



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n° 25

THESE

Pour le **DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 21 février 2025 par

Mme Alizée BEAL

Née le 03 mars 1998 à Saint-Etienne (42)

Mpox : analyse de la situation et gestion d'une problématique de santé publique

JURY :

Président du jury et directeur de thèse : M. Philippe LAWTON

Autres membres du jury : Mme Sellia ISSAD, Pharmacien chef de produit

Mme Loubna BELMOUDEN, Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président Recherche, partenariats, innovation et ingénierie	Philippe CASSAGNAU
Vice-Président du Conseil d'Administration	Philippe CHEVALIER
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

Secteur Santé

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

Secteur Sciences et technologie

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK
	BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALÉNIQUE

· **CHIMIE GÉNÉRALE, PHYSIQUE ET MINÉRALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

· **CHIMIE ANALYTIQUE**

Madame Anne DENUZIERE (MCU)

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)

Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

Monsieur Wael ZEINYE (MCU)

· **PHARMACIE GALÉNIQUE -COSMÉTOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Madame Stéphanie BRIANCON (PR)

Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)

Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)

Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)

Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)

Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)

Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

Madame Eloïse THOMAS (MCU)

Guillaume PLET (ATER)

· **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)

Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)

Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)

Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (PR-HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Madame Maryem RHANOUI (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS
MÉDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITÉ**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (PU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH-HDR)

Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

- **MATHÉMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

- **SANTÉ PUBLIQUE**

Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MÉDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (PR)

Madame Amanda GARRIDO (MCU)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)

· **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

· **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

· **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET
EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE,
PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

· **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Madame Francesca ANGILERI (MCU)
Monsieur David BARTHELEMY (AHU)

· **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Agnès DUBOIS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET
APPLIQUÉE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)

Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
Madame Floriane LAUMAY (MCU)

· **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MÉDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

· **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

· **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR :	Professeur des Universités
PU-PH :	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU :	Praticien hospitalo-universitaire
MCU :	Maître de Conférences des Universités
MCU-PH :	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR :	Habilitation à Diriger des Recherches
AHU :	Assistant Hospitalier Universitaire
ATER :	Attaché temporaire d'enseignement et de recherche



Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

*En présence des Maîtres de la Faculté,
je fais le serment :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement

- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 21/02/2025

Signatures de l'étudiant et du président du

jury : 



REMERCIEMENTS

A mes parents, de m'avoir permis de réaliser ces six années d'études et d'avoir assuré l'ensemble de mes besoins. Je suis reconnaissante d'avoir des parents aussi investis dans tout ce que j'entreprends. Vous m'avez toujours encouragé à donner le meilleur de moi-même et à ne jamais abandonner.

A mes grands-parents pour leur présence, leur soutien, leur écoute et leur bienveillance à toute épreuve.

A ma fille, Nour, qui m'a donné la chance d'avoir ce nouveau statut de mère et qui m'a permis de donner un sens à ma vie. Ma petite boule de bonheur au quotidien et celle qui me donne la force de mener à bien mes projets.

A mes amies, Loubna, Nelly, Sellia, pour avoir rendu ces études de pharmacies aussi agréables et pour leur entraide.

Une pensée particulière à mon amie Fadela, qui m'a accompagné durant mes années de lycée puis lors de la première année commune aux études de santé. A toutes nos heures passées à la bibliothèque universitaire et à nos éclats de rire qui nous ont aidés à relâcher la pression au cours de cette année si intense. Même si ces dernières années nous étions moins proches qu'auparavant je te remercie d'être présente dans ma vie, pour tes conseils et ta bienveillance envers moi.

Je remercie l'ensemble des professeurs et intervenants de l'Université Claude Bernard Lyon 1 pour la transmission de leur savoir et de leur expérience.

A Monsieur Philippe Lawton, d'avoir accepté de m'encadrer et pour sa réactivité et son accompagnement tout au long de ce travail de thèse.

Table des matières

LISTE DES FIGURES	14
LISTE DES TABLEAUX.....	15
LISTE DES ANNEXES	15
LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
Introduction générale	18
1. L'orthopoxvirus simien	19
1.1. Nomenclature.....	19
1.2. Taxonomie	19
1.3. Structure.....	20
1.4. Viabilité.....	21
1.4.1. Action des agents physiques	22
1.4.2. Action des agents chimiques.....	22
1.5. Réservoir animal	22
1.6. Le génome.....	23
1.7. Mécanismes d'entrée dans la cellule et cycle répliatif.....	25
1.7.1. L'attachement	26
1.7.2. La pénétration	26
1.7.3. La réplication précoce.....	26
1.7.4. La décapsidation	27
1.7.5. La réplication intermédiaire et tardive	27
1.7.6. L'assemblage et la maturation	27
1.7.7. La libération	28
1.8. Réponse immunitaire de l'hôte	28
2. Les clades : caractéristiques et différences.....	32

2.1.	Nomenclature des clades.....	32
2.2.	Mutations virales.....	33
2.3.	Répartition géographique.....	34
2.4.	Les modalités de transmission	34
2.4.1.	Transmission animal-homme.....	34
2.4.2.	Transmission inter-humaine.....	35
2.4.3.	Transmission homme-animal.....	36
2.5.	Les manifestations cliniques	36
2.5.1.	La période d'incubation	36
2.5.2.	La phase prodromique.....	37
2.5.3.	La phase éruptive	38
2.6.	Complications	41
2.7.	Mortalité.....	42
3.	Flambée mondiale de 2022 : Caractéristiques de l'épidémie et management en France.....	43
3.1.	Les cas et épidémies à travers l'histoire	43
3.2.	D'une zoonose endémique en Afrique à une épidémie multi-pays	44
3.3.	Epidémiologie de l'infection.....	46
3.3.1.	Chronologie de la propagation du virus.....	46
3.3.2.	Contagiosité du virus	48
3.3.3.	Définitions épidémiologique.....	49
3.3.4.	Caractéristiques épidémiologiques des cas.....	53
3.4.	Le diagnostic.....	63
3.4.1.	L'interrogatoire du patient et l'examen clinique	63
3.4.2.	Le test biologique.....	63
3.5.	Les traitements et conduite à tenir	67
3.5.1.	Prise en charge du patient	67

3.5.2.	Mesures d'isolement	69
3.5.3.	Mesure d'hygiène et gestes barrières	69
3.5.4.	Traitement de la douleur et du prurit	70
3.5.5.	Traitement des lésions cutanées.....	71
3.5.6.	Examens associés.....	72
3.5.7.	Les traitements antiviraux et les immunoglobulines	72
3.6.	Les mesures de prévention.....	75
3.7.	Promotion de la santé et identification des personnes vulnérables.....	76
3.7.1.	Information des partenaires.....	76
3.7.2.	La vaccination.....	77
3.8.	Surveillance de l'épidémie.....	86
3.9.	Point actualité : Recrudescence de cas de mpox en RDC et apparition d'un nouveau sous-clade.....	87
3.9.1.	Augmentation des cas infectés par le clade Ia	87
3.9.2.	Apparition d'un nouveau sous clade Ib et extension du virus en dehors de l'Afrique.....	87
3.9.3.	Déclaration de l'urgence de santé publique de portée internationale	88
3.9.4.	Stratégies de prévention.....	88
Conclusion générale.....		Erreur ! Signet non défini.
ANNEXES.....		Erreur ! Signet non défini.
Bibliographie		90

⌘

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La classification du mpox.....	20
Figure 2 : Composition structurale du virus mpox	21
Figure 3 : Ecureuil de Thomas (<i>Funisciurus anerythrus</i>).....	23
Figure 4 : Le génome du mpox	23
Figure 5 : Composition d'une répétition terminale inversée	24
Figure 6 : Réplication du mpox dans une cellule hôte.....	25
Figure 7 : Mécanismes de transmission du virus mpox et réponses immunitaires associées ..	30
Figure 8 : Les différentes protéines modulatrices du mpox.....	31
Figure 9 : Répartition des clades et lignées du mpox	33
Figure 10 : Les différents stades et durées des lésions cutanées du mpox sur peau noire et blanche	40
Figure 11 : Répartition des cas de mpox en fonction du sexe	54
Figure 12 : Répartition des cas de mpox selon la tranche d'âge et le sexe.....	55
Figure 13 : Répartition des cas de mpox en fonction du trimestre de grossesse	56
Figure 14 : Répartition des cas en fonction des symptômes observés	57
Figure 15 : Répartition des clades et lignées du mpox avant l'épidémie 2022-2023 en fonction des pays.....	58
Figure 16 : Répartition des clades et lignées du mpox après l'épidémie 2022-2023 en fonction des pays.....	58
Figure 17 : Répartition des cas de mpox selon les modes de transmission	59
Figure 18 : Répartition des cas de mpox en fonction du statut sérologique VIH	60
Figure 19 : Répartition des cas de mpox en fonction du comportement sexuel	60
Figure 20 : Répartition des cas selon les régions de l'OMS et en fonction de la date.....	62
Figure 21 : Etapes et recommandations clés pour la prise en charge des patients infectés par le virus mpox.	68
Figure 22 : Efficacité du vaccin Jynneos selon plusieurs études en fonction du nombre de doses	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Chronologie de la propagation du mpox et caractéristique des cas	46
Tableau 2 : Les 10 pays regroupant plus de 80 % des cas positifs au mpox au 29 février 2024	53

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Le système de score de sévérité du mpox

Annexe 2 : Les spécificités des laboratoires aux différents niveaux de confinement

Annexe 3 : Formulaire de déclaration obligatoire des orthopoxviroses

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide RiboNucléique

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATPase : Adénosine TriphosPhatase

CEV : Virion Enveloppé associé à la Cellule

COVID-19 : COronaVirus Disease 2019

CNR : Centre National de Référence

ECDC : European Centre for Disease prevention and Control

EMA : European Medicines Agency

FFP2 : Filtering Face Piece 2 (FFP2)

GTPase : Guanosine Triphosphate Phosphatase

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HERA : Health Emergency preparedness and Response Authority

HSH : Homme ayant des rapports Sexuels avec des Hommes

HPV : Human Papilloma Virus

IEV : Virion Immature Intracellulaire

IgG : Immunoglobulines G

IgM : Immunoglobulines M

IRBA : Institut de Recherche Biomédicale des Armée

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IV : Virions Immatures

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF : Open Reading Frame

pb : paire de bases

PCR : Polymerase Chain Reaction

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

qPCR : PCR quantitative

RDC : République Démocratique du Congo

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

TAAN : Test d'Amplification des Acides Nucléiques

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VM : Virion Mature

Introduction générale

Le virus du monkeypox, historiquement endémique au sein des régions d'Afrique centrale et occidentale, n'avait jusqu'alors suscité qu'un intérêt limité au-delà de ces zones. Cependant, l'épidémie de 2022-2023 a marqué un tournant majeur. La propagation rapide d'une nouvelle souche en dehors des frontières habituelles, combinée à un mode de transmission inédit, est devenu une préoccupation majeure sur la scène internationale.

À la suite de la pandémie mondiale de COroNaVirus Disease 2019 (COVID-19), les autorités sanitaires du monde entier ont réagi avec une attention accrue, craignant une nouvelle crise épidémique d'ampleur comparable.

L'émergence de cas dans des zones non endémiques a attiré l'attention mondiale, en raison des inquiétudes soulevées par la transmission interhumaine du virus et son potentiel épidémique. Les systèmes de santé publique, encore marqués par l'impact de la COVID-19, ont dû rapidement s'adapter à cette nouvelle menace. La circulation de fausses informations et de théories non fondées a également compliqué la compréhension et la gestion de cette maladie. Cette présente thèse permet de réaliser un état des lieux précis, basé sur les données scientifiques disponibles, afin d'approfondir les connaissances du virus et de clarifier la situation épidémiologique.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux généralités liées au virus, afin d'approfondir la connaissance des différents clades et de mettre en lumière les différences observées en termes de modes de transmission et de manifestations cliniques. Ensuite, nous nous concentrerons sur l'épidémie mondiale de 2022-2023, en analysant sa gestion et la dynamique de propagation qui en a découlé. Enfin, il sera essentiel de faire un point sur l'actualité, en examinant l'apparition récente d'un nouveau sous-clade, ainsi que ses implications cliniques et épidémiologiques.

1. L’orthopoxvirus simien

1.1. Nomenclature

L’orthopoxvirus simien est le virus responsable de la variole du singe ou variole simienne.

En novembre 2022, l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande l’utilisation de la formulation « mpox » et veut progressivement abandonner les termes monkeypox, variole du singe et autres afin d’éviter les stigmatisations et les propos racistes autour de cette maladie. (1)

1.2. Taxonomie

Selon le Comité international de taxonomie des virus, chaque espèce de virus appartient à un genre, lequel est inclus dans une sous-famille, qui à son tour fait partie d'une famille. Le monkeypox virus appartient à la famille des *Poxviridae* qui se caractérise par une fréquente association avec des zoonoses et des virus de grande taille adoptant généralement une forme ovoïde. Elle se subdivise en deux sous-familles : les *Entomopoxvirinae* qui infectent les insectes et les *Chordopoxvirinae* chez les vertébrés. Le virus de la variole du singe fait partie de ce dernier et appartient au genre *Orthopoxvirus* (Figure 1). Celui-ci comprend 12 espèces, dont le virus de la variole et de la vaccine. (2–4)



Figure 1 : La classification du mpox

1.3. Structure

Le mpox est un virus enveloppé décrit comme ayant une forme ovoïde ou en "brique" (5). Il présente une taille importante oscillant entre 200 et 450 nm de longueur et entre 140 et 260 nm de largeur. (6)

Plusieurs éléments le constituent comme le décrit la figure 2 :

- Un nucléocapside composé d'une capside entourant un noyau au centre de forme biconcave contenant l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) viral, des enzymes et des facteurs de transcription (7)
- Une couche palissadique qui surmonte la capside
- Deux corps latéraux
- Une membrane interne
- Une membrane externe lipoprotéique
- Des tubules de surface ou protéines permettant de s'attacher à la surface des cellules.
- Une enveloppe (peplos) lorsque le virion est sous forme extracellulaire (détaillé dans la partie 1.7) (2,8)

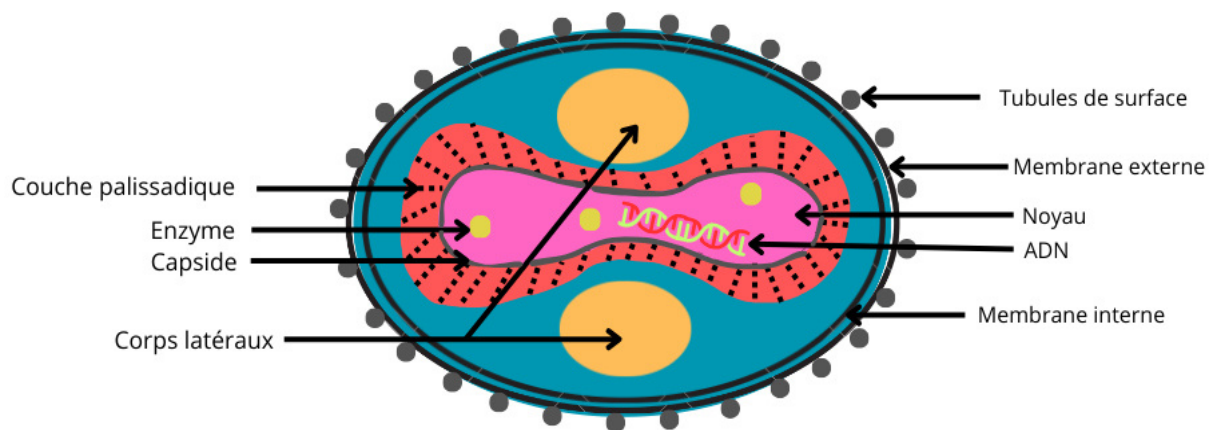


Figure 2 : Composition structurale du virus mpox

1.4. Viabilité (9,10)

Le mpox peut rester viable jusqu'à 15 jours, en particulier dans des environnements sombres, frais et peu humides, ainsi que sur des surfaces poreuses comme les literies et les vêtements, contrairement aux surfaces non poreuses telles que le plastique, le verre ou le métal. (11)

1.4.1. Action des agents physiques

Le mpox possède une très bonne résistance au séchage.

Bien qu'il tolère davantage les températures élevées que d'autres virus enveloppés, il a été démontré que le virus était inactivé au-delà de 60 °C. Une étude a testé différentes combinaisons de temps et de température à savoir 30 minutes à 56 °C, 15 minutes, 30 minutes, 60 minutes et 90 minutes à 60 °C ainsi que 5 minutes à 70 °C et 30 secondes puis 3 minutes à 90 °C. Le virus est resté viable uniquement à la température de 56 °C pendant 30 minutes. De plus, le mpox a résisté à une température de 95 °C durant 30 secondes en justifiant ceci par le fait que la durée d'incubation ait été trop courte pour que l'intérieur du tube contenant le virus atteigne cette température. (10,12)

1.4.2. Action des agents chimiques

Le mpox possède une résistance à l'éther. Cependant il est inactivé par les antiseptiques et désinfectants contenant des dérivés alcooliques comme le méthanol et l'éthanol ou encore du formol, du glutaraldéhyde et du chloroforme. Il cède également à l'acide peracétique, le peroxyde d'hydrogène, l'hypochlorite de sodium 0,5 % et les dérivés iodés. (10,13)

1.5. Réservoir animal

À ce jour, l'identification de l'espèce réservoir du mpox reste incertaine en raison de nombreux facteurs tels que l'urbanisation, le changement climatique, la difficulté de collecte des données et la détection du virus chez de nombreuses espèces. Cependant, des recherches sont en cours pour la déterminer.

D'après un article portant sur la comparaison de la niche écologique du mpox et de celle des espèces-réservoir probables, l'écureuil de Thomas (*Funisciurus anerythrus*) illustré en figure 3 semble être la plus plausible. Il s'agit de celle au sein duquel le mpox a été isolé et séquencé par deux équipes indépendantes dans différentes provinces du nord de la République

Démocratique du Congo (RDC). De plus, des spécimens de musées de 5 espèces de *Funisciurus* dont *Funisciurus anerythrus* collectées dans les forêts du bassin du Congo contenaient deux petits fragments de mpox qui ont été amplifiés. Il est alors possible que le réservoir du mpox contienne plusieurs espèces de *Funisciurus*. De plus, étant donné que ces petits mammifères cohabitent au sein de la même aire géographique que d'autres espèces tels que des loirs, des singes etc il est possible qu'ils aient pu les infecter de manière directe ou indirecte (hôtes secondaires). (14,15)



Figure 3 : Ecureuil de Thomas (*Funisciurus anerythrus*)(16)

1.6. Le génome

Le virus du mpox présente un génome constitué d'un ADN linéaire bicaténaire d'environ 197 000 paires de bases (pb) (17–19). Ce génome se divise en trois parties distinctes : une région centrale d'environ 100 000 pb ainsi que deux régions variables de part et d'autre comme le décrit la figure 4 ci-dessous.

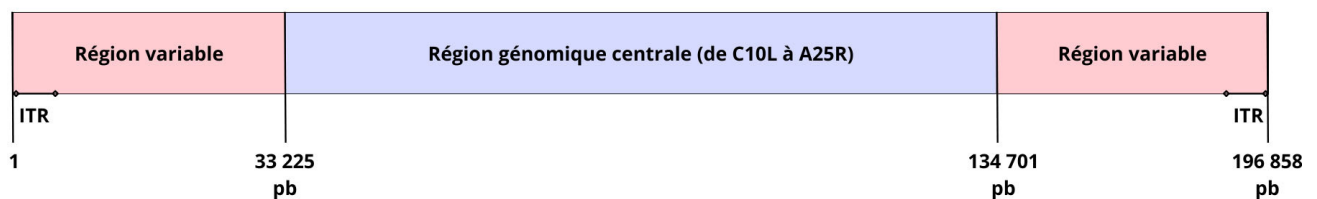


Figure 4 : Le génome du mpox (20)

La partie centrale du génome renferme des séquences hautement conservées qui abritent les gènes essentiels codant pour la réplication et des protéines structurales du virus (2,21). Ces gènes sont communs au sein de la sous-famille des *Poxviridae*, avec 90 d'entre eux étant identiques entre les espèces de *Chordopoxvirinae*. (22–24)

Les régions variables se composent de gènes spécifiques à l'espèce, responsables de la production de protéines impliquées dans le tropisme de l'hôte et de la pathogénicité (17,21). Aux deux extrémités du génome, des régions hypervariables d'environ 6400 pb s'y trouvent (Figure 5). Appelées répétitions terminales inversées, elles peuvent être différentes entre les sous-clones d'une même souche. En effet, l'évolution du mpox et son adaptation à l'hôte sont influencées par l'acquisition ou la perte de gènes dans ces régions. (25)

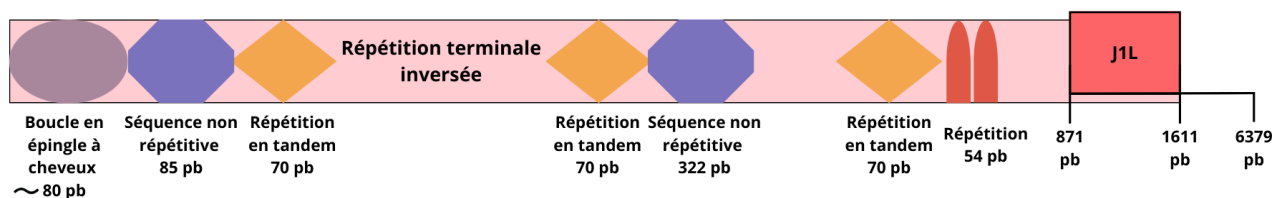


Figure 5 : Composition d'une répétition terminale inversée

Elles comprennent chacune :

- Une boucle en épingles à cheveux terminale
- 190 (26,27) cadres de lecture ouverts ou Open Reading Frame (ORF) dont 90 (28) codent pour des protéines nécessaires à la réplication dont le gène J1L qui correspond à une protéine de liaison à la chimiokine (29)
- Trois répétitions en tandem de 70 pb et deux de 54 pb
- Deux séquences non répétitives nommées NR1 et NR2 servant à positionner les séquences de répétitions terminales inversées dans le génome et agissant donc comme des séquences régulatrices (non codantes) (28)

Il est intéressant de savoir que le virus du mpox possède un génome identique à 90% à celui de la variole. (8,17)

1.7. Mécanismes d'entrée dans la cellule et cycle réplcatif (28,30,31)

Le cycle viral des virus à ADN bicaténaire se déroule généralement dans le noyau des cellules hôtes, cependant le mpox effectue sa réplcation dans le cytoplasme au sein d'usines virales également appelées corps de Guarnieri (32). Ce processus est similaire à celui d'autres espèces de la famille des Poxviridae.

Plusieurs étapes sont nécessaires : l'attachement, la pénétration, la décapsidation, la réplcation, l'assemblage, la maturation et la libération (33). Ces étapes sont illustrées sur la figure 6 ci-dessous.

L'infection est initiée par le virus pouvant prendre deux formes : une forme mature intracellulaire et une forme enveloppée extracellulaire. La différence réside dans le fait que ce dernier possède une enveloppe et que les glycoprotéines de surfaces varient entre ces deux formes.

