



Elsevier has created a [Monkeypox Information Center](#) in response to the declared public health emergency of international concern, with free information in English on the monkeypox virus. The Monkeypox Information Center is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its monkeypox related research that is available on the Monkeypox Information Center - including this research content - immediately available in publicly funded repositories, with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the Monkeypox Information Center remains active.

Revue générale

Le *monkey-pox*, un paradigme de maladie émergente puis réémergente

Monkey-pox, a model of emergent then reemergent disease

A.-J. Georges^a, T. Matton^b, M.-C. Courbot-Georges^{c,*}

^a Hôpital des armées Legouest, Metz, France

^b Service de médecine des collectivités, hôpital des armées Legouest, Metz, France

^c UBIVE, laboratoire Pr-Jean-Mérieux, 21, avenue Tony-Garnier, 69365 Lyon cedex 07, France

Reçu le 22 septembre 2003 ; accepté le 23 septembre 2003

Résumé

L'émergence du *monkey-pox* aux États-Unis a fait se reposer le problème (connu pour d'autres agents infectieux) de la dissémination des pathogènes hors de leurs territoires de prédilection avec menaces planétaires subséquentes de gravité variable en fonction de la nature des agents. Le *monkey-pox* est une « variole miniature » qui, en Afrique, évolue sur un mode endémique avec pour réservoirs certaines espèces de singes ou de rongeurs. Il peut être transmis accidentellement à l'homme chez lequel il génère des épidémies accompagnées (ou non) de cas mortels. Importé aux États-Unis via des écureuils et des rats de Gambie (tous africains), le virus a infecté les chiens de prairies (qui connaissent une vogue certaine en tant qu'animaux de compagnie), puis est passé du chien de prairies à l'homme. Les campagnes de dépistage, les investigations épidémiologiques et les traitements subséquents ont permis de circonscrire très rapidement la maladie qui représente, dans cette éventualité américaine, un paradigme de maladie émergente. Sont évoquées également des mesures thérapeutiques et des mesures de prophylaxie directement applicables au *monkey-pox* mais qui représentent également un cas d'école pour la lutte contre les pox vireuses en général (variole incluse) dont le risque d'introduction criminelle est plus que jamais d'actualité.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The recent emergence of monkey pox in the United States of America highlights the problem (known for other infectious agents) of dissemination of pathogens outside their endemic area, and of subsequent global threats of variable gravity according to agents. It is a real emergency since monkey pox had been confined to Africa for several decades, where small epidemics occurred from time to time. monkey pox is a "miniature smallpox" which, in Africa, evolves on an endemic (zoonotic) mode with, as reservoirs, several species of wild rodents (mainly squirrels) and some monkey species. It can be accidentally transmitted to man then develops as epidemics, sometimes leading to death. The virus was imported in 2003 in the United States of America, via Gambia rats and wild squirrels (all African species), and infected prairie dogs (which are now in fashion as pets), then crossed the species barrier to man. In the United States of America, screening campaigns, epidemiological investigations, and subsequent treatments led to a rapid control of the epidemic, which is a model of emergent disease for this country. Therapeutic and preventive measures directly applicable to monkey pox are discussed. They can also be applied against other pox virus infections (including smallpox). The risk of criminal introduction of pox viruses is discussed since it is, more than ever, a real worldwide threat.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pox virus ; *Monkey-pox* ; Bioterrorisme ; Vaccin antivariolique

Keywords: Pox virus; *Monkey-pox*; Bioterrorism; Pox vaccine

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : j.pinard@elsevier.fr (M.-C. Courbot-Georges).

Les orthopoxviroses sont toujours, en 2003, soit un quart de siècle après l'éradication de la variole, [1,2] au premier rang de l'actualité. Cela pour plusieurs raisons. D'abord parce que la variole, modèle de ces viroses, continue de susciter des interrogations tant au plan de la conservation du virus responsable [3,4] qu'au plan de son utilisation possible à des fins bioterroristes [5]. D'autre part, parce que, à la lumière de récentes épidémies de *monkey-pox* au Zaïre [6] on peut craindre un potentiel d'épidémisation au sein des populations humaines [6,7] des zoonoses mineures à orthopoxvirus parallèlement à la baisse de l'immunité antivaccinale dans la population mondiale elle-même résultant de la cessation de la vaccination antivariolique [3,7,8]. Ces zoonoses mineures (*monkey-pox*, *cow-pox*, *camel-pox* et peut-être d'autres viroses à émerger à l'avenir) pourraient occuper la niche écologique demeurée vacante du fait de la disparition de la variole [9].

1. Rappels historiques

1.1. Le cas initial et le statut initial endémosporeadique du virus en Afrique

C'est en 1959, au Danemark, que l'on a, curieusement, découvert le virus du *monkey-pox* dans un élevage de macaques. Il a fallu attendre 1970 pour que le virus soit isolé à partir d'un cas clinique humain pédiatrique au Zaïre [10], et que l'on montre quelques années après que l'histologie des lésions cutanées était très semblable à celle de la variole, mais que contrairement à celle-ci, on observait dans le *monkey-pox* une lymphadénopathie généralisée avec hyperplasie, œdème médullaire, dilatation des sinus, et de temps en temps nécrose des cellules des centres germinaux [11,12].

