

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Infections à poxvirus Actualités 2018

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte revu le 13/10/2018

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 monkeypox virus (MXV), le cowpoxvirus (CXV) et le virus de la vaccine (VACV). Un autre poxvirus infecte l'homme : le virus du molluscum contagiosum qui appartient au genre molluscipoxvirus.

La variole et le molluscum contagiosum ont un réservoir naturel humain. Le monkeypox et l'infection à cowpoxvirus 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, est 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 cowpox en Europe est en hausse.

2. Le monkeypox

2.1. Un peu d'histoire

Le monkeypox est une maladie émergente africaine, mieux connue depuis l'épidémie de 2003 survenue aux Etats-Unis d'Amérique.

Le virus du monkeypox a été isolé fortuitement en 1958 chez des primates non humains importés au Danemark. Le monkeypox a été reconnu chez l'homme en 1970 en République démocratique du Congo (RDC) chez des jeunes garçons non vaccinés contre la variole qui contractaient la maladie au contact de singes. De 1970 à 1996, des cas de monkeypox humain ont été observés en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest, en RDC, au Nigeria, en Côte d'Ivoire, au Liberia, en Sierra Leone, en République centrafricaine, au Gabon. Le taux de létalité a été pendant cette période de 17 %, nettement inférieur à celui de la variole qui était de 25 à 40 %. Une partie du réservoir sauvage du virus du monkeypox a été identifiée : d'abord les singes, puis les rongeurs arboricoles et terrestres (rats de Gambie, rats à trompe tétradactyle), animaux activement chassés en Afrique centrale où ils représentent une source non négligeable de nourriture. Entre 1981 et 1986, 338 cas ont été étudiés en RDC, 245 provenant d'un contact direct avec un animal, 93 résultant d'une transmission interhumaine.

Le monkeypox a ré-émergé en 1996-1997 sur un mode épidémique en RDC : 511 cas ont été authentifiés avec une mortalité de 1,5 à 3 %. Le fait nouveau, essentiel, a été la très forte proportion de cas secondaires (78 %) par transmission interhumaine directe.

En 2003, le monkey-pox a provoqué une épidémie aux Etats-Unis, avec 82 cas humains ; la source de l'infection étant des rongeurs sauvages expédiés du Ghana (rat géant de Gambie, loir africain, écureuil arboricole) porteurs du MXV ayant contaminés des chiens de prairie familiers, lesquels ont à leur tour infestés des humains amateurs d'animaux de compagnie.

En 2005, l'aire géographique du monkeypox s'est étendue en Afrique de l'Est, au sud du Soudan.

Depuis 2016, des épidémies de monkey-pox ont été notifiées en RCA, au Cameroun, en RDC, au Liberia, au Nigeria, en République du Congo, en Sierra Leone. Un cas a été confirmé en septembre 2018 en Angleterre chez un résident du Nigeria où il est censé avoir contracté la maladie (*Public Health England*).

2.2. Epidémiologie

Les cas primaires de monkey-pox s'infectent à la suite d'un contact cutané direct avec l'animal infesté (singes, rongeurs). Les cas secondaires sont dus à une transmission interhumaine par contact cutané ou respiratoire avec un cas primaire.

2.3. Clinique

La clinique du monkeypox ressemble à celle de la variole. Après une incubation de 7 à 17 jours (8 jours en moyenne), des signes généraux, fièvre, céphalées, myalgies, asthénie précèdent l'éruption qui débute 1 à 3 jours après la fièvre, par un exanthème du visage et des membres supérieurs qui gagne en une seule poussée le tronc et les membres inférieurs. Les lésions sont faites de macules, puis de papules au jour 2-3, de pustules au jour 4-5 et de croûtes au jour 10-14. Les croûtes tombent vers le 22-24^{ème} jour. Les lésions sont toutes de même âge sur un même territoire. Les lésions sont en nombre variable (jusqu'à plus de cent). L'atteinte de la face et des extrémités est caractéristique.

L'éruption peut s'accompagner de polyadénopathies, en particulier cervicales, fermes, parfois douloureuses, d'atteinte des muqueuses oculaire (kératoconjonctivite), buccale ou génitale. Des complications peuvent survenir : surinfection cutanée, atteintes pulmonaire, digestive, neurologique, en cause dans la mortalité, qui peut atteindre 17 % en Afrique.

2.4. Diagnostic

Le diagnostic du monkeypox est clinique. Le diagnostic peut se poser avec la varicelle, la syphilis secondaire, le pian, voire la cryptococcose et l'histoplasmosse cutanée.

Le diagnostic biologique repose sur la sérologie (recherche d'IgM et d'IgG), d'interprétation difficile en raison de réaction croisée, et surtout sur la PCR et la culture cellulaire pour isolement du virus en microscopie électronique (présence de virions). Le diagnostic nécessite un laboratoire de référence. Les écouvillons, les biopsies, le liquide de pustule sont expédiés sous triple emballage (niveau de sécurité biologique 3) et à température ambiante ou bien à + 4°C s'il s'agit de sang, sérum, plasma ou LCR.

2.5. Traitement

Le traitement du monkeypox est symptomatique. Pendant l'épidémie des USA, l'acyclovir (Zovirax®) ou le valacyclovir (Valtrex®), ont été utilisés, alors qu'ils sont considérés comme inefficaces sur les poxvirus. Il n'y a pas eu de décès. Il existe deux groupes génomiques distincts du monkeypox virus, un groupe ouest-africain de pathogénicité et de transmission interhumaine plus faibles que le groupe centre-africain, beaucoup plus agressif pour l'homme. Or, le virus importé aux Etats-Unis provenait d'Afrique de l'ouest (Ghana).

