus de 100 lésions),
- la présence de douleurs buccales avec odynophagie et dysphagie,
- l'existence de volumineuses adénopathies cervicales avec un risque de compression des voies aériennes,
- la présence de troubles digestifs : nausées, vomissements,
- la présence d'anomalies biologiques à type d'hypertransaminasémie, d'hypoalbuminémie, d'hyperleucocytose et de thrombopénie.

Les principales complications décrites sont :

- les surinfections cutanées bactériennes,
- les infections respiratoires basses,
- le sepsis,
- les encéphalites,
- les complications oculaires à type de kératites,
- les atteintes gastro-intestinales avec pertes liquidiennes.

4.3 Formes atypiques

Au Nigéria, parmi 122 patients avec diagnostic confirmé ou probable, la fièvre précédait le rash dans seulement 57 % des cas et 69 % avaient des adénopathies [10]. Dans une autre série de 40 sujets, la fièvre était le premier symptôme dans 34,3 % des cas et le rash était le premier symptôme dans 65,7 % des cas [11].

Aux États-Unis, parmi 34 patients avec diagnostic confirmé, la fièvre et le rash constituaient le syndrome initial dans 76% des cas, avec des adénopathies dans 56 % des cas [9].

4.4 Formes asymptomatiques

La fréquence des formes asymptomatiques est inconnue mais elles seraient possibles chez les sujets vivant en zone de forêt tropicale ayant une exposition indirecte et de bas niveau à des animaux infectés [12].

4.5 Populations à risque de formes graves

Les populations les plus à risque de formes graves sont :

- les immunodéprimés dont les personnes vivant avec le VIH (PVIH),
- les femmes enceintes avec risque de mort fœtale in utero, d'avortement spontané et transmission materno-fœtale/périnatale possible responsable de formes graves du nouveau-né,
- les enfants et les adultes jeunes chez qui la mortalité des formes graves est plus élevée.

Concernant la population de PVIH, il y a peu de données évaluant l'impact de l'infection par le VIH sur le risque d'acquisition et d'évolution de l'infection à MPXV :

- parmi 118 cas d'infection à MPXV au Nigéria : 7 décès soit un taux de mortalité de 6 %, dont 4 décès chez des personnes VIH+, au moins 3 avec une infection avancée sans traitement anti-VIH hautement actif, le nombre total de personnes VIH+ n'est pas précisé [13] ;
- parmi 40 cas de MPXV au Nigéria : 9 cas VIH+, dont au moins 7 avec une charge virale VIH élevée et/ou un chiffre de CD4 bas. Chez les sujets VIH+, on observe des lésions cutanées plus étendues (≥ 2 cm), une fréquence plus élevée de lésions génitales ulcérées, de surinfections cutanées bactériennes et une durée plus longue de la maladie [11] .

La *British HIV Association* propose de considérer à plus haut risque et de prioriser pour un avis spécialisé les PVIH ayant un nombre de CD4 inférieur à 200/mm³, une charge VIH persistante supérieure à 200 copies/ml et une histoire récente de maladie liée au VIH (par exemple un Sida diagnostiqué dans les 6 derniers mois) [14].

Au total, en Afrique, le taux de létalité est évalué à 10,6 % avec le clade d'Afrique Centrale et à 3,6 % avec le clade d'Afrique de l'Ouest [15].

5. Les infections à MPXV en lien avec un don du sang et d'autres produits du corps humain

Il n'existe pas de cas rapporté de transmission par les produits du corps humain.

Le risque possible de transmission est théorique et conduit à une contre-indication temporaire de dons en cas d'infection.

Une réponse complète sur ce thème sera détaillée dans un avis du groupe transversal SECPROCH du HCSP à venir.

6. Les méthodes diagnostiques

L'examen clinique est essentiel et guide le clinicien pour le choix du diagnostic virologique qui reste la méthode de référence pour confirmer un cas suspect à MPXV. Les pathologies à prendre en compte dans le diagnostic différentiel, en fonction du stade de l'éruption, sont principalement les infections à herpès virus (varicelle), les tréponématoses (syphilis), la gale, la rickettsiose vésiculeuse (rickettsialpox), les infections à entérovirus avec éruption vésiculeuse de type pied-main-bouche et les tableaux de toxidermie.

6.1 Diagnostic direct

Le dépistage de l'infection par un orthopoxvirus repose sur la réalisation d'un test PCR (réaction en chaîne par polymérase), qui détecte la présence de l'ADN viral.

- Les prélèvements préférentiels à réaliser sont cutanés (prélèvement de la croûte d'une vésicule ou écouvillonnage de la lésion) et sont ensuite conservés dans un milieu de transport viral. Le prélèvement de la vésicule en elle-même est préférable au regard de la charge virale récupérée, mais allonge le temps de traitement de l'échantillon par rapport à un prélèvement cutané sur écouvillon. L'écouvillon avec milieu de transport est à privilégier dans le cadre de la présente alerte. La biopsie est possible dans des cas particuliers pour les lésions sèches de type macule ou papule.
- Le prélèvement oro-pharyngé est intéressant dans la phase prodromique ou au début de l'éruption et fait partie des prélèvements encouragés en supplément par l'OMS [16].
- La recherche du virus dans le sang est moins performante compte-tenu de la brièveté de la virémie (1 à 2 jours) avant les lésions muqueuses et cutanées.

Plusieurs espèces appartenant au genre orthopoxvirus peuvent infecter l'homme : le virus de la variole, le virus cowpox, le virus de la vaccine et le virus monkeypox (MPXV). Le dépistage virologique se fait en deux étapes :

- une première PCR de genre *Orthopoxvirus* permet de confirmer ou infirmer la présence d'un orthopoxvirus ;
- en cas de positivité de ce premier test, une deuxième PCR spécifique d'espèce permet de confirmer ou non la présence du génome de l'espèce MPXV et d'affirmer le diagnostic ;
- une confirmation de la présence de l'ADN du MPXV peut être réalisée à l'aide d'une troisième PCR spécifique de clade permettant de déterminer le clade d'origine du virus, Afrique de l'Ouest ou Afrique centrale (clade du bassin du Congo).

Deux autres méthodes de diagnostic direct peuvent être proposées par les laboratoires de référence (CNR) en complément du diagnostic moléculaire mais ne sont pas adaptées au diagnostic rapide :

- l'isolement du virus sur culture cellulaire est possible en laboratoire de biosécurité de niveau 3 (LSB3), à partir de l'échantillon clinique ; l'observation d'un effet cytopathique est caractéristique de l'infection virale. Plusieurs lignées cellulaires sont permissives pour la réplication des orthopoxvirus : les cellules Vero (ATCC CC-81), BSC-1 (ATCC CCL-26), BHK-

21 (ATCC CCL-10), MRC-5 (ATCC CCL-171) ou HEL (ATCC CCL-137) sont couramment utilisées.

- la microscopie électronique est réalisée à partir d'une biopsie cutanée ; cette méthode, qui requiert un personnel spécialisé, sert à détecter la présence de grands virions rectangulaires en forme de « mûre » caractéristique des orthopoxvirus mais ne permet pas d'identifier l'espèce.

6.2 Diagnostic indirect

La spécificité du diagnostic sérologique des orthopoxvirus est médiocre compte tenu de la communauté antigénique de cette famille de virus d'une part, et de la vaccination antivariolique d'une partie de la population mondiale jusque dans les années 1980 d'autre part. La détection des anticorps ne permet pas de distinguer une infection à virus cowpox d'une infection à MPXV, en raison de la reconnaissance croisée par les anticorps de tous les orthopoxvirus. La sérologie n'est donc pas une méthode adaptée pour le diagnostic de MKXV.

6.3 Bonnes pratiques de prélèvement

Le type et le nombre de prélèvements à effectuer chez un patient en cours d'investigation, en fonction du stade clinique, du type de lésions élémentaires et des diagnostics différentiels envisagés, doivent être discutés avec l'infectiologue et le biologiste. Il convient de s'assurer auprès de ce dernier de disposer des milieux de transport adaptés.

Le préleveur doit revêtir les équipements de protection individuelle (EPI) recommandés. Une fois le prélèvement effectué, la surface externe de tous les dispositifs de prélèvement doit être désinfectée, puis ceux-ci doivent être conditionnés en triple emballage selon une procédure en plusieurs étapes garantissant que l'extérieur du triple emballage n'a pas été en contact avec l'environnement contaminé. À l'issue de la séance de prélèvement, une attention particulière doit être portée au conditionnement des déchets en déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASRI) et au bionettoyage des surfaces.

Les échantillons, quels qu'ils soient, ne doivent pas être acheminés par le pneumatique mais doivent être remis au laboratoire par un coursier avec la feuille de renseignements cliniques.

Les prélèvements cutanés ou muqueux ou oro-pharyngés destinés à la recherche de diagnostics différentiels doivent également être clairement identifiés et conditionnés à l'identique, en triple emballage, afin que le laboratoire concerné puisse mettre en œuvre les mesures de biosécurité adaptées.

