

**BIO MED**

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA



**2023**

BIOLOGIE MÉDICALE

9 & 10 MARS 2023 • Palais des Congrès de Paris Porte Maillot



# Le virus de la variole hier, le virus monkeypox aujourd'hui, quel futur pour les orthopoxvirus dans l'espèce humaine?

*Pr. Bruno POZZETTO*

*CHU & Université de Saint-Etienne*

*Haut Conseil de la Santé Publique*



## PLAN

- **Données virologiques**
- **La variole hier**
- **Le Mpox aujourd'hui**
- **Autres orthopoxviroses**
- **Moyens thérapeutiques**
- **Conclusions**

# CLASSIFICATION DES POXVIRUS AU SEIN DES VIRUS GEANTS

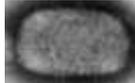


Family names	Virion morphology diameter	Genome length (Mbp)	Number of ORFs
Phycodnaviridae (also Pandoraviruses)	Ø 1.0 μm	-0.16-2.5	300-2500
Mimiviridae	Ø 0.7 μm	-1.2	-1000
Unassigned (Pithovirus)	Ø 1.5 μm	-0.6	-500
Marseilleviridae	Ø 0.4 μm	-0.4	-450
<b>Poxviridae</b>	Ø 0.3 μm	-0.13-0.3	-200
Iridoviridae	Ø 0.1-0.2 μm	-0.1-0.2	>100
Asfarviridae	Ø 0.15-0.2 μm	-0.15-0.2	>100

Representatives	Cell morphology	Genome length (Mbp)	Number of ORFs
Ostreococcus (Free-living eukaryote)	Ø 0.8 μm	-12	-7000
Microsporidia (parasitic eukaryote - Encephalitozoon)	Ø 1.0 μm	>2.25	-2000
Mycoplasma (Free-living prokaryote)	Ø 0.2 μm	0.6	-500
Carsonella, Nasuia (parasitic prokaryotes)	Ø 0.1 μm	0.11-0.16	-140-180

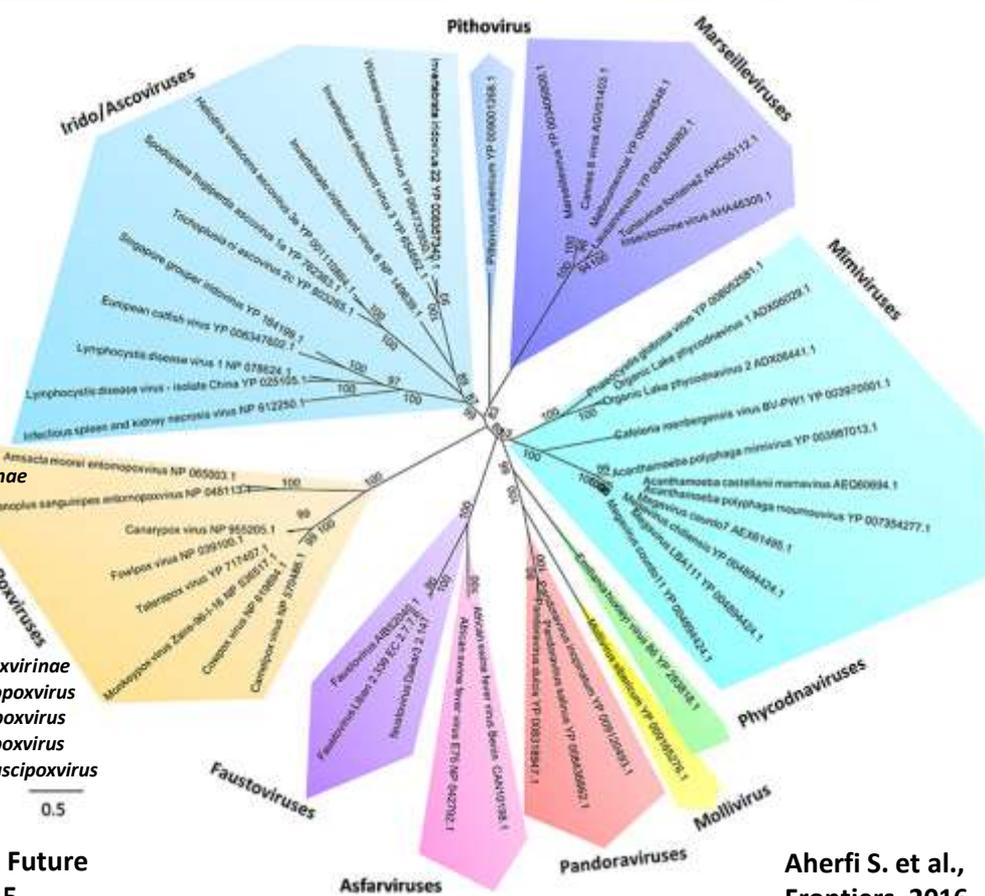
0.3 x 0.2



Entomopoxvirinae

- Chordopoxvirinae
- Orthopoxvirus
- Parapoxvirus
- Yatapoxvirus
- Molluscipoxvirus

Durzyńska J., Future Virology, 2015



Aherfi S. et al., Frontiers, 2016

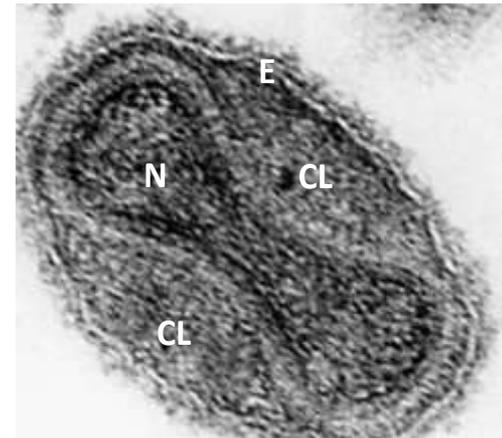


Species names are in green italic script; strain names and synonyms are in black roman script; tentative species names are in blue roman script. Sequence accession numbers, and assigned abbreviations ( ) are also listed.

## SPECIES IN THE GENUS

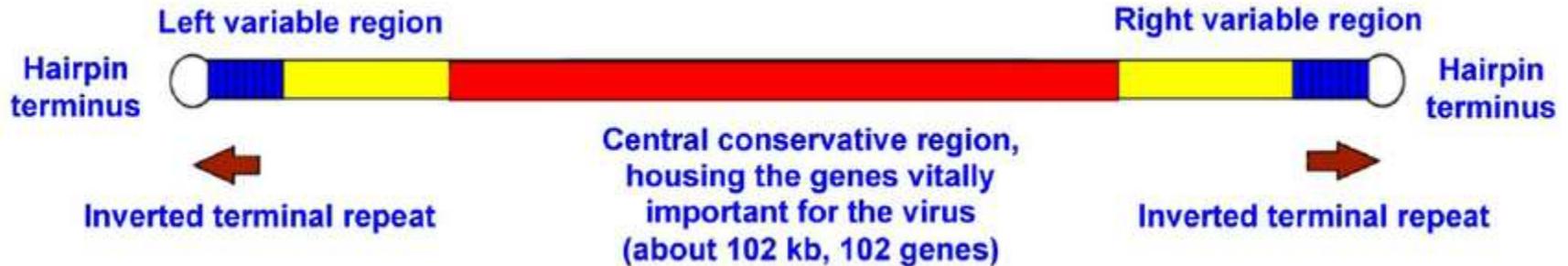
<i>Camelpox virus</i>		
Camelpox virus CMS	[AY009089]	(CMLV-CMS)
Camelpox virus M-96	[AF438165]	(CMLV-M-96)
<i>Cowpox virus</i>		
Cowpox virus Brighton Red	[AF482758]	(CPXV-BR)
Cowpox virus GRI-90	[X94355, Y15035]	(CPXV-GRI)
<i>Ectromelia virus</i>		
Ectromelia virus Moscow	[AF012825]	(ECTV-MOS)
<i>Monkeypox virus</i>		
Monkeypox virus Zaire-96-I-16	[AF380138]	(MPXV-ZAI)
<i>Raccoonpox virus</i>		
Raccoonpox virus	[U08228, M94169]	(RCNV)
<i>Taterapox virus</i>		
Taterapox virus	[U32629]	(GBLV)
<i>Vaccinia virus</i>		
Buffalopox virus	[U87233]	(BPXV)
Cantagalo virus	[AF229247]	(CTGV)
Rabbitpox virus Utrecht	[M60387]	(RPXV-UTR)
Vaccinia virus Ankara	[U94848]	(VACV-ANK)
Vaccinia virus Copenhagen	[M35027]	(VACV-COP)
Vaccinia virus Tian Tan	[AF095689]	(VACV-TIA)
Vaccinia virus WR	[AY243312]	(VACV-WR)
<i>Variola virus</i>		
Variola major virus Bangladesh-1975	[L22579]	(VARV-BSH)
Variola major virus India-1967	[X69198]	(VARV-IND)
Variola virus minor Garcia-1966	[Y16780]	(VARV-GAR)
<i>Volepox virus</i>		
Volepox virus		(VPXV)
<b>TENTATIVE SPECIES IN THE GENUS</b>		
Skunkpox virus		(SKPV)
Uasin Gishu disease virus		(UGDV)

- Gros virus enveloppé (200 x 300 nm) en forme de brique
- Famille : *Poxviridae* ; Genre : *Orthopoxvirus*
- Taille du génome : environ 190 kb





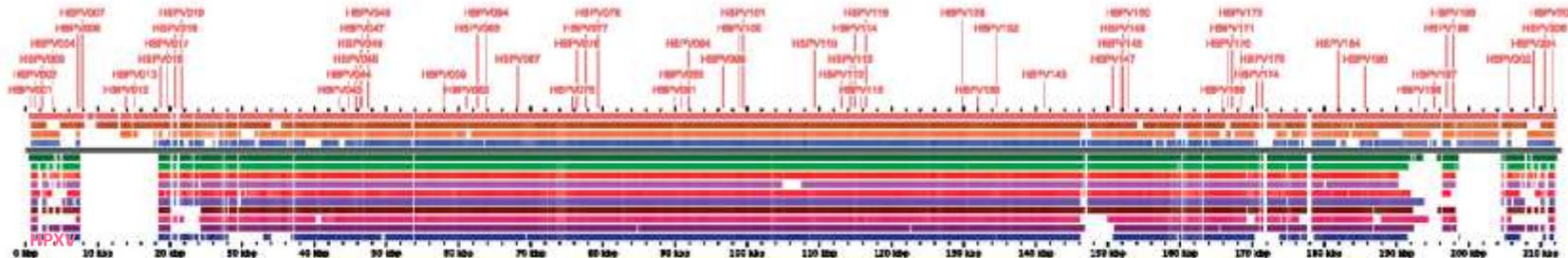
Le génome viral est constitué d'une molécule d'ADN bicaténaire linéaire comportant 170 à 240 kb selon les espèces, le génome du virus de la variole (VARV) étant le plus court. Les deux télomères situés aux extrémités du génome forment des structures en épingle à cheveux fermées de façon covalente. Les régions les plus terminales du génome comportent des séquences inversées répétées (ITR pour inverted terminal repeats) dont la taille varie selon les espèces.



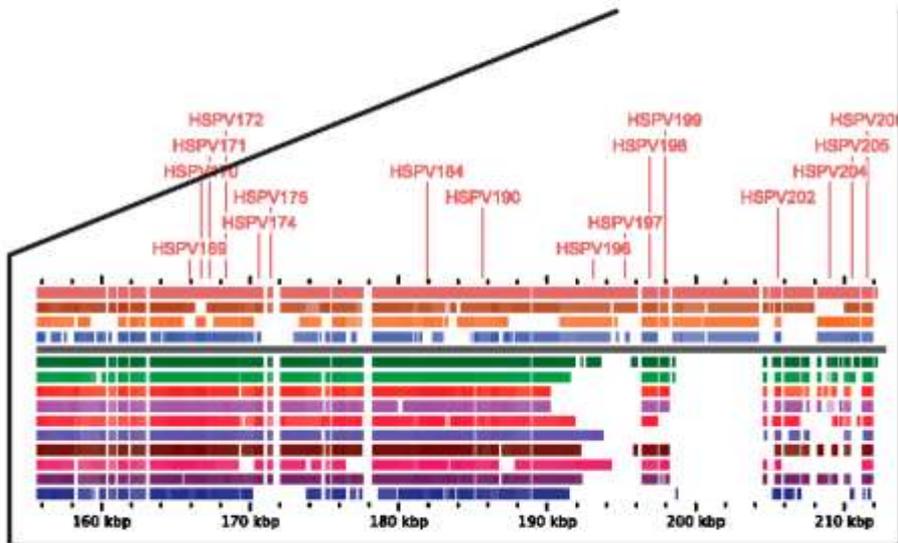
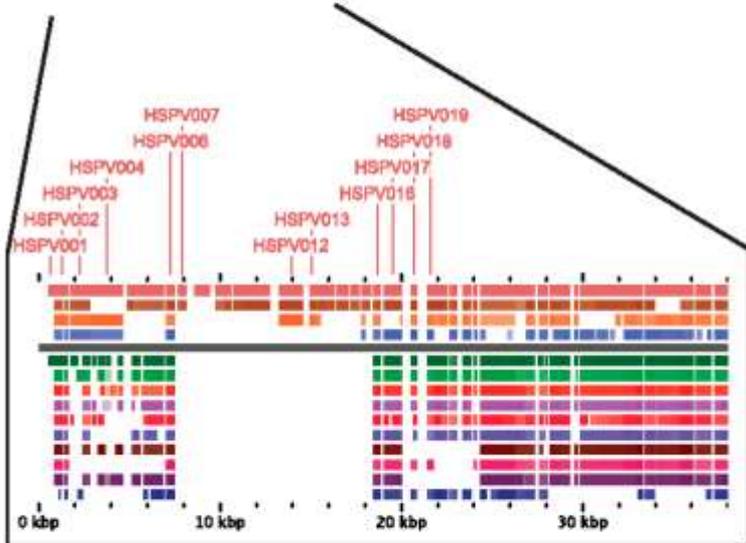
← HPXV left TIR

HPXV right TIR →

HPXV  
CPXV  
MPXV  
VARV



HPXV  
CPXV  
MPXV  
VARV



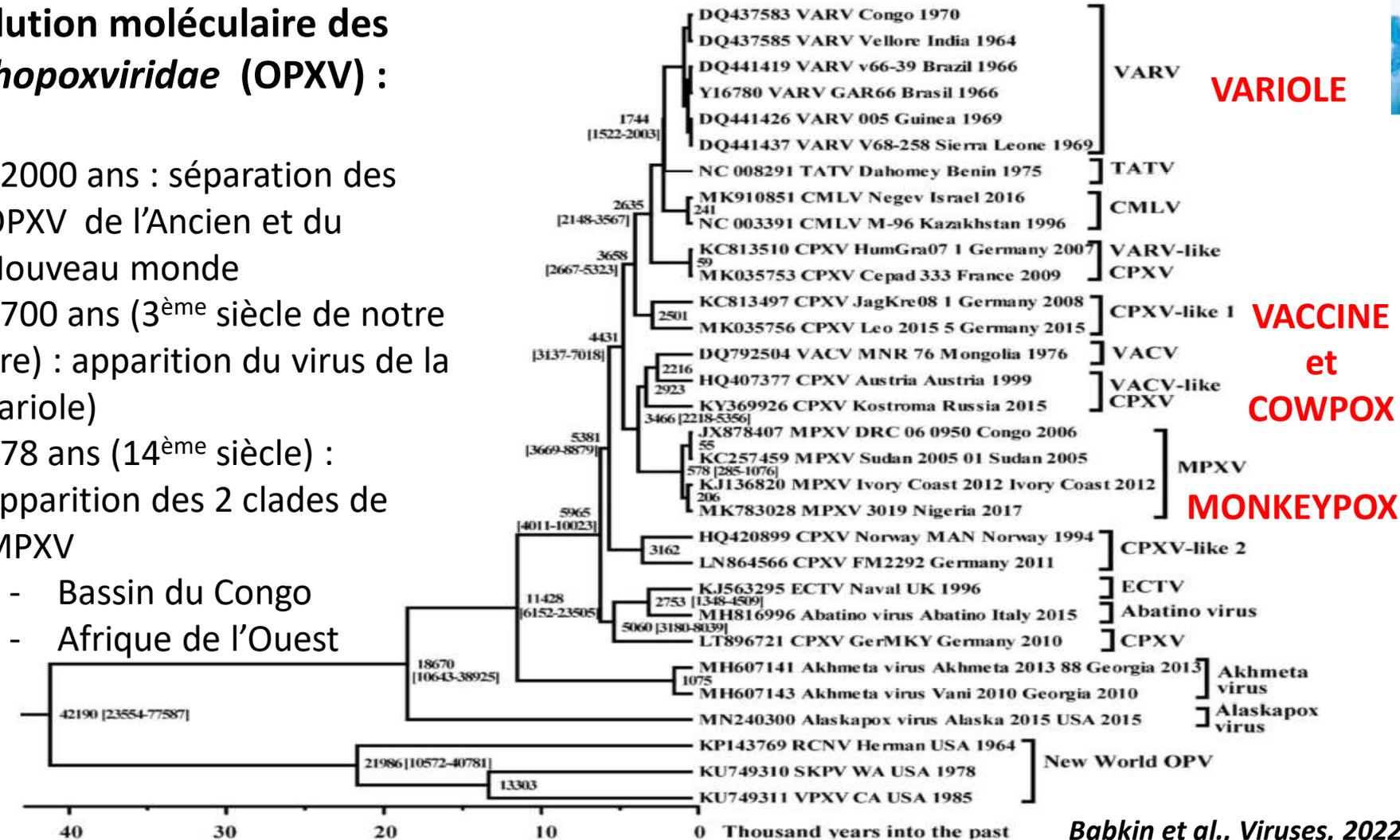
HPXV CPXV MPXV VARV Mulford ACAM2K Lister LC16m8 IOC TianTan Tashkent Rabbitpox Copenhagen MVA

Vaccinia strains

Noyce RS et al. *Viruses*, 2023

# Evolution moléculaire des *Orthopoxviridae* (OPXV) :

- 42000 ans : séparation des OPXV de l'Ancien et du Nouveau monde
- 1700 ans (3<sup>ème</sup> siècle de notre ère) : apparition du virus de la variole)
- 578 ans (14<sup>ème</sup> siècle) : apparition des 2 clades de MPXV





Espèces reconnues par l'ICTV	Variant(s) d'intérêt	Principales espèces animales sensibles ou trouvées positives	Distribution géographique	Transmission animal -> humain	Transmission humaine -> humain	Transmission associée aux soins	Remarques d'ordre clinique ou vaccinal chez les primates humains ou non
<u>Abatino macacapox virus</u>	1 seul foyer en 2015	Macaques de <u>Tonkean</u>	Italie (animaux originaires d'Indonésie et hébergés dans une réserve à <u>Abatino</u> )	NR	NR	NR	Mort de 12 animaux par détresse respiratoire
<u>Akhmeta virus</u>	-	Bovins - <b>humains</b>	Géorgie	+	NR	NR	Deux cas en 2013 Tableau « vaccine-like »
<u>Alaskapox virus</u>	1 seul cas en 2015	<b>Humains</b>	Alaska, USA	+	NR	NR	Guérison en 6 mois
<u>Ectromelia virus</u> (mousepox)	-	Souris	Mondiale	NR	NR	NR	-
	Souche <u>Copenhagen</u>	Singes en captivité	Souche historique isolée d'un macaque malade en 1958 dans un institut de recherche sur les vaccins à Copenhague, Danemark	NR	NR	NR	-
<b>Monkeypox virus (MPXV)</b>	Clade I	Loirs - gerboises - rats géants de Gambie - hérissons - musaraignes éléphants - écureuils - chiens de prairie - chinchillas - marmottes - porcs-épiques - tamanoirs - opossums - sangliers - singes verts mangabey - singes colobes - singes à queue rouge - cercopithèques - macaques - orangs-outans - gorilles - chimpanzés - <b>humains</b>	Bassin du Congo	+	+	+	Adénopathies cervicales - Formes mortelles ≈ 10 %
	Clade IIa		Afrique de l'ouest (Nigeria)	+	+	+	Idem clade I mais létalité ≈ 3 %
	Clade IIb		Épidémie mondiale hors d'Afrique chez les humains de 2017 à 2022 (encore en cours)	+	+	+	Transmission interhumaine majeure - Lésions muqueuses et génitales majoritaires - Très peu de décès
<u>Raccoonpox virus</u>		Ratons laveurs	Amérique du Nord	NR	NR	NR	-
<u>Shunkpox virus</u>		Mouffettes	Amérique du Nord	NR	NR	NR	-
<u>Volepox</u>		Chauves-souris - <u>Peromyscus truei</u> (petits rongeurs)	Amérique du Nord	NR	NR	NR	-
<u>Taterapox virus</u>		Gerbilles	Afrique de l'Ouest	NR	NR	NR	-
<b>Camelpox virus (CMLV)</b>	-	Dromadaires - chameaux de <u>Bactrian</u> - <b>humains</b>	Afrique du nord - Moyen-Orient - Afghanistan - Pakistan - Sud de la Russie - Inde	+	NR	NR	Lésions habituellement limitées aux mains avec possible prurit

<b>Cowpox virus (CPXV)</b>	Souche Brighton	Souche de laboratoire	-	NR	NR	NR	-
	<u>Calpox</u>	Modèle expérimental chez le marmouset	Souche originaire de singes d'Amérique	NR	NR	NR	Tableau proche de la variole humaine
	Souches sauvages	Nombreuses espèces : souris - hamster chinois - chauves-souris - rats - gerbilles - castors - mangoustes - renards - pandas - chats- ocelots - guépards - lions - tigres - léopards - jaguars - pumas - tamanoirs - tapirs - rhinocéros - éléphants - okapis - lamas - alpagas - ours - bovins - chevaux - macaques de Barbarie - <b>humains</b>	Mondiale	+	+	NR	Premier virus utilisé pour la vaccination jennérienne
<b>Vaccinia virus (VACV)</b>	Lister Ankara <u>Copenhagen</u> Western Reserve	Souches de laboratoire : - souche Lister principalement utilisée dans les vaccins de 1 <sup>ère</sup> génération - souches Ankara et <u>Copenhagen</u> non répliquatives in vivo et utilisées dans les vaccins de 3 <sup>ème</sup> génération - souche Western Reserve très virulente in vivo et utilisée dans des modèles animaux	-	-	-	-	Les souches des vaccins de 1 <sup>ère</sup> génération ont conduit à l'éradication de la variole - Lésions possibles au point d'injection ; très rares formes généralisées
	<u>Brazilian vaccinia virus</u>	Souris - agoutis (rats des roseaux) - <u>Nectomys squamipes</u> (rongeurs aquatiques) - <u>Oligoryzomys</u> (rongeurs) - rats - capybaras (très gros rongeurs) - opossums - coatis (proches des ratons laveurs) - tatous - chats - chiens - bovins - chevaux - singes capucins touffus - singes hurleurs noirs - <b>humains</b>	Brésil, Colombie (souche dérivée du virus vaccinal qui s'est réadaptée aux animaux en Amérique du sud)	+	+	+	Lésions prédominant aux mains chez les trayeurs
	<u>Buffalopox virus (BPXV)</u>	Buffles - bovins - <b>humains</b>	Inde, Pakistan (souche dérivée du virus vaccinal)	+	+	+	Lésions prédominantes aux mains chez les trayeurs - Lésions buccales à la suite de l'ingestion de lait
	<u>Cantagalo virus</u>	Bovins - <b>humains</b>	Comté de <u>Cantagalo</u> , Rio de Janeiro, Brésil (souche dérivée du virus vaccinal ayant ré-émergé dans les années 2000)	+	+	+	Lésions prédominantes aux mains chez les trayeurs
	Horsepox virus	Chevaux - bovins - <b>humains</b>	Mongolie (souche dérivée du virus vaccinal, dont la circulation est probablement éteinte)	+	NR	NR	Souche probablement utilisée par Jenner à partir de 1813-1817
<u>Rabbitpox virus</u>	Lapins de laboratoire	Mondiale	NR	NR	NR	-	
<b>Variola virus (smallpox) (VARV)</b>	<u>Variola major</u> <u>Variola minor</u>	<b>Humains</b> Stocks détruits à l'exception de deux souches encore officiellement détenues aux USA et en Russie	Mondiale Létalité effroyable par le passé Eradication en 1977	+	+	+	Maladie éradiquée - Arme potentielle de bioterrorisme



La variole remonterait à **10 000 avant J.C.** et serait apparue en premier au **nord-est de l'Afrique, en Chine ou dans la vallée de l'Indus**. D'après les connaissances actuelles il s'agirait d'un virus animal qui se serait progressivement adapté à l'Homme. **Tous les continents ont été touchés.**

Au VIIIème siècle la maladie sévissait déjà **en Europe**. Depuis le Moyen âge il s'agissait d'une **maladie endémo-épidémique touchant surtout les enfants et les adolescents**. Ceux qui survivaient étaient immunisés mais gardaient des séquelles notamment des marques disgracieuses sur le visage. **Les épidémies revenaient tous les dix à quinze ans en un lieu donné. Au cours de ces épidémies un quart à un tiers des malades mourraient.** Bien que les données démographiques concernant la variole soient rares ou souvent lacunaires, on peut considérer qu'avant la vaccine il s'agissait du **premier facteur de mortalité. Par exemple, le nombre total de victimes au XVIIIème siècle aurait été de 60 millions et sa mortalité de 15 %.**

**La Variole du Nouveau Monde a été la cause de 25 à 55 millions de morts entre 1520 et le début des années 1600.** Les **peuples autochtones précolombiens d'Amérique** étaient immunologiquement naïfs face au virus de la variole qui est arrivé à bord d'un navire espagnol dans l'actuelle ville de Veracruz, au Mexique, en avril 1520, tapi dans le corps d'un esclave venu d'Afrique. L'épidémie déclenchée par le premier contact a été catastrophique, mais ce n'est que la première vague. D'autres vagues d'infections vont déferler sur le continent pendant des décennies. Ceux qui ne sont pas morts de la variole succomberont à la grippe ou à rougeole qui prennent le relais. **C'est ainsi que périt 90 % de la population amérindienne.** De grandes civilisations et leurs cultures s'éteignent soudainement, ouvrant la voie à la colonisation européenne. La "grande mort" a eu un impact planétaire : selon les chercheurs, l'abandon massif des terres agricoles et leur retour à l'état naturel à la suite de cette grande vague d'infections meurtrières pourrait avoir provoqué un refroidissement climatique mondial dans les années 1600.

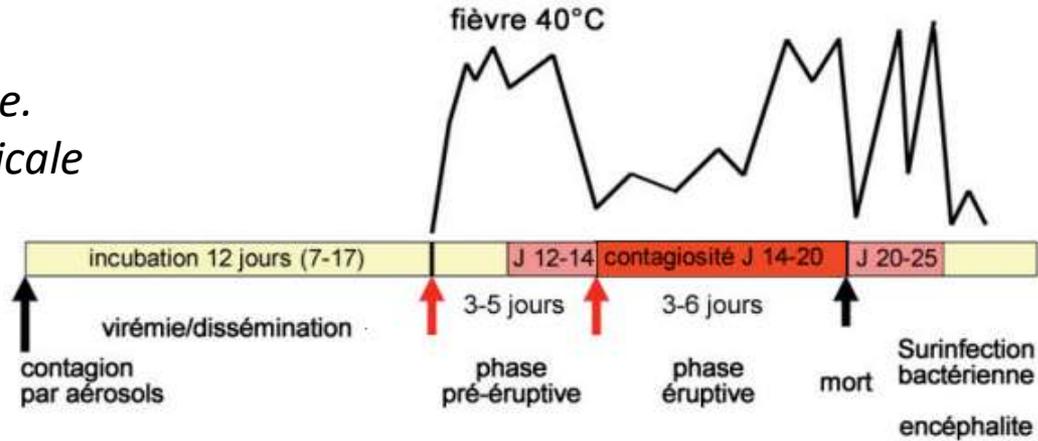
**Entre 1870 et 1871, une épidémie de variole a été à l'origine de plus de 200000 morts en France.**



*P. Berche*

*Vie et mort de la variole.*

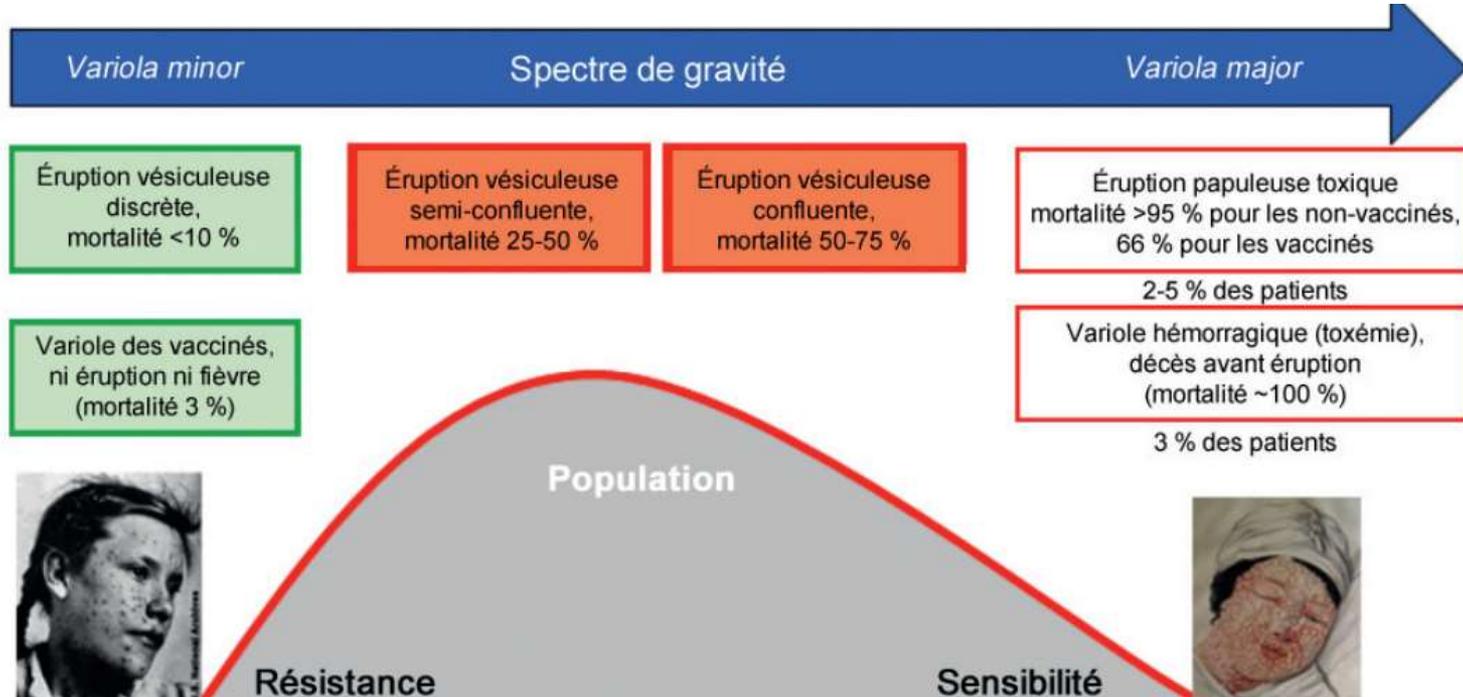
*Revue de biologie médicale*  
*2022, mars-avril.*







*P. Berche, Vie et mort de la variole. Revue de biologie médicale, 2022, mars-avril.*



**Table 6.1. Important events in the history of smallpox control, from ancient times to 1900**

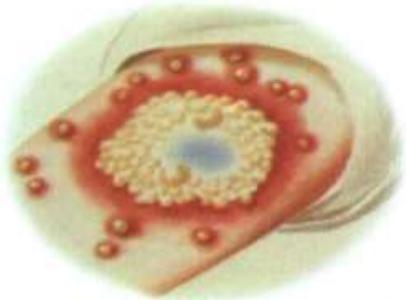
Variolation	Vaccination	Isolation and quarantine
<b>10th century</b>		
Variolation first reported in China, by insufflation, as a secret rite. Probably also practised in India at this time, by cutaneous inoculation.		Hospitals for smallpox established in Japan ( <i>Ishino</i> , 982).
<b>13th century</b>		
Variolation by cutaneous route introduced into Egypt by Mamelukes.		
<b>17th century</b>		
Variolation more widely used in China. K'ang Hsi (1661–1722) variolated his soldiers and his children.		Quarantine introduced to control entry of smallpox into North American ports (Boston, New York, Philadelphia; 1650s). Mandatory isolation of smallpox cases at home (Virginia, 1667).
<b>18th century</b>		
Papers on variolation published by Royal Society of London (Chinese method, 1700; Turkish method: Timoni, 1714; Pylarini, 1716). Cotton Mather told of variolation by his African slaves (Boston, 1706). Variolation by cutaneous route carried out in Great Britain (Sloane, 1721), Bohemia (Reiman, 1721) and Boston, USA (Boylston, 1721). Variolation popularized in England by the Suttons (1726). Dimsdale variolates Catherine the Great and variolation accepted in Russia (1768). Louis XV dies of smallpox and variolation accepted in France (1774). Washington orders variolation of the Continental army (1777).	Publication of Jenner's <i>Inquiry</i> (1798).	London Small-Pox and Inoculation Hospital established (1746). Eradication of smallpox by systematic variolation of population and isolation of cases suggested by Haygarth (1793) and Carl (1799).
<b>19th century</b>		
Variolation banned in Russia (1805), Prussia (1835), Great Britain (1840) and British India (1870), but still widely practised in Afghanistan, China and many parts of Africa.	<i>Inquiry</i> translated into several European languages (1800–1802). Vaccination adopted in most European countries and in the USA (1800–1803). Vaccine sent successfully to Bombay (de Carro, 1802) and to South and Central America, the Philippines and Macao (Balmis-Salvany Expedition, 1803–1806). Primary vaccination of infants made compulsory in Bavaria (1807), Denmark (1810), Norway (1811), Bohemia and Russia (1812), Sweden (1816), Hanover (1821) and Great Britain (1853). Revaccination introduced into Württemberg (1829). Vaccination compulsory in Prussian army (1833). Vaccine produced in calves (Italy, 1805, 1810). Vaccine passaged in calves for production (Negri, 1840). Production in calves adopted in France (1864), Belgium (1865), Great Britain (1881) and Germany (1884). Use of glycerol as diluent introduced in Italy (Negri, 1840s). Glycerolated vaccine popularized by Copeman (1892). Jenner's arm-to-arm vaccination banned in Great Britain (1898).	Control of smallpox by isolation of cases and quarantine of contacts ("Leicester method", 1870); reinforced by vaccination of contacts (Millard, 1914).



DAY 5



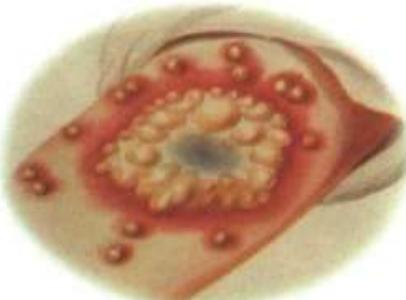
DAY 7



DAY 13



DAY 9



DAY 14

VARIOLATION

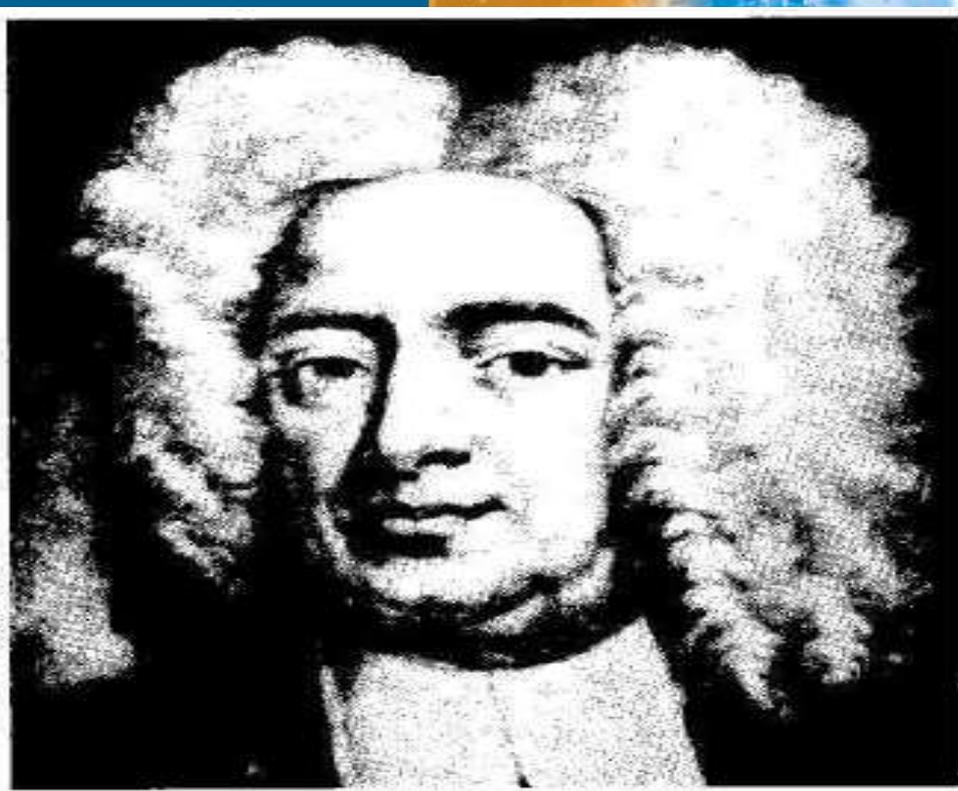
VACCINATION

VARIOLATION

VACCINATION



WELLCOME INSTITUTE LIBRARY LONDON



NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, BETHESDA

**Plate 6.5.** Lady Mary Wortley Montagu (1689 – 1742). Suffered from smallpox in 1715 and was left severely pockmarked. Learned of variolation in Constantinople. Her daughter was the first person to be professionally inoculated in Great Britain, in 1721.

**Plate 6.7.** Reverend Cotton Mather (1663 – 1728). Had learned about variolation from his African slaves in 1706 and arranged for Dr Zabdiel Boylston to carry out the first variolations in North America in 1721. Portrait by Peter Pelham.

## PIONNIERS OF VARIOLISATION IN GREAT-BTITAIN AND USA



Plate 6.4. Edward Jenner. (1749-1823). Pastel portrait by J. R. Smith in 1800.

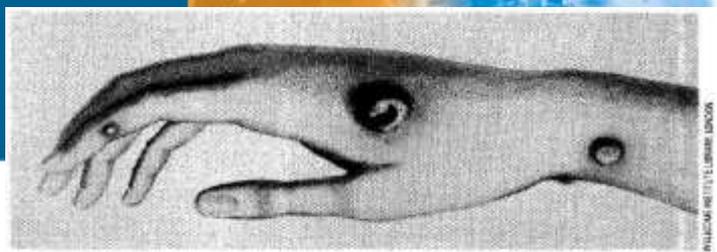


Plate 6.9. Accidental scorpion lesions on the hand of Sarah Nelmes (case XVI in Jenner's Inquiry) from which material was taken for the vaccination of James Phipps in 1796.



14 mai 1796

THE  
ORIGIN  
OF THE  
VACCINE INOCULATION.  
By EDWARD JENNER, M.D. F.R.S. &c.  
London:  
PRINTED BY D. N. COLLYER, BARRICK STREET, 1801.

Jenner's  
inquiry



Table 1.2. The frequency and case-fatality rates of different clinical types of variola major, according to vaccination status (presence of a scar) in hospitalized patients in Madras<sup>a</sup>

Clinical type	Unvaccinated subjects			Vaccinated subjects		
	Number of cases	Percentage of total	Case-fatality rate (%)	Number of cases	Percentage of total	Case-fatality rate (%)
Ordinary type:	3 147	88.8	30.2	2 377	70.0	3.2
Confluent	808	22.8	62.0	156	4.6	26.3
Semiconfluent	847	23.9	37.0	237	7.0	8.4
Discrete	1 492	42.1	9.3	1 984	58.4	0.7
Modified type	76	2.1	0	861	25.3	0
Flat type	236	6.7	96.5	45	1.3	66.7
Haemorrhagic type:	85	2.4	96.4	115	3.4	93.9
Early	25	0.7	100.0	47	1.4	100.0
Late	60	1.7	96.8	68	2.0	89.8
<b>Total</b>	<b>3 544</b>	<b>—</b>	<b>35.5</b>	<b>3 398</b>	<b>—</b>	<b>6.3</b>

<sup>a</sup> Based on Rao (1972).

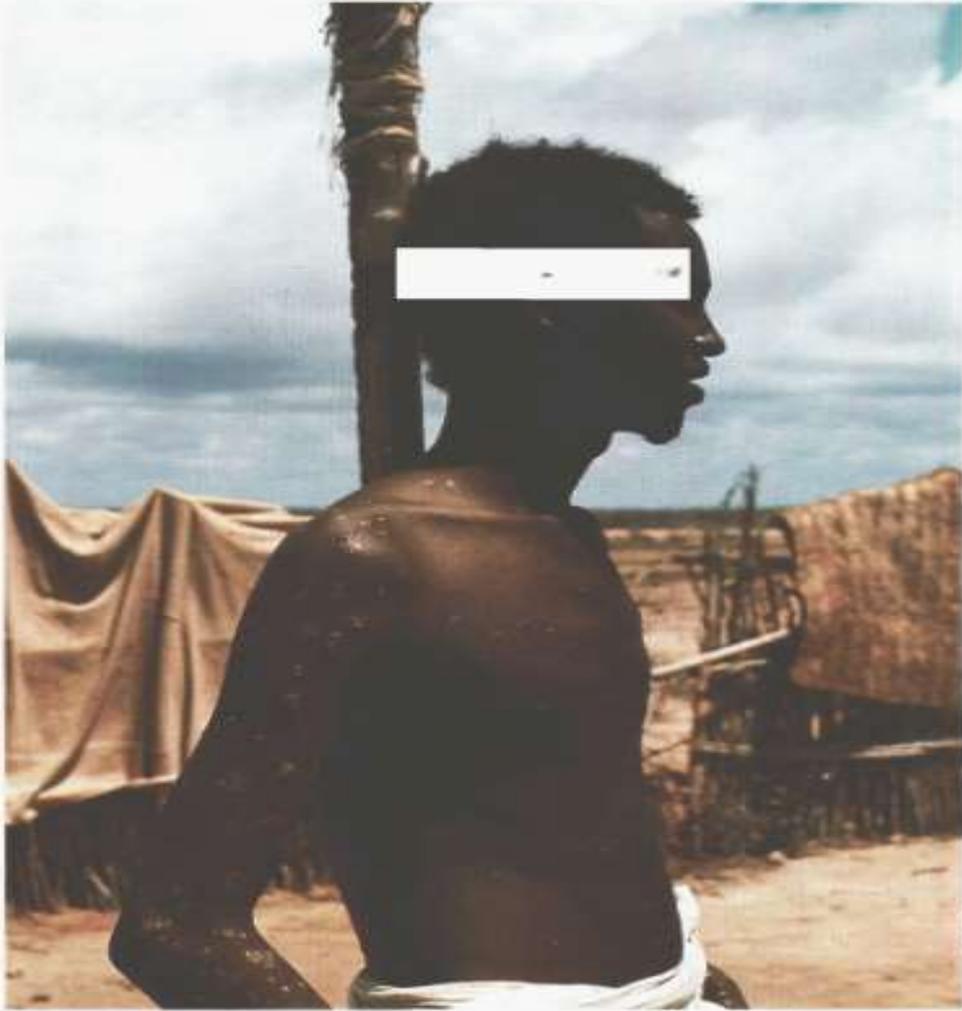


Plate 22.10. Ali Maow Maalin, the last case of naturally occurring smallpox in the world, developed a rash on 26 October 1977, in the town of Merca in Somalia.



**Octobre 1977 : Dernier cas mondial de variole en Somalie.**  
**Janvier 1984 : Destruction des stocks de virus de la variole**

JANUARY 1984 SALUS

## Smallpox virus destroyed

**VARIOLA**, that is smallpox isolates contained in 177 vials were destroyed at the 154 high security laboratory at the South African National Institute for Virology in Johannesburg on 9 December 1983.

Previous the death virus had been stored in three centres: in the Centre for Disease Control in Atlanta, USA; the Russian Institute for Virus Production in the USSR, and the SA National Institute for Virology. The South African laboratory had been approved and regularly inspected by the World Health Organisation, the last inspection having been in February 1983.

Because research regarding the genetic mapping of the smallpox virus had been completed and it was no longer required for the preparation of vaccine or other research, there was no reason for keeping the virus free-uns longer.

Normally the virus had been stored at 20°C and in order to destroy all the isolates the vials were placed in an autoclave and submitted to 130°C and 340 kpa for 20 minutes. Copies of all the isolates are, however, still available at the Centre for Disease



Prof Keith Thambell, (left) former member of the World Health Organisation Committee on the Global Eradication of Smallpox was present to witness the destruction of all the virus. With him is Dr Rob Swanepoel, Senior Virologist in charge of the P1 Laboratory.

- **Première description en 1957 au Danemark chez des singes en captivité**

(Von Magnus et al. A pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* **1959**, 46, 156–176)



Infection à virus monkeypox chez un macaque (*M. mulatta*) (Schmitt et al., *Vet Sci*, 2014, 1:40-62)



- Réservoir animal très mal délimité :
  - primates non humains (macaque rhésus, macaque cynomolgus, chimpanzés, ...)
  - rongeurs africains et principalement :
    - écureuils (*Funisciurus sp.*, *Heliosciurus sp.*)
    - rats géants de Gambie
    - loirs africains
    - souris rayées
  - virus isolé seulement deux fois en culture à partir d'animaux sauvages (écureuil malade en RDC en 1985 et bébé Mangabey trouvé mort dans un parc naturel en Côte d'Ivoire en 2012)
- Hors Afrique, des chiens de prairie (rongeurs du genre *Cynomys*) en Amérique du nord ont été contaminés accidentellement par des rats de Gambie importés illégalement d'Afrique en 2003





- Contact avec un animal infecté :
    - Morsure ou griffure
    - Préparation de viande de brousse
    - Contact direct avec des fluides corporels ou des carcasses
    - Contact indirect avec des éléments contaminés (litière ...)
  - Contact interhumain direct :
    - Gouttelettes de grandes tailles nécessitant un contact prolongé face à face
    - Contact direct avec des fluides corporels contaminés ou des lésions cutanées
    - Transmission sexuelle (IST) ?
  - Contact interhumain indirect avec du matériel contaminé par des sécrétions respiratoires ou des croûtes (literie, linge de toilette, vêtements, vaisselle ...)
- => Le virus pénètre chez l'Humain par des brèches cutanées même minimales, les muqueuses (yeux, nez, bouche) ou le tractus respiratoire.





Présentation clinique lors de l'épidémie actuelle hors d'Afrique (Girometti et al., Lancet Infect Dis, 2022)

Prodromes : fatigue, léthargie, fièvre – peuvent être absents

Prédominance de lésions cutanées dans les régions génitales et/ou anales (parfois très douloureuses avec des ulcérations)

Habituellement lésions peu nombreuses dans les autres parties du corps, avec lésions possibles dans la région oro-pharyngée

Evolution des lésions élémentaires en une seule poussée comme dans les formes africaines

Présence fréquente d'adénopathies (principalement dans la région inguinale)

Association possible avec des IST

Durée de l'éruption d'environ 3 semaines avec persistance de la contagiosité jusqu'à la chute des croûtes

Evolution favorable de règle (une hospitalisation peut être nécessaire, le plus souvent en raison des lésions anales douloureuses)





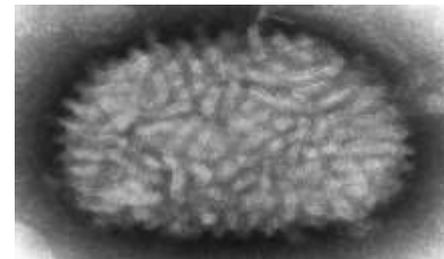
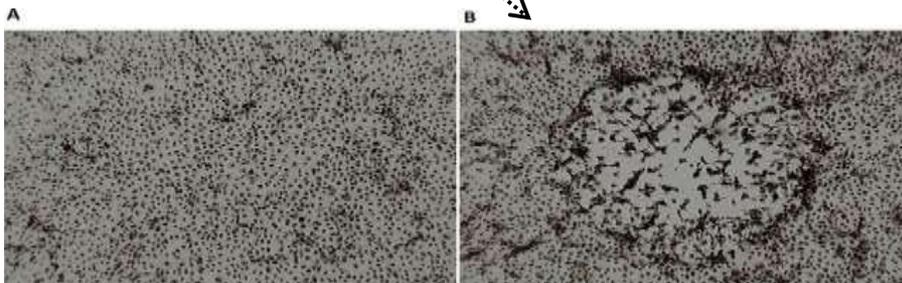
- Forme typique : évolution bénigne en 3-4 semaines
- Diagnostic différentiel : varicelle, zona, syndrome pieds-mains-bouche des entéroviroses, syphilis à la phase primaire ou secondaire, gale, infections cutanées bactériennes (impétigo ...), toxidermies, éruptions allergiques ...
- Formes compliquées (essentiellement dans les formes africaines):
  - Surinfections bactériennes
  - Formes cutanées généralisées
  - Encéphalite
  - Sepsis grave
  - Infections pulmonaires
- Mortalité historique en Afrique allant de 0 à 11% (moyenne de 3 à 6%), notamment chez l'enfant
- Populations à risque de formes graves (surtout dans les formes africaines) :
  - Enfants et adultes jeunes
  - 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)
  - Patients immunodéprimés et notamment infection VIH non contrôlée



- Méthode de choix : **test PCR qui détecte la présence de l'ADN viral.**
- **Prélèvements :**
  - **cutanés de préférence** : prélèvement de la croûte d'une vésicule ou écouvillonnage de la lésion, qui 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 avec milieu de transport. La biopsie cutanée est possible dans des cas particuliers pour les lésions sèches de type macule ou papule.
  - **oro-pharyngé** intéressant dans la phase prodromique ou au début de l'éruption
  - **recherche du virus dans le sang** moins performante compte-tenu de la brièveté de la virémie (1 à 2 jours) avant les lésions muqueuses et cutanées.
- **Prélèvements réalisés par du personnel protégé et transportés en triple emballage** selon norme UN 3373 pour les cas suspects et norme UN 2814 (MOT) pour les cas probables ou confirmés.
- 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 moléculaire se fait en si possible en **laboratoire de sécurité de niveau 3** et en **deux étapes** :
  - première **PCR spécifique d'espèce** qui 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** : Afrique de l'Ouest ou Afrique centrale (clade du bassin du Congo).

- **Isolement du virus sur culture cellulaire** 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.
- **Microscopie électronique** réalisée à partir d'une biopsie cutanée pour identifier la présence de grands virions rectangulaires en forme de « mûre » caractéristique des orthopoxvirus (mais ne permet pas d'identifier l'espèce).

A : Cellules Vero non infectées.  
B : Cellules Vero infectées par le virus de la vaccine.



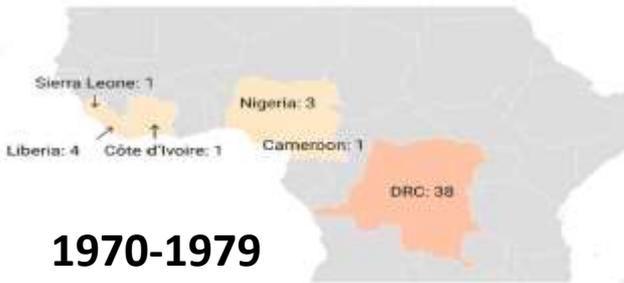
- **Diagnostic indirect** : spécificité médiocre de la sérologie compte tenu de la communauté antigénique de cette famille de virus d'une part, et de la vaccination antivariolique d'une partie de la population mondiale jusque dans les années 1980 d'autre part. La détection des anticorps ne permet pas 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.
- **Ces méthodes ne sont pas adaptées au diagnostic « de routine » de MPXV** et restent l'apanage des laboratoires de référence (en France CNR des orthopoxvirus à Bretigny/Orge sous couvert de l'armée en laboratoire P4).



	1970-1979	1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2019
Number of Cases					
Africa					
DRC	38	343	511	10,027	18,788
Nigeria	3	—	—	—	181
Liberia	4	—	—	—	6
Cameroon	1	1	—	—	3
Côte d'Ivoire	1	1	—	—	—
Sierra Leone	1	—	—	—	2
Gabon	—	4	9	—	—
Central African Republic	—	8	—	—	61
Congo	—	—	—	73	24
South Sudan	—	—	—	19	—
Other Continents					
United States	—	—	—	47	—
United Kingdom	—	—	—	—	4
Israel	—	—	—	—	1
Singapore	—	—	—	—	1

\* All data reflect the number of confirmed, probable, and/or possible number of monkeypox cases, except for the Democratic Republic of the Congo (DRC) for the years 2000-2009 and 2010-2019, since as of the year 2000, the number of suspected cases was primarily reported by the DRC.

**Source : Bunge et al.  
PLoS Neglect Trop Dis  
2022, 16, e0010141**



**Premier isolement  
du MPXV chez l'homme  
en RDC en 1970**

**Épidémiologie  
humaine du MPXV  
de 1970 à 2019**

*Source : Bunge et al.  
PLoS Neglect Trop Dis  
2022, 16, e0010141*



- On **7 May 2022**, the United Kingdom (UK) reported an imported case of monkeypox (MPX) in a **person travelling from Nigeria**. The case reported developing a rash-like illness on 29 April 2022 and travelled from Lagos to London on 3-4 May. The diagnosis was confirmed by monkeypox virus (MPXV) PCR on a vesicular swab on 6 May by the UK Health Security Agency (UKHSA) Rare and Imported Pathogens Laboratory.
- On **13 May 2022**, the UK reported two further cases of MPX who are **part of the same family** and not linked to the single imported case from Nigeria which was notified on 7 May. The cases were confirmed by PCR testing on vesicle swabs. A third family member had previously developed a rash but recovered fully. None of the individuals in this cluster had travelled or had contact with anyone with a relevant travel history .
- On **15 May 2022**, the UK reported four additional cases of MPX, confirmed by PCR. None of these cases have known epidemiological links to the imported case from Nigeria (notified on 7 May) or to the family cluster (notified on 13 May). **The four cases were men who have sex with men (MSM) and presented with a vesicular rash-like illness.** They were identified through attendance at genitourinary medicine (GUM) clinics. The cases are being managed in high consequence infectious diseases units in the UK .
- On **18 May 2022**, **two additional cases (also MSM)** were reported, one in London and one in the South-East of England.
- On **20 May 2022**, 11 additional cases were reported by the UKHSA, bring the **total number of MPX cases confirmed in England to 20.**
- All cases reported in the UK have been confirmed as caused by the **MPXV West African clade.**



- **Starting from the 18 May, multiple EU/EEA Member States reported additional suspected or confirmed cases.**
- On 18 May, **Portugal** reported 14 cases of MPXV confirmed by real-time PCR in the Lisbon and Tagus River Valley Region. All cases were men with a clinical presentation of rash (some ulcerative), fever, myalgia and asthenia. None of the cases needed hospitalisation. On 20 May, nine additional confirmed cases were reported, bringing the total number of confirmed cases to 23. In two cases, the **west African clade** was identified.
- On 19 May, **Spain** reported seven confirmed and 23 suspected cases of MPX, all among men. On 20 May, 16 additional confirmed cases were reported. On 22 May, seven more cases were confirmed, with 39 new suspected cases under investigation .
- On 19 May, **Belgium** reported a confirmed case in a man with travel history to Lisbon, Portugal. His partner developed similar symptoms and was confirmed on the 20 May. As of 22 May, a total of four confirmed cases had been reported .
- On 19 May, **Germany** confirmed its first case in a man with travel history to Spain and Portugal. On 20 May, two more confirmed cases were reported.
- On 20 May, **France** reported its first confirmed case in a man with no travel history, with three additional cases under investigation.
- On 20 May, **Italy** reported one confirmed case of MPX in a man who required hospitalisation and had travel history to Spain. On 21 May, two further confirmed cases were reported .
- On 18 May, **Sweden** reported a confirmed case in a man.
- On 20 May, **the Netherlands** reported one confirmed case, a man with travel history to Belgium.
- On 22 May, **Austria** reported its first confirmed case.
- **As of 23 May 2022, 67 confirmed cases had been reported in nine EU/EEA Member States and at least an additional 42 suspected cases were under investigation.**



