Haut Conseil de la Santé Publique

Révision du plan de lutte contre la variole

Rapport

du Haut Conseil

de la santé publique

Collection

Avis et Rapports

Décembre 2022

Haut Conseil de la Santé Publique

Rapport relatif à la révision du plan de lutte contre la variole

Haut Conseil de la santé publique

La variole, infection virale très contagieuse considérée comme éradiquée en 1980, reste une préoccupation pour les autorités sanitaires.
En prenant en compte les enseignements tirés de la crise du Covid-19 et de l'épidémie d'infection à Monkeypox virus (Mpox), le HCSP met à jour son avis de 2013 relatif au plan variole en élargissant ses recommandations aux autres orthopoxviroses.
Le HCSP souligne un certain nombre de facteurs qui justifient de garder une vigilance renforcée vis-à-vis du risque lié aux orthopoxviroses :

- à la suite de l'éradication de la variole et à l'arrêt de la vaccination, l'immunité antivariolique est en forte baisse dans la population mondiale ;
- le risque de réémergence de cas de variole, bien que considéré comme très faible, reste à prendre en considération, qu'il s'agisse de bioterrorisme ou de résurgence naturelle, notamment en relation avec le changement climatique ;
- l'épidémie de Mpox hors d'Afrique en 2022 démontre la capacité d'adaptation à l'humain de souches zoonotiques de Monkeypoxvirus avec une transmission devenue strictement interhumaine ;
- le rapport décrit plusieurs exemples d'autres adaptations à l'humain de différents orthopoxvirus à partir de virus hébergés par des bovidés ou des camélidés, dérivés notamment d'anciennes souches vaccinales de vaccinia virus redevenues zoonotiques.

Sachant que les recommandations vaccinales relèvent dorénavant de la Haute Autorité de santé, le HCSP insiste néanmoins sur l'intérêt de réfléchir à étendre la couverture vaccinale compte tenu de l'efficacité des vaccins de troisième génération sur l'ensemble des orthopoxvirus et de leur bonne tolérance (démontrée au cours de l'épidémie de Mpox), et se prononce sur les points suivants :

- les mesures thérapeutiques curatives : traitements antiviraux à positionner dans les établissements de santé de référence avec utilisation du técovirimat en première intention, les immunoglobulines anti-vaccine, le plasma immun, les traitements de support et les mesures non pharmaceutiques ;
- la nécessité de disposer d'un stock Etat de vaccin, d'antiviraux (técovirimat), de masques, d'équipement de protection individuel ;
- la mise en place d'une approche « une seule santé » prenant en compte les risques zoonotiques ;
- le dispositif de communication avec la nécessité de disposer d'un plan de communication, de s'appuyer sur les professionnels de la communication, de communiquer de façon transversale, coordonnée et participative et de lutter contre les fausses informations.