En revanche, compte tenu de la durée très courte de la virémie, les échantillons sanguins qui seraient rendus nécessaires pour la prise en charge clinique (hématologie, biochimie, sérologie...) peuvent être manipulés dans des conditions de sécurité biologique de niveau 2, avec un respect strict des précautions standard d'hygiène s'appliquant habituellement pour les virus hématogènes et en évitant les procédures générant des aérosols, notamment en respectant les règles d'hygiène et de sécurité biologique en cas d'utilisation de centrifugeuses [17]. Cependant, afin de renforcer la vigilance du personnel de ces laboratoires de routine et la traçabilité, il est nécessaire que ces échantillons, préalablement désinfectés, soient également clairement identifiés.

Les recommandations du CNR sur les modalités de prélèvements et la fiche patient sont disponibles sur <https://www.defense.gouv.fr/sante/centre-national-reference-orthopoxvirus>.

6.4 Envoi des échantillons

Les échantillons destinés à la recherche d'orthopoxvirus sont adressés en triple emballage soit au CNR soit dans un établissement de santé de référence (ESR) disposant d'un laboratoire LSB3 et

des techniques de détection moléculaire des orthopoxvirus. Les capacités diagnostiques de ces laboratoires sont en cours de validation.

Les échantillons prélevés chez des cas suspects peuvent être conditionnés et acheminés en UN 3373.

Les prélèvements effectués chez des cas probables ou confirmés doivent être transportés selon la réglementation des matières infectieuses de catégorie A, classe 6.2, avec un triple emballage agréé UN 2814 [18]. Les échantillons positifs à MPXV sont inclus dans l'annexe 1 de l'arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines (MOT) prévue à l'article L.5139-1 du code de la santé publique et sont donc soumis à un régime d'autorisation. Leur transport vers un autre centre doit donc faire l'objet d'une demande d'autorisation de cession auprès de l'ANSM.

6.5 Elimination des déchets de laboratoire pour les échantillons prélevés chez des cas confirmés

Le MPXV appartenant au groupe de risque 3, les échantillons positifs, leurs sous-produits et les déchets générés par la prise en charge des échantillons positifs au MPXV doivent être inactivés par autoclavage avant élimination en DASRI vers la filière incinération.

7. Les différents traitements disponibles contre l'infection à virus Monkeypox et leurs indications

7.1 Traitements disponibles

7.1.1 Traitements antiviraux

1) Tecovirimat

Le principal traitement antiviral pouvant être envisagé dans la prise en charge de l'infection par le MPXV est le tecovirimat.

a) Forme gélule orale (à partir de 13 kg)

Il s'agit d'un antiviral du laboratoire SIGA inhibant l'activité de la protéine VP37, codée par le gène F13L, très conservé chez les orthopoxvirus. Il est actif in vitro sur le virus de la variole (VARV), le virus de la vaccine (VACV), le virus cowpox (CPXV), le virus monkeypox (MPXV), le virus de l'ectromélie (poxvirus de la souris) (ECTV) et le virus camelpox (CMLV) [19–21].

Depuis janvier 2022, ce médicament dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne octroyée sous circonstances exceptionnelles [22] dans les indications suivantes : traitement des infections virales chez les adultes et les enfants pesant au moins 13 kg contre :

- variole,
- variole du singe (MPXV),
- vaccine (virus Cowpox).

Il est également indiqué dans le traitement des complications dues à la réplication du virus de la vaccine après la vaccination antivariolique (effets indésirables rares des vaccins de première et deuxième générations contre la variole).

Le tecovirimat est disponible sous forme de gélules de 200 mg. La posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant varie en fonction du poids : 200 mg/12 h pour les patients de 13 kg à moins de 25 kg ; 400 mg/12 h pour les patients de 25 kg à moins de 40 kg ; 600 mg/12 h pour les patients de 40 kg et plus.

La durée de traitement recommandée est de 14 jours, à débiter le plus tôt possible après le diagnostic.

À ce jour, il n'existe pas de données d'efficacité chez l'homme dans les orthopoxviroses, en dehors de quelques observations isolées :

- traitement d'un eczéma vaccinatum chez un enfant de 28 mois au terrain d'atopie, en association avec des immunoglobulines anti-vaccin et du cidofovir intraveineux (IV), avec une évolution favorable aux termes d'une hospitalisation de 48 jours [23] ;
- traitement d'une vaccine progressive chez un patient de 20 ans atteint de leucémie aiguë myéloïde, administré dès J2 par voie orale pour une durée de 73 jours, par voie topique pour une durée de 68 jours, en association aux immunoglobulines et au brincidofovir en IV, avec une évolution favorable [24] ;
- traitement prolongé par tecovirimat d'une vaccine de l'orbite survenue chez une femme de 28 ans contaminée à partir de son chat, en complément d'un traitement chirurgical local, d'une corticothérapie locale et générale et d'une antibiothérapie locale. Evolution favorable à 6 mois avec acuité visuelle restaurée malgré un léger ptosis et des parésies oculomotrices résiduelles [25] ;
- traitement d'une infection grave à MPXV chez un homme, survenue au décours d'un séjour au Nigéria, d'évolution favorable aux termes d'une hospitalisation de 32 jours au Texas [26].

Néanmoins, des données pré-cliniques sont disponibles dans des modèles animaux chez les macaques cynomolgus infectés par le MPXV et chez les lapins blancs de Nouvelle-Zélande (NZW) infectés par le virus rabbitpox (RPXV), traités à la phase fébrile, pré-éruptive de l'infection.

Par rapport au bras placebo, le traitement par le tecovirimat pendant 14 jours a permis une amélioration statistiquement significative de la survie chez le macaque cynomolgus. Il faut noter qu'une administration tardive du produit (après 6 jours) ne montrait pas d'amélioration statistiquement significative. La dose et le schéma posologique chez l'homme sont supérieurs à ceux jugés efficaces dans les modèles animaux (cf. tableau 4 RCP tecovirimat SIGA, EMA [22]).

Tableau 4 : Taux de survie dans les études du traitement par le técovirimat chez des macaques cynomolgus et des lapins NZW présentant des signes cliniques d'orthopoxvirose

	Instauration du traitement ^a	Taux de survie (nbre de survivants/n)		Valeur P ^b	Différence des taux de survie ^c (IC à 95 %) ^d
		Placebo	Técovirimat		
Macaque cynomolgus					
Étude 1	Jour 4	0 % (0/7)	80 % (4/5)	0,0038	80 % (20,8 % ; 99,5 %)
Étude 2	Jour 4	0 % (0/6)	100 % (6/6)	0,0002	100 % (47,1 % ; 100 %)
Étude 3	Jour 4	0 % (0/3)	83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 % ; 99,6 %)
	Jour 5		83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 % ; 99,6 %)
	Jour 6		50 % (3/6)	0,1231	50 % (-28,3 % ; 90,2 %)
Lapin NZW					
Étude 4	Jour 4	0 % (0/10)	90 % (9/10)	< 0,0001	90 % (50,3 % ; 99,8 %)
Étude 5	Jour 4	S/O ^e	88 % (7/8)	S/O	S/O

^a Jour d'instauration du traitement par le técovirimat après l'infection.

^b Valeur p *versus* placebo basée sur le test de Boschloo unilatéral (avec gamma = 0,000001 selon la modification de Berger-Boos).

^c Taux de survie chez les animaux traités par le técovirimat moins taux de survie chez les animaux ayant reçu le placebo.

^d Intervalle de confiance à 95 % exact basé sur le test du score de la différence des taux de survie.

^e Il n'était pas inclus de groupe contrôle par placebo dans cette étude.

ABRÉVIATION : S/O = Sans objet.

Des données sur modèles animaux sont également disponibles en prophylaxie post-exposition des infections à orthopoxvirus : challenge léthal par aérosol de RPXV sur un modèle de lapin avec une survie respectivement de 100%, 88% 100%, 67% et 33% en cas d'administration de tecovirimat à J0, J1, J2, J3 et J4 [27].

À noter que la résistance des orthopoxvirus au tecovirimat peut survenir facilement du fait de certaines substitutions d'acides aminés dans la protéine VP37, cet antiviral présentant une barrière à la résistance relativement faible. Cela implique la nécessité d'une observance rigoureuse du traitement.

Les études de phases 1 et 2 menées avec le tecovirimat sont en faveur d'un profil de tolérance favorable, les principaux effets indésirables observés étant des céphalées et des troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales) :

- Lors d'une étude de phase 1 menée chez 38 sujets à une posologie de tecovirimat comprise entre 500 et 2000 mg par jour en une prise, aucun effet secondaire grave n'était observé. L'effet secondaire le plus fréquent était une neutropénie modérée considérée comme non en lien avec le traitement [28].
- Lors d'une étude de phase 2 menée chez 107 volontaires sains (16 dans le bras placebo, 45 dans le bras tecovirimat 400 mg/j en une prise, 46 dans le bras tecovirimat 600 mg/j en une prise), les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les céphalées et les nausées, sans effet secondaire grave, et sans anomalie biologique ou électrocardiographique significative [29].
- Lors d'une étude de phase 1 menée chez des adultes de 18 à 79 ans (90 dans le bras placebo, 359 dans le bras tecovirimat) à la posologie de 600 mg 2 fois par jour, des effets indésirables mineurs étaient observés chez 19,8 % des sujets, et des effets indésirables entraînant un arrêt du traitement étaient observés chez 1,7 % des sujets, sans différence significative par rapport au groupe placebo. A noter dans le groupe tecovirimat un décès par embolie pulmonaire chez un sujet aux antécédents de maladie thromboembolique veineuse ne prenant pas de traitement anticoagulant, et considéré comme non en lien avec le traitement [30].