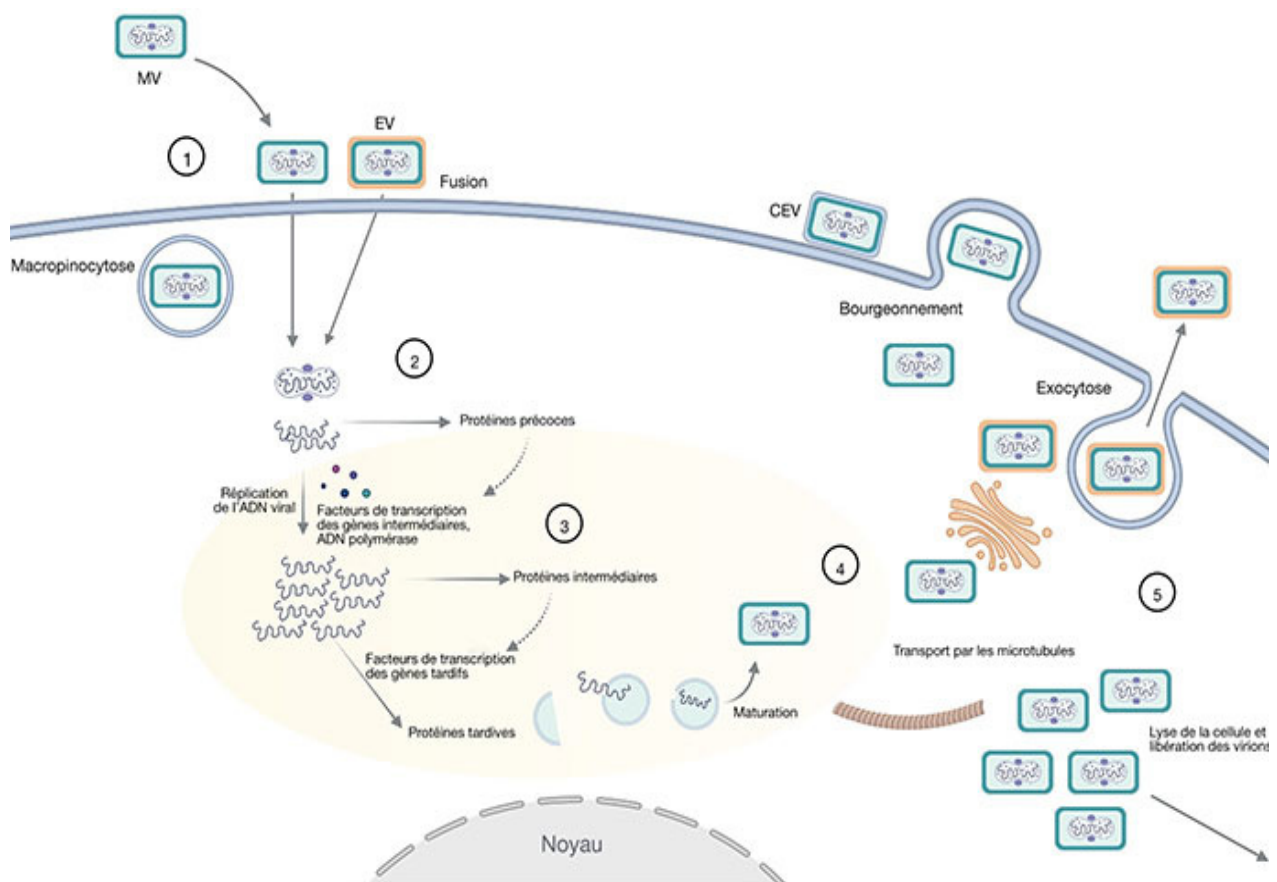


Figure 6 : Réplcation du mpox dans une cellule hôte (31)

1.7.1. L'attachement

Il s'agit d'une interaction entre des ligands viraux, notamment les protéines D8L, A27L, H3L et A26L, et les récepteurs membranaires de la cellule. Ces récepteurs peuvent être constitués de laminine ou de glycosaminoglycanes tels que le sulfate de chondroïtine et le sulfate d'héparane. (34,35)

1.7.2. La pénétration

Après s'être attaché à la cellule, le virus entre en fusionnant sa membrane avec celle de la cellule. Ce processus est médié par un complexe composé de 12 protéines virales, favorisant la création d'un intermédiaire d'hémi-fusion précédant la fusion finale des membranes virales et cellulaires.

L'entrée dans la cellule peut s'effectuer par l'intermédiaire de protrusions d'actine, de dynamine Guanosine Triphosphate Phosphatase (GTPase), ainsi que plusieurs protéines kinases qui entourent le virus et facilitent son entrée par macropinocytose. Les corps latéraux du virus se dissocient et libèrent ainsi des protéines virales immunomodulatrices qui favorisent la création d'un environnement cellulaire favorable à l'infection. (35–37)

1.7.3. La réplication précoce

Le noyau du virus est libéré dans le cytoplasme et migre vers une région périnucléaire à travers les microtubules cellulaires. (17)

La polymérase endogène ainsi que les facteurs de transcription indispensables vont initier la transcription des gènes précoces dans le noyau viral. Les acides ribonucléiques messagers (ARNm), une fois exportés dans le cytoplasme de la cellule vont être traduits au niveau des ribosomes. (38,39)

1.7.4. La décapsidation

La désintégration de la structure nucléaire est induite par des facteurs liés à l'hôte et au virus. Les Adénosines Triphosphatases (ATPases), intervenant dans la traduction des ARNm précoces, en sont partiellement responsables.

1.7.5. La réplication intermédiaire et tardive

Une coopération entre les facteurs de transcription issus de l'hôte et du virus va entraîner ces réplifications. Les protéines virales, issues des gènes précoces, participent à la réplication du génome et à la transcription des gènes intermédiaires. (40)

1.7.6. L'assemblage et la maturation

La transcription et la traduction des gènes intermédiaires et tardifs engendrent un processus complexe d'assemblage du génome, conduisant à la formation de Virions Immatures (IV) sphériques. L'enveloppe de ces IV est dérivée de structures issues de la membrane du réticulum endoplasmique. (17)

Le matériel génétique ainsi que les protéines nucléaires pénètrent dans cette enveloppe immature avant sa fermeture complète. Des facteurs de transcription et des enzymes nécessaires pour le cycle réplcatif suivant sont également incorporés dans ces IV. Des étapes de maturation successives conduisent ensuite à la formation de virions matures.

Certains virions matures s'enveloppent de membranes provenant de l'appareil de Golgi ou du complexe endosomal, créant ainsi des Virions Enveloppés Intracellulaires (IEV). (41,42)

1.7.7. La libération

Certains IEV se déplacent vers la périphérie cellulaire, et perdent leur membrane externe lorsqu'ils fusionnent avec la membrane plasmique, donnant ainsi naissance à des Virions Enveloppés associés à la Cellule (CEV). Ces derniers restent attachés à la cellule et favorisent la propagation virale d'une cellule à une autre par polymérisation.

Les virions extracellulaires (VE) peuvent se former soit par l'exocytose des IEV, soit par le bourgeonnement des virions matures à travers la membrane plasmique.

Les virions matures (VM) sont libérés exclusivement par la lyse cellulaire et représentent la forme la plus infectieuse. (38)

1.8. Réponse immunitaire de l'hôte

Il est difficile de trouver des données quant à la réponse immunitaire de l'Homme face au mpox en raison de plusieurs facteurs tels que le respect des normes éthiques qui implique par exemple le consentement éclairé des patients et la gestion des risques de santé. La variabilité humaine ainsi que les coûts financiers font également partie de ces facteurs. De plus, le mpox est un virus peu étudié en comparaison d'autres virus comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) d'autant plus à priori l'épidémie mondiale de 2022-2023.

Par conséquent, les informations disponibles proviennent généralement d'études menées sur d'autres orthopoxvirus (principalement la variole) et sur des espèces animales.

Après une exposition au mpox, plusieurs sites d'inoculation sont possibles :

- La voie respiratoire (exposition à des aérosols contenant le virus ou l'ingestion de fluides corporels contaminés par le tractus gastro-intestinal)
- La voie cutanée (exposition à des lésions cutanées ou muqueuses d'une personne malade)

Lorsque le virus pénètre dans les voies respiratoires, il va infecter les muqueuses puis l'épithélium des voies respiratoires supérieures, moyennes et inférieures où les cellules de l'immunité innée s'activent. Ces dernières, non spécifiques, consistent en la première lignée de défense et se mettent en place directement. Elles comprennent : les monocytes qui deviennent des macrophages, les polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles, basophiles), les cellules dendritiques et les cellules Natural Killer (NK).

Les autres acteurs de cette immunité naturelle sont : les mastocytes, les cytokines et le système du complément qui deviennent donc la cible des virus. Puis les cellules de l'immunité adaptative qui comprennent les lymphocytes B et T vont également entrer en jeu.

L'infection progresse ensuite dans les tissus voisins par l'intermédiaire des cellules immunitaires avant de rejoindre les ganglions lymphatiques. Ceci lui permet de rejoindre les tissus lymphoïdes et d'autres organes représentés dans la figure 7. (43)

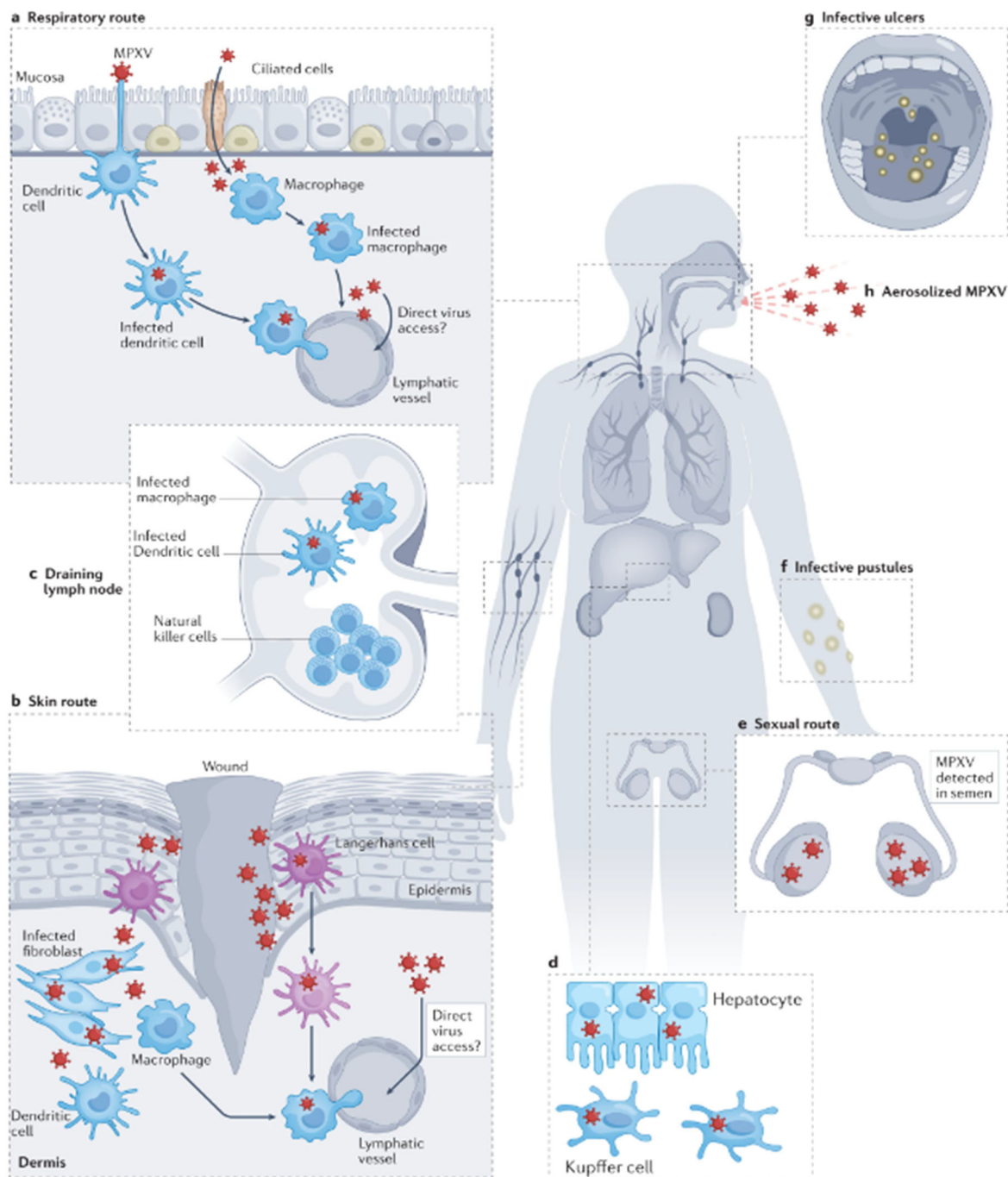


Figure 7 : Mécanismes de transmission du virus mpox et réponses immunitaires associées (43)

Cependant, la taille importante du mpox rend difficile sa réplication rapide et sa capacité à contourner les défenses de l'hôte. Le système immunitaire étant alerté rapidement, la réponse immunitaire se déclenche.

Afin de pallier cette vulnérabilité, le mpox possède deux types de protéines modulatrices codées par des gènes de virulence dirigés contre les composants du système immunitaire de l'hôte.

Les types de protéines, répartis en deux grandes familles (voir figure 8), sont définis en fonction de leur lieu d'action. :

- Les protéines intracellulaires qui comprennent les **protéines “virotransducer”** et les **protéines “virostealth”**.

Les protéines “virotransducer” agissent en perturbant la capacité de la cellule à répondre à l'infection, y compris les voies de rafale oxydative et apoptotique.

Quant aux protéines “virostealth”, elles permettent de réduire la probabilité de détection du virus par le système immunitaire de l'hôte en régulant négativement les molécules de reconnaissance immunitaire telles que le CMH de classe I et le CD4 +

- Les protéines extracellulaires sont représentées par la seule classe qui les composent à savoir les **protéines “viromimic”**.

Celles-ci se composent des viriorécepteurs se présentant sous forme de glycoprotéines de surface cellulaire. Celles-ci se lient de manière compétitive aux cytokines et chimiokines de l'hôte, interférant ainsi avec leurs actions.

Simultanément, les virokines agissent comme des imitations virales des cytokines, chimiokines et facteurs de croissance de l'hôte, afin de détourner les réponses de l'hôte. Cela permet la survie du virus aux défenses de l'hôte, la poursuite de sa réplication et donc sa propagation (32)

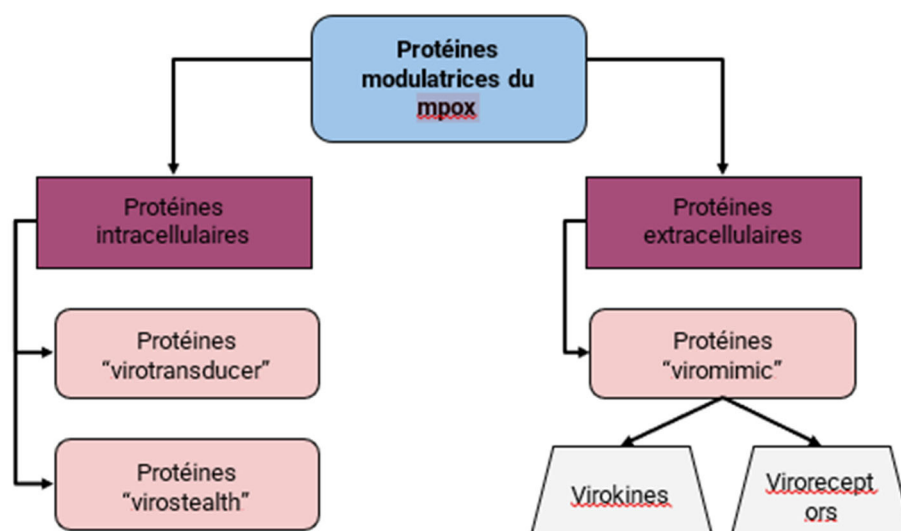


Figure 8 : Les différentes protéines modulatrices du mpox

2. Les clades : caractéristiques et différences

2.1. Nomenclature des clades (44,45)

La classification phylogénétique communément schématisée par un arbre phylogénétique permet de représenter les liens de parenté ainsi que les relations évolutives entre les individus.

Selon celle-ci, un clade appelé aussi groupe monophylétique regroupe l'ensemble des descendants d'un ancêtre commun ou "souche".

Les lignées quant à elles sont des séquences temporelles d'individus, dont chacune est considérée comme ayant évolué à partir de son prédécesseur. Elles sont représentées par des branches sur l'arbre phylogénétique. (46)

La figure 9 ci-dessous illustre les 3 clades distincts du virus : le clade I, le clade IIa et le clade IIb.

En août 2022, l'OMS a organisé une réunion afin de renommer les clades de l'orthopoxvirus simien. Le clade est alors indiqué en chiffre romain et les sous clades en caractère alphanumérique minuscule. Afin d'éviter toute discrimination géographique, le clade du « bassin du Congo » ou « Afrique centrale » est renommé clade I et l'ancien clade « d'Afrique de l'Ouest » clade IIa. Le clade II est divisé en 2 sous-clade IIa et IIb. Le clade IIb correspond au clade le plus récent s'étant propagé en dehors de l'Afrique depuis 2017.

Au sein de ce dernier on observe 139 descendants issus de 22 lignées distinctes déterminées par des polymorphismes de nucléotides uniques et des répétitions terminales inversées.

Les clades I et IIa comprennent respectivement 95 et 25 descendants.

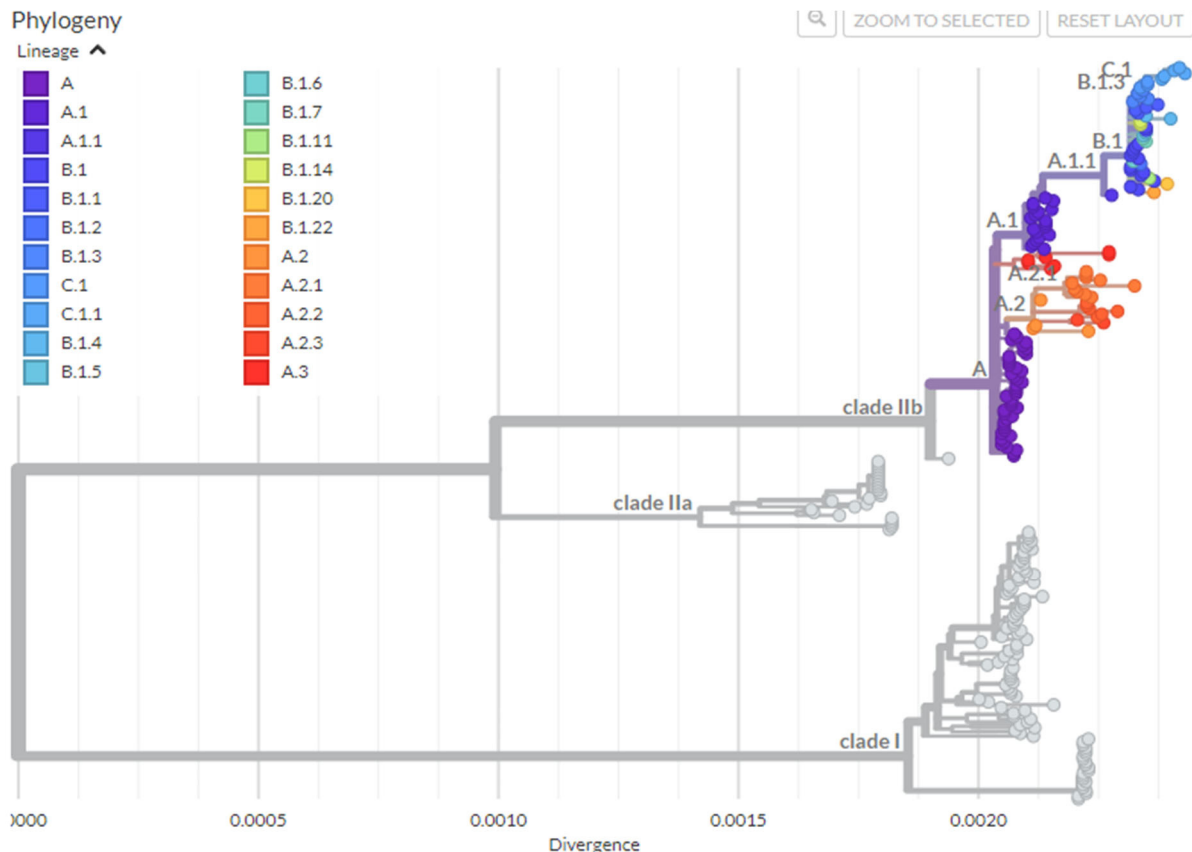


Figure 9 : Répartition des clades et lignées du mpxv (44)

2.2. Mutations virales

Les virus à ADN double brin ont des taux de mutations faibles car ils utilisent l'ADN polymérase leur permettant de réparer l'ADN endommagé contrairement aux virus à acide ribonucléique (ARN). Or, lors de l'épidémie 2022-2023, il a été observé que le mpxv a muté six à douze fois plus que prévu par rapport aux souches circulants en 2018 et 2019. Ces mutations importantes et rapides du clade IIb pourraient s'expliquer par l'évolution de la transmission devenue interhumaine. En effet, après séquençage du génome du clade IIb, des mutations mononucléotidiques de type APOBEC3 humaine ont été retrouvées. Ces protéines appartenant à la famille des cytidines désaminases interviennent lors de la réponse immunitaire innée en créant des mutations dans le génome viral afin de bloquer la réplication des virus. (47,48)

2.3. Répartition géographique

Le clade I est retrouvé majoritairement en République Centrafricaine, en République du Congo, en République Démocratique du Congo ainsi qu'au Cameroun, au Gabon et au Soudan où il est endémique.

Le clade IIa circule au Nigéria, au Libéria, au Cameroun, en Côte d'Ivoire et Sierra Leone et au Bénin.

Le clade IIb quant à lui, est désormais présent sur cinq continents : Amérique, Europe, Asie, Afrique et Océanie. (49,50)

2.4. Les modalités de transmission (49,51,52)

La transmission du mpox peut se faire d'animal à animal, d'animal à humain, d'humain à humain et d'humain à animal et selon différents modes en fonction des clades.

2.4.1. Transmission animal-homme

S'agissant traditionnellement d'une zoonose, la transmission prédominante se produit lorsque l'infection passe de l'animal à l'homme. Cette transmission a lieu principalement par le contact direct avec les fluides corporels, le sang, les lésions cutanées ou les muqueuses d'animaux infectés. Elle est la plus fréquente dans les régions où la population interagit étroitement avec des animaux sauvages susceptibles d'être porteurs de l'infection. Les villages ruraux situés à proximité des forêts tropicales en Afrique sont plus touchés. Elle peut survenir à la suite de griffures, de morsures, de la consommation de viande insuffisamment cuite et lors de la manipulation d'animaux infectés. (51)

Ce mode de transmission est couramment observé pour le clade I, et moins fréquent pour le clade IIa.

