

Poxviroses et bioterrorisme

Pr T. Debord

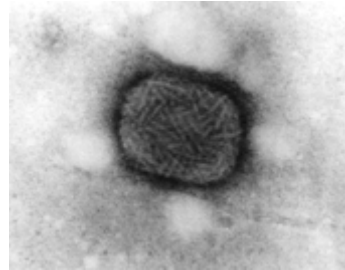
Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital militaire Bégin, Saint-Mandé

Poxviridae : classification

sous-famille des *Chordopoxvirinae*

genre

Orthopoxvirus



Parapoxvirus

Yatapoxvirus

Molluscipoxvirus

virus

Variolavirus

Vacciniavirus

Cowpoxvirus

Monkeypoxvirus

Camelpoxvirus

Mousepoxvirus (ectromélie)

Pseudocowpoxvirus

Stomatite papuleuse bovine

Orfvirus

Tanapoxvirus

Yabapoxvirus

Molluscum contagiosum

Variole - Historique

- dernière épidémie en Europe : février 1972, Yougoslavie, 175 cas, 35 décès, 18 millions de vaccinations
- dernières épidémies en France :
 - 1952, Marseille : 42 cas, 4 décès, 570000 doses de vaccin
 - 1955, Vannes et Brest : 95 cas, 20 décès, plus de 5 millions de personnes vaccinées
- 26 octobre 1977 : dernier cas endémique mondial en Somalie
- 8 mai 1980 : variole déclarée éradiquée par l'OMS

Critères de choix d'un agent biologique

- infection par aérosol
- stabilité de l'organisme en aérosol
- populations civiles sensibles
- morbidité et mortalité élevées
- transmission inter-humaine
- diagnostic et traitement difficiles
- développement en tant qu'arme biologique

La variole : arme biologique potentielle

Données :

- *Militarisation par les russes à Vector*
- *Production 20 tonnes (?) à Koltsovo, Zagorsk et Pokrov.*
- *Souches génétiquement modifiées (Monkeypox / L4+)*



Table 1. Genes inserted into vaccinia to create various recombinant strains developed at the State Research Center for Virology and Biotechnology (Vector).

Gene(s)	Reference(s)
Japanese encephalitis virus protein E gene	[7]
Angiogenin gene	[8]
Venezuelan equine encephalitis structural protein gene	[9]
Ebola vp24 gene	[10]
β -endorphin gene	[11]
Tickborne encephalitis virus protein E gene	[12]
Venezuelan equine encephalitis 26S RNA	[13]
Marburg virus nucleoprotein gene	[14]
Tickborne encephalitis virus structural and nonstructural proteins genes	[15, 16]
Myelin basic protein gene	[17]

