

L'émergence de la variole du singe

Par Patrick BERCHE¹

RÉSUMÉ :

Depuis les années 1960, on rapporte des épizooties de variole du singe ou *monkeypox* chez des primates en captivité. Elle est due au virus *monkeypox* (MPXV), un orthopoxvirus apparenté au virus *smallpox* de la variole. Ce nouveau virus est originaire d'Afrique où l'on a identifié des réservoirs sauvages chez des rongeurs. À partir de 1970 apparaissent des cas humains sporadiques suivis d'épidémies en Afrique. La maladie humaine, désignée *mpox*, ressemble à la variole, avec une éruption vésiculo-pustuleuse, des adénopathies cervicales, sans signes toxiques et d'évolution habituellement favorable. Elle est faiblement contagieuse par voie respiratoire et nécessite des contacts interhumains prolongés. À partir des années 2000, outre des cas sporadiques importés d'Afrique, on signale une épidémie aux États-Unis (É.-U) d'Amérique en 2003. En 2022, survient une épidémie de *mpox* à extension mondiale, provenant de foyers épidémiques au Nigéria. En octobre 2023, le bilan de cette épidémie qui a touché 110 pays est de 91328 cas dans le monde, dont 31010 cas aux É.-U, le pays le plus touché, et environ 4000 cas en France. Cette épidémie a été facilement contrôlée par les mesures préventives, isolement des patients, vaccination antivariolique, immunoglobulines anti-vaccine et, éventuellement, utilisation d'antiviraux efficaces. La mortalité, estimée à 0,1% a été très faible. Sa singularité est liée à une transmission sexuelle prédominante chez les patients. En 2024, des foyers actifs en Afrique centrale sont une préoccupation qui incite à la vigilance devant un virus évolutif.

MOTS-CLÉS :

Variole, *smallpox*, *monkeypox*, *mpox*, MPXV, orthopoxvirus.

INTRODUCTION

La variole a été éradiquée en 1980. Ce fléau était dû au virus *smallpox* (*variola virus*) à l'origine d'une mortalité de 30% et de séquelles défigurant les survivants. Pour le seul XX^e siècle, la variole aurait entraîné le décès de 300 millions d'individus. Sa disparition est la conséquence d'une campagne massive de vaccination menée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pendant dix ans. Cependant, une incertitude demeurait quant à l'existence de réservoirs animaux de ce virus, qui pourraient provoquer des résurgences. C'est pourquoi l'OMS avait

mis en place une surveillance épidémiologique en quête du virus *smallpox* chez les animaux sauvages, surtout en Afrique. Cette crainte était justifiée aussi par la découverte, en 1958, du virus *monkeypox* (MPXV) chez des primates en captivité, apparenté au virus *smallpox*. Pendant dix ans, toutes les investigations sont demeurées négatives, notamment chez les rongeurs et les primates, confirmant le caractère strictement humain du virus. Toutefois, on a retrouvé chez les animaux sauvages de nombreux autres poxvirus ayant un pouvoir pathogène faible ou nul chez l'Homme, et jamais à l'origine d'épidémies. À

¹ Professeur émérite, Université Paris Cité, patrick.berche@gmail.com

partir de 1960, on a vu apparaître en Afrique des cas humains de variole du singe (désignée aujourd'hui *mpox*), prenant progressivement un tour épidémique dans la période suivant l'arrêt de la vaccination, puis une extension de ces épidémies hors d'Afrique, jusqu'à une importante vague mondiale en 2022 qui a touché plus de 100 pays et défrayé la chronique (1).

LES ÉPIZOOTIES DE MPOX

En 1958, le virologue danois Preben von Magnus du *Statens Serum Institute* de Copenhague rapporte deux épizooties assez bénignes, avec une éruption pustuleuse ressemblant à la variole chez des macaques crabiers (*Macaca fascicularis*) en captivité (2). Il met au jour le virus *monkeypox* (MPXV), un orthopoxvirus proche du virus *smallpox* par sa morphologie (Figure 1) et ses propriétés antigéniques. À l'époque, on importait de nombreux primates dans les laboratoires européens et américains pour cultiver sur cellules rénales les virus vaccinaux utilisés contre la poliomyélite. Ces singes en provenance de Singapour avaient en réalité voyagé pendant deux mois, accompagnés d'autres animaux sauvages d'Asie et d'Afrique. Cela explique l'isolement chez des singes asiatiques de ce virus *monkeypox* qui se révélera strictement africain.

Par la suite, une dizaine d'épizooties limitées avec une certaine mortalité sont signalées dans des colonies de macaques captifs (*Macaca cynomolgus*), notamment en 1962 au *Walter Reed Army Institute of Research* (Silver Spring, Maryland), et en 1964-1965 au zoo de Rotterdam. En 1968, une épizootie est aussi observée à l'Institut Pasteur à Paris chez des chimpanzés importés de Sierra Leone. Aucun cas n'est alors signalé chez les personnes en contact avec les animaux malades, suggérant une



Fig. 1 - Le virus *monkeypox* (MPXV) au microscope électronique.

certaine résistance humaine à ce virus. Par la suite, les épizooties ont cessé du fait de l'amélioration des conditions de transport des singes importés et de l'utilisation de singes nés en captivité. Ainsi, on a pu déterminer que ce virus peut infecter de nombreuses espèces de primates (orangs-outans, chimpanzés, gorilles, singes-écureuils, macaques, ouistitis, gibbons), avec une très forte létalité atteignant parfois 50%. Les orangs-outans y sont particulièrement sensibles avec des décès sans éruption (3). Cependant, les primates ne sont pas les réservoirs du virus, car on ne retrouve pas le MPXV chez les primates dans la nature. Ce virus infecte d'autres vertébrés, comme les fourmiliers géants d'Amérique et des rongeurs, tels que les rats de Gambie et les écureuils arboricoles (funisciures rayés, héliosciures à pattes rouges) (4). Ces rongeurs africains seraient les principaux réservoirs du MPXV dans la nature.