Le tecovirimat n'est pas recommandé pendant la grossesse en l'absence de données disponibles chez les femmes enceintes. Cependant, sur la base des données non cliniques disponibles de reprotoxicité, aucune toxicité embryo-fœtale n'a été rapportée chez l'animal.

Le tecovirimat est un inducteur enzymatique du CYP3A4 et du CYP2B6 et peut donc entraîner une diminution de l'effet des médicaments substrats de ces isoenzymes et à marge thérapeutique étroite. Il est également faible inhibiteur des cytochromes CYP2C8 et CYP2C19.

Des interactions médicamenteuses avec certaines molécules (bupropion, repaglinide, voriconazole, rilpivirine, maraviroc, midazolam, atorvastatine, tacrolimus, méthadone, sildénafil, darunavir, oméprazole, lansoprazole, rabéprazole) sont donc possibles.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique [31].

b) Forme intraveineuse

Le 19 mai 2022, la *Food and Drug administration* (FDA) a approuvé l'utilisation de la forme intraveineuse (IV) à partir de 3 kg.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le rapport clinique sont disponibles pour la forme orale sur le site de la FDA (en cours d'actualisation) [32].

2) Cidofovir

Le cidofovir est un antiviral à large spectre disponible sous forme de solution injectable 75 mg/ml. C'est un analogue nucléosidique qui inhibe la synthèse d'ADN viral. Le cidofovir a une activité antivirale prouvée *in vitro* et sur des modèles animaux sur de nombreux virus à ADN, dont les poxvirus [33].

Le cidofovir possédait une AMM européenne jusqu'en 2014 dans le traitement de la rétinite à CMV. Actuellement, le cidofovir (Emcure Pharmaceuticals) est disponible en France dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnelles (AAC, ex-ATUn) pour la prise en charge d'infections à adénovirus, BK virus, CMV, HSV ou HHV6 chez les patients immunodéprimés en situation

d'impasse thérapeutique, ainsi que dans le traitement de la papillomatose laryngée et/ou respiratoire basse réfractaire au traitement chirurgical [34].

Il n'existe pas à ce jour de données d'efficacité du cidofovir chez l'homme dans les infections à orthopoxvirus.

Dans des modèles de primates non humains d'infection à MPXV, cette molécule a montré son efficacité sur la survenue de la maladie clinique et sur la mortalité (challenge aérosol, intratrachéal, intraveineux), avec une administration précoce d'une dose unique ou d'un traitement de 5 jours par cidofovir intraveineux à la posologie de 5 mg/kg/j [33].

À noter que le cidofovir était mentionné en 2008 comme traitement curatif potentiel de la variole dans le cadre du plan Biotox [35]. Ces indications vont être actualisées.

Le cidofovir possède une forte toxicité rénale (risque de tubulopathie avec syndrome de Fanconi) et hématologique (neutropénie) ainsi qu'un potentiel effet carcinogène, tératogène et reprotoxique.

3) Brincidofovir (CMX001)

Le brincidofovir, qui est une prodrogue du cidofovir, a été développé initialement par le laboratoire Chimerix dans les infections à CMV ou à adénovirus. Le brincidofovir est disponible par voie orale avec une meilleure tolérance rénale que le cidofovir.

Actuellement, le brincidofovir dispose d'une AMM aux États-Unis (Tembexa®, du laboratoire Chimerix [36]. Il est indiqué dans le traitement de la variole (smallpox) chez l'adulte et l'enfant (y compris le nouveau-né). Tembexa® est disponible sous forme de comprimés et de solution buvable. Il n'existe aucune donnée d'efficacité chez l'homme. Son AMM aux États-Unis repose sur :

- des données d'efficacité in vitro supérieures à celle du cidofovir sur VARV, VACV, MPXV et CPXV [37] ;
- des études réalisées chez le lapin et la souris infectés respectivement par les virus RPXV et ECTV [38-43].

Il n'y a pas de données chez l'homme pour ces 2 dernières molécules dans le traitement des infections à MPXV.

7.1.2 Les immunoglobulines humaines anti-vaccin (VIG) – Laboratoire Emergent Biosolutions

Ces immunoglobulines sont extraites de plasma humain de donneurs sélectionnés en bonne santé qui présentaient des taux élevés d'anticorps dirigés contre le virus de la vaccin.

Les immunoglobulines anti-vaccin VIG disposent d'une AMM uniquement aux États-Unis en 2005 (cf. références vers les RCP canadien et des États-Unis) [44,45].

7.1.3 Plasmas hyper-immuns

Aucune donnée relative à l'utilisation de cette thérapeutique n'est disponible à ce jour.

Au total, s'agissant des thérapeutiques spécifiques pour lesquelles l'expérience en clinique humaine est très limitée, toute éventuelle prescription devra faire l'objet :

- d'une information claire, loyale et éclairée,
- d'une décision collégiale multidisciplinaire associant l'infectiologue référent de l'ESR, le praticien prenant en charge le patient, le réanimateur et le cas échéant, l'ANSM et le CNR.

Les contre-indications de ces médicaments sont disponibles dans les RCP fournis par l'ANSM.

7.2 Priorisation des populations devant être traitées

Le traitement des infections à MPXV n'est pas systématique et se discute en fonction de la symptomatologie, des complications et du terrain (cf. paragraphes 4.2 et 4.5.).

7.3 Priorisation des traitements

Dans l'hypothèse où un traitement est prescrit :

- **Le tecovirimat est à utiliser en première intention.**

Avantage : voie orale, bonne tolérance dans les rares cas humains où il a été utilisé.

Inconvénient : non recommandé pendant la grossesse et non indiqué chez l'enfant de poids inférieur à 13 kg.

- **Le brincidofovir est à utiliser en deuxième intention sous réserve de disponibilité.**

Avantage : voie orale, meilleure tolérance que le cidofovir.

- **Le cidofovir est à utiliser en troisième intention.**

Inconvénients : voie injectable, effets indésirables, nécessité d'une bonne hydratation avant perfusion, forte toxicité rénale (risque de tubulopathie avec syndrome de Fanconi) et hématologique (neutropénie) ainsi qu'un potentiel effet carcinogène, tératogène et reprotoxique.

Avantage : actuellement disponible en accès compassionnel.

- **Les immunoglobulines humaines anti-vaccin (VIG)**

Constituent une alternative pour des populations particulières lorsque le tecovirimat ne peut pas être utilisé : femmes enceintes, jeunes enfants avec poids de moins de 13 kg.

Pour les contre-indications, il convient de se référer au RCP des produits.

8. L'organisation de la prise en charge

L'organisation de la prise en charge proposée est celle correspondant au **stade initial de l'épidémie** avec un nombre limité de patients. **Elle sera à réévaluer** si le nombre de patients infectés n'est plus compatible avec son application.

8.1 Prise en charge des patients cas suspects

Le caractère suspect doit au préalable être confirmé par l'infectiologue référent de l'établissement de santé de référence (ESR). Les patients doivent être orientés vers l'ESR de leur lieu d'habitation pour prélèvement, ou à défaut vers le CHU de proximité s'il est correctement équipé (laboratoire LSB3 en mesure de réaliser la PCR orthopoxvirus). Le transfert du patient doit alors être organisé en passant par le centre 15.

Au sein des établissements recevant ces patients, il doit être mis en place un circuit d'admission direct, différent du circuit des autres patients. Les patients sont accueillis dans une chambre ou un box unique, avec mise en place des mesures complémentaires définies dans l'annexe 5 de ce document. Ce lieu doit permettre l'évaluation clinique du patient et le prélèvement en toute sécurité pour lui et les soignants.

Le patient reste hospitalisé au sein de l'établissement tant que la suspicion diagnostique n'est pas levée, en particulier en cas de terrain à risque ou d'impossibilité d'isolement à domicile. Le service d'hospitalisation est un service de maladies infectieuses ou de réanimation médicale selon la présentation clinique du patient. Selon les organisations locales, les enfants de plus de 30 kg peuvent être hospitalisés dans le service de maladies infectieuses avec intervention de l'équipe de pédiatrie si besoin. Les enfants plus jeunes doivent être hospitalisés en service de pédiatrie.

