

ACTUALITES MONKEYPOX, AU 09 JUIN 2022

Dr Maeva Lefebvre

Maladies infectieuses et tropicales

Centre de prévention des maladies infectieuses et transmissibles

CHU de Nantes

§ GENERALITES – EPIDEMIES EN COURS ET RECENTES

La variole du singe (*monkeypox*, MPX) a été découverte en 1958, lorsque deux épidémies d'une maladie ressemblant à la variole se sont déclarées dans des colonies de singes élevés pour la recherche. Le premier cas humain a été identifié en 1970 en République démocratique du Congo chez un garçon âgé de 9 ans vivant dans une région d'où la variole avait été éliminée depuis 1968. Depuis, il circule dans les régions rurales et forestières du bassin du Congo, et les cas humains sont de plus en plus souvent identifiés en Afrique centrale et de l'Ouest : Bénin, Cameroun, Côte d'Ivoire, Gabon, Libéria, Nigéria, République centrafricaine, République du Congo, RDC, Sierra Leone et Soudan du Sud.

Outre Monkeypox virus (MPXV), le genre *Orthopoxvirus* comprend également les virus de la variole (Smallpox virus) et de la vaccine, Cowpox virus et plusieurs autres poxvirus liés aux animaux. Deux clades phylogénétiquement distincts de MPXV ont été identifiés par séquençage génomique : le clade d'Afrique centrale (bassin du Congo) et le clade d'Afrique de l'Ouest. Malgré le nom *monkeypox*, le réservoir animal spécifique du MPXV reste inconnu. Comme les humains, les singes sont considérés comme des hôtes de la maladie. De nombreuses espèces animales ont été trouvées infectées par le MPXV, notamment des espèces d'écureuils, de rats, de souris, de loirs et de primates. Certaines données suggèrent que les rongeurs africains indigènes tels que les rats géants de Gambie et les écureuils pourraient constituer un réservoir naturel du virus.

Au 7 juin 2022 à 14h, 66 cas confirmés de MPX ont été rapportés en France ([Santé publique France](#)) : 48 en Ile-de-France, 8 en Occitanie, 5 en Auvergne-Rhône-Alpes, 2 en Normandie, 1 dans les Hauts-de-France, 1 en Centre-val de Loire et 1 en Paca. Au total, 61 ont fait l'objet d'une investigation : tous sont des hommes âgés entre 22 et 63 ans, 3 sont immunodéprimés, un a été hospitalisé mais ne l'est plus à ce jour ; aucun n'est décédé. Comme dans les autres pays d'Europe, ces cas sont survenus majoritairement chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), sans lien direct avec des personnes de retour de zone endémique ; 28 ont voyagé à l'étranger avant le début de leurs symptômes : Espagne, Belgique, Allemagne, Portugal, Royaume-Uni, Pays-Bas, Maroc, Inde, Suisse, Etats-Unis et Mali. Ces voyages ne constituent pas systématiquement l'origine de la contamination et la plupart déclarent ne pas pouvoir identifier la personne qui les aurait contaminés. Enfin, 3 des cas investigués sont des cas secondaires de cas confirmés en France.

L'épidémie qui a lieu actuellement hors pays d'endémie de MPX est inédite par le nombre de cas signalés : au 8 juin, 1 176 cas ont été rapportés hors Afrique sub-saharienne, parmi lesquels 704 cas confirmés dans 18 pays de l'UE/EEE ([ECDC](#)). L'Espagne, l'Angleterre, l'Allemagne et le Portugal sont les pays qui comptent le plus de cas. Pour l'ensemble des cas confirmés au cours de l'épidémie actuelle, les analyses ont mis en évidence un virus appartenant au clade "Afrique de l'Ouest", suggérant un lien initial avec le Nigéria, pays dans lequel le virus circule régulièrement depuis 2017. Le premier cas de l'épidémie actuelle a été signalé au Royaume-Uni le 7 mai dernier et était en effet importé du Nigéria mais la plupart des cas signalés ensuite ne rapportaient pas de voyage en Afrique ou de lien avec une personne au retour d'Afrique. La principale théorie pour expliquer la propagation de la plus grande épidémie de MPX survenue hors de l'Afrique maladie est la transmission sexuelle lors

de raves organisées en Espagne et en Belgique ([AP News](#)). Les autorités sanitaires américaines ont déclaré que l'analyse génétique des cas récents suggérait la circulation de deux souches distinctes du virus : l'une en lien avec l'épidémie en Europe et l'autre en lien avec un voyage en Afrique de l'Ouest. *De manière exceptionnelle, la transmission communautaire a lieu avec plusieurs générations de propagation.* A ce stade, les cas rapportés sont majoritairement bénins, et il n'y a pas de décès signalé.