LES ÉPIDÉMIES DE MPOX EN AFRIQUE

Les premiers cas humains de *mpox* ont été signalés au cours de la surveillance épidémiologique lors de la campagne d'éradication en Afrique. Le 1^{er} septembre 1970, un nourrisson de neuf mois est admis à l'hôpital de Basankusu en République démocratique du Congo (RDC, ex-Zaïre). Il est fébrile et présente une otite avec des ganglions cervicaux douloureux. Deux jours plus tard apparaît une éruption maculo-vésiculeuse au bras et aux jambes. Le virus est identifié à partir des lésions cutanées. L'évolution sera favorable, mais l'enfant a été par la suite emporté par une rougeole contractée à l'hôpital (5). L'année suivante, on signale six autres cas sporadiques de *mpox* chez des enfants non vaccinés en RDC, au Libéria et en Sierra Leone (6).

Le *mpox* peut toucher aussi bien les enfants que les adultes. Les symptômes ressemblent à ceux de la variole humaine. Après une incubation de 5 à 21 jours, apparaît une fièvre élevée accompagnée de céphalées, de douleurs musculaires, d'une grande fatigue et d'une anorexie, mais sans signes toxiques de gravité, contrairement à la variole. À l'examen clinique, on trouve, 24-48 heures avant l'éruption, des ganglions cervicaux, sous-maxillaires ou inguinaux, non observés dans la variole. L'éruption apparaît au bout de quelques jours en une seule poussée, à la différence de la varicelle. On la retrouve d'abord sur les muqueuses buccales ou génitales, puis sur l'ensemble du revêtement cutané avec une prédominance à la face et aux extrémités (paumes, plantes) (Figure 2). L'éruption dure de 2 à 4 semaines, évoluant des macules aux pustules donnant des croûtes qui tombent en laissant des cicatrices et des taches hypopigmentées (7). La maladie peut être beaucoup plus grave chez les personnes immunodéprimées,



Fig. 2 - Éruption d'une variole du singe chez un enfant africain de 7 ans.

notamment les sidéens.

De 1981 à 1988, on dénombre environ 400 cas survenus en Afrique centrale et de l'Ouest, souvent isolés ou parfois groupés, touchant principalement des enfants vivant dans des villages ruraux en lisière de la forêt tropicale (8). La létalité peut parfois atteindre 10-15%. La majorité des épidémies est localisée dans la région de l'Équateur en RDC, avec 41 cas rapportés entre 1971 et 1980, suivie d'une épidémie de 338 cas en 1986. Les taux moyens de létalité étaient de 1-2%. Très souvent, on constate un contact avec des animaux. Les autres pays touchés sporadiquement sont le Cameroun, le Gabon, le Nigéria, la République centrafricaine et la Sierra Leone. Chez les patients non-vaccinés, certaines complications surviennent, surtout une surinfection bactérienne des lésions cutanées (20% des patients), une bronchopneumonie (12%) à l'origine de certains décès avec une détresse respiratoire, une déshydratation due aux vomissements et à la diarrhée concomitants, et une kératite. Quelques cas rares d'encéphalites ont été rapportés en RDC et en Afrique du Sud.

À partir de 1990, les épidémies jusque-là rares en Afrique se sont amplifiées, principalement en RDC, notamment dans les provinces du Kasai oriental et de l'Équateur. En 1996-1997, on rapporte une épidémie de 519 cas, puis en 1999, une autre de 315 cas. La létalité a tendance à faiblir, passant de 17% dans les années 1970 à 1,5% à la fin des années 1990. Des épidémies limitées sont aussi rapportées en République centrafricaine et dans le sud du Soudan. Après 2010, le nombre de cas humains de variole du singe augmente d'un facteur 10 (9). La répartition des cas en Afrique est illustrée dans la **Figure 3**. Cette recrudescence pourrait être due à la baisse de l'immunité collective consécutive à l'arrêt de la vaccination antivariolique, mais aussi à de multiples autres facteurs comme la déforestation avec empiètement sur les habitats des réservoirs sauvages, la croissance démographique, l'accroissement des déplacements humains, ou encore les conflits armés. Une évolution du virus n'est toutefois pas exclue.

LES ÉPIDÉMIES DE MPOX HORS D'AFRIQUE

À partir de 2003, une épidémie de *mpox* apparaît aux É.-U, d'abord dans l'État du Wisconsin dans le Midwest. Une enfant de trois ans se fait mordre le 13 mai 2003 par un chien de prairie malade qui meurt le 20 mai avec des adénopathies et une éruption cutanée papuleuse. L'enfant est hospitalisée le 24 mai avec une fièvre, une cellulite, une éruption maculopapuleuse se transformant en pustules évocatrices de variole et des adénopathies douloureuses. Heureusement, l'évolution se fait vers la guérison. Une autre personne travaillant dans une animalerie d'animaux exotiques est hospitalisée le 31 mai à la suite d'une morsure par un chien de prairie, puis trois autres cas sont signalés. L'examen au microscope électronique des lésions cutanées révèle la présence de particules virales évoquant un orthopoxvirus. Cette découverte déclenche une certaine panique des autorités, dans le contexte des attentats du 11 septembre 2001. Quel est le lien avec le chien de prairie qui fait partie de la faune autochtone des É.-U ? S'agit-il d'un acte de bioterrorisme ?

Le 9 juin 2003, le virus est isolé en culture et identifié par séquençage. Il s'agit d'un MPXV apparenté aux isolats d'Afrique de l'Ouest. Cela déclenche une grande enquête épidémiologique du *Center for Disease Control* d'Atlanta qui montre la faible contagiosité du virus. Toutefois, la détection de «séroconversions» chez les individus en contact avec les patients suggère l'existence d'infections paucisymptomatiques sans éruption, dont le rôle dans la propagation de la maladie est inconnu. L'enquête identifie un distributeur d'animaux dans l'Illinois et un importateur au Texas qui a reçu une