8.2 Prise en charge des patients cas confirmés

Les personnes pour lesquelles l'infection est confirmée doivent être hospitalisées en cas de forme grave ou compliquée ou si les conditions d'isolement à domicile ne peuvent être assurées. Les patients présentant des formes graves ou compliquées doivent être hospitalisé au sein de l'ESR de leur lieu d'habitation ou à défaut du CHU de rattachement s'il est en capacité d'organiser la prise en charge. Leur transfert doit être organisé conjointement entre le médecin qui les prend en charge, l'infectiologue de l'ESR et le SAMU territorialement compétent avec accès direct dans le service d'accueil par un circuit différent de celui des autres patients.

Les services de maladies infectieuses, pédiatrie (voire néonatalogie en cas de transmission materno-fœtale) et réanimation médicale des ESR sont les services d'accueil de ces patients en fonction de leur âge ou de leur condition clinique.

Des alternatives à l'hospitalisation doivent être envisagées pour les patients sans signe de gravité pour lesquels les conditions d'isolement et de prise en charge à domicile ne peuvent être assurées.

Ces dispositions prises en début d'épidémie d'un processus émergent sont susceptibles d'être réévaluées en fonction de l'évolution de l'épidémiologie et des connaissances.

8.3 Prise en charge des personnes contacts

Les cas contacts sont identifiés par l'ARS dont le patient index dépend. **Ils ne sont pas isolés** à domicile mais ils sont invités à surveiller leur température matin et soir et à vérifier l'apparition d'une éruption cutanée jusqu'à 3 semaines après le dernier contact avec le cas (surveillance passive). Aucune restriction d'activité n'est recommandée en l'absence de symptôme. Il est en revanche recommandé que l'ARS ait un contact téléphonique au moins hebdomadaire avec ces personnes pour surveillance active.

Si aux termes de ces 3 semaines, aucun symptôme n'est apparu, les personnes contacts sont considérées comme indemnes d'infection et la surveillance peut être levée.

Si durant ces 3 semaines, de la fièvre et/ou une éruption cutanée apparaît, quel que soit son aspect, les personnes doivent s'isoler au domicile immédiatement et appeler leur médecin traitant, le centre 15 ou l'infectiologue dont les coordonnées auront été communiquées au préalable. Le centre 15 peut alors s'aider de l'infectiologue référent de l'ESR pour confirmer le caractère suspect des symptômes et initier la procédure décrite dans la section 8.1 de ce document.

Les personnes adultes **contacts à risque élevé** de variole du singe tels que définis par SpF (section 1.2), incluant les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle ou les personnels de laboratoire qui auraient manipulé des échantillons cliniques potentiellement infectieux peuvent bénéficier d'une vaccination réactive dans les 14 jours, telle que définie dans l'Avis n° 2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre la variole du singe : Monkeypox virus.

9. La synthèse des considérants qui fondent les recommandations du HCSP :

- maladie émergente dans les pays européens,
- manque d'expérience clinique, en dehors des endémies africaines,
- connaissances parcellaires sur la transmission du MPXV, et provenant pour la plupart d'études réalisées en Afrique,
- dynamique de l'épidémie non connue,
- nombreuses inconnues sur l'origine et les modalités de la contamination,
- absence de contagiosité pendant la période d'incubation,
- importance de la transmission interhumaine à partir des cas symptomatiques,
- portage viral prolongé, avec contagiosité jusqu'à guérison totale (au moins 3 semaines),
- diagnostic clinique aisé en cas de tableau clinique caractéristique,

- possibles difficultés du diagnostic clinique en cas d'éruptions cutanées vésiculeuses atypiques, compte tenu du manque d'expérience des cliniciens du territoire concernant cette pathologie,
- réalisation indispensable d'un test PCR pour confirmer le diagnostic clinique,
- faible létalité attendue au sein de la population française, compte tenu du système de santé, et de la moindre virulence du clade actuellement en cause,
- gravité potentielle chez les immunodéprimés, chez les femmes enceintes et chez les personnes de moins de 18 ans,
- disponibilité des antiviraux et des immunoglobulines anti-vaccin à préciser,
- efficacité des traitements antiviraux reposant principalement sur des données virologiques et pharmacocinétiques en provenance de modèles animaux,
- résistance du virus dans le milieu extérieur justifiant des mesures d'hygiène strictes,
- absence en l'état des connaissances de cas rapporté de transmission du MPXV par le sang et les autres produits du corps humain.

10. Au vu de ces éléments, le HCSP recommande :

10.1 Traitement de support

De mettre en place, dans tous les cas, un traitement de support adapté (traitement d'une fièvre mal tolérée, d'une encéphalite, d'un sepsis, d'une surinfection respiratoire ou cutanée bactérienne...).

10.2 Concernant les différentes thérapeutiques disponibles (antiviraux, immunoglobulines spécifiques,) contre le MPXV et la doctrine de recours à ces dernières (populations cibles, indications et contre-indications en cohérence avec la situation épidémique, priorisation, etc.), et selon expertise au cas par cas par décision collégiale.

10.2.1 Indications thérapeutiques

- De ne pas traiter systématiquement tous les cas confirmés avec un antiviral ou des immunoglobulines.
- De discuter de façon collégiale (infectiologue référent, praticien prenant en charge le patient et le cas échéant l'ANSM et le CNR) l'opportunité d'un traitement spécifique pour les populations cibles citées plus haut (cf. paragraphes 4.2 et 4.5).

10.2.2 Hiérarchisation des thérapeutiques spécifiques si leur indication est jugée nécessaire

- D'utiliser le tecovirimat en première intention, du fait de sa disponibilité par voie orale et sa tolérance.
- D'utiliser le brincidofovir en deuxième intention, sous réserve de disponibilité (avantages : voie orale, meilleure tolérance que le cidofovir).
- D'utiliser le cidofovir en troisième intention, en raison des inconvénients : voie injectable, forte toxicité rénale et hématologique ainsi qu'un potentiel effet carcinogène, tératogène et reprotoxique. Ce produit est actuellement disponible en accès compassionnel.
- De réserver les immunoglobulines humaines anti-vaccin (VIG) pour des populations particulières, lorsque les antiviraux ne peuvent pas être utilisés : femmes enceintes, jeunes enfants avec poids de moins de 13 kg.

10.3 Concernant les mesures de précaution/prévention à mettre en place dans le cadre de la prise en charge d'un éventuel cas suspect ou confirmé en établissement de santé (voir également recommandations internationales, annexe 4)

10.3.1 Patients

- De l'hospitaliser si nécessaire.
- De placer le patient en isolement dans une chambre ou pièce dédiée, si disponible à pression négative.
- De faire porter au patient un masque à usage médical (chirurgical) en présence d'une autre personne ou professionnel de santé dans la chambre ou en cas de déplacement hors de la chambre.
- De lui faire réaliser une hygiène régulière des mains et systématique en cas de sortie de la chambre.
- De ne pas laisser les lésions cutanées du patient à l'air libre et de les recouvrir par un pansement.

10.3.2 Professionnels de santé

- De respecter les précautions standard et les précautions complémentaires applicables devant toute émergence infectieuse à la phase initiale : précautions de type « AIR » associées à des précautions de type « CONTACT ».
 - porter un appareil de protection respiratoire (APR) de type FFP2 devant respecter la norme EN 149. Son efficacité (étanchéité au visage) doit être évaluée par un fit check (le fit test sera effectué au préalable selon les préconisations de l'INRS),
 - associer au port de l'APR une protection oculaire par lunettes,
 - porter des gants à usage unique non stériles en cas de contact avec les lésions cutanées ou muqueuses,
 - porter une surblouse à usage unique de protection de la tenue du professionnel de santé, et un tablier en cas de contact rapproché et de soins « mouillants » de type toilette (ou de préférence une surblouse étanche et couvrante),
- De réaliser une hygiène des mains par friction hydro-alcoolique à chaque opportunité lors de soins et avant d'entrer et de sortir de la chambre du patient. De désinfecter l'environnement du patient (sols, surface) par un protocole à jour et validé utilisant des détergents/désinfectants normés et validés par l'établissement de prise en charge du patient.
- D'appliquer en sus les règles d'hygiène suivantes :
 - Confinement et élimination corrects des déchets contaminés (par exemple, pansements) conformément aux directives spécifiques à l'établissement pour les DASRI. Cela doit également s'appliquer aux croûtes des lésions cutanées.
 - Précautions lors de la manipulation du linge souillé (literie, serviettes, vêtements personnels) pour éviter tout contact. Le linge souillé ne doit jamais être secoué ou manipulé d'une manière susceptible de disperser des particules infectieuses. Les articles de vêtements ou de linge potentiellement infectés doivent être placés dans un sac hydrosoluble, scellé ou attaché et placé à l'intérieur d'un sac imperméable pour le transport vers la blanchisserie selon la filière organisée et validée par l'établissement.

