

# LES ANIMAUX HORS D'AFRIQUE PEUVENT-ILS ÊTRE CONCERNÉS PAR LA FLAMBÉE DE MONKEYPOX EN COURS, VOIRE EN DEVENIR DES ACTEURS IMPORTANTS ?

## CAN ANIMALS OUTSIDE AFRICA BE AFFECTED BY THE ONGOING MONKEYPOX OUTBREAK, OR EVEN BECOME IMPORTANT PLAYERS?

Par Nadia HADDAD<sup>1</sup>

(Manuscrit accepté le 3 juin 2022)

### RÉSUMÉ

La flambée extra-africaine inédite de monkeypox questionne sur le risque de transmission du virus Monkeypox (MPXV) à des animaux des pays nouvellement infectés et sur leur capacité à servir d'hôtes de liaison, voire à constituer des réservoirs autochtones pour ce virus zoonotique. Cette question est d'autant plus légitime que le rôle de réservoir de petits mammifères, rongeurs et écureuils en particulier, est fortement suspecté dans les pays d'Afrique centrale et de l'Ouest traditionnellement infectés. De plus, plusieurs espèces d'autres continents se sont montrées réceptives voire sensibles et capables de retransmettre le virus à d'autres animaux et/ou des humains. Du fait de la réalité de la transmission interhumaine, il devrait être recommandé, par principe de précaution, d'éviter tout contact et toute proximité entre les humains susceptibles d'excréter le virus et les animaux de compagnie, dont les NAC, les rongeurs synanthropes et les écureuils, afin d'anticiper tout risque même théorique d'infection.

**Mots clés :** Variole du singe (monkeypox), MPXV, Orthopoxvirus, zoonose, faune sauvage, animaux domestiques.

### ABSTRACT

*The unprecedented extra-African outbreak of monkeypox raises questions about the risk of transmission of the monkeypox virus (MPXV) to animals from newly infected countries and their ability to serve as spillover hosts, or even constitute autochthonous reservoirs for this zoonotic virus. This question is all the more legitimate given that the role of reservoir of small mammals, rodents and squirrels in particular, is strongly suspected in central and west African countries traditionally infected. In addition, several species from other continents have proven to be receptive or even susceptible and capable of transmitting the infection in turn to other animals and/or humans. Human-to-human transmission of MPXV being a reality, it should be recommended, as a precautionary principle, to avoid all contact and proximity between humans likely to excrete the virus and pets, including new pets, synanthropic rodents and squirrels, in order to anticipate any risk of infection, even theoretical.*

**Keywords:** Monkeypox, MPXV, Orthopoxvirus, zoonosis, wildlife, domestic animals

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

Depuis le début du mois de mai 2022, les foyers de Monkeypox (ou « variole du singe ») se multiplient quasi-simultanément sur plusieurs continents hors d'Afrique, dans un contexte de transmission interhumaine apparemment exclusive. A la date du 31 mai, 557 cas avaient été notifiés par l'ECDC, mais le décompte des cas, par *Global Health* (Mathieu *et al.* 2022) fait état de 700 cas confirmés et de 900 cas suspects dans le monde à la date du 1<sup>er</sup> juin. En France, 33 cas sont notifiés à cette date.

Le monkeypox étant une maladie zoonotique, la question se pose de savoir si des animaux pourraient être contaminés par des humains (zoonose réverse) dans ces pays, être susceptibles de recontaminer à leur tour des humains et le cas échéant constituer des réservoirs pérennes de virus pour certains d'entre eux au moins, à même de contaminer des humains dans la durée, comme dans les territoires traditionnels d'infection en Afrique. Cet article vise à faire le point sur ces risques, après un rappel nécessaire de l'état des connaissances.

Depuis l'avènement de l'histoire moderne de la lutte anti-infectieuse, les Poxvirus s'inscrivent dans le concept *One Health* (Une seule santé), qui prône une vision holistique de la santé, intégrant à la fois santé humaine et animale, outre la préservation de l'équilibre des écosystèmes. En effet, le développement du 1<sup>er</sup> vaccin efficace contre une maladie humaine, le vaccin antivariolique, qui a conduit à la déclaration officielle de l'éradication mondiale de cette maladie en 1980 (1<sup>ère</sup> maladie infectieuse humaine jamais éradiquée), doit beaucoup aux interactions entre animaux et humains et aux liens entre leurs agents pathogènes respectifs. Le virus de la variole (VARV), s'il est connu pour avoir un réservoir strictement humain, appartient à la famille des *Poxviridae* et au genre *Orthopoxvirus*, qui inclut notamment aussi les virus Cowpox (CPXV) et de la vaccine (VACV), tous deux zoonotiques. L'observation d'une protection des vachers atteints de cowpox vis-à-vis de la variole a conduit Jenner à développer la « vaccination ». Le virus Monkeypox (MPXV), également membre du genre *Orthopoxvirus*, est partie intégrante de cette évolution historique concernant la variole, puisque c'est au décours du processus d'éradication de la variole que l'infection humaine a été découverte et qu'il a été reconnu zoonotique. Comme les autres *Orthopoxvirus*, il se caractérise par un tropisme cutané et occasionne chez les hôtes sensibles un rash cutané ponctué de pustules accompagné d'une lymphadénopathie dans la majorité des cas, mais qui peut être associé à des atteintes graves voire mortelles. Il semble intéressant de mettre tout d'abord en perspective le MPXV par rapport aux caractéristiques des autres membres de sa famille et fournir quelques éléments cliniques relatifs au monkeypox.

## PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DU MPXV ET DU MONKEYPOX

### Positionnement du MPXV au sein des *Poxviridae* et variations de spectres d'hôte(s)

Les *Poxviridae* constituent une famille de gros virus pléomorphes et enveloppés à ADN bicaténaire. Ils mesurent 220 à 450 nm de long, 140 à 260 nm de large et ont une épaisseur de 140 à 260 nm. Le génome a la capacité de coder de très nombreuses

protéines, 150 à 300 selon les espèces. L'une des caractéristiques majeures de ces virus est leur grande résistance dans le milieu extérieur. Cette famille contient de nombreux membres. L'ensemble des virus pathogènes pour les animaux et pour les humains appartient à la sous-famille des *Chordopoxirinae* et se déclinent actuellement en neuf genres (*Avipoxvirus*, *Capripoxvirus*, *Cervidpoxvirus*, *Leporipoxvirus*, *Orthopoxvirus*, *Parapoxvirus*, *Suipoxvirus*, *Yatapoxvirus*) mais un nombre non négligeable de virus sont en attente d'assignation (ICTV, 2011). La majorité des genres et espèces expriment un tropisme d'hôtes restreint. En conséquence, la désignation des genres par la catégorie d'espèces hôtes (*Avipoxvirus*, *Capripoxvirus*, *Cervidpoxvirus*, *Leporipoxvirus*, *Suipoxvirus*) et la désignation des espèces par l'espèce hôte (ex. : Canarypox virus – CNPV, ou *Sheeppox virus* – SPPV) apparaît appropriée et la plupart des espèces de virus qui sont pathogènes pour les animaux ne sont pas zoonotiques.

Seuls quatre genres font exception de ce point de vue :

- soit parce qu'ils hébergent des virus strictement pathogènes pour les humains : un genre entre dans cette catégorie, le genre *Molluscipoxvirus* (responsable du *molluscum contagiosum*),
- soit parce qu'ils hébergent des espèces zoonotiques : *Orthopoxvirus*, *Parapoxvirus* et *Yatapoxvirus*.

Le genre *Parapoxvirus* rassemble des virus pathogènes pour certains ruminants domestiques et qui occasionnent chez les humains des atteintes cutanées bénignes, à l'exception de l'espèce BPSV, responsable de la stomatite papuleuse bovine. Le genre *Yatapoxvirus* réunit deux espèces affectant des primates non humains (PNH), dont le virus de la tumeur de Yaba du singe (YMTV), qui a la particularité d'occasionner des histiocytomes, et le Tanapox virus (TANV), tous deux zoonotiques.

Enfin, le genre *Orthopoxvirus* auquel appartient l'espèce **MPXV**, rassemble actuellement neuf espèces, toutes responsables de « variole ». Seules certaines sont reconnues zoonotiques : les virus Bufalopox (BPXV), Camelpox (CMLV), Cowpox (CPXV), Monkeypox (MPXV) et le virus de la vaccine (VACV) (Diaz, 2021). Quant au virus de la variole humaine (VARV), il a été officiellement déclaré éradiqué de la surface du globe par l'OMS en 1980 grâce à la combinaison de deux éléments : le fait que le réservoir était strictement humain et le fait qu'un vaccin hétérologue (anti-CPXV) très efficace était disponible. Ce monotropisme n'est cependant pas absolu puisque, alors que le virus circulait encore chez des humains, des cas de variole à VARV ont été signalés à plusieurs reprises parmi des primates non humains (PNH) en liberté ou en captivité (Arita et Henderson, 1968), signant la capacité apparemment limitée mais réelle de ce virus à être transmis naturellement d'humains à certains singes, mais sans confirmation par isolement viral sauf dans un cas.

Le CPXV apparaît comme le plus ubiquitaire des *Poxviridae* quant à son spectre naturel d'hôtes. Cet aspect sera développé plus bas. Le CPXV semble se positionner en deuxième position. Il est intéressant de noter dans ce contexte que le VARV et le MPXV semblent dériver, d'après des données récentes, de deux branches différentes issues d'un ancêtre du CPXV (Babkin *et al.* 2022).

## Le MPXV, un virus doté d'une certaine variabilité

Même si les virus à ADN sont supposés moins variables que les virus à ARN, cela ne les dispense pas d'évoluer. Et de fait, l'analyse des souches virales a montré l'existence de deux clades (ou lignages) distincts, qui se distinguent sur le plan génomique, géographique et par leur degré de virulence, tant chez les humains que chez les espèces animales inoculées expérimentalement (primates non humains et rongeurs) (Parker et Buller, 2013 ; Nakazawa *et al.* 2015 ; Bunge *et al.* 2022) :

- Un clade présent en Afrique centrale, plus précisément dans le bassin du Congo, CB, d'abord identifié en République démocratique du Congo (RDC) (ex-Zaïre), a ensuite été trouvé au Gabon, en République centrafricaine (RCA), au sud du Soudan et au Cameroun. C'est le clade le plus virulent, avec un taux de létalité des cas notifiés de 10,6 % [8,4 à 13,3 %] dans les zones concernées.

- Un clade présent en Afrique de l'Ouest, WA, a été mis en évidence au Libéria, au Nigeria, au Sierra Leone, en Côte d'Ivoire et au Cameroun, seul pays connu pour héberger les deux clades. Le taux de létalité des cas notifiés est de 3,6 % [1,7 à 6,8 %]. Ce clade est à ce jour le seul à avoir occasionné des cas hors d'Afrique, dont aucun n'a été léthal à ce jour.

Par ailleurs, une évolution est possible au sein des clades, qui peut revêtir un grand intérêt épidémiologique. Ainsi, pour le clade CB, une étude récente a montré la cohabitation de trois sous-lignages parmi 10 souches provenant toutes de cas humains issus de la même zone de la RCA et génétiquement très proches des souches circulant en RDC. Le séquençage total de ces souches a aussi révélé que toutes avaient initialement émergé dans la forêt primaire du bassin du Congo (Berthet *et al.* 2021).

### Principaux éléments cliniques relatifs au MPXV

Comme déjà mentionné, les *Poxviridae* se caractérisent par un tropisme tissulaire marqué pour la peau. Tous les *Orthopoxviridae* sont des agents de variole humaine et/ou animale (même si d'autres genres non zoonotiques peuvent aussi être considérés comme des agents de variole, de par les lésions qu'ils occasionnent).

#### Monkeypox chez les humains

Le monkeypox chez les humains se caractérise donc par des symptômes et des lésions très proches, voire indistinguables de ceux de la variole humaine. On décrit ainsi, après une durée d'incubation moyenne d'une à deux semaines avec une amplitude de cinq à 21 jours (Nolen *et al.* 2016, Organisation mondiale de la santé, 2022), deux phases successives (Centers for Diseases Control and Prevention, 2021) :

- Une phase prodromique, correspondant à un syndrome fébrile non spécifique, avec une hyperthermie supérieure à 38,5°C, des frissons, une asthénie, des myalgies et des polyadénopathies volumineuses, notamment cervicales et céphaliques, mais pouvant également avoir une localisation inguinale (Diaz, 2021).

- Une phase éruptive, qui débute un à trois jours après le début de l'hyperthermie, caractérisée par des lésions cutanées qui évoluent de façon uniforme dans le temps selon la séquence suivante : macules, papules et vésicules mûrissant sous forme de croûtes. Du fait de l'inflammation, ces lésions sont douloureuses, et elles sont par ailleurs prurigineuses. Ces lésions affectent d'abord le visage avant d'apparaître sur d'autres territoires, notamment les paumes et les plantes des pieds. Les lésions peuvent affecter les zones génitales, et il est à signaler que la prépondérance de ces lésions génitales est particulièrement fréquente chez les patients de l'épisode extra-africain en cours (Kozlov, 2022) de même qu'elle a été observée au Nigeria (Ogoina *et al.* 2019). La durée d'évolution entre l'apparition des premiers symptômes et la chute des croûtes est de 2 à 3 semaines, elle peut laisser des cicatrices indélébiles.

Ce tableau clinique correspond à la forme bénigne de la maladie. Des formes plus sévères, dont l'évolution peut même être létale, peuvent être rencontrées. Elles sont notamment liées à des surinfections mais aussi à une déshydratation importante en cas de lésions étendues. Des cas d'encéphalite ont même été observés (Sejvar *et al.* 2004) ainsi que des lésions hémorragiques, en particulier du foie et de la rate (Meyer *et al.* 1991). Différents éléments peuvent être associés à une évolution défavorable, dont le clade viral, comme mentionné ci-dessus et une co-infection par d'autres agents pathogènes comme le VIH (Ogoina *et al.* 2020) ou *Plasmodium falciparum* (Müller *et al.* 1987). Le MPXV occasionne aussi des formes plus fréquemment sévères chez les enfants que chez les adultes (Huhn *et al.* 2005 ; Nakoune *et al.* 2017). Pour les observations les moins récentes, cela pourrait être en partie lié à une couverture vaccinale plus faible. Enfin, une association est suspectée entre monkeypox, avortement et mort *in utero* (Kisalu *et al.* 2017) mais très peu d'études permettent encore de documenter cette association.

