

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Infections à poxvirus

Actualités 2022

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte revu le 20/02/2023

www.medecinetropicale.com

1. Généralités sur les poxvirus

Parmi les poxvirus qui infectent l'homme, le genre orthopoxvirus comprend quatre espèces : le virus de la variole (VARV), le monkey-pox virus (MXV), le cow-pox virus (CXV) et le virus de la vaccine (VACV). Un autre poxvirus infecte l'homme : le virus du molluscum contagiosum qui appartient au genre molluscipox virus.

La variole et le molluscum contagiosum ont un réservoir naturel humain. Le monkey-pox et l'infection à cow-pox-virus ont un réservoir naturel animal.

Les orthopoxvirus sont de grands virus encapsulés à ADN bicaténaire dont le potentiel d'émergence doit être connu, l'immunité de la population mondiale contre les orthopoxvirus, étant en décroissance rapide du fait de l'arrêt de la vaccination antivariolique avec une immunité croisée entre les orthopoxvirus. Si la probabilité d'une réémergence naturelle de la variole est très faible, le risque d'épidémies de monkey-pox en Afrique et celui du cow-pox en Europe est en hausse. Au mois de mai 2022, sont apparus, à peu près simultanément quelques dizaines de cas de variole du singe ou monkey-pox en Europe et en Amérique du Nord.

2. La variole

2.1. Un peu d'histoire

L'histoire de la variole n'est plus à raconter, puisque la maladie a été éradiquée. Cependant, le virus variolique fait toujours l'objet de travaux de recherche qui permettent d'une part de se préparer en cas de réémergence naturelle ou accidentelle de la variole, d'autre part d'appliquer les résultats des avancées sur les agents antiviraux et les vaccins aux autres orthopoxvirus.

La variole est restée endémique jusqu'à la fin des années 1960, en particulier en Afrique subsaharienne, au Brésil et en Asie du Sud-Est entraînant 10 à 15 millions de cas par an et 3 millions de décès. À partir de 1967, un programme d'éradication de la variole a été mené pendant 10 ans sous l'égide de l'OMS aboutissant en 1977 à la notification du dernier cas de variole d'origine naturelle en Somalie. L'éradication de la variole a été officialisée en 1980. Elle a abouti à l'arrêt mondial de la vaccination antivariolique à l'aide du vaccin antivariolique préparé à partir du virus de la vaccine, étroitement apparenté au virus de la variole. Actuellement, la majorité des personnes de moins de 40 ans dans le monde n'ont jamais été vaccinées et sont donc exposées à la variole et aux autres orthopoxviroses.

En 2001, le virus de la variole est devenu aux États-Unis un agent du bioterrorisme. Seuls, deux laboratoires au monde, l'un en Fédération de Russie (VECTOR) l'autre aux États-Unis (CDC) ont été autorisés à conserver des souches virales pour pouvoir reconstituer les stocks vaccinaux en cas de besoin.

2.2. Transmission

La transmission de la variole est interhumaine et se fait lors de contact direct avec une personne infectée, dès la fièvre installée et pendant la première semaine de l'éruption, lorsque le virus est libéré par les voies respiratoires (gouttelettes de Pflügge, aérosols). La contamination se fait aussi par les systèmes de ventilation en milieu fermé, ou plus rarement par le linge contaminé, vêtements et draps.

2.3. Clinique

Deux formes cliniques ont été décrites : la variole mineure ou alastrim et la variole majeure. Les lésions cutanées étaient comparables, mais dans l'alastrim les lésions cutanées étaient isolées et la mortalité inférieure à 1 %, alors que la variole majeure associait des lésions cutanées étendues et une atteinte pulmonaire et était létale dans 30 % des cas. Les lésions apparaissaient sur le visage puis gagnaient en un jour ou deux la partie inférieure du corps. Au début, ce sont des macules, puis des papules, et au 4^{ème} - 5^{ème} jour des pustules, puis en une à deux semaines des croûtes, les lésions étant au même stade sur tout le corps. Il existait deux formes rares de la variole : une forme hémorragique et une forme maligne. La forme hémorragique, toujours fatale, se présentait comme une éruption accompagnée d'hémorragies des muqueuses et de la peau. La variole maligne était caractérisée par des lésions qui restaient molles et plates, sans former de pustules, elle était presque toujours létale.