Table des matières

1. Rappels concernant la variole et les autres orthopoxviroses 7
1.1 Aspects virologiques des orthopoxvirus 7
1.1.1 Classification 7
1.1.2 Structures et propriétés physico chimiques des orthopoxvirus 7
1.1.3 Organisation du génome viral 10
1.1.4 Modalités évolutives 10
1.1.5 Particularités de certaines espèces 12
1.1.6 Diagnostic virologique 13
1.2 Épidémiologie 14
1.2.1 Modes de transmission des OPXV 14
1.2.2 Les orthopoxviroses d'intérêt médical 17
1.2.3 Rappel historique de la variole 18
1.2.4 Les orthopoxvirus à transmission zoonotique et approche « une Seule Santé » 20
1.3 Aspects cliniques de la variole et des orthopoxviroses d'intérêt médical chez l'être humain 23
1.3.1 Variole 23
1.3.2 Infections par le MPXV (mpox) 29
1.3.3 Infections par le virus de la vaccine (VACV) et ses variants 31
1.3.4 Infections à cowpox virus (CPXV) 33
1.3.5 Infections à camelpox virus (CMLV) 33
1.3.6 Infections par d'autres orthopoxvirus 33
2. Évaluation des menaces vis-à-vis de la variole 34
2.1 Conséquences de l'arrêt de la vaccination sur l'immunité antivariolique 34
2.2 Risques liés à la conservation de virus réplicatifs et de la biologie de synthèse 35
2.2.1 Risque de réémergence à partir d'un virus naturel 35
2.2.2 Risque de réémergence à partir d'un virus issu de la biologie de synthèse 36
3. Bilan de la gestion des épidémies récentes 37
3.1 Bilan de l'épidémie de Covid-19 et de sa campagne de vaccination : des leçons à tirer 37
3.2 Le retour d'expérience de l'épidémie de MPXV 44
3.2.1 L'épidémie en France et dans le monde 44
3.2.2 Recherche et nouvelles connaissances 44
3.2.3 La prise en charge de l'épidémie en France 44
4. Le plan variole actuel (2019) et son impact 49
4.1 Le plan (cette présentation ne concerne que le contenu déclassifié du Plan le reste étant confidentiel) 50

4.2 Les fiches mesures qui relèvent de la responsabilité du ministère en charge de la santé52
4.3 L'activation de l'équipe nationale d'intervention variole 52
4.4 La stratégie de vaccination 53
4.5 ESR-N, ESR-R (Établissements Sanitaires de Référence Nationaux et Régionaux) : maillage territorial 54
5. Les vaccins et la stratégie vaccinale 55
5.1 Mise à disposition des vaccins 55
5.1.1 Les vaccins de « première génération » : Institut vaccinal du Dr Pourquier (le plus ancien) et Sanofi Pasteur (constitué au début des années 2000). 55
5.1.2 Vaccin de « seconde génération » 55
5.1.3 Les vaccins de « troisième génération » Imvanex® et Jynneos® 55
5.2 Stratégie vaccinale 57
5.2.1 Préambule 57
5.2.2 Les considérants 58
5.2.3 Propositions du HCSP 60
6. Les traitements antiviraux 64
6.1 Les médicaments antiviraux (ATV) utilisables 64
6.1.1 Técovirimat (ST-246) 64
6.1.2 Brincidofovir (CMX001) 66
6.1.3 Cidofovir 68
6.1.4 Autres composés 69
6.2 Modalités d'utilisation des antiviraux disponibles chez l'être humain. 70
7. Immunothérapie 71
7.1 IgG spécifiques hyperimmunes 71
7.2 Plasma immun 73
8. Traitement de support 74
9. Mesures non pharmaceutiques 75
10. Aspects communication 76
10.1 La communication a un rôle déterminant dans la gestion de situations sanitaires sensibles marquées par l'incertitude 76
10.2 L'état des connaissances sur la variole et la perception des risques de cette maladie par le grand public sont inconnus 77
10.3 Agir en amont sur le niveau de littératie des populations est un levier important 77
10.4 La communication s'intègre dans une approche plus globale d'équité en santé. 77
10.5 Il est nécessaire de repenser la communication autour de référentiels d'action partagés 77

Abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

AES : accident d'exposition au sang

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BPXV : buffalopox virus

CDC : *centers for disease control and prevention*

CeGIDD : Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par le virus de l'immunodéficience humaine et des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles

CHG : centre hospitalier général

CHU : centre hospitalier universitaire

CIBU : Cellule d'intervention biologique d'urgence

CMLV : camelpox virus

CMV : cytomégalovirus

CNGE : Collège National des Généralistes Enseignants

CNR : centre national de référence

COREB : Coordination opérationnelle risque épidémique et biologique

CORRUSS : centre opérationnel de régulation et de réponse aux urgences sanitaires et sociales