Il est par ailleurs très probable que le taux de létalité associé à chaque clade serait plus faible hors d'Afrique. En tout état de cause, aucun décès n'a été signalé à ce jour dans le cadre de l'épisode extra-africain en cours ni parmi les cas sporadiques antérieurs.

A noter que certains éléments sont plus évocateurs du monkeypox que de la variole humaine, notamment la présence de polyadénomégalies.

#### Monkeypox chez les autres espèces sensibles

Il ne s'agit à ce jour que d'espèces sauvages. Ne sera évoquée ici que la maladie naturelle chez des animaux sauvages libres, captifs ou NAC, dans le contexte de foyers ayant permis d'observer un certain nombre d'animaux. Cette description sera brève, non seulement parce que les observations sont limitées, mais aussi parce que les signes cliniques et les lésions rappellent beaucoup celles décrites chez les humains.

Ainsi, chez les PNH (primates non humains), on peut observer comme chez les humains les deux phases de la maladie. Sa sévérité et celle de l'évolution semblent beaucoup dépendre de l'espèce si l'on se réfère à l'épisode de monkeypox survenu au parc zoologique de Rotterdam en 1964, Onze PNH /23 atteints sont morts. Parmi les malades, 10 étaient des orangs-outangs dont 6 ont succombé à la maladie. Un gorille sur deux malades

est mort. Parmi les autres espèces, la proportion d'animaux décédés a été plus faible (ex. : marmosets), voire nulle avec une atteinte bénigne (chimpanzés). En revanche, un suivi longitudinal récent en conditions naturelles chez des chimpanzés dans la forêt de Taï en Côte d'Ivoire a montré que, comme chez les humains, l'atteinte des enfants ou même des adolescents chimpanzés peut être très sévère et même fatale (Patrono *et al.* 2020). Il est intéressant de relever que dans ce foyer, si certains animaux ont présenté des formes classiques telles que décrites chez les humains, d'autres ont manifesté des signes respiratoires sévères accompagnés de dyspnée, avec des lésions cutanées absentes, extrêmement discrètes ou diffuses. Outre les PNH, on dispose de descriptions cliniques chez des chiens de prairie (*Cynomys ludovicianus*), premières victimes autochtones de l'importation de cricétomes des savanes (*Cricetomys gambianus*) aux USA. Elles font état d'atteintes cutanées associées à des écoulements oculaires et nasaux. Des décès ont été signalés. Cette aptitude à diffuser chez des hôtes situés sur d'autres continents que le continent où le MPXV circule naturellement au sein de la faune sauvage pose clairement la question du spectre d'hôtes réceptifs et sensibles aux virus.

## UN VIRUS AU TROPISME D'HÔTES TRÈS ELASTIQUE

Rappelons que le MPXV semble avoir divergé d'un ancêtre commun proche du virus Cowpox (CPXV) (Babkin *et al.* 2022), lui-même zoonotique et multi-hôtes.

### A la recherche des réservoirs

S'il s'agit d'un virus africain, il faut noter que les PNH qui ont été à la source de sa découverte au Danemark venaient de Singapour et ne sont pas des singes africains. Force est de constater que d'une part un retard majeur persiste quant à l'identité des hôtes animaux naturels de ce virus et quant à leur rôle dans le cycle épidémiologique de ce virus, et que d'autre part, ce virus se montre particulièrement versatile dans sa capacité à infecter naturellement et expérimentalement une grande diversité d'espèces animales, avec une double conséquence : cela ne facilite pas l'identification des espèces qui contribuent au cycle naturel d'infection et cela rend potentiellement envisageable l'infection d'espèces animales dans des territoires où il ne circule pas habituellement.

Pourtant, des enquêtes ont été réalisées très tôt après la notification du 1<sup>er</sup> cas.

### Animaux en liberté

Les 1<sup>ères</sup> études ont surtout tenté de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse qui faisait des singes la source la plus probable de contamination pour les humains. Cette hypothèse a été rapidement battue en brèche et des études, d'abord sérologiques, se sont intéressées à d'autres espèces animales, notamment une vaste étude sérologique en RDC, qui a porté sur au moins 43 espèces animales (Khodakevich *et al.* 1986). Cette enquête a contribué à la mise en relief des écureuils en tant que source significative de MPXV pour les humains, la fréquence de leur

séroconversion entrant en résonance avec les résultats d'une autre étude qui avait montré un an plus tôt que dans 12% des cas d'infection humaine résultant d'un contact présumé avec un animal, il s'agissait d'un écureuil (Arita *et al.* 1985). L'hypothèse d'une implication des écureuils dans le cycle épidémiologique a été renforcée par l'isolement du MPXV chez un écureuil terrestre à arboricole, le funiscuire à dos rayé (*Funisciurus anerythrus*) (Khodakevich *et al.* 1986). Si le fait qu'il était symptomatique et si la sensibilité de certaines espèces d'écureuils après inoculation expérimentale peut interroger sur la réalité de leur rôle en tant que réservoir, la plupart des études ont confirmé la fréquence de la séropositivité des écureuils asymptomatiques testés (notamment dans les zones où des écureuils étaient exportés aux USA avant 2003). Une vaste étude rétrospective sur des spécimens d'écureuils du genre *Funisciurus* conservés dans des musées conforte cette hypothèse et élargit même potentiellement le spectre des espèces supposées pouvoir jouer le rôle de réservoir (Tiee *et al.* 2018). L'infection asymptomatique, détectée par PCR, isolement viral ou sérologie (anticorps) de mammifères appartenant à d'autres espèces a été mise en évidence soit lors d'enquêtes sur le terrain, soit à l'occasion de l'importation aux USA de ces espèces (Doty *et al.* 2017 ; Parker et Buller, 2013). On peut citer le cricétome des savanes (*Cricetomys gambianus*), communément appelé rat de Gambie, le hérisson africain (*Atelerix sp.*), la gerboise (*Jaculus sp.*), le porc-épic à queue en brosse (*Atherurus africanus*), le loir africain (*Graphiurus lorrainus*), le rat commun à nez roux (*Oenomys hypoxanthus*). Par ailleurs des résultats positifs en PCR ont été obtenus chez des espèces américaines, sans doute du fait de leur cohabitation avec des espèces importées : l'opossum commun (*Didelphis marsupialis*), l'opossum gris (*Monodelphis domestica*), la marmotte commune (*Marmota monax*) (Parker et Buller, 2013). Le virus (clade WA) a par ailleurs été isolé une 2<sup>ème</sup> fois en 2012 en Côte d'Ivoire, chez un jeune singe vert mangabey (*Cercocebus atys*) trouvé mort et présentant des lésions cutanées disséminées (Radonic *et al.* 2012). Il est actuellement admis que les PNH sont des hôtes accidentels au même titre que les humains. Cette supposition a été récemment encore davantage confortée par l'observation d'épisodes répétés de monkeypox clinique ayant affecté des chimpanzés (*Pan troglodytes verus*) en Côte d'Ivoire, à proximité de la forêt de Taï, qui ont conduit à la mise en évidence moléculaire du virus MPXV ainsi qu'à son séquençage (Patrono *et al.* 2020).

### Animaux en captivité et NAC

Des informations complémentaires ont été apportées lors d'épisodes survenus chez des animaux en captivité. Ainsi, un foyer a éclaté au zoo de Rotterdam en 1964, conduisant à l'atteinte de 23 PNH appartenant à sept espèces différentes, asiatiques (Orangs-outangs) et africaines (chimpanzés, cercopithèques, gibbons, gorilles, marmosets, saimiris) dont 11 sont décédés, confirmant ainsi leur sensibilité, probablement exacerbée en situation de captivité (Arita et Henderson, 1968 ; Gispén *et al.* 1967). Les cas index ont été identifiés avec certitude comme étant deux tamanoirs (*Myrmecophaga tridactyla*), eux-mêmes porteurs de lésions et importés d'Amérique centrale. Ils n'ont pas été considérés comme des hôtes naturels du virus, l'enquête épidémiologique ayant montré qu'ils avaient eux-mêmes été préalablement contaminés par des singes avant leur

vente au zoo, et il a été conclu que des hôtes accidentels pouvaient constituer des hôtes « efficaces », comme le confirme l'émergence strictement interhumaine actuelle. Il en a été de même en 2003 aux USA, puisque l'importation d'Afrique de cricétomes des savanes a occasionné l'infection de chiens de prairie autochtones, lesquels ont été la source de nombreuses infections humaines (cf. *infra*). Il est à noter que les chiens de prairie appartiennent à la famille des *Sciuridae*, comme les écureuils.

### Animaux de laboratoire

Sur le plan expérimental, la sensibilité de nombreux PNH, notamment de PNH asiatiques, a été confirmée. Quant aux rongeurs, leur sensibilité s'est avérée très variable en fonction des espèces en condition expérimentale. Ainsi, les loirs africains, les rats du Natal (*Mastomys natalensis*), les rats de coton (*Sigmodon sp.*), les cricétomes des savanes, sont très sensibles, les écureuils le sont aussi dans certaines conditions, ainsi que les lapins par voie sous-cutanée tout en se rétablissant s'ils sont adultes, sauf dans une étude où des lapins albinos, chez lesquels un gonflement est apparu au point d'inoculation, suivi 7 jours plus tard d'une éruption cutanée avec évolution vers la mort. Au contraire, lorsqu'ils sont inoculés par des voies compatibles avec une infection naturelle et adultes, les souris, les rats blancs, les cobayes, les hamsters, les poules ne font montre d'aucune sensibilité au MPXV (Parker et Buller, 2013).

### Animaux domestiques non NAC

Des enquêtes sérologiques de portée limitée ont par ailleurs concerné des animaux domestiques (120 petits ruminants et 67 chats) dans un milieu agro-forestier où le virus et/ou des anticorps anti-MPXV avaient été mis en évidence chez des humains et des écureuils, avec des résultats négatifs (Khodakevich *et al.* 1987).

Au bilan, il n'y a ce jour aucune certitude quant à la nature des réservoirs. Les données très parcellaires recueillies suggèrent que le maintien naturel du MPXV dans la profondeur des forêts africaines pourrait faire intervenir de multiples hôtes sauvages, notamment rongeurs et écureuils (ce que laissent supposer les taux de séroconversion), avec des incursions possibles chez des hôtes accidentels, et tout particulièrement les primates humains et non humains, qui y sont particulièrement sensibles.

Un intérêt supplémentaire des études de terrain et des études expérimentales a été de montrer que le MPXV peut être transmis selon différentes modalités et par différentes voies. Leur connaissance est indispensable pour pouvoir appréhender les risques de transmission zoonotique, de transmission interhumaine et potentiellement de transmission réverse d'humains aux animaux.

## UN VIRUS CAPABLE D'INFECTER SES HÔTES PAR DE MULTIPLES MODES

### Transmission directe

En se limitant à celles pouvant constituer des voies naturelles d'infection, il apparaît que le MPXV peut être transmis de façon directe, par contact cutané ou muqueux avec un individu

infecté, comme cela a été montré pour de nombreux autres poxvirus, qu'ils soient animaux, zoonotiques (cf. CPXV avec la transmission par contact cutané à partir de rats) ou strictement humains comme le VARV. La transmission par morsure peut donc être envisagée. Une autre voie supposée de transmission directe du MPXV est la voie respiratoire, également déjà connue pour le VARV et d'autres poxvirus (Aubry, 2022). Selon certains auteurs, le virus serait en fait émis dans l'air sous forme de gouttelettes infectées à partir de la cavité buccale. Cependant, Hobson *et al.* (2021) ont récemment détecté l'ADN du MPXV dans les sécrétions respiratoires 20 jours après guérison clinique et Adler *et al.* (2022) jusqu'à 40 jours après, mais il n'a malheureusement pas été cherché si des particules infectieuses y persistaient. Patrono *et al.* (2020) ont récemment montré que l'activité d'épouillage favorise la diffusion de l'infection au sein des communautés de chimpanzés, laquelle pourrait se réaliser dans ce cas à la fois par voie cutanée et respiratoire. Il pourrait d'ailleurs en être de même concernant les épisodes de transmission interhumaine au Nigéria, en RCA, et hors d'Afrique depuis mai 2022. Concernant ces cas, une transmission au décours de contacts intimes et sexuels est tout particulièrement suspectée, en raison de la fréquence des lésions en zone génitale et aussi de la fréquence des patients qui ont déclaré avoir eu des récentes relations homosexuelles (mais ce n'est pas une règle). De tels contacts rapprochés facilitent la transmission du MPXV : alors que le  $R_0$  du monkeypox est naturellement faible, il peut alors dépasser 1, rendant possible des épidémies dans une population non vaccinée (Grant *et al.* 2020).