2.4.2. Transmission inter-humaine

Le virus mpox se propage majoritairement lors d'un contact étroit prolongé. La transmission peut se faire de plusieurs manières :

- Par contacts directs avec des lésions cutanées ou les muqueuses d'une personne malade
- Par les fluides respiratoires tels que la salive, les éternuements et les postillons inhalés par une personne à proximité
- Par l'intermédiaire d'objets contaminés par la personne malade. Le virus peut être transmis de façon indirecte par des objets contaminés par la personne malade. Il peut s'agir de vêtements, vaisselles, draps mais constituent tout de même un risque de transmission indirecte du virus relatif (53)
- Lors de la grossesse et de l'accouchement. La transmission verticale peut également avoir lieu à travers le placenta bien qu'il existe des risques de mort fœtale in utero et d'avortement spontané, durant l'accouchement et après (54)

Ces modes de transmission sont fréquemment observés lors de rapports sexuels, ce qui amène à penser que le mpox est une Infection Sexuellement Transmissible (IST). Bien que le virus ait été détecté dans le sperme (55) et que plusieurs études (56–58) corroborent cette observation, l'OMS n'a pas confirmé cette hypothèse. Le fait qu'il soit difficile de prouver de manière concluante que la transmission sexuelle constitue le mode de propagation prédominant et qu'initialement il s'agisse d'une zoonose en sont certainement les causes. (55)

En effet, ce n'est que depuis l'épidémie actuelle attribuée au clade IIb que la voie sexuelle apparaît comme un mode de transmission possible.

2.4.3. Transmission homme-animal

Cette transmission n'avait encore jamais été observée auparavant. En juin 2022, en France deux hommes en union libre vivant sous le même toit ont été testé positif au mpox clade IIB. Douze jours après leurs premiers symptômes, leur chien a développé des lésions cutanéomuqueuses ainsi qu'une ulcération annale. Il a été testé positif au mpox, et la séquence génomique du virus présente une correspondance de 100 % avec celle de l'un des deux hommes (59). A titre de prévention, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES) a publié un document contenant des recommandations afin d'éviter la transmission du virus de l'homme aux animaux. (60)

Depuis l'épidémie de monkeypox de 2022-2023 attribué au clade IIB, la transmission la plus courante est interhumaine par l'intermédiaire de rapports sexuels. Avant cette épidémie, bien que des cas de transmission intrafamiliale soient observés dans les pays endémiques, la transmission zoonotique est prédominante dans ces régions.

2.5. Les manifestations cliniques

2.5.1. La période d'incubation

La période d'incubation du mpox, qui correspond au délai ayant lieu entre l'infection et l'apparition des premiers symptômes, est comprise entre 5 et 21 jours (61–66) mais plus couramment entre 7 et 14 jours (67–69). Durant celle-ci, la personne ne semble pas être contagieuse. Cependant, une étude menée sur des patients au Royaume-Uni suggère la possibilité d'une transmission pendant la phase présymptomatique (70). Des incertitudes persistent car les patients pourraient déjà présenter des lésions dans des zones qu'elles ne détectent pas, remettant ainsi en question cette théorie. (71)

Historiquement pour le clade I, cette dernière était d'en moyenne 12 jours (72), mais lors de l'épidémie de 2022-2023, celle-ci s'est raccourcie avec des chiffres différents selon les sources entre 6 à 7 jours (10,63), 7 à 10 jours (73), ou encore 8 (74) en moyenne. Cette période d'incubation plus courte serait liée à l'inoculation directe du virus lors de rapports sexuels. (10)

2.5.2. La phase prodromique

Avant l'épidémie de 2022-2023, l'infection par le monkeypox suivait généralement un schéma chronologique typique, se décomposant en deux phases successives : une phase prodromique d'une durée de 0 à 5 jours (73), suivie d'une phase éruptive s'étendant de 2 à 4 semaines.

Les symptômes systémiques incluent (75–77) :

- Fièvre
- Céphalées
- Fatigue intense
- Lymphadénopathies (une caractéristique distinctive du mpox par rapport à d'autres maladies similaires) au niveau de l'aîne et/ou du cou
- Frissons
- Manifestations musculo-squelettiques (myalgies, arthralgies, maux de dos)
- Symptômes gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée)
- Symptômes respiratoires (mal de gorge, congestion nasale, toux, odynophagie)

Cependant, les symptômes induits par le clade IIb présentent des différences subtiles. Les symptômes systémiques peuvent survenir avant ou peu après l'apparition de l'éruption. Dans certains cas, les symptômes prodromiques sont très légers, voire imperceptibles, ce qui peut conduire à une absence de conscience de toute symptomatologie jusqu'à l'apparition de l'éruption. (76)

Une étude menée sur 528 cas d'infections diagnostiquées entre le 27 avril 2022 et le 24 juin 2022, répartis dans 43 sites touchant 16 pays, souligne la fréquence des symptômes caractéristiques tels que (78) :

- La fièvre (62 %)
- Une lymphadénopathie (56 %) inguinale d'autant plus fréquente que cervicale et axillaire (79)
- Une asthénie (41 %)
- Des myalgies (31 %)
- Des céphalées (27 %)
- Une pharyngite (21 %)
- Une rectite (14 %)
- Une humeur maussade dans 10 % des cas

Il est à noter que la lymphadénopathie n'est pas systématiquement observée pour ce clade, et la rectite est signalée comme un symptôme. (73)

2.5.3. La phase éruptive

La durée de cette phase est comprise entre 14 et 28 jours. (65,80) Dans les cas antérieurs à l'éclosion de 2022, des éruptions cutanées apparaissent 1 à 3 jours (63,81,82) après l'apparition de la fièvre.

2.5.3.1. Localisation des éruptions cutanées (73,83)

Avant l'épidémie de 2022-2023, les éruptions cutanées liées à la variole étaient généralement réparties dans plus de trois régions du corps, notamment au niveau :

- Du visage (environ 97% des cas)
- Des bras et des jambes (environ 86% des cas)
- Du tronc (environ 86% des cas)
- Génital (67% des cas)
- Oropharyngé (38 % des cas)

- De la paume de la main (entre 28% et 55 % des cas)
- De la plante des pieds (entre 10% et 64 % des cas)

On observe que les lésions cutanées ont une distribution centrifuge à travers le corps. En revanche, aucune éruption n'a été constatée dans la zone péri-anale.

A titre de comparaison, depuis l'épidémie 2022-2023, les lésions cutanées sont retrouvées au niveau d'une à trois régions corporelles. (63)

Ces éruptions muqueuses et cutanées sont situées en majorité (63,65):

- Dans la sphère ano-génitale (dans 55% à 61% des cas)
- Sur les jambes et les bras (touchés dans 50% à 60% des cas)
- Au niveau génital (34% à 44% des personnes au niveau péri-anal)
- Au niveau du tronc (dans 25% à 57% des cas)
- Au niveau oropharyngé (dans 14% à 43% des cas)
- Sur le visage (dans 20% à 39% des cas)
- Au niveau des paumes et plantes de pied (jusqu'à 10% des cas)

On observe qu'elles sont situées davantage au niveau du site d'inoculation. Ceci explique depuis l'épidémie 2022-2023 la localisation ano-génitale et buccales des lésions.

Des cas asymptomatiques ont été également constatés. (84,85)

2.5.3.2. Evolution des lésions cutanées

Les lésions progressent à travers différents stades de manière synchrone. (10,32,76)

Six stades se succèdent, comme l'indique la figure 10, à savoir :

- Un énanthème : premières lésions sur la langue et dans la bouche
- Des macules : lésions à base plate évoluant sur un à deux jours
- Des papules : lésions fermes légèrement surélevées évoluant sur un à deux jours
- Des vésicules qui forment de petites cloques remplies de liquide clair évoluant sur un à deux jours

- Des pustules remplies de liquide jaunâtre évoluant sur cinq à sept jours
- Des croûtes pendant sept à quatorze jours qui se dessèchent et tombent

La poussée est généralement unique. (75)

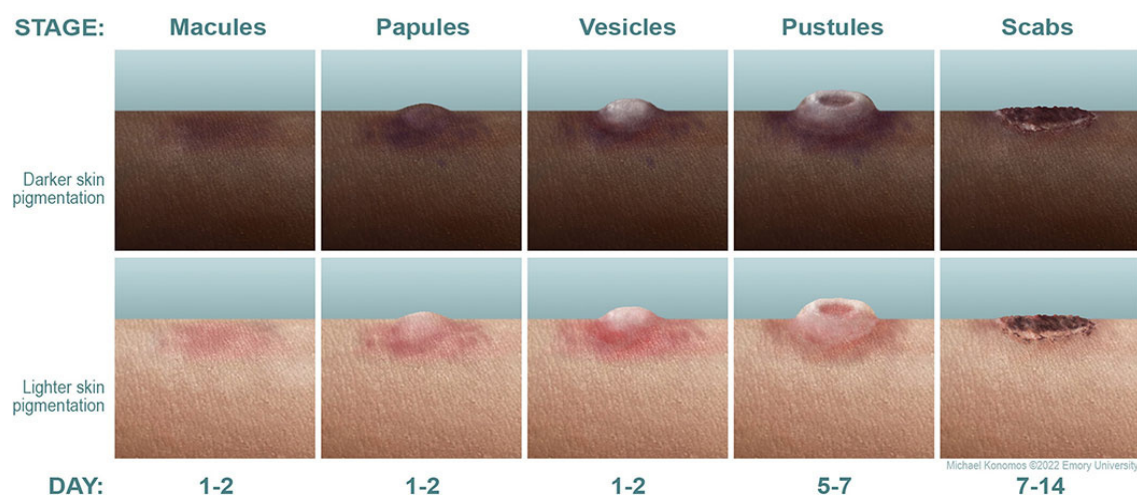


Figure 10 : Les différents stades et durées des lésions cutanées du mpox sur peau noire et blanche (86)

En revanche, durant l'épidémie de 2022-2023, on observe la présence simultanée de lésions à différents stades. De plus, toutes les lésions ne suivent pas une progression ordonnée d'une phase à l'autre. (83,87,88)

La contagiosité persiste pendant toute la période éruptive. Elle cesse uniquement lorsque toutes les lésions sont guéries et qu'une nouvelle couche de peau s'est formée. (76)

2.5.3.3. Nombre d'éruptions cutanées

La quantité d'éruptions cutanées varie, notamment en fonction du clade, entraînant des différences entre l'épidémie actuelle causée par le clade IIb et les occurrences antérieures. Auparavant, le nombre de lésions était fréquemment plus élevé. Un article récapitulant les symptômes de plusieurs cohortes, comprenant au moins 30 patients atteints du mpox, indique

que 100% des personnes infectées avaient plus de 10 lésions, 46% avaient entre 20 et 99 lésions, et finalement, entre 20% et 42% présentaient plus de 100 lésions. (83)

Selon l’OMS, le nombre de lésions permettait d’établir un score de sévérité (89) :

- Bénignes : < 25 lésions
- Modérées : entre 25 et 99 lésions
- Sévères : entre 100 et 250 lésions
- Très sévères : > 250 lésions

En revanche, dans l'épidémie actuelle, 63% à 64% des patients affichent de 1 à 10 lésions, 22% à 36% ont entre 10 et 19 lésions, et 12% ont entre 20 et 99 lésions. Enfin, jusqu’à 4% des personnes infectées présentent plus de 100 lésions (78,90). Il est également possible qu'aucune lésion ne soit observée. (78)

2.6. Complications (78,83)

Les complications ou formes graves engendrées par le mpox sont variées et différent en fonction de l'épidémie.

Les populations les plus touchées sont (91) :

- Les immunodéprimés dont les personnes vivant avec le VIH
- Les enfants et adolescents de moins de 18 ans chez qui la mortalité des formes graves est plus élevée
- Les femmes enceintes avec risque de mort fœtale in utero d’avortement spontané. La transmission materno-fœtale/périnatale étant possible, elle est responsable des formes graves du nouveau-né.

Les cas antérieurs à l'épidémie de 2022-2023 se caractérisent par un taux d'hospitalisation plus élevé, atteignant environ 26 %. Les principales causes de cette hospitalisation sont liées à une infection bactérienne secondaire des lésions cutanées (19 %) et une bronchopneumonie (12 %).

D'autres complications moins fréquentes ont été observées, telles qu'une septicémie (1%) et une atteinte neurologique, plus précisément une encéphalite (0,4%). Des infections oculaires, notamment une conjonctivite ou une kératite (0,4%) susceptibles de conduire à la cécité, se sont également manifestées. Bien que rare, l'abcès rétropharyngé (0,4%) demeure également une éventualité.

Quant à l'épidémie de 2022-2023, elle affiche un taux d'hospitalisation moins élevé, oscillant entre 1% et 13%, et présente des complications telles que des douleurs rectales (14% à 36%), des maux de gorge (17% à 36%), ainsi qu'une dysphagie liée à un ulcère amygdalien ou pharyngé (5% à 14%). Une inflammation du pénis (8% à 16%), une rectite (11% à 25%), une infection bactérienne secondaire (3% à 4%) et une conjonctivite (1%) ont également été observées (83). Des complications plus graves, bien que rares, se sont également produites, à savoir une myocardite et une épiglottite. (78)

Un système de score de gravité (Mpox Severity Score System) a été développé lors de l'épidémie multi-pays et donc spécifique au clade IIb (89). Il est composé de 7 variables et possède une étendue de score final allant de 0 à 23 (voir annexe 1).

Il permet une étude rétrospective des cas mais il a également un intérêt pour la surveillance de la progression de la maladie et ainsi l'adaptation du traitement. Il pourrait être un bon outil de recherche sur les essais cliniques pour aider à évaluer quantitativement l'efficacité des différents traitements pour lesquels les données humaines ne sont pas évidentes. (93)

2.7. Mortalité

Le taux de mortalité de la variole simienne est estimé entre 1 % et 12 % pour le clade I.

Du 1er janvier au 30 novembre 2023, l'OMS enregistre un taux de létalité du clade I en RDC qui s'élève à 4,6 %. (94)

En revanche, pour le clade IIa, il s'élève à 0,1 %. L'épidémie de 2022-2023, attribuée au clade IIb, a engendré un taux de mortalité d'environ 0,2 %. (95)

Il est important de noter que ces taux de mortalité peuvent être surestimés, particulièrement dans les pays d'Afrique où l'accès aux établissements de santé est limité et où les infections légères, voire asymptomatiques, peuvent passer inaperçues. (8,10,83)

3. Flambée mondiale de 2022 : Caractéristiques de l'épidémie et management en France

3.1. Les cas et épidémies à travers l'histoire (17,96,97)

Le virus de la variole simienne a été découvert il y a plus de 3500 ans au sein des orthopoxvirus de l'Ancien Monde. Puis, il y a 600 ans, il a évolué de manière indépendante jusqu'à conduire au clade II. (98)

Durant l'année 1958, deux foyers dont 31 cas de variole du singe ont été recensés sur des macaques crabier dans un laboratoire de Copenhague au Danemark. Ces singes en provenance de Singapour étaient utilisés pour la recherche du vaccin contre la poliomyélite. Les singes ont survécu et aucune infection humaine n'a été constatée. L'identification du virus a été réalisée par le virologue danois Preben Christian Alexander von Magnus. C'est à la suite de cet événement que le nom de "variole du singe" a été donné. Le nom fait référence à la fois à la variole humaine qui présente des lésions cutanées similaires et à l'animal chez lequel le virus a été isolé.

En 1962 à l'institut de recherche de l'armée Walter Reed, Washington, D.C. aux Etats-Unis, une nouvelle épidémie a frappé les macaques crabier. Deux singes irradiés ont trouvé la mort tandis que le troisième est resté en vie.

Puis, en 1964, au zoo de Rotterdam au Pays-Bas, des fourmiliers géants d'Amérique centrale ont été infectés ainsi que d'autres espèces telles que des orangs-outans, des gorilles d'Afrique, des chimpanzés, des singes à longue queue, des macaques, des singes-écureuils (saïmiris) des ouistitis et un gibbon d'Asie. 11 animaux sur 23 sont morts.

La première infection humaine, un bébé de neuf mois, a eu lieu en 1970 en RDC.

Entre 1970 et les années 2000, le nombre de cas du au monkeypox virus n'a cessé d'augmenter dans les pays d'Afrique centrale et d'Afrique de l'Ouest.

En 2003, une épidémie de variole du singe s'est déclarée pour la première fois en dehors d'Afrique, aux Etats-Unis. 71 cas ont été recensés. Toutes celles-ci étaient causées par une transmission d'animal à homme. En cause, des chiens de prairie provenant du Ghana en Afrique du Sud, infectés par des rongeurs puis importés aux Etats-Unis et vendus comme animaux de compagnie. Le clade en cause était le clade IIa. (99)

Une autre épidémie a eu lieu au Niger au cours des années 2017 et 2018 provoquant l'apparition de 122 cas dont 17 ont trouvé la mort. La possibilité d'une transmission interhumaine est mise en évidence, les hommes étant davantage touchés avec la présence de lésions génitales et de co-infection avec le VIH. (100)

Entre 2018 et 2021, des cas de voyageurs en provenance du Nigéria ont été rapportés aux Etats-Unis, à Singapour, en Israël et au Royaume-Uni, tandis qu'en Afrique le nombre de cas ne cesse de croître.

En 2022, un premier cas a été détecté le 7 mai 2022 au Royaume-Uni après un voyage au Niger. Puis, le nombre de cas a rapidement augmenté dans plusieurs pays tels que les Pays-Bas, l'Italie et le Brésil, se répandant ensuite dans le monde entier. Cet accroissement, développé ci-après, a conduit l'OMS à déclarer la variole du singe comme urgence de santé publique de portée internationale le 27 juin 2022. (101)

3.2. D'une zoonose endémique en Afrique à une épidémie multi-pays

Bien que le mpox soit une zoonose, plusieurs éléments ont permis de faciliter l'infection chez l'homme et l'augmentation de la transmission locale du mpox peut être la cause de l'apparition du mpox dans les pays occidentaux.

Tout d'abord, l'arrêt du vaccin antivariolique après son éradication en 1980 a engendré l'accroissement d'une population non vaccinée, dépourvue d'immunité résiduelle et donc l'augmentation du nombre de cas. Ce vaccin permettait une immunité croisée contre la variole du singe en raison de leur parenté génétique. (63,102)

En effet, d'après une étude réalisée sur des patients ayant été vaccinés contre la variole durant leur enfance et des patients n'en ayant pas reçu, les Immunoglobulines G (IgG) anti-mpox et les anticorps neutralisants ont été retrouvés chez 90% et 70% des vaccinés. Les non-vaccinés contre la variole quant à eux, avaient des taux d'anticorps inférieurs à la limite de détection. De plus, toutes les personnes vaccinées contre la variole présentaient une réponse spécifique des lymphocytes T CD4 et T CD8. Cette dernière a été retrouvée respectivement chez 30% et 25% des individus. (103)

D'autres facteurs relatifs à l'écosystème occupent une place importante entraînant l'accroissement des interactions entre les humains et la faune sauvage comme la déforestation, l'urbanisation croissante, la perte de biodiversité, la modification de l'usage des sols, ceci en raison de la croissance démographique. (104)

En Afrique subsaharienne, l'augmentation récente des cas pourrait résulter d'une intensification des interactions entre les rongeurs et les humains. Cette situation pourrait être due à une augmentation de la population de rongeurs synanthropiques, à une possible extension du réservoir zoonotique, ainsi qu'à l'adaptation des rongeurs et d'autres animaux aux environnements urbains.

Le transfert de pathogènes entre des espèces hôtes nouvellement en sympatrie, des modifications dans les assemblages d'espèces, et/ou l'augmentation des densités de rongeurs parmi les populations synanthropiques pourraient avoir contribué à une augmentation d'infection par le mpox chez les hommes. (52)

Qui plus est, les facteurs relatifs aux instabilités socio-économiques et politiques telles que les guerres sont à prendre en considération. (104)

La pandémie de la COVID-19 a également eu un réel impact économique car elle a entraîné au Nigeria par exemple, une augmentation des prix qui a poussé les plus défavorisés à se tourner vers la consommation de viande d'animaux sauvages et chassés, infectées pour certaines par le mpox. (52)

Enfin, l'essor des déplacements humains et de la connectivité mondiale a facilité la propagation du virus dans des zones jusqu'alors préservées. (8)

3.3. Épidémiologie de l'infection

Bien que la maladie soit endémique dans quelques pays d'Afrique centrale et de l'Ouest, une apparition de nombreux de cas du clade IIb a fait son apparition à partir de mai 2022 en Europe et aux Etats-Unis.

L'urgence de santé publique de portée internationale, déclarée le 27 juin 2022, a été poursuivie jusqu'au 10 mai 2023. (105)

Les caractéristiques épidémiologiques à suivre (telles que l'âge, le statut VIH, etc.) ne sont pas disponibles pour tous les cas, mais seulement pour une partie d'entre eux, le nombre variant en fonction des données fournies par les différents pays et régions.

3.3.1. Chronologie de la propagation du virus (106)

Le virus du mpox s'est rapidement propagé à travers plusieurs pays, principalement en raison de la mobilité humaine et de la facilité des échanges (voir tableau 1).

Tableau 1 : Chronologie de la propagation du mpox et caractéristique des cas

Date	Pays	Nombre de cas	Sexe	Contexte de l'infection
7 mai 2022	Royaume-Uni	1	Homme	Séjour au Nigéria
12 mai 2022	Royaume-uni	2		Cas autochtones, même foyer sans lien avec 1er cas
16 mai 2022	Royaume-Uni	4		Sans lien avec 1er cas et pas de séjour dans pays endémique
17 mai 2022	Portugal	3		
18 mai 2022	Portugal	5		Sauna gay suspecté d'être le lieu de la transmission
	Etats-Unis	1		
	Espagne	7		
19 mai 2022	Belgique	2		
	Canada	2		

	France	1		
	Italie	1		
	Suède	1		
20 mai 2022	Australie	1	Homme	Séjour en Europe + homme ayant des rapports sexuels avec des hommes
	Pays-Bas	1	Homme	Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes +- participation à un festival en Belgique
21 mai 2022	Suisse	1	Homme	Séjour à l'étranger
	Israël	1	Homme	Séjour Europe de l'Ouest
22 mai 2022	Autriche	1	Homme	
23 mai 2022	Danemark	1	Homme	Séjour en Espagne
24 mai 2022	République Tchèque	1	Femme	Participation à un festival en Belgique
	Emirats Arabe Unis	1	Femme	Touriste en provenance de l'Afrique de l'Ouest
	Slovénie	1	Homme	Séjour aux Iles Canaries
27 mai 2022	Argentine	1	Homme	Séjour en Espagne
	Finlande	1	Homme	Séjour en Europe
28 mai 2022	Mexique	1	Homme	Séjour aux Pays Bas
	Irlande	1	Homme	

A la date du 27 mai 2022, 96 cas de variole du singe ont été confirmés par amplification en chaîne par polymérase ou Polymerase Chain Reaction (PCR). Deux jours plus tard, 16 cas sont confirmés en France.

Plus tard, le 10 juin 2022, 1200 cas ont été recensés dans le monde dont 783 se situent en Europe. La France compte 97 cas, le Royaume-Uni en compte 321.

Au 9 août 2022, 20 000 cas sont recensés dans le monde et 4 décès ont été déclarés. L'Europe compte désormais 16 000 cas dont 2 600 cas se trouvent en France.

Les pays les plus touchés par ordre décroissant sont l'Espagne, le Royaume-Uni, l'Allemagne et la France.

Le 11 mai 2023, l'état d'urgence a été levé.

Selon le rapport mensuel publié par l'OMS (107), au 31 décembre 2023 la variole du singe a touché 117 pays et 93 030 cas ont été confirmés en laboratoire faisant 176 morts.

L'OMS signale qu'un seul cas de variole confirmé dans un pays est une épidémie.

3.3.2. Contagiosité du virus

Le nombre de reproduction de base (R_0) correspond au nombre de personnes contaminées par une personne infectée pendant la durée de la contagiosité.