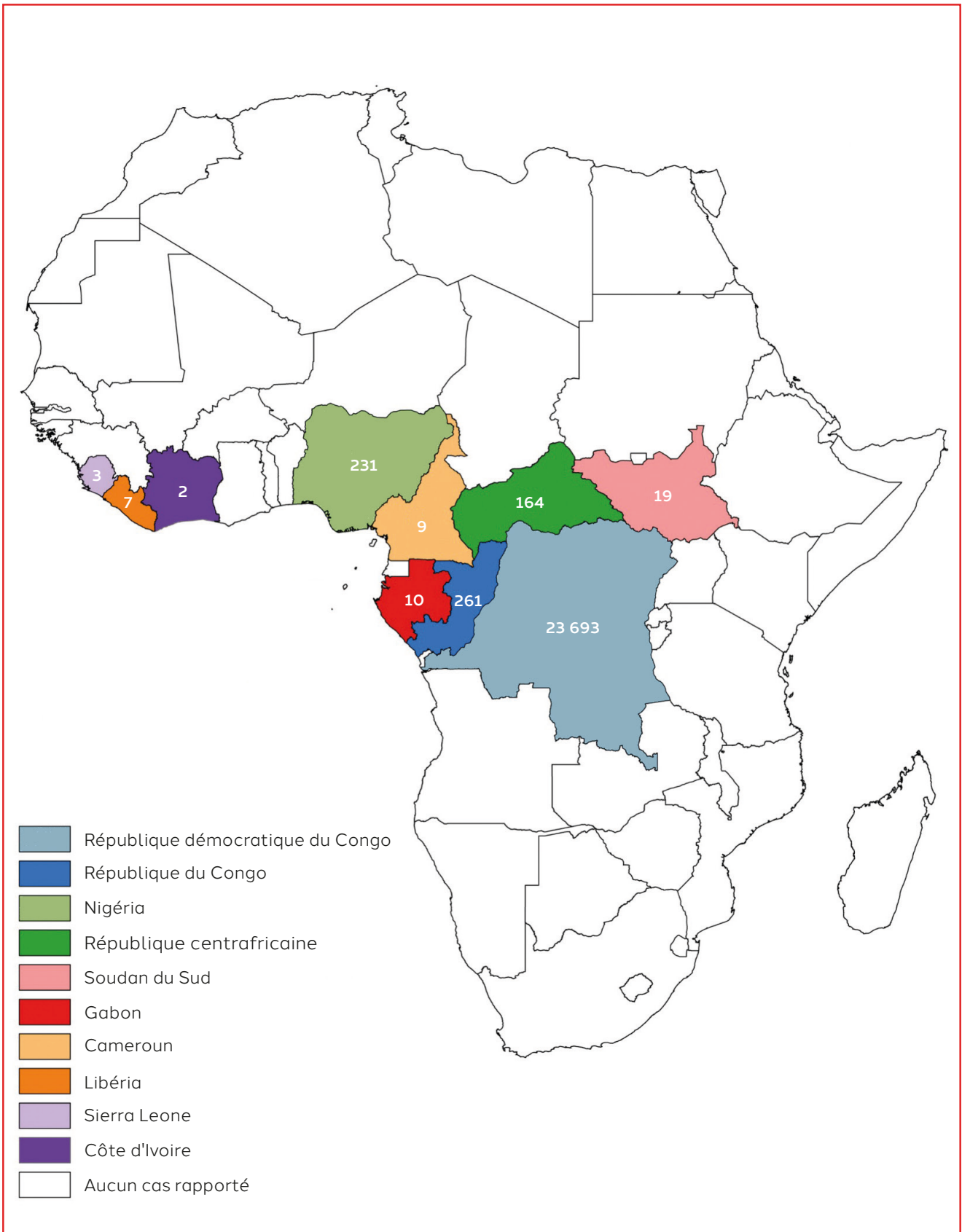


Fig. 3 - Nombre total de cas suspects identifiés en Afrique, 1970-2018 (d'après [28]).

cargaison de 800 petits mammifères, incluant plusieurs espèces de rongeurs en provenance du Ghana. On trouve le virus chez des rats de Gambie, des souris de la famille des gliridés (loirs...) et des porcs-épics africains (*Atherurus africanus*). Ces animaux auraient vraisemblablement été contaminés au contact de rats de Gambie importés du Ghana au Texas. Cela est étonnant, car le Ghana n'avait jamais signalé de cas humains de *mpox*, suggérant une sous-détection de la maladie dans ce pays (10,11). Le 11 juin 2003, les autorités américaines interdisent toute importation, vente et distribution de tous les rongeurs africains, pour éviter l'implantation du MPXV chez les rongeurs sauvages autochtones. Les autorités sanitaires isolent les patients à domicile ou à l'hôpital et recherchent des cas contacts. Les animaux malades sont euthanasiés et ceux asymptomatiques sont mis en quarantaine. La vaccination antivariolique est proposée aux personnes contacts. Près d'un tiers des patients infectés avaient été vaccinés avant 1972, date de l'arrêt de la vaccination aux É.-U. Le 30 juillet 2003, on dénombre 72 cas suspects ou confirmés, dont 19 ayant conduit à une hospitalisation et deux cas graves, incluant une encéphalite, mais aucun décès. Toutes les personnes ont été en contact avec des chiens de prairie et ont présenté des signes cliniques après une incubation de 14-15 jours en moyenne. Tous les patients présentaient une éruption varioleuse typique, mais atténuée, souvent avec un syndrome grippal et des adénopathies douloureuses. Aucune transmission interhumaine n'a été détectée.

L'ÉPIDÉMIE DE MPOX À EXTENSION MONDIALE

Entre 2003 et 2022, on ne signale en Europe, en Amérique du Nord et en Asie, qu'environ 70 cas humains de *mpox*, importés lors de voyages. C'est pourquoi l'épidémie de *mpox* de 2022 sera une totale surprise. Entre 2017 et 2018, plus de 3 000 cas sont recensés en RDC et en République centrafricaine (létalité 10-15%). Au Nigéria, jusque-là épargné, on rapporte une épidémie de *mpox* avec 122 cas documentés (létalité 6%) (12), suivi d'une endémie avec 830 cas signalés de 2017 à 2022 (13). Ce sera le point de départ de l'épidémie mondiale qui va suivre en 2022 (Figure 4).

En 2018, trois cas humains sont signalés au Royaume-Uni, dont deux en provenance du Nigéria et un cas chez un agent hospitalier chargé du nettoyage de la literie. Conjointement, un cas est rapporté en Israël et un autre à Singapour, également connectés avec des personnes venant du Nigéria. En 2021, trois nouveaux cas sont observés au Royaume-Uni, dans une même famille venant du Nigéria et, de

façon surprenante, deux cas au Texas et au Maryland. Le 6 mai 2022, un nouveau cas est notifié au Royaume-Uni chez un homme de retour du Nigéria, avec d'autres cas dans son foyer. Dans les jours suivants, des patients non reliés et sans antécédents de voyage en Afrique sont signalés au Royaume-Uni, suggérant une transmission locale (14). Quelques jours plus tard, on rapporte 23 cas suspects en Espagne et au Portugal, dont certains remontent à la fin du mois d'avril.