CPXV : virus cowpox

C_T : *cycle threshold*

CTSA : centre de transfusion sanguine des armées

DASRI : déchets d'activité de soins à risques infectieux

ECTV : ectromelia virus

EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EMA : *European Medicines Agency*

ESRN : établissement de santé de référence national

ESRR : établissement de santé de référence régional

FDA : *Food and drug administration*

HAS : Haute Autorité de santé

HCSP : Haut Conseil de la santé publique

HHV6 : herpès virus de type 6

HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

HSV : Herpes simplex virus

ICTV : *International Committee on the Taxonomy of Viruses*

ID : intradermique

Ig : immunoglobuline

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IST : infection sexuellement transmissible

IV : intraveineux(se)

MOT : micro-organismes et toxines

mpox : infection par le monkeypox virus (ancienne dénomination : variole simienne)

MVA : *modified vaccinia virus Ankara*

MPVX : virus monkeypox

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORSAN REB : ORganisation du système de santé en situations SANitaires exceptionnelles, pour les Risques Épidémiques et Biologiques

PCC : plasma de convalescent du Covid-19

PCR : réaction en chaîne par polymérase (*polymerase chain reaction)*

PPI : plan particulier d'intervention

PrEP : prophylaxie pré-exposition (du VIH)

PSM : poste de sécurité microbiologique

qPCR : PCR quantitative

RCP : résumé des caractéristiques du produit

REB : Risques Épidémiques et Biologiques

R_0 : taux de reproduction d'un virus

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SC : sous-cutané

SpF : Santé publique France

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SFM : Société française de microbiologie

VACV : virus de la vaccine

VARV : virus de la variole

VIGIV : immunoglobulines anti-vaccine par voie intraveineuse

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VPE : vaccination post exposition

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi (annexe 1) par la Direction générale de la santé (DGS) en date du 11 avril 2022 afin de mettre à jour son avis du 21 décembre 2012 portant sur la révision du plan de lutte contre la variole.

La révision des doctrines de lutte contre une réémergence de la variole est apparue nécessaire au regard :

- des enseignements de la crise sanitaire liée au SARS-CoV-2 ;
- des enseignements de l'exercice gouvernemental variole 2019 ;
- de l'épidémie de variole simienne (mpox) ;
- de l'amélioration de l'arsenal préventif et thérapeutique pour lutter contre les orthopoxvirus.

Il est ainsi demandé au HCSP, pour chacune des thérapeutiques jugées pertinentes, d'émettre des recommandations relatives :

- aux populations cibles,
- aux indications et contre-indications en cohérence avec la situation épidémique,
- à la priorisation des thérapeutiques (y compris la place de la vaccination),
- aux objectifs en termes d'immunisation ou de prophylaxie ainsi que les délais d'obtention de ces objectifs,
- aux contraintes organisationnelles ou technologiques de mise en œuvre des thérapeutiques mais aussi de leur suivi,

et de définir une doctrine générale d'emploi en fonction de la situation épidémiologique, tenant compte de l'introduction sur le territoire national de cas humains de mpox.

Pour répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail (GT) composé d'experts membres ou non du HCSP (annexe 2).

En outre, plusieurs experts, sociétés savantes et organismes ont été sollicités pour apporter leurs contributions (annexe 2 bis).

1. Rappels concernant la variole et les autres orthopoxviroses

1.1 Aspects virologiques des orthopoxvirus

1.1.1 Classification

Les orthopoxvirus (OPXV) sont responsables de maladies d'importance médicale chez les êtres humains et les animaux dans le monde entier.

Ces virus à ADN font partie de la famille des *Poxviridae*, dont la longueur du génome varie de 135 à 360 kb. La famille des *Poxviridae* comporte deux sous-familles : *Entomopoxvirinae* et *Chordopoxvirinae*, infectant respectivement les insectes et les vertébrés. Sur la base de la gamme d'hôtes, de la morphologie, de l'antigénicité et de la similarité des séquences, chacune de ces sous-familles est subdivisée en genres. La sous-famille des *Chordopoxvirinae* est composée de 18 genres dont quatre comportent des espèces qui peuvent infecter l'être humain, à partir d'un réservoir animal pour les genres *Orthopoxvirus*, *Parapoxvirus*, et *Yatapoxvirus* (zoonoses) ou humain pour le genre *Molluscipoxvirus*.