Elle repose sur trois paramètres : la durée de contagiosité d'une personne infectée, le nombre de contacts par jour, et la probabilité d'une infection après un contact avec une personne infectée. (108)

Selon un article paru fin 2022, estimant les R_0 de pays d'Europe, nous apprenons que ce dernier varie considérablement en fonction des pays.

Par exemple, le R_0 moyen est de 1,56 pour la Belgique contre 3.8 pour l'Allemagne. Cette différence s'explique par les comportements humains différents et les caractéristiques biologiques du virus entre les lignées par exemple. La valeur moyenne attribuée à l'épidémie 2022-2023 est de 2,53. Bien que certaines hypothèses subsistent, telles que des comportements sexuels différents ou des distinctions entre les variantes du virus, aucune explication définitive n'a été trouvée pour cette différence. (109)

A titre de comparaison, le R_0 moyen sur la base de 12 études de la Covid-19 est de 3,28. (110,111)

Le mpox est ainsi considéré comme moins contagieux que la Covid-19.

3.3.3. Définitions épidémiologique (112,113)

Les autorités de santé ont défini trois catégories de cas : les cas suspects, les cas probables et les cas confirmés, afin d'assurer une surveillance des différents cas et d'assurer une prise en charge clinique optimale.

3.3.3.1. Cas suspect

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), un cas suspect est une personne présentant une éruption cutanée ou bien une ou des ulcérations de la muqueuse génitale, anale ou buccale, évocatrice du mpox, isolée, précédée ou accompagnée d'une fièvre ressentie ou mesurée ($> 38^{\circ}\text{C}$), d'adénopathies ou d'une odynophagie.

Tandis que pour l'OMS la définition est plus complète, il s'agit :

- D'une personne qui a été en contact avec un cas probable ou confirmé d'orthopoxvirose simienne dans les 21 jours précédant l'apparition des signes ou des symptômes, et qui présente l'un des symptômes suivants : apparition soudaine de fièvre ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), céphalées, myalgie (douleurs musculaires/corporelles), douleurs dorsales, grande faiblesse ou fatigue

OU

- D'une personne qui, à partir du 1er janvier 2022, s'est présentée avec une éruption cutanée aiguë inexpiquée, des lésions muqueuses ou une lymphadénopathie. L'éruption cutanée peut se manifester par une ou plusieurs lésions situées dans la région anogénitale ou ailleurs sur le corps. Les lésions muqueuses peuvent être orales, conjonctivales, urétrales, péniennes, vaginales ou anorectales. Les lésions anorectales peuvent également se manifester par une inflammation anorectale (proctite), des douleurs et/ou des saignements

ET

- Pour laquelle les causes courantes suivantes d'éruptions cutanées aiguës ou de lésions cutanées n'expliquent pas pleinement le tableau clinique : varicelle-zona, zona, rougeole, herpès simplex, infections cutanées bactériennes, infection gonococcique

disséminée, syphilis primaire ou secondaire, chancre, lymphogranulome vénérien, granulome inguinal, *molluscum contagiosum*, réaction allergique ; et toute autre cause fréquente d'éruption papuleuse ou vésiculeuse pertinente au niveau local

3.3.3.2. Cas probable :

Selon la HAS un cas probable est une personne présentant :

- Une éruption cutanée ou une ou des ulcérations de la muqueuse génitale, anale ou buccale, évocatrice du mpox, isolée, ou précédée ou accompagnée d'une fièvre ressentie ou mesurée ($> 38^{\circ}\text{C}$), d'adénopathies ou d'une odynophagie

ET

- Un contact à risque avec un cas confirmé en France, ou dans un autre pays

Cependant pour l'OMS les critères sont plus nombreux Il s'agit d'une personne qui présente des signes cliniques compatibles :

- Une éruption cutanée aiguë inexpliquée dans la région anogénitale ou ailleurs sur le corps

ET/OU

- Des lésions muqueuses orales, conjonctivales, urétrales, péniennes, vaginales ou anorectales. Les lésions anorectales peuvent également se manifester par une inflammation anorectale (proctite), des douleurs et/ou des saignements.

ET/OU

- Une lymphadénopathie

ET

Qui remplit un ou plusieurs des critères suivants :

- A un lien épidémiologique avec un cas probable ou confirmé d'orthopoxvirose simienne dans les 21 jours précédant l'apparition des symptômes

- S'identifie comme homosexuel, bisexuel ou homme ayant des rapports sexuels avec des hommes
- A eu des partenaires sexuels multiples et/ou occasionnels dans les 21 jours précédant l'apparition des symptômes
- Présente des niveaux détectables d'anticorps Immunoglobulines M (IgM) anti-orthopoxvirus (pendant une période de 4 à 56 jours après l'apparition de l'éruption cutanée) ; ou une multiplication par quatre du titre d'anticorps IgG détectés dans des échantillons prélevés pendant la phase aiguë (jusqu'à 5 à 7 jours) et la phase de convalescence (à partir du 21ème jour); en l'absence d'une vaccination récente contre la variole ou l'orthopoxvirose simienne, ou d'une autre exposition connue à un Orthopoxvirus.
- A obtenu un résultat de test positif pour l'infection à orthopoxvirus (par exemple PCR spécifique aux orthopoxvirus, sans PCR ou séquençage spécifique au mpox)

3.3.3.3. Cas confirmé

En ce qui concerne un cas confirmé, l'OMS et la HAS s'accordent à dire qu'il s'agit d'une personne chez qui l'infection par le virus de l'orthopoxvirus simien a été confirmée en laboratoire par un résultat positif de PCR quantitative (qPCR) ou de réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)) spécifique du virus mpox, ou un résultat positif en qPCR générique du genre Orthopoxvirus.

Ce résultat positif est associé ou non à un résultat de séquençage partiel spécifique du virus mpox.

3.3.3.4. Cas écarté

Il s'agit d'un cas suspect ou probable pour lequel les tests de laboratoire effectués sur du liquide prélevé sur une lésion, des échantillons de peau ou des croûtes par PCR et/ou par séquençage sont négatifs pour le virus du mpox.

Inversement, un cas probable détecté rétrospectivement dont on ne peut plus analyser de manière adéquate les lésions (les croûtes étant déjà tombées) et pour lequel aucun autre échantillon ne donne de résultat positif à la PCR, resterait classé comme un cas probable.

Un cas suspect ou probable ne doit pas être écarté sur la base d'un résultat négatif obtenu avec un échantillon oropharyngé, anal ou rectal prélevé par écouvillonnage.

3.3.3.5. Cas contact à risque

Il consiste en :

- Toute personne ayant eu un **contact physique direct non protégé sans notion de durée avec la peau lésée ou les fluides biologiques** d'un cas probable ou confirmé symptomatique quel que soient les circonstances. Cela inclut l'absence de gants étanches (latex, nitrile, caoutchouc) lors d'un contact physique direct, et l'absence de masque chirurgical, de masque Filtering Face Piece 2 (FFP2) ou d'hygiaphone en cas de contact respiratoire.
- OU
- Toute personne ayant eu un **contact non protégé à moins de deux mètres pendant trois heures** avec un cas probable ou confirmé symptomatique.

3.3.4. Caractéristiques épidémiologiques des cas (107)

Les informations qui seront présentées proviennent d'un rapport de l'OMS publié le 20 mars 2024, couvrant la période allant du début de l'épidémie jusqu'à la fin du mois de février 2024. Ce rapport fait partie d'une série de publications bihebdomadaires, désormais mensuelles. Des disparités peuvent être constatées par rapport aux données des autorités nationales en raison de critères d'inclusion variables et de délais limites pour la soumission des données.

3.3.4.1. Répartition géographique des cas

Au 29 février 2024, 94 707 cas confirmés ont été détectés ayant touché 117 pays et ayant fait 181 morts au sein des six régions de l'OMS. Selon la région européenne, les cas confirmés prennent en compte les cas confirmés en laboratoire ainsi que les cas probables car pour ces derniers, le test n'est pas systématique.

Une légère progression de cas (1.6%) touchant principalement l'Amérique et l'Afrique a été constatée par rapport au mois dernier.

Les 10 pays les plus touchés rassemblant plus de 80% des cas sont inscrits sur le tableau 2 ci-après.

Tableau 2 : Les 10 pays regroupant plus de 80 % des cas positifs au mpox au 29 février 2024

Pays	Nombre de cas
Etats-Unis	31 800 (34 %)
Brésil	10 967 (12%)
Espagne	7 898 (8 %)
France	4 195 (4%)
Colombie	4 090 (4%)
Mexique	4 081 (4%)
Royaume-Uni	3 892 (4%)
Allemagne	3 816 (4%)

Pérou	3 812 (4%)
Chine	2 031 (2%)
Total :	76 582

Le Cambodge est le dernier pays en date à avoir déclaré son premier cas en février 2024.

3.3.4.2. Répartition âge/sexe des cas

Nous remarquons par les figures 10 et 11 ci-dessous que les hommes sont nettement plus touchés par cette épidémie que les femmes notamment ceux dont l'âge est compris entre 30 et 39 ans. Quant aux femmes, la tranche d'âge 18- 29 ans est la plus atteinte.

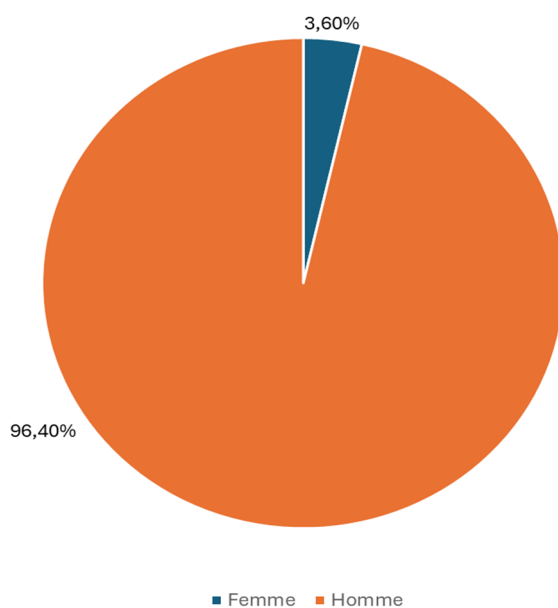


Figure 11 : Répartition des cas de mpox en fonction du sexe

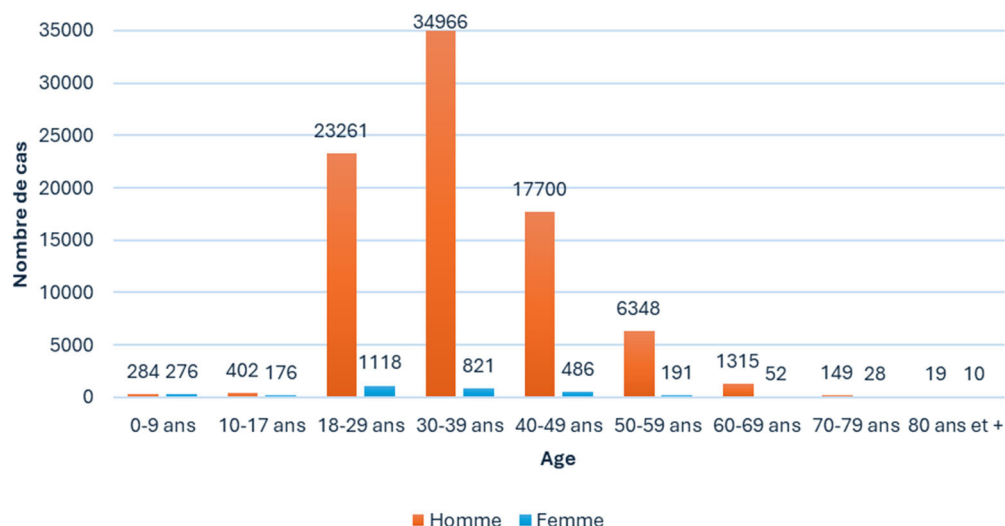


Figure 12 : Répartition des cas de mpox selon la tranche d'âge et le sexe.

Au 29 février 2024, le nombre de cas dont nous disposons les données âge-sexe s'élève à 87 604 (voir figures 11 et 12 ci-dessus).

Les caractéristiques principales de ces cas sont les suivantes :

- Parmi les cas pour lesquels des données sont disponibles, 96,4% sont des hommes, avec un âge médian de 34 ans
- 79,4% des cas concernent des hommes âgés de 18 à 44 ans
- Parmi les femmes, 74% des cas sont recensés dans la région des Amériques, tandis que 14% se trouvent dans la région européenne
- Chez les femmes, la catégorie d'âge la plus touchée est celle des 18-29 ans (35%), tandis que chez les hommes, ce sont les 30-39 ans qui sont principalement atteints (41%)
- Les individus âgés de 0 à 17 ans représentent 1,3% des cas, dont 0,4% sont âgés de 0 à 4 ans, ceux-ci ont été retrouvés majoritairement dans la région des Amériques

3.3.4.3. Grossesse et périnatalité

La répartition des cas varie selon le trimestre de grossesse. Cependant, l'absence de données pour 50 % des femmes empêche d'identifier leur trimestre, comme l'illustre la figure 13.

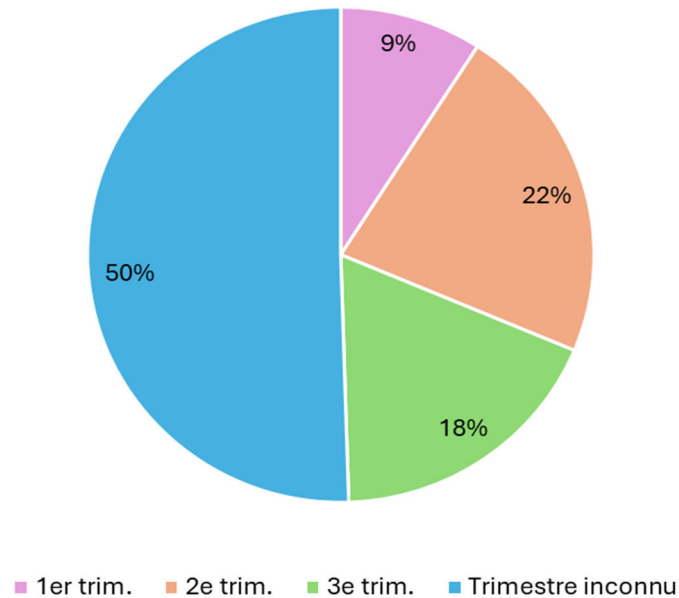


Figure 13 : Répartition des cas de mpox en fonction du trimestre de grossesse

Les femmes enceintes ou récemment enceintes atteintes du mpox sont au nombre de 54. 12 de ces femmes ont été hospitalisées mais aucune admission en soins intensifs ni décès a été constatés. L'âge médian était de 27,5 ans.

3.3.4.4. Symptômes

Les symptômes retrouvés au cours de l'épidémie mondiale de mpox sur 35 793 cas sont décrits sur la figure 14 ci-dessous. Ces données proviennent de cas présentant un ou plusieurs symptômes signalés dans un pays où au moins deux symptômes distincts ont été identifiés.

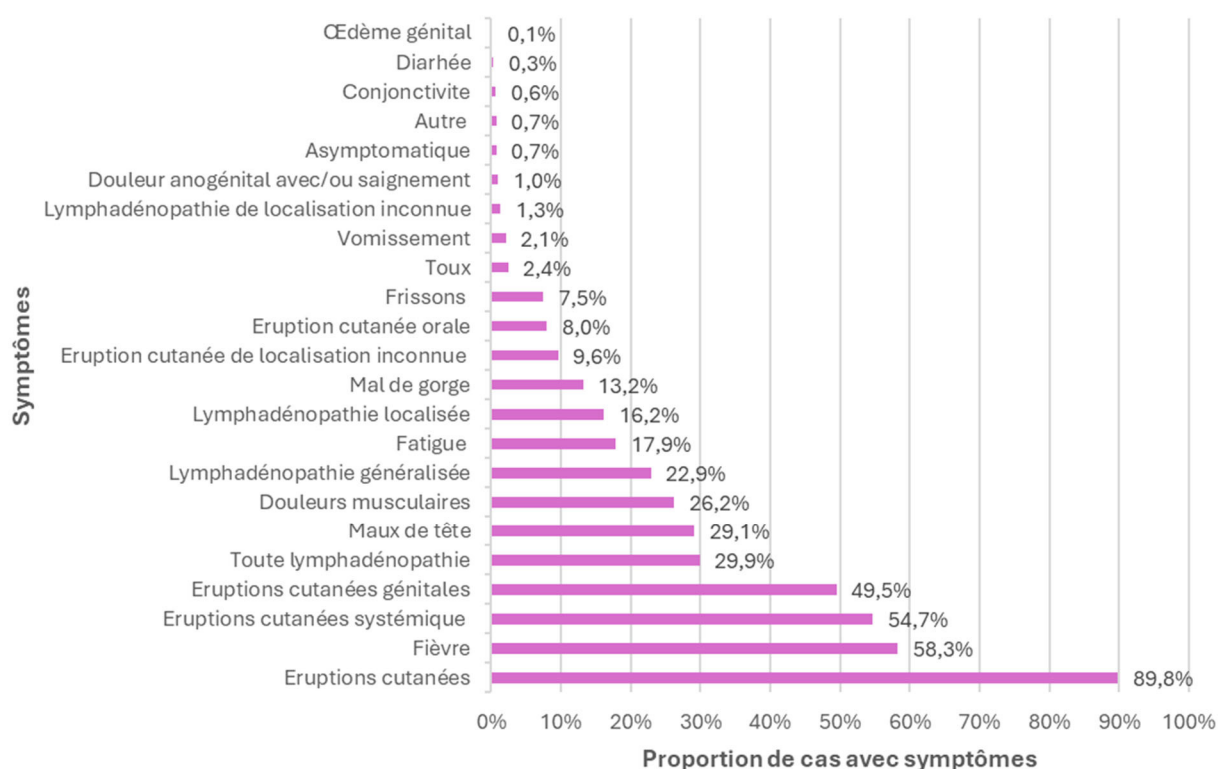


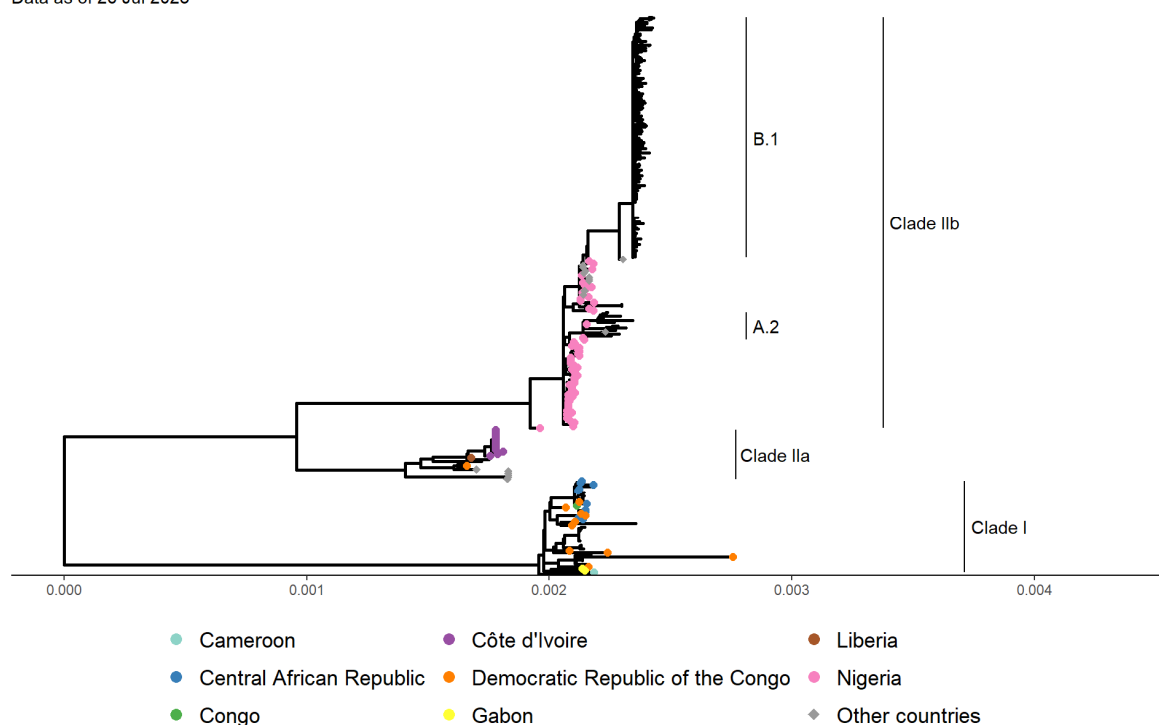
Figure 14 : Répartition des cas en fonction des symptômes observés

3.3.4.5. Les clades et lignées du mpox

Avant l'épidémie de 2022-2023, les clades I et IIa étaient couramment observés dans les pays d'Afrique. Le clade IIb était principalement présent au Nigéria et dans quelques autres pays africains, associé principalement à la lignée A1, tandis que la lignée B1 était quasiment absente (voir figure 15).

Cependant, lors de l'épidémie de 2022-2023, le clade IIb est presque exclusivement associé à la lignée B1 (voir figure 16).

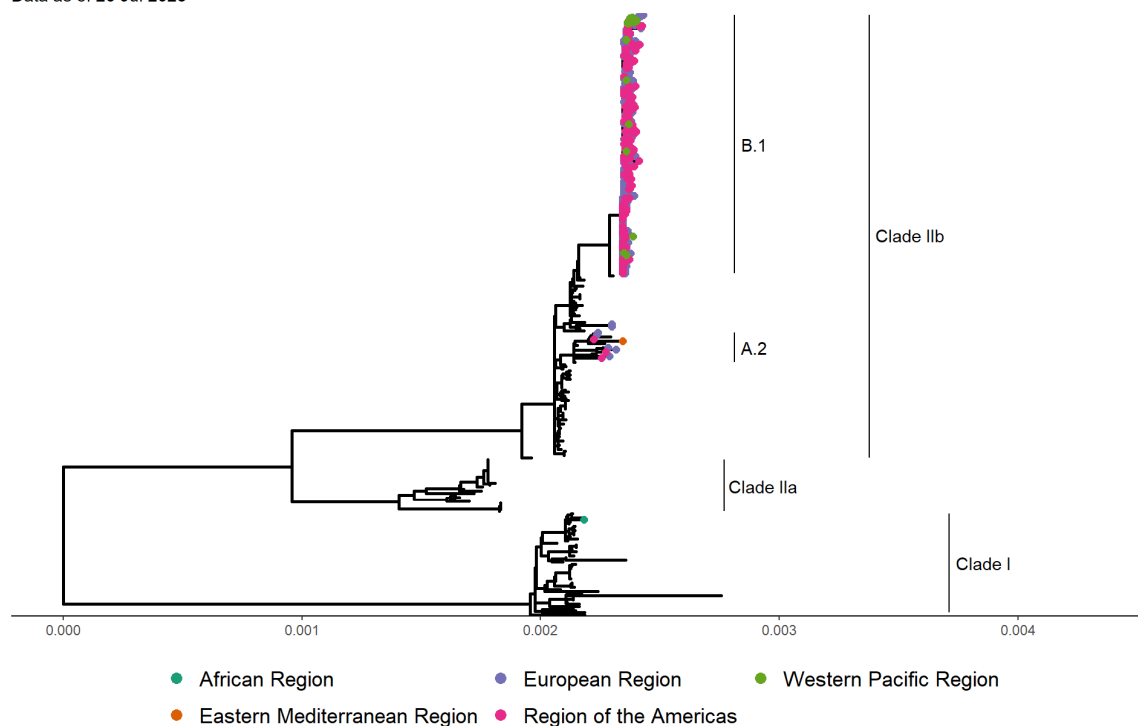
B.1 clade shown at smaller scale for visual clarity
Ends labeled for cases before 2022, by country of origin
Data as of 26 Jul 2023



Source: Genbank, Nextstrain

Figure 15 : Répartition des clades et lignées du mpox avant l'épidémie 2022-2023 en fonction des pays.