### Transmission indirecte

Une transmission indirecte du MPXV est également possible expérimentalement, lorsque les animaux d'expérience sont hébergés dans des locaux ou cages ayant contenu des animaux malades (Parker et Buller, 2013). Il est établi depuis longtemps que le milieu contaminé par les sécrétions et les croûtes peut être à l'origine de la transmission du VARV. Les poxvirus présents dans les croûtes sont particulièrement résistants. Il a notamment été montré pour un *Capripoxvirus*, le virus de la dermatose nodulaire contagieuse bovine (LSDV pour Lumpy skin disease virus) qu'il pouvait rester infectieux jusqu'à 35 jours dans les croûtes sèches. Ces dernières constituent donc une source majeure de contamination de l'environnement pendant un temps assez long. En outre, il a été montré qu'il peut persister plusieurs mois dans les locaux d'élevage, à l'abri de la lumière (Anses, 2017). Dans le cas du MPXV, une transmission nosocomiale à une infirmière par le biais de la literie du patient est survenue au Royaume-Uni en 2018 (Vaughan *et al.* 2020). Par ailleurs, l'étude de Patrono *et al.* (2020) en conditions naturelles suggère que le virus pourrait également être inoculé par des insectes volants, la présence d'ARN du MPXV ayant été détectée dans des mouches récoltées à proximité du foyer de singes malades. Cela n'est pas sans rappeler le LSDV, qui peut être transmis par des piqûres d'insectes volants. La mise en évidence par Patrono *et al.* (2020) de MPXV infectieux dans les fèces et les urines de chimpanzés au sein d'une population reconnue infectée va dans ce sens. Du virus infectieux a même été détecté sur des feuilles sur lesquelles des mouches appartenant à la famille des *Calliphoridae* avaient régurgité et déféqué, à

proximité d'un cadavre de singe (Patrono *et al.* 2020).

L'ensemble de ces modalités de transmission peuvent être envisagées dans le cadre de l'émergence en cours de transmission interhumaine du CPXV : transmission cutanéomuqueuse, y compris, mais pas exclusivement, via des contacts sexuels ou intimes ; transmission respiratoire et transmission indirecte via les sécrétions.

Il ressort de tous ces éléments que le MPXV est un virus plutôt versatile au niveau de ses hôtes et ses modes de transmission. Mais ces éléments suffisent-ils à expliquer les évolutions survenues après une période de long silence réel ou apparent sur le plan épidémiologique, particulièrement en Afrique de l'Ouest ?

Ces éléments étant mis en place, il est temps d'aborder les circonstances de la découverte du MPXV en 1958 et le caractère très évolutif de son épidémiologie chez les humains, de 1970 à ce jour.

## UNE DÉCOUVERTE RECENTE ET UNE ÉPIDÉMIOLOGIE MOUVANTE ET DÉCONCERTANTE

### La découverte

Le virus responsable du Monkeypox (MPXV) a été mis en évidence pour la toute première fois chez des animaux en 1958 (Reynolds *et al.* 2019), sur deux lots de macaques cynomolgus (*Macaca fascicularis*) présentant un rash cutané et qui avaient été importés de Singapour au Danemark pour les besoins d'un laboratoire de recherche. Les analyses ont permis d'isoler un virus proche de celui de la variole VARV, qui, du fait des circonstances de son isolement chez des singes, a été baptisé virus Monkeypox (MPXV). Il a fallu attendre 1970 pour découvrir, de façon totalement inattendue, que le MPXV était aussi un virus zoonotique, avec la première description, en RDC, d'un cas humain (Ladnyj *et al.* 1972) dans le contexte des efforts menés pour l'éradication mondiale de la variole. Jusqu'alors, l'omniprésence de la variole et l'absence de diagnostic de laboratoire de routine en cas de suspicion de variole, avaient manifestement masqué l'existence du monkeypox chez des humains. Cela n'a rien de surprenant, compte tenu de la similitude des manifestations de variole humaine et de monkeypox chez les humains. Mais cette année-là, des investigations plus approfondies ont été menées sur un cas suspect de variole, car la zone concernée en était indemne depuis deux ans. Il s'agissait d'un enfant de neuf mois, présentant une forme grave (les enfants étaient connus pour être plus sévèrement atteints que les adultes en cas de variole) et hospitalisé. Ces investigations ont mis en évidence l'infection par un virus très proche mais néanmoins différent du VARV, et qui n'était autre que le virus MPXV isolé douze ans plus tôt chez les macaques cynomolgus au Danemark (Ladnyj *et al.* 1972).

### Des réponses relativement rassurantes après le choc de la découverte

Cette découverte a été un électrochoc pour les autorités de santé : ce virus zoonotique allait-il se substituer au virus de la variole et mettre à mal tous les efforts déployés pour son éradication ?

Les réponses apportées au fil du temps se sont avérées plutôt rassurantes pour les raisons suivantes :

- Le MPXV, même s'il affecte cliniquement les primates (humains et non humains) est moins pathogène pour les humains que le VARV (alors qu'il l'est davantage pour les PNH, sans être forcément létal), à l'exception des enfants chez lesquels il tend à occasionner des formes plus graves. Cette affirmation est cependant à nuancer en fonction des clades de MPXV, comme indiqué précédemment.

- La probabilité d'infection des humains par le MPXV a été considérée comme beaucoup plus faible que pour le VARV. Pour le justifier, les auteurs ont mis en avant d'une part la nécessité d'une contamination zoonotique initiale, et donc d'une interaction avec une source animale, en l'occurrence un animal sauvage, et d'autre part la moindre efficacité de diffusion interhumaine du MPXV pouvant s'expliquer par (i) la moindre capacité de transmission du MPXV par les humains par rapport au VARV, estimée 10 fois plus faible que celle du VARV au sein des foyers domestiques (Jezek *et al.* 1983), (ii) la contamination des cas index dans les zones de forêts humides peu densément peuplées de l'Afrique centrale et de l'Ouest, rendant très peu probable une propagation virale interhumaine significative à l'intérieur et de ces zones et plus encore au-delà de ces zones.

- La vaccination antivariolique a été évaluée comme efficace à 85% contre le MPXV, puis réévaluée récemment à 65% (Karem *et al.* 2007), permettant de limiter les conséquences de l'infection, à la fois sur le plan clinique et en termes d'excrétion et donc de risques de transmission interhumaine secondaire.

Le virus, contrairement aux VARV, semblait confiné à deux zones africaines limitées, correspondant aux deux clades, BC et WA, c'est-à-dire, respectivement les zones forestières du bassin du Congo et d'Afrique de l'Ouest lieux de vie supposés de réservoirs dont on ignorait l'identité. Des actions de surveillance sous l'égide de l'OMS ont conduit à mettre en évidence rapidement (entre 1971 et 1972) le MPXV dans trois pays : Libéria (4 cas), Nigéria (1 cas), Sierra Leone (1 cas) (Foster *et al.* 1972). Le virus s'est étendu à d'autres pays, mais avec une incidence très limitée et peu ou pas de liens entre les cas, suggérant des contaminations sporadiques zoonotiques. Ainsi, à la fin de la décennie 70, 48 cas confirmés ou probables ont été comptabilisés dans six pays, ceux déjà listés ainsi que le Cameroun et la Côte d'Ivoire, ce qui donnait à penser que le virus diffusait davantage géographiquement en Afrique de l'Ouest qu'en Afrique centrale, même si la RDC totalisait 79% du total des cas notifiés (38 cas).

Cette situation s'est amplifiée durant la décennie suivante (années 80), avec 14 cas déclarés en Afrique de l'Ouest et 343 cas en Afrique centrale, tous signalés encore en RDC (soit 96% des cas), reflet d'une situation endémique pour le clade CB, alors qu'en Afrique de l'Ouest, la tendance était à la sporadicité,

avec probablement un certain niveau de sous-déclaration, en lien avec la plus grande bénignité des cas associés au clade WA. Durant la décennie suivante, seuls deux pays ont signalé des cas, tous imputables a priori au clade CB : la RDC avec 511 confirmés, probables ou suspects et le Gabon, qui, après avoir été déclaré infecté pour la première fois en 1987, a subi un autre épisode en 1991 incluant notamment un cluster familial de 4 enfants dont deux sont décédés (Meyer *et al.* 1991). Au total, 9 cas ont été confirmés dans ce pays.

Le clade WA semblait donc avoir disparu, et cet espoir s'est accru en Afrique de l'Ouest durant la décennie 2000, aucun cas n'y étant signalé.

### Le « réveil » du MPXV

Ainsi, après le silence épidémiologique devenu complet en Afrique de l'Ouest, du moins en apparence, et une relative stabilité des cas en Afrique centrale, trois tendances très probablement liées ont été observées : la réémergence de cas dans les pays déjà reconnus atteints, l'émergence de cas dans des pays limitrophes, et « l'exportation » de cas hors d'Afrique, qui viennent de prendre une tournure spectaculaire depuis début mai 2022.

Tout d'abord, des pays dans lesquels le MPXV avait déjà décrit ont vu réapparaître des cas humains en nombre croissant. Le clade CB a non seulement provoqué une véritable explosion de cas confirmés, probables ou suspects déclarés en RDC (10 027) durant la décennie 2000-2009 (Rimoin *et al.* 2010 ; Bunge *et al.* 2022) mais a semblé étendre son territoire, avec 73 cas signalés en République du Congo et 19 au sud Soudan. Quant au clade WA, il semblait avoir définitivement disparu. Pourtant, une note discordante s'est fait entendre qui aurait pu constituer un signal d'alarme quant à la réalité de la circulation du clade WA. En effet, les foyers de cas de monkeypox survenus chez des humains et des chiens de prairie aux USA a été causé par ce clade et qui plus est à partir de cricétomes des savanes importés du Ghana, pays où le MPXV n'avait jamais été signalé. Cette survenue inattendue, qui sera détaillée plus bas, suggérerait fortement que le clade WA continuait à circuler activement au sein d'un réservoir sauvage probablement multi-espèces et pouvant inclure les cricétomes, et avait de surcroît une zone de diffusion beaucoup plus large que supposé. La diffusion du clade CB dans de nouveaux pays suggérerait que ce clade avait lui aussi une zone de circulation nettement plus étendue que les forêts primaires de RDC.

La décennie 2010 a été le théâtre de la réapparition « officielle » du clade WA dans quatre des pays où il avait été détecté dans les années 70, mais sous forme apparemment sporadique pour trois d'entre eux : Cameroun (3 cas notifiés), Libéria (6 cas notifiés), Sierra Leone (1 cas notifié). Un nouveau pays s'est ajouté à cette liste, la république centrafricaine (RCA). Mais l'évènement le plus frappant a été le nombre de cas au Nigéria où le monkeypox a réémergé en septembre 2017 (Yinka-Ogunleye *et al.* 2018) pour atteindre 181 cas notifiés fin 2019. Cet épisode est toujours en cours actuellement avec un total de 578 cas suspects dont 247 confirmés au 29 mai 2022, et 9 mortels (Promed mail, 2022). Un des éléments frappants est la grande dispersion des cas, qui ont été signalés dans 32 des 36 États du pays, dont une

proportion importante en zones urbaines. Quant au clade CB, le nombre de cas en RDC a grimpé à des valeurs encore plus impressionnantes entre 2010 et 2019 (18 788 cas confirmés, probables ou suspects), 24 cas étant par ailleurs signalés en République du Congo. La RCA n'a pas été épargnée, une épidémie au long cours ayant débuté en 2011 (Berthet *et al.* 2021).

Cette explosion des cas, particulièrement en RDC et au Nigéria (à un niveau beaucoup plus limité dans ce dernier pays) n'est pas le seul élément épidémiologique à noter par rapport aux épisodes survenus entre 1970 et la fin des années 80 (Bunge *et al.* 2022) :

- D'abord, l'âge médian des patients a nettement augmenté, passant de 4-5 ans des années 1970 à la fin des années 80, à 10 ans durant la décennie 2000 et à 21 ans la décennie suivante. L'augmentation numérique des cas ainsi que celle de l'âge des patients sont très suggestives d'un effet délétère de l'arrêt de la vaccination antivariolique sur l'incidence du monkeypox (de la même façon que la protection croisée s'exerçait vis-à-vis de l'infection par le VARV).

- Ensuite, la fréquence de la transmission interhumaine secondaire *versus* la transmission zoonotique (primaire) a elle aussi considérablement évolué d'après les données disponibles. La part de la transmission zoonotique aurait décliné selon certaines études de plus de 70% en 1980 à moins de 25% depuis plusieurs années (Bunge *et al.* 2022). Cette évolution est imputée à une augmentation croissante des cas dans les zones enzootiques (favorisée par l'arrêt de la vaccination), ayant conduit ensuite à une augmentation des cas ruraux puis urbains associés à des transmissions interhumaines secondaires accrues. La forte augmentation démographique en zone urbaine a pu faire le reste, car elle conditionne notamment des contaminations intrafamiliales ou entre proches voisins, notamment dans les bidonvilles, par contamination directe ou indirecte. Par ailleurs, certaines pratiques intimes ou sexuelles, homosexuelles notamment, pourraient accroître les risques de contamination.

Fort logiquement, l'accroissement des cas, en zone rurale et urbaine, s'est accompagné de l'apparition de cas de monkeypox dans d'autres pays. La durée de l'incubation, qui peut atteindre 21 jours (Nolen *et al.* 2016, Organisation mondiale de la santé, 2022), augmente le risque qu'une personne non encore symptomatique voyage sans être détectée comme infectée.

Cette évolution peut schématiquement être divisée en trois phases :

#### **1<sup>ère</sup> phase : exportation d'animaux infectés et infections zoonotiques dans le pays de destination**

Cette modalité correspond très précisément aux foyers résultant de l'introduction aux USA de rongeurs sauvages à partir du Ghana. Ces animaux, communément appelés « rats de Gambie », mais qui correspondent en réalité au cricétome des savanes, sont en voie de domestication en Afrique de l'Ouest à des fins alimentaires et peuvent faire office de NAC, usage pour lequel un certain nombre d'individus ont été importés aux USA en 2003. Ils ont été mêlés à des chiens de prairie eux-mêmes vendus comme NAC, et qui ont fait office d'hôtes de liaison et d'hôtes

amplificateurs du MPXV, et ont occasionné 72 cas humains confirmés ou suspects de monkeypox (Reed *et al.* 2004). Des foyers ont ainsi été déclarés dans six États, et ont conduit à la mise en place d'une réponse énergique des pouvoirs publics sur le plan fédéral et à l'échelle des États, à la fois pour isoler et traiter les personnes atteintes, identifier et vacciner les cas contacts et éviter que ne se constitue un réservoir animal autochtone, crainte qui ne s'est pas confirmée, puisque le virus a été éliminé du territoire US avec l'extinction des cas humains (Reynolds *et al.* 2007). Cette 1<sup>ère</sup> étape correspond à la période où l'infection semblait éteinte en Afrique de l'Ouest, avec une circulation silencieuse du virus dans le réservoir animal. Il est important de rappeler par ailleurs que les cricétomes provenaient du Ghana, pays qui n'a jamais été identifié comme infecté à ce jour et que les cricétomes n'avaient jamais été identifiés comme infectés. Ceci suggère d'une part que les territoires africains où le MPXV circule est plus étendu que ce que laissent supposer les enquêtes épidémiologiques et les cas humains africains notifiés et d'autre part que diverses espèces de rongeurs (sauvages, synanthropes et/ou domestiques) pourraient être des réservoirs méconnus du MPXV.

**2<sup>ème</sup> phase : entrée d'individus infectés dans des pays indemnes non africains, sans infection secondaire dans le pays de destination ou avec infection secondaire peu fréquente d'ampleur réduite**

A partir de 2018, en lien évident a été établi entre l'épidémie qui sévit au Nigéria depuis 2017 et des cas humains extra-africains, puisqu'il s'est toujours agi de voyageurs venant du Nigéria (Mauldin *et al.* 2022). Des cas humains ont ainsi sporadiquement été signalés en Israël, au Royaume-Uni, à Singapour, puis aux USA. Même s'ils se sont répétés, ils ne remettaient pas en cause le dogme selon lequel des sources animales d'infection sont indispensables pour empêcher à terme le tarissement d'épisodes infectieux humains et/ou pour en engendrer d'autres. Cette appréciation a été établie d'une part sur la base de la sporadicité de ces cas et de leur caractère indépendant (sauf un cas de transmission nosocomiale en Angleterre en 2018) (Kunasekaran, 2018) et un cas de transmission familiale dans ce même pays en 2021 (Hobson *et al.* 2021), et d'autre part sur l'allure épidémiologique de foyers humains africains, avec une extinction progressive de la transmission interhumaine après 4 à 9 générations de transmission interhumaine au maximum (Fine *et al.* 1988 ; Nolen *et al.* 2016 ; Organisation mondiale de la santé, 2022). Si certains auteurs ont tiré la sonnette d'alarme sur le risque d'accroissement de cas d'introduction sporadique de monkeypox dans les pays non africains, jamais une transmission interhumaine d'allure épidémique n'a été envisagée et la situation n'est donc jamais apparue comme véritablement préoccupante, jusqu'aux cas de mai 2022.

**3<sup>ème</sup> phase : entrée d'individus infectés dans des pays indemnes non africains, avec émergence de foyers secondaires dans le pays de destination**

Cette occurrence considérée comme hautement improbable s'est imposée comme une réalité tangible à partir de début mai 2022. Le 7 mai, un cas a été notifié à l'OMS par le

Royaume-Uni. Il s'agissait d'une personne venant du Nigéria. Mais depuis, des cas confirmés ont été notifiés au Royaume-Uni et dans 26 autres pays sur tous les continents (Mathieu *et al.* 2022) : Europe : 612 cas (soit 87% des cas notifiés), Amérique : 75 cas, Moyen-Orient : 10 cas, Australie : 2 cas avec une allure épidémique dans certains (Royaume Uni : 197 cas ; Espagne : 136 cas et Portugal : 119 cas), sans historique de voyage dans des pays africains infectés et sans qu'aucune chaîne de transmission n'ait pu être établie pour beaucoup d'entre eux. Tout au plus, pour certains patients d'Espagne et d'Italie, un lien avec un événement festif ayant regroupé 80 000 personnes aux Iles Canaries est évoqué, mais n'a pas été (encore) confirmé par les autorités scientifiques (Warren, 2022). Il en est de même pour l'incrimination d'un sauna gay en Espagne (AFP, 2022). Le clade en cause est toujours le clade WA, et la comparaison du génome de deux virus provenant d'un patient belge et d'un patient portugais, suggère, de par la quasi-identité des séquences comparées, l'appartenance des deux patients à un même cluster (Selhorst *et al.* 2022). Il apparaît ainsi que les virus de clade WA issus de patients de l'épisode 2022 dérivent de virus issus de voyageurs ayant occasionné des cas sporadiques à Singapour, en Israël et en Grande-Bretagne après avoir été infectés au Nigéria. Ces virus possèdent un nombre de mutations non aléatoires très supérieur à celui attendu chez ce virus à ADN. Une des hypothèses, mais ce n'est pas la seule, est que la sélection de ces mutants aurait pu aboutir à une meilleure adaptation à la transmission interhumaine. Cette hypothèse rejoint celle émise par Kugelman *et al.* (2014), qui ont observé des délétions chez différents variants du clade CB, statistiquement corrélées à la transmission interhumaine. Cependant, il n'est pas à exclure que ce soit les circonstances qui aient permis à ce virus de diffuser aussi largement au sein des populations humaines, ces deux hypothèses n'étant pas exclusives l'une de l'autre.

Au bilan, aucune hypothèse n'est confirmée à ce jour. Outre la poursuite des analyses génomiques, tenter d'apporter des explications à l'ensemble des évolutions épidémiologiques successives depuis 1970 pourrait permettre d'éclairer au moins partiellement la situation actuelle.

## HYPOTHÈSES SUSCEPTIBLES D'EXPLIQUER LES ÉMERGENCES DE CAS HUMAINS OBSERVÉS EN AFRIQUE ET HORS D'AFRIQUE

De nombreux auteurs se sont aventurés à tenter d'expliquer les évolutions épidémiologiques décrites plus haut, la principale réponse étant qu'il s'agit très certainement de phénomènes multifactoriels complexes et que les processus à l'œuvre ont au moins partiellement évolué dans le temps. Quelques-unes de ces hypothèses seront résumées rapidement ici, l'objectif de cet article étant surtout de tenter d'estimer le risque que des humains contaminent des animaux mais non l'inverse. Reste que l'épidémie en cours en Europe résulte de l'augmentation des cas humains au Nigéria et que les certaines connaissances acquises en Afrique pourraient aider à appréhender les facteurs impliqués dans l'émergence actuelle.

## Émergence initiale du MPXV dans ses territoires traditionnels

L'une des explications la plus fréquemment avancée est l'arrêt de la vaccination antivariolique. Plusieurs éléments plaident en faveur de cette hypothèse : la protection croisée de la vaccination utilisant le VACV vis-à-vis du MPXV, accréditée par leur proximité génétique ; le fait que la disparition totale de la variole grâce à cette vaccination a pu aboutir à ne plus masquer des cas de Monkeypox qui existaient bel et bien mais ont cessé d'être attribués à la variole ; une plus grande vigilance vis-à-vis d'éventuels cas résiduels de variole en fin d'éradication, ayant conduit à la découverte de cas authentiques de monkeypox (dont le premier cas humain) ; des améliorations technologiques permettant un diagnostic plus rapide et une meilleure discrimination entre le MPXV et le VARV lorsque celui-ci était encore présent. Selon ces hypothèses, l'émergence initiale du MPXV serait donc davantage une « fausse » émergence qu'une émergence réelle et l'arrêt de la vaccination antivariolique aurait seulement contribué à la révéler. Tiee *et al.* (2018) ont donné une forte plausibilité à cette hypothèse. En effet, ils ont recherché l'ADN du MPXV chez 1 000 animaux appartenant à cinq espèces d'écureuils africains du genre *Funisciurus* et conservés dans des musées sur une période de 120 ans. Ils sont parvenus à mettre en évidence l'ADN du MPXV chez 9% d'entre eux, dont un animal datant de 1899, soit plus de 50 ans avant la découverte du virus. Ils montrent que les cinq espèces de *Funisciurus* sont concernées et vont même jusqu'à envisager que le poxvirus ayant sévi chez les humains en Afrique et contre lequel la vaccination a été menée était d'emblée le MPXV et non le VARV.

Il serait intéressant de réaliser des études similaires sur des restes humains pour tester cette hypothèse.

## Forte augmentation des cas de monkeypox en RDC et réémergence, au moins apparente au Nigéria

### Augmentation de la transmission zoonotique

Dans un premier temps, cette augmentation semble avoir été associée à une transmission zoonotique encore prépondérante. Plusieurs hypothèses pourraient être envisagées, qui ne sont pas nécessairement mutuellement exclusives et pourraient même fonctionner en synergie, parmi lesquelles il est notamment possible de retenir :

- *Une augmentation des cas d'infection parmi les réservoirs et/ou les hôtes de liaison vivant dans les forêts primaires* : Elle conduirait logiquement à une augmentation de la circulation virale et à un risque accru de transmission aux humains. Un argument indirect en faveur de cette hypothèse pourrait être l'introduction du monkeypox aux USA. En effet, de nombreux animaux, dont des cricétomes des savanes, y avaient été importés à de multiples reprises, sans que cela ne conduise à l'émergence du MPXV aux USA. Il n'est donc pas à exclure que la circulation virale ait pu s'accroître au sein de la faune sauvage même si cela n'explique pas pourquoi aucun cas animal et surtout humain n'est survenu au Ghana jusqu'à ce jour. Patrono *et al.* (2021), sur la base des études longitudinales réalisées dans la forêt de

Tai, considèrent cette hypothèse de la réalité d'une quasi-disparition du MPXV suivie d'une augmentation brutale de sa circulation et des cas de monkeypox comme plausible. Ils se basent pour la défendre sur le fait que l'analyse de carcasses de singes couvrant 25 années durant lesquelles le virus semblait avoir disparu n'a pas permis de trouver de traces de présence du virus (la taille de leur échantillon était néanmoins réduite). Ils expliquent cette augmentation par des changements écologiques, en particulier la réduction importante par les humains de la taille des forêts primaires, qui auraient abouti à la destruction de l'habitat des PNH et à des modifications de leur environnement. Cela aurait conduit à une modification du comportement, et notamment à des comportements d'agressivité et de prédation générateurs davantage de contacts cutanés ou muqueux, d'une part avec leurs congénères, et d'autre part avec leurs proies, notamment des petits mammifères réservoirs du virus. Cette hypothèse n'évoque cependant pas l'impact que pourrait avoir cette atteinte aux forêts sur ces populations de petits mammifères, que ce soit sur le plan numérique ou sur des modifications dans leurs interactions avec les humains ou leur environnement.

- *Une augmentation de l'interface entre humains et animaux* : Il apparaît plausible que la réduction des forêts primaires accompagnée de l'intrusion des humains dans les zones qu'elles occupaient, pour y habiter et/ou y pratiquer l'agriculture (source potentielle d'aliments pour des petits mammifères et donc susceptibles de faciliter leur pullulation et donc la circulation virale), et pour certains, continuer à chasser et à consommer de la viande de brousse, est de nature à favoriser la transmission zoonotique du MPXV. Nakazawa *et al.* (2015) rappellent que diverses espèces de sciuridés réceptifs et/ou sensibles à l'infection par le MPXV, comme des espèces d'écureuils des genres *Funisciurus* et *Heliosciurus* et des cricétomes, vivent à la lisière des forêts. Leur démographie et leurs contacts avec les humains pourraient donc être impactés par les actions de ces derniers sur leur environnement. Le fait de s'approcher des zones susceptibles d'être habitées par ces écureuils africains est significativement associé à une augmentation des cas de monkeypox, avec un OR cependant peu élevé (1,32) (Fuller *et al.* 2011). Ces mêmes auteurs soulignent que durant les décennies 1970-80, l'arrêt de la vaccination n'a pas été la seule intervention humaine mise en œuvre, mais que bien au contraire, il s'est agi d'une période caractérisée par le remplacement à grande échelle des forêts par des espaces urbains, des champs et des pâturages. Leurs travaux de modélisation aboutissent à la conclusion que ces modifications sont plus propices à la transmission du MPXV que les espaces forestiers. Quant à Nguyen *et al.* (2021), ils ont montré qu'entre 1975 et 2013, une forte augmentation des cas était survenue au Nigeria dans les zones de savanes très sèches, traditionnellement peu propices à la transmission du virus aux humains et que cela était dû au fait qu'une grande partie de ces savanes avaient été converties en terres agricoles, plus propices à la création d'interfaces entre la faune sauvage et les humains.

- *Cessation de la couverture vaccinale dans un contexte de forte croissance démographique* : Il est clair que l'arrêt de la vaccination a fortement contribué à l'augmentation de la sensibilité vis-à-vis du MPXV. Nguyen *et al.* (2021) ont ainsi montré à l'aide d'un

modèle statistique qu'en 2016, un an avant la réémergence brutale du monkeypox au Nigéria, seule 10,1% de la population nigériane était encore vaccinée contre la variole, aboutissant à une réduction drastique de l'immunité de population (2,2% en 2018 *versus* 65,6% en 1970). En atteste notamment l'augmentation progressive de l'âge des patients, comme déjà mentionné, alors même qu'une source zoonotique était encore majoritairement identifiée (si cela n'avait pas été le cas, cette augmentation aurait pu être imputable à certaines pratiques sexuelles dans un contexte plus urbanisé que par le passé). En outre, Nguyen *et al.* (2021) ont observé que les 4 États les plus touchés avaient une croissance démographique annuelle plus élevée que celle de la moyenne des États et que dans ces 4 États, la fréquence des cas de monkeypox était plus de deux fois plus élevée que dans les autres États.

### Augmentation de la transmission interhumaine, en Afrique et hors d'Afrique

#### Augmentation de la proportion d'individus infectés

A partir d'un certain niveau d'incidence des cas humains, il semble logique, s'agissant d'un virus qui a la capacité d'être transmis par voies cutanée, muqueuse et respiratoire, directement et indirectement (c'est-à-dire via la contamination de l'environnement par les sécrétions et excréments des malades), que la transmission s'accélère en milieu urbain, sur un mode familial (l'exemple des 4 enfants gabonais d'une même famille pourrait en être une illustration). Il en est de même du risque nosocomial, surtout lorsque des cas sont hospitalisés (des exemples sont attestés).

#### Comportements humains individuels et collectifs

Il est probable qu'au sein des familles modestes mais pas uniquement, le fait de dormir dans le même lit ou de manger dans le même plat ou de boire dans le même verre expose à la transmission du virus (Bunge *et al.* 2022). Les comportements alimentaires peuvent avoir un impact sur le niveau de risque, notamment le goût, y compris en milieu urbain, pour la viande de brousse (Diaz, 2021), qui peut entraîner une infection cutanée (lors de la préparation des aliments) voire muqueuse (contact de la cavité buccale avec le virus présent dans l'aliment, si celui-ci est peu ou pas cuit). Les comportements sexuels ont probablement joué et continuent de jouer un rôle non négligeable dans les émergences récentes, comme en atteste la fréquence des lésions génitales observées lors des épisodes récents de monkeypox au Nigéria en RCA, en RDC et dans le cadre de l'épidémie en cours hors d'Afrique. La participation à des événements festifs collectifs ne peut qu'amplifier la diffusion du MPXV.

#### Niveau d'immunité et de santé

Là encore, l'arrêt de la vaccination a certainement beaucoup contribué à ce que le virus devienne un virus endémique des zones urbaines. En outre, le niveau d'immunité individuelle et collective, fortement affecté par l'avènement du SIDA à partir des années 80, a dû intervenir en Afrique à la fois à l'interface animaux/humains et comme facilitateur de la transmission interhumaine (Ogoina *et al.* 2020). D'autres comorbidités ont pu également intervenir, notamment le paludisme ou des

affections signalées lors de la description de cas cliniques, mais certainement pas de façon exhaustive. Il faut ajouter que l'augmentation des déplacements des personnes, à l'intérieur des pays infectés ou vers d'autres pays, notamment non africains, facilite la diffusion secondaire (Mauldin *et al.* 2020 ; Hobson *et al.* 2021 ; Adler *et al.* 2022 ; Costello *et al.* 2022).

#### Transmission indirecte du virus

Outre la grande résistance du virus, qui facilite une telle transmission, le rôle des insectes volants, très abondants dans des pays dont la température favorise leur activité, mériterait aussi d'être creusé, au vu des résultats de Patrono *et al.* (2021).

#### Évolution du virus

Un accroissement des mutations ou des délétions est observé tant pour le lignage CB que pour le lignage WA et semble aller de pair avec une augmentation de la fréquence des cas de transmission interhumaine (Kugelman *et al.* 2014 ; Rambaut *et al.* 2022). Il est tout à fait cohérent que les mutations se multiplient dès lors que la fréquence des passages du virus d'un hôte à un hôte augmente. Il est tout aussi cohérent que le maintien au sein d'une seule espèce, en l'occurrence l'espèce humaine, soit susceptible d'aboutir à la sélection de variants plus adaptés à cette espèce, mais cela reste à démontrer à cette heure.

Au bilan, des mécanismes divers et probablement associés ont probablement concouru à l'émergence du monkeypox et aux changements successifs de visage de son épidémiologie, jusqu'à son émergence actuelle hors d'Afrique. Peut-on exclure que des animaux des pays non africains qui sont affectés par cette émergence puissent à leur tour être impliqués ?

## QUEL(S) RÔLE(S) LES ANIMAUX SONT-ILS SUSCEPTIBLES DE JOUER HORS D'AFRIQUE DANS LE CONTEXTE DE L'ÉPIDÉMIE ACTUELLE DE MONKEYPOX QUI SÉVIT CHEZ LES HUMAINS ?

Le monkeypox étant une zoonose, il est logique que l'on s'interroge sur le risque que des animaux puissent s'infecter et jouer un rôle dans le cycle d'infection en Afrique. Il est notamment légitime de se poser les deux questions suivantes :

- Qu'en est-il de l'aptitude intrinsèque à s'infecter des espèces animales des pays infectés hors d'Afrique ?
- Quel est le risque que ces espèces s'infectent et puissent ensuite servir d'hôtes de liaison voire constituer un réservoir animal autochtone ?

#### Aptitude intrinsèque à s'infecter des espèces animales des pays hors d'Afrique

Comme nous l'avons constaté ci-dessus, l'état actuel des connaissances ne permet déjà pas de faire l'inventaire des espèces réceptives et/ou sensibles dans les pays où le virus circule. Il n'est donc a fortiori possible que de faire des spéculations

concernant les espèces présentes dans les pays non africains où le virus circule actuellement activement chez les humains, à partir des données (de terrain et expérimentales) disponibles et de la connaissance que l'on a des *Orthopoxvirus*. Il convient de préciser que si le MPXV tendait à s'adapter avec comme résultat une transmission interhumaine plus efficace, cela pourrait aboutir à une moindre adaptation aux animaux, mais une telle hypothèse doit absolument être testée.

### Rongeurs et autres petits mammifères

Le risque d'infection est à considérer comme non négligeable a priori dans le cas des rongeurs, d'une part car ils sont considérés comme des réservoirs plus que probables dans les pays africains et d'autre part car il a été montré, sur la base d'enquêtes et/ou d'inoculations au laboratoire, que divers rongeurs vivant hors du continent africain sont réceptifs et pour certains sensibles au MPXV. Pour ce qui concerne les espèces synanthropes et domestiques (NAC) les plus répandues, les études de laboratoire ont mis en avant l'absence de sensibilité et même de réceptivité de rongeurs (tout au moins des adultes) très ubiquitaires comme le rat, la souris, le hamster et le cobaye. Pour les rats adultes, étant donné que l'espèce synanthrope dominante en Europe et en France est le rat brun (*Rattus norvegicus*) qui est aussi à l'origine des lignées de laboratoire et des rats NAC, les données de laboratoire (Parker et Buller, 2013) pourraient conduire à exclure sa capacité à jouer un rôle dans la transmission du MPXV. Néanmoins, outre le fait que les souches de laboratoire correspondent à des lignées particulières par rapport aux rats sauvages, un seul essai d'inoculation a été décrit chez des rats blancs, qui indique un taux de létalité de 100% chez les rats nouveau-nés (Marennikova *et al.* 1976). En outre, comme dans le cas du chat, le rat brun NAC est considéré comme une source majeure de contamination zoonotique par le CPXV pour les humains. Le même raisonnement peut être appliqué aux autres rongeurs cités ci-dessus (souris, hamster et cobaye), également déjà incriminés dans le portage et/ou la transmission du CPXV à des humains mais considérés comme expérimentalement non sensibles au MPXV dès lors qu'il s'agit d'adultes (Parker et Buller, 2013), à l'exception de la souris domestique thaïlandaise (*Mus musculus castaneus*), contrairement à la souris grise commune (*Mus musculus domesticus*) (Reynolds *et al.* 2019). Par ailleurs, de nombreuses autres espèces sauvages et pour certaines synanthropes voire NAC de rongeurs sont présentes dans les pays où les cas humains récents ont été signalés, dont certaines sont considérées comme réservoirs du CPXV (comme le campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*) ou le mulot sylvestre (*Apodemus sylvaticus*) (Chantrey *et al.* 1999). Même s'il serait très imprudent d'inférer quant à leur aptitude à servir de réservoir ou d'hôtes de liaison du MPXV à partir de ce constat, leur diversité et le rôle joué par le chien de prairie aux USA en 2003 incitent à n'exclure aucune hypothèse. A ce titre, le cas des écureuils est encore plus critique, puisqu'ils sont directement mis en cause en tant que réservoirs du MPXV en Afrique, sont très abondants dans les pays non africains actuellement concernés par la flambée de monkeypox, et appartiennent à la famille des sciuridés, comme les chiens de prairie américains très sensibles au MPXV (même s'il est important de rappeler que les espèces européennes et américaines d'écureuils sont très différentes des

espèces d'écureuils africains le terme « écureuil » incluant des espèces très disparates de rongeurs grimpeurs). Le risque que les écureuils puissent s'infecter ne doit donc pas être considéré comme négligeable. Très peu de données sont disponibles à leur sujet, mais il convient de relever que l'écureuil roux (*Sciurus vulgaris*) s'est avéré sensible (atteinte clinique létale sans manifestations cutanées). après inoculation de doses élevées de MPXV par scarification, voie sous-cutanée, intranasale et/ou orale au laboratoire. Le risque serait potentiellement encore accru pour les écureuils de Corée (*Eutamias sibiricus*), également appelés tamias de Sibérie, dont la détention en tant que NAC est désormais interdite en France, mais pas forcément dans tous les pays.

### Carnivores domestiques

Les chiens et chats n'ont jamais été signalés comme infectés dans les zones où le MPXV est présent de façon enzootique. Une enquête a été réalisée sur 67 chats n'a montré aucune séroconversion, mais il s'agissait d'une enquête très ponctuelle, même si elle a été réalisée dans une zone de circulation du MPXV (Khodakevich *et al.* 1987). Le fait que la littérature soit quasiment muette ne signifie pas non plus qu'ils ne pourraient pas être capables d'amplifier le virus, au moins de façon transitoire. Il convient à ce propos de rappeler que l'espèce féline est très sensible au CPXV, qui serait un ancêtre du MPXV, et que l'hypothèse de sa contamination à partir d'humains excréteurs ou de leur environnement infecté reste plausible.

### Primates non humains

Compte tenu de la sensibilité d'espèces africaines mais aussi asiatiques, en milieu naturel ou en captivité (Gispén *et al.* 1967), confirmée pour certaines d'entre elles par des inoculations expérimentales, toute espèce de PNH est à considérer a priori comme sensible.

### Animaux de production

Le risque est largement inconnu pour ce qui les concerne. L'étude de Khodakevich *et al.* (1987) a montré une absence de séroconversion de moutons et chèvres dans une zone de circulation du MPXV, mais elle n'a porté que sur 120 animaux et reste unique à ce jour. On peut noter que les ruminants sont sensibles à divers *Orthopoxvirus*, non zoonotiques (CMLV, BPXV, VACV) mais aussi zoonotiques pour ce qui concerne les vaches, qui ont donné son nom au CPXV, lequel serait un ancêtre du MPXV.

Les éléments connus à ce jour concernant la réceptivité et/ou la sensibilité d'un certain nombre d'espèces animales au MPXV, les hypothèses relatives à leur rôle dans le cycle naturel du virus et l'inférence hypothétique à la réceptivité et/ou la sensibilité de certaines espèces présentes en France sont résumées dans le tableau I.

### Probabilité de s'infecter à partir d'humains et conséquences en termes de constitution de réservoirs ou d'hôtes de liaison, intégrant aptitude à s'infecter et probabilité d'exposition

Au bilan, quel degré de risque de contamination des animaux de nos contrées par des humains est à envisager ? Le premier

obstacle est lié au fait que le MPXV semble être un virus peu transmissible, une proximité étroite avec des individus infectés (transmission cutanée ou respiratoire) ou avec un environnement souillé par ses sécrétions semble en effet nécessaire. Cet élément étant rappelé, si on considère les NAC, qui sont dans une proximité très forte avec les humains (risques de contact, de transmission par aérosol et par l'environnement contaminé par les sécrétions), s'ils s'avéraient réceptifs, ils pourraient tout au plus amplifier le virus au domicile de leur maître. Hébergés de manière isolée ou en très petit nombre au sein d'un foyer, il est donc très peu probable qu'ils conduisent à la constitution d'un réservoir dont l'adaptation à un nouveau virus ne peut se concevoir qu'à une échelle populationnelle avec la possibilité pour l'infection de perdurer voire de s'amplifier dans le temps. Tout au plus, si la personne contaminante travaille dans une animalerie de rongeurs, cela pourrait aboutir à des foyers multiples chez les différents adoptants, comme cela a été observé lors du foyer de cowpox induit par la vente de rats NAC par un « grossiste » de Tchécoslovaquie à des animaleries en France, Belgique et Allemagne (Campe *et al.* 2009 ; Ninove *et al.* 2009).

S'agissant des rongeurs sauvages synanthropes, partant de l'hypothèse peu probable aujourd'hui qu'ils soient réceptifs au MPXV, la probabilité qu'ils s'infectent à partir de l'environnement contaminé d'un malade est faible.

S'agissant des rongeurs sauvages non synanthropes, dont certains pourraient être réceptifs voire sensibles, leur probabilité de contamination à partir d'humains (et à partir d'éventuels hôtes de liaison pour autant qu'ils existent), est à considérer comme très faible, faute de contacts avec les humains ou avec leurs sécrétions susceptibles d'occasionner une contamination. Il en découle que le risque de constitution d'un réservoir est aujourd'hui à considérer comme peu probable. La seule exception potentielle est représentée par les écureuils que des humains infectés pourraient approcher pour les nourrir, comme cela est courant en Amérique du Nord et au RU. Cela pourrait être théoriquement possible s'agissant d'humains excréteurs (Hobson *et al.* 2021) et pourrait alors engendrer un risque non négligeable si ces espèces d'écureuil gris s'avéraient réceptives voire sensibles au MPXV.

Pour ce qui concerne les PNH, des lois très strictes régissent leur détention. Le risque pour qu'un PNH s'infecte auprès d'un humain infecté, sauf en cas de détention illégale, est donc minime, sauf potentiellement à partir des soigneurs dans les zoos, notamment les très jeunes animaux qui peuvent avoir des contacts très proches avec les soigneurs, surtout si ceux-ci les nourrissent ou jouent avec eux, et qui de surcroît sont encore plus sensibles que les adultes, et aussi pour les vétérinaires appelés à manipuler ces animaux ou leur cadavre lors d'autopsie. Enfin, s'agissant des animaux domestiques, l'hypothèse de la contamination de chats à partir d'humains excréteurs ou de leur environnement infecté reste plausible, sous réserve que le chat soit réceptif au MPXV. En revanche, il semble raisonnable d'affirmer que des chats ne constitueraient au plus que des amplificateurs et des hôtes de liaison ponctuels, avec ou sans lésions, comme dans le cas du CPXV. Le rôle du chien et du furet est à considérer a priori comme beaucoup plus hypothétique. Quant aux bovins, il ressort des éléments ci-dessus qu'il n'est pas à exclure a priori qu'ils puissent être contaminés par un

humain infecté par le MPXV. Dans cette hypothèse, ils pourraient jouer le même rôle que les chats si on se réfère à leur réceptivité et sensibilité au CPXV. En revanche l'éventualité qu'ils s'infectent serait extrêmement faible (car elle nécessiterait qu'un humain s'occupant de vaches soit infecté et excréteur) et les bovins réceptifs. Même si l'infection des bovins survenait, elle aboutirait à un risque numériquement très réduit d'humains infectés, pour autant que les vaches soient capables d'excréter ce virus. *In fine* :

- Le risque de constitution de réservoirs sauvages ou domestiques est à considérer comme très peu élevé.