- Prudence lors de manipulation et de l'élimination des matériels de soins aux patients afin d'éviter la contamination de la peau et des vêtements.
- Vérification que tout matériel utilisé a été nettoyé et désinfecté de manière appropriée.
- De respecter les procédures validées et en place dans l'établissement pour la détergence et la désinfection des surfaces dans l'environnement de soins aux patients.
- Tout désinfectant hospitalier enregistré auprès de l'ANSM actuellement utilisé par les établissements de santé peut être utilisé ; suivre les recommandations du fabricant (concentration, temps de contact...).
- D'identifier précocement les personnes contact à risque en lien avec :
 - l'ARS et les Centres d'appui pour la prévention infections associées aux soins (Cpias) pour les contacts communautaires,
 - les équipes opérationnelles d'hygiène (EOH) et de santé au travail (SST) pour les contacts en milieu de soins.
- De lever les mesures si le cas suspect ou possible n'est pas confirmé.

Remarque : les personnels de santé présentant des antécédents de vaccination sont partiellement protégés des formes graves.

10.4. Concernant les mesures de précaution/prévention à mettre en place à domicile

À domicile, le sol et les surfaces peuvent être nettoyés et désinfectés avec des produits détergents/désinfectants du commerce. Le linge peut être lavé en machine avec un cycle de 30 minutes à 60 degrés. Les déchets des soins, en cas de soins à domicile, peuvent être éliminés dans un sac pour déchets ménagers scellé et double emballé dans un autre sac de déchets ménagers, et peuvent être stockés 24 heures avant élimination dans les poubelles publiques. Ces mesures feront l'objet de réévaluation en fonction de l'avancée des connaissances sur ce virus.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 24 mai 2022 par le Président du Haut Conseil de la santé publique.

Références

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: multistate outbreak of monkeypox—Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52:561-4.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: multistate outbreak of monkeypox—Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52:642-6.
3. Légifrance- Journal officiel. Arrêté du 16 novembre 2021 fixant la liste des agents biologiques pathogènes. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044454319>
4. Sklenovská N, Van Ranst M. Emergence of monkeypox as the most important orthopoxvirus infection in humans. *Front Public Health.* 2018;6:241.
5. Mauldin M, McCollum A, Nakazawa Y, et al. Exportation of monkeypox virus from the African continent. *J Infect Dis.* 2022; 225:1367-76.
6. World Health Organisation. Monkeypox - United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON383>
7. World Health Organisation. Orthopoxvirose simienne. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
8. Moore M, Zahra F. Monkeypox. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574519/>
9. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1742-51.
10. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:872-9.
11. Ogoina D, Iroezindu M, James HI, et al. Clinical course and outcome of human monkeypox in Nigeria. *Clin Infect Dis.* 2020;71:e210-4.
12. ECDC. Factsheet for health professionals on monkeypox [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals>
13. Yinka-Ogunleye A, O Aruna, Dalhat M, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report - PubMed. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285143/>
14. British HIV association (BHIVA). rapid statement on monkeypox virus. Disponible sur: <https://www.bhiva.org/BHIVA-rapid-statement-on-monkeypox-virus>
15. Bunge EM, Hoet B, Chen L, et al. The changing epidemiology of human monkeypox. A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16:e0010141.
16. OMS. Laboratory testing for the monkeypox virus: Interim guidance. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MPX-laboratory-2022.1>
17. CDC. Interim Biosafety Guidelines for Laboratory Personnel. 2003;3.
18. ECDC. Risk assessment: Monkeypox multi-country outbreak. European Centre for Disease Prevention and Control. 2022. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-monkeypox-multi-country-outbreak>

19. Yang G, Pevear DC, Davies MH, et al. An orally bioavailable antipoxvirus compound (ST-246) inhibits extracellular virus formation and protects mice from lethal orthopoxvirus challenge. *J Virol.* 2005;79:13139-49.
20. Duraffour S, Snoeck R, de Vos R, et al. Activity of the anti-orthopoxvirus compound ST-246 against vaccinia, cowpox and camelpox viruses in cell monolayers and organotypic raft cultures. *Antivir Ther.* 2007;12:1205-16.
21. Smith SK, Olson VA, Karem KL, Jordan R, Hruby DE, Damon IK. In vitro efficacy of ST246 against smallpox and monkeypox. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1007-12.
22. EMA. Tecovirimat , résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecovirimat-siga-epar-product-information_fr.pdf
23. Vora S, Damon I, Fulginiti V, et al. Severe eczema vaccinatum in a household contact of a smallpox vaccinee. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1555-61.
24. Lederman ER, Davidson W, Groff HL, et al. Progressive vaccinia: case description and laboratory-guided therapy with vaccinia immune globulin, ST-246, and CMX001. *J Infect Dis.* 2012;206:1372-85.
25. Kiernan M, Koutroumanos N. Orbital Cowpox. *N Engl J Med.* 2021; 384:2241.
26. Rao AK, Schulte J, Chen TH, et al. Monkeypox in a traveler returning from Nigeria - Dallas, Texas, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:509-16.
27. Nalca A, Hatkin JM, Garza NL, et al. Evaluation of orally delivered ST-246 as postexposure prophylactic and antiviral therapeutic in an aerosolized rabbitpox rabbit model. *Antiviral Res.* 2008;79:121-7.
28. Jordan R, Tien D, Bolken TC, et al. Single-dose safety and pharmacokinetics of ST-246, a novel orthopoxvirus egress inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1721-7.
29. Chinsangaram J, Honeychurch KM, Tyavanagimatt SR, et al. Safety and pharmacokinetics of the anti-orthopoxvirus compound ST-246 following a single daily oral dose for 14 days in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4900-5.
30. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, et al. Oral Tecovirimat for the treatment of smallpox. *N Engl J Med.* 2018;379:44-53.
31. EMA. Assessment report, Tecovirimat SIGA. 2022. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154165/anx_154165_fr.pdf
32. Center for drug evaluation and research. TPOXX® (tecovirimat). Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/208627Orig1s000MedR.pdf
33. Andrei G, Snoeck R. Cidofovir activity against poxvirus infections. *Viruses.* 2010;2:2803-30.
34. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ATUN - CIDOFOVIR - ANSM. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/cidofovir>
35. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM. Archives Variole. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bb3da7fdb5614350cc875ec6b7403f48.pdf
36. Food and Drug administration (FDA). TEMBEXA (brincidofovir). Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214460s000,214461s000lbl.pdf

37. Hostetler KY. Synthesis and early development of hexadecyloxypropylcidofovir: an oral antipoxvirus nucleoside phosphonate. *Viruses*. 2010;2:2213-25.
38. Parker S, Touchette E, Oberle C, et al. Efficacy of therapeutic intervention with an oral ether-lipid analogue of cidofovir (CMX001) in a lethal mousepox model. *Antiviral Res*. 2008;77:39-49.
39. Parker S, Siddiqui AM, Painter G, Schriewer J, Buller RM. Ectromelia virus infections of mice as a model to support the licensure of anti-orthopoxvirus therapeutics. *Viruses*. 2010;2:1918-32.
40. Nalca A, Nichols DK. Rabbitpox: a model of airborne transmission of smallpox. *J Gen Virol*. 2011;92:31-5.
41. Rice AD, Adams MM, Wallace G, et al. Efficacy of CMX001 as a post exposure antiviral in New Zealand White rabbits infected with rabbitpox virus, a model for orthopoxvirus infections of humans. *Viruses*. 2011;3:47-62.
42. Rice AD, Adams MM, Lampert B, et al. Efficacy of CMX001 as a prophylactic and presymptomatic antiviral agent in New Zealand white rabbits infected with rabbitpox virus, a model for orthopoxvirus infections of humans. *Viruses*. 2011;3:63-82.
43. Grossi IM, Foster SA, Gainey MR, et al. Efficacy of delayed brincidofovir treatment against a lethal rabbitpox virus challenge in New Zealand White rabbits. *Antiviral Res*. 2017;143:278-86.
44. SymBio. SymBio Pharmaceuticals : Pipeline : Brincidofovir (BCV) SyB V-1901. Disponible sur: https://www.symbiopharma.com/pipeline_e/04.html
45. Emergent BioSolutions. Monographie, Immunoglobuline (humaine) intraveineuse contre le virus de la vaccine (VIGIV). Disponible sur: <https://www.emergentbiosolutions.com/wp-content/uploads/2022/01/VIGIV-Canada-Monograph-French.pdf>
46. Emergent BioSolutions. VIGIV (vaccinia immune globulin, human), highlights of prescribing information. Disponible sur: <https://www.emergentbiosolutions.com/wp-content/uploads/2022/01/VIGIV-US-Prescribing-Information.pdf>
47. Infection Control: Hospital | Monkeypox | Poxvirus | CDC. 2019. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/infection-control-hospital.html>
48. Centers for disease control and prevention. Infection Control: Home | Monkeypox | Poxvirus | CDC. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/infection-control-home.html>
49. Public Health England. Monkeypox_Guidance__cleaning_decontamination.pdf. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/746086/Monkeypox_Guidance__cleaning_decontamination.pdf
50. Haut Conseil de la Santé Publique. Indications des interventions non pharmaceutiques contre les maladies transmissibles. Rapport du HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=717>
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical Recognition | Monkeypox | Poxvirus | CDC. 2018. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/clinical-recognition.html>

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

De : SALOMON, Jérôme (DGS)

Envoyé : mercredi 18 mai 2022 17:03

À : HCSP-SECR-GENERAL <HCSP-SECR-GENERAL@sante.gouv.fr>; CHAUVIN, Franck

Objet : Saisine orthopoxvirus - priorisation Monkeypox

Importance : Haute

Monsieur le Président, cher Franck,

Un risque non négligeable d'importation de cas d'infection à Monkeypox sur notre territoire existe, comme l'illustrent les épisodes récents d'importation survenus aux Etats-Unis et au Royaume-Uni depuis des foyers endémiques africains. Le Royaume-Uni, d'ailleurs, connaît une augmentation du nombre de cas de Monkeypox ces dernières semaines, avec 4 nouveaux cas signalés ce jour, sans lien avec un voyage en Afrique ou avec les autres cas ou cas groupés d'ores et déjà identifiés. Des clusters ont été identifiés ce jour en Espagne et au Portugal.