Compte tenu de la distribution géographique inhabituelle des cas, l'OMS déclenche une alerte dès le 16 mai 2022. Suivent des signalements dans de nombreux pays d'Europe, d'Amérique (Canada, É.-U, Argentine) et en Australie. Le 22 mai, on dénombre plus de 300 malades dans le monde. Quelques décès sont signalés en Espagne et au Brésil. Le 8 juin 2022, on rapporte 1285 cas confirmés dans 28 pays. Le 16 juin, 183 cas sont notifiés en France. Certains pays comme la Belgique et le Royaume-Uni imposent des mesures d'isolement aux malades pendant 21 jours. Le 23 juillet, l'OMS déclare une « urgence de santé publique de portée internationale » et appelle désormais cette maladie « *mpox* ». Après une croissance très rapide des cas en juin et juillet 2022, le pic de l'épidémie est atteint mi-août (7577 cas confirmés durant la semaine 32). Une campagne de sensibilisation et de vaccination massive des populations cibles est déclenchée. À partir de septembre, on assiste à une décroissance du nombre de cas dans le monde (Figure 5), avec une chute à moins de 200 cas par semaine durant la première quinzaine de février 2023. Le 2 août 2023, on dénombre 83 600 cas confirmés dans 110 pays, avec un taux d'hospitalisation de 5-10% et une très faible létalité comparativement aux taux observés en Afrique (152 décès, 0,17%). Cela est dû à la qualité de la prise en charge thérapeutique, avec vaccination et sérothérapie précoces et utilisation d'antiviraux efficaces.

Les dix pays les plus touchés sont les É.-U (29 519 cas), le Brésil (10 168 cas), l'Espagne (7 408 cas) et la France (4 110 cas) (15). En octobre 2023, le bilan est de 91 328 cas dans le monde, dont 31 010 cas aux É.-U (16). En France, on a encore rapporté une cinquantaine de cas dans les six premiers mois de 2024. Une des originalités de cette épidémie est la forte prédominance de la transmission sexuelle, majoritairement chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. La régression rapide est attribuée à une prévention efficace de la transmission sexuelle dans des communautés qui ont affronté le sida, à l'isolement des patients et à la vaccination antivariolique.

De façon surprenante, une reprise épidémique est survenue depuis janvier 2024 en RDC, avec exten-

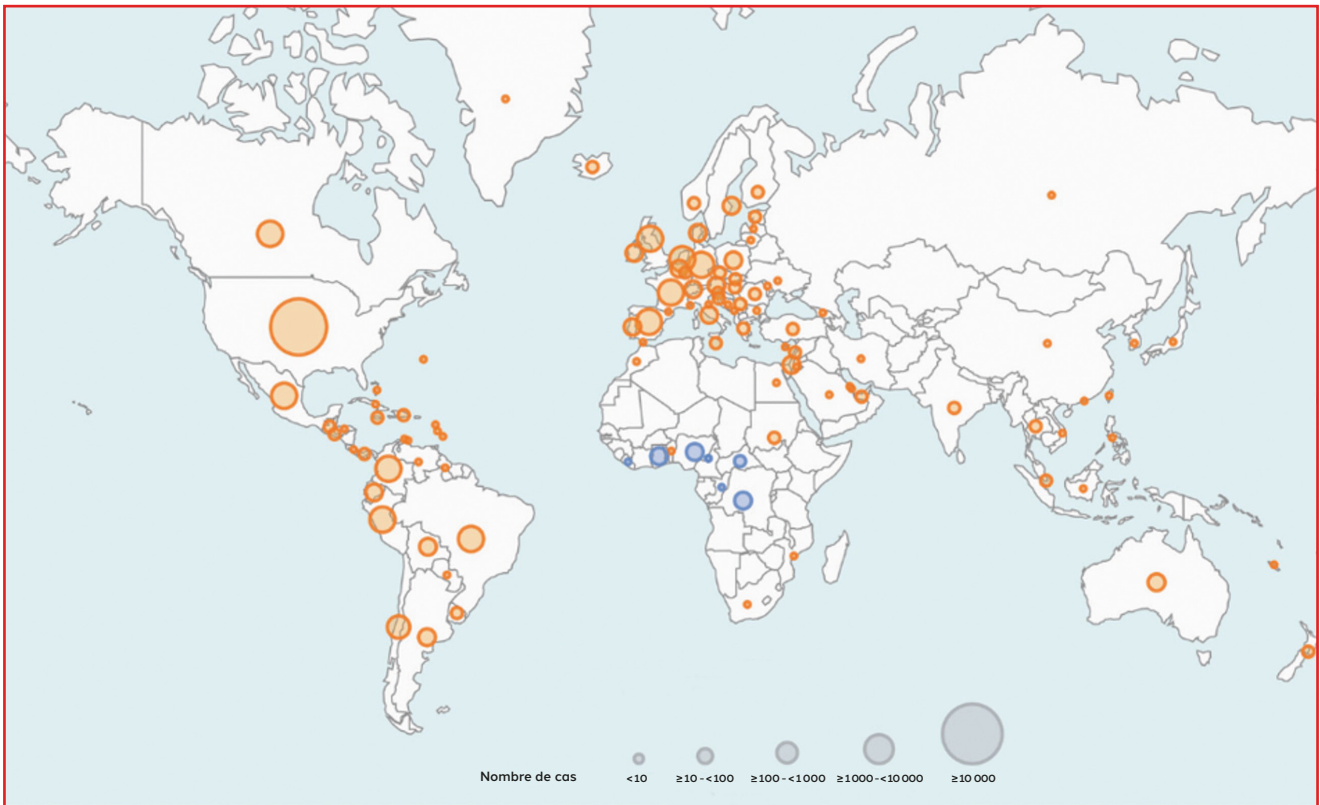


Fig. 4 – Répartition géographique des foyers de mpox.

Les spots bleus (●) représentent les foyers d'origine des virus en Afrique de l'Ouest et centrale ; les autres (○) correspondent à la pandémie mondiale de 2022 (d'après le *Centers for Disease Control and Prevention*, 17 octobre 2022).