- Le risque que des animaux sauvages commensaux soient infectés est peu élevé pour certaines espèces, et le risque qu'ils servent le cas échéant d'hôtes de liaison et soient la source d'une transmission zoonotique est quasi-nul.

- Le risque que des animaux NAC soient infectés est peu élevé pour certaines espèces, car leur réceptivité et leur sensibilité sont estimés faibles (sauf les jeunes animaux). Par ailleurs, le risque qu'ils servent d'hôtes de liaison et deviennent une source d'une transmission zoonotique est très limité, alors que le risque qu'ils puissent jouer aujourd'hui un rôle de réservoir peut être considéré comme nul.

- Le risque que des chats domestiques soient infectés, et qu'ils contaminent à leur tour des humains ne peut être exclu mais semble assez limité.

Le tableau II synthétise les éléments (réceptivité et/ou sensibilité supposées d'espèces animales présentes en France et en Europe et interactions possibles avec les humains infectés et/ou d'autres animaux susceptibles de l'être) conduisant à une estimation très hypothétique du niveau de risque d'infection par le MPXV de ces espèces animales présentées en fonction de leur catégorie. Les niveaux qualitatifs d'estimation du risque, sur la base de l'échelle proposée par l'Anses : Très élevé - Élevé - Assez élevé - Peu élevé - Faible - Très faible - Extrêmement faible - Minimale - Quasi-nul - Nul (AFSSA, 2000), sont à considérer avec une très grande prudence, notamment compte tenu des niveaux d'incertitude concernant la réceptivité et/ou la sensibilité réelle de ces espèces et de l'absence d'analyse contradictoire.

Au bilan, le risque de transmission interhumaine dans les pays non africains est à considérer comme de très loin plus élevé que le risque de transmission zoonotique et le risque d'établissement d'un réservoir animal est aujourd'hui peu élevé, avec cependant une vigilance particulière envers les écureuils. L'étude de la réceptivité et de la sensibilité des espèces animales sauvages autochtones ainsi que des espèces domestiques (de production et de compagnie dont les NAC) est cependant à encourager, même dans un tel contexte, ne serait-ce que pour affiner l'analyse de risque et donc les mesures de gestion.

## QUELLES ACTIONS POUR INTERROMPRE LA TRANSMISSION INTERHUMAINE ACTUELLE ?

Même si cette réflexion et ces actions débordent largement du cadre de cet article et des compétences de la vétérinaire qui écrit

ces lignes, le rappel de quelques grands principes a du sens, s'agissant d'une maladie (encore ?) zoonotique et aussi partant du principe qu'enrayer l'épidémie humaine en cours sera le meilleur moyen de prévenir la survenue de tout risque de zoonose réverse, i.e. de transmission par des humains du MPXV à des animaux. Les grands principes des actions, s'agissant ici de celles visant à prévenir la transmission interhumaine stricte, peuvent se résumer comme suit :

### Identification et gestion des suspicions de et des confirmations de monkeypox

#### Identifier et gérer les cas suspects

En France, des procédures internes destinées aux personnels de santé ont d'ores et déjà été rédigées et diffusées afin qu'ils soient armés pour établir une suspicion de monkeypox et agir de façon appropriée si la suspicion est posée, notamment pour déterminer si une hospitalisation est ou non nécessaire, avec déclaration obligatoire à l'ARS. L'enjeu est très important : il s'agit de ne pas passer à côté de cas potentiels, de prescrire l'isolement immédiat des suspects à leur domicile (sauf en cas de nécessité d'hospitalisation auquel cas ils sont mis à l'isolement à l'hôpital) pour qu'ils ne soient pas à l'origine de cas secondaires et de tracer les éventuels cas contacts. En effet, un patient est considéré comme excréteur dès l'apparition des signes cliniques. Des recommandations de biosécurité sont prescrites aux personnels de santé qui s'occupent des suspects (port de gants et de masque). La question se pose de savoir si les personnels de santé vont penser à demander aux suspects de s'isoler autant que possible de leurs animaux, rien n'est indiqué dans ce sens.

#### Action en cas de confirmation

Elles se déclinent principalement comme suit :

- Isolement des patients jusqu'à 21 jours après l'apparition de la phase clinique, car après cette période les patients ne sont plus considérés comme excréteurs (une recommandation serait de tester si leurs sécrétions pourraient contenir de l'ADN et surtout s'il existe encore des particules infectieuses dans ces sécrétions au-delà de ce délai, compte tenu des données publiées).
- Traitement des malades pendant leur période d'isolement.
- Des recommandations de nettoyage et de désinfection de l'environnement des malades revêtent aussi une grande importance.
- Prise en charge des cas contact avec vaccination post-contamination afin de prévenir l'apparition d'un monkeypox. Un vaccin très efficace est en effet disponible, qui est spécifiquement destiné à cet usage.

Tracer les cas contacts et les prendre en charge est une composante majeure de la maîtrise de l'épidémie. D'après les données disponibles, malgré les efforts déployés dans cette optique par les autorités de santé des pays concernés, pour le moment, de très nombreux cas ne peuvent être reliés épidémiologiquement, ce qui donne à penser que l'épidémie va continuer encore sa phase ascendante.

Quid de la vaccination préventive également disponible ? Il semble peu probable que la maladie diffuse au point de la rendre envisageable à une échelle collective, ce qui est heureux car ce pourrait être une mesure très impopulaire. La question pourrait le cas échéant se poser d'une vaccination ciblée

(certains professionnels, certains groupes à risque) mais une telle mesure, non seulement pourrait être vécue comme ostracisante, mais représenterait un constat d'échec par rapport à la stratégie de lutte consistant à gérer les cas et leur(s) contact(s).

### DES ACTIONS CIBLANT LES ANIMAUX SONT-ELLES A PRÉCONISER ?

Les actions relevant de la démarche « One Health » devraient viser dans le cas du monkeypox, non seulement à éviter la contamination humaine à partir des animaux en Afrique, mais à éviter la contamination animale à partir des humains, dans les pays non africains concernés par l'épidémie en cours.

#### Actions en amont de l'infection humaine dans les pays africains où l'infection est enzootique et endémique

Identifier formellement les espèces réservoirs reste une priorité. S'il ne sera pas envisageable de tarir les sources pérennes d'infection (car on peut supposer qu'il s'agit d'un réservoir multi-espèces), cela permettra d'émettre des recommandations pour limiter voire supprimer les contacts avec les animaux des espèces concernées et leur carcasse, notamment dans le cadre de la chasse. L'identification du niveau d'infection des PNH permettrait aussi d'informer les populations qui les chassent et consomment de la viande de brousse du risque d'infection, plus particulièrement dans la zone où le lignage CB circule. Ces mesures permettraient, quel que soit le lignage, non seulement de protéger les populations locales et nationales, mais aussi de réduire le risque d'exportation du MPXV hors d'Afrique.

La mise en place en 2019 d'un projet baptisé Afripox (Institut Pasteur, 2020), dans le cadre d'un partenariat entre la RCA et la France (Institut Pasteur) est à saluer dans ce contexte. Il est à noter que si le lignage CB n'a jamais été signalé hors d'Afrique à ce jour, il est particulièrement souhaitable qu'il ne soit pas concerné dans l'avenir, même si on peut s'attendre à un pourcentage de létalité plus faible qu'en Afrique. Il convient de s'interroger dans ce contexte sur les raisons qui ont permis que les pays non africains soient épargnés par ce virus, mais cette question déborde du cadre de cet article.

#### Actions en aval de l'infection humaine dans les pays non africains actuellement concernés par la flambée épidémique de monkeypox

##### Prévention de l'infection animale à partir des humains

Comme évoqué ci-dessus, il est évident que la maîtrise de la flambée actuelle serait le meilleur moyen de limiter voire de supprimer tout risque d'infection animale, par le contrôle de la transmission interhumaine par des moyens médicaux (vaccination des cas contacts, traitement des cas) et sanitaires (identification et notification des cas, isolement des cas, nettoyage et désinfection, traçage des cas contacts...).

En aval de l'infection humaine, et compte tenu des éléments de réflexion qui précèdent quant au risque au moins théorique de contamination de certaines espèces plutôt que d'autres, les quelques

recommandations suivantes peuvent être émises afin de limiter tout risque de rétro-transmission (zoonose réverse) d'humains infectés à des animaux susceptibles d'amplifier voire de retransmettre le MPXV, ne serait-ce que par principe de précaution :

- Des humains ayant contracté le monkeypox devraient être isolés pendant trois semaines et ne devraient en aucun cas s'approcher des écureuils durant cette période, par exemple pour les nourrir.

- En outre, il est souhaitable de ne pas mettre des humains atteints de monkeypox en situation d'être approchés par des rongeurs synanthropes ou par leurs sécrétions. L'élimination de ces nuisibles des environnements humains est toujours à préconiser mais elle pourrait devenir une règle à appliquer scrupuleusement dans l'environnement des patients atteints de monkeypox, y compris dans l'enceinte des hôpitaux, et ce, durant trois semaines au moins après le début des symptômes.

- Enfin, il serait souhaitable d'éloigner ses animaux de compagnie, notamment les chats et les rongeurs, de toute personne atteinte de monkeypox et durant trois semaines au moins après le début des symptômes.

Un résumé des mesures de prévention de l'infection animale pouvant être préconisées en cas d'infection confirmée d'un humain, dans le contexte de la flambée actuelle de monkeypox, est présenté dans le tableau II.

Il convient par ailleurs que les professions exposées aux animaux, et en particulier les vétérinaires et les auxiliaires spécialisés vétérinaires (ASV) (Croft *et al.*, 2007) portent systématiquement des gants et un masque lorsqu'ils manipulent des animaux, par principe de précaution, car le/la propriétaire d'un animal ne les informera pas forcément que lui/elle ou un membre de sa famille est atteint de monkeypox. C'est pourquoi, il pourrait leur être recommandé de poser systématiquement et avant tout acte la question de l'existence de cas éventuels de monkeypox dans l'environnement de tout animal qu'ils/elles reçoivent en consultation ou en hospitalisation, surtout s'il s'agit d'un rongeur NAC, et de la date de démarrage de ces cas. Un soin particulier devrait être alors apporté au nettoyage et à la désinfection de la table de consultation et de tous les instruments utilisés pour ces animaux, en utilisant des gants. La question pourrait par ailleurs se poser, au moins de façon théorique, de la vaccination des animaux en contact avec un humain atteint de monkeypox pour prévenir comme chez les humains la survenue de la maladie. Outre le fait qu'aucun vaccin ne dispose actuellement d'une AMM pour les animaux, il ne peut être exclu que l'animal vacciné soit protégé vis-à-vis d'une atteinte clinique mais soit excréteur asymptomatique, exposant ainsi silencieusement d'autres animaux (dont éventuellement des animaux sauvages susceptibles de relayer l'infection) et des humains.

### **Mesures en cas de suspicion de monkeypox chez un animal domestique**

Bien que très hypothétique, il convient d'anticiper ce risque. Si un animal présente des signes cliniques et des lésions évoquant le monkeypox et est amené à la clinique, il serait souhaitable s'il est encore temps que l'animal soit isolé dès son arrivée à la clinique. Le propriétaire et sa famille ainsi que le vétérinaire et l'ASV devraient prendre des précautions accrues pour le

manipuler (gants et masque). L'animal devrait être isolé durant la phase clinique, au domicile du propriétaire ou durant son hospitalisation, dans ce cas en zone « contagieuse », avec nettoyage et désinfection soignée de son environnement pendant la maladie et particulièrement après la fin de la maladie ou le décès de l'animal (Croft *et al.* 2007). La question serait clairement posée dans cette hypothèse de la problématique de la gestion d'une suspicion ou d'un cas, le monkeypox animal n'étant pas une maladie réglementée. Il pourrait être préconisé d'informer néanmoins la DDPP de la survenue d'une suspicion ou d'un cas animal.

Prévenir la DDPP permettrait de faire connaître à l'ARS l'existence de tels cas et de tracer les éventuels contacts humains de l'animal, au sein ou en dehors de la famille qui l'héberge. Une autre problématique est qu'il risque d'être difficile de confirmer une suspicion de monkeypox animal en l'absence de réglementation.

Enfin, se pose la question de la gestion des cadavres d'animaux éventuellement atteints de monkeypox. Il devrait être recommandé que les cadavres soient traités comme du matériel infectieux, donc adressés à une entreprise d'équarrissage, mais, s'agissant d'une maladie non réglementée, il semble difficile d'imposer une telle mesure à un propriétaire, déjà marqué par le décès de son animal. A minima, le cadavre devrait être remis au propriétaire dans un sac hermétique avec interdiction de l'ouvrir et avec des recommandations strictes pour l'entreprise chargée des obsèques de l'animal.

## **CONCLUSION**

En conclusion, l'épisode inattendu de monkeypox en cours ne doit aucune part à une transmission animale, tout au moins si on ne considère que le volet « post-africain » de la transmission, qui n'implique que des transmissions interhumaines. Dans le berceau africain du MPXV aussi, la part des transmissions zoonotiques s'est considérablement réduite et les transmissions interhumaines se sont considérablement accrues, rendant inévitables des exportations du virus hors d'Afrique par des personnes quittant les pays d'endémie. Si le risque de constitution d'un réservoir animal hors d'Afrique est très improbable (mais pas tout à fait impossible en l'état actuel des connaissances), cet épisode met avant tout en exergue l'importance d'un effort de lutte basé sur le concept « Une seule santé » en amont de la contamination humaine dans les pays où le virus est traditionnellement présent, au risque que des événements (notamment ici l'arrêt de la vaccination antivariolique, les explosions démographiques, les évolutions sociétales, les déplacements humains rapides sur de longues distances) n'engendrent à terme et de façon non anticipée des émergences quasi-planétaires. Dans les pays non africains concernés par des cas de monkeypox, la lutte contre cet épisode humain est une contribution importante à l'effort de prévention du risque de contamination même théorique d'animaux/d'espèces autochtones dans les pays atteints. Il en est de même des mesures de bon sens à l'interface entre les humains et des animaux de ces pays.

## BIBLIOGRAPHIE

- Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W *et al.* Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis.* 2022; S1473-3099(22)00228-6
- AFP. À Madrid, un sauna soupçonné d'être un foyer de Monkeypox contraint de fermer ses portes. Publié par Le Figaro avec AFP le 20/05/2022. Disponible à : <https://www.lefigaro.fr/flash-actu/a-madrid-un-sauna-soupconne-d-etre-un-foyer-de-monkeypox-contraint-de-fermer-ses-portes-20220520>. Consulté le 27 mai 2022
- AFSSA (actuellement Anses). Une méthode qualitative d'estimation des risques en santé animale. Novembre 2008, 69 p. Disponible à : <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT-Ra-MethodeRisque.pdf>
- Anses. Risque d'introduction de la dermatose nodulaire contagieuse bovine en France. Saisine «2016-SA-0120 DNC ». Rapport d'expertise collective de février 2017 révisé en juin 2017. 137 p
- Arita I, Henderson DA. Smallpox and monkeypox in non-human primates. *Bull World Health Organ.* 1968; 39 (2): 277-83
- Arita I, Jezek Z, Khodakevich L, Ruti K. Human monkeypox: a newly emerged orthopoxvirus zoonosis in the tropical rain forests of Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 1985; 34(4) : 781-789
- Aubry P. Infections à poxvirus -Actualités 2022. Diplôme de médecine tropicale des pays de l'Océan indien. Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux. Texte revu le 20/05/2020. Disponible à : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/poxvirus.pdf>. Consulté le 29 mai 2022
- Babkin IV, Babkina IN, Tikunova NV. An Update of Orthopoxvirus Molecular Evolution. *Viruses.* 2022; 14 (2): 388
- Berthet N, Descorps-Declère S, Besombes C, Curaudeau M, Nkili Meyong AA *et al.* Genomic history of human monkey pox infections in the Central African Republic between 2001 and 2018. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 13085
- Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H. *et al.* The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16 (2): e0010141.
- Campe H, Zimmermann P, Glos K, Bayer M, Bergemann H *et al.* Cowpox virus transmission from pet rats to humans, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15 (5): 777-780
- Centers for Diseases Control and Prevention. Monkeypox, signs and symptoms. Disponible à : <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/symptoms.html>. Consulté le 27 mai 2022
- Chantrey J, Meyer H, Baxby D, Begon M, Bown KJ *et al.* Cowpox: reservoir hosts and geographic range. *Epidemiol Infect.* 1999; 122 (3): 455-460
- Croft DR, Sotir MJ, Williams CJ, Kazmierczak JJ, Wegner MV *et al.* Occupational risks during a monkeypox outbreak, Wisconsin, 2003. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13 (8): 1150-7
- Costello V, Sowash M, Gaur A, Cardis M, Pasiaka H, Wortmann G, Ramdeen S. Imported Monkeypox from International Traveler, Maryland, USA, 2021. *Emerg Infect Dis.* 2022; 28 (5):1002-1005
- Diaz JH. The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, Management, Prevention, and Control of Increasing Human Infections with Animal Orthopoxviruses. *Wilderness Environ Med.* 2021; 32 (4): 528-536.
- Doty JB, Malekani JM, Kalembo LN, Stanley WT, Monroe BP *et al.* Assessing Monkeypox Virus Prevalence in Small Mammals at the Human-Animal Interface in the Democratic Republic of the Congo. *Viruses.* 2017; 9 (10): 283
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Epidemiological update: Monkeypox multi-country outbreak, 31 May 2022. Disponible à : <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-monkeypox-multi-country-outbreak-0>. Consulté le 2 juin 2022
- Fine PE, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The transmission potential of monkeypox virus in human populations. *Int J Epidemiol.* 1988; 17 (3): 643-650
- Foster SO, Brink EW, Hutchins DL, Pifer JM, Lourie B *et al.* Human monkeypox. *Bull World Health Organ.* 1972; 46 (5): 569-76
- Fuller T, Thomassen HA, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd-Smith JO *et al.* Using remote sensing to map the risk of human monkeypox virus in the Congo Basin. *Ecohealth.* 2011; 8 (1): 14-25
- Gispén R, Verlinde JD, Zwart P. Histopathological and virological studies on monkeypox. *Arch Gesamte Virusforsch.* 1967; 21 (2): 205-216
- Grant R, Nguyen LL, Breban R. Modeling human-to-human transmission of monkeypox. *Bull World Health Organ.* 2020; 98 (9): 638-640
- Hobson G, Adamson J, Adler H, Firth R, Gould S *et al.* Family cluster of three cases of monkeypox imported from Nigeria to the United Kingdom, May 2021. *Euro Surveill.* 2021; 26 (32): 2100745
- Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, Graham MB, Sejvar J *et al.* Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis.* 2005; 41 (12): 1742-51
- Institut Pasteur. AFRIPOX - A One Health approach of monkeypox in Central African Republic. Disponible à : <https://research.pasteur.fr/fr/project/afripox/>. Consulté le 30 mai 2022
- ICTV. Poxviridae. 9th Report (2011). Disponible à : [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna-viruses/74/poxviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna-viruses/74/poxviridae) Consulté le 30 mai 2022
- Jezek Z, Gromyko AI, Szczeniowski MV. Human monkeypox. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 1983; 27(1):13-28
- Karem KL, Reynolds M, Hughes C, Braden Z, Nigam P *et al.* Monkeypox-induced immunity and failure of childhood smallpox vaccination to provide complete protection. *Clin Vaccine Immunol.* 2007; 14 (10): 1318-1327
- Khodakevich L, Jezek Z, Kinzanzka K. Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature. *Lancet.* 1986; 1 (8472): 98-99
- Khodakevich L, Szczeniowski M, Nambu-ma-Disu, Jezek Z, Marennikova S *et al.* Monkeypox virus in relation to the ecological features surrounding human settlements in Bumba zone, Zaire. *Trop Geogr Med.* 1987; 39 (1): 56-63
- Kosalu NK, Mokili JL. Toward Understanding the Outcomes of Monkeypox Infection in Human Pregnancy. *J Infect Dis.* 2017; 216 (7): 795-797

- Kozlov M. Monkeypox goes global: why scientists are on alert. *Nature*. 2022; 606 (7912): 15-16
- Kugelman JR, Johnston SC, Mulembakani PM, Kisalu N, Lee MS. Genomic variability of monkeypox virus among humans, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(2):232-239.
- Kunasekaran MP. Report of Monkeypox cases in 2018 in the United Kingdom. Disponible à : <https://jglob.albiosecurity.com/articles/10.31646/gbio.22/print/>. Consulté le 29 mai 2022
- Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull World Health Organ*. 1972; 46 (5): 593-597
- Marennikova SS, Seluhina EM. Susceptibility of some rodent species to monkeypox virus, and course of the infection. *Bull. World Health Organ*. 1976; 53(1): 13-20
- Mathieu E, Dattani S, Ritchie H, Roser M. (2022) - "Monkeypox". Disponible à : <https://ourworldindata.org/monkeypox>. Consulté le 30 mai 2022
- Mauldin MR, McCollum AM, Nakazawa YJ, Mandra A, Whitehouse ER *et al*. Exportation of Monkeypox Virus From the African Continent. *J Infect Dis*. 2022; 225 (8):1367-1376
- Meyer A, Esposito JJ, Gras F, Kolakowski T, Fatras M, Muller G. Première apparition au Gabon de monkey-pox chez l'homme. *Med Trop (Mars)*. 1991; 51(1) :53-7
- Nakoune E, Lampaert E, Ndjapou SG, Janssens C, Zuniga I *et al*. A Nosocomial Outbreak of Human Monkeypox in the Central African Republic. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4 (4):ofx168
- Nakazawa Y, Lash RR, Carroll DS, Damon IK, Karem KL *et al*. Mapping monkeypox transmission risk through time and space in the Congo Basin. *PLoS One*. 2013;8(9):e74816.
- Nakazawa Y, Mauldin MR, Emerson GL, Reynolds MG, Lash RR *et al*. A phylogeographic investigation of African monkeypox. *Viruses*. 2015; 7 (4): 2168-84
- Nguyen PY, Ajisegiri WS, Costantino V, Chughtai AA, MacIntyre CR. Reemergence of Human Monkeypox and Declining Population Immunity in the Context of Urbanization, Nigeria, 2017-2020. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27(4): 1007-14
- Ninove L, Domart Y, Vervel C, Voinot C, Salez N *et al*. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(5): 781-784
- Nolen LD, Osadebe L, Katomba J, Likofata J, Mukadi D *et al*. Extended Human-to-Human Transmission during a Monkeypox Outbreak in the Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22 (6): 1014-1021
- Ogoina D, Izibewule JH, Ogunleye A, Ederiane E, Anebonam U *et al*. The 2017 human monkeypox outbreak in Nigeria-Report of outbreak experience and response in the Niger Delta University Teaching Hospital, Bayelsa State, Nigeria. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214229
- Ogoina D, Iroezindu M, James HI, Oladokun R, Yinka-Ogunleye A *et al*. Clinical Course and Outcome of Human Monkeypox in Nigeria. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(8):e210-e214
- OMS Organisation mondiale de la santé. Variole du singe (Orthopoxvirose simienne). Actualisé le 19 mai 2022. Disponible à : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>. Consulté le 30 mai 2022
- 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
- Patrono LV, Pléh K, Samuni L, Ulrich M, Rõtthemeier C *et al*. Monkeypox virus emergence in wild chimpanzees reveals distinct clinical outcomes and viral diversity. *Nat Microbiol*. 2020;5(7):955-965
- ProMED-mail. Monkeypox - Africa (09): Nigeria, Democratic Republic of Congo. Publié le 2 juin 2022. Numéro d'archive 20220601.8703621. Disponible à : <https://promedmail.org/promed-posts/>. Consulté le 2 juin 2022
- Radonić A, Metzger S, Dabrowski PW, Couacy-Hymann E, Schuenadel L *et al*. Fatal monkeypox in wild-living sooty mangabey, Côte d'Ivoire, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20 (6): 1009-1011
- Rambaut A. Initial observations about putative APOBEC3 deaminase editing driving short-term evolution of MPXV since 2017. Disponible à : [https://virological.org/t/initial-observations-about-putative-apobec3-deaminase-editing-driving-short-term-evolution-of-mpxv-since-2017/830#post\\_1](https://virological.org/t/initial-observations-about-putative-apobec3-deaminase-editing-driving-short-term-evolution-of-mpxv-since-2017/830#post_1). Consulté le 2 juin 2022
- Reed KD, Melski JW, Graham MB, Regnery RL, Sotir MJ *et al*. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med*. 2004; 350 (4): 342-350
- Reynolds MG, Davidson WB, Curns AT, Conover CS, Huhn G *et al*. Spectrum of infection and risk factors for human monkeypox, United States, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2007;13 (9): 1332-9
- Reynolds MG, Doty JB, McCollum AM, Olson VA, Nakazawa Y. Monkeypox re-emergence in Africa: a call to expand the concept and practice of One Health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019; 17 (2): 129-139
- Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd Smith JO, Kisalu NK *et al*. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107 (37): 16262-7
- Radonić A, Metzger S, Dabrowski PW, Couacy-Hymann E, Schuenadel L *et al*. Fatal monkeypox in wild-living sooty mangabey, Côte d'Ivoire, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(6):1009-11.
- Sejvar JJ, Chowdary Y, Schomogyi M, Stevens J, Patel J *et al*. Human monkeypox infection: a family cluster in the midwestern United States. *J Infect Dis*. 2004; 190 (10) :1833-40
- Selhorst P., Mauro Rezende A., de Block T., Coppens S., Smet H. *et al*. Belgian case of Monkeypox virus linked to outbreak in Portugal. *Genome Reports*, 20 mai 2022. Disponible à : <https://virological.org/t/belgian-case-of-monkeypox-virus-linked-to-outbreak-in-portugal/801>. Consulté le 29 mai 2022
- Tsee MS, Harrigan RJ, Thomassen HA, Smith TB. Ghosts of infections past: using archival samples to understand a century of monkeypox virus prevalence among host communities across space and time. *R Soc Open Sci*. 2018; 5 (1): 171089
- Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Brooks T, Chand M. *et al*. Human-to-Human Transmission of Monkeypox Virus, United Kingdom, October 2018. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(4):782-785.
- Warren J. Pride festival in Gran Canaria - which was attended by 80,000 people - is linked to Spanish monkeypox outbreak as well as two cases in Italy while European total reaches 100. Publié sur Mail Online le 21/05/2022. Disponible à : <https://www.dailymail.co.uk/news/article-10839877/Monkeypox-outbreak-Europes-biggest-100-cases-reported.html>. Consulté le 27 mai 2022
- Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Ogoina D, Aworabhi N, Eteng W *et al*. Reemergence of Human Monkeypox in Nigeria, 2017. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24 (6): 1149-1151



Tableau 1 : Réceptivité et/ou la sensibilité des animaux au MPXV, hypothèses relatives à leur rôle dans le cycle naturel du virus et inférence hypothétique à la réceptivité et/ou la sensibilité de certaines espèces présentes en France

Animaux	Données relatives à leur réceptivité et/ou sensibilité		Hypothèse interprétative quant à leur rôle en tant qu'hôte et/ou à leur potentiel d'hôte
	Terrain	Laboratoire (voies compatibles avec une infection naturelle)	
<b>Primates non humains</b>	PNH africains et asiatiques	Sensibles à très sensibles : forêts primaires, zoos, unités expérimentales	Hôtes accidentels
<b>Sciuridés</b>	Ecureuils africains	1 cas clinique MPXV+ A minima très réceptifs (prévalence des Ac élevée en zone infectée)	Hôtes réservoirs potentiels
	Chien de prairie (USA)	Sensibles à très sensibles (épisode US de 2003)	Hôtes extra-africains à potentiel de réservoir ?
<b>Autres petits ou moyens mammifères, dont rongeurs</b>	Écureuil roux	-	Hôtes réservoirs potentiels
	Autres petits mammifères africains sauvages	Réceptifs à sensibles : cricétope des savanes (rat de Gambie), gerboise, rat commun à nez roux, loir africain, hérisson africain, porc-épic : MPXV+ ou ADN ou Ac	Hôtes extra-africains à potentiel de réservoir ?
	Autres mammifères américains	Opossum commun, opossum gris, marmotte commune d'Amérique : MPXV+ ou ADN ou Ac	Hôtes réservoirs potentiels
<b>Lagomorphes</b>	Rat brun et souris domestique	-	Hôtes extra-africains à potentiel de réservoir ?
	Hamster, Cobaye	-	Pas de rôle ? Hôtes accidentels si nouveau-nés ? Potentiels hôtes de liaison ?
	Lapin	-	Hôte accidentel potentiel
<b>Félinés</b>	Chat	Non réceptif (pas d'Ac en zone infectée) ? Mais étude limitée	Pas de rôle ? Hôte accidentel ? Potentiel hôte de liaison ?
<b>Petits ruminants</b>	Mouton et chèvre	Non réceptifs (pas d'Ac en zone infectée) ? Mais étude limitée	Pas de rôle ? Hôtes accidentels ?