Dans ce contexte et afin d'anticiper une éventuelle détection d'un cas sur le territoire national, je souhaite disposer de vos recommandations dans les meilleurs délais concernant les différents thérapeutiques disponibles (antiviraux, immunoglobulines spécifiques, plasmas hyper-immuns) contre le virus Monkeypox et la doctrine de recours à ces derniers (populations cibles, indications et contre-indications en cohérence avec la situation épidémique, priorisation etc.).

Je souhaiterais également, s'agissant spécifiquement du Monkeypox, que vous précisiez les mesures de précaution/prévention à mettre en place dans le cadre de la prise en charge d'un éventuel cas suspect ou confirmé en établissement de santé (mesures barrière, désinfection environnementale, isolement du patient etc.). Sur ce point, vous pourrez associer la mission COREB nationale qui a été saisie pour élaborer en urgence une fiche réflexe sur le Monkeypox à destination des professionnels de santé.

Enfin, je souhaiterais disposer de votre expertise sur les mesures de précaution à mettre en œuvre pour prévenir la transmission du virus dans les produits sanguins, les greffons et les autres produits et éléments du corps humain.

Au regard de la situation et dans le cadre de la priorisation de la saisine initiale (en PJ) votre avis pourra concerner dans un premier temps le risque spécifique Monkeypox et être ensuite complété s'agissant des autres orthopoxvirus.

Compte-tenu de la situation européenne très évolutive décrite en détails ce matin en RSS, un premier retour de votre part pour la fin de semaine est sollicité.

Je vous remercie encore pour votre mobilisation.

Bien à vous,

Jérôme

Professeur Jérôme SALOMON, MD, MPH, PhD

Directeur général de la Santé / General Director for Health

www.solidarites-sante.gouv.fr

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Laurence BARIL, ANSM
Eric BILLAUD, HCSP, Cs MIME
Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME
Jean-Marc CHAPPLAIN, mission COREB nationale
Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME, pilote du GT
Thierry DEBORD, infectiologue
Christian DEVAUX, HCSP, Cs MIME
Alban DHANANI, ANSM
Olivier FERRARIS, CNR Orthopoxvirus
Cécile FICKO, service de santé des armées
Florence FOUQUE, HCSP, Cs MIME
Pierre GALLIAN, EFS
Jean-François GEHANNO, HCSP, Cs MIME
Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME
Fabien LAGARDE, ANSM
Didier LEPELLETIER, HCSP, Cs 3SP
Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME
Audrey MERENS, service de santé des armées
Philippe MINODIER, HCSP, Cs MIME
Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME
Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME
Clément PIEL, HAS
Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME, pilote du GT
Christophe RAPP, HCSP, Cs MIME
Matthieu REVEST, HCSP, Cs MIME
France ROBLOT, HCSP, Cs MIME

Personne auditionnée

Alexandra MAILLES, Santé publique France

SG HCSP

Sylvie FLOREANI
Ann PARIENTE
Aminata SARR

Annexe 3 : Fiche COREB



INFORMATION pour les soignants de 1^{ère} ligne
version 19 mai 2022 – 19h

Infection au Monkeypox virus : repérer et prendre en charge un patient en France

La variole simienne (du singe) « monkeypox » est une zoonose (orthopoxviruse / poxviridae), apparentée au virus de la variole. Les souches virales d'Afrique centrale sont plus transmissibles et virulentes que celles d'Afrique de l'Ouest. Sa transmission se fait principalement par contact direct avec des animaux infectés dans les pays endémiques.

La transmission interhumaine est possible par contact direct ou par gouttelette, par voie sexuelle ou materno-fœtale. En avril-mai 2022, des cas européens et nord-américains, sans notion de voyage ni de contact avec des voyageurs en provenance de pays à risque, ont été identifiés, rendant essentiel le repérage précoce.

Dépister = protéger

Patient suspect = Tableau clinique ET Expositions compatibles

► **Dépister : Incubation habituelle de 7 à 14 jours, [min 5 j- max 21 jours]**

Tableau clinique : 2 phases de l'infection :

- Phase initiale, prodromique non spécifique : fièvre >38°C, poly adénopathie, myalgies, asthénie,
- Phase d'éruption cutanée secondaire (1 à 3 jours après apparition fièvre) éruption en une seule poussée : macules, puis papules, vésicules, pustules puis croûtes, sur le visage puis sur l'ensemble du corps incluant paumes et plantes.

Exposition habituelle : Retour de forêts ombrophiles d'Afrique centrale (bassin du Congo, RDC) et occidentale (Nigeria), contact avec animaux (rongeurs, singes) morts/vivants via les fluides, consommation de viande de brousse, contact étroit avec patient infecté (avec les lésions cutanées du patient ou ses affaires personnelles - intrafamilial, rapport sexuel). Cas européens autochtones depuis avril 2022.

► **Sans négliger le diagnostic différentiel :** varicelle (lésions d'âge différents épargnant paumes et plantes), rougeole, infections bactériennes cutanées, gale, syphilis et allergies, variole (pas d'adénopathie).

Recours à l'expertise : infectiologue référent, via Centre 15 si besoin

Protéger (ville / établissement de santé / transport sanitaire)

Dès la suspicion – transmission interhumaine respiratoire et contact

Patient contagieux du début des symptômes jusqu'à guérison complète des lésions cutanées.

► **Patient :** port de masque chirurgical + hygiène des mains + couvrir les lésions cutanées

► **Soignant :** protégé des formes graves si antécédent de vaccination/infection variole

Précautions AIR + CONTACT : masque FFP2 ajusté avec **Fit check**, lunettes, gants si contact avec les lésions. Protection de la tenue du soignant avec surblouse, et en cas de contact rapproché de type toilette : tablier ou de préférence surblouse étanche, couvrante

► **Traitement des surfaces :** hypochlorite de sodium à 0,5 %

► **Gestion des déchets de soins et effluents :** filière DASRI

► **Identification précoce des personnes contact** à risque avec l'ARS pour les contacts communautaires, et avec équipes d'hygiène et de santé au travail pour les contacts en milieu de soins.

Prendre en charge

► **Recherche de signes de gravité :** complication 1 à 10% des cas, éruption majeure (plus de 100 vésicules), surinfection, pneumopathie, atteinte cornéenne, signes encéphaliques => hospitalisation en ESR (à ce jour)

► **Populations plus à risque de formes graves :** immunodéprimés, grossesse car transmission materno-fœtale / périnatale possible avec formes graves du nouveau-né, attention particulière pour les enfants (forme plus sévère)

► **Population possiblement partiellement protégée :** vaccinés variole (nés < 1977)

► **Diagnostic par test PCR => Prélèvement de préférence cutané (biopsie, ou écouvillon en frottant plusieurs vésicules), ou bien naso-pharyngé si poussée éruptive dans la bouche ou la gorge. Possible en laboratoire de ville.**

Acheminement triple emballage vers laboratoire **niveau L3** pour diagnostic en ESR, CIBU ou CNR

► **Traitement du patient :** symptomatique, traitement spécifique selon expertise : TPOXX (teicovirimat)

► **Alerte et orientation :** ARS, en établissement de santé de référence pour les premiers cas (chambre seule avec respects des précautions AIR et CONTACT) : direction, biologiste et hygiéniste. **Maladie à déclaration obligatoire** (MDO) – discuter vaccination des personnes contacts à risque (ARS / SpF)

Infectiologue référent à joindre, nom :	Tél :
CNR Laboratoire Expert des orthopoxvirus, tél : 06 03 87 58 59	ARS, tél :

Annexe 4 : Mesures de prévention de la transmission du Monkeypox virus en milieu hospitalier et au domicile

1. Mesures à l'hôpital (CDC [46])

Les connaissances relatives à la transmission du MPXV sont parcellaires, et proviennent pour la plupart d'études réalisées en Afrique, où les conditions de pratique des soins et de disponibilité des équipements de protection individuels peuvent être sensiblement différentes de celles observées en France. La transmission interhumaine est de type gouttelettes respiratoires, sans que l'on puisse préciser la taille des gouttelettes véhiculant le virus et leur comportement dans l'environnement aérien du patient, et de type par contact direct, avec un malade (lésions cutanées) voire des objets contaminés.

a) Mesures préconisées :

Mise en place de précautions standard, précautions contact, et précautions air.

