**Monkeypox**

Synthèse des connaissances au 31.05.22

Les recommandations sont susceptibles d’évoluer selon de nouvelles données

Par le Dr Maeva Lefebvre

Maladies Infectieuses et Tropicales

Centre de Prévention des Maladies Infectieuses et Transmissibles

CHU de Nantes

**Généralités – Epidémies hors Afrique**

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

Au 30 mai 2022 à 14h, 17 cas confirmés de MPX ont été rapportés en France : 13 en Ile-de-France, 1 en Auvergne-Rhône-Alpes et 2 en Occitanie et 1 cas en Normandie. La prochaine actualisation aura lieu mercredi 1er juin. 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" du virus MPX, suggérant un lien initial avec le Nigéria, pays dans lequel le virus circule régulièrement depuis 2017. Hormis le cas signalé au Royaume-Uni le 7 mai dernier importé du Nigéria, les nouveaux cas signalés ne rapportent 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. La transmission communautaire a lieu au Royaume-Uni avec plusieurs générations de propagation. A ce stade, les cas rapportés sont majoritairement bénins, et il n’y a pas de décès signalé.

Les 47 cas signalés aux États-Unis en 2003, lorsqu’une épidémie s’est déclarée dans le contexte d’une importation de rongeurs africains infectés par le MPXV transmis à des chiens de prairie. Toutes les infections humaines ont suivi le contact avec un animal infecté et tous les patients se sont rétablis. Quelques cas isolés ou clusters ont été également décrits entre 2018 et 2021, avec un lien fréquent avec le Nigéria.

**Clinique – diagnostic – transmission**

Après **une période d’incubation pouvant aller de 5 à 21 jours (7-14 le plus souvent,** extrêmes 1-31 jours lors de l’épidémie aux USA en 2003), l’infection débute par de la fièvre, des maux de tête, des douleurs musculaires et une asthénie. La maladie provoque également des ganglions. Les adénopathies (cervicales, inguinales…) sont 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 peut s’étendre à d’autres parties du corps, dont les paumes des mains, les plantes des pieds et les organes génitaux. Les autres muqueuses (ORL, conjonctives) peuvent également être concernées. Il convient de noter que les cas récemment détectés chez les HSH ont signalé une prépondérance de lésions dans la région génitale. A la différence de la varicelle, l’atteinte cutanée survient en une seule poussée et les paumes des mains et les plantes des pieds ne sont pas forcément épargnées. Les lésions passent par différents stades successifs (macule, papule, vésicule, pustule puis croûte), et évoluent de façon uniforme. Lorsque les croûtes tombent, les personnes ne sont plus contagieuses. La maladie dure généralement de 2 à 3 semaines.

**Recherche de signes de gravité :** létalité peu documentée (jusqu'à 10 % des cas en Afrique centrale, touchant surtout enfants et PVVIH). Les complications peuvent être : éruption majeure (plus de 100 vésicules), formes digestives, ORL avec compressions locales, atteinte cornéenne, signes encéphalitiques, sepsis, surinfection, pneumopathie. Les populations plus à risque de formes graves sont :  immunodéprimés, enfants, femmes enceintes car transmission materno-foetale / périnatale possible avec formes graves du nouveau-né. Les personnes vaccinées contre la variole sont potentiellement partiellement protégées (nées avant 1978).
**Diagnostic par test PCR :** prélèvement de lésion, de préférence en ESR, sinon ES de proximité, sinon laboratoire de ville : croûtes, écouvillon sec en frottant plusieurs vésicules, voire biopsie, puis milieu de transport + naso-pharyngé si poussée éruptive dans la bouche ou la gorge. Acheminement triple emballage vers laboratoire L3 pour diagnostic en ESR (ou autre établissement de santé désigné par l'ARS), CNR ou CIBU.
**Exposition habituelle :** Retour d'Afrique (Nigeria, bassin du Congo, RDC), contact avec animaux (rongeurs, singes), consommation de viande de brousse, contact avec patient infecté (lésions cutanées, affaires personnelles - intrafamilial, rapport sexuel).

Le virus pénètre dans l’organisme par une lésion de la peau (même non visible), des voies respiratoires ou des muqueuses. **La transmission de l’animal à l’homme** 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 les gouttelettes respiratoires, qui ne peuvent généralement pas se déplacer à plus de quelques mètres, ce qui nécessite un contact prolongé face à face. Les autres modes de transmission interhumaine comprennent le 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 ou de la vaisselle contaminés. Une estimation provenant d'une revue systématique suggère un taux d'attaque secondaire d'environ 8 % (0 à 11 %) parmi les contacts familiaux non vaccinéscontre la variole. La signification clinique de la virémie prolongée et de l'excrétion cutanée reste incertaine.