B.1 lineage reduced in scale for clarity
Data as of 26 Jul 2023



Source: Genbank, Nextstrain

Figure 16 : Répartition des clades et lignées du mpox après l'épidémie 2022-2023 en fonction des pays.

3.3.4.6. Mode de transmission

Les données sont disponibles pour 22 550 personnes. Les rapports sexuels sont le principal mode de transmission comme le démontre la figure 17.

Depuis le 6 octobre 2023, la collecte du contexte d'exposition n'est plus exigée sur le formulaire de déclaration des cas.

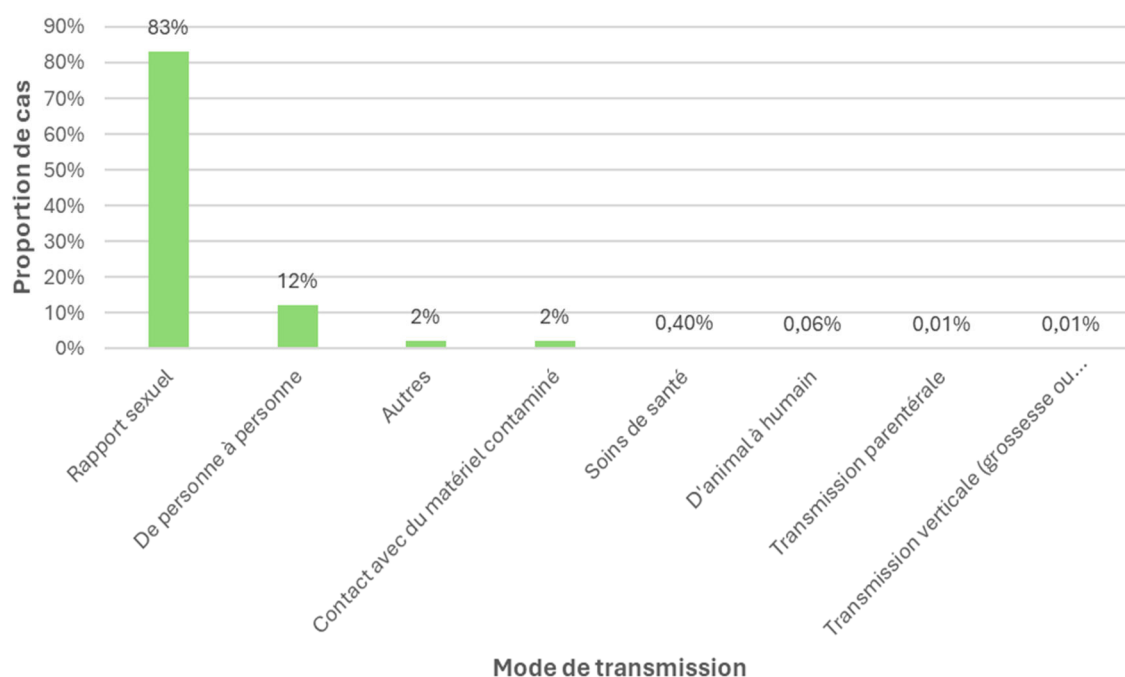


Figure 17 : Répartition des cas de mpox selon les modes de transmission

3.3.4.7. Statut VIH

Parmi la totalité des cas, le statut sérologique est connu pour 35 512 personnes. 52% des personnes infectées par le virus du mpox sont positives au VIH (voir figure 18).

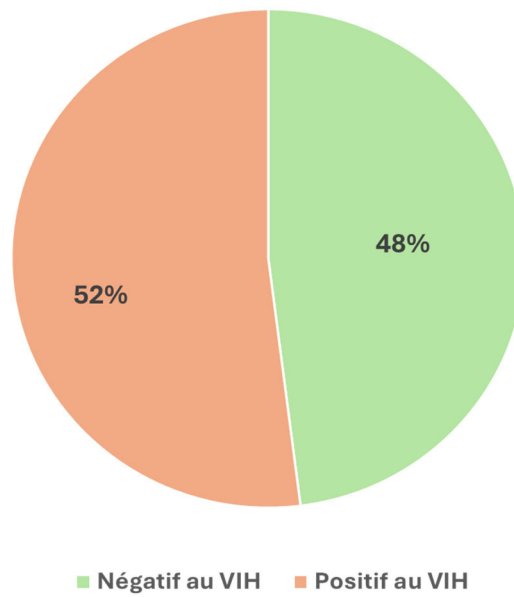


Figure 18 : Répartition des cas de mpox en fonction du statut sérologique VIH

3.3.4.8. Comportement sexuel

Les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes sont surreprésentés dans cette épidémie (voir figure 19).

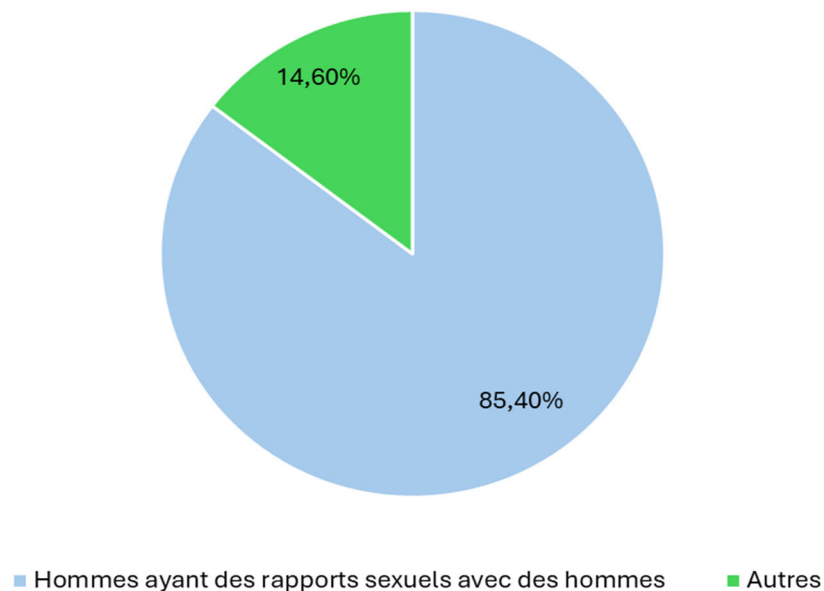


Figure 19 : Répartition des cas de mpox en fonction du comportement sexuel

3.3.4.9. Les complications et décès

10,9 % des patients ont été hospitalisés, 0.3 % ont été admis en soins intensifs et 0,3% des patients dont les données sont disponibles sont décédés.

3.3.4.10. Courbe épidémiologique régions de l’OMS

La figure 20 illustre l'évolution du nombre de cas notifiés dans différentes régions de l’OMS au fil du temps, jusqu'au 29 février 2024.

Concernant la région africaine, le nombre de cas reste faible dans l’ensemble, avec des pics sporadiques survenant à intervalles irréguliers. Ces fluctuations suggèrent des flambées localisées plutôt qu'une transmission continue. La tendance globale semble stable, bien que quelques hausses récentes soient observées.

La région de la Méditerranée orientale affiche un nombre de cas très faible, marqué par des épisodes ponctuels. Ces épisodes se traduisent par des pics isolés suivis de longues périodes sans notifications significatives.

Les régions des Amériques et de l'Europe présentent des caractéristiques similaires. Toutes deux montrent une courbe en cloche marquée, avec un pic important au milieu de la période étudiée. Ce schéma témoigne d'une épidémie maîtrisée après une phase de transmission intense.

Dans la région de l'Asie du Sud-Est, le nombre de cas rapporté est très faible, avec quelques pics bien définis et espacés. Ces pics semblent être liés à des événements spécifiques ou à des flambées localisées.

Enfin, la région du Pacifique occidental montre une évolution sporadique des cas, accompagnée de pics périodiques. Toutefois, l’activité y est plus constante comparée à celle d'autres régions comme l'Asie du Sud-Est. Les pics récents indiquent une légère augmentation, bien qu'en termes absolus, le niveau reste modéré d'autres régions comme l'Asie du Sud-Est.

Les pics récents indiquent une légère augmentation, bien qu'en termes absolus, le niveau reste modéré.

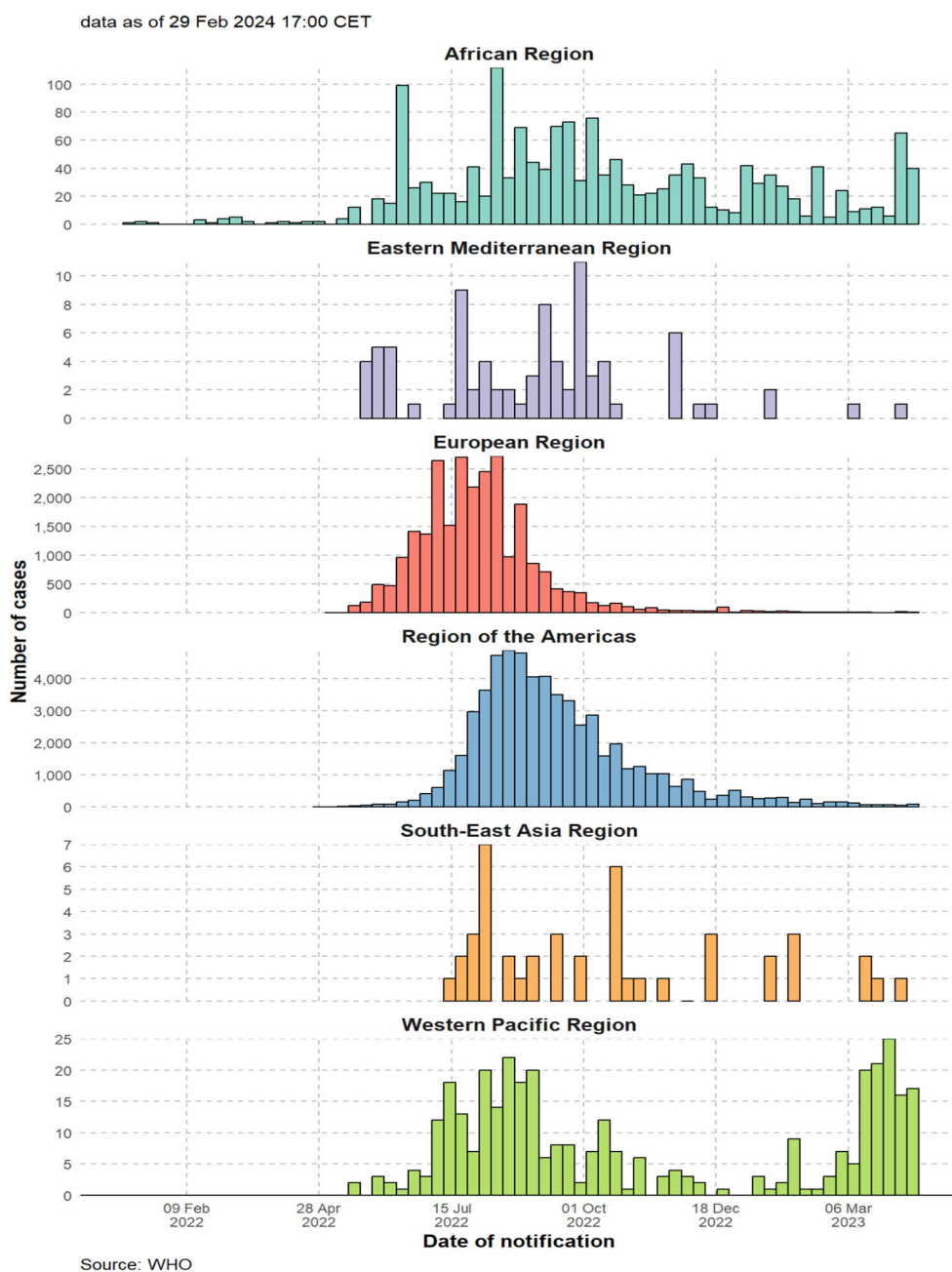


Figure 20 : Répartition des cas selon les régions de l'OMS et en fonction de la date

3.4. Le diagnostic

3.4.1. L'interrogatoire du patient et l'examen clinique

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire du patient afin de déterminer si celui-ci fait partie de la population à risque en recherchant un potentiel contexte d'exposition.

L'examen clinique fait également partie du diagnostic en veillant à écarter tout diagnostic différentiel. Les pathologies avec lesquelles le mpox peut être confondues sont: la varicelle et le zona, le syndrome pied-main bouche, la syphilis secondaire, une infection herpétique, la dermatose bulleuse non infectieuse, la gonorrhée, le chancre mou, l'infection par le papillomavirus, le *molluscum contagiosum* et le lymphogranulomatose vénérienne.

Par conséquent, il est nécessaire de prendre en considération l'entièreté des caractéristiques de la maladie à savoir, les caractéristiques des lésions cutanées, la population cible, les signes cliniques associés, la période d'incubation, le contexte d'exposition afin d'orienter le diagnostic. (89,114)

En raison d'un grand nombre de co-infections du mpox avec des IST, il est indispensable d'envisager des tests de dépistage.

3.4.2. Le test biologique

Il existe plusieurs types de tests afin de diagnostiquer le poxvirus en cause à savoir : la culture virale, la visualisation par microscopie électronique, l'immunohistochimie et la sérologie (peu fiable en raison de risques de réaction croisée).

Cependant, la PCR en temps réel et la RT-PCR sont un moyen rapide, sensible et spécifique d'identifier la souche virale. (115)

3.4.2.1. Type de test ou principe du test

La biologie permet ensuite de confirmer le diagnostic de mpox grâce au Test d'Amplification des Acides Nucléiques (TAAN) par PCR en temps réel, également appelée quantitative ou qPCR et la RT-PCR.

A l'international, le Royaume-Uni le recommande depuis le 24 mai 2022. Il s'agit également du test de référence en Europe préconisé par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (European Centre for Disease prevention and Control (ECDC)) le gouvernement canadien ainsi que l'OMS. (75)

En France, le test doit être validé par le Centre National de Référence (CNR). La liste de ces tests est disponible sur le site internet de la société française de microbiologie. (116)

3.4.2.2. Indications test biologique

Bien que l'OMS recommande de ne pas utiliser les définitions de cas pour guider la prise en charge clinique, le diagnostic par PCR va être réalisé sur les patients suspects uniquement lorsque le tableau clinique n'est pas suffisamment explicite (symptomatologie atypique ou contexte de contamination indéfini). Ce test va permettre de confirmer ou non le diagnostic. Il est nécessaire de disposer d'une ordonnance médicale pour réaliser ce test.

Quant aux cas probables, le prélèvement n'est pas systématique. (117)

3.4.2.3. Prélèvements réalisés (118,119)

Les prélèvements sont réalisés en établissement de santé ou en laboratoire de biologie médicale. Ils peuvent être réalisés sur différents sites en fonction de la clinique du patient. Un ou deux prélèvements suffisent.

Le mpox étant un agent biologique de niveau 3, une réglementation stricte encadre la manipulation et le transport d'échantillons afin d'éviter tout risque biologique. (120)

Préférentiellement, les prélèvements sont à réaliser dans l'ordre suivant :

- Cutanéomuqueux : un écouvillonnage des lésions muqueuses ou cutanées le plus souvent génitales ou anales est réalisé. La sphère ORL est exclue. Une biopsie peut être envisagée en cas de lésions sèches
- Sphère ORL : un écouvillonnage oropharyngé ou nasopharyngé est réalisé

En cas de signes respiratoires, il est possible de réaliser des prélèvements respiratoires profonds et semi-profonds. Le liquide céphalo-rachidien peut également être prélevé en cas d'atteinte neurologique.

En revanche, le prélèvement sanguin n'est pas recommandé en raison de la courte durée de la virémie. (121)

Les prélèvements sont ensuite envoyés pour analyse dans un laboratoire de niveau de confinement 3 (voir annexe 2) (122). Ces laboratoires où la signalisation « danger biologique » est obligatoire abritent des agents pathogènes pour l'homme. Ils sont équipés de Poste de Sécurité Microbiologique (PSM) de type 2 qui protègent le manipulateur, son environnement ainsi que l'échantillon. L'entrée au sein des locaux se fait via un sas avec portes asservies. (122,123)

De plus, il est conseillé d'envoyer un échantillon au CNR Orthopoxvirus en Île-de-France pour séquençage afin d'enrichir la collection biologique nationale. Pour cela, il est nécessaire d'obtenir au préalable une autorisation "Micro-Organismes et Toxines" qui est automatiquement délivrée dès la demande pour les envois vers le CNR de l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA). (63)

3.4.2.4. Confirmation du test biologique et déclaration obligatoire

L'arrêté du 29 juillet 2022, concernant l'ajout à la nomenclature des actes de biologie médicale, impose que le remboursement de l'acte soit soumis au respect des critères spécifiés. Ainsi, l'analyse biologique doit être effectuée sur prescription médicale et les résultats doivent être délivrés dans un délai maximum de 48 heures. En fonction du résultat, l'isolement sera levé ou non.

Si le test est négatif, le cas sera exclu.

Si le test s'avère positif, le cas sera alors confirmé. (75)

Le mpox étant l'une de 38 maladies à déclaration obligatoire (DO), une fiche doit être envoyée sans délai à l'ARS qui sera ensuite transmise à Santé Publique France. (124)

Les cas probables, testés ou non, doivent également faire l'objet d'une déclaration obligatoire à l'ARS, en renseignant les informations correspondantes au cas (voir annexe 3).

Cette fiche de DO, publiée le 9 septembre 2022 puis mise à jour, est utilisée pour collecter les données épidémiologiques relatives aux infections par un virus du genre Orthopoxvirus, notamment le mpox. Elle permet de connaître les motifs d'hospitalisation, y compris les éventuelles complications de l'infection, ainsi que les circonstances probables de contamination. La déclaration est envoyée à l'ARS puis à Santé publique France. Ces données permettent également de différencier les modes de transmission, notamment entre les cas liés à des contacts sexuels et ceux d'origine zoonotique, ainsi que d'identifier les infections locales ou importées.

Par ailleurs, une étude complémentaire a été mise en place pour analyser les modes de transmission et les mesures préventives, notamment en ce qui concerne la transmission lors de rapports sexuels. Cette enquête, menée de manière anonyme, peut être remplie directement par les cas probables et confirmés et vient compléter les informations de la déclaration obligatoire. (125)

3.5. Les traitements et conduite à tenir (91,126)

3.5.1. Prise en charge du patient

Dans la majorité des cas, les symptômes disparaissent spontanément.

Si le patient ne présente pas de risque de forme grave, une prise en charge ambulatoire avec isolement à domicile est préconisée.

En cas de forme grave, une hospitalisation est nécessaire.

Pendant la prise en charge à domicile, le patient doit effectuer une autosurveillance régulière notamment en prenant sa température et en vérifiant l'évolution des éruptions cutanées. L'ARS contacte la personne malade une fois par semaine pour assurer un suivi. Si les symptômes s'aggravent, il est recommandé de contacter le Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU) qui orientera le patient vers un service spécialisé.

Pour les patients à risque de forme grave (femmes enceintes, enfants, personnes immunodéprimées), des mesures spécifiques sont mises en place comme la télémedecine, des visites à domicile ou des appels réguliers par une équipe médicale dédiée. Selon l'évolution de l'état du patient, une hospitalisation pourra être envisagée. (127)

La HAS a élaboré un organigramme (figure 21) pour adapter la prise en charge des patients atteints de mpox.

Infection par le virus Monkeypox

Prise en charge des cas en médecine de 1^{er} recours

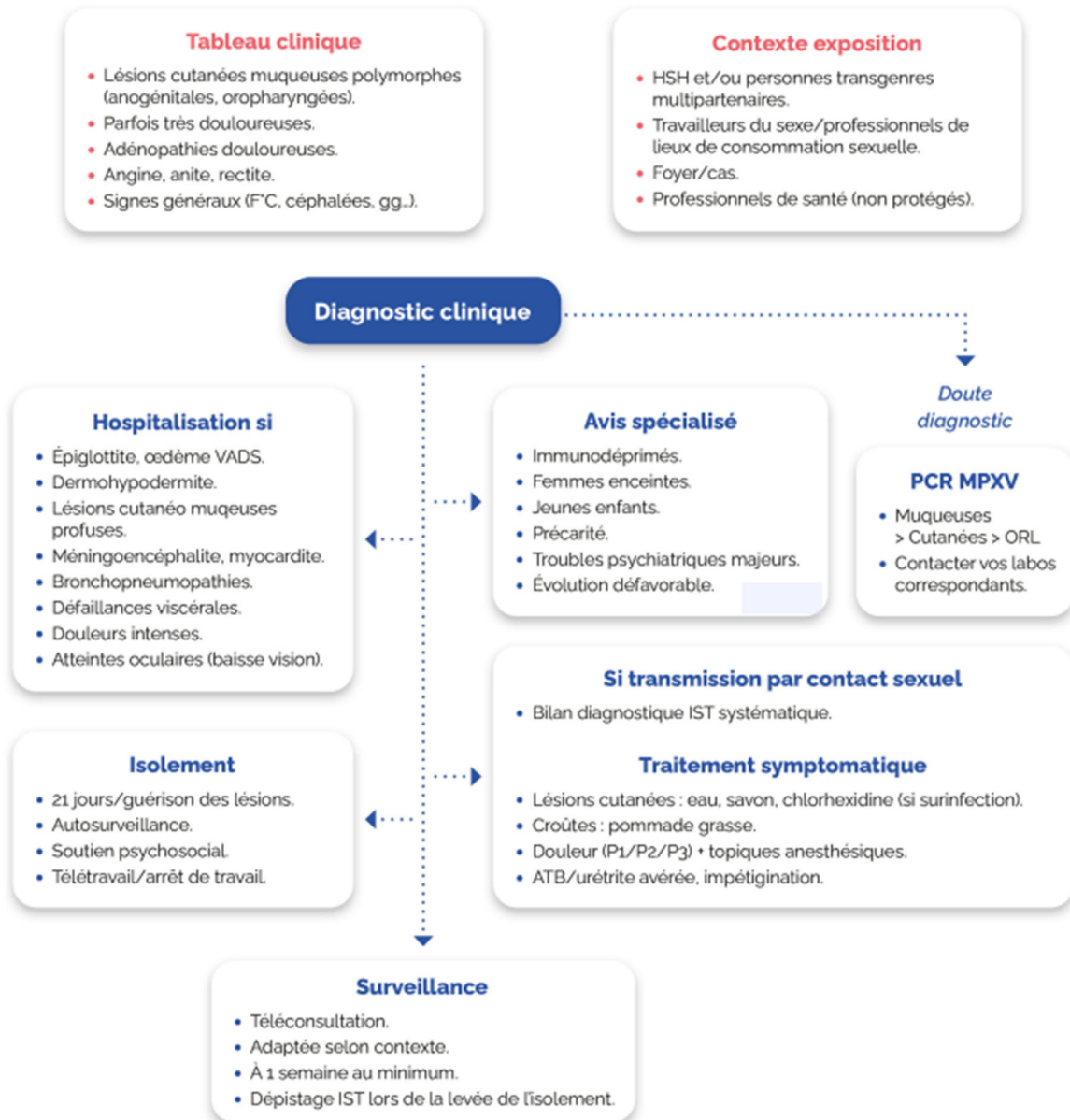


Figure 21 : Etapes et recommandations clés pour la prise en charge des patients infectés par le virus mpox.(128)

3.5.2. Mesures d'isolement

La personne malade doit maintenir un isolement à domicile d'une durée d'au moins 21 jours à partir du début des symptômes. Cette période pourra être raccourcie en cas de guérison c'est-à-dire si toutes les croûtes sont tombées et que la nouvelle peau s'est formée et après avis médical ou au contraire être rallongé si la personne n'est pas guérie à la fin de cette période.