Ces mesures doivent être appliquées dans tous les établissements de santé devant tout patient présentant une éruption vésiculeuse/pustuleuse fébrile.

La mise en place des précautions contre la transmission aérienne doit être appliquée dans la mesure du possible.

b) Isolement

Les patients suspects d'infection par le MPXV doivent être isolés dans une chambre à pression d'air négative, à défaut une chambre isolée si possible munie d'un SAS.

En cas d'impossibilité, le patient doit porter un masque à usage médical (chirurgical), et les lésions cutanées doivent être couvertes avec un drap ou une blouse.

c) Équipement de protection individuelle (EPI)

Un EPI doit être porté avant d'entrer dans la chambre du patient et utilisé pour tout contact avec le patient. Tous les EPI doivent être jetés avant de quitter la chambre d'isolement.

Les mesures de protection individuelle optimales comprennent :

- L'utilisation d'un tablier de protection à usage unique pour tous les soins et de gants à usage unique pour le contact avec le patient, en dehors de la situation contact peau saine / peau saine.
- L'utilisation d'appareil de protection respiratoire FFP2 certifié, en particulier pour un contact prolongé en milieu hospitalier. Cet appareil de protection respiratoire doit être adapté à la morphologie du visage du soignant, qui doit faire un fit check systématique. Il convient d'éviter les FFP2 avec un élastique derrière les oreilles, dont les capacités de protection sont moindres.
- L'utilisation de lunettes de protection oculaires (ou à défaut d'écrans faciaux), en particulier en cas de risque d'éclaboussures ou d'aérosolisation des fluides corporels du patient.

d) Précautions supplémentaires

D'autres précautions standard sont recommandées pour limiter la transmission du MPXV :

- Une hygiène des mains avant et après tout contact avec un patient infecté et/ou son environnement pendant les soins, et avant et après le port de gants.
- Le confinement et l'élimination corrects des déchets contaminés (par exemple, pansements) conformément aux directives spécifiques à l'établissement pour les DASRI. Cela doit également s'appliquer aux croûtes des lésions cutanées.
- Les précautions lors de la manipulation du linge souillé (literie, serviettes, vêtements personnels) pour éviter tout contact. Le linge souillé ne doit jamais être secoué ou manipulé d'une manière susceptible de disperser des particules infectieuses.
- La prudence lors de manipulation des matériels de soins aux patients afin d'éviter la contamination de la peau et des vêtements.
- La vérification que tout matériel utilisé a été nettoyé et décontaminé de manière appropriée.
- Le respect strict des procédures en place pour le nettoyage et la décontamination/désinfection des surfaces dans l'environnement de soins aux patients.
- Tout désinfectant hospitalier enregistré auprès de l'ANSM actuellement utilisé par les établissements de santé peut être utilisé ; suivre les recommandations du fabricant (concentration, temps de contact ...).

2. Mesures au domicile (CDC) [47, 48]

Il est souhaitable dans une première phase de dissémination du virus sur le territoire, tant que le potentiel épidémique n'est pas connu, d'hospitaliser les cas confirmés, ou au moins de les isoler dans une structure spécifique.

Si les tensions sur le système de soins ne le permettent pas, les patients qui ne nécessitent pas d'hospitalisation peuvent être isolés à domicile sous réserve du respect des mesures de protection.

La possibilité de mettre en œuvre ces mesures d'isolement et de contrôle des infections à domicile doit tenir compte des facteurs suivants :

- Si le patient est un enfant ou un adulte
- La présence de personnes ou d'animaux domestiques infectés ou non infectés au domicile
- La nature et l'étendue des lésions au cas par cas

Les principes suivants doivent être pris en compte et adaptés dans la mesure du possible dans le cadre familial.

a) Isolement du patient

- Les patients présentant des lésions étendues non facilement recouvrables (à l'exception des lésions faciales), des lésions suintantes, ou des symptômes respiratoires (toux, mal de gorge, rhinorrhée) doivent être isolés dans une pièce ou une zone séparée des autres membres de la famille lorsque cela est possible.
- Les patients atteints de monkeypox ne doivent pas quitter le domicile, sauf si cela est nécessaire pour des soins médicaux de suivi. Ils doivent également éviter tout contact avec des mammifères sauvages ou domestiques.
- Les visites, sauf nécessité, sont interdites.

- Les membres de l'entourage familial qui ne sont pas malades doivent limiter les contacts avec le patient atteint de monkeypox.
- Les animaux domestiques doivent être exclus de l'environnement de la personne malade.

b) Utilisation des équipements de protection individuelle

- Les patients infectés par le MPXV doivent porter un masque chirurgical, en particulier en cas de symptômes respiratoires (toux, dyspnée, mal de gorge...). En cas d'impossibilité, les autres membres de l'entourage familial doivent porter un masque à usage médical de type II (chirurgical) en présence du patient.
- Des gants jetables doivent être portés pour un contact direct avec les lésions et jetés après utilisation.
- Les lésions cutanées doivent être recouvertes dans la mesure du possible (par exemple, manches longues, pantalons longs) pour minimiser le risque de contact avec les autres.
- Les déchets contaminés (tels que les pansements et les bandages), ne doivent pas être éliminés dans des décharges ou des dépotoirs, mais selon une filière d'élimination appropriée.

c) Procédures d'hygiène et de nettoyage des mains appropriées

- L'hygiène des mains (c'est-à-dire le lavage des mains à l'eau et au savon ou l'utilisation d'un désinfectant pour les mains à base d'alcool) doit être pratiquée par les personnes infectées et les contacts familiaux après tout contact avec une lésion, les vêtements, la lingerie, et les surfaces environnementales.
- Le linge (literie, serviettes, vêtements) peut être lavé dans une machine à laver standard avec de l'eau à 60°C et du détergent ; de l'eau de Javel peut être ajoutée. Le lavage du linge du patient doit être traité séparément de celui de l'entourage.
- La manipulation du linge souillé doit se faire avec précautions pour éviter tout contact direct avec du matériel contaminé ; le linge souillé ne doit être ni secoué ni manipulé d'une manière susceptible de disperser des particules infectieuses.
- La vaisselle et autres ustensiles de cuisine ne doivent pas être partagés. Il n'est pas nécessaire que la personne infectée utilise des ustensiles dédiés s'ils sont correctement lavés, au lave-vaisselle ou à la main avec de l'eau tiède et un détergent.
- Les surfaces contaminées doivent être nettoyées et désinfectées régulièrement. La zone où séjourne le cas doit être nettoyée au moins quotidiennement, y compris les sanitaires. Les produits de nettoyage/désinfectants ménagers standard peuvent être utilisés conformément aux instructions du fabricant.

3. Décontamination de la chambre (*UK Public Health Guidance*)

Public Health England. Monkeypox: Guidance for environmental cleaning and decontamination [49].

a) Décontamination d'une pièce

Les personnels qui procèdent au nettoyage ou à la décontamination des chambres où un patient infecté par le MPXV est passé doivent porter un équipement de protection individuelle (EPI) approprié pour éviter tout contact direct avec du matériel contaminé pendant le processus.

- une blouse jetable ou un tablier à usage unique jetable
- des gants jetables
- des couvre-chaussures jetables

- un appareil de protection respiratoire APR type FFP2
- des lunettes de protection oculaire

b) Vêtements, linge et literie :

Les vêtements et la literie contaminés doivent être ramassés et ensachés avant le nettoyage de la pièce. Ils ne doivent pas être secoués ou manipulés d'une manière susceptible de disperser des particules infectieuses.

Les vêtements et le linge potentiellement infectés doivent être placés dans un sac soluble dans l'eau (alginate), scellé ou attaché et placé à l'intérieur d'un sac imperméable pour le transport vers la laverie.

c) Nettoyage de la chambre

Les vêtements et le linge contaminés retirés, la chambre peut être nettoyée et désinfectée conformément au nettoyage terminal standard d'une chambre d'isolement.

Le MPXV est détruit par l'utilisation de détergents hospitaliers suivi d'une désinfection avec 1000 ppm de chlore disponible (hypochlorite de sodium). Une alternative consiste en l'utilisation seule de 5000 ppm de chlore disponible utilisés seuls, si la surface n'est pas visiblement souillée. L'utilisateur doit décider lequel de ces traitements est approprié pour la surface. Une attention particulière doit être portée aux surfaces fréquemment touchées telles que les tables, les poignées de porte, les poignées de chasse d'eau et les robinets.

d) Literie

La housse de protection sur les matelas peut être nettoyée en l'essuyant avec une solution détergente, en éliminant l'excès de liquide, puis en essuyant avec 1000 ppm de chlore disponible et en la laissant sécher à l'air. Comme alternative, 5000 ppm de chlore disponible peuvent être utilisés seuls si la protection n'est pas visiblement souillée, mais l'utilisateur doit vérifier quelle concentration convient à l'objet à décontaminer. Les résidus de chlore doivent être éliminés à l'eau propre.