De 1970 à 1986, la maladie réapparaît 404 fois sous forme de cas sporadiques, surtout chez des enfants ou adolescents âgés de moins de 16 ans, dans sept pays africains d'Afrique Centrale (Nigeria, Cameroun, République Démocratique du Congo (RD Congo) qui à elle seule compte 85 % des cas totaux), ou d'Afrique de l'Ouest (Côte-d'Ivoire, Sierra Léone et Libéria). Cela correspond à la période d'éradication de la variole au cours de laquelle la recherche de cas suspects de variole était très active. Au cours des cinq années suivantes (1987–1992), on ne rapporte que 12 cas (5 en RD Congo, 1 au Cameroun, et 8 au Gabon), sans doute à la suite d'une baisse de la vigilance concernant cette maladie : cela démontre que, sans une surveillance bien réglée, on ne fait pas le diagnostic de cette maladie et que les déclarations officielles sont très au-dessous, comme souvent en Afrique, des réalités de terrain.

1.2. Le *monkey-pox* a réémergé en 1996 sur un mode épidémique en République Démocratique du Congo, et en 2003 aux États-Unis

Les équipes OMS (et d'autres) se sont beaucoup investies en RD Congo à partir de 1981, et cela a permis une étude

détaillée de la maladie. Cette étude a été complétée par le CDC et d'autres structures scientifiques américaines à partir de 2003 dans différents états des États-Unis d'Amérique.

1.2.1. Les « études initiales » Africaines (1981–1986)

La plupart des cas sont survenus dans les provinces zaïroises de l'Équateur et de Bandundu, et à un degré moindre au Kasai oriental. Le diagnostic a été posé souvent sur des bases cliniques associées à un isolement viral dans 67 % des cas, ailleurs sur des données, d'anamnèse avec une confirmation sérologique dans 27 % des cas. Enfin, dans 10 % des cas, le diagnostic était affirmé rétrospectivement. La maladie a surtout frappé des sujets immunologiquement naïfs vis-à-vis des orthopoxvirus car seuls 13 % des sujets infectés présentaient des cicatrices de vaccination. L'évolution fut fatale dans 10 % des cas. La contamination s'est effectuée d'animal à homme dans 72 % des cas, et d'homme à homme dans 28 % des cas. Il est rare que la transmission s'effectue au-delà de la deuxième génération. Cependant, on a pu montrer dans cette cohorte 11 cas de troisième génération, trois cas de quatrième et un cas de cinquième génération ce qui limite le risque d'épidémisation grave du *monkey-pox*. Une autre différence majeure avec le virus de la variole réside dans les taux d'attaques secondaires des populations non immunisées : 9 % pour le virus du *monkey-pox*, de 20 à 70 % pour le virus variolique.

1.2.2. Les études africaines plus récentes (1996–1998)

Au cours des six premiers mois de 1996, [13] une épidémie de 71 cas, frappant surtout des enfants âgés de moins de dix ans, diagnostiqués par les autorités sanitaires congolaises avec sept évolutions fatales, s'est développée dans la province du Kasai oriental, atteignant 12 villages, puis leurs alentours [14]. Trois missions successives, parrainées par l'OMS [15], ont montré que l'épidémie a touché 814 personnes de février 1996 à juillet 1998 [6,13–15]. La sérologie orthopoxvirus n'était positive que dans 54 % des cas par les tests de neutralisation sur plaque, et dans 73 % des cas par les techniques de *western-blot* ou d'inhibition de l'hémagglutination. Les taux d'attaque secondaires étaient similaires à ceux de l'épidémie précédente démontrant que la transmissibilité était stable et que la prévalence élevée de l'infection par le VIH dans l'écosystème ne constituait pas un cofacteur significatif dans la transmission [16]. On a par ailleurs montré que le virus varicelleux co-circulait avec celui du *monkey-pox*, les deux virus pouvant coexister chez un même malade [17]. Enfin les évolutions mortelles étaient de 1 %, à comparer aux 9,8 % observés durant la période de 1981 à 1986 [18]. Il est donc clair que certaines données publiées sur cette épidémie [6,16–18] doivent être révisées et qu'en particulier l'incidence de la baisse de l'immunité vaccinale résiduelle dans les populations atteintes comme seul facteur favorisant de l'épidémie doit être réévaluée [19,20]. Peut-être en réexaminant le problème des contacts accrus avec les sources de virus, (actions de chasse, promiscuité, guerres tribales...).

Tout à fait récemment, (entre les mois de février et août 2001), dans la province équateur de la RDC, on a observé

sept petits foyers épidémiques de *monkey-pox* [21]. Ces épidémies ont concerné un total de 31 personnes et ont causé cinq morts. À partir d'échantillons prélevés sur 14 malades et analysés soit par microscopie électronique, soit par tentatives d'isolement viral, soit par PCR, on a montré qu'au moins deux épidémies étaient directement causées par le *monkey-pox* (16 cas et 4 morts). Dans deux autres épidémies, le *monkey-pox* et l'*Herpès virus varicellae* étaient simultanément impliqués (7 cas dont 1 décès). Et enfin dans deux épidémies, seul le virus de la varicelle-zoster était retrouvé (6 cas sans décès). Pour la 7^e épidémie, aucun virus n'a été retrouvé (2 cas sans mortalité).

1.2.3. L'épidémie américaine (États-Unis) [22,23]

Au cours du deuxième trimestre de l'année 2003 le CDC d'Atlanta a reçu une succession de rapports de cas de patients présentant des « rashes » fébriles, très protéiformes (évoluant parfois vers la vésicule, puis la pustule) après des contacts avec des animaux de compagnie, en particulier les chiens de prairies. Les différentes investigations initiées par la clinique Marshfield (à Marshfield dans le Wisconsin) ont conduit à l'identification par la microscopie électronique d'un *pox virus*, à partir d'une lésion cutanée d'un patient et d'un tissu ganglionnaire du « chien de prairie » qui l'avait contaminé [22]. Les investigations conduites ultérieurement au CDC ont permis d'identifier avec certitude le *monkey-pox*.

À la fin du premier semestre (30 juin 2003), dans six états d'Amérique (Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, Wisconsin), le total des cas de *monkey-pox* rapportés au CDC était de 79, dont 29 confirmés par le laboratoire (sans préjuger des résultats à venir concernant les patients en cours d'investigations) [23]. Dans la majorité des cas confirmés, on a retrouvé un contact avec un animal de compagnie malade (essentiellement des chiens de prairies, mais aussi des rats géants de Gambie). La médiane d'âge était de 28 ans (1 an – 51 ans) celle de la durée d'incubation de 12 jours (2–26 jours) avant de voir apparaître dans tous les cas une éruption vésiculaire associée ou non à d'autres symptômes (fièvre, signes respiratoires, adénopathies...). Il n'y a pas eu de décès, et l'évolution, en dehors de deux cas pédiatriques, a été bénigne. On a administré, dans un but de prévention une vaccination antivariolique à 26 personnes (24 adultes et 2 enfants) deux fois en pré-exposition et 24 fois en post-exposition (11 personnels soignants, 7 sujets contacts étroits avec un malade, 3 laborantins, 2 vétérinaires et un sujet contact de travail).

2. Le virus du *monkey-pox*

Le virus du *monkey-pox*, comme tous les orthopoxvirus, est un virus à ADN. L'ADN viral, ainsi que plusieurs protéines de l'intérieur du core, est organisé comme un nucléosome. Le core possède une membrane d'environ 9 nanomètres d'épaisseur et une structure en sous-unité régulière. À l'intérieur du virion le core prend la forme d'une haltère en

raison de la présence de deux gros cores latéraux, l'ensemble étant inclus dans une coque protéique d'environ 12 nanomètres d'épaisseur appelée membrane externe. La surface de celle-ci comprend des tubules de surface irrégulièrement disposés, et constitués eux-mêmes de petites sous-unités globulaires. Les virions sont libérés par exocytose : ils sont alors inclus dans une enveloppe qui contient les lipides cellulaires de l'hôte associés à plusieurs polypeptides codés par le virus [24–29].

3. Le réservoir de virus

Plusieurs espèces animales peuvent se révéler être des réservoirs de virus. Il faut en fait distinguer les espèces réservoirs africaines de celles plus récemment identifiées aux États-Unis.

3.1. Les réservoirs de virus africains classiques [30–32]

Avant l'émergence du *monkey-pox* aux États-Unis, les investigations concernant le(s) réservoir(s) de virus ont conduit à l'isolement d'un virus à partir d'un écureuil volant malade (*Funisciurus anerythrus*), ainsi qu'à la mise en évidence d'anticorps *anti-Orthopoxvirus* chez plusieurs espèces de singes, d'écureuils (*Funisciurus sp* et *Heliosciurus sp*) et de rongeurs sauvages divers dont les rats géants de Gambie (*Cricetomys emini*) comestibles.

On verra au paragraphe suivant, que certaines espèces animales africaines sont à l'origine du développement de l'épidémie américaine actuelle.

3.2. Les réservoirs de virus américains [33–37]

Les investigations épidémiologiques ont confirmé que les premiers cas humains de *monkey-pox* aux États-Unis étaient la conséquence d'un contact avec « des chiens de prairies » autochtones partageant l'environnement (ou transportés avec) des rongeurs africains importés du Ghana [33–37]. On a pu par la suite démontrer la présence du virus chez différentes espèces animales à la vente chez des marchands d'animaux de compagnie (6 au total) : outre le chien de prairies (déjà connu pour héberger le bacille pesteux [38] et qui est la seule espèce autochtone aux États-Unis) chez des écureuils à collier, (*Funisciurus sp*), des écureuils soleil ou volants des forêts africaines (*Heliosciurus sp*), des rats géants de Gambie (*Cricetomys emini*), des porcs-épics à queue drue (*Atherurus sp*), des loirs (*Graphiurus sp*) et des souris rayées (*Hybomys sp*) [33–35].

Beaucoup de sujets parmi ces espèces trouvées *monkey-pox* positives au laboratoire sont morts sans présenter les signes classiques de *monkey-pox* du rongeur (i.e : lésions cutanées, conjonctives et lympho-adénopathies) [36].

Il résulte de la description de ces réservoirs de virus américains, que les animaux (les rongeurs en général et les chiens de prairie en particulier) posent le problème d'un

risque continu d'infection d'autres animaux et surtout des hommes. En cas d'épidémie (humaine ou animale transmissible à l'homme), l'euthanasie des animaux en cause est largement recommandée par l'association des vétérinaires médicaux américains, l'alternative étant des mesures de quarantaine pendant six semaines après un contact avec un rongeur supposé pouvoir être infectant. L'importation d'animaux exotiques, (et des animaux sauvages en général) collectés à des fins commerciales pour nantir le marché des animaux de compagnie aux États-Unis a été associée dans le passé à des épidémies de maladies infectieuses humaines. Ce fut le cas en particulier des salmonelloses associées à des reptiles (i.e. : lézards, serpents et tortues) [39]. Des épidémies de tularémies ont été associées à des chiens de prairie [40], ainsi que d'autres pathogènes humains (*Yersinia pestis*) [38].

Il convient donc de développer des stratégies à long terme pour coordonner le contrôle de l'importation, de l'exportation, du commerce inter-État et inter-pays, ainsi que de la vente au sein d'État. Cela pour les animaux exotiques et les animaux sauvages qui peuvent tous se révéler porteurs de maladie qui ne demandent qu'à émerger ou réémerger hors de leur territoire d'origine [41].

4. Le sujet réceptif : physiopathologie et formes cliniques

4.1. L'immunité des hommes de la planète vis-à-vis des orthopoxvirus

L'immunité des hommes de la planète vis-à-vis des orthopoxvirus a beaucoup diminué suite à l'arrêt des campagnes de vaccination antivariolique systématique. Les investigations des récentes épidémies du *monkey-pox* [6–8,10,13–21] n'ont cependant pas objectivé de transmissibilité accrue du virus : le taux d'attaque secondaire, et les génomes viraux dans les foyers congolais sont les mêmes qu'il y a 35 ans [19,20]. Par ailleurs, la large diffusion du VIH dans cette région d'Afrique (et dans toute l'Afrique inter-tropicale) n'a pas modifié la donnée et on a même, à l'inverse, constaté une baisse du taux de mortalité liée à l'infection par le *monkey-pox*.

4.2. L'épidémisation du virus du *monkey-pox*

Elle est certes liée à la baisse de l'immunité des sujets récepteurs, mais surtout à l'évolution du réservoir du virus qui a permis un accroissement des contacts avec des populations immunologiquement réceptives (pédiatriques en outre). Un phénomène équivalent est observé avec l'actuelle épidémie américaine où les réservoirs du virus (surtout le chien de prairies), sont des animaux familiers (de compagnie).

4.3. Le développement du virus dans l'organisme

Le développement du virus dans l'organisme [11,12] a surtout été bien étudié scientifiquement sur le singe cynomol-

gus (*Macaca fascicularis*) [42]. Les principales cibles du virus sont l'épithélium des voies respiratoires basses, puis dans un deuxième temps les ganglions lymphatiques du médiastin, et de l'oropharynx. Il existe une dissémination lymphatique, puis systémique véhiculée par les monocytes et les cellules dendritiques. Cette dissémination rend compte de l'implication d'autres nodules lymphoïdes du thymus, de la rate, de la peau, du tractus gastro-intestinal et de l'appareil génital. Les surfaces de la peau et des muqueuses présentent une prolifération des cellules épithéliales et des fibroblastes. Il existe une apoptose marquée aussi bien dans le système lymphoïde que dans la peau. Les antigènes viraux sont détectables (par immunohistochimie) dans les cellules épithéliales, les macrophages, les cellules dendritiques, et les fibroblastes des tissus infectés. Ces perturbations majeures induites par le virus peuvent faire le lit de septicémies bactériennes.

Chez la souris, l'utilisation de cidofovir (100 mg/kg à j0 2 ou 4) aboutit à une survie supérieure ou égale à 90 % (par rapport aux 100 % de morts suivant l'inoculation aérosolisée de cowpox virus) [43]. Le cidofovir recule l'échéance mortelle de l'infection expérimentale mais ne protège pas contre celle-ci s'il existe un dysfonctionnement des facteurs immunitaires qui abrège la survie.

5. Les modalités épidémiologiques

Nous renvoyons d'abord à l'historique :

- au début, et en Afrique le *monkey-pox* évoluait sur un mode endémo-épidémique [6,8,16,17] ;
- exporté hors d'Afrique, ses modalités d'expression sont devenues de type épidémique (cela en raison de mode de contamination par proximité, soit avec les animaux de compagnie, soit d'hommes à hommes dans la même famille où le cas index avait été contaminé par le chien de prairies [22,23] ;
- aujourd'hui, le *monkey-pox* se présente comme une maladie émergente (ou réémergente) [30,32] évoluant sous forme de petites épidémies avec faible pouvoir de transmission.

6. Le diagnostic

6.1. Diagnostic clinique [3,24,29,44]

Les aspects cliniques sont un peu différents selon que l'on collige les cas africains ou que l'on examine les cas survenus au cours de l'épidémie américaine.

Globalement, on peut dire que la maladie rappelle la variole, avec des adénopathies cervicales et inguinales beaucoup plus développées.

La maladie débute presque toujours par quelques symptômes prodromaux : malaise général, myalgies et fièvre. D'autres signes vont suivre environ une semaine après, et

permettent de classer la maladie en cinq grands types de tableaux [45] :

- *formes sans éruption* : les patients présentent de la fièvre mais pas de rash et bien sûr pas de pustule. C'est un tableau préférentiel des sujets immunologiquement non naïfs ;
- *formes atténuées* : l'évolution est accélérée et les pustules sont petites. Il s'agit là encore de sujets antérieurement immunisés par la vaccine ou ayant, dans un passé lointain, déjà fait la maladie ;
- *formes plates* : les pustules restent plates et ont habituellement une distribution confluyente ou semi-confluyente. Cette forme se rencontre habituellement chez l'enfant africain, elle est souvent mortelle ;
- *formes hémorragiques* : ces formes autrefois observées dans la variole (en particulier les femmes enceintes) sont décrites dans quelques cas de *monkey-pox* (bien sûr il s'agit d'une forme grave : « en coup de massue ») ;
- *formes classiques* : elles se caractérisent par des lésions cutanées vésiculeuses, puis pustuleuses saillantes diverses : survenant après un rash discret, avec des zones de peau normale entre les éruptions, ou des rashes semi-confluents ou confluentes.

Le diagnostic différentiel se pose aujourd'hui surtout avec la varicelle, (Herpès virose). Dans ce dernier cas, les lésions pustuleuses d'un même malade présentent un stade évolutif différent, alors que dans le *monkey-pox* toutes les pustules sont du même âge et évoluent dans une seule et même poussée. Toutefois, dans le contexte international, la possibilité de cas de varioles secondaires à une dissémination criminelle du virus doit toujours être envisagée.

Dans l'épidémie américaine, on a décrit des complications pédiatriques : une encéphalite sévère mais non mortelle et une forme avec des adénopathies cervicales très douloureuses associées à une hyperplasie tonsillaire générant une dyspnée oropharyngée importante mais ne nécessitant pas de ventilation mécanique. Chez tous les patients américains, une éruption est apparue ainsi qu'au moins un autre signe clinique ou symptôme (fièvre, symptômes respiratoires ou lymphadénopathies...).

6.2. Diagnostic paraclinique

Différentes techniques peuvent être mises en œuvre des plus classiques aux plus sophistiquées :

- les prélèvements peuvent être de trois types :
 - liquide de pustules ;
 - écouvillonnages oropharyngés ;
 - prélèvements sanguins (mais les techniques à mettre en œuvre ici sont plus difficiles).
 Si l'on prélève la lésion, il convient de « gratter » le fond de la pustule après en avoir effondré la paroi ;
- le diagnostic anatomopathologique [11,12,22] pourrait visualiser les classiques corps éosinophiliques de Guarnieri... En pratique, on utilise la microscopie électronique qui permet d'objectiver les particules virales, mais il

est difficile de porter un diagnostic autre que celui d'orthopoxvirus (le diagnostic d'espèces est en effet sans certitude absolue). C'est cette technique qui a permis d'identifier le premier cas américain. On peut également utiliser (sur lames) les techniques d'immunohistochimie (IHC) à la recherche d'antigènes spécifiques. Notons que le produit des pustules peut être inoculé à des cultures de cellules (voir ci-dessous) ;

- l'inoculation de la membrane chorio-allantoïde de l'œuf de poule embryonné [46] donne une réponse en 48 heures et une indication valable de diagnostic positif de familles (orthopoxvirus) mais aussi différentiel d'espèce (*monkey-pox* virus). Le produit prélevé permet là encore d'inoculer en subculture des cellules ;
- la mise en culture sur cellule (Véro, MRC5, BHK21...) est sans difficulté technique. Mais ces deux dernières techniques (inoculation sur la membrane chorio-allantoïde ou infection cellulaire) ne peuvent être réalisées que si le diagnostic de variole a été complètement éliminé. En effet, seuls les laboratoires P4 du CDC d'Atlanta (États-Unis) ou et de Novosibirsk (Russie) sont autorisés à détenir et cultiver du virus varioleux. En France, le P4 Jean Mérieux à Lyon, n'est pas habilité pour la variole ;
- les techniques de biologie moléculaire sont aujourd'hui les techniques de référence. Leurs limites concernent la difficulté d'obtenir le diagnostic d'espèces en raison de la conservation quasi-immuable des séquences dans les zones amplifiables des génomes des orthopoxvirus. On peut amplifier différents gènes : le gène ATI [47], le gène de l'hémagglutinine [48], le gène de la thymidine-kinase [49]. La technique CDC Atlanta [50] permet une différenciation *variola major/variola minor*. On peut aussi amplifier le gène *crmB* [51]. Devant un résultat de PCR positif, le diagnostic d'espèce doit être confirmé par séquençage du fragment obtenu.

Une technique TaqMan de PCR en temps réel [52] qui amplifie le gène (A27L) d'une protéine de fusion de 14 Kd, a été développée permettant de différencier le virus de la variole des autres orthopoxvirus (Garin D., communication personnelle).

7. Thérapeutique et prophylaxie

7.1. Thérapeutique

Certaines sont déjà disponibles ou pourraient l'être rapidement [44,53]. Il s'agit de certains antiviraux et de la vaccination :

- les antiviraux : deux médicaments sont déjà disponibles et peuvent être exploités en thérapeutique des pox viroses (**ribavirine et cidofovir**). La ribavirine est déjà utilisée dans le traitement des hépatites C et de la fièvre de Lassa, elle pourrait l'être dans certaines complications vaccinales antipox. Ne franchissant pas la barrière

méningée, elle n'est actuellement pas utilisable chez l'homme dans le cadre du *monkey-pox* (risque d'encéphalite). Le cidofovir dispose d'une AMN pour le traitement des rétinites à CMV. Il est globalement efficace sur les pox virus [54], et il a été utilisé dans le cadre de l'épidémie américaine de *monkey-pox* [53]. Un problème majeur se pose : celui d'apparitions de souches résistantes [55] ;

- la vaccination : celle-ci peut être utilisée dans le cadre réellement thérapeutique et non pas seulement prophylactique des pox viroses et du *monkey-pox* en particulier [53,56] ;
- l'immunothérapie : là encore il faut distinguer ce qui est réellement utilisable en pratique, i.e. : les globulines immunes antivaccine (vaccinia-immune-globuline-VIG), de ce qui pourra peut être utilisé à l'avenir compte tenu du développement de la recherche, i.e. : les anticorps monoclonaux expérimentalement actifs tant au plan thérapeutique que prophylactique [57] .

7.2. La vaccination

Seules quelques grandes lignes seront mentionnées ici puisque ce problème est traité en détail dans la présente revue par Garin D. et al. La vaccination est, bien entendu, le moyen de protection le moins contraignant et le plus efficace contre la variole et les pox virus en général [58]. Toutefois, les complications qu'elle génère la rendent actuellement inutilisable en campagnes de masse [59–64]. Il existe sans doute des centaines de millions de doses de vaccins stockés, çà et là, dans différents pays. La France dispose de 500 000 doses entreposées, pour les militaires à l'ECRS de Chartres. Le problème serait de trouver un outil vaccinant puisque nous n'avons plus de vaccinstyles... On teste actuellement une aiguille bifurquée qui utilise beaucoup moins de vaccins. En tout état de cause la décision d'utilisation de ce vaccin ne peut être que politique, car en l'absence de menaces directes de variole ou de pox viroses graves, les risques vaccinaux sont largement supérieurs aux avantages.

8. Conclusion

Le virus du *monkey-pox* occupe une place assez originale au sein des orthopoxvirus : en effet, il est passé d'un statut épidémiologique endémo-épidémique en Afrique à un statut de maladie émergente et/ou réémergente (pour l'instant limitée aux épidémies américaines) débordant le cadre de l'Afrique, et donc représentant un danger potentiel non négligeable au niveau planétaire. L'attention du monde avait déjà été appelée sur l'existence pendant la première guerre du Golfe (en 1991) de stocks de *camel-pox* virus destinés à la guerre biologique. Si l'on admet que la malveillance criminelle (bioterrorisme) est à même de venir à bout des mesures classiques de biosécurité, on peut craindre de voir réapparaître (réémerger) certaines orthopoxviroses à gravité variable

telles la (très grave) variole ou (moins graves) le *monkey-pox*, le *cow-pox*, le *camel-pox*...

La question des mesures éventuelles à prendre face à ces dangers potentiels se pose d'autant plus que le retour à l'utilisation de l'ancien vaccin antipox (virus de la vaccine) est inimaginable du fait des risques de complications graves de cette vaccination chez les personnes immunodéficientes (VIH+, ...) mais aussi chez les sujets sains.

En écrivant cela, on justifie l'intensification des recherches sur des alternatives de protection vaccinale, médicamenteuses et/ou par immunothérapie. À cet effet, il est indispensable d'optimiser les ressources techniques offertes par le laboratoire P4 français réalisé par la Fondation Mérieux à Lyon.

Références

- [1] Fenner F, Henderson D, Arita I, Jesek Z, Ladnyi LD. Smallpox and its eradication. History of international public health, n° 6. Geneva: World Health Organization; 1988.
- [2] Breman JG, Arita I. The confirmation and maintenance of smallpox eradication. *N Engl J Med* 1980;303:1263–73.
- [3] Georges A-J, Georges Courbot MC. Les biorisques liés aux orthopoxvirus : faut-il revacciner contre la variole ? *Med Trop* 1999;59:483–7.
- [4] WHO. Who resolution n° 49, q agenda item 18.1. Sixth plenary meeting a49/vr/6. Geneva: World Health Organization; 1996.
- [5] Breman JG, Henderson D. Poxvirus dilemmas: monkey-pox, smallpox and biologic terrorism. *N Engl J Med* 1998;339(8):556–9.
- [6] Mukinda VB, Mwema G, Kilundu M, et al. Reemergence of monkey-pox in Zaïre in 1996. *Lancet* 1997;349:1449–50.
- [7] Fine PE, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The transmission potential of monkey-pox virus in human populations. *Int J Epidemiol* 1988;17(3):643–50.
- [8] Jezek Z, Marrennikova SS, Mutumbo M, Nakano JH, Nakano JH, Palaku KM, et al. Human monkey-pox: a study of 2510 contacts of 214 patients. *J Infect Dis* 1986 oct;154(4):551–5.
- [9] Cohen J. Is an old virus up to new tricks? *Science* 1997;277:312–3.
- [10] Ladnyj I, Ziegler P, Kima E. A human infection caused by monkey-pox virus in Basankusu territory, democratic republic of the Congo. *Bull World Health Organ* 1972;46:593–7.
- [11] Wenner HA, Bolano CR, Cho CT, Kamitsuka PS. Studies on the pathogenesis of monkey-pox. iii. Histopathological lesions and sites of immunofluorescence. *Arch Ges Virusforsch* 1969;27:179–97.
- [12] Stagles MJ, Watson AA, Boyd JF, More JAR, Mcseveney D. The histopathology and electron microscopy of a human monkey-pox lesion. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985;79:192–202.
- [13] Centers for disease control and prevention. Human monkey-pox in Kasai Oriental, Zaïre (1996–1997). *MMWR* 1997;46:304–7 (erratum mmwr, 1997; 46: 706).
- [14] WHO. Human monkey-pox in Kasai Oriental, Zaïre (1996–1997). *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:101–4.
- [15] WHO. Human monkey-pox in Kasai Oriental, democratic republic of Congo (former Zaïre): preliminary report of october 1997 investigation. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:369–72.

- [16] Mwanba PT, Tshioko K, Mondi A, et al. Des cas humains d'orthopoxvirose simienne au Kasai Oriental, Zaïre (1996–1997). *Euro Surveillance* 1997;2:33–5.
- [17] Mwamba PT, TshioKo KF, Moudi A, Mukinda V, Mwema GN, Messinger D, et al. Human monkey-pox in Kasai Oriental, Zaire (1996–1997). *MMWR* 1997;46(14):204–8.
- [18] Heymann DL, Szczeniowski M, Esteves K. Re-emergence of monkey-pox in Africa: a review of the past six years. *British Medical Bulletin* 1998;54(n° 3):693–770.
- [19] Breman JG, Kalisa-Ruti J, Atienowski MY, Saneta E, Gormyco AE, Arita I. Human monkey-pox 1970–1979. *Bull World Health Organ* 1980;58(165):82.
- [20] Jezek Z, Grab B, Szczeniowski MY, Paluku KM, Murunbo M, Fenner E. Human monkey-pox: disease pattern, incidence and attack rates in a rural area of northern Zaire. *Bull World Health Organ* 1988;66:465–70.
- [21] Meyer H, Perrichot M, Stemmler M, Emmerich P, Schmitz H, Vara F, et al. Outbreaks of disease suspected of being due to human monkey-pox virus infection in the Democratic Republic of Congo in 2001. *J Clin Microbiol* 2002;40(8):2919–21.
- [22] Reed K, Melski J, Stratman E. Index case and family infection of monkey-pox from prairie dogs diagnosed in marshfield, wi (electron micrographs). *Marshfield clinic Illinois*. may–june 2003.
- [23] CDC. Update Multistate outbreak of monkey-pox — Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio and Wisconsin, 2003. *MMWR* 2003;52:616–8.
- [24] Fenner F. Pox viruses. 3rd edition. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al., editors. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott — Raven publishers; 1996. p. 2674–702.
- [25] Fenner F. Adventures with poxviruses of vertebrates. *Fems Microbiology Reviews* 2000;2:123–33.
- [26] Shchelkunov N, Totmenin V, Babkin V, Safronov F, Ryazankina I, Petrov A, et al. Human monkey-pox and smallpox viruses: genomic comparison. *Febs letters* 2001;509:66–70.
- [27] Douglas NJ, Dumbell KR. — DNA sequence variation as a clue to the phylogensis of orthopoxviruses. *J Gen Virol* 1996;77:947–51.
- [28] Ryazankina OI, Valery V, Nicolai AJ, Petrov VT, Gutorovt V, Elena AO, et al. Human monkey-pox and smallpox viruses: genomic comparison. *Febs letters* 2001;509:66–70.
- [29] Jezek Z, Fenner E. Human monkey pox, vol. 17. *Monographs in virology* 1988 Basel, Switzerland.
- [30] Breman JG. Monkey-pox: an emerging infection in humans? Chapter in emerging infections (4). In: Scheld WM, Craig WA, Hughes JM, editors. 200 ASM, 200. Washington Dc: Press; 2001.
- [31] Hutin YJ, Williams RJ, Malfait P, Pebody R, Loparev VN, Ropp SL, et al. Outbreak of human monkey-pox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997. *Emerg Infect Dis* 2001;7(3):434–8.
- [32] Arita I, Jezek Z, Khodadekevich L, Ruti K. Human monkey-pox: a newly emerged orthopoxvirus zoonosis in the tropical rain forest of Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1985 jul;34(4):781–9.
- [33] Monkey-pox, human, prairie dogs — USA (Wisconsin, Illinois, Indiana) ProMed Mail, in “promed-edr@promedmail.org”, 8 juin 2003-07-30 no 20030608.1412.
- [34] Monkey-pox, human, prairie dogs — USA (Wisconsin, Illinois, Indiana) ProMed Mail, in “promed-edr@promedmail.org, 9 juin 2003 no 20030609.1422.
- [35] CDC. Update Multistate outbreak of monkey-pox — Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio and Wisconsin, 2003. *MMWR* 2003;52:589–90.
- [36] CDC. Update Multistate outbreak of monkey-pox — Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio and Wisconsin, 2003. *MMWR* 2003;52:561–4.
- [37] CDC. Multistate outbreak of monkey-pox — Illinois, Indiana, And Wisconsin, 2003. *MMWR* 2003;52:537–40.
- [38] Gage KL, Thomas RE, Monteneri JA. The role of predators in the ecology, epidemiology, and surveillance of plague in the United States. *Proceedings of the 16th vertebrate pest conference*. Davis California: University of California; 1994. p. 200–6.
- [39] CDC. Reptile associated salmonellosis — selected states (1996–1998). *MMWR* 1999;48:1009–13.
- [40] CDC. Outbreak of tularemia among commercially distributed prairies dogs 2002. *MMWR* 2002;51:688–99.
- [41] Institute of medicine. *Microbial threats to health: emergence, detection, and response*, 2003. Washington, DC: National Academies Press; 2003.
- [42] Zaucha GM, Jahrling B, Geisbert TW, Swearngen JR, Hensley L. The pathology of experimental aerosolized monkey-pox. *Virus infection in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis)*. *Laboratory Investigation* 2001;vol. 81(n° 12):581.
- [43] Bray M, Martinez M, Smee DF, Kefauver D, Thompson E, Huggins JW. Cidofovir protects mice against lethal aerosol or intranasal cow-pox virus challenge. *The Journal of Infectious Diseases* 2000; 181:10–9.
- [44] Crance JM, Lamarque D, Scaramozzino N, Ferrier-Rembert A, Agay D, Garin D. Variole : la menace fantôme. *Médecine et Armées* 2002;30(5):495–502.
- [45] Friedmann HM. 13^e édition. médecine interne tome 2, 147 : variole, vaccine et autres poxvirus. *Harrison éditeur*. Milano Italie: Mc Graw-Hill Libri Italia 20129; 1995.
- [46] Lepine P. Variole – Vaccine in *Techniques de laboratoire en virologie humaine*. Paris: Masson & Cie; 1964.
- [47] Meyer H, Ropp SL, Esposito JJ. Gene for a type inclusion body protein is useful for a polymerase chain reaction assay to differentiate orthopoxviruses. *J Virol Methods* 1997;64(2):217–21.
- [48] Ibrahim MS, Esposito JJ, Jahrling PB, Lofts RS. The potential of 5' nuclease PCR for detecting a single-base polymorphism in orthopoxvirus. *Mol Cell Probes* 1997;11(2):143–7.
- [49] Sandvik T, Tryland M, Hansen H, Mehl R, Moens U, Olsvik O, et al. naturally occurring orthopoxviruses: potential for recombination with vaccine vectors. *J Clin Microbiol* 1998;36(9):2542–7.
- [50] Roop SL, Jin Q, Knight JC, Massung RF, Esposito JJ. PCR strategy for identification and differentiation of smallpox and other orthopoxviruses. *J Clin Microbiol* 1995;33(8):2069–76.
- [51] Loparev VN, Massun RF, Esposito JJ, Meyer H. detection and differentiation of old world orthopoxviruses: restriction fragment length polymorphism of crmb gene region. *J Clin Microbiol* 2001;39(1):94–100.
- [52] Garin D, CRSSA, BP 87, 38702 La Tronche Cedex (France). PCR quantitative (taqman PCR) pour orthopoxviruses (communication personnelle).
- [53] CDC. Interim guidance for use of smallpox vaccine, Cidofovir, and Vaccinia Immune Globulin (VIG) for prevention and treatment in the setting of outbreak of monkey-pox infections. *Guidelines and resources*, CDC June 12, 2003:1–6.
- [54] De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antiviral Research* 2002;55:1–13.
- [55] Smee DF, Sidwell RW, Kefauver D, Bray M, Huggins JW. Characterization of wild-type and cidofovir-resistant strains of camel-pox, cow-pox, monkey-pox and vaccinia viruses. *Antimicrobial, Agents and Chemotherapy* may 2002:1329–35.
- [56] De Clercq E. Vaccinia virus inhibition as a paradigm for the chemotherapy of pox infections. *ClinMicrobiol rev* 2001;14(2):382–97.

- [57] Ramirez C, Tapia E, Esteban M. Administration to mice of a monoclonal antibody that neutralizes the intracellular mature virus form of vaccinia virus limits virus replication efficiently under prophylactic and therapeutic conditions. *Journal of General Virology* 2002;83: 1059–67.
- [58] CDC. Recommendations for using smallpox vaccine in the pre-event vaccination program: supplemental recommendations of the advisory committee on immunization practices (AICP) and the healthcare infection control practices advisory committee (HICPAC). *MMWR* 2003; 52:1–16.
- [59] Neff JM, Drachman RH. Complications of smallpox vaccination, 1968. Surveillance in a comprehensive care clinic. *Pediatrics* 1972;50: 481–3.
- [60] Martin Bouyer C, Foulon G, De Solan M, et al. Étude des décès imputables à la vaccination antivariolique en France, de 1968 à 1977. *Arch Fr Pediatr* 1980;37:199–206.
- [61] Interim infection control and exposure management guidance in the health-care and community. Setting for patients with possible monkey-pox virus infection. <http://www.cdc.gov/ncidod/monkey-pox/infectioncontrol.htm>.
- [62] CDC. Smallpox vaccination and adverse reactions : guide for clinicians. *MMWR* 2003;52(rr-4):1–28.
- [63] CDC. Notice to readers: supplemental recommendations on adverse events following smallpox vaccine in the pre-event vaccination program: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 2003;52(rr5):29–30.
- [64] Redfield R, Wright DC, James WD, coll. disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. *N Engl J Med* 1987;316:673–6.