2.4. Diagnostic

Le diagnostic se posait avec la varicelle où l'infection comporte des lésions cutanées d'âge différent. Les cultures cellulaires et la PCR permettent l'identification du virus de la variole.

2.5. Traitement

Jusqu'à récemment, il n'existait pas de traitement étiologique de la variole et le seul traitement était la vaccination antivariolique administrée jusqu'à 4 jours après l'exposition au virus variolique. Les recherches se sont concentrées sur la mise au point de médicaments antiviraux qui, dans le cadre d'une épidémie, seraient efficaces en traitement après l'apparition des signes cliniques.

Deux agents viraux, le Técovirimat® et le brincidofovir, prologue du Cidofovir (Vistide®), sont actuellement homologués pour le traitement de la variole. Le Técovirimat oral a été approuvé par la FDA des États-Unis d'Amérique en 2018, puis par Santé Canada en 2021 et l'Agence européenne des médicaments la même année. La mise au point de formulations pédiatriques et intraveineuses se poursuit.

Si le Técovirimat ayant été approuvé pour le traitement de la variole, son utilisation pour le monkey-pox, le cow-pox et les complications liées au virus de la vaccine sont à l'étude.

2.6. Prévention

La prévention de la variole repose sur la vaccination antivariolique. Il existe plusieurs générations de vaccins antivarioliques. Les vaccins de première génération, les vaccins historiques, sont composés du virus vivant de la vaccine et peuvent entraîner des effets indésirables graves, en particulier des encéphalites et encéphalopathies post-vaccinales et une vaccine généralisée. Les vaccins de deuxième génération sont produits à partir des souches vaccinales historiques adaptées en culture cellulaire et ont les mêmes risques d'effets indésirables qu'un vaccin de première génération.

Un vaccin de troisième génération contenant le virus de la vaccine Ankara modifié, le vaccin Imvanex®, continue à faire l'objet d'études. Ce vaccin, préparé à partir d'une souche de la vaccine qui ne se réplique pas dans les cellules humains contrairement aux précédentes souches s'est avéré sûr chez les sujets en bonne santé ainsi que chez ceux dont la fonction immunitaire est altérée. Un inconvénient : sa durée de vie est actuellement de 3 ans. Un vaccin de quatrième génération, le VACDelta6, est un vaccin russe à base du virus de la vaccine atténué.

Dans la lutte contre le bioterrorisme, la France, grâce à l'arrivée du vaccin de troisième génération, a révisé son plan variole, qui datait de 2006. Un premier cercle de personnes susceptibles de prendre en charge les premiers cas de variole (environ 210 000 personnes) a été vacciné.

3. Le Monkeypox ou variole du singe

Le monkey-pox ou variole du singe fait l'objet d'un cours spécial depuis l'épidémie mondiale de mai 2022. Variole du singe (monkey-pox [http://medecinetropicale.free.fr/cours/monkey_pox.pdf])

4. La vaccine

Le virus de la vaccine (VACV) a été retrouvé dans le vaccin antivariolique historique utilisé lors du programme d'éradication de la variole. En 1796, Edward Jenner a vacciné contre la variole par le VACV.

Actuellement, le VACV est responsable de zoonoses en augmentation croissante au Brésil et aux Indes. Au Brésil, la souche VACV Cangalo (CTGV) a été détectée en 1999 et est associée à plusieurs foyers chez les bovins dans l'État de Mato Grosso qui possède le plus grand cheptel bovin du Brésil.

5. L'infection à cow-pox-virus

L'infection à cow-pox-virus ou « variole de la vache » est une maladie qui entraîne chez le bétail des lésions des pis. Elle était considérée jusqu'au milieu du XXe siècle comme limitée aux bovins. Actuellement, le cow-pox est retrouvé chez les rongeurs, les animaux de compagnie ou de zoo et l'homme. Le cow-pox a été décrit pour la première fois en Angleterre et en Russie. Depuis, il est observé en Eurasie. Les animaux sont contaminés par contact avec un rongeur infesté. L'homme est infecté par contact cutané avec de nombreux animaux qui hébergent le CPXV, dont les chats et les rats.

Une épidémie de cow-pox a été rapportée en 2008-2009 en France et en Allemagne, à partir de cas importés d'une source commune localisée en République tchèque. Des cas sporadiques ont été détectés en France en 2010.

Des signes généraux sont présents pendant 3 à 10 jours dès l'apparition des lésions généralement localisées. Les lésions siègent sur les mains, le cou ou le visage. Ce sont au début des macules érythémateuses douloureuses avec un œdème en périphérie, puis des lésions ulcéro-nécrotiques secondaires qui cicatrisent en formant une croûte après environ deux semaines. Une adénopathie satellite et une lymphangite sont fréquemment observées. Des atteintes muqueuses, oculaire, buccale, génitale, ont été rapportées. Des formes graves ont été décrites chez les immunodéprimés avec des lésions extensives et des complications respiratoires.

Les constantes biologiques sont en principe normales. Une élévation de la CRP, une lymphopénie, une neutropénie ont été rapportées.

Il n'existe pas de traitement spécifique, en dehors de l'effet protecteur du vaccin antivariolique.

6. Le molluscum contagiosum

Le molluscum contagiosum (MC) est une infection cutanée bénigne due à un poxvirus (*molluscipoxvirus*). Il existe deux types viraux : le type 1 (MCV1) le plus courant touche surtout les enfants entre 1 et 10 ans, le type 2 (MCV2) touche les adultes. Dans les deux cas, le MC est plus fréquent chez les sujets immunodéprimés.

Le MC réalise de petites papules de couleur translucide, rose ou blanche, mesurant 1 à 5 mm de diamètre. Elles peuvent être isolées ou multiples (de 1 à 20 en moyenne). Elles sont principalement localisées sur les bras, sur les jambes, sur le tronc et les aisselles. Chez l'adulte infecté par le MCV2, les lésions sont localisées essentiellement sur les parties génitales, le bas de l'abdomen et le haut des cuisses : il s'agit d'une infection sexuellement transmissible.

La maladie est transmise par contact interhumain direct et se propage plus facilement chez l'adulte lors des rapports sexuels. Le MCV se transmet aussi indirectement par le biais d'un vêtement ou d'un objet porteurs du virus.

Les lésions cutanées liées au MCV régressent habituellement spontanément en 6 mois en moyenne. Cependant, le nombre important des lésions, le risque de réinfection par le grattage, la crainte de contamination des membres de l'entourage, l'impact psychologique incitent à traiter le MC.

Trois techniques peuvent être appliquées : le curetage qui consiste à couper les lésions à l'aide d'une curette, la cryothérapie (azote liquide au contact de la lésion), l'incision du molluscum pour en retirer le noyau blanc à l'aide d'une pince ou manuellement.

Un nouveau traitement par application du gel « berdazimer » 10,3 %, produit qui libère l'acide nitrique (NO), est en essai clinique de phase 3. Les patients avec MC sexuellement transmissibles ou les MC uniquement dans la zone péri-oculaire ont été exclus. Il a été noté une disparition des MC deux fois plus souvent qu'avec le placebo. Il y a eu peu d'événements indésirables : douleur et érythème au site d'application.

En cas d'infection à VIH, le MC est profus et étendu et le traitement est antirétroviral.

7. Conclusions

D'autres poxvirus ont été isolés chez l'homme, comme l'infection à Orf virus, maladie du bétail (ovins et caprins) qui peut entraîner des lésions à type de nodules chez les vétérinaires, les éleveurs ou les employés d'abattoirs au niveau des mains. De petites épidémies ont été rapportées en France lors de la fête de l'Aïd-el-Kebir. Des formes profuses sont rapportées chez les immunodéprimés.

Les poxviroses à réservoir animal, en particulier le monkey-pox, sont des maladies émergentes avec un risque de diffusion du fait de l'augmentation des transports internationaux, de la mode des animaux de compagnie et de l'absence de protection vaccinale antivariolique.

Références

- Jezek Z., Szczenlowski M., Paluku M., Mutombo M. Human monkeypox: clinical features of 282 patients. *J. Inf. Dis.*, 1987, 156, 293-298.
- Mérouze F., Matton T., Bertherat E., Dalco O. Actualité du monkey-pox. *Méd. Trop.*, 1999, 59, 53-54.
- Georges A.J., Georges-Courbot M.C. Les biorisques liés aux *orthopoxvirus* : faut-il revacciner contre la variole. *Méd. Trop.*, 1999, 59, 483-487.
- OMS. Variole. *REH*, 2001, 44, 337-344.

- Gillet A.M. Faut-il vacciner contre la variole ? Forum des Xe actualités du Pharo. Comptendu. *Méd. Trop.*, 2003, 63, 643-648.
- Chastel C. Quand le monkey-pox réussit à s'échapper d'Afrique. *Virologie*, 2004, 8, 83-86.
- Georges A-J., Matton T., Courbot-Georges M-C. Le monkeypox, un paradigme de maladie émergente, puis réémergente. *Méd. Mal. Inf.*, 2004, 34, 12-19.
- Chastel C. Monkey-pox humain. *Path Bio.*, 2009, 57, 175-183.
- Hemmer C.J., Littmann M., Löbermaneyer H., Petschaelis A., Reisenger E.L. Human cowpox virus infection acquired from a circus elephant in Germany. *Int J. Inf. Dis.* 2010, Sep, 14S3:e338-E340.
- OMS. Orthopoxvirose simienne. REH, 2011, 86, 447-451.
- Kalthan E et coll. Épidémie de 12 cas de maladie à virus monkey-pox dans un district de Bangassou en RCA en décembre 2015. *Bull Soc Pathol Exot* 2016 ;109 : 358-363.
- OMS. La variole dans l'ère post-éradication. REH 2016 ; 91 : 257-264.
- Duraffour S, Ferraris O, Nicolas Peyrefitte C, Cowpox et monkeypox. EMC – Maladies infectieuses 2016 ; 13(3) :1-10 [Article 8-050-M-10].
- Morand A, Delaigue S, Morand JJ. Panorama des poxvirus : émergence du monkey-pox. *Med Santé Trop* 2017 ; 27 : 29-39.
- Emergencies preparedness, response. Monkeypox-Cameroun. *Disease outbreak news*. 5 june 2018.
- Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA et al. Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 44-53.
- Quixabeira-Santos JC, Medaglia MG, Pescador CA et coll. Mouvement d'animaux et établissement de la souche Cantgalo du virus de la vaccine dans le biome amazonien, Brésil. *CDC* 2011 ; 17 : 4
- OMS. Cas d'infection en laboratoire par le virus de la vaccine en Inde. REH 2021 ; 96 : 33-39.
- OMS. Comité consultatif OMS de la recherche sur le virus variolique. REH 2021 ; 96 : 40-44.
- OMS. Vingt-troisième réunion du Comité consultatif OMS sur le virus variolique : rapport de synthèse. REH 2022 ; 97 : 49-55
- <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/cas-europeens-de-monkeypox-mise-en-place-d-une-surveillance-renforcee>
- <https://www.gov.uk/government/news/monkeypox-cases-confirmed-in-england-latest-updates>
- <https://www.coreb.infectiologie.com/fr/monkeypox.html>
- Ruiz S, Zumbrun E, Nalca A. Animal models of human viral diseases. In: *Animal models for the study of human disease* Academic Press, MA, USA (2013).
- Bunge E, Hoet B, Chen L et al. The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLOS Negl Trop Dis.* 16(2) e0010141 (2022).
- Browning JC, Enloe C, Cartwright M et coll. Efficacy and safety of tropical nitric oxide-releasing Berdazimer gel in patients with molluscum contagiosum. A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2022; 158 : 871-878..
- OMS. Épidémiologie de la variole simienne chez l'humain dans le monde, 2018-2021. REH 2023; 98, 29-36.
- Duraffour S, Nicolas Peyrefitte C, Ferraris O. COwpoX et monkey-pox. EMC – Maladies infectieuses 2023; 40(1): 1-12 [Article 8-050-M-10].