La majorité des espèces qui infectent l'être humain appartiennent au genre *Orthopoxvirus*, dont les espèces du virus de la variole (VARV), du virus de la vaccine (VACV) qui représente la souche prototype du genre, du virus cowpox (CPXV) et du virus monkeypox (MPXV). Le tableau 1 propose un aperçu des espèces actuellement répertoriées par l'*International Committee on the Taxonomy of Viruses* (ICTV) dans le genre *Orthopoxvirus*.

Il a été tenu compte dans ce rapport de la nouvelle dénomination de la variole simienne par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), désormais appelée mpox (https://www.who.int/news/item/28-11-2022-who-recommends-new-name-for-monkeypox-disease).

1.1.2 Structures et propriétés physico chimiques des orthopoxvirus

En cryo-tomographie, les virions ont une forme de brique avec des bords légèrement arrondis et une dimension moyenne de 360x270x250 nm. La structure de surface est constituée d'une enveloppe lipidique d'une épaisseur de 5-6 nm. Elle est hérissée de filaments assez régulièrement disposés en palissade. A l'intérieur de cette enveloppe, les observations par microscopie électronique à contraste de phase mettent en évidence deux corps latéraux constitués par un matériau hétérogène et un noyau biconcave contenant l'ADN (Figure 1).

Figure 1. Morphologie d'un poxvirus en microscopie électronique à transmission. N : nucléocapside en forme d'haltère renfermant l'ADN viral ; CL : corps latéraux ovoïdes de part et d'autre de la nucléocapside ; E : enveloppe lipidique externe hérissée de filaments disposés en palissade

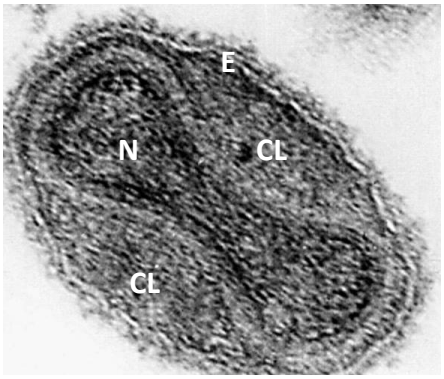

Tableau 1. Espèces répertoriées par l'ICTV (*International Committee on Taxonomy of Viruses*) dans le genre *Orthopoxvirus* avec les variants d'intérêt, les espèces animales sensibles, leur distribution géographique et leurs modes de transmission. (Les virus infectant les êtres humains sont notés en caractères gras. Les principales données figurant dans le tableau sont issues de deux revues générales (Diaz JH, 2021 ; MacNeill AL, 2022).