Effets des armes biologiques

agent

Q_{50}

variole, VEE

3 - 5 kg/km²

Marburg, Ebola

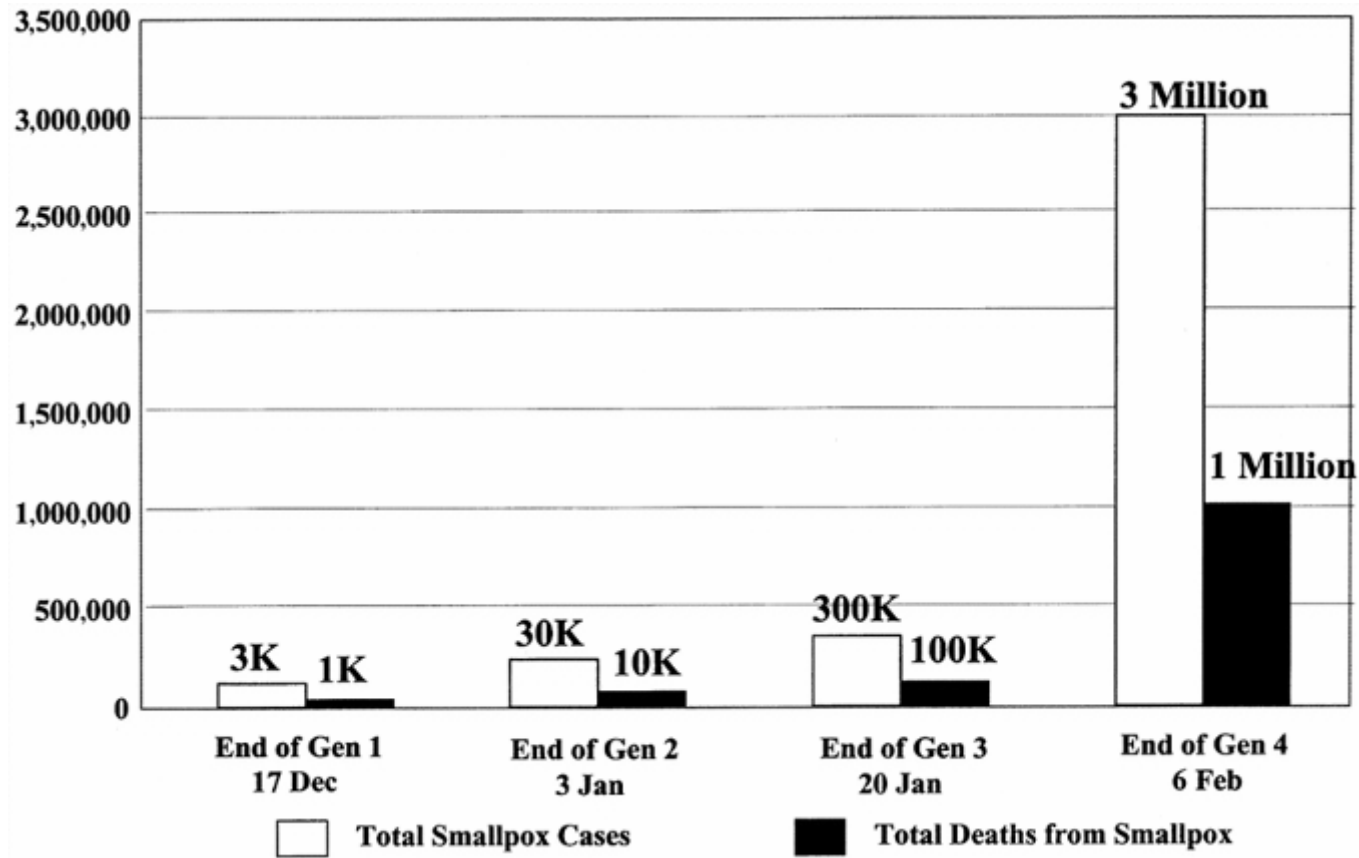
1 kg/km²

Q_{50} : quantité d'agent permettant d'atteindre 50% d'une population également répartie sur une zone ouverte d'1 km²

Estimations - Variole

No infectés	taux de transmission	Nbre cas cumulés après exposition			
		30 j	90 j	180 j	365 j
10	1,5	31	214	2190	224000
10	3	64	4478	$2,2 \times 10^6$	774×10^9
1000	1,5	3094	21372	219006	22×10^6
1000	3	6387	447794	222×10^6	77×10^{12}

d'après Meltzer : EID, 2001, 7, 6



Exercice «Dark Winter»

CID 2002;34:972-83

Transmission (1)

- maladie contagieuse
- dose infectante évaluée entre 10 et 100 particules virales
- titres viraux maximum dans les sécrétions oro-pharyngées aux 3ème-4ème jour de la maladie, juste après l'apparition de l'éruption et pendant la première semaine suivante

Transmission (2)

- essentiellement par contact direct avec le malade à partir des gouttelettes émises depuis le rhinopharynx.

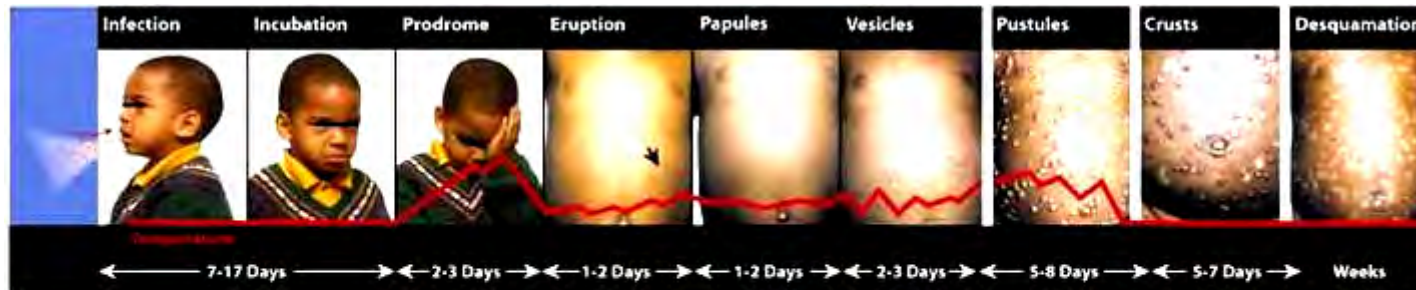
La contagiosité à partir des lésions cutanées est accessoire.

La contagiosité s'étend de l'apparition de la fièvre à la chute des croûtes. Elle est maximale pendant les 7 à 10 j. suivant l'éruption.

Les personnes les plus à risque sont les contacts rapprochés, dormant dans la même chambre ou le même lit, puis ceux vivant sous le même toit.

Transmission (3)

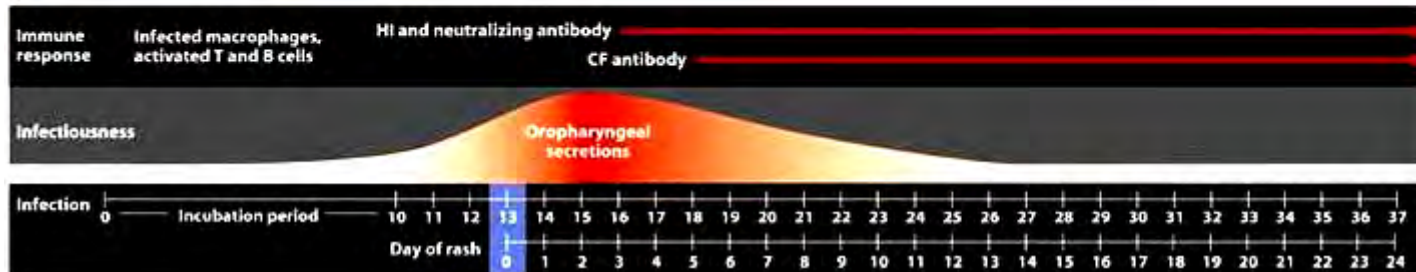
- transmission directe aérienne :
 - à distance à partir de gouttelettes émises lors de la toux ou de l'éternuement
 - aérosolisation de particules virales à partir de vêtements ou de literie contaminés par des croûtes
- transmission directe par les mains ou des objets contaminés avec de la salive ou des sécrétions nasales infectées
- nombre de cas secondaires estimé autour de 5
peut aller jusqu'à 12 en fonction du terrain, des conditions socio-économiques, de la densité de population