Fig. 5 – Vague épidémique mondiale de mpox en 2022 (données OMS).

sion dans les pays africains voisins. Au 3 août 2024, on compte 14 479 cas confirmés et suspects et 455 morts (létalité 3,6 %) en RDC. On dénombre 85 % de cas chez des enfants de moins de 15 ans qui représentent aussi 85 % des décès enregistrés. La létalité peut souvent atteindre 10 % chez eux ainsi que des séquelles. Le 14 août 2024, l'OMS a lancé une nouvelle alerte de santé publique de portée mondiale (17). Plusieurs cas sont signalés hors d'Afrique, notamment un en Suède.

LE VIRUS MONKEYPOX (MPXV)

Le MPXV est un orthopoxvirus à ADN bicaténaire, apparenté au virus *smallpox* (Figure 6) (18). Ce virus présente un large spectre d'hôtes, infectant de nombreux mammifères, rongeurs, primates et humains. La taille de son génome oscille entre 196 à 211 kb. Le virus de 2022 comprend 197 kb, codant environ 200 protéines (19). Son taux de mutation est estimé à environ 5×10^{-6} et des événements de recombinaison sont probables. La région centrale du virus est très conservée parmi les poxvirus et correspond aux gènes impliqués dans la réplication, les voies métaboliques et les protéines de structure. Les extrémités du génome présentent des répétitions terminales inversées de 6,5 à 17,5 kb et portent des gènes impliqués notamment dans la virulence et le spectre d'hôte.

Les études phylogéniques à partir des gènes conservés de 197 isolats de MPXV ont permis de distinguer trois clades, clade I, clade IIa et clade IIb, isolés entre 2017 et 2022 (20). Le MPXV serait d'apparition récente, vers 1730, suivie de divergences en clades I, IIa et IIb, apparus respectivement vers 1956, 1928 et 1938 (15). Le clade I correspond aux isolats du bassin du Congo (République centrafricaine, RDC), avec une létalité qui peut atteindre 10 %. Le clade II comprend les isolats d'Afrique de l'Ouest avec deux sous-clades, le clade IIa avec une létalité d'environ 1-3 % et le nouveau clade IIb pour les souches des épidémies survenues entre 2017 et 2023 (21) (Figure 7). La reprise épidémique en Afrique depuis janvier 2024 est liée à un nouveau clade Ib, identifié en septembre 2023 en RDC, lequel est plus virulent que le clade IIb (létalité 3,6 %) (22).

L'analyse génétique des isolats de l'épidémie de 2022 montre la présence de près de 42 mutations ponctuelles comparativement aux virus les plus proches isolés en 2018 (21). Ces mutations pointent le rôle d'une déaminase humaine qui modifie le génome du virus en créant des substitutions G à A et C à T. Cette enzyme, dite APOBEC3 (*Apolipoprotein B mRNA-editing Enzyme Catalytic polypeptide-like 3*), est impliquée dans les défenses antivirales. Ces mutations sont les stigmates d'une évolution du virus

dans la population humaine. Pour le MPXV, il s'agit de la déaminase F, parmi les 7 enzymes humaines connues (23). Ces observations suggèrent une évolution rapide du virus dans l'espèce humaine et sa capacité de diversification, soulignant une flexibilité génétique inquiétante des orthopoxvirus.

VIRULENCE ET TRANSMISSION DE MPXV

Le MPXV est détecté dans les sécrétions respiratoires, les fluides corporels et les matières fécales chez les animaux ou les patients. Le MPXV peut pénétrer les cellules épithéliales des muqueuses respiratoires ou génitales. Il peut aussi infecter directement le revêtement cutané lésé et se répliquer dans les kératinocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales. Pendant la phase d'incubation, le virus atteint les ganglions lymphatiques, puis les amygdales, la rate et le foie, où il se multiplie activement. Cela entraîne une virémie secondaire permettant la dissémination aux poumons, aux reins, aux intestins et à la peau, entraînant l'éruption caractéristique.

Les gènes impliqués dans ce processus infectieux sont mal connus. Certains pourraient inhiber le complément, comme le gène *D14L*, d'autres (*BR-203*) auraient un rôle dans l'inhibition de l'apoptose des lymphocytes infectés, ce qui favorise la multiplication virale. Le gène *BR-209* peut bloquer l'interleukine-1 β , inhibant ainsi les défenses immunitaires. Le gène *N3R* permettrait d'éviter l'action des cellules *Natural Killer* (NK) (15). Il s'agit surtout de gènes permettant d'atténuer les défenses antivirales de l'hôte.

Dans la nature, le MPXV circule dans des réservoirs sauvages en Afrique, tels que des rongeurs (rats de Gambie, écureuils arboricoles...). L'exposition à ces animaux est fréquente dans les régions de déforestation qui favorisent les contacts entre animaux et humains. Le virus peut ainsi être transmis à l'homme, souvent par des enfants, par manipulation d'animaux ou consommation de chair mal cuite du gibier (24). La transmission zoonotique peut survenir aussi par contact avec les fluides corporels d'un animal infecté ou par morsure ou griffure (25). Cela a été le cas lors de l'épidémie de 2003 où l'exposition aux chiens de prairie s'est faite par contact cutané, avec ou sans morsure ou griffure. Suivant l'exposition infectieuse, une transmission interhumaine est possible par contacts prolongés au sein des foyers familiaux, avant de s'éteindre ou de s'étendre à la population du village et de la région. Les données épidémiologiques montrent que la transmission par voie respiratoire nécessite un contact prolongé à

