

JUSQU'À QUEL POINT LA CONNAISSANCE SUR LES VIRUS DE LA MPOX NOUS ÉCLAIRE-T-ELLE SUR L'ISSUE DES ÉPIDÉMIES HUMAINES EN COURS ?

TO WHAT EXTENT DOES KNOWLEDGE ABOUT MPOX VIRUSES SHED LIGHT ON THE OUTCOME OF ONGOING HUMAN EPIDEMICS?

Bertrand Saunier¹ 

Manuscrit initial reçu le 24 septembre 2024, manuscrit révisé reçu le 10 octobre 2024, accepté le 13 octobre 2024

RÉSUMÉ

Depuis 2022, le monde fait face à une épidémie pseudo-variolique qu'on pensait jusqu'alors circonscrite à l'Afrique. Sa dissémination dans les populations humaines au-delà de ce continent, a fait réémerger des images cauchemardesques du passé. La *Mpox* est une zoonose virale identifiée dans les années soixante-dix, principalement causée par deux clades du genre *Orthopoxvirus*, dont la biologie et l'épidémiologie sont encore mal connues, comme en témoigne l'épidémie actuelle. Malgré un génome d'ADN double brin, en principe gage de bonne stabilité génétique, celui des *Poxvirus* peut faire l'objet de délétions ou d'insertions de segments d'ADN, engendrant ainsi de nombreux variants viraux ; les gènes absolument indispensables à leur réplication, dont le nombre représente moins de la moitié du total, ont quant à eux une séquence très conservée. Ces propriétés sont peut-être en lien avec une réplication cytoplasmique exclusive, caractéristique de ces virus, et/ou la rapidité fulgurante de leur cycle infectieux, quelques heures au plus. Concernant les deux vagues de l'épidémie de *Mpox* en cours, la voie sexuelle joue encore un rôle de premier plan dans leur transmission interhumaine. La dissémination du virus s'étant accompagnée de dérives génétiques notables, à la longue des variants « humanisés » risquent de s'implanter dans les populations urbaines. Les particularités biologiques de certains *Orthopoxvirus* pléiotropiques, comme les virus de la *Mpox*, sont aussi une source éventuelle d'adaptation à d'autres espèces, notamment parmi les rongeurs.

Mots-Clés : *Mpox*, *Orthopoxvirus*, zoonose, épidémie humaine, faune sauvage, animaux domestiques.

ABSTRACT

Since 2022, the world has been facing a smallpox-like epidemic that was previously thought limited to Africa. Its diffusion among human populations beyond this continent is reminiscent of nightmarish images of the past. *Mpox* is a viral zoonosis identified in 1970, mainly caused by two clades of the *Orthopoxvirus* genus, the biology and epidemiology of which are still poorly understood, as evidenced by the current epidemic. Despite a double-stranded DNA genome, which in principle guarantees good genetic stability, *Poxviruses* can undergo deletions or insertions of DNA segments, thus generating numerous viral variants; however, the genes essential for their replication, the number of which represents less than half of the total, have a very conserved sequence. These properties are perhaps linked to exclusive cytoplasmic replication, archetypical of these viruses, and/or the lightning speed of their infectious cycle, a few hours at most. Concerning the two waves of the current *Mpox* epidemic, the sexual route still plays a preponderant role in their human-to-human transmission. As the spread of the virus has been accompanied by notable genetic drift, "humanized" variants could emerge over time and become established in urban populations. The biological particularities of certain pleiotropic *Orthopox* viruses, such as *Mpox* viruses, are also a possible source of adaptation to other species, particularly among rodents.

Keywords: *Mpox*, *Orthopoxvirus*, zoonosis, human epidemic, wildlife, domestic animals.

1- M.D., Ph.D., Unité de Virologie Structurale, Institut Pasteur, Université Paris-Cité, UMR CNRS 3569, 28 rue du Dr Roux, 75015 Paris, France.
Courriel : bsaunier@pasteur.fr



INTRODUCTION

Après les multiples épidémies d'infections virales émergentes ayant déjà émaillé ce début du 21^e siècle, les virus de la *Mpox* refont parler d'eux (voir l'information du Centre Médical de l'IPP). La zoonose éponyme qu'ils déclenchent chez les humains leur est transmise : 1) soit par contact direct, avec des animaux infectés ; 2) ou avec des lésions cutanées et muqueuses de personnes infectées (c'est une maladie devenue sexuellement transmissible) ; 3) soit de façon indirecte, par des matériaux contaminés ; 4) soit, de façon plus hypothétique, par des gouttelettes respiratoires contenant des particules virales, comme la variole humaine autrefois.

Historiquement, les virus de la *Mpox* circulent chez des animaux vivant dans les forêts africaines. La maladie éponyme a initialement été identifiée chez des singes de laboratoire, en Hollande, à la fin des années cinquante. Elle a d'abord été nommée « variole du singe » (*Monkey pox*) en raison de lésions cutanées qui évoquaient la variole humaine (*small pox*). Depuis, ces virus ont également été retrouvés chez plusieurs espèces de rongeurs : sa présence chez le rat de Gambie a notamment été à la source d'une petite épidémie ayant atteint le continent américain en 2003. Mais son réservoir n'a pas formellement été identifié. C'est la raison pour laquelle l'Organisation mondiale de la santé (OMS) privilégie maintenant la dénomination de « *Mpox* ». Cette maladie a été détectée pour la première fois chez l'être humain en République Démocratique du Congo (RDC), en 1970. Ensuite, la plupart des cas ont été signalés dans ou au pourtour des zones de forêts tropicales humides d'Afrique Centrale et d'Afrique de l'Ouest. Des épidémies locales régulières ont, jusqu'à présent, essentiellement été le fait de deux groupes de virus : le clade 1a, présent dans le Bassin du Congo, avec jusqu'à 10% de létalité chez l'homme, et le clade 2a dont la létalité est plus faible. Les génomes de ces deux clades diffèrent par des facteurs de virulence et des facteurs d'étendue d'hôtes (Haller *et al.* 2014).

Habituellement, la *Mpox* se manifeste après une période d'incubation de 12 jours en moyenne. La maladie débute généralement par un syndrome fébrile qui dure de 1 à 5 jours, qui signe le début de la phase de contagion, suivi d'une phase de 2 à 4 semaines, avec des éruptions cutanées maculo-papulaires évoluant vers des pustules et des croûtes qui atteignent l'ensemble du corps, incluant la paume des mains et la plante des pieds, et s'accompagnant d'adénopathies. Des complications, telles que des surinfections cutanées, une septicémie, une encéphalite ou des atteintes oculaires (conjonctivites et/ou kératites), peuvent survenir et évoluer vers des formes graves de la maladie. L'OMS rapporte un taux de 3 à 6 % de létalité pour les épidémies en Afrique, la létalité semblant plus importante avec la souche d'Afrique centrale (clade 1a) et en contexte endémique. Mais la létalité est très dépendante de l'âge des patients (élevée chez les enfants dénutris et/ou déshydratés), de la présence d'un déficit immunitaire (infection par le VIH), et surtout de la qualité de la prise en charge hospitalière.

La crainte que les virus de la *Mpox* se spécialisent à une propagation dans les populations humaines et/ou s'acclimatent à la faune hors d'Afrique, a fait resurgir un scénario considéré obsolète encore récemment : le retour d'une forme de « variole » humaine. Mais qu'en est-il réellement ? En réexaminant brièvement les principales connaissances disponibles, il en ressort qu'une partie de la biologie et de l'épidémiologie de ces *Poxvirus* reste à découvrir et à élucider (Yi *et al.* 2024). Les grands déséquilibres écologiques du monde favorisent l'apparition de nouvelles maladies (dans « *Destin des maladies infectieuses* » de Charles Nicolle), mais l'hypothèse d'une nouvelle « variole » reste spéculative à ce jour.

RAPPEL DES FAITS

En juillet 2022, suite à la propagation depuis le Nigéria d'une souche de *Mpox* de clade 2b dans plus de 75 pays non endémiques, l'OMS a déclaré que cette épidémie était devenue une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI). Celle-ci a sévi en Europe à partir de 2018 et s'est étendue au reste du monde, se manifestant souvent par des éruptions cutanées limitées, prédominant sur les zones génitales. Repéré depuis au moins 2016 (Gigante *et al.* 2024 ; O'Toole *et al.* 2023), le clade infectant dominant a été retrouvé dans une population majoritairement masculine, sexuellement active, et touche une proportion non négligeable de patients infectés par le VIH. Aux évolutions génétiques près, c'est la même souche que celle retrouvée lors de la pandémie mondiale de 2022, qui a majoritairement touché les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. Au total, près de cent mille cas ont été détectés dans le monde jusqu'à présent (110 pays touchés), avec une létalité globale de l'ordre de 0,2%.

Depuis deux ans, un nombre croissant de cas a également été observé dans la partie Est de la RDC. La majorité d'entre eux sont des adultes jeunes travaillant dans les zones minières ou des professionnels du sexe, suggérant là encore une transmission sexuelle du virus. De clade 1b, cette souche de virus de la *Mpox* nouvellement apparue a depuis été retrouvée dans plusieurs pays d'Afrique de l'Est où ce clade ne circulait pas auparavant, notamment au Rwanda, au Burundi, en Ouganda et au Kenya, mais aussi au-delà, en Europe et en Asie. La létalité de cette souche en RDC est de 3,5%¹ et touche majoritairement les enfants, les femmes enceintes et les personnes immunodéficientes. Cette circulation en Afrique de l'Est d'un nouveau clade, dont on ne connaît ni la transmissibilité, ni le potentiel de létalité (hors d'Afrique), a conduit l'OMS à déclarer une deuxième USPPI à la mi-août 2024.

1 - Pour la semaine 40, l'OMS rapporte que la vague épidémique du clade 1b de la *Mpox* atteint maintenant 18 pays d'Afrique, dont la Zambie et le Zimbabwe, et qu'elle totalise 42 000 cas suspects et 1 100 décès depuis le début de l'année. "



Le virus de la *Mpox* est apparenté à celui responsable de la variole humaine (BOX 1). D'ailleurs, une immunité croisée existe entre les deux virus, et les personnes vaccinées sont partiellement protégées d'une infection au virus de la *Mpox* (Liu *et al.* 2024). Néanmoins, suite à l'éradication de la variole humaine en 1977, la vaccination antivariolique systématique a été interrompue au début des années 1980. La propagation géographique de la *Mpox* vers des zones urbaines et d'autres parties du monde s'explique notamment par le déclin mondial de l'immunité induite par la vaccination antivariolique. Cependant, d'autres facteurs ont également été impliqués : une évolution dans l'exploitation des terres arables, une déforestation massive, une urbanisation croissante, une destruction des habitats de la faune sauvage, et une perte de biodiversité. L'augmentation des activités humaines accroît la probabilité d'interaction avec une faune sauvage dont les écosystèmes ont été déstabilisés, donc plus susceptible de développer des maladies infectieuses (Magnet & Izquierdo 2023 ; WOA: Fact sheets 2024).

Plusieurs vaccins et traitements sont disponibles contre la *Mpox*, ou en cours de développement (Lu *et al.* 2023). Les vaccins antivarioliques, employés dans le cadre du programme d'éradication de la variole, offrent une protection croisée. D'autres vaccins ont également été mis au point plus récemment et présentent moins d'effets indésirables, notamment les souches « *Modified Virus Ankara* » proposés par l'Institut Pasteur, ou par les laboratoires Bavarian Nordic (MVA-BN) et KM Biologics (LC16). Leur utilisation est recommandée, bien qu'ils n'aient pas encore reçu la préqualification complète de l'OMS, qui est en cours d'examen d'urgence. Plusieurs pays les proposent déjà aux personnes à risque, incluant les personnels de laboratoires, les agents de santé, etc. Le vaccin ARNm-1769 du laboratoire Moderna est en essai clinique de phase I/II (NCT05995275), et semble très prometteur. En revanche, l'antiviral tecovirimat qui avait un temps soulevé des espoirs dans la lutte contre le clade 2, vient de démontrer son inefficacité à raccourcir une infection par le clade 1b en RDC. En France, la Haute Autorité de Santé a recommandé qu'une vaccination préventive soit proposée aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et aux professionnels du sexe.

BOX 1 : LA VARIOLE HUMAINE

Sa forme habituelle (*Variola major*) est provoquée par un *Poxvirus* provenant probablement de rongeurs du sous-continent indien. Le génome du virus de la variole est parmi les plus petits des *Orthopoxvirus*, suggérant que ce virus a perdu des parties de son génome depuis l'ancêtre commun, pour finalement n'être plus capable d'infecter qu'une seule espèce (monotropique), les humains. L'apparition de ce virus est concomitante, chronologiquement et géographiquement, de la civilisation de l'Indus qui était, à l'époque, la seule civilisation à même d'assurer une transmission suffisante du virus pour sa survie, notamment : *i.* en raison des densités de population requises pour autoriser un tropisme viral aussi restreint ; *ii.* parce qu'il n'existe pas d'évidence d'épidémies de variole en proto-Égypte (Shchelkunov 2009). Des camélidés ont pu jouer le rôle d'hôtes intermédiaires, les chameaux et/ou les dromadaires ayant vraisemblablement présidé à l'essor du commerce nécessaire au développement de cette civilisation.¹ Toutefois, les virus de la *Camelpox* contemporains sont restreints aux camélidés (paucitropiques). Pour retenir leur intervention dans l'avènement de la variole, il faut envisager que le tropisme des virus de la *Camelpox* fut à une époque plus large qu'aujourd'hui et que celui-ci a, depuis lors, fait l'objet d'une restriction d'espèces divergente de celle du virus de la variole.

CYCLE INFECTIEUX DES POXVIRUS

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer le succès des virus de la *Mpox*. Ils possèdent un génome d'ADN double brin linéaire de 197 kpb du genre *Orthopoxvirus*, de la sous-famille des *Chordopoxvirinés* (dix-huit genres viraux restreints aux vertébrés), dans la famille des *Poxviridés*. Le genre *Orthopoxvirus* comporte douze espèces avec un large spectre d'hôtes ou, au contraire, un spectre très étroit. Par exemple, le virus de la *Camelpox* infecte quasi exclusivement les camélidés (paucitropique), tandis que le virus de la *Cowpox* — auquel le virus de la vaccine (*Vaccinia*) est apparenté — est capable d'infecter de nombreuses espèces de mammifères (pléiotropique) (Haller *et al.* 2014).

Brièvement, les virions d'environ $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ micron (deux fois la taille des *Herpesvirus*) ont une forme parallélépipède (ou ovoïde) et sont dotés d'une enveloppe à double couche lipidique. L'intérieur du virion comporte un nucléoïde en forme de sablier qui contient le génome viral, et un ou deux corps latéraux plaqués de chaque côté, dans sa partie étroite. En dehors de la cellule infectée, on trouve des virions matures (MV) et extracellulaires (EV, qui possèdent une enveloppe virale supplémentaire). Selon les espèces, le génome des *Orthopoxvirus* varie de 135 à 350 kpb, bordé à ses extrémités par des télomères (*inverse terminal repeats*) indispensables à sa réplication. Il encode jusqu'à plus de deux cents protéines (250 pour *Vaccinia*) : quatre-vingt-dix d'entre-elles sont impliquées dans la réplication et l'assemblage des virions ; elles sont encodées dans la région centrale du génome et leurs séquences nucléotidiques sont conservées à plus de 96 % entre espèces virales ; de chaque côté de cette région sont encodées des protéines impliquées dans la virulence, la restriction d'hôtes et l'échappement au système immunitaire (Leclercq 2023).

Les MV contiennent une cinquantaine de protéines virales différentes qui permettent au génome viral de s'exprimer dans la cellule infectée, et en comportent une trentaine à leur surface, pour l'attachement des virions à la cellule cible, puis leur entrée

1- La première évidence d'une domestication du cheval, pour sa viande, remonte au sixième millénaire avant notre ère (cheval marron de Prjevalski) ; sa sélection pour le bât et le trait, puis la monte, est plus tardive, vers le troisième millénaire.



par macropinocytose ou par fusion directe entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique. L'attachement des virions à la cellule implique quatre protéines virales, tandis que leur entrée en fait intervenir douze autres, regroupées au sein d'un complexe très conservé, mais dont la structure reste évasive. Au moment de l'entrée, les corps latéraux constitués de protéines virales immunomodulatrices se dissocient. La transcription des gènes viraux précoces (*very early* et *early*) débute dans le nucléoïde. Les ARN messagers, coiffés et polyadénylés par la machinerie virale embarquée, sont exportés dans le cytoplasme où ils se regroupent dans des zones riches en ribosomes pour être traduits. Chacune des formes pré-répliquatives va mettre en place dans le cytoplasme une véritable « usine virale », dépourvue d'organelles et délimitée par une membrane d'origine virale.

La transcription et la traduction des gènes intermédiaires et tardifs lance un processus complexe d'assemblage des génomes qui aboutit à la formation de virions immatures sphériques (IV). Différentes étapes de maturation conduisent ensuite à la formation des MV. Ceux-ci constituent la forme infectieuse la plus abondante du virus, et sont libérés par lyse cellulaire. Certains MV sont enveloppés par une paire de membranes supplémentaires, dérivées de l'appareil de Golgi ou des endosomes. Une partie de ces virus (IEV) migrent vers la périphérie de la cellule et leur membrane externe fusionne avec la membrane plasmique pour former des virions associés aux cellules (CEV) qui se propagent de cellule à cellule. Les EV peuvent se former à partir des IEV, par exocytose, ou des MV, par bourgeonnement à travers la membrane plasmique. Cette grande diversité de formes et de fonctions des progénies virales confère une grande plasticité au cycle infectieux du virus, lui permettant de contourner d'éventuels obstacles. À celle-ci s'ajoute une éventuelle diversité génétique.

MÉCANISMES DE VARIATION DES VIRUS DE LA MPOX

Les virus à ADN ont la réputation d'avoir co-évolué longtemps avec leurs hôtes et de posséder un génome stable, notamment en raison de la relecture génétique (*proofreading*) accompagnant leur réplication. Contrairement à ce qui est généralement observé avec les virus à génome d'ARN simple brin, les virus à ADN double brin sont aussi moins susceptibles d'accumuler des mutations dans leur génome, qu'elles soient aléatoires ou provoquées par les hôtes qu'ils infectent.

Les *Poxvirus* possèdent trois caractéristiques qui sont susceptibles de remettre en cause cette réputation de stabilité des virus à génome d'ADN double brin :

1) *Leur réplication exclusive dans une usine virale cytoplasmique* : ils perdent ainsi l'apport d'un environnement nucléaire optimal pour une bonne réplication de l'ADN et sa transcription, grâce aux mécanismes de contrôle de l'expression génomique de l'hôte. En contrepartie, cela leur permet d'échapper, entre autres, à l'épissage et aux autres restrictions pouvant affecter leurs ARNm. Les autres virus à ADN asservissent la machinerie nucléaire, tandis que les *Poxvirus* encodent la leur propre (Kieser *et al.* 2020). En revanche, ceci les expose davantage aux effets des mécanismes antiviraux présents dans le cytoplasme : ils doivent donc les contourner, les exclure ou les bloquer pour se répliquer efficacement (Hsu *et al.* 2021). Les protéines virales impliquées dans ces blocages sont toutes des facteurs de virulence.

2) *Leur blocage des mécanismes cellulaires de défense* : moins sujette à filtrage, la réplication cytoplasmique (cf. point 1) autorise un blocage poussé des régulations cellulaires, afin de ne conserver que les fonctions cellulaires indispensables à la réplication virale, pour mieux les asservir ; ce mécanisme contribue à l'extrême rapidité du cycle infectieux, comme observé avec le virus *Vaccinia* (BOX 2) : les nouvelles particules virales produites dans le cytoplasme de la cellule infectée sont relarguées dans le milieu extracellulaire dès quatre à six heures. Cette stratégie virale permet de contourner les mécanismes immunitaires intrinsèques de la cellule infectée, et de prendre de vitesse les immunités innée et adaptative de l'hôte (Yu *et al.* 2021). Plusieurs études récentes ont mis l'accent sur les molécules virales qui ciblent le système immunitaire pour l'inhiber, mais ce mécanisme n'empêche pas certaines infections à *Poxvirus*, comme la variole, d'induire une immunité à vie (Hernaiz & Alcamí 2024).

BOX 2 : RAPIDITÉ DU CYCLE INFECTIEUX

L'utilisation des techniques de microscopie a permis une meilleure compréhension des mécanismes élaborés par le virus *Vaccinia* (VACV) pour favoriser sa propagation vers les cellules voisines. La propagation de plages de lyse a été suivie par microscopie en temps réel. Une couche uniforme de cellules de rein de singe vert d'Afrique (BSC-1) a été infectée à faible multiplicité d'infection (MOI) pour obtenir des plages de lyse isolées les unes des autres, et cultivée en milieu semi-solide pour limiter la diffusion du virus. Le diamètre des plages de lyse a été mesuré toutes les heures pendant 12 heures, durée au cours de laquelle la taille des plages de lyse a crû de façon linéaire avec le temps. Connaissant la distance moyenne entre les noyaux, il a été possible d'en déduire que VACV infectait une cellule toutes les 72 minutes, bien plus rapidement que sa cinétique de réplication. Il a alors été démontré qu'en se liant à des protéines virales présentes à la surface de cellules infectées avant qu'elles ne produisent de nouveaux virions, un virion super-infectant engendrait une comète d'actine qui propulsait cette particule virale vers des cellules voisines non encore infectées, expliquant que le VACV se soit propagé quatre fois plus rapidement que ne le permettrait son cycle répliatif sans ce subterfuge (Doceul *et al.* 2012).



3) *Leur instabilité génomique ciblée* : se manifestant par des insertions et des délétions de segments d'ADN de tailles variables (*indels*), celle-ci prédomine à la périphérie du génome, c'est-à-dire qu'elle touche préférentiellement les gènes spécifiques de l'hôte et/ou ceux permettant une adaptation au contexte et à l'environnement. De tels mouvements de segments sont nettement plus fréquents au sein d'une même usine virale (conduisant à des échanges intragénomiques) qu'après la fusion de plusieurs d'entre elles (Kieser *et al.* 2020). Bien que les mécanismes n'en soient pas entièrement élucidés, une telle instabilité conduit néanmoins à l'apparition de nombreuses souches variantes (BOX 3). Comme le virus de la vaccine, celui de la *Mpox* est très pléiotropique, et même ses souches variantes conservent un large éventail d'hôtes possibles, auxquels elles doivent néanmoins s'adapter pour s'y maintenir.

L'apport et la sélection de « gènes accessoires », ou leur éviction, explique assez bien l'existence de phénotypes variables entre les différents genres d'*Orthopoxvirus*, et aussi pourquoi la taille de leur génome varie autant, tandis que les « gènes de base » restent inchangés. Ce raisonnement s'applique également aux larges variations génétiques entre souches. Mais il n'explique pas une variabilité ponctuelle retrouvée dans le génome du clade 2b, des mutations qui semblent concomitantes de la première vague épidémique de *Mpox* apparue récemment. Les éditases sont des enzymes cellulaires qui modifient les brins d'acide nucléique en mutant certaines de leurs bases à des positions particulières, telles que des doublets. Ces enzymes sont impliquées dans les défenses contre les infections virales, mais aussi dans la diversification d'expression de protéines cellulaires, comme les immunoglobulines, des lipoprotéines ou des facteurs de croissance.

BOX 3 : INSTABILITÉ GÉNOMIQUE

Après sélection, les *indels* (cf. le point 3) contribuent à la dissémination et à l'acclimatation des *Poxvirus* dans des environnements variés, et variables, voire à une adaptation à de nouveaux hôtes. Toutefois, parmi les gènes qui spécifient l'étendue des hôtes possibles, aucun de ceux identifiés n'est commun à tous les *Poxvirus*, suggérant que les branches génétiques de ces derniers sont dédiées à des groupes d'espèces plus ou moins étendus. Poussée à l'extrême, une adaptation restrictive peut en venir à confiner la propagation virale à un hôte particulier (Haller *et al.* 2014), ce qui a probablement joué un rôle dans l'apparition de la variole humaine, et peut-être aussi dans sa disparition : perte d'adaptabilité rédhibitoire dans un contexte de forte pression sélective (l'amélioration des conditions de vie et le vaccin antivariolique). Une telle instabilité représente un défi pour la production industrielle de virus *Vaccinia* recombinants. Toutefois, cette limitation n'est pas directement en rapport avec la répllication cytoplasmique des virus *Pox*, puisqu'elle est aussi observée avec d'autres virus à ADN se répliquant dans le noyau, comme les baculovirus dont un segment d'ADN encodant une protéine virale accessoire — la polyhédrine — est remplacé par recombinaison avec celui encodant un gène d'intérêt. Néanmoins, quelles que soient leurs restrictions *in vivo*, la plupart des *Poxvirus* peuvent infecter un très large éventail de cellules en culture, qui dépasse très largement leur spécificité d'espèce (Moss 2006).

RÔLE DES DÉFENSES CELLULAIRES

Depuis 2015, une souche parentale de *Mpox* de clade 2b est devenue plus sensible à une famille d'éditases (Gigante *et al.* 2024 ; O'Toole *et al.* 2023) auxquelles elle échappait largement jusqu'alors, les APOBEC3 (*apolipoprotein B mRNA editing catalytic subunit 3*). Répandues chez les mammifères (Harris & Dudley 2015), les APOBEC3 sont des cytidines désaminases qui, habituellement, interrompent la conversion de l'ARN viral en ADN (transcription inverse), étape clé qui contribue également à maintenir l'intégrité du génome des cellules (rétrotransposons). Mais certaines isoformes de ces enzymes ont également été montrées cibler le génome d'ADN des parvovirus, des papillomavirus, des virus herpès et du virus de l'hépatite B (Stavrou & Ross 2015). Un taux élevé de mutations typiques d'APOBEC3 a été observé dans certaines souches de *Mpox* de clade 2b depuis 2016, suggérant l'existence d'une circulation accrue de ces virus chez des espèces exprimant ces éditases. Mais ceci a-t-il eu un lien avec l'émergence de l'épidémie de *Mpox* chez les humains, en 2022 ? L'analyse des virus mutants de ce clade montre que leurs isolats chez les humains ont plus de mutations évoquant l'action d'une enzyme APOBEC3 que chez les autres espèces, chimpanzés y compris.

Or, parmi ces mutations virales dans les isolats humains, celles changeant l'expression des gènes viraux est moins fréquente que prédite par la chance. Ceci indique que ces mutations ne résultent pas uniquement d'une édition génomique aléatoire, mais qu'une sélection virale a été à l'œuvre dans les nouvelles souches circulantes. Les virus du clade 2b circulant hors d'Afrique ayant depuis divergé du lignage B.1 originel (Nigeria), tout ceci suggère que cette souche (dénommée hMPXV-1 par les auteurs) circule chez les humains (Figure 1). Toutefois, le fait que ce virus circule chez ces derniers ne traduit pas nécessairement son « humanisation ». Le clade 2b.1 présente une virulence diminuée dans un modèle murin (Americo *et al.* 2021), mais conserve son potentiel infectieux chez les primates, tout en restant sensible à la vaccination antivariolique (Chiuppesi *et al.* 2024), comme le virus de la variole. Mais l'évolution décrite pour le clade 2b n'a pas été observée lors de la circulation du virus de la variole chez les humains, et n'est donc pas requise pour une humanisation, ni même concomitante (BOX 4). De plus, le Center for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta) vient de publier une étude confirmant la possible contamination d'animaux avec le clade 2b.1 ; mais celle-ci n'a pas été suivie d'infections (Morgan *et al.* 2024).



BOX 4 : VERS UNE NOUVELLE VARIOLE ?

Concernant la possibilité que la *Mpox* évolue vers une forme clinique similaire à la variole, la stricte spécificité d'espèce de cette dernière (monotropique) était aux antipodes de celle que présente la première actuellement (pléiotropique). De plus, les facteurs de virulence K3L et ANK-repeats/F-box étaient présents dans le génome du virus de la variole, alors qu'ils ne sont pas retrouvés chez les virus de la *Mpox*. La présence, ou non, de certains facteurs de virulence explique les différents phénotypes observés au cours de la variole (*Variola major* et *Variola minor*). Toutefois, les deux facteurs évoqués existent aussi dans certaines souches de *Vaccinia* susceptibles de circuler (Liu *et al.* 2019). Un autre facteur de virulence, E3L, inhibe plusieurs éléments de la réponse cellulaire intrinsèque ; bien qu'il ait subi une délétion partielle chez le virus de la *Mpox*, il y maintient néanmoins une certaine activité (Haller *et al.* 2014) ; or, celle-ci est augmentée par le facteur K3L (Elde *et al.* 2009). Il existe donc une possibilité qu'à la longue, à l'occasion d'échanges génétiques peu fréquents (Kieser *et al.* 2020), les souches de *Mpox* circulant activement dans un nouvel environnement finissent par acquérir de nouveaux facteurs de virulence. Outre la mortalité exacerbée des hôtes immunodéprimés, ceux-ci jouent un rôle non négligeable dans la dynamique des épidémies en favorisant l'implantation de nouveaux variants viraux, notamment parce qu'ils exercent une moins forte pression sélective sur les souches en transition. La spécialisation virale dépend, alors, de son mode de transmission et de la densité de population du nouvel hôte.

Cette épidémie est toujours en cours, mais une nouvelle vague est venue s'y adjoindre depuis quelques mois, de clade 1b cette fois-ci (Figure 1). Les facteurs de risque semblent les mêmes qu'au cours de la vague précédente. Toutefois, le clade 1a engendre traditionnellement davantage de décès chez les humains que les clades 2a et 2b, ce qui renforce l'inquiétude mondiale (OMS). Pourtant, on ne connaît pas encore grand-chose des caractéristiques de la souche circulant depuis plus d'un an chez les humains en Afrique (Reardon 2024). Une étude récente suggère que dans la région de la RDC où la *Mpox* de clade 1a circulait déjà, la transmission de cette maladie reste principalement zoonotique, tandis que dans l'Est du pays, région nouvellement infectée par le clade 1b, elle est surtout interhumaine (Kinganda-Lusamaki *et al.* sous presse). Une autre étude suggère que le clade 1a conserve une infectiosité supérieure chez l'animal (Americo *et al.* 2023), mais on ne sait pas si c'est aussi le cas du clade 1b. En comparant les génomes des clades 1a et 2a, des différences entre facteurs de virulence et d'étendue d'hôtes ont été observées, mais aussi l'existence de multiples insertions/délétions de petites tailles (Haller *et al.* 2014), suggérant, comme on pouvait le suspecter, que le mécanisme d'apparition de cette seconde vague de l'épidémie pourrait être distinct de celui de la première vague.

Les éléments constitutifs des particules virales, comme l'enveloppe virale et la structure centrale du virion, sont essentiels pour que le virus infecte ses cellules hôtes et échappe au système immunitaire (Otter *et al.* 2023). Étant généralement fortement conservés, ils constituent des cibles intéressantes pour lutter contre les infections par le virus de la *Mpox*. Certains d'entre eux font l'objet de recherches ou de développements : A35R, vitale pour la transmission est une cible pour le développement de vaccins ; E8L, qui facilite la fixation du virus aux cellules hôtes ; M1R, une protéine conservée facilitant l'entrée dans la cellule hôte ; A29L, cruciale pour l'assemblage du virus et son interaction avec l'hôte ; B6R est une cible clé à la fois pour le diagnostic et le traitement (Ren *et al.* 2024), tandis qu'enfin D14L et H3L protègent le virus et aident à la fixation cellulaire.

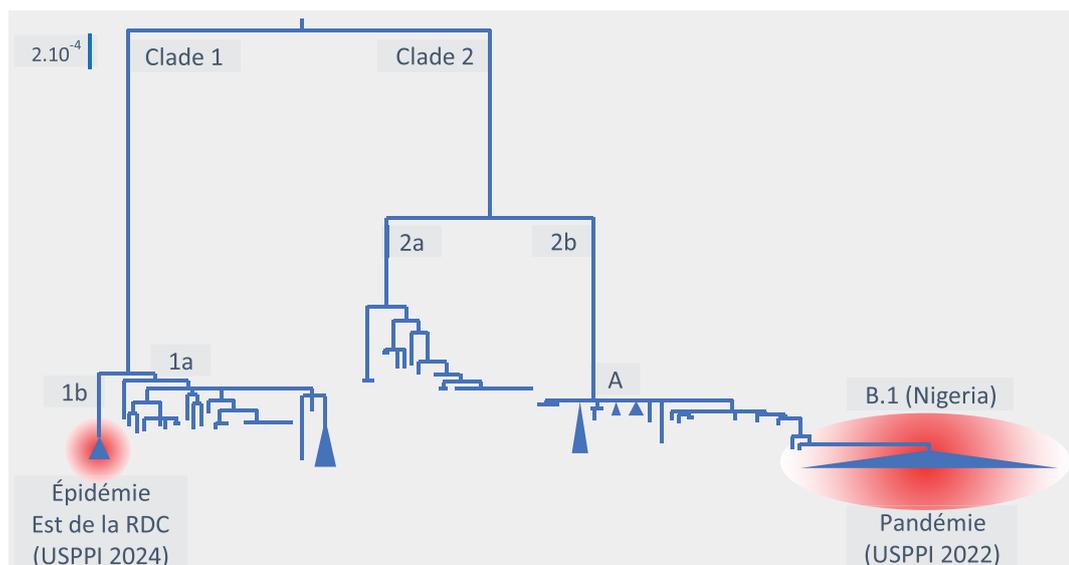


Figure 1 : Arbre phylogénétique du maximum de vraisemblance des principaux clades de virus de la *Mpox* (d'après Otieno *et al.* 2024). La barre d'échelle montre l'espérance du nombre de substitutions nucléotidiques par site. Les souches concernées par les deux urgences de santé publique de portée internationale récemment émises par l'OMS sont encerclées en rouge.



CONSÉQUENCES POUR LA SANTÉ ANIMALE

Très peu d'études ont fait le point sur la transmission de l'homme à l'animal (zoonose inversée), ni sur la possibilité pour des animaux hors d'Afrique de constituer des réservoirs de ces virus. Néanmoins plusieurs auteurs ont suggéré que la dissémination et la circulation de la *Mpox* dans les populations humaines augmentera la probabilité qu'une telle infection survienne (Curaudeau *et al.* 2023).

Une étude récente fondée sur une co-localisation temporo-spatiale suggère que le réservoir naturel pourrait être une (ou plusieurs) espèce(s) d'écureuils des forêts africaines (*Funisciurus*), dont celui à dos rayé de Thomas, à partir duquel le génome du virus de la *Mpox* a pu être entièrement séquencé (Curaudeau *et al.* 2023). De façon très prépondérante, la transmission des virus de la *Mpox* de clade 1a et 2a à l'humain a jusqu'à présent été zoonotique. Connus depuis aussi longtemps que les deux autres, le clade 2b a beaucoup moins fait parler de lui jusqu'à il y a une dizaine d'années. Même si la concomitance d'une perte de résistance à l'APOBEC3 avec la dissémination pandémique d'une souche de ce clade est troublante, aucun lien de cause à effet n'a encore été démontré, le second pouvant tout à fait s'expliquer par une transmission sexuelle interhumaine, urbaine et périurbaine. En revanche, la moindre résistance de cette souche à l'APOBEC3 est certainement un facteur susceptible d'accélérer l'apparition de variants, avec maintenant une souche C.1 circulant en Asie.

Mais cette dissémination constitue-t-elle un facteur de risque pour la faune hors d'Afrique ? Dans une méta-analyse récente concernant l'Afrique (Bonilla-Aldana *et al.* 2024), trois principaux groupes de mammifères ont été identifiés comme infectés et/ou porteurs de ce virus. La prévalence retrouvée lors d'un dépistage pour suspicion d'infection a été de 16% chez les singes et les primates (*Pan*, *Cercopithecus*, *Chlorocebus* et *Ptilocolobus*), 8% chez les rongeurs (*Funisciurus*, *Cynomys*, *Myosciurus* et *Cricetomys*), et 1% chez les musaraignes. Mais ces valeurs ne reflètent pas nécessairement la prévalence au cours d'une épidémie, et encore moins la prévalence globale. D'ailleurs, ces espèces pourraient n'être que des hôtes transitoires. Bien que leur infection soit encore discutée, des chiens et des porcs ont pu être contaminés également.

La réciproque consisterait à savoir si les deux clades de la *Mpox* circulant chez les humains, ont perdu des facteurs d'adaptation à des hôtes multiples, amenuisant leur caractère pléiotropique ? Compte-tenu de sa dérive génétique importante, rien ne permet *a priori* d'écarter cette possibilité pour la souche de clade 2b. Bien que suivant une trajectoire similaire, et pour autant qu'on puisse en juger, le génome de la nouvelle souche de clade 1b ne présente pas plus de stigmates de l'action d'une APOBEC3 qu'antérieurement. Mais compte-tenu de la complexité du génome des virus *Pox*, et de notre connaissance incomplète de leur biologie, il semble irréaliste de se lancer dans des prédictions concernant la trajectoire que suivront ces deux souches, et donc sur l'issue des deux vagues épidémiques actuelles.

Toutefois, elles restent sensibles à l'immunité humorale de leurs hôtes. D'un point de vue opérationnel, il est donc concevable que des programmes vaccinaux appropriés en limitent l'expansion. C'est à ce jour l'option la plus crédible pour diminuer la probabilité d'événements tels que l'humanisation de ces virus, leur transmission rétro zoonotique et/ou leur adaptation à la faune hors d'Afrique. Tout ceci montre qu'outre protéger les habitats et respecter/rétablir les équilibres, il conviendrait d'adopter une approche « *One Health* » si l'on veut pouvoir embrasser ces problématiques dans leur globalité. Au vu du changement de paradigme qui s'est opéré au cours des dix dernières années, conduisant à un formidable accroissement de la complexité des infections virales, les mesures à préconiser viseront désormais davantage à détecter au plus tôt, et à surveiller, les transferts de virus entre espèces, qu'à chercher à les prédire (Holmes *et al.* 2018).

CONCLUSION

Pour répondre à ce challenge, il conviendra de mettre en place les moyens appropriés sur place, pour détecter les infections émergentes avant qu'elles ne diffusent hors d'atteinte. À défaut de quoi, nous courrons le risque de voir des scénarii, comme la zoonose pandémique de la COVID-19, se reproduire régulièrement.

REMERCIEMENTS

Je remercie Jean-Pierre Jégou, Francis Desbrosse et François Valon, docteurs vétérinaires, pour leur relecture de ce manuscrit.

RÉFÉRENCES

- Americo JL, Earl PL, Moss B. Virulence differences of Mpox (monkeypox) virus clades I, IIa, and IIb.1 in a small animal model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023; 120(8): e2220415120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2220415120>
- Bonilla-Aldana DK, Bonilla-Aldana JL, Ulloque-Badaracco JR, Al-Kassab-Córdova A, Hernandez-Bustamante EA, Alarcón-Braga EA *et al.* Mpox infection in animals: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health.* 2024; 17(7):



102431. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.04.015>

• Chiuppesi F, Zaia JA, Gutierrez-Franco M-A, Ortega-Francisco S, Ly M, Kha M et al. Synthetic modified vaccinia Ankara vaccines confer cross-reactive and protective immunity against Mpox virus. *Commun Med (Lond)*. 2024; 4(1): 19.

<https://doi.org/10.1038/s43856-024-00443-9>

• Curaudeau M, Besombes C, Nakouné E, Fontanet A, Gessain A, Hassanin A. Identifying the Most Probable Mammal Reservoir Hosts for Monkeypox Virus Based on Ecological Niche Comparisons. *Viruses*. 2023; 15(3): 727.

<https://doi.org/10.3390/v15030727>

• Doceul V, Hollinshead M, Smith GL. Le virus de la vaccine, un virus qui se propage plus vite qu'il ne se réplique. *Virologie (Montrouge)*. 2012; 16(2): 119-121.

<https://doi.org/10.1684/vir.2012.0442>

• Elde NC, Child SJ, Geballe AP, Malik HS. Protein kinase R reveals an evolutionary model for defeating viral mimicry. *Nature*. 2009; 457(7228): 485-489.

<https://doi.org/10.1038/nature07529>

• Gigante CM, Korber B, Seabolt MH, Wilkins K, Davidson W, Rao AK et al. Multiple lineages of monkeypox virus detected in the United States, 2021-2022. *Science*. 2022; 378(6619): 560-565. <https://doi.org/10.1126/science.add4153>

• Haller SL, Peng C, McFadden G, Rothenburg S. Poxviruses and the evolution of host range and virulence. *Infect Genet Evol*. 2014; 21: 15-40. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.10.014>

• Harris RS & Dudley JP. APOBECs and virus restriction. *Virology*. 2015; 479-480: 131-45.

<https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.012>

• Hernaez B & Alcamí A. Poxvirus Immune Evasion. *Annu Rev Immunol*. 2024; 42: 551-584. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-090222-110227>

• Holmes EC, Rambaut A, Andersen KG. Pandemics: spend on surveillance, not prediction. *Nature*. 2018; 558(7709): 180-182. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-05373-w>

• Hsu J, Kim S, Anandasabapathy N. Vaccinia Virus: Mechanisms Supporting Immune Evasion and Successful Long-Term Protective Immunity. *Viruses*. 2024; 16: 870.

<https://doi.org/10.3390/v16060870>

• Information du Centre Médical de l'Institut Pasteur de Paris à propos de la Mpox : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mpox-anciennement-variole-du-singe> (consulté le 24.09.2024)

• Kieser Q, Noyce RS, Shenouda M, Lin Y-CJ, Evans DH. Cytoplasmic factories, virus assembly, and DNA replication kinetics collectively constrain the formation of poxvirus recombinants. *PLoS One*. 2020; 15(1): e0228028.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228028>

• Kinganda-Lusamaki E, Amuri-Aziza A, Fernandez N, Makan-gara-Cigolo J-C, Pratt C, Vakaniaki EH et al. Clade I Mpox virus genomic diversity in the Democratic Republic of the Congo, 2018-2024: Predominance of Zoonotic Transmission. *MedRxiv*. 2024 (in press). <https://doi.org/10.1101/2024.08.13.24311951>

• Leclercq I. [Monkeypox virus: emerging of an old neglected virus]. *Virologie (Montrouge)*. 2023; 27(1): 11-21.

<https://doi.org/10.1684/vir.2023.0983>

• Liu H, Wang W, Zhang Y, Wang F, Duan J, Huang T et al. Global perspectives on smallpox vaccine against monkeypox: a com-

prehensive meta-analysis and systematic review of effectiveness, protection, safety and cross-immunogenicity. *Emerging Microbes & Infections*. 2024; 13: 2387442.

<https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2387442>

• Liu R, Olano LR, Mirzakhanyan Y, Gershon PD, Moss B. Vaccinia Virus Ankyrin-Repeat/F-Box Protein Targets Interferon-Induced IFITs for Proteasomal Degradation. *Cell Rep*. 2019; 29(4): 816-828. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.09.039>

• Lu J, Xing H, Wang C, Tang M, Wu C, Ye F et al. Mpox (formerly monkeypox): pathogenesis, prevention, and treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8(1): 458.

<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01675-2>

• Magnet A & Izquierdo F. Epidemiology of Wildlife Infectious Diseases. *Vet Sci*. 2023; 10(5): 332.

<https://doi.org/10.3390/vetsci10050332>

• Morgan CN, Wendling NM, Baird N, Kling C, Lopez L, Navarra T et al. One Health Investigation into Mpox and Pets, United States. *Emerg Infect Dis*. 2024; 30(10): 240632.

<https://doi.org/10.3201/eid3010.240632>

• Moss B. Poxvirus entry and membrane fusion. *Virology*. 2006; 344(1): 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.09.037>

• O'Toole Á, Neher RA, Ndodo N, Borges V, Gannon B, Gomes JP et al. APOBEC3 deaminase editing in Mpox virus as evidence for sustained human transmission since at least 2016. *Science*. 2023; 382(6670): 595-600.

<https://doi.org/10.1126/science.adg8116>

• Otieno JR, Ruis C, Onoja BA, Kuppalli K, Hoxha A, Nitsche A et al. Global genomic surveillance of monkeypox virus. *MedRxiv*. 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.08.15.24312031>

• Otter AD, Jones S, Hicks B, Bailey D, Callaby H, Houlihan C et al. Monkeypox virus-infected individuals mount comparable humoral immune responses as Smallpox-vaccinated individuals. *Nat Commun*. 2023; 14(1): 5948.

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-41587-x>

• Reardon S. Mpox is spreading rapidly. Here are the questions researchers are racing to answer. *Nature*. 2024; 633(8028): 16-17. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02793-9>

• Ren Z, Li M, Chen J, Gong X, Song S, Li D et al. Identification of mpox M1R and B6R monoclonal and bispecific antibodies that efficiently neutralize authentic mpox virus. *Emerg Microbes Infect*. 2024; 13(1): 2401931.

<https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2401931>

• Shchelkunov SN. How long ago did smallpox virus emerge? *Arch Virol*. 2009; 154(12): 1865-71.

<https://doi.org/10.1007/s00705-009-0536-0>

• Stavrou S & Ross SR. APOBEC3 Proteins in Viral Immunity. *J Immunol*. 2015; 195(10): 4565-4570.

<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501504>

• WOAHA: Fact sheets about Wildlife diseases. https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/Fact_sheets/WD_EN.pdf (consulté le 24.09.2024)

• Yi X-M, Lei Y-L, Li M, Zhong L, Li S. The monkeypox virus-host interplays. *Cell Insight*. 2024; 3: 100185.

<https://doi.org/10.1016/j.cellin.2024.100185>

• Yu H, Bruneau RC, Brennan G, Rothenburg S. Battle Royale: Innate Recognition of Poxviruses and Viral Immune Evasion. *Biomedicine*. 2021; 9(7): 765. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9070765>