B



C



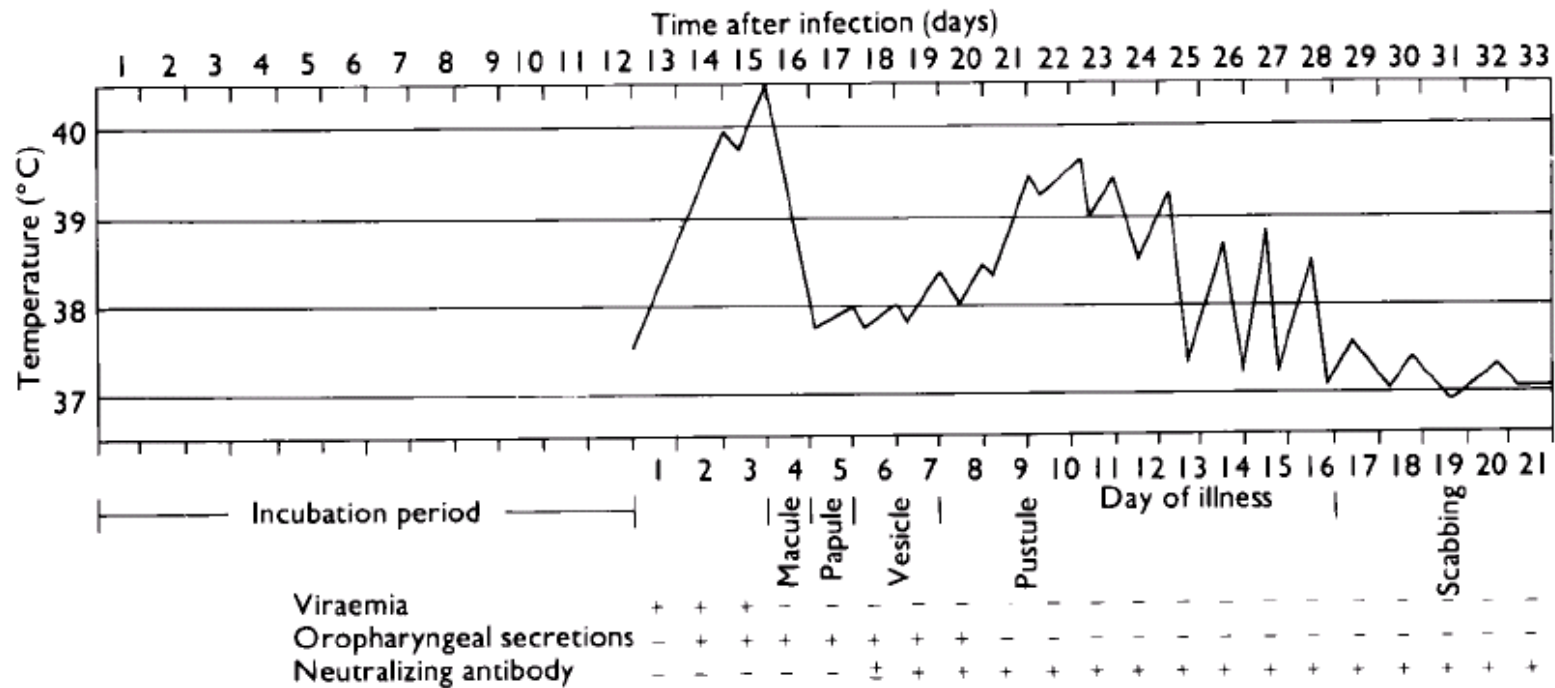


Fig. 1.1. The clinical course of moderately severe ordinary-type smallpox in an unvaccinated subject: the temperature chart, the development of rash, the presence of virus in the blood and oropharyngeal secretions and the time of appearance of neutralizing antibody in the serum. (Data from various sources.)