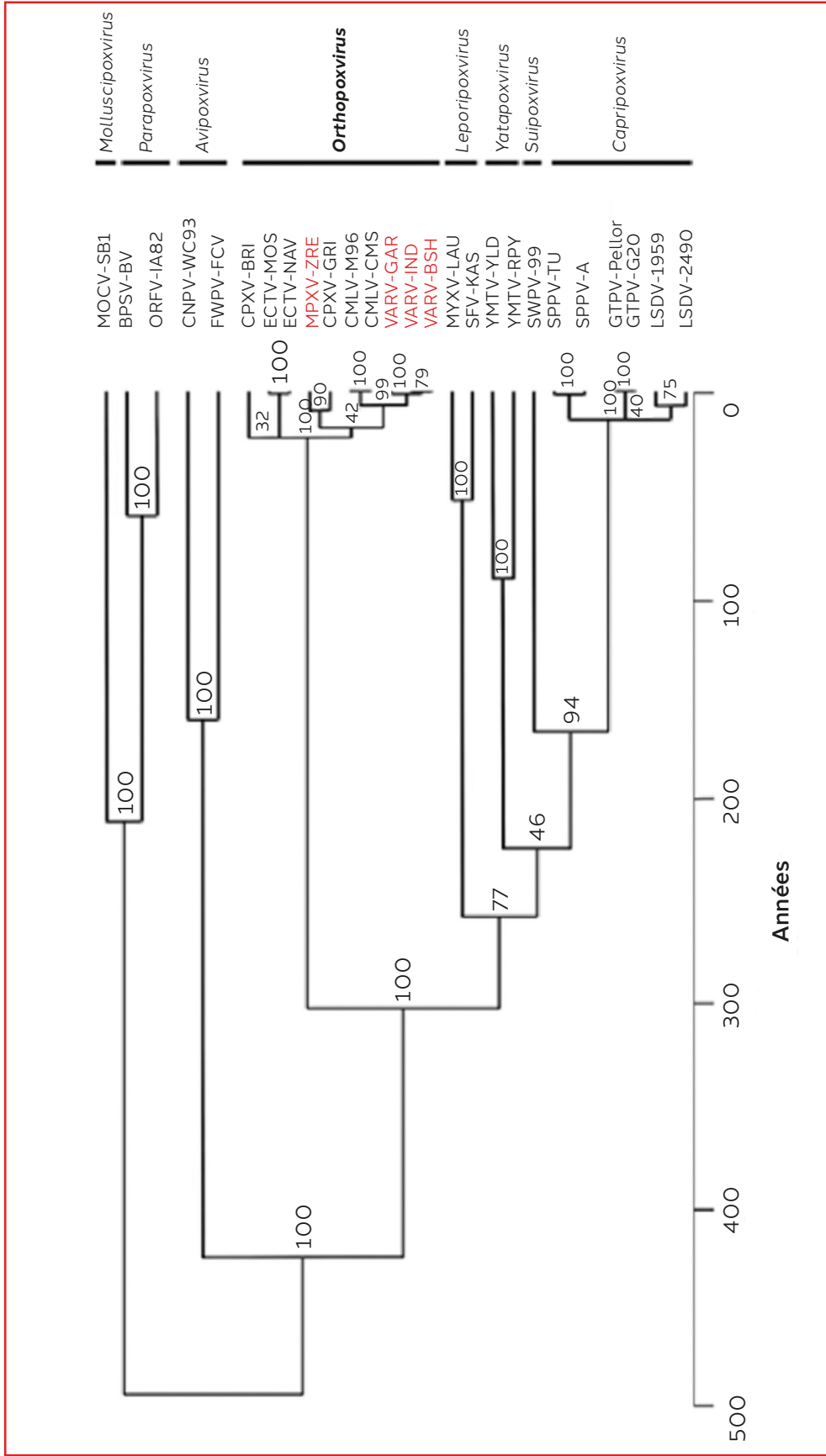


Fig. 6 - Arbre phylogénique des poxvirus des vertébrés établi à partir des séquences nucléotidiques de l'ADN polymérase (d'après [18]) : VARV (Variola Virus ou virus sma(l)pox) ; MPXV (monkeypox).