Le médecin traitant peut délivrer un arrêt de travail ou une autorisation de télétravail en fonction des cas.

Le malade doit être isolé si possible dans une pièce séparée, ne doit pas sortir ni recevoir de visites sauf en cas de rendez-vous médical. Les transports en commun sont à éviter. Les achats du quotidien sont à réaliser par les membres de l'entourage du patient ou en livraison en limitant tout contact.

Les contacts physiques doivent être proscrits y compris les rapports sexuels. Il est également recommandé par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), d'utiliser un préservatif lors des rapports sexuels de tous types jusqu'à 8 semaines voire 12 semaines selon l'OMS après la fin de la guérison complète. En effet, contrairement aux atteintes cutanées il est plus difficile d'affirmer la guérison des atteintes des muqueuses. De plus, la présence du virus dans les liquides biologiques tel que le sperme a été constaté après guérison chez quelques patients. (89)

Les animaux de compagnie ne doivent pas être touchés et doivent si possible être gardés pendant la durée de l'isolement.

Étant donné les potentielles répercussions psychologiques du monkeypox, il est nécessaire en tant que soignant de les identifier et d'orienter les patients vers des associations de santé communautaire et/ou d'avoir recours à un psychologue. De plus amples informations sont à retrouver sur la ligne d'écoute « Monkeypox info-service ». (129)

3.5.3. Mesure d'hygiène et gestes barrières

Il est important de respecter scrupuleusement les gestes barrières. En cas de personnes présentes au domicile, il faut éviter tout contact, respecter une distance de 2 mètres et porter un masque chirurgical. Le lavage régulier des mains est également important.

Le linge de la personne contaminée doit être lavé séparément à 60 °C pendant 30 minutes. Si celui-ci est lavé par une tierce personne, elle doit porter un masque et des gants ou le manipuler à travers un sac poubelle, sans le secouer. (130)

La vaisselle doit être lavée minutieusement à l'eau et au savon. En cas de partage au sein du foyer, un lavage au lave-vaisselle est préférable.

Il est essentiel de s'hydrater suffisamment et d'adopter un régime alimentaire équilibrée.

Il est recommandé de ne pas partager d'objets ou les sanitaires avec d'autres personnes. Si cela est impossible, il faut veiller au nettoyage régulier et à la désinfection de ces objets et espaces après contact avec la personne infectée, à la javel de préférence.

La pièce dans laquelle est isolée le malade doit être aérée régulièrement. Il faut veiller à aspirer et procéder au lavage régulier des sols et surfaces.

Les déchets relatifs aux lésions cutanées comme les croûtes doivent être jetées dans un sac scellé doublé d'un second sac car elles restent contagieuses après leur chute. (129,131)

3.5.4. Traitement de la douleur et du prurit

La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de corticoïdes et d'aspirine est à proscrire en raison du risque de complications infectieuses graves pouvant affecter la peau, les poumons, les voies respiratoires supérieures et le système nerveux.

Pour le traitement de la fièvre et de la douleur, un antalgique de palier 1 sera prescrit à savoir le paracétamol en dehors de toutes contre-indications. Si cela ne suffit pas, il peut être envisagé de passer à des antalgiques de palier 2 tels que la codéine et le tramadol associés ou non au paracétamol. Si nécessaire un antalgique de palier 3 telle que la morphine sera recommandée.

Un antihistaminique peut être prescrit en cas de prurit insomniant et des antiémétiques en cas de nausées et/ou vomissements.

En ce qui concerne les lésions cutanées et des muqueuses, divers traitements locaux pourront être prescrits en fonction de la localisation.

- Pour les lésions des muqueuses : des crèmes ou gels anesthésiques topiques telles que la lidocaïne ou lidocaïne + prilocaïne. Si besoin, des laxatifs.
- Pour les lésions de la bouche : des bains de bouche tels que bicarbonate de sodium et chlorhexidine

- Pour les lésions génitales/anales : des bains de siège (bicarbonate de sodium, sel d'Epsom (sulfate de magnésium)) peuvent soulager
- En cas de lésions vulvaires, uriner dans un bain d'eau tiède peut atténuer la douleur (132)

3.5.5. Traitement des lésions cutanées

Il ne faut rien appliquer sur les lésions en dehors des traitements prescrits. Par ailleurs, il faut recouvrir à l'aide d'un linge propre (manches longues, pantalon long, drap) ou de pansements les lésions cutanées en fonction de la zone.

Les lésions cutanées doivent être nettoyées au savon et à l'eau et rincer de manière quotidienne. Elles doivent être séchées en tapotant sans frotter avec une serviette dédiée. Bien que les bains puissent soulager en cas de prurit, ils ne sont pas recommandés car ils ramollissent et augmentent le risque de prolifération des lésions.

Des ongles courts sont à privilégier et le grattage des lésions est à proscrire.

Au stade de croûte, les crèmes cicatrisantes contenant du sulfate de cuivre et sulfate de zinc, limitent les cicatrices et la surinfection.

En cas de surinfection, les lésions sont à désinfecter à l'aide de chlorhexidine aqueuse.

Après avoir appliqué les soins, veiller à se laver soigneusement les mains ou de les désinfecter au gel hydroalcoolique. (130)

Si la surinfection est simplement locale, en région anale et ne nécessite pas de parage de la plaie, une antibiothérapie sous Amoxicilline/Acide clavulanique sera mise en place ciblant les entérobactéries et anaérobies.

En dehors de la région anale, une antibiothérapie sous Pristinamycine ou Amoxicilline/Acide Clavulanique ciblant *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* sera prescrite. (133)

Après guérison de l'éruption, un écran solaire permettra d'éviter la pigmentation des cicatrices. (130)

3.5.6. Examens associés

En cas de transmission potentielle par contact sexuel et/ou dans un contexte de co-infection, un bilan IST systématique sera réalisé. Il a pour objectif de cibler le VIH, le Virus de l'Hépatite B (VHB), le Virus de l'Hépatite C (VHC) et la syphilis par sérologie après prise de sang ainsi que le Gonocoque et Chlamydia par PCR sur premier jet urinaire. (128)

3.5.7. Les traitements antiviraux et les immunoglobulines

D'après le HCSP, les traitements antiviraux ne sont pas recommandés chez tous les patients atteints de mpox mais uniquement pour les patients à risque ou atteints de formes graves après décision collégiale. (91,132)

3.5.7.1. Le tecovirimat (8,91,134,135)

3.5.7.1.1. Indications thérapeutiques et disponibilité

Le traitement de première intention est le tecovirimat appelé également TPOXX® ayant obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne sous circonstance exceptionnelle le 6 janvier 2022.

Il est indiqué dans le traitement des infections virales de la variole, du mpox et de la vaccine (cowpox) chez les adultes et les enfants pesant au moins 13 kg. Il est aussi indiqué dans le

traitement des complications dues à la réplication du virus de la vaccine après la vaccination antivariolique chez les adultes et les enfants pesant au moins 13 kg.

Faisant partie du stock stratégique d'état, il est délivré uniquement au sein des établissements de santé.

3.5.7.1.2. Mécanisme d'action

Il agit en inhibant l'activité de la protéine P37 des orthopoxvirus. Celle-ci interagit avec la Rab9 GTPase et TIP47 (composant des vésicules de transport) afin de former le complexe d'enveloppement, qui permet au virus de former un virus enveloppé mature et d'infecter d'autres cellules. En d'autres termes, il inhibe la production de virus extracellulaire.

3.5.7.1.3. Posologie

Disponible sous forme de gélules de 200 mg, la posologie est la suivante :

- Pour les patients de 13 kg à moins de 25 kg : une gélule deux fois par jour
- Pour les patients de 25 kg à moins de 40 kg : 2 gélules deux fois par jour (400 mg deux fois par jour)
- Pour les patients de 40 kg et plus : 3 gélules deux fois par jour (600 mg deux fois par jour).

Les prises doivent être espacées de 12 h (matin et soir) et la durée du traitement est de 14 jours. Les gélules doivent être prises dans les 30 minutes suivant un repas. Pour les patients ne pouvant pas avaler les gélules, elles peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé avec environ 30 ml de liquide ou d'aliment semi-solide tel qu'un yaourt.

3.5.7.1.4. Interactions médicamenteuses

Le tecovirimat est un inhibiteur du Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et du Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6), et peut entraîner une diminution de l'effet de certains médicaments à savoir les médicaments substrats de ces cytochromes ainsi que ceux à marge thérapeutique étroite.

La liste de médicaments à risque d'interaction est : le bupropion, le répaglinide, le voriconazole, la rilpivirine, le maraviroc, le midazolam, l'atorvastatine, le tacrolimus, la méthadone, le sildénafil, le darunavir, l'oméprazole, le lansoprazole, et le rabéprazole.

3.5.7.1.5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus constatés sont : des céphalées et des manifestations gastro-intestinales telles que nausées, diarrhées et douleurs abdominales.

3.5.7.2. Le brincidofovir

Il est recommandé d'utiliser le brincidofovir en deuxième intention, en raison de sa voie d'administration orale et de sa meilleure tolérance que le cidofovir. Cet antiviral possède une AMM aux Etats-Unis et est indiqué dans le traitement de la variole chez l'adulte et l'enfant. En revanche, selon l'OMS en raison de problèmes liés au profil d'innocuité, il pourrait ne plus être commercialisé à grande échelle. (8,91,126)

3.5.7.3. Le cidofovir

En troisième intention, le cidofovir à l'inconvénient d'être disponible sous une forme injectable et a une forte toxicité rénale et hématologique. De plus, il a un potentiel effet carcinogène, tératogène et reprotoxique.

Tout comme le brincidofovir, prodrogue du cidofovir, ils agissent en inhibant l'ADN polymérase.

Il détenait une AMM européenne jusqu'en 2014 avant qu'elle soit retirée par le laboratoire pour des raisons industrielles. En revanche, il peut être disponible en France en cas d'autorisation d'accès compassionnel pour plusieurs pathologies. (8,91,132)

3.5.7.4. Le NIOCH-14

Cet antiviral, prodrogue du tecovirimat, ayant un mécanisme d'action similaire à ce dernier a été approuvé en Fédération de Russie en octobre 2022 pour le traitement de la variole et des autres orthopoxviroses. L'OMS a estimé qu'une multithérapie pourrait s'avérer nécessaire en raison d'une résistance aux antiviraux. Des recherches sont donc en cours pour la mise au point de nouvelles molécules. (105,136)

3.5.7.5. Les immunoglobulines humaines anti-vaccine

Il s'agit d'immunoglobulines prélevées de plasma de donneurs en bonne santé présentant des taux élevés d'anticorps dirigés contre le virus de la vaccine. Elles sont réservées aux populations ne pouvant pas recevoir d'antiviraux tels que les femmes enceintes et les jeunes enfants de moins de 13 kg. L'administration se fait par voie intraveineuse. (8)

3.6. Les mesures de prévention

Afin de limiter la propagation de l'épidémie et sa gravité plusieurs mesures sont mises en place dont l'isolement des personnes infectées et les gestes barrières évoqués précédemment.

3.7. Promotion de la santé et identification des personnes vulnérables

Les médecins et soignants doivent être en mesure d'identifier les personnes les plus à risque de contracter le mpox. Ils doivent pouvoir informer le patient sur la maladie en lui communiquant les modalités de transmission, les symptômes à surveiller et les mesures de prévention tel que l'isolement. Il est important de proposer un bilan IST à ces personnes ainsi que la vaccination contre le VHA, VHB et papillomavirus humains ou Human Papilloma Virus (HPV) selon les recommandations actuelles. (128)

3.7.1. Information des partenaires (60,125,137)

Pour les cas probables et confirmés de cas autochtones ou infectés dans un pays endémique, il est indispensable pour l'ARS de procéder au traçage des cas. Elle va recueillir l'identité et les coordonnées des personnes ayant eu contact avec le patient de l'apparition de ces symptômes à son isolement. Un appel va ensuite leur être passé afin de les informer de la situation et de les orienter concernant leur prise en charge. Pendant une période de trois semaines après le dernier contact à risque avec un cas suspect ou confirmé, les personnes contacts à risque vont devoir surveiller deux fois par jour l'apparition de fièvre. Bien que les rapports ainsi que le nombre de partenaires sexuels doivent être limités, l'isolement n'est pas nécessaire. En revanche, en cas de présence de fièvre ou d'éruptions, les personnes contacts à risque doivent contacter leur médecin ou un centre de santé. Une vaccination post-exposition leur sera également proposée et recommandée par l'OMS. L'objectif de l'ARS va être d'identifier le mode de transmission et ainsi empêcher la propagation.

Dans le cas où ce "contact-tracing" ne peut pas être réalisé par l'ARS, il est demandé au patient d'informer les personnes contacts à risque des recommandations en vigueur à savoir la vaccination et l'autosurveillance. L'ARS définit cela comme un "contact-warning".

Concernant les personnes contact à risque de forme grave, il est recommandé par le HCSP que ces dernières ne restent pas dans le même domicile durant l'isolement des cas suspects ou confirmés.

En cas de présence de plusieurs cas au sein d'une collectivité comprenant des personnes vulnérables ou à risque de formes graves, tels que les maisons de retraite ou les centres de détention, une enquête est nécessaire pour limiter la propagation du virus. Cette investigation vise à identifier l'origine de la contamination du premier cas et à détecter d'éventuels cas non encore identifiés.

Il est essentiel de séparer les cas positifs au mpox et les patients suspects des personnes non atteintes. Par ailleurs, il faut identifier les encadrants ou soignants de la collectivité qui peuvent être des personnes contacts à risque et leur proposer lorsqu'il est possible la vaccination post-exposition.

3.7.2. La vaccination

3.7.2.1. Recommandations

Bien que la variole ait été éradiquée en 1979, le virus a continué de susciter un intérêt pour le monde scientifique en raison du fait qu'elle puisse être utilisée comme arme biologique.

Différentes générations de vaccins (1ère, 2ème, 3ème, 4ème) ont donc été produites avant et après l'éradication de la variole afin de prévenir une potentielle réapparition de la maladie.

Les vaccins de première génération contiennent le virus de la vaccine, similaire au virus de la variole. Celui-ci est capable d'immuniser les personnes en provoquant une maladie très atténuée par rapport à la variole. En raison d'effets indésirables rares mais graves, il présente un nombre important de contre-indications. Cultivé sur génisse, il ne répond désormais plus aux normes qualité de production et n'est donc plus utilisé.

Au cours de l'épidémie de mpox 2022-2023, l'OMS recommande l'utilisation des vaccins de 2ème, 3ème et 4ème génération en prophylaxie pré-exposition et post-exposition. Bien que le

choix du vaccin et son utilisation soient décidés par les autorités nationales, elle repose sur les recommandations de l'OMS. Ainsi, la HAS recommande l'utilisation de vaccins de 3ème génération. (138,139)

En France, la vaccination post-exposition est apparue en premier, puisque le 20 mai 2022 la HAS la recommande pour les patients cas-contact à risque d'une personne suspectée ou confirmée d'infection à mpox. Les personnes sont libres ou non d'accepter la vaccination.(140)

Depuis le 8 juillet 2022 la vaccination est désormais proposée en prévention pré-exposition aux personnes les plus exposées au virus tels que :

- Les Hommes ayant des rapports Sexuelles avec des Hommes (HSH) rapportant des partenaires sexuels multiples
- Les personnes trans rapportant des partenaires sexuels multiples
- Les travailleurs-ses du sexe
- Les professionnels exerçant dans les lieux de consommation sexuelle (141)

Trois mois plus tard, le 11 octobre 2022, la HAS a étendu la vaccination aux femmes vivant avec un HSH ou à très haut risque d'exposition au virus. Il peut s'agir de personnes transsexuelles rapportant des partenaires sexuels multiples, des personnes en situation de prostitution, des professionnels de lieux de consommation sexuelle, quel que soit le statut de ces lieux.

Les professionnels de santé quant à eux ne sont pas concernés par les recommandations de vaccination préventive car le risque de transmission reste faible grâce aux mesures d'hygiène et au port d'équipements de protection individuel. Cependant elle peut avoir lieu si de nombreux facteurs en faveur de celle-ci sont présents tels que des facteurs de risque individuels et une exposition accrue. (142)

3.7.2.2. Les vaccins de 2ème génération

Plusieurs vaccins de cette catégorie existent. Produit par Sanofi Pasteur Biologics Co, ACAM2000 est celui actuellement utilisé en prophylaxie pré-exposition et post-exposition du mpox en Australie et aux Etats-Unis.

Par ailleurs, il sera utilisé en cas de disponibilité limitée du vaccin Jynneos® en raison de son profil d'innocuité moins favorable, de son administration plus délicate et de ses nombreuses contre-indications. (143)

3.7.2.3. Les vaccins de 3ème génération

Les vaccins existants de 3ème génération sont au nombre de deux.

Le premier vaccin connu existe sous des noms différents en fonction de la région de commercialisation : Imvanex® en Europe, Imvamune® au Canada et Jynneos® aux Etats-Unis. Il contient le virus modifié atténué de la vaccine Ankara produit par le laboratoire danois Bavarian Nordic qui lui valut le nom de “MVA-BN” (Modified Vaccinia Ankara - Bavarian Nordic). Il est non répliquatif c'est-à-dire qu'il ne peut pas se multiplier dans l'organisme humain. Ce qui n'était pas le cas pour les vaccins de 1ère génération (cultivés sur génisse) et de 2ème génération (fabriqués sur culture cellulaire). (144)

Les indications et réglementations sont les suivantes :

- Le vaccin Imvanex® : une AMM sous circonstance exceptionnelle a été accordée le 31 juillet 2013 pour la vaccination des adultes contre la variole.
En suivant le modèle de l'AMM américaine de Jynneos®, en France le ministère de la santé autorise l'administration d'Imvanex pour la prévention spécifique de l'infection par le virus mpox le 25 mai 2022.
Le 25 juillet 2022, le vaccin obtient une extension de l'AMM européenne pour la vaccination des adultes contre la variole, la variole du singe et le virus de la vaccine.

- Le vaccin Jynneos® a obtenu une autorisation aux Etats-Unis par la FDA depuis 2019 dans la prévention de la variole et de la variole du singe. L'Agence européenne des médicaments ou European Medicines Agency (EMA) a recommandé que des doses du vaccin puissent être importées en raison d'une quantité limitée du vaccin Imvanex® (145)
- Le vaccin Imvamune® a été initialement autorisé au Canada le 21 novembre 2013, lors d'une présentation des drogues nouvelles pour usage exceptionnel, pour permettre au gouvernement de le déployer dans une situation d'urgence. L'indication consiste en une immunisation active contre la variole chez les personnes de 18 ans et plus qui présentent une contre-indication aux vaccins antivarioliques de première ou deuxième génération. Le 5 novembre 2020, il a été étendu à l'immunisation active contre la variole, la variole simienne et les infections et maladies orthopoxvirales connexes chez les adultes de plus de 18 ans, déterminés comme présentant un risque élevé d'exposition.(146)

Le second vaccin de 3ème génération recommandé par l'OMS se nomme LC16-KMB et contient la souche LC16m8 du virus de la vaccine. Il tire son nom du fabricant KM Biologics basé au Japon ; pays qui a approuvé ce vaccin en août 2022 pour la prévention du mpox et des autres orthopoxvirus. Il s'agit également d'un vaccin vivant atténué mais à capacité de réplication minimale (au site d'inoculation) (147). Il est employé également en Indonésie en prophylaxie post-exposition. (148)

3.7.2.4. Schéma vaccinal

Pour le vaccin MVA-BN, en prophylaxie post-exposition, le schéma vaccinal comprend deux doses de 0,5 ml administrés par voie sous-cutanée avec un intervalle d'au moins 28 jours et au maximum de 35 jours entre les deux doses.

Selon la HAS, la vaccination doit avoir lieu dans les quatre jours après le contact à risque, et au maximum 14 jours plus tard. Si plusieurs contacts à risque ont eu lieu et si la première remonte à plus de 14 jours, la vaccination peut avoir lieu dans les délais évoqués précédemment à partir du dernier contact à risque.

L'ANSM indique pour le vaccin MVA-BN qu'il est possible d'avoir recours à la voie intradermique en cas de tension d'approvisionnement pour la deuxième dose de vaccin malgré le fait qu'une moins bonne tolérance soit constatée. En effet, en comparaison à la voie sous-cutanée, cette voie nécessite seulement 0,1 ml de vaccin et est envisageable uniquement pour les personnes de plus de 18 ans, les femmes enceintes étant exclues. Les quatre doses de vaccin restantes dans des flacons de 0,5 ml devront être utilisées dans les 8h.

En cas de tension d'approvisionnement, la HAS indique que la vaccination post-exposition est à privilégier et que la 1ère dose doit être disponible pour le plus grand nombre. En revanche la deuxième dose pourra être réalisée en différé. (125,149)

Concernant le vaccin LC16-MKB, tout comme les vaccins de 2ème génération il s'administre par scarification à l'aide d'une aiguille bifurquée. Une seule dose suffit. Il est nécessaire de couvrir le site d'inoculation après administration afin d'éviter toute transmission du virus. (138)

3.7.2.5. Populations particulières

3.7.2.5.1. Femmes enceintes et allaitantes

La HAS préconise de ne pas vacciner les femmes enceintes et allaitantes avec le vaccin MVA-BN tandis que certains pays et organisations la recommandent tels que le Royaume-Uni, les Etats-Unis et l'OMS. Etant donné qu'aucune augmentation des effets indésirables sont rapportés par le fabricant sur près de 300 femmes enceintes et le caractère non répliatif du vaccin, la vaccination des femmes enceintes doit être décidée au cas par cas après décision collégiale et évaluation du rapport bénéfice/risque. (150)

Les vaccins ACAM2000 et LC16KMB sont contre-indiqués pour cette population. (138)

3.7.2.5.2. Immunodéprimés

Les personnes ayant un cancer actif, ayant bénéficié d'une transplantation, ayant un déficit immunitaire ou encore les personnes atteintes de VIH et présentant une numération CD4+ actuelle < 200 cellules/ μ l appartiennent à cette catégorie. Selon l'OMS, le vaccin à utiliser en cas d'immunodépression et sous traitement immunosuppresseur est le vaccin MVA-BN. Par ailleurs, trois doses du vaccin sont nécessaires. Les vaccins ACAM2000 et LC16KMB sont contre-indiqués dans ce cas. (138)

3.7.2.5.3. Population pédiatrique

Deux pays se sont positionnés en faveur de la vaccination des enfants. Le Japon avec le vaccin LC16KMB et les Etats-Unis qui ont obtenu une autorisation d'urgence avec le vaccin MVA-BN. Pour la plupart des autres pays, la vaccination a été approuvée à partir de 18 ans. La vaccination des enfants qui sortent donc des recommandations aura lieu en fonction du rapport bénéfice/risque. Il est intéressant de savoir que le vaccin contre le virus Ebola contenant le même vecteur viral MVA non réplcatif est quant à lui autorisé au sein de l'Union-Européenne chez les enfants de plus d'un an et demi. (138)

3.7.2.5.4. Personnes ayant été vaccinées contre la variole

Les personnes âgées généralement de plus de 50 ans ont pu bénéficier d'un vaccin antivariolique dans le cadre de l'éradication mondiale de la variole et donc bénéficier d'une immunité croisée avec le mpox. Cependant selon la HAS, si la vaccination date de plus de 20 ans, le titre d'anticorps ne sera pas suffisant. Pour ces derniers, une seule dose du vaccin MVA-BN suffira ou deux, en cas d'immunodépression. (102)

3.7.2.5.5. Personnes ayant été infectées par le mpox dans le passé

L'immunité naturelle conférée par une infection passée permet d'éviter la vaccination. Ainsi, si l'infection a lieu entre la première et la deuxième dose de vaccin, il n'est pas nécessaire d'effectuer la deuxième. (129)

3.7.2.6. Délai et taux de protection

La vaccination ne confère pas une protection immédiate et n'est pas efficace à 100%. Il est donc important de continuer à éviter tout contact à risque avec une personne infectée par le virus de la variole du singe ou suspectée de l'être.