Une housse de protection endommagée doit être remplacée et l'ancienne housse doit être incinérée. Si le matelas lui-même est souillé, il doit être emballé dans un double emballage et scellé, puis envoyé à l'incinération, au besoin après avoir scié le matelas en sections dans un espace défini et nettoyable, par des personnes en EPI complet avec masque FFP2.

e) Les tapis et les tissus d'ameublement doivent être nettoyés à la vapeur.

Les EPI portés lors du retrait des vêtements et du linge de maison doivent être éliminés conformément aux directives sur le traitement des déchets précisées ci-dessous.

f) Blanchisserie

Les vêtements et le linge des chambres doivent être lavés dans une machine à laver standard avec de l'eau chaude (plus de 60 °C) et du détergent ; l'addition d'eau de Javel n'est pas nécessaire.

Traitement des déchets

Tous les déchets générés par un patient infecté par le MPXV ou à risque élevé de l'être doivent être traités comme des déchets de catégorie A, incluant les croûtes des lésions cutanées.

Annexe 5 : Rapport du HCSP : Indication des interventions non pharmaceutiques pour limiter la diffusion des maladies transmissibles. 9 avril 2019 [50]

a) Quarantaine à domicile

C'est la mise à l'écart des personnes contacts d'un cas ou co-exposées durant une période donnée. Ce confinement sanitaire forcé a pour but d'empêcher la transmission de maladies contagieuses et est toujours utilisé en cas de suspicion de ce type de maladies. Le terme quarantaine désigne aussi au figuré la condition d'une personne mise volontairement à l'écart pour le bien commun.

Dans le cas d'une quarantaine individuelle concernant les différents contacts d'un cas, les personnes concernées sont placées dans des lieux différents.

Il convient d'organiser un suivi, notamment téléphonique, d'une personne contact maintenue à son domicile sans possibilité de sortie ni de contacts sociaux hormis les personnes de son entourage immédiat.

b) Indication de mise en place de la quarantaine individuelle et population cible

La quarantaine est une des premières méthodes pour lutter contre les maladies infectieuses contagieuses. En empêchant les personnes malades d'avoir des contacts avec d'autres, la contagion est rendue plus difficile et l'épidémie s'éteint d'elle-même.

Le but de la quarantaine est ainsi de protéger la collectivité des porteurs potentiels d'agents infectieux en raison d'une co-exposition dans le milieu à risque ou d'un contact avec un cas mais sans exposition dans le milieu à risque (transport aérien par ex.).

Ces personnes co-exposées ou contacts ne présentent aucun signe clinique et doivent être placées en quarantaine individuelle pendant une durée suffisante pour couvrir la période d'incubation de la maladie suspectée.

La maladie peut ainsi se déclarer éventuellement en quarantaine évitant ainsi sa propagation potentiellement exponentielle.

Les personnes placées en quarantaine individuelle sont des contacts d'un cas dont le risque de contamination est considéré comme élevé pour les raisons énoncées ci-dessous ou qui ont été exposées à la même source de contamination ou au même milieu à risque qu'un cas avéré :

- personne exposée directement à des liquides biologiques ou sécrétions respiratoires d'un cas ET
- avec un temps de contact direct prolongé avec le cas
- ou ayant été directement dans la zone de transmission épidémique, soit en tant que résident (autochtone ou du fait d'une expatriation) soit du fait d'un voyage (professionnel, tourisme, implication directe dans la gestion de l'épidémie sur le terrain).

c) Obstacles à l'acceptabilité et inconvénients de la mesure

Plusieurs freins compliquant la mise en œuvre de la quarantaine sont identifiés :

- Lieu et conditions d'organisation de la quarantaine à domicile : risque pour l'entourage, locaux non adaptés, observance difficile des mesures d'hygiène, accompagnement difficile de la personne en quarantaine.
- Perception de la durée de la quarantaine longue par la personne alors qu'elle est peu symptomatique ou asymptomatique et « non malade »

- Obligations professionnelles.
- Défaut de compréhension de la mesure par la personne mise en quarantaine, incompréhension du bénéfice individuel et collectif.
- Défaut de communication entre la personne relayant la décision de mise en quarantaine individuelle (premier entretien) et la personne concernée par la mesure, ce qui nécessite d'adapter le discours.
- Personne contact nécessitant un suivi médical pour d'autres pathologies.
- Qualités relationnelles des personnes mandatées assurant le suivi pendant la période de quarantaine

d) Facteurs d'acceptabilité individuelle et collective

Différents facteurs peuvent faciliter l'acceptation de la quarantaine :

- Gravité potentielle de la pathologie concernée
- Communication de qualité
- Prise en charge du salaire / indemnisation pendant l'absence au travail
- Établissement de droits sociaux à la personne en quarantaine

e) Facteurs facilitant la mise en place

Des mesures d'accompagnement peuvent être proposées pour alléger le fardeau de la quarantaine :

- Prise en compte et satisfaction des besoins de la personne (alimentation, médicaments, soins médicaux, ...)
- Mise en place d'une équipe d'appui à l'observance de la mesure
- Mise à disposition, si besoin, d'outils de communication : téléphone, ordinateur, etc. dans le but d'établir des communications à distance

f) Mesures de suivi

Dans le cadre d'une pathologie infectieuse émergente, des éléments spécifiques de surveillance doivent être mis en place :

- Suivi actif ou passif
- Suivi de la température corporelle
- Recherche des signes cliniques, notamment cutanés
- Évolution de la maladie
- Dimension psycho-sociale et économique
- Accompagnement des règles d'hygiène au domicile

Annexe 6 : Monkeypox : Aspects cliniques [51]

La maladie évolue en 2 à 3 semaines.

La gravité de la maladie peut dépendre de l'état de santé initial de l'individu, de la voie d'exposition et de la souche du virus infectant (groupes génétiques de virus d'Afrique de l'Ouest ou d'Afrique centrale, ou clades).

Le monkeypox ouest-africain est associé à une maladie plus bénigne, à un moindre risque de décès et à une transmission interhumaine limitée.

Les infections humaines par le clade d'Afrique centrale sont généralement plus graves que celles du clade ouest-africain et ont une mortalité plus élevée.

Incubation

La période d'incubation dure en moyenne de 7 à 14 jours mais peut aller de 5 à 21 jours.

La personne infectée ne présente aucun symptôme.

La personne n'est pas contagieuse durant l'incubation.

Phase des prodromes

Les personnes atteintes de monkeypox développent un ensemble précoce de symptômes (prodrome), et sont contagieuses à ce stade.

Les premiers symptômes comprennent de façon isolée ou associée

- de la fièvre,
- des malaises,
- des maux de tête,
- parfois des maux de gorge et de la toux,
- des myalgies notamment dorsales
- une lymphadénopathie caractéristique distinctive de la variole.

Cette phase précède en règle l'éruption cutanée de 1 à 2 jours.

Les adénopathies concernent les aires sous-mandibulaires, cervicales, axillaires, inguinales et sont bilatérales.

Phase de l'éruption (cf. tableau)

Faisant suite aux prodromes, les lésions vont se développer dans la bouche et sur le corps, et évoluent en plusieurs stades.

La contagiosité s'étend du début de l'éruption jusqu'à la chute des croûtes.

Phase de résolution

Des cicatrices punctiformes et/ou des zones de peau plus claire ou plus foncée peuvent subsister après la chute des croûtes.

La personne n'est plus contagieuse dès que toutes les croûtes sont tombées.

Tableau : évolution des lésions cutanées

Stade	Durée jours	Caractéristiques
Énanthème		Les premières lésions apparaissent sur la langue et dans la bouche
Macules	1-2	Suivant l'énanthème, un rash maculaire cutané apparaît, débutant au niveau du visage, et s'étendant aux membres supérieurs et inférieurs, puis les mains et pieds incluant paumes et plantes Le rash se généralise en règle en 24 heures, étant plus intense au niveau du visage, des bras et des jambes (distribution centrifuge)
Papules	1-2	Au 3 ^{ème} jour, les lésions maculaires (plates) évoluent vers des papules (surélevées)
Vésicules	1-2	Au 4-5 ^{ème} jour, les lésions deviennent vésiculaires (surélevées, remplies d'un liquide clair)
Pustules	5-7	Au 6-7 ^{ème} jour, les lésions deviennent pustuleuses (remplies d'un liquide opaque) fortement surélevées, habituellement rondes et fermes au toucher (profondément enchâssées) Les lésions s'ombiliquent en leur centre Les pustules persistent environ 5 à 7 jours avant d'évoluer vers les croûtes
Croûtes	7-14	A la fin de la 2 ^{ème} semaine, les pustules ont évolué vers des croûtes, Les croûtes persistent une semaine avant de commencer à tomber.

Avis produit par le HCSP

Le 24 mai 2022

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr