

NOS ANIMAUX DE COMPAGNIE RISQUENT-ILS D'ÊTRE INFECTÉS ET/OU DE TRANSMETTRE LE NOUVEAU CLADE (IB) DU VIRUS DU MPOX (EX-VARIOLE DU SINGE)

ARE OUR PETS AT RISK OF BEING INFECTED AND/OR TRANSMITTING THE NEW CLADE (IB) OF THE MPOX VIRUS (FORMERLY MONKEYPOX)?

Par Nadia HADDAD¹  et Jeanne BRUGERE-PICOUX² 

Note envoyée le 21/08/2024, acceptée le 28/08/2024

Mots-clés : Clade Ib, mpox, animaux de compagnie, zoonose

Keywords: Clade Ib, mpox, pets, zoonosis

APRÈS LE CLADE IIB EN 2022, LE CLADE IB DÉCLENCHE UNE NOUVELLE ALERTE MPOX EN 2024

L'Organisation mondiale de la santé a qualifié le 14 août dernier d'« *urgence de santé publique de portée internationale* » l'épidémie de mpox (anciennement appelé variole du singe ou monkeypox), causée par le clade Ib du virus monkeypox (MPXV) et en cours sur le sol africain (MacIntyre 2024). Historiquement présente en république démocratique du Congo (RDC), elle a atteint au moins neuf autres pays africains depuis le début de l'année 2024, dont quatre ont été déclarés infectés durant la seule 1^{ère} semaine d'août 2024. Les événements s'accroissent : un premier cas est détecté en Suède le 15 août, puis au Pakistan le lendemain.

Cette situation fait écho à l'émergence en mai 2022 en Europe et à la diffusion sur tous les continents d'un variant (clade Iib) du clade II du MPXV (Orthopoxvirus de la famille des *Poxviridae*) (ICTV 2024). Le clade II avait été découvert au Nigéria en 1970. Puis des cas de mpox ont été observés dans ce pays à partir de 2017, soit 39 ans après la disparition apparente du virus. Ce clade Iib a présenté des mutations beaucoup plus nombreuses qu'attendu par rapport à la vitesse d'évolution habituelle des *Orthopoxvirus*. Induites par des protéines de l'hôte surexprimées chez les humains seulement, les APOBEC3 (O'Toole *et al.* 2023), ces mutations témoignent d'un glissement vers une **transmission interhumaine** de ce virus **originellement zoonotique** (cf. infra). Ce clade totalement « humanisé » a émergé



1. Professeur en maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie à l'EnvA Anses, INRAe, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, UMR BIPAR, Laboratoire de Santé Animale, Maisons-Alfort, F-94700, France. E-mail : nadia.haddad@vet-alfort.fr

2. Professeur Honoraire de l'École nationale vétérinaire d'Alfort, Académie nationale de médecine, Présidente honoraire de l'Académie vétérinaire de France. E-mail : Jeanne.brugere@orange.fr

dans le monde en 2022 après une diffusion à bas bruit au Nigéria (particulièrement dans les zones industrielles puis dans les grandes métropoles) et quelques cas sporadiques hors d'Afrique entre 2018 et 2021 chez des voyageurs en provenance de ce pays. L'évolution de l'épidémie s'est accélérée, notamment chez les Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes (HSH). Dès le 8 juillet 2022, l'alerte avait été donnée en France par l'Académie nationale de médecine sur ce risque de transmission par les HSH (Académie nationale de médecine 2022). La transmission par simple contact ou à partir de l'environnement souillé par les croûtes a également joué un rôle, notamment chez les enfants, très sensibles, du fait de l'arrêt depuis 1980 de la vaccination antivariolique, qui protège aussi contre le mpox.

Après un tel épisode d'ampleur mondiale, il était logique que l'émergence du clade Ib en RDC dérivant d'un autre clade zoonotique (clade I ou ex-clade Congo Basin), ne passe pas inaperçue. Ce clade I a toujours été présent en RDC depuis sa découverte en 1970 et il est plus virulent que le clade II (taux de létalité respectifs de 10% vs 1% dans les pays originellement atteints). La crainte d'une expansion du clade Ib se double donc de celle d'un nombre nettement plus élevé de décès, surtout parmi les HSH dont une proportion non négligeable est aussi infectée par le VIH. Les mêmes événements semblent se répéter (notamment le rôle de l'urbanisation et des partenaires multiples dans la diffusion d'un virus humanisé).

RISQUE ZONOTIQUE LIÉ AU MPOX

Le clade I comme le clade II circulent dans les forêts d'Afrique. Si, à ce jour, la nature précise des réservoirs de MPXV n'est pas démontrée de façon indubitable, différentes espèces de petits mammifères, et tout particulièrement des écureuils africains (sciuridés) et autres rongeurs sont considérés actuellement comme permettant le maintien pérenne du MPXV dans les pays d'endémie en Afrique et sa transmission potentielle aux humains (Curaudeau *et al.* 2023). La réalité de l'existence et de la nécessité d'une source animale de l'infection humaine par le MPXV (zoonose vraie) a été illustrée de façon exemplaire par l'épisode très documenté de mpox survenu aux États-Unis en 2003, lié à l'importation à partir du Ghana (pays non supposé infecté) de cricétomes, aussi appelés rats de Gambie. Ces animaux, destinés à être vendus comme animaux de compagnie non traditionnels (ACNT) ont infecté dans une animalerie des chiens de prairie (sciuridés américains) qui ont, à leur tour, transmis le MPXV à 72 détenteurs de ces animaux. Cela a conduit à l'interdiction d'importation de rongeurs africains dans de nombreux pays depuis lors. Un seul cas très limité de transmission interhumaine secondaire en a résulté, accréditant la certitude d'un potentiel épidémique très réduit voire nul.

Lors de l'émergence hors d'Afrique du clade IIB, la question s'est posée d'un risque de transmission du virus des humains infectés à leurs animaux de compagnie, voire de la constitution de réservoirs animaux, notamment parmi les sciuridés européens (Haddad 2022). Une saisine du ministère de l'Agriculture auprès de l'Anses a permis de répondre à cette question en concluant à une quasi-absence de risque (Anses 2022a). Il ne faut pas oublier l'article trop rapidement publié dans le *Lancet* (Seang *et al.* 2002) et repris dans les médias, qui affirmait la transmission du mpox à un chien à partir de ses deux détenteurs, atteints de mpox. Il importe de souligner que des prélèvements réalisés sur ce chien 29 jours après la date supposée d'apparition de lésions, par des scientifiques de l'EnvA (N. Haddad, S. Le Poder et C. Maurey) et de l'Anses (C. Cordevant) avec la collaboration du CNR des *Orthopoxvirus*, n'ont fourni que des résultats négatifs, autant les tests sérologiques que les tests PCR. On ne peut que regretter le refus par le *Lancet* de publier l'article rectificatif proposé, démentant la transmission au chien du MPXV par son détenteur. Seule une note de l'Anses a été émise pour contester les conclusions de l'article (Anses 2022b). L'article de Sykes, moins informatif quant aux résultats des tests, a néanmoins permis ultérieurement de remettre en cause les conclusions de Séang *et al.* (Skykes, 2022). Un autre cas supposé de transmission du MPXV à un chiot brésilien a été rendu public peu après (Brazilian Ministry of Health 2022) sans confirmation d'une contamination effective.

Enfin, un article très récent daté d'octobre 2024 et publié dans la revue *Emerging infectious Diseases* (Morgan *et al.* 2024) confirme l'absence quasi-certaine d'une transmission aux animaux par les patients humains. C'est l'étude la plus approfondie parue à ce jour. Une cohorte de 34 animaux de compagnie (24 chiens, 9 chats et 1 lapin) appartenant à des patients atteints de mpox a été suivie cliniquement et biologiquement. Quasiment aucun lien n'a été observé dans cette cohorte entre la présence de lésions et des tests PCR positifs (animaux avec lésions et résultats PCR négatifs et animaux sans lésions et résultats PCR positifs). Dans tous les cas où des résultats positifs ont été observés pour le MPXV (clade IIB), une réponse positive a également été obtenue pour l'ADN humain, témoignant



d'une forte contamination du domicile par des sécrétions et excréctions humaines. Enfin, parmi les animaux présentant une réponse PCR considérée comme positive, aucun échantillon n'a permis de mettre en évidence de virus répliqués et aucun animal de la cohorte n'a présenté de séroconversion au décours de l'étude. Les auteurs ont conclu qu'une contamination passive de la peau et de la fourrure des animaux était bien plus plausible qu'une infection active, conclusion à laquelle nous souscrivons d'autant plus qu'à la date de publication de cette note, aucun cas avéré de mpox animal n'a été signalé, malgré la diffusion massive du clade IIb dans le monde depuis 2022 (116 pays ont été déclarés infectés à ce jour). S'agissant d'un virus dont on sait aujourd'hui qu'il s'est « humanisé », il est tentant de faire un parallèle avec le monotropisme attribué au principal *Orthopoxvirus* inféodé à l'espèce humaine, le virus de la variole humaine (VARV).

L'ORIGINE ZOOTIQUE DU MPOX EXIGE DE RESTER VIGILANT

Cependant, s'agissant d'un virus dont le réservoir était exclusivement animal jusqu'à une époque récente, il faut rester vigilant car ce virus a pu conserver sa capacité à infecter diverses espèces animales, outre les humains. Les petits mammifères, tout particulièrement les sciuridés et autres rongeurs, restent des candidats potentiels, particulièrement les espèces synanthropes, comme les rats et les souris qui sont présents dans les environnements domestiques, ainsi que les écureuils gris, susceptibles d'être nourris à la main par les humains et constituant une espèce invasive et qui a déjà commencé à coloniser certains pays européens (Royaume-Uni et Italie), mais n'ont pas encore été signalés en France. Il convient aussi de rappeler que même au sein des espèces réputées non réceptives au MPXV, les très jeunes animaux peuvent s'avérer réceptifs voire sensibles à ce virus (Parker et Buller 2012).

En outre, les animaux de compagnie, quels qu'ils soient, sont dans une étroite promiscuité avec les humains, ce qui incite à préconiser la prudence et justifie de rappeler les mesures d'hygiène élémentaires à respecter (notamment l'éviction des animaux de compagnie des chambres à coucher) (Chomel et Sun 2013), surtout lorsque les détenteurs d'animaux de compagnie sont atteints de mpox, mesures qui ont été recommandées par diverses instances, comme l'Anses (Anses 2022a) ou les *Centers for Disease Control* ou CDC aux États-Unis (Centers for Disease Control 2024). Elles consistent à éviter tout contact entre les animaux de compagnie d'une part, et les malades ou l'environnement souillé du patient d'autre part, durant toute la période de contagiosité, i.e. la période clinique qui peut durer jusqu'à 21 jours. Les mêmes recommandations devraient s'appliquer aux espèces sauvages synanthropes pouvant être potentiellement réceptives voire sensibles (Anses 2022a). Ces préconisations, émises dans le contexte de l'expansion du clade IIb, devraient être appliquées encore plus strictement vis-à-vis du clade Ib, compte tenu de sa plus grande virulence, tout au moins chez les humains, et d'un risque d'émission de particules virales par les patients encore plus élevé qu'avec le clade IIb.

De telles mesures devraient permettre de prévenir tout risque, même théorique, de transmission à des animaux à partir d'humains excréteurs, en application du concept « Une seule santé ». Il conviendrait aussi de s'interroger sur les facteurs de risque ayant pu conduire ces deux clades initialement zootiques à diffuser hors de leurs zones traditionnelles de circulation enzootique, au cœur des forêts primaires de RDC et des forêts du Nigéria, avant d'acquiescer une telle capacité de transmission interhumaine. Nul doute que, si l'arrêt de la vaccination antivariolique a joué un rôle significatif dans l'émergence au moins apparente du mpox dans ces pays, d'autres facteurs anthropiques (réchauffement global, augmentation des interfaces entre faune sauvage et êtres humains, fortes densités urbaines, facteurs sociétaux...) ont été à l'œuvre. Le manque de prise en compte sur le continent africain des signaux d'alerte ainsi que le retard et l'insuffisance des actions au niveau local et/ou international ont aussi contribué à la remarquable expansion des deux nouveaux clades, de façon indépendante et dans deux pays différents.

RÉFÉRENCES

• Académie nationale de médecine. Variole du singe : zoonose et infection sexuellement transmissible (IST). Communiqué du 8 juillet 2022. <https://www.academie->

[medecine.fr/variole-du-singe-zoonose-et-infection-sexuellement-transmissible-ist/](https://www.academie-medicine.fr/variole-du-singe-zoonose-et-infection-sexuellement-transmissible-ist/)

• Anses. 2022a. Recommandations relatives à la réduction du risque de diffusion du virus Monkeypox aux animaux en France - Première partie. (Saisine



2022-SA-0102). Maisons-Alfort : Anses, 12 p <https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2022SA0102.pdf>

- Anses, 2022b. Variole du singe : quel risque de diffusion aux animaux de compagnie ? <https://www.anses.fr/fr/content/varirole-du-singe-quel-risque-de-diffusion-aux-animaux-de-compagnie>
- Brazilian Ministry of Health. Ministry of Health is notified of the first case of monkeypox in a domestic animal. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/agosto/ministerio-da-saude-e-notificado-do-primeiro-caso-de-variola-dos-macacos-em-animal>
- Centers for Disease Control. Mpox in Animals and Pets. Updated March 15, 2024. <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/veterinarian/mpox-in-animals.html>
- Chomel BB, Sun B. Zoonoses in the Bedroom. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(2):167-172.
- Curaudeau M, Besombes C, Nakouné E, *et al.* Identifying the Most Probable Mammal Reservoir Hosts for Monkeypox Virus Based on Ecological Niche Comparisons. *Viruses.* 2023 Mar 11;15(3):727. doi : 10.3390/v15030727
- Haddad N. Les animaux hors d'Afrique peuvent-ils être concernés par la flambée de monkeypox en cours, voire en devenir des acteurs importants ? *Bull. Acad. Vét. France*, 2022, 3 juin 2022 (mis à jour le 15 juillet 2022). doi.org/10.3406/bavf.2022.70989
- ICTV. Report chapters. Subfamily: Chordopoxvirinae. Genus: Orthopoxvirus. <https://ictv.global/report-chapter/poxviridae/poxviridae/orthopoxvirus> (consulté le 19 août 2024)
- MacIntyre CR. L'OMS déclare l'épidémie de mpox une urgence sanitaire mondiale. Et maintenant ? *The Conversation*, 16 août 2024. <https://theconversation.com/loms-declare-lepidemie-de-mpox-une-urgence-sanitaire-mondiale-et-maintenant-236961>
- Morgan CN, Wendling NM, Baird N, *et al.* One Health Investigation into Mpox and Pets, United States. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(10). <https://doi.org/10.3201/eid3010.240632>
- O'Toole A, Neher RA, Ndodo N, Borges V, *et al.* APOBEC3 deaminase editing in mpox virus as evidence for sustained human transmission since at least 2016. *Science.* 2023 Nov 3;382(6670):595-600. doi:10.1126/science.adg8116
- Parker S, Buller RM. A review of experimental and natural infections of animals with monkeypox virus between 1958 and 2012. *Future Virol.* 2013;8(2):129-157
- Seang S, Burrell J, Todesco E., Leducq V, Monsel G, Le Pluart D, *et al.* Evidence of human-to-dog transmission of monkeypox virus. *Lancet.* 2022;400:658-9.
- Sykes JE. A call for more evidence documenting human-to-dog transmission of monkeypox virus. *Lancet.* 2022 Sep 24;400(10357):993. doi:10.1016/S0140-6736(22)01780-9

GLOSSAIRE

ACNT (animaux de compagnie non traditionnels) : à préférer au terme de NAC (nouveaux animaux de compagnie)

APOBEC3 (Apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide 3): sous-famille d'enzymes surexprimées chez les humains, à effet antiviral, par l'induction de mutations sur des motifs particuliers de l'ADN de certains virus (TC→TT ou GA→AA). Chez les clades I et II du MPXV, les mutations synonymes étant surreprésentées, elles n'ont pas eu d'effets délétères apparents pour les mutants et ont conduit à l'émergence des nouveaux clades (IIb et plus récemment Ib), du fait de l'accélération des transmissions interhumaines. On ignore encore actuellement les mécanismes sous-jacents à l'humanisation des clades Ib et IIb, les très nombreuses mutations induites par APOBEC3 étant la conséquence et non la cause de ces transmissions interhumaines, selon les données disponibles à ce jour.

Clade viral : groupe constitué d'un ancêtre commun et de ses descendants au sein d'une même espèce virale (ici, l'espèce MPXV). On parle aussi de **groupe monophylétique**. Il peut héberger des sous-clades, des lignages, des génotypes et/ou des **variants** issus de l'ancêtre commun. Ces relations peuvent être suivies sur son arbre phylogénétique. Une divergence importante dans l'histoire de l'évolution du clade et couvrant tous les virus impliqués dans cette divergence, peut conduire à identifier un nouveau sous-clade au sein d'un clade, voire à reconnaître un nouveau clade, malgré l'existence de l'ancêtre commun. Une divergence très forte, essentiellement induite par APOBEC3 chez des virus MPXV humanisés dérivant du clade II a notamment conduit à reconnaître l'existence d'un nouveau sous-clade (IIb), recharacterisé en clade (IIb). À l'heure actuelle, les deux niveaux de classification coexistent et un certain flou persiste mais le terme de clade semble prendre le dessus, compte tenu du niveau de divergence génomique et de son impact biologique (i.e. humanisation). De nom-



breuses divergences ont été observées au sein du clade IIb lors de la pandémie de 2022, conduisant à la reconnaissance d'un nombre croissant de lignages au sein de ce clade. Le même scénario s'est produit plus récemment à partir du clade I, avec la reconnaissance du **clade Ib** (parfois encore qualifié de sous-clade Ib)

Clade I (ex-clade Congo Basin) : clade zoonotique de **MPXV**, qui circule en RDC et dans quelques autres pays voisins au sein d'un réservoir très certainement constitué de sciuridés et d'autres petits rongeurs

Clade Ib : clade humanisé dérivé du **clade I**, ayant émergé récemment en RDC

Clade II (ex-clade West African) : clade zoonotique de **MPXV**, moins virulent que le **clade I**, qui circule au Nigéria et dans quelques autres pays voisins au sein d'un réservoir très certainement constitué de sciuridés et d'autres petits rongeurs

Clade IIb : clade humanisé dérivé du **clade II**, ayant émergé au Nigéria durant la décennie 2010 et ayant causé une pandémie de mpox à partir de mai 2022

Mpox : maladie cause par les **MPXV**, initialement connue sous le nom de « Monkeypox », ou de « variole du singe » en raison des circonstances de la découverte du **MPXV**

MPXV (ou **MPV**) : virus Monkeypox, agent du **mpox**. Il s'agit d'une espèce au sein du genre *Orthopoxvirus*, lequel contient notamment aussi le virus de la variole humaine (VARV) et d'autres virus zoonotiques, comme le virus Cowpox (CPV) ou le virus de la vaccine (VACV)

Variant viral : sous-population dont le génome diffère des virus parentaux du groupe dont auquel il appartient par une seule mutation ou un nombre limité de mutations