**Diagnostics différentiels** : herpes virus, rougeole, variole (pas d'adénopathies), infections bactériennes cutanées, syphilis, gale, allergies.

Description des 7 cas UK survenus entre 2018 et 2021 : <https://www-sciencedirect-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/science/article/pii/S1473309922002286?via%3Dihub>

**Définitions de cas (mise à jour SpF du 24/05/2022)**

<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/cas-de-monkeypox-point-de-situation-au-28-mai-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.

Un cas probable d’infection par MPXV est une personne présentant une éruption vésiculeuse évocatrice de MPX, précédée ou non d’une fièvre ressentie ou mesurée (> 38°C), avec :

- au-moins l’une des expositions suivantes dans les 3 semaines précédant le début des signes : o Contact à risque avec un cas confirmé ou probable en France, ou un cas confirmé dans un autre pays ; ou o Retour d’un voyage en zone endémique ; ou o Partenaires sexuels multiples ou anonymes, quelle que soit l’orientation sexuelle ; ou o Homme ayant des rapports sexuels avec des hommes ; OU

- un résultat positif en qPCR générique du genre *Orthopoxvirus*, sans exposition à risque identifiée

Un cas confirmé d’infection par le MPXV est une personne avec : - un résultat positif de qPCR ou RT-PCR spécifique du MPXV, ou - un résultat positif en qPCR générique du genre *Orthopoxvirus*, et un résultat de séquençage partiel spécifique du MPXV, ou - un résultat positif en qPCR générique du genre *Orthopoxvirus* chez une personne présentant au moins l’une des expositions suivantes dans les 3 semaines précédant le début des signes : o Contact à risque avec un cas confirmé ou probable en France, ou un cas confirmé dans un autre pays ; ou o Retour d’un voyage en zone endémique ; ou o Partenaires sexuels multiples ou anonymes, quelle que soit l’orientation sexuelle ; ou o Homme ayant des rapports sexuels avec des hommes.

**Définitions des personnes-contact**

Personne-contact à risque : 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, salles de sports, …).

Personne-contact à risque négligeable : 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.

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.

**Conduite à tenir (Santé publique France)**

Cas suspects

Tout cas suspect doit bénéficier d’une consultation médicale et d’un test diagnostique réalisé par qPCR ou RT-PCR. L’obtention du résultat doit être rapide. En cas de cluster de cas suspects, seuls les 3 cas les plus récents doivent être testés. Il est recommandé que les cas suspects présentant une forme clinique grave soient hospitalisés avec mise en place de mesures de protection contact + air jusqu’à l’obtention du résultat du test. Les cas suspects présentant des formes cliniques non graves doivent rester isolés à leur domicile dans l’attente du résultat. *La recherche des personnes-contact à risque ne doit pas être mise en œuvre à ce stade et la DO ne doit pas être réalisée. Le signalement des premiers cas suspects auprès de l’ARS devra cependant être réalisé.*

Cas probables

• Les cas probables contacts à risque d’un cas confirmé ne nécessitent pas d’être confirmés biologiquement. En cas de test positif, le cas probable devient un cas confirmé et une DO doit être envoyée sans délai à l’ARS. En cas de test négatif, le cas est exclu.

• Pour chaque cas probable non testé, une fiche de DO doit également être adressée sans délai à l’ARS.

• Les cas probables doivent faire l’objet d’une investigation destinée à déterminer l’origine la plus probable de leur contamination (questionnaire à venir). Leurs personnes-contacts à risque doivent être listées et prises en charge par l’ARS dans le cadre du contact tracing.

Les cas probables peuvent aussi informer leurs personnes-contacts pour les sensibiliser, et les informer qu’elles seront contactées par l’ARS.