Selon le centre de contrôle et de prévention des maladies (voir figure 22), l'efficacité du vaccin Jynneos® diffère selon le nombre de doses et selon diverses études. Pour une vaccination complète, le vaccin protégerait entre 66 % et 86 % des cas. En revanche, une seule dose procure une protection partielle, mais nettement inférieure à celle d'un schéma complet, avec des résultats très variables (36 % à 75 %). (151)

Adjusted vaccine effectiveness (VE) of JYNNEOS vaccine against mpox by study and number of doses

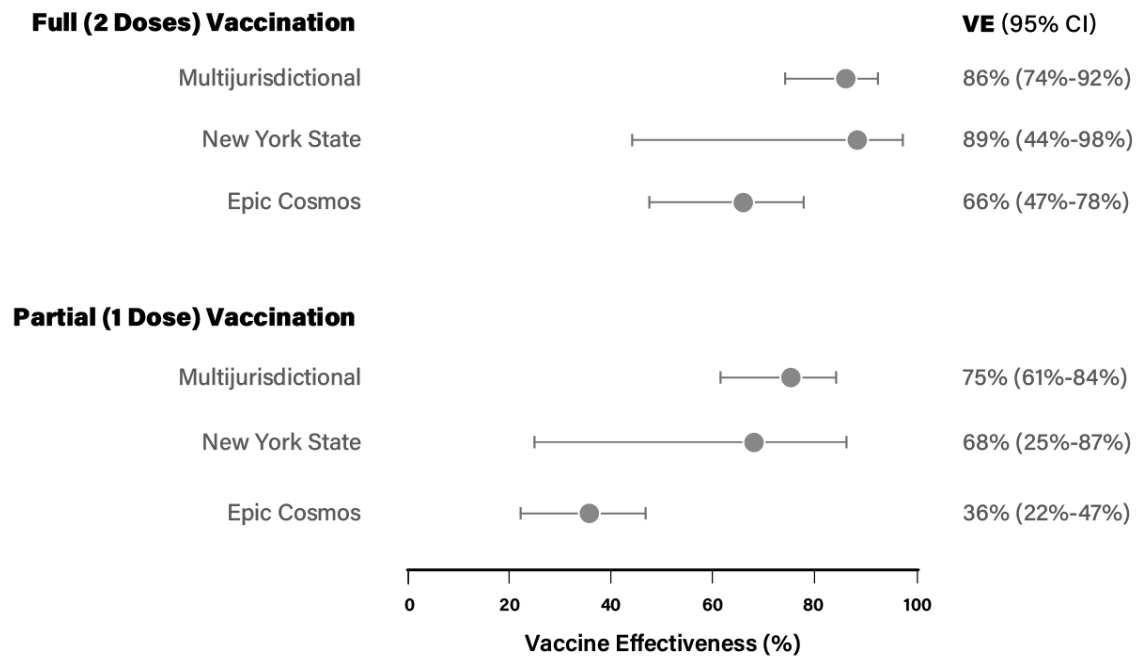


Figure 22 : Efficacité du vaccin Jynneos selon plusieurs études en fonction du nombre de doses (151)

D'après un article publié en 2024, il a été rapporté huit cas de récurrences d'infections par le virus du mpox, ainsi que trente cas d'infections malgré la vaccination à l'échelle mondiale.

Néanmoins, l'immunité conférée par une infection passée ou une infection post-vaccination permettrait une diminution du nombre de lésions cutanées et une guérison plus rapide. Bien que celles-ci ne protègent pas à 100 %, elles permettent tout de même une diminution du Mpox Severity Score System.(152)

3.7.2.7. Vaccins de 4ème génération

En novembre 2022, la Russie a approuvé le vaccin VacΔ6 appelé également Orthopox Vac qui est le premier vaccin de 4ème génération. Il a pour indication la prévention de la variole, du mpox, de la variole de la vache et de l'infection par le virus de la vaccine.

Il s'agit d'un variant atténué obtenu par introduction successive de délétions/insertions de la souche LIVP du virus de la vaccine. Il a été élaboré par Centre d'État de recherche en virologie et biotechnologie Vector situé à Koltsovo en Russie.

Les données disponibles concernant ce vaccin sont très peu nombreuses. (105,153,154)

3.7.2.8. Les perspectives concernant la vaccination

Le Comité consultatif de l'OMS a jugé essentiel de continuer à développer des vaccins adaptatifs moins réactogènes qui induisent une réponse immunitaire à la fois humorale et cellulaire, comme les vaccins à ARNm,

Ces vaccins, similaires à ceux utilisés pour la COVID-19, sont plus économiques, rapides à produire et offrent une meilleure capacité d'adaptation à l'apparition de nouveaux variants. L'objectif est de renforcer l'efficacité et la pérennité de la protection contre une reprise potentielle de l'épidémie de variole dans le contexte actuel.(155)

3.7.2.9. La vaccination en pharmacie d'officine

Le 9 juillet 2022, un arrêté indique que la vaccination contre le mpox est réalisable par un pharmacien dans les 3 régions les plus touchées : l'Île de France, la Provence-Alpes-Côte d'Azur et les Hauts de France.

Le 22 septembre 2022 la modification de l'arrêté du 9 juillet, étend la vaccination aux préparateurs en pharmacie des officines désignées par le directeur général de l'ARS. Celle-ci est possible uniquement sous la supervision d'un pharmacien formé à la vaccination du mpox. De plus, afin d'étendre la couverture vaccinale à l'ensemble du territoire, l'ARS le rend disponible dans l'ensemble des régions.(156,157)

3.8. Surveillance de l'épidémie

La progression de la maladie est suivie de près par les autorités sanitaires qui réajustent continuellement les recommandations. Elles permettent également la surveillance de l'épidémie au sein des différents pays déclarant des cas afin de mettre à jour les conduites à tenir en fonction de la propagation du virus, des modes de contamination et des découvertes scientifiques.

La réponse des autorités est coordonnée à l'échelle internationale avec l'OMS et au niveau européen avec l'Union Européenne, l'Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire ou Health Emergency preparedness and Response Authority (HERA), l'EMA et l'ECDC.

Au niveau national plusieurs agences sont mobilisées à savoir Santé publique France, l'ANSM, l'ANSES, l'ANRS maladies infectieuses émergentes ainsi que des sociétés savantes comme : la Société de pathologie infectieuse de langue française, la Société française de dermatologie, la Société française de pathologie, la Société française de lutte contre le syndrome d'immunodéficience acquise, le HCSP, la HAS, le CNR, les Etablissements de santé de référence et la Coordination opérationnelle du risque épidémique et biologique. Des experts en infectiologie, dermatologie et virologie sont également sollicités. Afin de garantir une action collective efficace, une communication continue est assurée avec les associations. Dans ce contexte d'effort collectif, des avancées significatives ont également été réalisées sur le plan diagnostique. Ainsi, depuis le 25 juillet 2022, la HAS a accepté le remboursement du test TAAN. (158)

3.9. Point actualité : Recrudescence de cas de mpox en RDC et apparition d'un nouveau sous-clade (159)

3.9.1. Augmentation des cas infectés par le clade Ia

Entre février 2023 et février 2024, le nombre de cas de mpox liés au clade I a triplé, atteignant 19 000 cas, dont 1 000 décès enregistrés en RDC.

Les enfants de moins de 5 ans ont été particulièrement touchés, représentant un dixième des décès.

3.9.2. Apparition d'un nouveau sous clade Ib et extension du virus en dehors de l'Afrique

Depuis septembre 2023, une nouvelle souche du clade I, appelée sous-clade Ib, a fait son apparition en RDC. La souche historiquement endémique en Afrique est désormais désignée sous le nom de clade Ia, remplaçant l'ancienne dénomination de clade I.

Ce nouveau sous-clade se distingue par sa transmission par voie sexuelle, un mode de transmission observé la première fois en mars 2023 pour le clade I. (160) L'industrie du sexe en RDC semble être le principal vecteur de cette propagation, facilitant sa diffusion vers les pays voisins comme le Burundi, le Kenya, le Rwanda et l'Ouganda, en raison des déplacements humains. Le taux de mortalité s'élève à 3,5 % depuis le début de l'année et les enfants semblent moins touchés qu'ils ne l'étaient par le sous-clade Ia. Cependant, en raison du manque de données fiables ou de possibles biais dans les données disponibles, les scientifiques ne peuvent pas encore déterminer avec certitude s'il est réellement plus transmissible et plus mortel que le clade Ia. (161)

3.9.3. Déclaration de l'urgence de santé publique de portée internationale

Au 14 août 2024, l'OMS rapporte que 14 000 cas et 524 décès ont été observés en Afrique depuis le début de l'année, tous clades I confondus. La RDC étant le pays le plus touché totalisant plus de 90% des cas. Ces chiffres sont supérieurs à ceux obtenus sur l'ensemble de l'année 2023. Face à cette recrudescence, une urgence de santé publique de portée internationale a été déclarée par le président de l'OMS. (62)

Bien que deux cas importés de ce nouveau clade aient été détectés en Suède et en Thaïlande, l'ECDC indique que le risque global d'infection par le clade I pour la population de l'Union européenne et l'Espace économique européen est faible. (162)

D'importants moyens de prévention sont développés à l'internationale afin d'éviter l'épidémie ayant eu lieu en 2022-2023.

3.9.4. Stratégies de prévention

Face à cette situation, la HAS s'est fixée trois objectifs : empêcher l'apparition du clade Ib du mpox en France, diminuer voire éradiquer la circulation du clade II dans le pays, et renforcer l'immunité à long terme afin de se préparer à d'éventuelles épidémies futures. Une diminution importante des anticorps neutralisants dans les deux années suivant une primovaccination à deux doses a été constaté. Elle recommande donc une dose de rappel chez les personnes ayant reçu une primo-vaccination en 2022.

Le HCSP recommande l'application de mesures barrières pour tous les voyageurs se dirigeant vers des zones où le mpox circule activement. Les recommandations vaccinales récemment mises à jour par la HAS vont être étendues par le HCSP aux voyageurs les plus exposés qui se rendent dans les zones de circulation active du mpox clade I (a et b). Sont concernés les professionnels de santé et humanitaires à risque ainsi que les personnes immunodéprimées. S'ajoutent également les ressortissants des pays affectés, retournant dans leur pays d'origine pour des visites familiales ou d'autres motifs, et se trouvant dans des situations à risque, telles que des séjours en forte promiscuité ou le partage de literie. (13,163)

L'OMS a publié un plan stratégique mondial de préparation et de réponse sur six mois de septembre 2024 à février 2025 qui définit une stratégie globale de préparation et de réponse à l'urgence sanitaire du mpox. Ce plan repose sur plusieurs piliers essentiels : la surveillance épidémiologique, la recherche scientifique, l'accès équitable aux traitements et aux mesures de prévention, ainsi que l'implication des communautés pour mieux affronter cette crise à l'échelle mondiale. (164)

CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR Mme Alizée BEAL

Le présent travail a permis d'explorer de manière approfondie le virus Mpox sous différents aspects, en mettant en lumière ses dimensions biologiques, épidémiologiques, cliniques et les mesures de santé publique adoptées pour maîtriser sa propagation. Grâce à une analyse détaillée de la structure, de la taxonomie, du génome du virus, ainsi que des mécanismes d'entrée et de réplication dans la cellule hôte, ce travail contribue à une meilleure compréhension de ce pathogène.

L'analyse des différents clades du virus a révélé l'existence de variations géographiques et de mutations virales importantes, influençant à la fois la transmission et la sévérité des infections. L'évolution récente du virus, notamment avec l'apparition de nouveaux sous-clades et la flambée mondiale de 2022, souligne la complexité de la gestion d'une épidémie dans un contexte de mondialisation et de mouvements humains accrus.

Les manifestations cliniques et les complications de l'infection par le Mpox, ainsi que les défis liés au diagnostic et aux traitements, ont été minutieusement décrits. En France, les mesures d'isolement, les gestes barrières et l'utilisation de vaccins antivarioliques ont aidé à contenir l'épidémie de 2022. Cependant, l'émergence de nouveaux foyers, notamment en Afrique centrale avec l'augmentation des cas liés au clade Ia et au sous-clade Ib, a mis en évidence des insuffisances dans la prévention et la surveillance mondiale.

Ce travail souligne l'importance d'une réponse globale, coordonnée et proactive face aux épidémies émergentes. Les mesures de surveillance épidémiologique et les stratégies de vaccination devront être renforcées pour prévenir de futures flambées. De plus, il est crucial d'améliorer la compréhension des réservoirs animaux et des modes de transmission inter-espèces pour anticiper les risques de transmission à grande échelle.

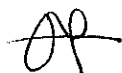
En conclusion, cette thèse apporte une contribution à la littérature scientifique sur le Mpox, en offrant une analyse descriptive et actualisée de l'épidémie et en proposant des pistes pour améliorer la prévention et la gestion des épidémies futures. Elle souligne également l'importance d'une collaboration internationale accrue et d'un soutien renforcé aux régions endémiques, souvent marginalisées dans la réponse mondiale aux urgences sanitaires.

Ainsi, la découverte du sous-clade Ib représente un objet d'étude intéressant pour les recherches futures afin d'explorer le virus de manière plus approfondie notamment en ce qui concerne ses mutations et leur impact.

Le Président de la thèse,
Nom : LAWTON Philippe

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **30 JAN. 2025**
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,


Professeur C. DUSSART

Bibliographie

1. Allocution liminaire du Directeur général de l’OMS lors du point presse – 2 décembre 2022 [Internet]. [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---2-december-2022>
2. Karagoz A, Tombuloglu H, Alsaeed M, Tombuloglu G, AlRubaish AA, Mahmoud A, et al. Monkeypox (mpox) virus: Classification, origin, transmission, genome organization, antiviral drugs, and molecular diagnosis. *J Infect Public Health*. 9 févr 2023;16(4):531.
3. Genre : Orthopoxvirus | ICTV [Internet]. [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: <https://ictv.global/report/chapter/poxviridae/poxviridae/orthopoxvirus>
4. Anwar F, Haider F, Khan S, Ahmad I, Ahmed N, Imran M, et al. Clinical Manifestation, Transmission, Pathogenesis, and Diagnosis of Monkeypox Virus: A Comprehensive Review. *Life*. févr 2023;13(2):522.
5. Alakunle E, Moens U, Nchinda G, Okeke MI. Monkeypox Virus in Nigeria: Infection Biology, Epidemiology, and Evolution. *Viruses*. 5 nov 2020;12(11):1257.
6. Hyun J. Poxvirus under the eyes of electron microscope. *Appl Microsc*. 14 nov 2022;52(1):11.
7. Aljabali AA, Obeid MA, Nusair MB, Hmedat A, Tambuwala MM. Monkeypox virus: An emerging epidemic. *Microb Pathog*. 28 sept 2022;173:105794.
8. Hantz S, Mafi S, Pinet P, Deback C. De la variole du singe à la Mpox ou la réémergence d’une ancienne zoonose. *Rev Francoph Lab*. 13 juin 2023;2023(553):25.
9. Zhu M, Ji J, Shi D, Lu X, Wang B, Wu N, et al. Unusual global outbreak of monkeypox: what should we do? *Front Med*. 1 août 2022;16(4):507-17.
10. Monkeypox. Agent pathogène - Base de données EFICATT - INRS [Internet]. [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Monkeypox
11. Morgan CN, Whitehill F, Doty JB, Schulte J, Matheny A, Stringer J, et al. Environmental Persistence of Monkeypox Virus on Surfaces in Household of Person with Travel-Associated Infection, Dallas, Texas, USA, 2021. *Emerg Infect Dis*. oct 2022;28(10):1982-9.

12. Batéjat C, Grassin Q, Feher M, Hoinard D, Vanhomwegen J, Manuguerra JC, et al. Heat inactivation of monkeypox virus. *J Biosaf Biosecurity*. 26 août 2022;4(2):121.
13. HCSP. Mesures de prévention pour les voyageurs vis-à-vis du mpox [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2024 sept [cité 20 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1387>
14. Curaudeau M, Besombes C, Nakouné E, Fontanet A, Gessain A, Hassanin A. Identifying the Most Probable Mammal Reservoir Hosts for Monkeypox Virus Based on Ecological Niche Comparisons. *Viruses*. 11 mars 2023;15(3):727.
15. Clinique M. Ma Clinique : L'information médicale par des professionnels de la santé. 2022 [cité 14 nov 2024]. Comment les niches écologiques prédites du virus mpox se comparent-elles à celles de 99 espèces de mammifères? Disponible sur: <https://ma-clinique.fr/comment-les-niches-ecologiques-predites-du-virus-mpox-se-comparent-elles-a-celles-de-99-especes-de-mammiferes>
16. *Funisciurus anerythrus* (Thomas, 1890) [Internet]. [cité 17 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.gbif.org/fr/species/2437413>
17. Lu J, Xing H, Wang C, Tang M, Wu C, Ye F, et al. Mpox (formerly monkeypox): pathogenesis, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 27 déc 2023;8:458.
18. Luna N, Muñoz M, Bonilla-Aldana DK, Patiño LH, Kasminskaya Y, Paniz-Mondolfi A, et al. Monkeypox virus (MPXV) genomics: A mutational and phylogenomic analyses of B.1 lineages. *Travel Med Infect Dis*. 23 févr 2023;52:102551.
19. Mejia EM, Hizon NA, Dueck CE, Lidder R, Daigle J, Wonitowy Q, et al. Detection of mpox virus in wastewater provides forewarning of clinical cases in Canadian cities. *Sci Total Environ*. 10 juill 2024;933:173108.
20. Li H, Huang QZ, Zhang H, Liu ZX, Chen XH, Ye LL, et al. The land-scape of immune response to monkeypox virus. *eBioMedicine* [Internet]. 1 janv 2023 [cité 2 mai 2024];87. Disponible sur: <https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964%2822%2900606-5/fulltext>
21. Yu Z, Zou X, Deng Z, Zhao M, Gu C, Fu L, et al. Genome analysis of the mpox (formerly monkeypox) virus and characterization of core/variable regions. *Genomics*. 1 janv 2024;116(1):110763.
22. Mavian C, López-Bueno A, Bryant NA, Seeger K, Quail MA, Harris D, et al. The genome sequence of ectromelia virus Naval and Cornell isolates from outbreaks in North America. *Virology*. 1 août 2014;462-463:218-26.

23. Meité S. Étude épidémiologique, écologique et moléculaire du monkeypoxvirus en Côte d'Ivoire.
24. Loc'h GL. Épidémiologie moléculaire des avipoxvirus chez l'Outarde houbara.
25. Brinkmann A, Kohl C, Pape K, Bourquain D, Thürmer A, Michel J, et al. Extensive ITR expansion of the 2022 Mpox virus genome through gene duplication and gene loss. *Virus Genes*. 31 mai 2023;59(4):532.
26. Alkhalil A, Hammamieh R, Hardick J, Ichou MA, Jett M, Ibrahim S. Gene expression profiling of monkeypox virus-infected cells reveals novel interfaces for host-virus interactions. *Virol J*. 28 juill 2010;7:173.
27. Guo X, Zou J, Yang K, Chang S, Zhang Y, Li Y, et al. Non-adaptive evolution in codon usage of human-origin monkeypox virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 1 sept 2023;100:102024.
28. Immunopathogenèse des Orthopoxviridae : aperçu de l'immunologie de la variole à la variole du singe (mpox) [Internet]. [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.explorationpub.com/Journals/ei/Article/1003119>
29. Monkeypox virus, J1L-F - Creative Biolabs [Internet]. [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: <https://monkeypox.creative-biolabs.com/monkeypox-virus-j1l-f-38.htm>
30. Tarbouriech N, Flusin O, Sele C, Iseni F. La synthèse du génome des poxvirus. *Virologie*. 1 juill 2012;16(4):210-24.
31. Leclercq I. Virus Monkeypox : l'émergence d'un virus ancien jusque-là négligé. *Virologie*. 1 janv 2023;27(1):11-21.
32. Kaler J, Hussain A, Flores G, Kheiri S, Desrosiers D. Monkeypox: A Comprehensive Review of Transmission, Pathogenesis, and Manifestation. *Cureus*. 3 juill 2022;14(7):e26531.
33. Louten J. Virus Replication. *Essent Hum Virol*. 6 mai 2016;49.
34. Wang Y, Yang K, Zhou H. Immunogenic proteins and potential delivery platforms for mpox virus vaccine development: A rapid review. *Int J Biol Macromol*. 21 juin 2023;125515.
35. Lee W, Kim YJ, Lee SJ, Ahn DG, Kim SJ. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for the Re-Emerging Human Monkeypox Virus. *J Microbiol Biotechnol*. 25 juill 2023;33(8):981.
36. Boulton S, Crupi MJ, Singh S, Carter-Timofte ME, Azad T, Organ BC, et al. Inhibition of exchange proteins directly activated by cAMP as a strategy for broad-spectrum antiviral development. *J Biol Chem*. 24 avr 2023;299(6):104749.
37. Moss B. Membrane fusion during poxvirus entry. *Semin Cell Dev Biol*. 14 juill 2016;60:89.