En parallèle, plus de 1 400 cas et 66 décès ont été déclarés en RDC, en République du Congo, en RCA, au Cameroun, au Nigéria, au Libéria et en Sierra Leone ([Nature News](#)).

En 2003, 47 cas avaient été signalés aux États-Unis, dans un contexte d'importation de rongeurs africains infectés par le MPXV transmis à des chiens de prairie. Toutes les infections humaines avaient suivi le contact avec un animal infecté et tous les patients s'étaient rétablis ([MMWR](#)). Quelques cas isolés ou clusters ont été également décrits entre 2018 et 2021, avec un lien fréquent avec le Nigéria. Pour exemple, 7 cas ont été déclarés au Royaume-Uni, dont 4 importés et 3 cas secondaires, publiés dans le [Lancet Infectious Diseases](#).

⊗ CLINIQUE – DIAGNOSTIC – TRANSMISSION

Après **une période d'incubation pouvant aller de 5 à 21 jours (7 à 14 jours en moyenne, extrêmes 1-31 jours lors de l'épidémie aux USA en 2003)**, l'infection débute par de la fièvre, des céphalées, des myalgies et une asthénie, puis par la survenue fréquente d'adénopathies (cervicales, inguinales...), généralement volumineuses. *La personne est contagieuse dès l'apparition des premiers symptômes.* Dans les 1 à 3 jours en général suivant l'apparition de la fièvre, le patient développe une éruption cutanée, qui commence souvent sur le visage puis s'étend à d'autres parties du corps, dont paumes et plantes et organes génitaux. Les autres muqueuses (ORL, conjonctives) peuvent également être concernées. Les cas récemment détectés chez les HSH avaient une prépondérance de lésions génitales. **A la différence de la varicelle, l'atteinte cutanée du MPX survient en une seule poussée et n'épargne pas les paumes des mains ni les plantes des pieds.** Les lésions passent par différents stades successifs : macule, papule, vésicule, pustule puis croûte (crédit photo [UK Health Security Agency](#)), et évoluent de façon uniforme. *Lorsque les croûtes tombent, les personnes ne sont plus contagieuses.* La maladie dure généralement de 2 à 3 semaines.



Les diagnostics différentiels sont : la variole (!) (pas d'adénopathies), le molluscum contagiosum, l'orfi, les infections à VZV, HSV, coxsackievirus, certaines pyodermites, la syphilis, la gale, certaines allergies...

Recherche de signes de gravité. La létalité est peu documentée mais concernerait 3,6 % des cas en Afrique de l'Ouest et jusqu'à 10 % des cas en Afrique centrale, principalement des enfants et des personnes vivant avec VIH (PVIH) ([PLoS Neglected Tropical Diseases](#)). Les complications peuvent être : éruption majeure (plus de 100 vésicules), formes digestives, ORL avec compressions locales, atteinte cornéenne, encéphalite, sepsis, surinfection, pneumopathie. Les populations les plus à risque de formes graves sont les immunodéprimés, les enfants, les femmes enceintes par l'existence d'un risque de transmission materno-foetale

ou périnatale et un risque de forme grave du nouveau-né. Les personnes vaccinées contre la variole sont potentiellement partiellement protégées (nées avant 1978).

Le diagnostic repose sur la PCR, réalisée à partir d'une lésion cutanée ou muqueuse : écouvillon sec frotté sur plusieurs vésicules et acheminé dans un milieu de transport et sous triple emballage vers un laboratoire L3 (au CNR, Institut de Recherche Biomédicale des Armées ou dans un CHU).