• Les cas probables doivent s’isoler à domicile pour une durée de 3 semaines à partir de leur date de début des signes si leur état clinique ne nécessite pas une hospitalisation. Un arrêt de travail ou une autorisation de télétravail à temps plein peut leur être délivrée par leur médecin traitant. • Les cas probables doivent s’isoler des autres personnes au sein du domicile, et ne doivent pas partager leurs vêtements, leur linge de maison et literie ou leur vaisselle avec d’autres personnes. Ils doivent porter un masque chirurgical et ne pas avoir de contact physique avec d’autres personnes. Les cas sont régulièrement appelés par l’ARS afin de vérifier le respect de l’isolement et en cas d’aggravation de les orienter vers la régulation du SAMU. *Il pourra être proposé en outre de réaliser pour ces cas une téléconsultation avec un infectiologue à J14 du début des signes, et en cas de guérison (cicatrisation complète de toutes les lésions) de les libérer de l’isolement.* *Il leur est cependant recommandé de s’abstenir de rapports sexuels jusqu’à 21 jours après le début des symptômes.* Les déchets tels que les croutes des vésicules doivent être conservés dans des sacs-poubelles dédiés. Un nettoyage soigneux du domicile comportant les surfaces, la literie, les vêtements et la vaisselle doit être réalisé en fin d’isolement. Les personnes les plus à risque de forme clinique grave (personnes immunodéprimées, femmes enceintes, jeunes enfants) doivent particulièrement prêter attention à l’apparition de toute aggravation et ne pas hésiter à prendre contact sans délai avec le Samu Centre 15.

Cas confirmés

• En cas de test positif, la personne devient un cas confirmé. Il est recommandé alors d’envoyer l’ADN viral au CNR pour enrichir la collection biologique nationale, et déterminer le clade viral. • Pour chaque cas confirmé, une fiche de DO doit être adressée sans délai à l’ARS. • Les cas confirmés doivent faire l’objet d’une investigation destinée à déterminer l’origine la plus probable de leur contamination (questionnaire à venir). Leurs personnes-contacts à risque doivent être listées et prises en charge par l’ARS dans le cadre du contact tracing. • Les cas confirmés doivent s’isoler à domicile pour une durée de 3 semaines à partir de leur date de début des signes si leur état clinique ne nécessite pas une hospitalisation. Un arrêt de travail ou une autorisation de télétravail à temps plein peut leur être délivrée par leur médecin traitant. • Les cas confirmés doivent s’isoler des autres personnes au sein du domicile. Les cas sont appelés au moins deux fois par semaine par l’ARS afin de vérifier le respect de l’isolement et en cas d’aggravation de les orienter vers la régulation du SAMU. Il pourra être proposé en outre de réaliser pour ces cas une téléconsultation avec un infectiologue à J14 du début des signes, et en cas de guérison (cicatrisation complète de toutes les lésions) de les libérer de l’isolement. Il leur est cependant recommandé de s’abstenir de rapports sexuels jusqu’à 21 jours après le début des symptômes. Le traitement est symptomatique (paracétamol, antihistaminiques). Traitement spécifique au cas par cas : tecovirimat SIGA, brincidofovir, cidofovir, immunoglobulines (cf HCSP).

Personnes contacts

*La recherche des personnes-contacts à risque (*versus *à risque négligeable) est à effectuer pour les cas probables et confirmés.* Une vaccination post-exposition avec un vaccin de 3e génération doit être proposée aux personnes adultes contacts à risque. 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 : <https://www.has-sante.fr/jcms/p_3340419/fr/monkeypox-vacciner-les-adultes-et-professionnels-de-sante-apres-une-exposition-a-la-maladie>. Les modalités pratiques de vaccination seront définies par le ministère de la Santé en lien avec les ARS. La balance bénéfice-risque sera évaluée par le professionnel de santé proposant la vaccination. 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 avec le cas probable ou confirmé, 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 (isolement, masque) mais aussi de pouvoir bénéficier plus vite d’un test diagnostique si cela s’avère nécessaire et d’une prise en charge en cas de positivité. 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.

Mesures de prévention et de protection personnelle

Patient contagieux du début des symptômes jusqu'à guérison complète des lésions cutanées => ISOLEMENT
Patient : masque chirurgical + hygiène des mains + couvrir les lésions cutanées.
Soignant, protégé des formes graves si antécédent de vaccination variole : précautions AIR + CONTACT => SHA, masque FFP2 ajusté - Fit check, lunettes, gants si contact avec lésions. Protection de la tenue avec surblouse, et en cas de contact rapproché de type toilette : tablier ou de préférence surblouse étanche, couvrante.
Traitement des surfaces et déchets de soins : désinfectant norme 14476, filière DASRI

**Vaccins et stratégie vaccinale**

Depuis l'éradication mondiale de la variole, certifiée en 1980, 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 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 1ère génération (Institut Vaccinal du Dr Pourquier) et de 2ème génération (ACAM2000, d’Aventis-Pasteur) ne sont plus utilisés en population générale du fait de l’éradication de la variole. Ces vaccins vivants réplicatifs nécessitaient une technique d’injection particulière (injection par aiguille bifurquée), présentaient une réactogénicité et des effets indésirables graves (auto-inoculation accidentelle, vaccine progressive ou généralisée, eczéma vaccinatum, encéphalite post-vaccinale…). Ils sont contre-indiqués dans de nombreux cas et notamment 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 maladie ou en atténuer la sévérité.