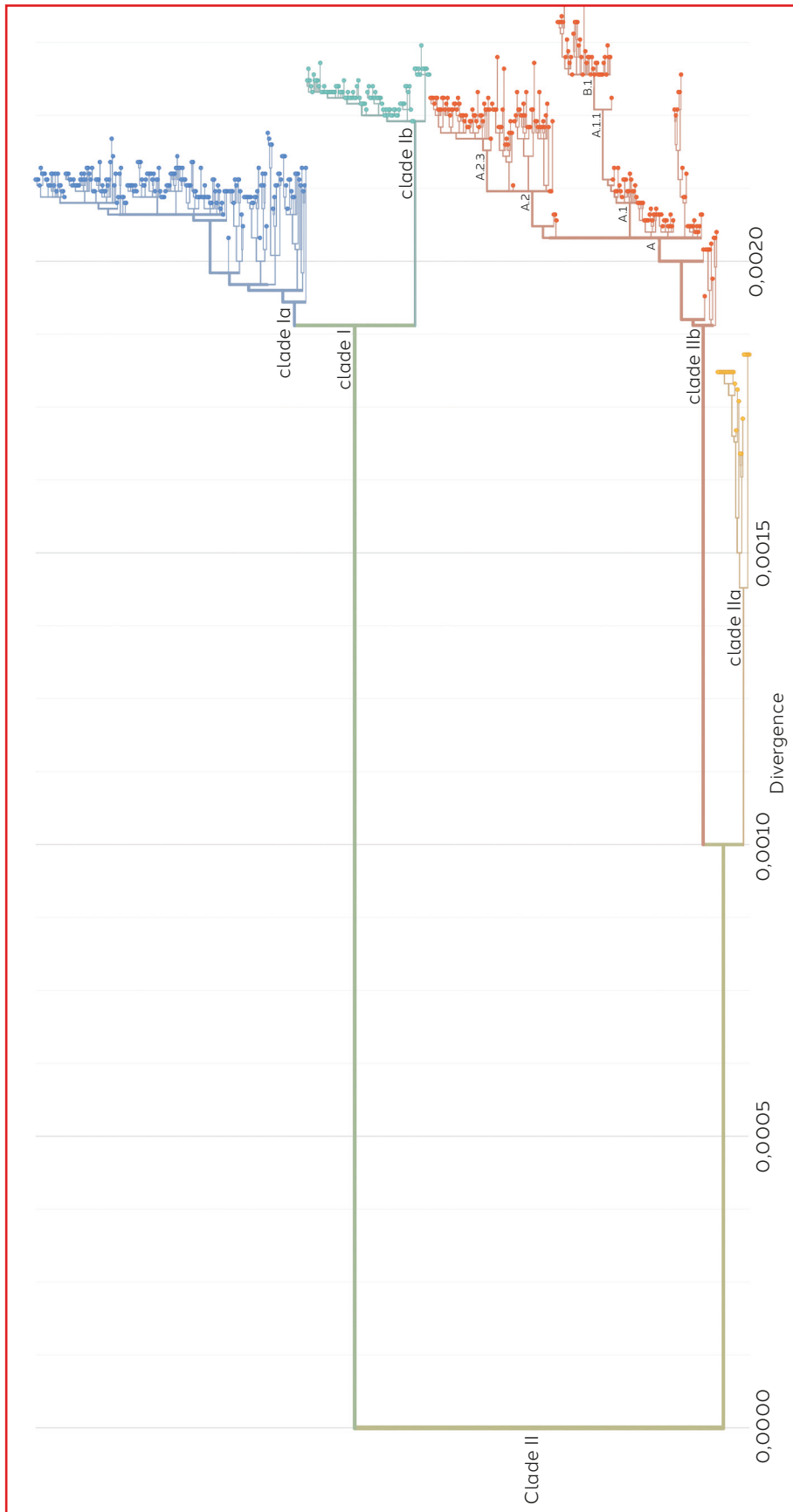


Fig. 7 - Phylogénie des clades de MPXV établie à partir des séquences nucléotidiques de 537 génomes (nextstrain/mpox, 2024-11-21).

courte distance et joue probablement un rôle faible (26). On connaît l'existence de patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques, du fait des séroconversions, mais leur rôle dans la dissémination de la maladie demeure inconnu (27).

Les données de surveillance du *mpox* dans les pays d'endémie, entre 1970 et 2015, ont montré que 70-80% des cas survenaient chez les enfants (< 10 ans) et 50%-70% chez les hommes (28,29). L'épidémie à extension mondiale de 2022 présente des caractéristiques très différentes. En Afrique, on relevait 23% d'enfants (< 9 ans) et une létalité atteignant parfois 10%. En revanche, en Europe et en Amérique, on comptait une très forte prédominance masculine (96,8% des cas), avec un âge moyen de 34 ans et moins de 1% d'enfants (30). La létalité du *mpox* est liée à de nombreux facteurs : la densité et la fragilité de la population (promiscuité, malnutrition, précarité, conditions de vie, infections concomitantes comme le sida...), les modalités de l'inoculation, souvent à partir de réservoirs animaux, la fréquence des complications par surinfections en Afrique, la qualité de la prise en charge et l'accès aux traitements et aux vaccins. Cela explique une létalité beaucoup plus forte en Afrique par rapport à l'Europe et l'Amérique, où l'accès aux soins, au diagnostic précoce et à la vaccination efficace, a été beaucoup plus rapide.

Le MPXV demeure peu contagieux, comparativement au virus *smallpox*. Le taux de reproduction (R_0) du MPXV, qui représente le nombre de cas secondaires susceptibles de se développer à partir d'un seul cas primaire dans une population naïve, demeure faible. Ce taux a été estimé à 0,8 en RDC entre 1980 et 1984, ce qui explique l'extinction des épidémies à court terme (8). Comparativement, le R_0 du virus *smallpox* est estimé à 3. Lors de l'épidémie de 2022 dans les pays non endémiques, les estimations du R_0 ont révélé une grande variabilité, allant de 1,54 (Belgique) à 3,62 (Allemagne), avec une médiane de 2,44 (31). Cela explique une transmission interhumaine soutenue, liée à plusieurs facteurs contributifs, incluant des comportements sociaux et sexuels, les différents variants du MPXV, la densité de la population ou d'autres causes inconnues. La rapide régression de l'épidémie est attribuée à un changement de comportement, à l'isolement des patients et à l'immunité induite par l'infection et par la vaccination.

LA VACCINATION CONTRE LE MPOX

Le vaccin antivariolique historique de Jenner produit chez la génisse est probablement très efficace

contre le *mpox*, mais il est responsable d'effets indésirables graves et peu acceptables alors que le risque de variole est éliminé. C'est pourquoi ont été mis au point des vaccins de deuxième génération, mieux tolérés et respectant des normes de stérilité plus strictes. Ils sont produits en culture cellulaire ou sur œufs embryonnés (ACAM commercialisé en 2007). Ont suivi en 2013 des vaccins de troisième génération utilisables chez les immunodéprimés. La souche MVA (*Modified Vaccine Ankara*), obtenue dans les années 1960 après plus de 500 passages sur culture de fibroblastes d'embryons de poulet, a permis d'élaborer un vaccin vivant très bien toléré. Administré par scarification, il ne déclenche pas d'effets indésirables graves. Ces vaccins vivants MVA sont utilisables chez les immunodéprimés et les femmes enceintes, car ils sont incapables de se répliquer dans les cellules, tout en induisant l'apparition d'anticorps neutralisants contre les poxvirus (32). Lors de l'épidémie de *monkeypox* en 2022, leur efficacité a été estimée à 85%. Ce vaccin MVA-BN utilisé par injection sous-cutanée est produit par le laboratoire danois *Bavarian Nordic*, commercialisé sous le nom d'Imvanex en Europe, Imvamune au Canada (2013) et Jynneos aux É.-U (2019). Il existe un autre vaccin atténué (LC16m8), vaccin lyophilisé produit par K.M. Biologics Co. (Kumamoto, Japon) et homologué en 2022 (33).