38. Rabaan AA, Alasiri NA, Aljeldah M, Alshukairiis AN, AlMusa Z, Alfouzan WA, et al. An Updated Review on Monkeypox Viral Disease: Emphasis on Genomic Diversity. *Biomedicines*. 26 juin 2023;11(7):1832.
39. Park C, Walsh D. Ribosomes in poxvirus infection. *Curr Opin Virol*. oct 2022;56:101256.
40. Soheili M, Nasser S, Afraie M, Khateri S, Moradi Y, Mahdavi Mortazavi SM, et al. Monkeypox: Virology, Pathophysiology, Clinical Characteristics, Epidemiology, Vaccines, Diagnosis, and Treatments. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm*. 2022;25:297-322.
41. Roberts KL, Smith GL. Vaccinia virus morphogenesis and dissemination. *Trends Microbiol*. 1 oct 2008;16(10):472-9.
42. Laliberte JP, Moss B. Lipid Membranes in Poxvirus Replication. *Viruses*. 6 avr 2010;2(4):972.
43. Lum FM, Torres-Ruesta A, Tay MZ, Lin RTP, Lye DC, Rénia L, et al. Monkeypox: disease epidemiology, host immunity and clinical interventions. *Nat Rev Immunol*. 5 sept 2022;22(10):597.
44. Nextstrain / mpox / clade-IIb [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://nextstrain.org/mpox/clade-IIb>
45. Monkeypox: experts give virus variants new names [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/12-08-2022-monkeypox--experts-give-virus-variants-new-names>
46. AquaPortail [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Lignée : définition et explications. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/14816/lignage>
47. O'Toole Á, Neher RA, Ndodo N, Borges V, Gannon B, Gomes JP, et al. APOBEC3 deaminase editing in mpox virus as evidence for sustained human transmission since at least 2016. *Science*. 3 nov 2023;382(6670):595-600.
48. Delamonica B, Davalos L, Larijani M, Anthony SJ, Liu J, MacCarthy T. Evolutionary potential of the monkeypox genome arising from interactions with human APOBEC3 enzymes. *bioRxiv*. 28 juin 2023;2023.06.27.546779.
49. Haddad N, Cordevant C. Les animaux hors d'Afrique peuvent-ils être concernés par la flambée de monkeypox en cours, voire en devenir des acteurs importants / Version en anglais : Can animals outside Africa be affected by the ongoing monkeypox outbreak, or even become important players ? 2022 [cité 15 nov 2024]; Disponible sur: https://www.persee.fr/doc/bavf_0001-4192_2022_num_175_1_15850

50. Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. Kelso J, éditeur. *Bioinformatics*. 1 déc 2018;34(23):4121-3.
51. Elsheikh R, Makram AM, Vasanthakumaran T, Tomar S, Shamim K, Tranh ND, et al. Monkeypox: A comprehensive review of a multifaceted virus. *Infect Med*. 1 juin 2023;2(2):74-88.
52. Haider N, Guitian J, Simons D, Asogun D, Ansumana R, Honeyborne I, et al. Increased outbreaks of monkeypox highlight gaps in actual disease burden in Sub-Saharan Africa and in animal reservoirs. *Int J Infect Dis*. 1 sept 2022;122:107-11.
53. Vanhamel J, Laisnez V, Liesenborghs L, Brosius I, Berens-Riha N, Vanbaelen T, et al. Understanding sexual transmission dynamics and transmission contexts of monkeypox virus: a mixed-methods study of the early outbreak in Belgium (May–June 2022). *Sex Transm Infect*. 17 nov 2022;sextrans-2022-055601.
54. Mbala PK, Huggins JW, Riu-Rovira T, Ahuka SM, Mulembakani P, Rimoin AW, et al. Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women With Human Monkeypox Infection in the Democratic Republic of Congo. *J Infect Dis*. 17 oct 2017;216(7):824-8.
55. Hazra A, Cherabie JN. Is Mpox a Sexually Transmitted Infection? Why Narrowing the Scope of This Disease May Be Harmful. *Clin Infect Dis*. 15 avr 2023;76(8):1504-7.
56. Allan-Blitz LT, Klausner JD. Current Evidence Demonstrates That Monkeypox Is a Sexually Transmitted Infection. *Sex Transm Dis*. 28 oct 2022;50(2):63.
57. Lapa D, Carletti F, Mazzotta V, Matusali G, Pinnetti C, Meschi S, et al. Monkeypox virus isolation from a semen sample collected in the early phase of infection in a patient with prolonged seminal viral shedding. *Lancet Infect Dis*. sept 2022;22(9):1267-9.
58. Peiró-Mestres A, Fuertes I, Camprubí-Ferrer D, Marcos MÁ, Vilella A, Navarro M, et al. Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022. *Eurosurveillance*. 14 juill 2022;27(28):2200503.
59. Seang S, Burrell S, Todesco E, Leducq V, Monsel G, Le Pluart D, et al. Evidence of human-to-dog transmission of monkeypox virus. *The Lancet*. 27 août 2022;400(10353):658-9.
60. SABA2022SA0102.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2022SA0102.pdf>
61. Guarner J, del Rio C, Malani PN. Monkeypox in 2022—What Clinicians Need to Know. *JAMA*. 12 juill 2022;328(2):139-40.

62. soins M de la santé et de l'accès aux, soins M de la santé et de l'accès aux. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. [cité 15 nov 2024]. Mpox : le point sur le virus. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-vectorielles-et-zoonoses/cas-groupes-d-infection-par-le-virus-monkeypox>
63. Variole-Mpox | MesVaccins [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/29-varirole-mpox>
64. Al-Tammemi AB, Albakri R, Alabsi S. The Outbreak of Human Monkeypox in 2022: A Changing Epidemiology or an Impending Aftereffect of Smallpox Eradication? *Front Trop Dis* [Internet]. 8 juill 2022 [cité 15 nov 2024];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/tropical-diseases/articles/10.3389/fitd.2022.951380/full>
65. Canada A de la santé publique du. Mpox : Symptômes, dépistage, ce que vous devez faire si vous avez contracté la mpox ou en cas d'exposition [Internet]. 2022 [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/mpox/symptomes-gestion.html>
66. ge.ch [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Quels sont les symptômes du mpox ? Disponible sur: <https://www.ge.ch/node/28796>
67. Sida Info Service [Internet]. 2022 [cité 15 nov 2024]. Monkeypox : dernières infos. Disponible sur: <https://www.sida-info-service.org/monkeypox-dernieres-infos/>
68. MPOX | NCDHHS [Internet]. [cité 17 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ncdhhs.gov/mpox>
69. COREB FICHE SOIGNANT MPOX - Recherche Google [Internet]. [cité 17 nov 2024]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=COREB+FICHE+SOIGNANT+MPOX&rlz=1C1CHBF_frFR904FR906&oq=COREB+FICHE+SOIGNANT+MPOX+&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIGCAEQRRg8MgYIAhBFGDzSAQg2NTY0ajBqN6gCALACAA&sourceid=chrome&ie=UTF-8#vhid=zephyr:0&vssid=atritem-https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/monkeypox/20241024-fichempox-soignant.pdf
70. Ward T, Christie R, Paton RS, Cumming F, Overton CE. Transmission dynamics of monkeypox in the United Kingdom: contact tracing study. *BMJ*. 2 nov 2022;379:e073153.
71. Pan D, Nazareth J, Sze S, Martin CA, Decker J, Fletcher E, et al. Transmission of monkeypox/mpox virus: A narrative review of environmental, viral, host, and population factors in relation to the 2022 international outbreak. *J Med Virol*. 2023;95(2):e28534.

72. Stilpeanu RI, Stercu AM, Stancu AL, Tanca A, Bucur O. Monkeypox: a global health emergency. *Front Microbiol* [Internet]. 26 avr 2023 [cité 17 nov 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2023.1094794/full>
73. Canada A de la santé publique du. Mpox (variole simienne) : Pour les professionnels de la santé [Internet]. 2022 [cité 17 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/mpox/professionnels-sante.html>
74. monkeypox_hug_fr_21.05.2022.pdf [Internet]. [cité 17 nov 2024]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/centre_maladies_virales_emergentes/monkeypox_hug_fr_21.05.2022.pdf
75. fiche_de_synthese_a_destination_des_professionnels_de_sante_040822.pdf [Internet]. [cité 17 nov 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_de_synthese_a_destination_des_professionnels_de_sante_040822.pdf
76. Mpox [Internet]. [cité 17 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mpox>
77. Maleki A, Arashkia A, Pouriayevali MH, Jalali T, Tavakoli M, Modoodi Yaghooti M, et al. The first case of Mpox infection in Iran during the 2022 outbreak. *J Infect Dev Ctries*. 30 sept 2024;18(9):1450-2.
78. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022. *N Engl J Med*. 25 août 2022;387(8):679-91.
79. Perez Duque M, Ribeiro S, Martins JV, Casaca P, Leite PP, Tavares M, et al. Ongoing monkeypox virus outbreak, Portugal, 29 April to 23 May 2022. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. juin 2022;27(22):2200424.
80. Okwor T, Mbala PK, Evans DH, Kindrachuk J. A contemporary review of clade-specific virological differences in monkeypox viruses. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. déc 2023;29(12):1502-7.
81. Hobson G, Adamson J, Adler H, Firth R, Gould S, Houlihan C, et al. Family cluster of three cases of monkeypox imported from Nigeria to the United Kingdom, May 2021. *Eurosurveillance*. 12 août 2021;26(32):2100745.
82. Mukherjee AG, Wanjari UR, Kannampuzha S, Das S, Murali R, Namachivayam A, et al. Expression of Concern: The pathophysiological and immunological background of the monkeypox virus infection: An update. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28206.

83. Mitjà O, Ogoina D, Titanji BK, Galvan C, Muyembe JJ, Marks M, et al. Monkeypox. *The Lancet*. 7 janv 2023;401(10370):60-74.
84. Ferré VM, Bachelard A, Zaidi M, Armand-Lefevre L, Descamps D, Charpentier C, et al. Detection of Monkeypox Virus in Anorectal Swabs From Asymptomatic Men Who Have Sex With Men in a Sexually Transmitted Infection Screening Program in Paris, France. *Ann Intern Med*. oct 2022;175(10):1491-2.
85. Reda A, El-Qushayri AE, Shah J. Asymptomatic monkeypox infection: a call for greater control of infection and transmission. *Lancet Microbe*. janv 2023;4(1):e15-6.
86. How does mpox start? Plus, 5 pictures to show how the bumps progress [Internet]. 2022 [cité 17 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.nebraskamed.com/infectious-diseases/mpox/how-does-mpox-start-plus-5-pictures-to-show-how-the-bumps-progress>
87. Le point sur l'épidémie multipays de variole du singe [Internet]. [cité 17 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>
88. coreb-diapompox-formation-28102024.pdf [Internet]. [cité 17 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/monkeypox/coreb-diapompox-formation-28102024.pdf>
89. WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1-fre.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/360839/WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1-fre.pdf>
90. Patel A, Bilinska J, Tam JCH, Da Silva Fontoura D, Mason CY, Daunt A, et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *BMJ*. 28 juill 2022;e072410.
91. HCSP. Conduite à tenir autour d'un cas suspect, probable ou confirmé d'infection à Monkeypox virus [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2022 mai [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1212>
92. MPOX_SSS_V9.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: https://mpoxseverityscore.com/uploads/MPOX_SSS_V9.pdf
93. Zucker J, McLean J, Huang S, DeLaurentis C, Gunaratne S, Stoeckle K, et al. Development and Pilot of an Mpox Severity Scoring System. *J Infect Dis*. 15 avr 2024;229(Supplement_2):S229-33.
94. Mpox (monkeypox) - Democratic Republic of the Congo [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON493>

95. mpox-what-we-know-infographic.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/health-topics/monkeypox/mpox-what-we-know-infographic.pdf?sfvrsn=9b5cf3e4_1
96. Mohamed NA, Zupin L, Mazi SI, Al-Khatib HA, Crovella S. Nanomedicine as a Potential Tool against Monkeypox. *Vaccines*. févr 2023;11(2):428.
97. Beer EM, Rao VB. A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. *PLoS Negl Trop Dis*. 16 oct 2019;13(10):e0007791.
98. Babkin IV, Babkina IN, Tikunova NV. An Update of Orthopoxvirus Molecular Evolution. *Viruses*. févr 2022;14(2):388.
99. Update: Multistate Outbreak of Monkeypox --- Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003 [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5227a5.htm>
100. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu Y, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis*. août 2019;19(8):872-9.
101. WHO Director-General declares the ongoing monkeypox outbreak a Public Health Emergency of International Concern [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/news/item/23-07-2022-who-director-general-declares-the-ongoing-monkeypox-outbreak-a-public-health-event-of-international-concern>
102. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. [cité 18 nov 2024]. Virus mpox : Questions-Réponses. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-vectorielles-et-zoonoses/article/virus-mpox-questions-reponses>
103. Matusali G, Petruccioli E, Cimini E, Colavita F, Bettini A, Tartaglia E, et al. Evaluation of Cross-Immunity to the Mpox Virus Due to Historic Smallpox Vaccination. *Vaccines*. oct 2023;11(10):1541.
104. Institut Pasteur [Internet]. 2024 [cité 18 nov 2024]. Mpox (anciennement variole du singe). Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mpox-anciennement-variole-du-singe>
105. B154_20-fr.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB154/B154_20-fr.pdf
106. Alah MA, Abdeen S, Tayar E, Bougmiza I. The story behind the first few cases of monkeypox infection in non-endemic countries, 2022. *J Infect Public Health*. 5 août 2022;15(9):970.

107. 2022-24 Mpox (Monkeypox) Outbreak: Global Trends [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/#7_Archive:_acute_outbreak_phase
108. Liu T, Yang S, Luo B, Fan X, Zhuang Y, Gao GF, et al. Anticipating the transmissibility of the 2022 mpox outbreak. *J Med Virol*. 2023;95(3):e28683.
109. Branda F, Pierini M, Mazzoli S. Monkeypox: Early estimation of basic reproduction number R_0 in Europe. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28270.
110. Le « R_0 », ou « taux de reproduction de base » du coronavirus est-il plus élevé que celui des autres maladies ? [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.nouvelobs.com/coronavirus-de-wuhan/20200420.OBS27781/le-r0-ou-taux-de-reproduction-de-base-du-coronavirus-est-il-plus-eleve-que-celui-des-autres-maladies.html>
111. Banuet-Martinez M, Yang Y, Jafari B, Kaur A, Butt ZA, Chen HH, et al. Monkeypox: a review of epidemiological modelling studies and how modelling has led to mechanistic insight. *Epidemiol Infect*. 23 mai 2023;151:e121.
112. doctrine_vaccinale_de_lutte_contre_les_orthopoxvirus_recommandation.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/doctrine_vaccinale_de_lutte_contre_les_orthopoxvirus_recommandation.pdf
113. WHO-MPX-Surveillance-2022.3-fre.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/362660/WHO-MPX-Surveillance-2022.3-fre.pdf?sequence=1>
114. Gupta AK, Talukder M, Rosen T, Piguet V. Differential Diagnosis, Prevention, and Treatment of mpox (Monkeypox): A Review for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 1 juill 2023;24(4):541-56.
115. Gaüzère DBA. Variole du singe (monkeypox) 2024.
116. Monkeypox - Rapports [Internet]. Société Française de Microbiologie. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/actualites/monkeypox/monkeypox-fiches/monkeypox-rapports/>
117. Mpox : symptômes et diagnostic [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/varirole-singe-monkeypox/mpox-symptomes-et-diagnostic>
118. ac_2022_0048_seap techno844_monkeypox__virus_taan.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/ac_2022_0048_seap techno844_monkeypox__virus_taan.pdf

119. K78P-Protocole_Monkeypox_virus.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/renseignements/K78P-Protocole_Monkeypox_virus.pdf
120. Venail P, Fresillon C, Pillaire MJ, Perrin E. Photographies de couverture.
121. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Mpox (variole simienne [du singe]) - Maladies infectieuses. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/virus-de-la-variole/mpox-variole-simienne-du-singe>
122. KETAVONG I; S. Confinement [Internet]. [cité 26 nov 2024]. Disponible sur: <https://ierp.jouy.hub.inrae.fr/l-ierp/reglementation/confinement>
123. Kaptitude. Les différents niveaux de confinement en laboratoire [Internet]. Kaptitude. 2021 [cité 26 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.kaptitude.com/les-differents-niveaux-de-confinement-en-laboratoire/>
124. cerfa_12218.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2024]. Disponible sur: https://www.formulaires.service-public.fr/gf/cerfa_12218.do
125. Cas de Mpox en Europe, définitions et conduite à tenir.
126. VIDAL [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Variole du singe : stratégie et options thérapeutiques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29336-variole-du-singe-strategie-et-options-therapeutiques.html>
127. HCSP. Conduite à tenir pour les personnes à risque de forme grave d'infection à Monkeypox virus [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2022 juin [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1216>
128. Laëtitia G. Réponse Rapide : Infection par le virus Monkeypox – Prise en charge en médecine de 1er recours. 2022;
129. Comment prévenir l'infection par le virus Monkeypox ? [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/variole-singe-monkeypox/prevenir-la-mpox-isolement-gestes-barrieres-et-vaccination>
130. Mpox : conseils et prise en charge en Île-de-France | Agence régionale de santé Ile-de-France [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/variole-du-singe-conseils-et-prise-en-charge-en-ile-de-france>

131. cnom_fiche_monkeypox.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1fj279m/cnom_fiche_monkeypox.pdf
132. Mpox : quel traitement ? [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/variole-singe-monkeypox/traitement-de-la-mpox>
133. Barry MB, Cassius C, Chosidow O, Courjon J, Giudice PD, Dupin N, et al. Monkeypox Virus Manifestations dermatologiques.
134. anx_154165_fr.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154165/anx_154165_fr.pdf
135. Note d'information et protocole d'utilisation pour les professionnels de sante concernant le traitement par tecovirimat d'une personne infectee par le Monkeypox virus Tecovirimat (TPOXX) - 29/06/2022.
136. Hudu SA, Alshrari AS, Qtaitat AA, Imran M. VP37 Protein Inhibitors for Mpox Treatment: Highlights on Recent Advances, Patent Literature, and Future Directions. *Biomedicines*. 6 avr 2023;11(4):1106.
137. Mpox : recommandations pour les professionnels de santé et prise en charge des patients [Internet]. 2024 [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/mpox-recommandations-pour-les-professionnels-de-sante-et-prise-en-charge-des-patients>
138. WHO-MPX-Immunization-2022.3-fre.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365620/WHO-MPX-Immunization-2022.3-fre.pdf?sequence=1>
139. Orthopoxvirose simienne [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mpox>
140. Mpox (Variole du singe) [Internet]. 2024 [cité 20 nov 2024]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Mpox-Variole-du-singe>
141. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Monkeypox : une vaccination préventive proposée aux personnes les plus à risque d'exposition. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3351443/fr/monkeypox-une-vaccination-preventive-proposee-aux-personnes-les-plus-a-risque-d-exposition
142. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Monkeypox : la HAS complète ses recommandations sur la vaccination. Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/jcms/p_3376314/fr/monkeypox-la-has-complete-ses-recommandations-sur-la-vaccination

143. Rao AK. Use of JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Nonreplicating) for Preexposure Vaccination of Persons at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2022 [cité 19 nov 2024];71. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7122e1.htm>
144. Dupon PM, Debord PT. Vaccination anti-variolique.
145. 20220919-monkey-pox-protocole-professionnels-de-sante.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/09/19/20220919-monkey-pox-protocole-professionnels-de-sante.pdf>
146. Canada A de la santé publique du. Directives provisoires sur l'utilisation d'Imvamune dans le cadre d'un programme de vaccination systématique [Internet]. 2024 [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-directives-provisoires-ilmvamune-programme-vaccination-systematique.html>
147. Yano R, Terada-Hirashima J, Uemura Y, Tomita N, Shimizu Y, Iwasaki H, et al. Efficacy and Safety of the Smallpox Vaccine for Postexposure Prophylaxis in Monkeypox: Protocol for an Open-Labeled, Single-Armed Study. JMIR Res Protoc. 25 août 2023;12:e46955.
148. Republika Online [Internet]. 2022 [cité 19 nov 2024]. Bio Farma Ungkap Tiga Kandidat Vaksin Cacar Monyet untuk Digunakan Indonesia. Disponible sur: <https://republika.co.id/share/rhfrv3459>
149. AVIS de l'ANSM concernant la mise en œuvre de la vaccination par voie intradermique.pdf.
150. Mandelbrot L, Vauloup-Fellous C, Huissoud C, Ghosn J, Picone O. Variole du singe : propositions de conduite à tenir chez les femmes enceintes. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 1 mai 2023;51(5):284-8.
151. CDC. Mpox. 2024 [cité 19 nov 2024]. JYNNEOS Vaccine Effectiveness. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mpox/data-research/vaccines/index.html>
152. Shamier MC, Zaeck LM, Vries RD de, GeurtsvanKessel CH. The implications of mpox breakthrough infections on future vaccination strategies. Lancet Infect Dis. 1 janv 2024;24(1):6-8.

153. Shchelkunova GA, Shchelkunov SN. Smallpox, Monkeypox and Other Human Orthopoxvirus Infections. *Viruses*. janv 2023;15(1):103.
154. Shchelkunova GA, Shchelkunov SN. 40 Years without Smallpox. *Acta Naturae*. 2017;9(4):4-12.
155. Zhang RR, Wang ZJ, Zhu YL, Tang W, Zhou C, Zhao SQ, et al. Rational development of multicomponent mRNA vaccine candidates against mpox. *Emerg Microbes Infect*. 31 déc 2023;12(1):2192815.
156. Arrêté du 9 juillet 2022 relatif à la vaccination contre le virus Monkeypox.
157. Article - Arrêté du 22 septembre 2022 modifiant l'arrêté du 9 juillet 2022 relatif à la vaccination contre le virus Monkeypox - Légifrance [Internet]. [cité 20 nov 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000046321887
158. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 nov 2024]. Avis n°2022.0048/AC/SEAP du 21 juillet 2022 du collège de la HAS relatif à l'inscription sur la LAP mentionnée à l'article L. 162-1-7 du CSS de l'acte de détection du virus de la variole du singe (MonkeyPox virus) par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3356252/fr/avis-n2022-0048/ac/seap-du-21-juillet-2022-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-l-acte-de-detection-du-virus-de-la-variole-du-singe-monkeypox-virus-par-test-d-amplification-des-acides-nucleiques-taan
159. BBC News Afrique [Internet]. 2024 [cité 20 nov 2024]. Mpox : Dans quelle mesure devons-nous être inquiets au sujet de la variole du singe ? Disponible sur: <https://www.bbc.com/afrique/articles/cj62nrr89p9o>
160. Kibungu EM, Vakaniaki EH, Kinganda-Lusamaki E, Kalonji-Mukendi T, Pukuta E, Hoff NA, et al. Clade I–Associated Mpox Cases Associated with Sexual Contact, the Democratic Republic of the Congo - Volume 30, Number 1—January 2024 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. [cité 20 nov 2024]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/30/1/23-1164_article
161. Mpox : une dangerosité difficile à évaluer pour les scientifiques | TV5MONDE Afrique [Internet]. 2024 [cité 20 nov 2024]. Disponible sur: <https://afrique.tv5monde.com/information/mpox-une-dangerosite-difficile-evaluer-pour-les-scientifiques>
162. Risk assessment for the EU/EEA of the mpox epidemic caused by monkeypox virus clade I in affected African countries [Internet]. 2024 [cité 20 nov 2024]. Disponible sur:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-mpox-epidemic-monkeypox-virus-clade-i-africa>

163. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 nov 2024]. Mpox (MPXV) : la HAS actualise ses recommandations vaccinales pour mieux lutter contre la circulation du virus. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538112/fr/mpox-mpxv-la-has-actualise-ses-recommandations-vaccinales-pour-mieux-lutter-contre-la-circulation-du-virus

164. L'OMS lance un Plan stratégique mondial de préparation et de riposte en vue d'endiguer la flambée épidémique de variole simienne (mpox) [Internet]. [cité 20 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/26-08-2024-global-strategic-preparedness-and-response-plan-launched-by-who-to-contain-mpox-outbreak>

**« L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard
Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises
dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs »**

**« L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre
le plagiat. De ce fait une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été
réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation de méthodes de recherche de
similitudes »**