L'exposition habituelle a lieu en Afrique, par contact avec des animaux ou avec patient infecté. Le virus pénètre dans l'organisme par une lésion de la peau (même non visible), les voies respiratoires ou les muqueuses. La transmission à partir d'un animal peut se faire par morsure ou griffure, par la préparation de viande de brousse, par contact direct ou indirect avec des fluides corporels ou du matériel de lésion. Il n'y a pas habituellement d'animaux réservoirs présents en Europe. La transmission interhumaine peut se faire par grosses gouttelettes respiratoires, nécessitant un contact prolongé face à face, par contact cutané direct avec les liquides biologiques ou la lésion, et le contact indirect avec la lésion, par exemple par des vêtements, du linge de maison... Le taux d'attaque secondaire est estimé à 8 % (0 à 11 %) parmi les contacts familiaux non vaccinés contre la variole.

§ **DEFINITIONS DE CAS ET CONDUITE A TENIR (MISE A JOUR [SANTÉ PUBLIQUE FRANCE](#) DU 24/05/2022)**

Un cas suspect est une personne ayant présenté :

- Une éruption vésiculeuse évocatrice de MPX, précédée ou non d'une fièvre ressentie ou mesurée (>38°C); ou
- Une pneumonie ou encéphalite sans cause identifiée avec une histoire d'éruption vésiculeuse évocatrice de MPX en début de maladie.

Tout cas suspect doit bénéficier d'une consultation médicale et d'un test diagnostique. Il est recommandé que les cas suspects présentant une forme clinique grave soient hospitalisés avec mise en place de mesures de protection contact et air. Les cas suspects présentant des formes cliniques non graves doivent rester isolés à leur domicile dans l'attente du résultat. Le circuit du prélèvement en Loire-Atlantique est en cours de définition (avis REB possible 7/7 au 02 76 64 39 53). Les premiers cas suspects doivent être signalés à l'ARS : ars44-alerte@ars.sante.fr.

Un cas probable présente en outre :

- Au-moins l'une des expositions suivantes (par la suite dites « expositions à risque ») dans les 3 semaines précédant le début des signes :
 - Contact à risque avec un cas confirmé ou probable en France, ou un cas confirmé dans un autre pays ; ou
 - Retour d'un voyage en zone endémique ; ou
 - Partenaires sexuels multiples ou anonymes, quelle que soit l'orientation sexuelle ; ou
 - HSH ; OU
 - Un résultat positif en PCR générique *Orthopoxvirus*, sans exposition à risque identifiée.
- Les cas probables doivent faire l'objet d'un signalement à l'astreinte REB, à l'ARS et d'une investigation menée par l'ARS. Ils doivent avertir leur entourage, s'isoler à domicile et s'isoler de leur entourage au domicile si leur état clinique ne nécessite pas une hospitalisation.

Un cas est confirmé par :

- Un résultat positif de PCR spécifique du MPXV, ou

- Un résultat positif en PCR générique *Orthopoxvirus*, et [un résultat de séquençage partiel spécifique du MPXV, ou chez une personne présentant au moins l'une des expositions à risque dans les 3 semaines précédant le début des signes].

Les cas confirmés doivent rester isolés à domicile pour une durée de 3 semaines à partir de la date de début des signes si leur état clinique ne nécessite pas une hospitalisation. Le traitement est symptomatique. Il existe des traitements antiviraux spécifiques, qui peuvent être discutés au cas par cas en infectiologie.

Les mesures de prévention et de protection personnelle vis-à-vis d'un patient potentiellement contagieux (du début des symptômes jusqu'à guérison complète des lésions cutanées) sont, pour le patient, l'isolement, l'utilisation du masque chirurgical, l'hygiène des mains et la couverture des lésions cutanées ; pour le soignant, l'antécédent de vaccination variole, le respect des précautions air et contact (SHA, masque FFP2 ajusté, lunettes (recommandées par le [HCSP](#) car risque émergent), gants si contact avec lésions, protection de la tenue avec surblouse). Traitement des surfaces et déchets de soins : désinfectant norme 14476 et filière DASRI.