UN AVENIR INCERTAIN

Ces épidémies d'ampleur mondiale montrent que le MPXV à large spectre d'hôte pourrait s'adapter à l'espèce humaine en utilisant un mode prédominant de transmission par voie sexuelle. Les craintes pour l'avenir sont une évolution du virus vers une transmission respiratoire plus efficace et la constitution éventuelle de réservoirs animaux hors d'Afrique. Contrairement à la pandémie de Covid-19, nous disposons de vaccins antivarioliques très efficaces et d'immunoglobulines contre le virus de la vaccine. Il existe aussi des antiviraux contre les poxvirus (tecovirimat par voie orale, ou en deuxième intention le brincidofovir et le cidofovir). C'est ainsi qu'on a pu rapidement maîtriser en quelques mois l'épidémie de *mpox* en 2022. Il est difficile de prévoir l'avenir, mais il faut rester vigilant à l'égard de ce virus chez qui on observe une microévolution favorisée par la transmission interhumaine. Cependant, contrairement à la pandémie de Covid-19, nous possédons des armes très efficaces pour endiguer une éventuelle épidémie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Gessain A, Nakoune E, Yazdanpanah Y. Monkeypox. *N Engl J Med* 2022 ; **387** : 1783-93.
- (2) Von Magnus P, Andersen EK, Petersen KB, Birch-Andersen A. A pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1959 ; **46** : 156-76.
- (3) Arita I, Henderson DA. Smallpox and monkeypox in non-human primates. *Bull World Health Organ* 1968 ; **39** : 277-83.
- (4) Khodakevich L, Jezek Z, Kinzanzka K. Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature. *Lancet* 1986 ; **1** : 98-9.
- (5) Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull World Health Organ* 1972 ; **46** : 593-7.
- (6) Lourie B, Bingham PG, Evans HH, Foster SO, Nakano JH, Herrmann KL. Human infection with monkeypox virus: laboratory investigation of six cases in West Africa. *Bull World Health Organ* 1972 ; **46** : 633-9.
- (7) Liu Q, Fu L, Wang B, Sun Y, Wu X, Peng X, et al. Clinical characteristics of human Mpox (Monkeypox) in 2022: A systematic review and meta-analysis. *Pathogens* 2023 ; **12** : 146.
- (8) Beer EM, Bhargavi Rao VB. A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. *PLoS Negl Trop Dis* 2019 ; **13** : e0007791.
- (9) Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd Smith JO, Kisalu NK, Kinkela TL, et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; **107** : 16262-7.
- (10) Reed KD, Melski JW, Graham MB, Regnery RL, Sotir MJ, Wegner MV, et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med* 2004 ; **350** : 342-50.
- (11) Centers for Disease Control and Prevention. 2003 United States outbreak of monkeypox. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/108095>
- (12) Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu Y, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis* 2019 ; **19** : 872-9.
- (13) Nigeria Centre for Disease Control and Prevention. An update of monkeypox outbreak in Nigeria. 2022. <https://ncdc.gov.ng/diseases/sitreps/?cat=8&name=An%20Update%20of%20Monkeypox%20Outbreak%20in%20Nigeria>
- (14) Antinori A, Mazzotta V, Vita S, Carletti F, Tacconi D, Lapini LE, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Euro Surveill* 2022 ; **27** : 2200421.
- (15) Alakunle E, Kolawole D, Diaz-Cánova D, Alele F, Adegboye O, Moens U, et coll. A comprehensive review of monkeypox virus and mpox characteristics. *Front Cell Infect Microbiol* 2024 ; **14** : 1360586.
- (16) Centers for Disease Control and Prevention. Mpox 2022-2023 outbreak cases and data, (26 October 2023). <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/134726>
- (17) World Health Organization. Multi-country outbreak of mpox, External situation report 35, 12 August 2024. <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-mpox--external-situation-report-35-12-august-2024>.
- (18) Babkin IV, Shchelkunov SN. The time scale in poxvirus evolution. *Mol Biol (Mosk)* 2006 ; **40** : 20-4.
- (19) Lansiaux E, Jain N, Laivacuma S, Reinis A. The virology of human monkeypox virus (hMPXV): A brief overview. *Virus Res* 2022 ; **322** : 198932.
- (20) Diaz-Cánova D, Mavian C, Brinkmann A, Nitsche A, Moens U, Okeke MI. Genomic sequencing and phylogenomics of cowpox virus. *Viruses* 2022 ; **14** : 2134.
- (21) Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Santos JD, Nunes A, et al. Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nat Med* 2022 ; **28** : 1569-72.
- (22) Vakaniaki EH, Kacita C, Kinganda-Lusamaki E, O'Toole Á, Wawina-Bokalanga T, Mukadi-Bamuleka D, et al. Sustained human outbreak of a new MPXV clade I lineage in eastern Democratic Republic of the Congo. *Nat Med* 2024 ; **30** : 2791-5.
- (23) Suspène R, Raymond KA, Boutin L, Guillier S, Lemoine F, Ferraris O, et al. APOBEC3F is a mutational driver of the human monkeypox virus identified in the 2022 outbreak. *J Infect Dis* 2023 ; **228** : 1421-9.
- (24) Kipkorir V, Dhali A, Srichawla B, Kutikuppala S, Cox M, Ochieng D, et al. The re-emerging monkeypox disease. *Trop Med Int Health* 2022 ; **27** : 961-9.
- (25) Reynolds MG, Davidson WB, Curns AT, Conover CS, Huhn G, Davis JP, et al. Spectrum of infection and risk factors for human monkeypox, United States. *Emerg Infect Dis* 2007 ; **13** : 1332-9.
- (26) Riopelle JC, Munster VJ, Port JR, Atypical and unique transmission of monkeypox virus during the 2022 outbreak: an overview of the current state of knowledge. *Viruses* 2022 ; **14** : 2012.
- (27) Satapathy P, Mohanty P, Manna S, Shamim MA, Rao PP, Aggarwal AK, et al. Potentially asymptomatic infection of monkeypox virus: a systematic review and meta-analysis. *Vaccines (Basel)* 2022 ; **10** : 2083.
- (28) Heymann DL, Szczeniowski M, Esteves K. Re-emergence of monkeypox in Africa: a review of the past six years. *Br Med Bull* 1998 ; **54** : 693-702.
- (29) Rimoin AW, Kisalu N, Kebela-Ilunga B, Mukaba T, Wright LL, Formenty P, et al., Endemic human

- monkeypox, Republic democratic of Congo, 2001-2004. *Emerg Infect Dis* 2007 ; **13** : 934-7.
- (30) World Health Organization. Disease outbreak news; multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries (21 May 2022). <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385>
- (31) Branda F, Pierini M, Mazzoli S, Monkeypox: early estimation of basic reproduction number R_0 in Europe. *J Med Virol* 2023 ; **95** : e28270.
- (32) Greenberg RN, Overton ET, Haas DW, Frank I, Goldman M, von Krempelhuber A, et al. Safety, immunogenicity, and surrogate markers of clinical efficacy for modified vaccinia Ankara as a smallpox vaccine in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2013 ; **207** : 749-58.
- (33) Kenner J, Cameron F, Empig C, Jobes DV, Gurwith M. LC16m8: an attenuated smallpox vaccine. *Vaccine* 2006 ; **24** : 7009-22.