Ac = anticorps. - : Pas de données



**Tableau II :** Estimation très hypothétique du niveau de risque d'infection par le MPXV d'espèces animales présentes en France, en fonction de leur réceptivité et/ou sensibilité supposées et de leurs interactions possibles avec les humains infectés et/ou d'autres animaux susceptibles de l'être, et mesures de prévention de l'infection animale pouvant être préconisées en cas d'infection confirmée d'un humain

Catégorie d'espèces	Espèce(s)	Données relatives à leur réceptivité et/ou à leur sensibilité		Interactions avec des humains directs (D) ou indirectes(I)	Interactions avec des animaux infectés éventuels (hôtes primaires ou secondaires)*	Niveau de risque très hypothétique d'infection	Mesures de prévention de l'infection potentielle d'animaux en cas d'infection confirmée d'un humain, dans le contexte de la flambée actuelle de monkeypox
		Directes	Indirectes				
Animaux de production (AP)	Bovins	-	Sensibilité au CPXV	+++ (D)	FS, FSS, AC	Nul à minime	Isolément de l'éleveur si infecté, lutte contre les rongeurs (dératissage, réduction des ressources alimentaires...)
	Petits ruminants	Pas d'Ac en zone infectée	-				
Animaux de compagnie (AC)	Classiques Conventionnels ?	Chat	Sensibilité au CPXV	++++ (D et I)	FS, FSS, AC	Nul à extrêmement faible	Isolément du propriétaire si infecté, désinfection de l'environnement, lutte contre les rongeurs, pose de clochette
		Chien, Furet	-				
	Lapin	NN expérimentalement très sensibles, adultes pouvant l'être	-	+++ (D et I)	AC	Faible à assez élevé (NN)	Isolément du propriétaire si infecté, désinfection de l'environnement, lutte contre les rongeurs
	Rat, Souris	NN expérimentalement très sensibles	-	++++ (D et I)	AC, FSS ?	Extrêmement faible à assez élevé (NN)	
	Hamster, Cobaye	Infection bénigne adultes (voie intracardiaque), NN non testés	-	+++ (D et I)	AC	Quasi-nul à peu élevé (NN ?)	
	Tamias de Sibérie	-	Sciuridés réservoirs supposés	+++ (D et I)	AC ?	Elevé dans l'absolu mais quasi-nul actuellement	Détention actuellement interdite (risque de détention de « vieux » tamias nés avant 2017)
	Rat, Souris	NN expérimentalement très sensibles		++ (I)	FS	Minime à extrêmement faible (NN)	Lutte contre les rongeurs
	Loir	-	Ac chez loirs africains	+	FS, SSS	Nul	Lutte contre les rongeurs
	Hérisson	-	Ac chez des hérissons africains	+	FS, FSS (?)	Quasi-nul	- (prédateurs ?)
	Rongeurs	-	Ac chez rongeurs africains	-	FSS, FS, AC	Quasi-nul à minime	Lutte contre les rongeurs
Faune sauvage synanthrope (FSS)	Ecreuil roux	Expérimentalement très sensibles	Sciuridés réservoirs supposés	-	FS, FSS ?	Nul à quasi-nul	- (prédateurs ?)
	Ecreuil gris	-	-	+	FS	Nul à quasi-nul (France) Quasi-nul à très faible (Royaume-Uni)	Ne pas s'en approcher pour les nourrir, proscription absolue si humains malades (isolement)

Ac = anticorps. -: Pas de données

\* Cette hypothèse est envisagée ici pour considérer le cas extrêmement hypothétique où des animaux pourraient s'infecter au contact d'humains et devenir une source d'infection pour d'autres animaux, notamment ceux peu susceptibles d'être en proximité avec des humains infectés

## QUESTIONS POSÉES PAR L'ASSISTANCE AU PR NADIA HADDAD APRÈS SA CONFÉRENCE DU 9 JUIN 2022 À L'ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE

### Question de Hubert LAUDE

Dans mon souvenir l'éradication de la variole a notamment été possible parce qu'il n'y avait pas de réservoir animal. Or plusieurs espèces animales dont des rongeurs, des sciuridés, peuvent être infectés par le Monkeypox et même le transmettre à l'homme. Y a-t-il une différence à cet égard entre deux virus - variole et Monkeypox - qui sont proches à ~ 80 % ?

### Réponse de Nadia HADDAD

C'est exact, l'éradication de la variole est due à la combinaison de deux facteurs : le fait que le seul réservoir du virus de la variole (VARV) soit l'espèce humaine et qu'un vaccin efficace contre toutes les souches de VARV ait été disponible. Il s'agit d'un vaccin hétérologue, constitué à partir du virus cowpox (CPXV). Les trois virus qui nous intéressent, VARV, virus Monkeypox (MPXV et CPXV) appartiennent tous trois au genre *Orthopoxvirus*. D'après des données récentes, le VARV et le MPXV dériveraient de deux branches différentes d'un ancêtre du CPXV (Babkin *et al.* 2022). Le MPXV et le CPXV sont tous deux zoonotiques, contrairement au VARV. Pour ces deux virus (MPXV et le CPXV) le réservoir animal semble être essentiellement constitué par des petits mammifères, tout particulièrement des rongeurs et des sciuridés (pour ces derniers, au moins pour le MPXV). Il convient de noter que la plupart des *Poxviridae* n'ont pas un spectre naturel d'hôtes très étendu. Le virus de la variole humaine entre dans cette catégorie, même si un nombre très limité de cas de transmission de VARV d'humains à des primates non humains ont été signalés, témoignant d'une capacité faible à franchir les barrières d'espèces, mais en se limitant aux primates. Le succès de la vaccination antivariolique (éradication mondiale totale) confirme s'il en était besoin a posteriori le fait que les humains étaient les seuls réservoirs de ce virus, car si des réservoirs animaux avaient existé, une réémergence serait forcément survenue après des décennies d'arrêt total de la vaccination antivariolique humaine.

### Question de Mohamed GHARBI

Si j'ai bien compris, les personnes vaccinées contre la variole (Smallpox) sont totalement protégées contre le Monkeypox, non ?

### Réponse de Nadia HADDAD

La vaccination hétérologue contre la variole est basée, comme mentionné dans la réponse précédente, sur l'utilisation d'une souche de virus cowpox CPXV, qui appartient au genre *Orthopoxvirus*, comme le virus de la variole (VARV) et le virus Monkeypox (MPXV). Une protection croisée est observée, non seulement vis-à-vis de la variole, mais aussi du Monkeypox. C'est d'ailleurs au décours de l'arrêt de la vaccination antivariolique que des cas humains de MPXV ont émergé dans les pays africains infectés de façon enzootique. Cependant, la protection de la vaccination anti-variolique, initialement considérée comme s'élevant à 85% de protection (Fine *et al.* 1988), a été réévaluée plus récemment à 65% (Karem *et al.* 2007), dans le cadre de l'épisode américain de monkeypox survenu aux USA en 2003. Néanmoins, même en cas d'infection, une protection au moins partielle semble être induite par la vaccination. En outre, la vaccination contre la variole des personnes ayant contracté le Monkeypox en 2003 avait été réalisée 33 ans plus tôt. Il est donc probable qu'une vaccination récente aurait été beaucoup plus protectrice. Cela justifie pleinement le recours à la vaccination des cas contacts d'un cas confirmé de Monkeypox avec un vaccin spécialement conçu pour une immunisation en post-exposition.

### Question de Jean Dupouy-Camet

Les virus Monkeypox sont des virus à ADN donc peu sujets à mutation. Les séquences des virus circulant actuellement en Europe sont-elles identiques à celles des virus africains ou existe-t-il des mutations qui pourraient être impliquées dans une augmentation de la contagiosité ?

### Réponse de Nadia HADDAD

En effet, les virus à ADN mutent beaucoup moins que les virus à ARN. C'est a priori encore plus vrai pour des virus aussi gros que les *Poxviridae*. Or, les souches qui circulent présentent un nombre de mutations très supérieur à celui attendu. Les 1ers résultats de séquençage de génomes du MPXV issus de cas de Monkeypox ayant émergé depuis mai 2022 ont

montré qu'ils dérivent phylogénétiquement du clade WA et plus précisément de souches 2017 de 2019, issues de cas de Monkeypox identifiés au Nigeria et de cas sporadiques mis en évidence chez des voyageurs (re)venant du Nigéria et diagnostiqués au Royaume-Uni, à Singapour et en Israël (Isidro *et al.* 2022 ; Selhorst *et al.* 2022).

Si ce lien phylogénétique est donc avéré, les souches des foyers de 2022 partagent 47 mutations nucléotidiques par rapport à ces souches de 2017-2019. Or, des modélisations concernant le VARV ont abouti à anticiper seulement 2 mutations nucléotidiques par an pour les *Poxviridae* (et là, nous en constatons 47 en trois ans). Toute la question est donc de savoir si ces mutations sont associées à une plus grande capacité de transmission interhumaine ou si des circonstances ont occasionné une plus grande circulation interhumaine à l'origine de ces accumulations de mutations.

Or, 42 de ces 47 mutations pourraient s'expliquer par des processus enzymatiques qui ne sont présents que chez l'espèce humaine et qui conduisent à de tels changements nucléotidiques. Ce serait donc des passages répétés au sein de l'espèce humaine qui auraient entraîné ces mutations, sans préjuger forcément d'une adaptation à une transmission accélérée chez cette espèce. Quant aux 5 mutations restantes, 3 pourraient aussi résulter d'autres processus enzymatiques sans signification adaptative. Enfin, les deux dernières mutations sont largement compatibles avec le rythme de mutation supposé du virus, indépendamment d'un changement d'espèce hôte et/ou de sa vitesse de circulation au sein de l'espèce humaine (Rambaut *et al.* 2022).

Au bilan, si à l'heure actuelle, les données génomiques ne semblent pas particulièrement inquiétantes, il sera important d'attendre les résultats d'autres séquençages pour rechercher la présence ou non de mutations, calculer leur fréquence d'accumulation et approfondir leur signification.

### Références citées dans les réponses

- Babkin IV, Babkina IN, Tikunova NV. An Update of Orthopoxvirus Molecular Evolution. *Viruses*. 2022 Feb 14;14 (2): 388. doi: 10.3390/v14020388
- Fine PE, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The transmission potential of monkeypox virus in human populations. *Int J Epidemiol*. 1988 Sep;17 (3): 643-50. doi: 10.1093/ije/17.3.643
- Isidro J, Borges V, Pinto M, Ferreira R, Sobral D *et al.* First draft genome sequence of Monkeypox virus associated with the suspected multi-country outbreak, May 2022 (confirmed case in Portugal). *Virological (Genome Reports)*, 20 mai 2022. Disponible à : <https://virological.org/t/first-draft-genome-sequence-of-monkeypox-virus-associated-with-the-suspected-multi-country-outbreak-may-2022-confirmed-case-in-portugal/799>. Consulté le 3 juin 2022
- Karem KL, Reynolds M, Hughes C, Braden Z, Nigam P, Crotty S, Glidewell J, Ahmed R, Amara R, Damon IK. Monkeypox-induced immunity and failure of childhood smallpox vaccination to provide complete protection. *Clin Vaccine Immunol*. 2007 (10): 1318-27. doi: 10.1128/CVI.00148-07
- Rambaut A. Initial observations about putative APOBEC3 deaminase editing driving short-term evolution of MPXV since 2017. *Virological (Evolution)*, 20 mai 2022. Disponible à : [https://virological.org/t/initial-observations-about-putative-apobec3-deaminase-editing-driving-short-term-evolution-of-mpxv-since-2017/830#post\\_1](https://virological.org/t/initial-observations-about-putative-apobec3-deaminase-editing-driving-short-term-evolution-of-mpxv-since-2017/830#post_1). Consulté le 2 juin 2022
- Selhorst P., Mauro Rezende A., de Block T., Coppens S., Smet H. *et al.* Belgian case of Monkeypox virus linked to outbreak in Portugal. *Virological (Genome Reports)*, 20 mai 2022. Disponible à : <https://virological.org/t/belgian-case-of-monkeypox-virus-linked-to-outbreak-in-portugal/801>. Consulté le 29 mai 2022