Un vaccin dit de 3ème génération (vaccin vivant non réplicatif), possédant une AMM européenne sous circonstances exceptionnelles depuis juillet 2013, est indiqué pour *l’immunisation active contre la variole chez les adultes* (Imvanex de la firme Bavarian Nordic). Ce vaccin 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 (contient des traces résiduelles de protéines de poulet, benzonase, gentamicine, ciprofloxacine, trométamol). 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 favorable que ceux des vaccins de 1ère et 2ème génération, tout en assurant une immunogénicité comparable. Il a été montré que la vaccination antivariolique avait une efficacité de 85 % pour la prévention de MPX. Les données d’efficacité vaccinale sont issues de données de challenges infectieux par le MPXV chez les macaques cynomolgus. Les vaccins Imvanex/Jynneos ont bien induit une réponse immunitaire et une efficacité protectrice comparables à celles conférées par les vaccins antivarioliques de 1ère et 2ème générations et une protection contre la forme sévère après une inoculation létale de MPXV. *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, 3doses 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. Ce vaccin a bénéficié par arrêté d’une indication dans la prévention spécifique contre l’infection au Monkeypox virus. Par arrêté du 25 mai 2022 pris en application de l’article L3131-1 du CSP, le Ministère de la Santé et de la Prévention a autorisé à titre dérogatoire l’utilisation des vaccins Imvanex et Jynneos dans le traitement prophylactique contre la variole du singe des personnes contacts à risque d’une personne atteinte de l’infection ou des professionnels de santé en milieu de soins exposés au MPXV.

RCP Imvanex : <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information_fr.pdf>

Essais cliniques MVA-BN :

<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/27327616/>

<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/28256358/>

<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/29652929/>

<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/31722150/>

<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/32057574/>

Pour son obtention : alerte@santé.gouv.fr, copie à alban.dhanani@ansm.sante.fr

Information pour les PS et les personnes vaccinées : <https://ansm.sante.fr/actualites/monkeypox-informations-sur-les-vaccins>

Déclaration d’évènement indésirable sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

La HAS recommande la mise en œuvre d’une stratégie vaccinale réactive en post-exposition avec le vaccin de 3ème génération uniquement, *administré idéalement dans les 4 jours après le contact à risque et au maximum 14 jours plus tard avec un schéma à deux doses (ou trois doses chez les sujets immunodéprimés), espacées de 28 jours*, pour les cas définis par SpF.

Recommandations UK du 27/05/2022 sur la vaccination pré- et post-exposition : <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1079498/Recommendations-for-pre-and-post-exposure-vaccination-during-a-monkeypox-incident-27-may-2022.pdf>

**Thérapeutiques**

Deux médicaments par voie orale, le brincidofovir et le tecovirimat, ont été approuvés aux États-Unis pour le traitement de la variole en prévision d'un éventuel événement bioterroriste. On ne dispose que de données d’efficacité contre le MPX dans des modèles animaux.

Le HCSP recommande (<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1212>) :

-de discuter de façon collégiale l’opportunité d’un traitement spécifique pour les populations cibles (immunodéprimés dont les PVVIH, femmes enceintes, sujets jeunes) ;

-de hiérarchiser les thérapeutiques spécifiques si leur indication est jugée nécessaire : utiliser le tecovirimat en première intention, du fait de sa bonne tolérance (600 mg x 2 par jour pendant 14 jours) ; le brincidofovir en deuxième intention (200 mg 1 fois par semaine, 3 fois, mais plus d’hépatites) ; le cidofovir en troisième intention, en raison de ses inconvénients (voie injectable, forte toxicité rénale et hématologique ainsi qu’un potentiel effet carcinogène, tératogène et reprotoxique). Réserver les immunoglobulines humaines anti-vaccine (VIG) pour des populations particulières, lorsque les antiviraux ne peuvent pas être utilisés : femmes enceintes, jeunes enfants avec poids de moins de 13 kg.