Espèces reconnues par l'ICTV	Variant(s) d'intérêt	Principales espèces animales sensibles ou trouvées positives	Distribution géographique	Trans-mission animal ->	Trans-mission humain -> humain	Trans-mission associée aux soins	Remarques d'ordre clinique ou vaccinal chez les primates humains ou non
Abatino macacapox virus	1 seul foyer en 2015	Macaques de Tonkean	Italie (animaux originaires d'Indonésie et hébergés dans une réserve à Abatino)	NR	NR	NR	Mort de 12 animaux par détresse respiratoire
Akhmeta virus	-	Bovins - **humains**	Géorgie	+	NR	NR	Deux cas en 2013 Tableau « vaccine-like »
Alaskapox virus	1 seul cas en 2015	**Humains**	Alaska, Etats-Unis	+	NR	NR	Guérison en 6 mois
Ectromelia virus (mousepox)	-	Souris	Mondiale	NR	NR	NR	-
Monkeypox virus **(MPXV)**	Souche Copenhagen	Singes en captivité	Souche historique isolée d'un macaque malade en1958 dans un institut de recherche sur les vaccins à Copenhague, Danemark	NR	NR	NR	-
	Clade I	Loirs – gerboises – rats géants de Gambie – hérissons – musaraignes éléphants – écureuils – chiens de prairie – chinchillas – marmottes – porcs-épiques – tamanoirs – opossums – sangliers – singes verts mangabeys – singes colobes – singes à queue rouge – cercopithèques – macaques –orangs-outans – gorilles – chimpanzés – **humains**	Bassin du Congo	+	+	+	Adénopathies cervicales – Formes mortelles ≈10 %
	Clade IIa		Afrique de l'ouest (Nigeria)	+	+	+	Idem clade I mais létalité ≈3 %
	Clade IIb		Epidémie mondiale hors d'Afrique chez les humains de 2017 à 2022 (encore en cours)	+	+	+	Transmission interhumaine majeure - Lésions muqueuses et génitales majoritaires – Très peu de décès
Racoonpox virus		Ratons laveurs	Amérique du Nord	NR	NR	NR	-
Shunkpox virus		Mouffettes	Amérique du Nord	NR	NR	NR	-
Volepox		Chauves-souris – *Peromyscus truei* (petits rongeurs)	Amérique du Nord	NR	NR	NR	-
Taterapox virus		Gerbilles	Afrique de l'Ouest	NR	NR	NR	-
Camelpox virus **(CMLV)**	-	Dromadaires – chameaux de Bactrian - **humains**	Afrique du nord – Moyen-Orient – Afghanistan – Pakistan – Sud de la Russie - Inde	+	NR	NR	Lésions habituellement limitées aux mains avec possible prurit

Cowpox virus (CPXV)	Souche Brighton	Souche de laboratoire	-	NR	NR	NR	-
	Calpox	Modèle expérimental chez le marmouset	Souche originaire de singes d'Amérique	NR	NR	NR	Tableau proche de la variole humaine
	Souches sauvages	Nombreuses espèces : souris – hamster chinois – chauves-souris – rats – gerbilles – castors – mangoustes – renards – pandas – chats- ocelots – guépards - lions – tigres – léopards – jaguars – pumas – tamanoirs - tapirs - rhinocéros – éléphants – okapis – lamas –alpagas – ours – bovins – chevaux –macaques de Barbarie - **humains**	Mondiale	+	+	NR	Premier virus utilisé pour la vaccination jennérienne
Vaccinia virus (VACV)	Lister Ankara Copenhagen Western Reserve	Souches de laboratoire : - souche Lister principalement utilisée dans les vaccins de 1ère génération - souches Ankara et Copenhagen non réplicatives in vivo et utilisées dans les vaccins de 3ème génération - souche Western Reserve très virulente in vivo et utilisée dans des modèles animaux	-	-	-	-	Les souches des vaccins de 1ère génération ont conduit à l'éradication de la variole - Lésions possibles au point d'injection ; très rares formes généralisées
	Brazilian vaccinia virus	Souris – agoutis (rats des roseaux) – *Nectomys squamipes* (rongeurs aquatiques) – *Oligoryzomys* (rongeurs) – rats – capybaras (très gros rongeurs) - opossums – coatis (proches des ratons laveurs) – tatous – chats – chiens – bovins – chevaux – singes capucins touffus – singes hurleurs noirs - **humains**	Brésil, Colombie (souche dérivée du virus vaccinal qui s'est réadaptée aux animaux en Amérique du sud)	+	+	+	Lésions prédominant aux mains chez les trayeurs
	Buffalopox virus (BPXV)	Buffles – bovins - **humains**	Inde, Pakistan (souche dérivée du virus vaccinal)	+	+	+	Lésions prédominantes aux mains chez les trayeurs -Lésions buccales à la suite de l'ingestion de lait
	Cantagalo virus	Bovins - **humains**	Comté de Cantagalo, Rio de Janeiro, Brésil (souche dérivée du virus vaccinal ayant ré-émergé dans les années 2000)	+	+	+	Lésions prédominantes aux mains chez les trayeurs
	Horsepox virus	Chevaux - bovins - **humains**	Mongolie (souche dérivée du virus vaccinal, dont la circulation est probablement éteinte)	+	NR	NR	Souche probablement utilisée par Jenner à partir de 1813-1817
	Rabbitpox virus	Lapins de laboratoire	Mondiale	NR	NR	NR	-
Variola virus (smallpox) (VARV)	Variola major Variola minor	**Humains** Stocks détruits à l'exception de deux souches encore officiellement détenues aux Etats-Unis et en Russie	Mondiale Létalité effroyable par le passé Eradication en 1977	+	+	+	Maladie éradiquée - Arme potentielle de bioterrorisme