Clinique (1)

forme typique : variole majeure, forme régulière

- incubation

10 à 14 jours, moyenne 12 jours

extrêmes de 7 à 19 jours

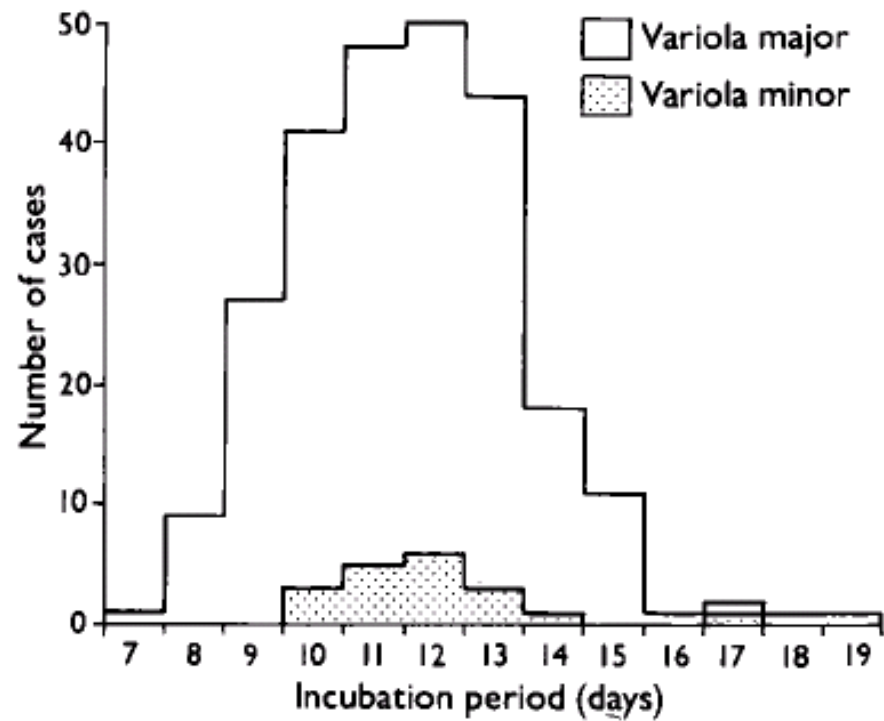


Fig. 4.7. The incubation period of variola major and variola minor, from day of exposure to the onset of symptoms. (Based on data from SE/72.3, Downie; Mack, 1972; and WHO/SE/73.57, Litvinjenko et al.)

Clinique (2)

- invasion : phase prodromique pré-éruptive
 - apparition brutale d'un frisson suivi d'une fièvre élevée
 - syndrome douloureux : céphalées, rachialgies intenses
 - malaise, prostration
 - faciès vultueux, injection conjonctivale, siccité muqueuse
 - durée 2-3 jours puis baisse de la température

Clinique (3)

- phase éruptive : énanthème
 - apparaît en premier sur les muqueuses buccale oropharyngée et sur la langue
 - les vésicules se rompent rapidement, laissant place à de petites érosions limitées
 - possibilité d'atteinte des muqueuses génitales
 - au niveau des voies respiratoires supérieures
toux, troubles de phonation, expectoration

Clinique (4)

- phase éruptive : exanthème
 - 2-4 j. après le début de la fièvre : rash maculaire débute sur le front et les tempes s'étend à toute la tête, aux bras, avant-bras, mains puis au thorax, abdomen, jambes extension en 1 seule poussée en 24-48 h.
 - 2ème j. de l'éruption : papules 2 à 3 mm de diamètre, enchâssées dans le derme
 - 3ème-5ème j. : vésicules perle de verre, dure
 - 5ème-7ème j. : pustules évolution sur 2 à 5 j. liquide louche, puis ombilication recrudescence thermique
 - 11ème j. : dessiccation et décrustation se poursuit jusqu'au 30ème j. cicatrices indélébiles chez 65-80% des survivants



Variole

2 - 4 j après début de
la fièvre

début du rash

présence d 'éléments
papulaires



Variole

2^{eme} jour de l'éruption

papules



Varirole

3ème jour

vésicules



Variole

4ème jour

vésicules



Varirole

5ème jour

pustules



Variole

7ème jour

pustules



Variole

8ème-9ème jour

pustules enchâssées



Variole

10ème- 14ème jour

croûtes



Variole

20ème jour

décrustation

Clinique (5)

- caractéristiques de l'éruption
 - évolue de façon centrifuge, en 1 seule poussée
 - prédomine sur la face et les extrémités,
en dessous des coudes et des genoux
 - atteint la paume des mains et la plante des pieds
 - lésions plus nombreuses sur les épaules que sur le tronc
et sur la face d'extension des membres
 - dans une même zone, toutes les lésions sont du même âge
et ont le même aspect
- l'éruption est le plus souvent discontinue
elle peut être semi-confluente ou confluente



Varirole

distribution de l'éruption



Variole



Variole



variole confluente

OMS 1988

Evolution

- surinfections bactériennes fréquentes
- complications
 - kératite virale ou surinfection oculaire
 - panophtalmie et cécité dans 1% des cas
 - encéphalite <1%
 - complications respiratoires
 - ostéo-arthrite
- taux de létalité évalué à 30%