⌘ **DEFINITIONS DES PERSONNES-CONTACT ET CONDUITE A TENIR (MISE A JOUR [SANTÉ PUBLIQUE FRANCE](#) DU 24/05/2022)**

Une personne-contact à risque est toute personne ayant eu un *contact physique direct non protégé* avec la peau lésée ou les fluides biologiques *d'un cas probable ou confirmé symptomatique*, quelles que soient les circonstances y compris rapport sexuel, actes de soin médical ou paramédical, ou partage d'ustensiles de toilettes, ou contact avec des textiles (vêtements, linge de bain, literie) ou de la vaisselle sale utilisés par le cas probable ou confirmé symptomatique. Toute personne ayant eu un *contact non protégé à moins de 2 mètres pendant 3 heures avec un cas probable ou confirmé symptomatique* (ex. ami proche ou intime, personnes partageant le même lieu de vie sans lien intime, voisin pour un transport de longue durée, personnes partageant le même bureau, acte de soin ou d'hygiène, même classe scolaire, salle de TD universitaire, club de sport pour les sports de contacts...).

Toute personne ayant eu un contact à risque tel que décrit ci-dessus en présence de mesures de protection efficaces respiratoires portées par le cas ou le contact, et de mesures de protection efficaces contact portées par la personne-contact est jugée à risque négligeable.

Les mesures de protection efficaces vis-à-vis du contact physique direct sont le port de gants étanches (latex, nitrile, caoutchouc), et vis-à-vis du contact respiratoire sont les masques chirurgicaux et FFP2, et les hygiaphones.

La recherche des personnes-contacts à risque est à effectuer pour les cas probables et confirmés. Une vaccination post-exposition avec un vaccin de 3^{ème} génération doit être proposée aux adultes. Il doit être administré idéalement dans les 4 jours après le contact à risque et au maximum 14 jours plus tard selon le schéma recommandé par la [HAS](#). Il est recommandé aux personnes-contacts à risque de surveiller deux fois par jour leur température pendant 3 semaines après le dernier contact à risque, la fièvre signant le début de la contagiosité et étant plus précoce que l'éruption. En cas de fièvre ou d'éruption, les personnes-contacts à risque ne doivent pas se rendre chez leur médecin ou aux urgences mais sont invitées à appeler le SAMU centre 15. Les bénéfices de cette surveillance sont de pouvoir mettre en place des mesures barrières dès le début de la fièvre. L'ARS réalisera un suivi téléphonique au moins deux fois par semaine afin de vérifier l'absence de symptômes.

Les autorités sanitaires européennes ont fortement recommandé que les rongeurs de compagnie tels que les hamsters et les cochons d'Inde appartenant à des personnes présentant des cas confirmés de variole du singe soient isolés et surveillés (ou euthanasiés) afin d'éviter

toute possibilité de propagation. L'ANSES doit produire une recommandation à ce sujet sous peu.

VACCINS ET STRATEGIE VACCINALE

Depuis l'éradication mondiale de la variole, certifiée en 1980 par l'OMS (le dernier cas est survenu en 1977), le vaccin antivariolique n'est plus disponible pour le grand public, mais des stocks de vaccins sont conservés par plusieurs pays et par l'OMS. En France, l'interruption de la primo-vaccination a eu lieu en 1979 et l'abrogation totale de l'obligation vaccinale (primovaccination et revaccination) en 1984. Les couvertures vaccinales ont été estimées à 90 % PV+R et 65 % PV+R pour les cohortes de naissance avant 1966 et entre 1966 et 1972 respectivement, à 50 % PV et 0 % PV pour les cohortes de naissance entre 1972 et 1978 et à partir de 1979 respectivement.

Les vaccins de 1^{ère} génération (Institut Vaccinal du Dr Pourquier) et de 2^{ème} génération (ACAM2000, d'Aventis-Pasteur) sont des vaccins vivants réplicatifs. Ils nécessitent une technique d'injection particulière (injection par aiguille bifurquée), présentent une réactogénicité et des effets indésirables graves (auto-inoculation accidentelle, vaccine progressive ou généralisée, encéphalite post-vaccinale...). Ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte, les sujets immunodéprimés et les enfants de moins d'un an. Ces vaccins ont une efficacité élevée (90-97 %) en préventif et une grande efficacité en post-exposition (dans les 4 jours) pour prévenir la variole ou en atténuer la sévérité. ACAM2000[®] produit des niveaux élevés de protection contre MPX dans des modèles animaux et devrait offrir une protection de 85 % contre la maladie due au virus, comme les versions antérieures des vaccins antivarioliques.