NR : non rapporté. Les abréviations sont celles proposées par l'Organisation mondiale de la santé.

De façon générale, les poxvirus sont sensibles à l'action des détergents usuels, le formaldéhyde, les agents oxydants et une température supérieure à 40°C. Une revue récente a montré que la plupart des antiseptiques et désinfectants usuels étaient actifs en moins d'une minute sur le VACV et notamment les dérivés alcooliques, le glutaraldéhyde, l'acide peracétique, le peroxyde d'hydrogène, l'hypochlorite de sodium et les dérivés iodés. L'ozone et le chlorure de benzalkonium nécessitent en revanche des temps d'exposition de l'ordre d'une heure [1].

1.1.3 Organisation du génome viral

Le génome viral est constitué d'une molécule d'ADN bicaténaire linéaire comportant 170 à 240 kb selon les espèces, le génome du virus de la variole (VARV) étant le plus court. Les deux télomères situés aux extrémités du génome forment des structures en épingle à cheveux fermées de façon covalente. Les régions les plus terminales du génome comportent des séquences inversées répétées (ITR pour *inverted terminal repeats*) dont la taille varie selon les espèces. Dans le genre *Orthopoxvirus*, la taille des ITR varie de 200 à 500 paires de bases ne comportant aucune région codante pour VARV, jusqu'à 12 000 paires de bases comportant 6 gènes pour certaines souches de VACV. A l'opposé, la région centrale du génome est la plus conservée entre les différentes espèces.

Le nombre total de gènes varie de plus de 200 pour MPXV à environ 160 pour VARV. La souche MVA (*modified vaccinia virus Ankara*) de VACV, à la base des vaccins de 3ème génération et qui a perdu sa capacité à se répliquer dans les cellules de mammifères, comporte seulement 157 gènes complets [2].

Le génome viral comporte au total environ 200 gènes en général non chevauchants. Ces gènes codent plus de 150 protéines structurales ou non structurales dont certaines sont associées à la matrice, d'autres à l'enveloppe externe et d'autres à la nucléocapside. La réplication du virus est essentiellement intra-cytoplasmique.

1.1.4 Modalités évolutives

Traditionnellement, les espèces du genre *Orthopoxvirus* ont été nommées principalement en fonction de l'animal hôte dont elles proviennent et identifiées sur la base d'une série de caractéristiques biologiques. Le plus souvent, les OPXV zoonotiques ont été initialement isolés d'animaux immédiatement proches de l'être humain, hôtes accidentels du virus, dont les porteurs naturels sont, en règle générale, des animaux sauvages. Par conséquent, le nom d'une espèce d'OPXV ne reflète pas l'animal qui constitue son réservoir naturel [3]. En général, différentes espèces de rongeurs, parfois encore mal caractérisées, constituent le réservoir le plus probable des OPXV animaux alors que le réservoir de VARV était strictement humain avant son éradication.

Parmi les quelques 200 gènes répertoriés dans le genre *Orthopoxvirus*, environ 90 sont communs à tous les *Chordopoxvirinae*. Ces gènes, qui sont impliqués dans des fonctions clés comme la réplication, la transcription et l'assemblage des virions, sont regroupés dans la région centrale du génome alors que les gènes qui sont spécifiques de l'espèce ou de l'hôte sont généralement distribués vers les deux extrémités du génome. Bon nombre de ces gènes terminaux codent des protéines qui ont pour fonction de réduire les processus antiviraux de l'hôte, notamment l'apoptose, la présentation et la reconnaissance des antigènes, la sécrétion d'interféron et les processus de signalisation immunitaire, et ont donc été appelés gènes de virulence [4].

Mécanismes génétiques responsables de l'évolution des Orthopoxvirus

Le genre *Orthopoxvirus* de la famille des poxvirus est soumis comme les autres genres de cette espèce à plusieurs mécanismes génétiques qui sont responsables de la variabilité génomique, notamment le transfert horizontal de gènes, les polymorphismes de nucléotides simples, les petites

insertions et délétions, les plus grandes délétions de séquence qui peuvent inclure des gènes entiers, et la recombinaison [5].

L'accumulation des données sur les séquences nucléotidiques du génome complet de diverses souches d'OPXV a permis de constater qu'une caractéristique intéressante de ces génomes est la présence de gènes qui sont intacts dans une espèce mais fragmentés ou supprimés dans une autre [6,7]. Ces données confirment le concept d'une évolution réductrice des OPXV, selon lequel la perte de gènes joue un rôle important dans l'adaptation évolutive du virus progéniteur à une niche environnementale particulière (hôte) et dans l'émergence de nouvelles espèces de virus [2]. Le CPXV possède le plus grand génome de tous les représentants modernes du genre *Orthopoxvirus*, et ce génome contient tous les gènes présents dans les autres espèces de ce genre [8,9]. Par conséquent, ce virus a été proposé comme l'espèce moderne la plus proche du virus progéniteur du genre *Orthopoxvirus*, tandis que les autres espèces, y compris VARV, seraient apparues à la suite d'une évolution réductrice en plusieurs étapes [10,11]. Ainsi, VARV, l'espèce la plus pathogène pour l'être humain, possède le plus petit génome de tous les OPXV [2,12], ce qui suggère la possible émergence d'un variant de type VARV à partir des OPXV zoonotiques actuellement existants, dont le génome est plus long, au cours de l'évolution naturelle.

Est-il possible de cibler un progéniteur zoonotique à risque sur la seule longueur de son génome ?

En se basant sur ce seul paramètre, VACV qui possède un génome de taille équivalente à celui de MPXV (190 000 paires de bases) serait un candidat probable [13]. Historiquement, VACV est le virus le plus étudié, mais son origine et ses hôtes naturels restent inconnus. VACV était le principal composant du vaccin antivariolique, largement utilisé pendant la campagne d'éradication de la variole [14]. Cependant, plusieurs souches de VACV ont été décrites dans différentes régions du monde (Tableau 1). En Inde, une sous-lignée du VACV, appelée buffalopox virus (BPXV), est une infection virale zoonotique ré-émergente qui touche principalement les buffles, mais aussi les bovins, et les êtres humains qui sont entrés en contact direct avec ces animaux infectés. De nos jours, VACV est également responsable d'épidémies de vaccine bovine en Amérique du Sud avec des cas de transmission animal-humain. Le nombre de cas humains infectés par VACV continue d'augmenter alors que le nombre de personnes vaccinées contre VARV diminue [15].