Formes cliniques

- variole hémorragique (<3% des cas)
 - plus fréquente chez la femme enceinte
 - incubation plus brève, phase pré-éruptive plus sévère
 - hémorragies cutanéomuqueuses
 - toujours fatale
- variole maligne (<7% des cas)
 - début brutal, lésions cutanées confluentes
 - vastes décollements épidermiques
 - suppuration plus précoce, signes toxiques +++
 - taux de létalité de 97%
- variole mineure ou alastrim, létalité <1%
- variole sans éruption, chez les contacts vaccinés, réaction fébrile



variole hémorragique

OMS 1988



variole maligne

OMS 1988



varirole maligne

OMS 1988



variole mineure



variole mineure

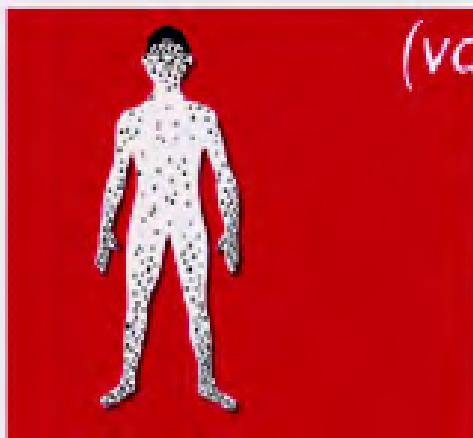
OMS 1988

Diagnostic différentiel

	variole	varicelle
prodromes	2-3 j. avant éruption fièvre , AEG	fièvre contemporaine de l'éruption
éruption	séquence macules, papules, vésicules, pustules, croûtes	
apparition	1 seule poussée lésions au même stade	plusieurs poussées lésions à différents stades
évolution	lente croûtes à la 2ème sem.	rapide croûtes dès le 5ème j.
distribution	centrifuge face, bras, jambes > tronc paumes, plantes des pieds	centripète face et tronc +++
aspect	5- 10 mm, enchâssées dures	1-5 mm, superficielles
évolution	mortalité 5 à 30%	bénigne

Smallpox

(variola)



Chickenpox

(varicella)



Poxvirus et infections humaines

genre et espèce	réservoir primaire	région géographique	mode de transmission	protection par vaccin variole
Orthopoxvirus (hors variole et vaccine)				
Cowpox	rongeurs	Europe, Asie centrale et nord	contact direct	oui
Monkeypox	rongeurs	Afrique centrale-ouest	contact direct gouttelettes	oui
Parapoxvirus				
Pseudocowpox	ongulés	cosmopolite	contact direct	non
orf	ongulés	Amérique du Nord, Europe	contact direct	non
Yatapoxvirus				
Tanapox	primates	Kenya, Zaïre	contact direct arthropode ?	non
Yabapox	primates	Afrique centrale	contact direct	non
Molluscipoxvirus				
Molluscipox	humain	cosmopolite	contact direct	non

Monkeypox humain

Afrique 1970 - 2002

	1970-1986	1987-1995	1996-1999	2002
Cameroun	2	4		
RCA	6			
Côte d'Ivoire	2			
RDC	386	2	511	484
Gabon		8		
Liberia	4			
Sierra Leone	1			