Des traitements sont actuellement en essais cliniques : le Tecovirimat® et le brincidofovir qui est la prodrogue du cidofovir (Vistide®)

2.6. Prévention

La vaccination antivariolique protège contre toutes les orthopoxviroses, dont le monkeypox, mais le nombre limité de cas, le risque de complications graves de la vaccination en particulier chez les personnes immunodéprimées rendent peu probable le retour à l'utilisation du vaccin antivariolique pour prévenir le monkeypox.

3. La variole

3.1. Un peu d'histoire

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. A 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 de variole d'origine naturelle en Somalie. Les épidémies de monkeypox sont donc apparues en Afrique alors que la variole était toujours active. 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, dont le monkeypox.

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, l'autre aux États-Unis, ont été autorisés à conserver des souches virales pour pouvoir reconstituer les stocks vaccinaux en cas de besoin.

3.2. Transmission

La transmission de la variole est interhumaine et se fait lors de contacts directs 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 Flügge, aérosols). La contamination se fait aussi par les systèmes de ventilation en milieu fermé, ou plus rarement par le linge contaminé, vêtements et draps.

3.3. 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. 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.

3.4. Diagnostic

Le diagnostic se posait avec la varicelle où l'infection comporte des lésions cutanées d'âge différent. Le diagnostic avec le monkeypox peut se poser en cas de forme profuse de monkeypox. Comme pour les autres infections à *Orthopoxvirus*, le diagnostic est confirmé par la mise en évidence des particules vaccinales en microscopie électronique. Les cultures cellulaires et la PCR permettent l'identification du virus.

3.5. Traitement

Il n'existe pas de traitement étiologique. Le traitement est donc symptomatique. En pratique, le seul traitement est la vaccination antivariolique administrée jusqu'à 4 jours après l'exposition au virus variolique. Les recherches se concentrent actuellement sur la mise au point d'un médicament antiviral qui, dans le cadre d'une épidémie, serait efficace en traitement après l'apparition des signes cliniques. Le Tecovirimat® est un médicament prometteur dans cette indication, ainsi qu'en prophylaxie post-exposition.

3.6. Prévention

La prévention de la variole repose sur le vaccin antivariolique. Les complications de la vaccination antivariolique (encéphalite, kératite [auto-inoculation par grattage], vaccine généralisée) nécessitent l'emploi de nouveaux vaccins, plus sûrs, produits en cultures cellulaires. Parallèlement, la recherche d'antiviraux actifs sur les poxvirus doit être encouragée afin de disposer d'une deuxième ligne de défense en cas de réémergence de la variole.

Dans la lutte contre le bioterrorisme, la France, grâce à l'arrivée de vaccins de nouvelles générations 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. Un nouveau vaccin, l'Imvanex®, vaccin de troisième génération, vaccin vivant hautement atténué préparé à partir d'une souche de virus de la vaccine qui ne se réplique pas dans les cellules humaines contrairement à la précédente version du vaccin, 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.

4. La vaccine

Le virus de la vaccine peut être transmis à l'homme, essentiellement aux trayeurs de vaches. C'est en 1796 que Jenner a vacciné un jeune garçon avec le contenu de vésicules de la main d'une trayeuse qui avait contacté la vaccine transmise par une vache. Les lésions sont des dermites palmaires et des ulcérations douloureuses avec adénopathies.

Actuellement, le VACV est responsable de zoonoses en augmentation croissante au Brésil et en Inde. La vaccination par le virus de la vaccine, d'abord faite au vaccinostyle, puis avec une aiguille bifurquée pour économiser du vaccin, entraînait une macule suivie au 7^{ème} jour une pustule, puis d'une croûte au 14^{ème} jour qui tombait au 30^{ème} jour laissant une cicatrice indélébile témoignant de la vaccination. Les contre-indications sont les dermatoses diffuses, la grossesse et l'immunodépression, en particulier l'infection à VIH/Sida.

5. L'infection à cowpoxvirus

L'infection à cowpoxvirus ou « variole de la vache » est une maladie qui entraîne chez le bétail des lésions des pis. L'homme est infecté par contact cutané avec de nombreux animaux qui hébergent le CXV, dont les chats et les rats. Des épidémies ont été rapportées en Europe entre 2007 et 2013 (France, Allemagne). 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. Des signes généraux, une adénopathie satellite et une lymphangite peuvent être observés. La cicatrisation demande une ou plusieurs semaines. 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.

6. Le molluscum contagiosum

Le molluscum contagiosum profus ou étendu au cours du sida a attiré l'attention sur cette poxvirose due à un à molluscipoxvirus. En fait, le molluscum contagiosum est une affection fréquente chez l'enfant, surtout chez l'enfant atopique, et chez l'adulte dans le cadre d'une infection sexuellement transmissible.

Le réservoir est humain et la maladie est transmise par contact interhumain direct.

Le molluscum contagiosum est une maladie cutanée réalisant des papules fermes, de 5 mm de diamètre, évoluant vers l'ombilication centrale. De nombreuses lésions de grande taille sont observées chez l'immunodéprimé.

La guérison spontanée est la règle chez l'immunocompétent. Le traitement chez le sidéen est le traitement 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'Aid-el-Kébir. Des formes profuses sont rapportées chez les immunodéprimés.

Les poxviroses à réservoir animal, en particulier le monkeypox, 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 X^{èmes} actualités du Pharo. *Compte-rendu. 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., Reisinger 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. Epidémie 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.