**Figure 1. Geographical distribution of confirmed cases of MPX in EU/EEA countries, as of 23 May 2022 (11:00)**

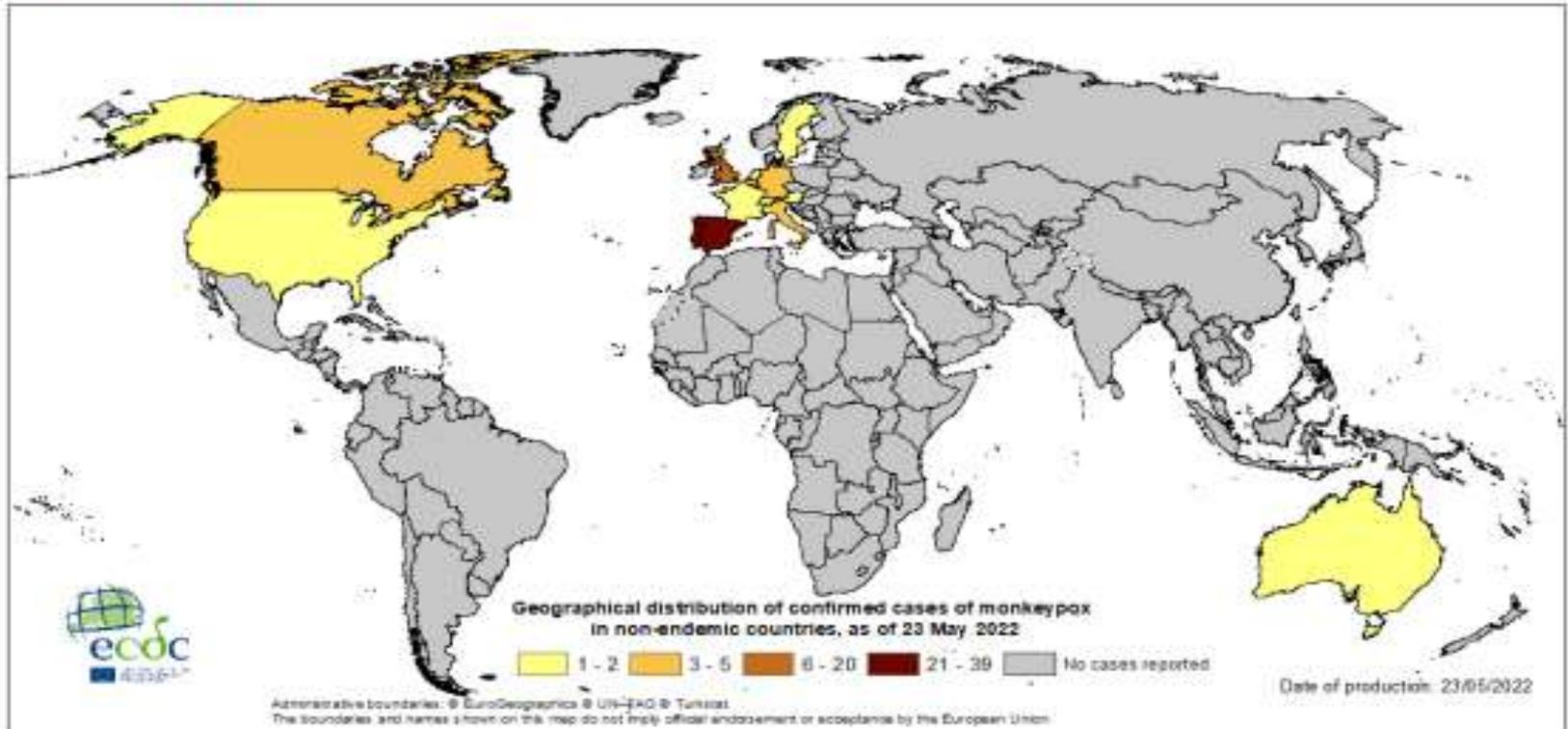




- Cases have also been reported outside Europe.
- On 18 May 2022, **Canada** reported two confirmed and 20 suspected cases who were seen at sexually transmitted infection (STI) clinics, all men and currently undergoing laboratory testing in Montreal, Quebec.
- One confirmed case in Boston, **United States**, in an adult male with recent travel history to Canada and one probable case in New York City .
- On 19 May 2022, **Australia** reported two confirmed cases, one was a man with travel history to the UK.
- On 20 May 2022, **Israel** reported a confirmed case and additional suspected cases.
- On 22 May, **Switzerland** reported a confirmed case with travel history to Europe.



**Figure 2. Geographical distribution of confirmed cases of monkeypox in non-endemic countries, as of 23 May 2022 (11:00)**



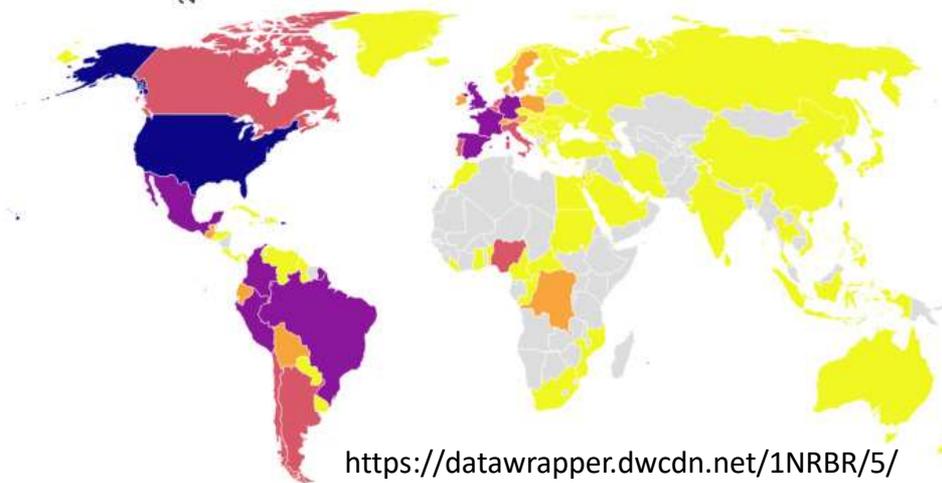
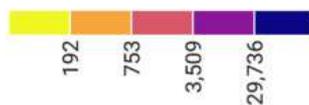
Source : ECDC ; <file:///Q:/Monkeypox/Monkeypox-multi-country-outbreak.pdf>



- Selon l'OMS, 85.765 cas confirmés et 1382 cas probables de mpox ont été rapportés à partir de 110 pays depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2022.
- Le nombre de décès a été de 93 (environ 1/1000).
- Les pays les plus touchés ont été :
  - les USA (29.948 cas confirmés)
  - le Brésil (10.758),
  - l'Espagne (7533),
  - la France (4128),
  - la Colombie (4074),
  - le Mexique (3828),
  - le Pérou (3737),
  - le Royaume-Uni (3735),
  - l'Allemagne (3692),
  - et le Canada (1460).

## Distribution profile of mpox cases global

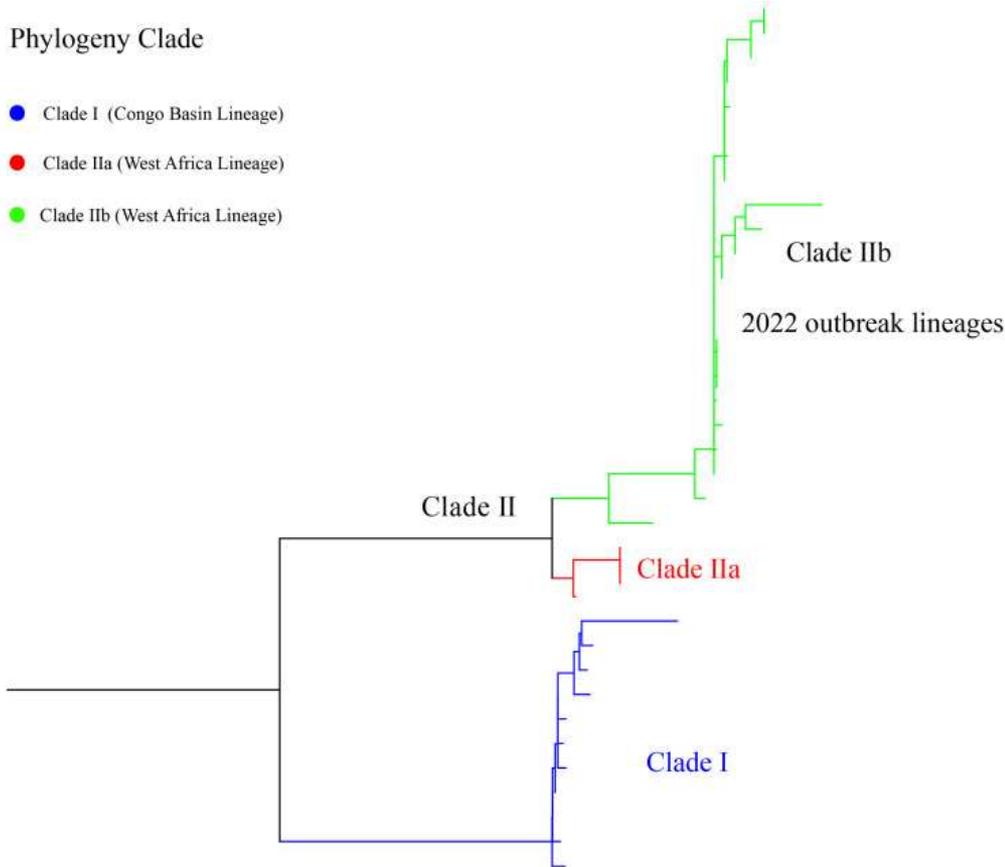
Mpox confirmed cases (till December 23, 2022)





Phylogeny Clade

- Clade I (Congo Basin Lineage)
- Clade IIa (West Africa Lineage)
- Clade IIb (West Africa Lineage)



**Alignement de 175 génomes de MPXV provenant de 38 pays : l'épidémie de 2022 est en rapport avec des sous-clones du clade IIb**

**(Gao L. et al. Trop Med Infect Dis. 2023)**

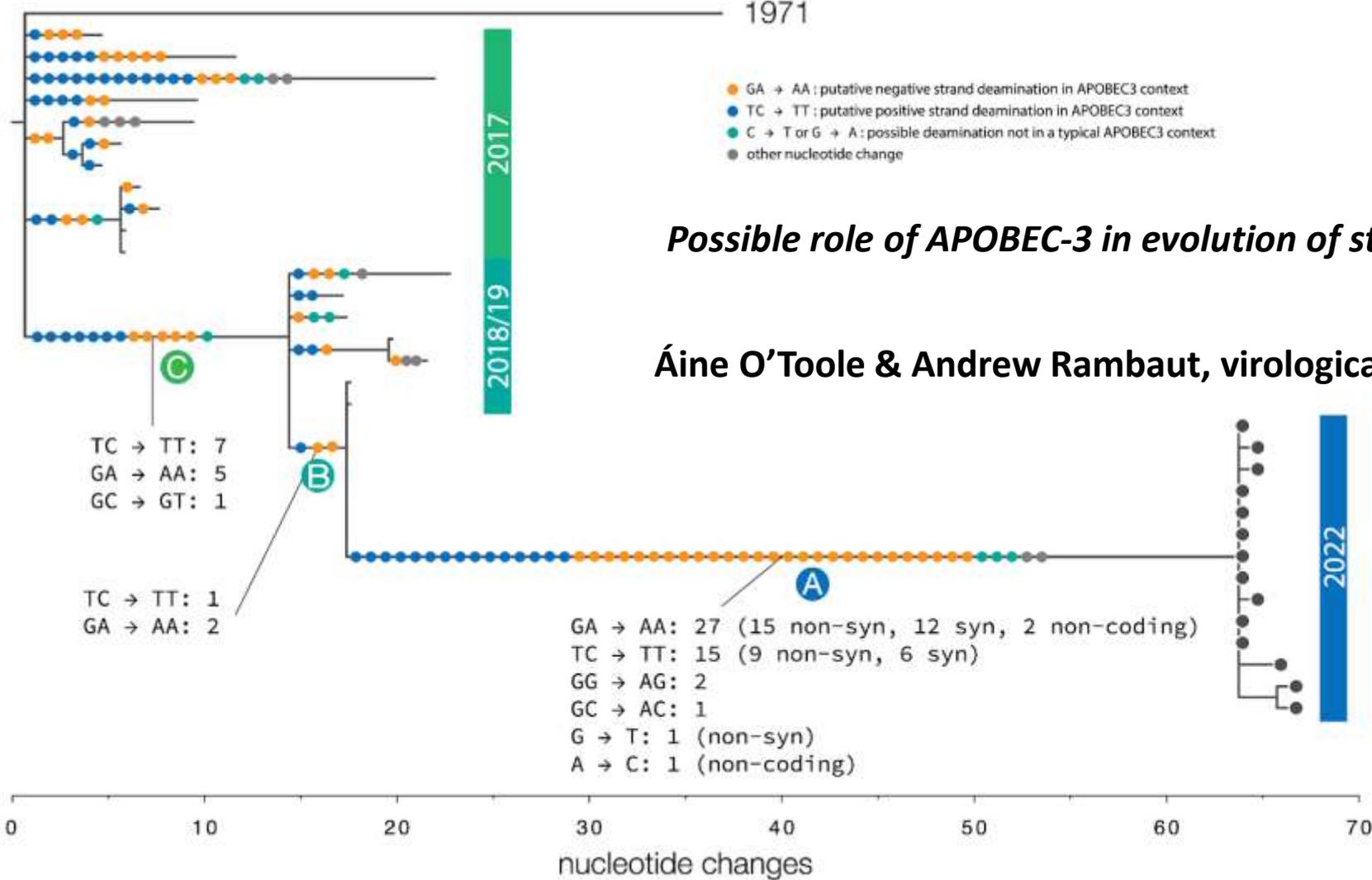


1971

- GA → AA : putative negative strand deamination in APOBEC3 context
- TC → TT : putative positive strand deamination in APOBEC3 context
- C → T or G → A : possible deamination not in a typical APOBEC3 context
- other nucleotide change

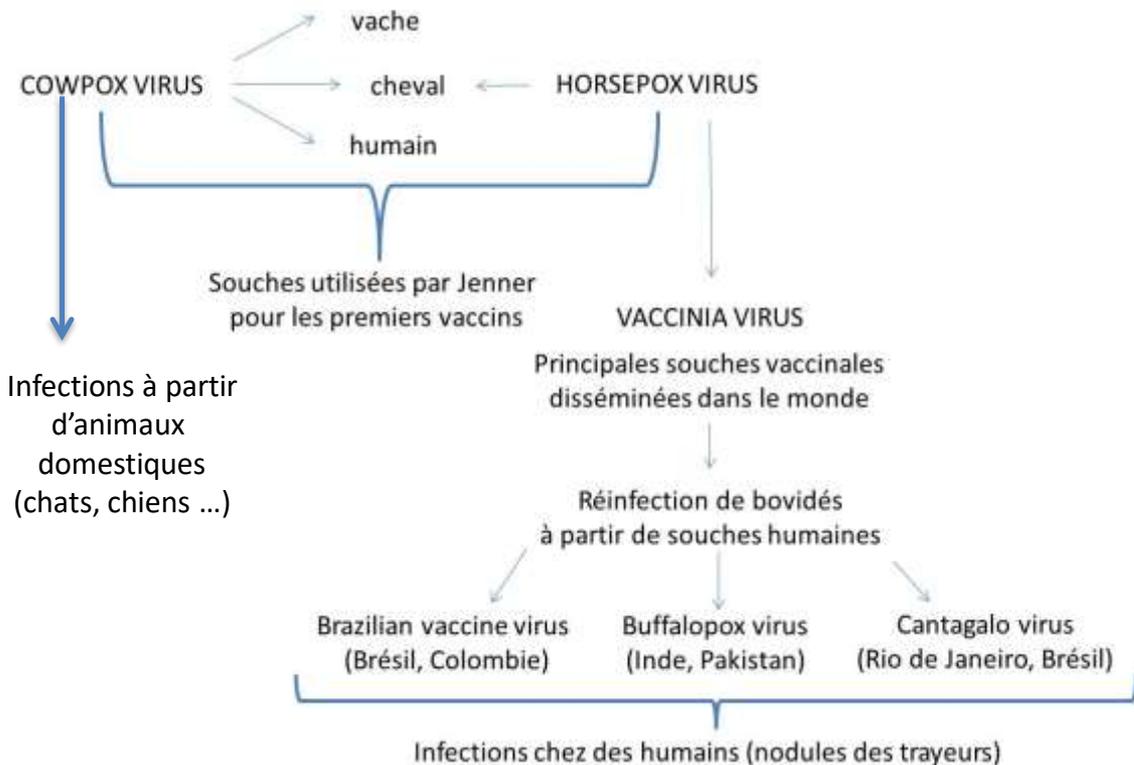
### Possible role of APOBEC-3 in evolution of strains

Áine O'Toole & Andrew Rambaut, virological.org





## Maladies en relation avec COWPOX VIRUS (CPXV) et VACCINIA VIRUS (VACV)



## AUTRES ORTHOPOXVIRUS

### Camelpox virus (CMPV)

⇒ Infections humaines à partir de camélidés (Afrique du nord, Moyen-Orient, Afghanistan, Pakistan, Inde, sud de la Russie)

**Akhmeta virus** : 2 cas humains en Géorgie en 2013

**Alaskapox virus** : 1 cas humain en 2015 en Alaska



- Antiviraux :
  - Tecovirimat
  - Brincidofovir
  - Cidofovir
- Immunoglobulines spécifiques
- Plasmas hyperimmuns
- Vaccins anti-varioliques (voir avis HAS)
  - 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations
  - 3<sup>ème</sup> génération



- Très peu d'études de validation chez l'homme – Etudes essentiellement sur des modèles animaux (macaques infectés par MPXV, lapins blancs infectés par une souche de rabbitpox virus)
- Tecovirimat
  - antiviral du laboratoire SIGA inhibant l'activité de la protéine d'enveloppe VP37, codée par le gène F13L, très conservé chez les orthopoxvirus et indispensable à la dissémination du virus mature de cellule à cellule. 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)
  - **disponible par voie orale** : gélules 200 mg à prendre pendant 14 jours le plus tôt possible après le début de l'infection – forme IV disponible aux USA
  - **bonne tolérance** (nausées, céphalées)
  - AMM USA et UE (y compris MPXV et effets indésirables de la vaccination antivariolique)
  - CI chez femmes enceintes et jeunes enfants (< 13 kg)
- Brincidofovir (Tembexa® du laboratoire Chimerix)
  - prodrogue du cidofovir
  - **AMM aux USA** par voie orale (gélules et suspension buvable), y compris chez le nouveau-né
  - moins néphrotoxique que cidofovir
  - non disponible dans l'UE
- Cidofovir
  - analogue nucléotidique (cytidine) de nombreuses polymérase virales
  - utilisable à titre compassionnel par voie IV dans les formes graves d'infections à orthopoxvirus
  - **forte toxicité** rénale (risque de tubulopathie avec syndrome de Fanconi) et hématologique (neutropénie) ainsi qu'un potentiel effet carcinogène, tératogène et reprotoxique



- Immunoglobulines humaines anti-vaccin
  - récoltées chez des sujets fortement répondeurs après vaccination par le virus de la vaccine
  - **AMM aux USA** (laboratoire Emergent Biosolutions)
  - cibles : **femmes enceintes et jeunes enfants**
  - stocks probablement limités
- Plasmas hyper-immuns : aucune donnée à ce jour
- Vaccins antivarioliques (VAV) de première et deuxième générations
  - à base de virus de la vaccine vivant
  - les vaccins historiques étaient produits sur peau de moutons ou de veaux vivants. Il en existe encore des stocks. Les vaccins de première génération peuvent entraîner des effets indésirables graves à type notamment d'encéphalite ou de vaccine cutanée étendue
  - les vaccins de deuxième génération sont produits à partir des souches vaccinales historiques adaptées en culture cellulaire, ils offrent une meilleure qualité microbiologique mais sont associés aux mêmes risques d'effets indésirables qu'un vaccin de première génération. Il en existe des stocks très importants en France en cas de résurgence de la variole
- Vaccins de troisième génération
  - ils ont été développés à partir **d'une souche atténuée répliquative intitulée MVA pour Modified Vaccinia virus Ankara** ; cette souche reste répliquative en culture cellulaire mais a perdu son pouvoir de réplication chez l'Humain
  - tolérance très améliorée par rapport aux vaccins précédents
  - les **vaccins Imvanex® et Jynneos® de la firme Bavarian Nordic** ont une autorisation de mise sur le marché européen
  - ce sont les **vaccins recommandés par la HAS** sous réserve de disponibilité

**CROISEMENTS  
IMMUNS +++  
ENTRE TOUS LES  
ORTHOPOXVIRUS**



- Suite à l'éradication de la variole et à l'arrêt de la vaccination, l'immunité antivariolique est en forte baisse dans la population mondiale.
- Le risques de réémergence de cas de variole, bien que considéré comme très faible, reste à prendre en considération, qu'il s'agisse de bioterrorisme ou de résurgence naturelle, notamment en relation avec le changement climatique.
- L'épidémie de Mpox hors d'Afrique en 2022 démontre la capacité d'adaptation à l'humain de souches zoonotiques de MPXV avec une transmission devenue strictement interhumaine.
- Il existe plusieurs exemples d'autres adaptations à l'humain de différents orthopoxvirus à partir de virus hébergés par des bovidés ou des camélidés, dérivés notamment d'anciennes souches vaccinales de vaccinia virus redevenues zoonotiques.

⇒ **Intérêt de reconsidérer les indications de la vaccination antivariolique à la lumière de l'expérience récente de l'efficacité et de la tolérance des vaccins de troisième génération**



- **TOUS LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL (GT) DU HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE SUR LA REVISION DE LA STRATEGIE NATIONALE DE CONTRÔLE DE LA VARIOLE**

et plus spécialement

- **le Pr. Christian CHIDIAC, co-pilote du GT**
- **Mme le Dr Sylvie FLOREANI, médecin support du GT au HCSP**
- **le Dr Olivier FERRARIS du CNR des orthopoxvirus**