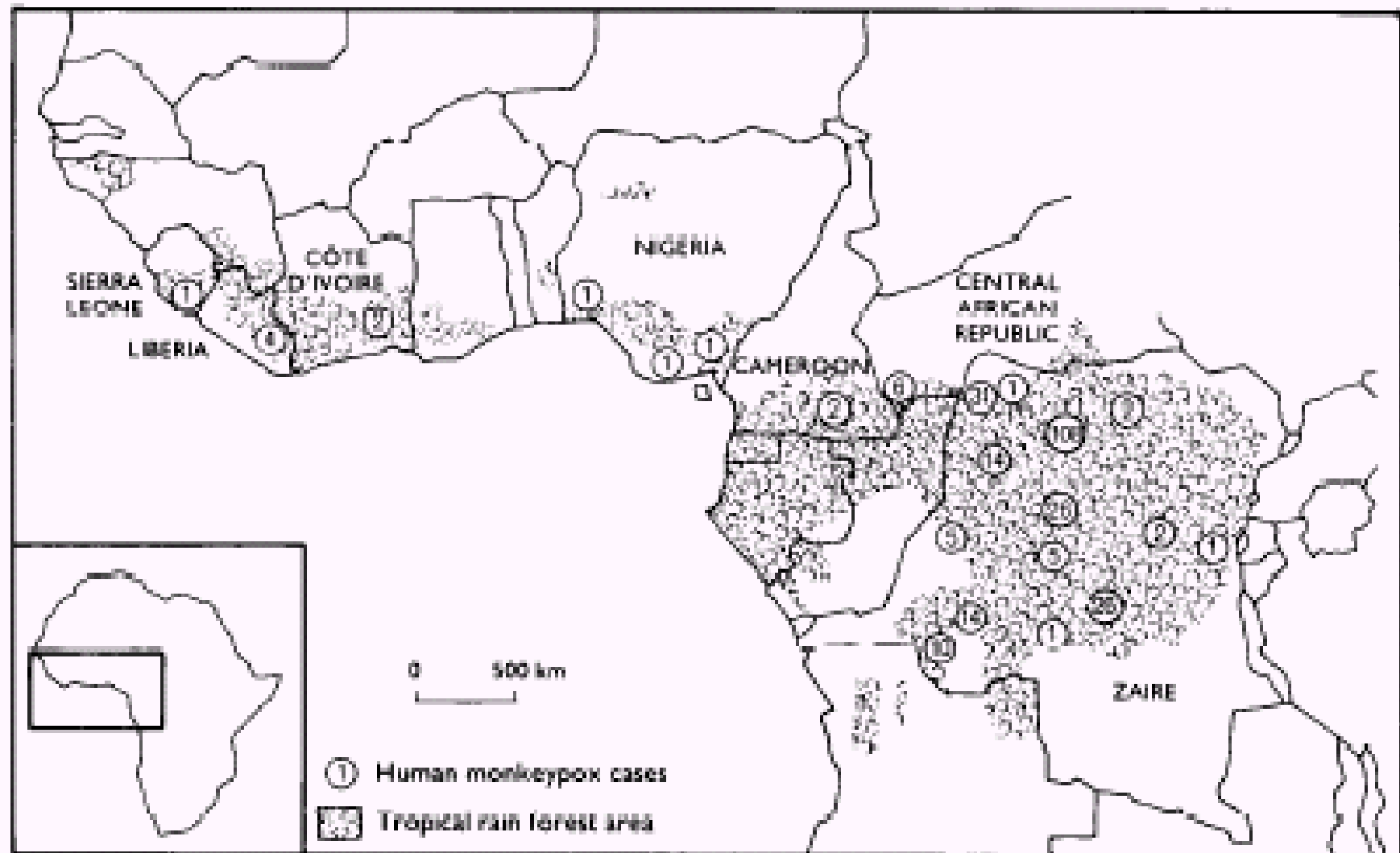
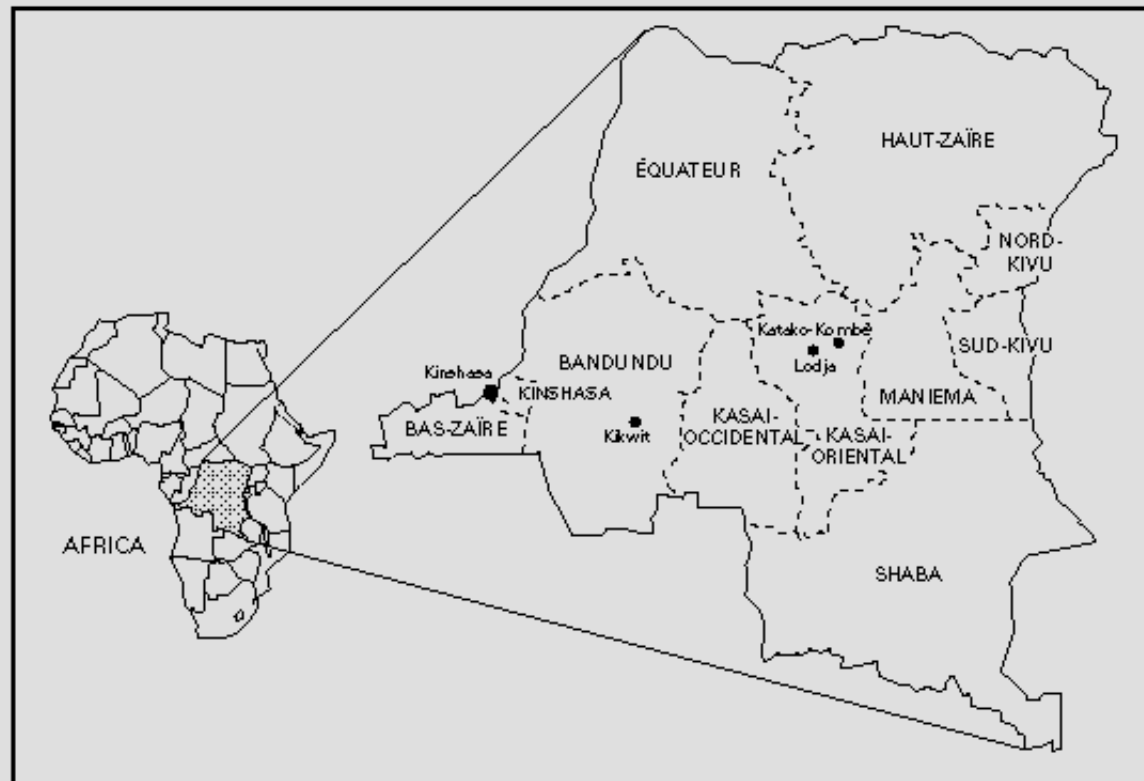


Fig. 29.2. Western and central Africa, showing the extent of tropical rain forest and the locations where cases of human monkeypox have occurred, 1970–1984.

FIGURE 1. Location of Katako-Kombe health zone, Sankuru subregion, Kasai Oriental, Zaire



Monkeypox

- zoonose : singes captifs
épidémies naturelles, Afrique
zones forestières
- réservoir : rongeurs (écureuils)
- transmission humaine directe, contact homme-animal
- transmission inter-humaine faible
taux d'attaque secondaire 9 %
- maladie humaine :
 - atteinte ++ enfants (médiane 4 ans)
 - incubation moyenne 12 j (7 - 17 j)
 - éruption idem variole
 - adénopathies +++
 - taux de mortalité 10 %
- diagnostic différentiel : varicelle grave ou atypique
- vaccination anti-variolique protège à plus de 85 %



monkeypox

OMS 1988



monkeypox

Monkeypox - USA 2003

- au 8/07/2003 71 cas rapportés au CDC

Wisconsin : 39 Indiana : 16

Illinois : 12 Missouri : 2

Kansas : 1 Ohio : 1

35 (49%) confirmés au laboratoire des CDC

36 (51%) suspects ou probables

Child, Marshfield Index Case: primary inoculation site right index finger, 5/27/03. 14 days after prairie dog bites, 11 days after febrile illness, hospital day 5.



Child: Secondary lesions 5/27/03, adjacent to primary inoculation site on left hand.

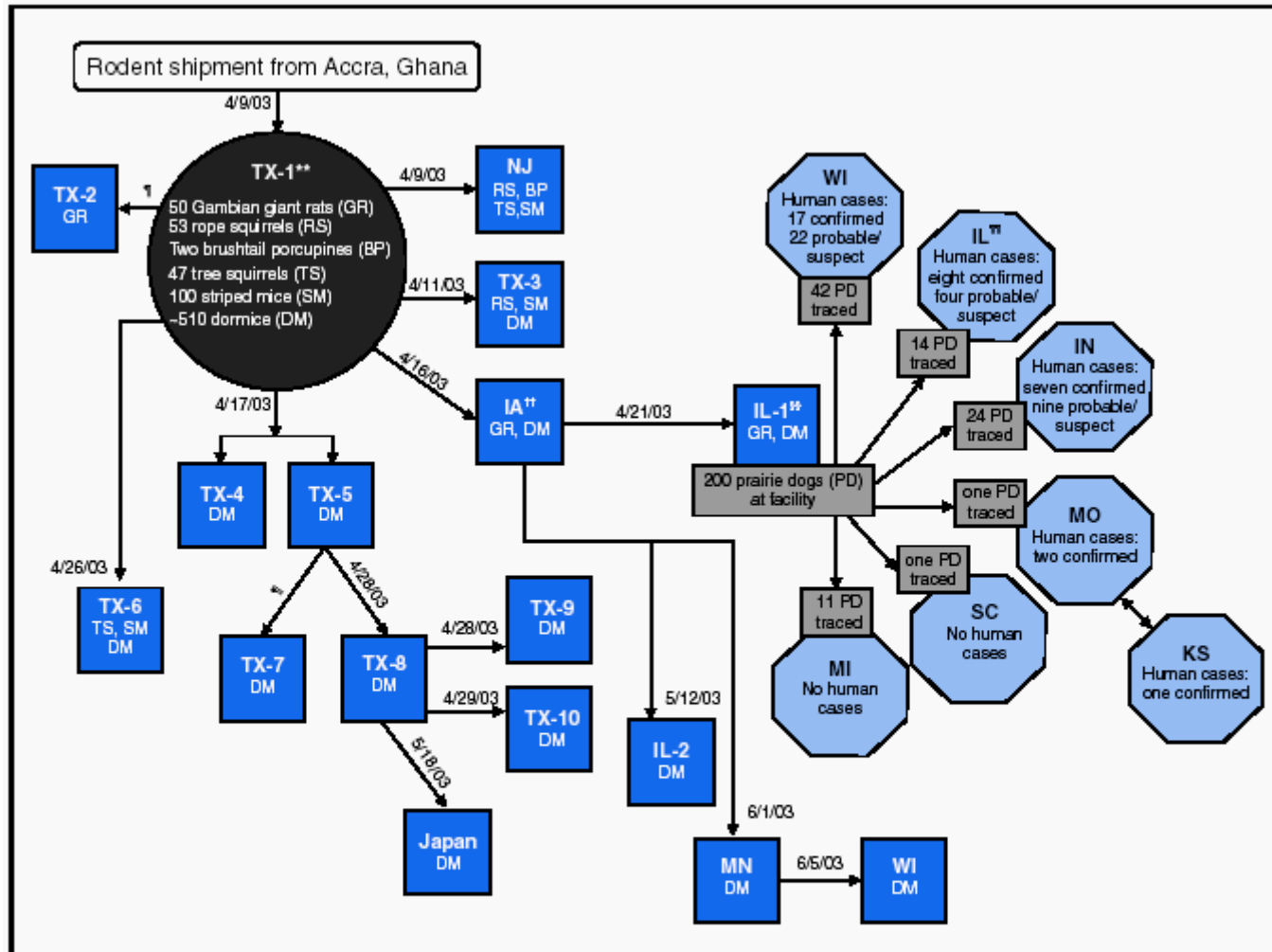


© Marshfield Clinic

Mother, 5/29/03, umbilicated vesicles on red base.



FIGURE 2. Movement of imported African rodents to animal distributors and distribution of prairie dogs from an animal distributor associated with human cases of monkeypox — 11 states*, 2003†§



* Illinois (IL), Indiana (IN), Iowa (IA), Kansas (KS), Michigan (MI), Minnesota (MN), Missouri (MO), New Jersey (NJ), South Carolina (SC), Texas (TX), and Wisconsin (WI). Japan is included among sites having received shipment of rodents implicated in this outbreak.

† As of July 8, 2003.

§ Does not include one probable human case from Ohio; investigation is ongoing.

† Date of shipment unknown.

** Identified as distributor C in *MMWR* 2003;52:561-4.

†† Identified as distributor D in *MMWR* 2003;52:561-4.