Un vaccin de 3^{ème} génération, vivant mais non réplicatif, possède une AMM européenne sous circonstances exceptionnelles depuis juillet 2013. Il est indiqué pour *l'immunisation active contre la variole chez les adultes* (Imvanex[®] de la firme Bavarian Nordic) et dispose également d'une AMM depuis 2019 aux États-Unis, sous le nom de Jynneos[®], *dans les indications de la prévention de la variole et de monkeypox. Il s'agit du virus vivant modifié de la vaccine Ankara – Bavarian Nordic (MVA-BN), cultivé sur cellules d'embryons de poulet.* MVA-BN est un virus qui a perdu la capacité de se répliquer dans les cellules des primates : il présente un profil de sécurité et un mode d'administration beaucoup plus favorables que ceux des vaccins de 1^{ère} et 2^{ème} générations, tout en assurant une immunogénicité comparable. Les données d'efficacité vaccinale sont issues de données de challenges infectieux par le MPXV chez les macaques. Les vaccins Imvanex[®]/Jynneos[®] ont bien induit une réponse immunitaire et une efficacité protectrice comparables à celles conférées par les vaccins antivarioliques de 1^{ère} et 2^{ème} générations et une protection contre la forme sévère après une inoculation létale de MPXV. Il a été (rarement) utilisé en vie réelle depuis 2017. *Le schéma vaccinal de primovaccination comprend deux doses de 0,5 ml administrées par voie sous-cutanée avec un intervalle d'au moins 28 jours entre les deux doses (dose unique pour les personnes déjà vaccinées, 3 doses à 28 jours d'intervalle pour les immunodéprimés).* Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des essais cliniques étaient des réactions au site d'injection et des réactions systémiques couramment observées après une vaccination. *Ce vaccin est autorisé uniquement à partir de 18 ans. A ce jour, il n'a pas été évalué dans la population pédiatrique et les données étant limitées chez les femmes enceintes ou allaitantes, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter son utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement.*

Par arrêté du 25 mai 2022 pris en application de l'article L3131-1 du CSP, le Ministère de la Santé a autorisé à titre dérogatoire l'utilisation des vaccins Imvanex[®] et Jynneos[®] dans le traitement prophylactique de la variole du singe chez les personnes contacts à risque.

Il s'agit d'un vaccin se présentant en unidose, dont la durée de conservation est variable en fonction qu'il a été stocké à -80°C ou -20°C.

RCP Imvanex[®] : [EMA](#)

Essais cliniques MVA-BN : [ref1](#), [ref2](#), [ref3](#), [ref4](#), [ref5](#)

Information pour les PS et les personnes vaccinées : [ANSM](#)

Déclaration d'évènement indésirable sur www.signalement-sante.gouv.fr

La HAS recommande la mise en œuvre d'une stratégie vaccinale réactive en post-exposition avec le vaccin de 3^{ème} génération uniquement, *administré idéalement dans les 4 jours après le (dernier) contact à risque et au maximum 14 jours plus tard* pour les sujets contacts à risque comme définis par SpF, de plus de 18 ans, sauf femmes enceintes ou allaitantes.

La stratégie vaccinale est définie dans le 2022-DGS-Urgent n°58 et le [CORRUSS] MARS N°2022-22 du 03/06/2022. Les personnes-contacts à risque sont identifiées par les ARS dans le cadre des investigations réalisées autour des cas probables et confirmés de MPX. Des personnes contacts à risque non identifiées dans le cadre du contact-tracing peuvent également solliciter une vaccination et se voir proposer cette vaccination après un avis médical spécialisé. *Le vaccin mis à disposition pour ces personnes est actuellement la spécialité Imvanex[®].* Des stocks de vaccins ont été pré-positionnés dans certains établissements. Pour les Pays de la Loire, le CHU d'Angers sera approvisionné dans un 1^{er} temps, qui enverra le nombre de doses nécessaires dans un autre établissement de la région selon les besoins. Pour le 44, l'ARS orientera ainsi les personnes contacts à risque souhaitant bénéficier d'une vaccination vers le service de vaccination du CHU de Nantes (l'organisation peut être ultérieurement modifiée selon les effectifs à vacciner).

Contact ARS Pays de la Loire (cellule de veille et d'alerte) : ars-44-alerte@ars.sante.fr ou 0800 277 303.

Contact Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nantes, ligne d'avis « REB » : 02 76 64 39 53 ou par le standard du CHU 02 40 08 33 33

Tous les numéros de la Newsletter Vaccin Covid-19 sont [ici](#).