§§ Identified as distributor B in *MMWR* 2003;52:561-4.

¶¶ Includes two persons who were employees at IL-1.



monkeypox - USA

Gambian giant-pouched rat (*C. gambianus*)

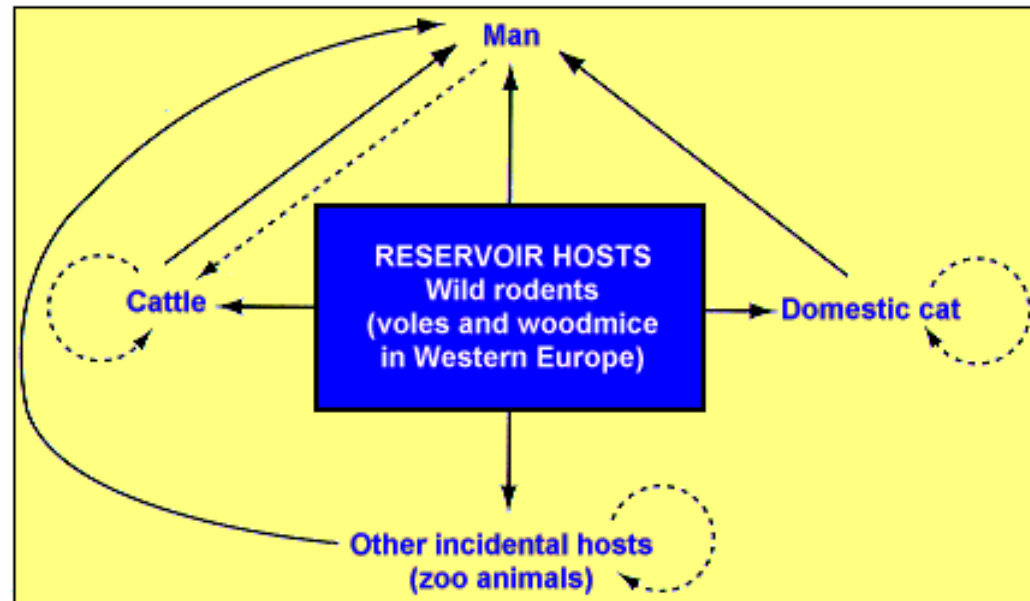
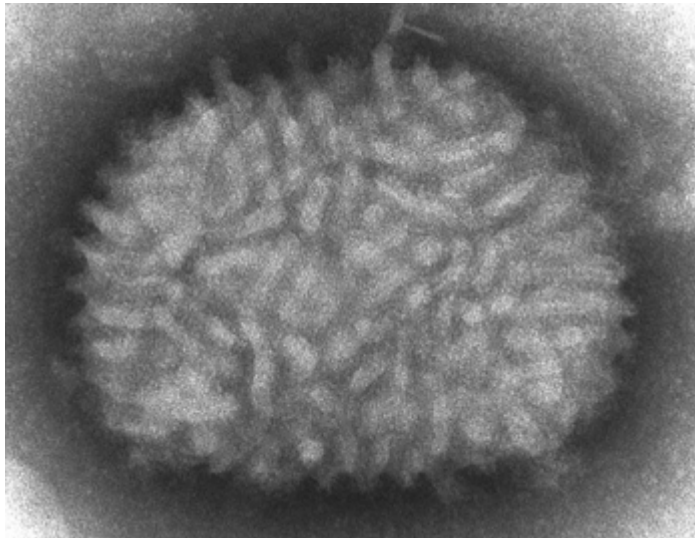


Chiens de prairie



Cowpox

endémique en Grande-Bretagne : 1 à 2 cas par an



réservoir : gerbilles, écureuils, souris, campagnols

Cowpox

- incubation : 7 j.
- papule rouge douloureuse, puis vésicule sur fond érythémateux et oedémateux
- signes généraux d'allure grippale durant environ 1 semaine
- adénopathie régionale persistant 4 à 6 semaines
- après 1 sem. la vésicule se transforme en escarre adhérent qui chute après 4 à 6 semaines, laissant une cicatrice profonde
- atteinte oculaire grave
- généralisation possible chez immunodéprimé et eczémateux
- diagnostic différentiel : herpès, orf, nodule du trayeur
charbon cutané



Figure 4.
Cowpox in a 9-year-old girl about 11 days after infection showing haemorrhagic vesicular lesion with marked inflammation and edema.
Reproduced with permission from Blackwell Science (Lewis-Jones & Baxby, 2000).



cowpox



Fig. 1. Escarre sacrée.



Fig. 4. Lésion de la patte antérieure du chaton.

cowpox



Fig. 1. Escarre sacrée.



Fig. 3. Lésion nécrotique de la muqueuse buccale.

Conclusions

- poxviroses : maladies redevenues d'actualité dans le cadre du bioterrorisme
- mais aussi zoonoses pouvant infecter l'homme
- liées à la «mode» des animaux de compagnie exotiques
- le développement des transports internationaux peut assurer leur dissémination rapide
- intérêt de leur connaissance
- nécessité de poursuivre la recherche et le développement de molécules actives sur l'ensemble des poxvirus