D'autres mécanismes d'adaptation sont à prendre en compte

Bien que les mutations soient plutôt rares dans l'ADN des *Orthopoxvirus*, on sait que le taux d'accumulation des mutations dans ces virus s'élève de 0,9 à 1,2 x 10^{-6} substitutions par site et par an [16] à 1 x 10^{-5} substitutions par site et par an [17]. L'analyse phylogénétique des souches MPXV-2022 montre qu'elles appartiennent à la même lignée que la souche MPXV isolée de cas d'importation en 2018. Cependant, par rapport à la souche MPXV des cas d'importations, 46 nouvelles mutations consensus ont été observées dans les souches MPXV-2022, dont 24 mutations non synonymes [12].

On a récemment découvert que la duplication/amplification des segments génomiques est typique des *Orthopoxvirus* et que, dans le cas d'une certaine pression sélective (par exemple, les défenses antivirales de l'hôte), certains gènes sont capables d'accumuler relativement rapidement des mutations qui permettraient au virus de s'adapter à de nouvelles conditions, y compris à un nouvel hôte [18]. Ces virus se caractérisent également par la possibilité de recombinaisons intermoléculaires et intramoléculaires, ainsi que par des insertions et des délétions génomiques [3].

La comparaison des génomes de MPXV, CPXV et VACV a montré que, contrairement à VARV qui s'est adapté pour surmonter les réactions de défense de l'être humain en réponse à l'infection, ces virus maintiennent des gènes adaptés aux interactions avec les réactions de défense immunitaire des mammifères de diverses espèces [9,19,20]. Cependant, les effets de ces mutations ou de ces modifications génomiques sur la transmissibilité, la virulence et l'échappement immunitaire des OPXV doivent encore être élucidés [21].

En résumé, les différents OPXV montrent une organisation génétique particulière de leur double brin d'ADN linéaire, avec des régions centrales très conservées d'une espèce à l'autre alors que la variabilité en rapport avec les différentes espèces et sous-espèces est portée par les extrémités du génome.

En termes d'évolution génétique, VACV pourrait représenter au même titre que CPXV l'espèce ancestrale à partir de laquelle toutes les autres espèces seraient dérivées, même si l'origine de ce virus reste encore débattue. L'évolution génétique se fait principalement par réduction de gènes situés dans les régions externes du génome, le VARV étant l'espèce qui présente le génome le plus court. Par ailleurs, l'accumulation de mutations sous l'effet notamment de la pression de sélection du système immunitaire de l'hôte, semble jouer un rôle important dans l'adaptation de certains OPXV à de nouveaux hôtes et à leur transmissibilité, comme cela a été montré pour les souches de MPXV récemment adaptées à une transmission strictement interhumaine [22,23].

Enfin, la baisse de l'immunité collective à la suite de l'éradication du VARV puis à l'arrêt de la vaccination contre la variole joue un rôle important dans l'émergence de cas humains d'OPXV zoonotiques.

1.1.5 Particularités de certaines espèces

a) *Virus de la variole* (VARV)

Comme mentionné précédemment, VARV est l'OPXV qui a le plus petit génome.

L'origine du VARV est encore l'objet de discussions. Selon l'hypothèse formulée par Li *et al.* en 2007 [24], des indices concernant l'adaptation du VARV à l'être humain peuvent être trouvés dans la relation phylogénique étroite qui existe entre VARV et deux autres espèces d'OPXV, *Taterapox virus* (TATV), hébergé par un rongeur africain, et *Camelpox virus* (Tableau 1). Les analyses coalescentes indiquent que la divergence entre le VARV et le TATV s'est produite entre 16 000 YBP (*Year Before Present* pour années avant le temps présent) d'après les données historiques de la variole en Afrique du Sud, et 68 000 YBP, d'après les données historiques de la variole les plus anciennes en Asie de l'Est. Ainsi, comme les OPXV zoonotiques apparentés ayant des réservoirs chez les rongeurs, VARV pourrait avoir évolué à partir d'un pathogène enzootique des rongeurs africains et s'être ensuite propagé hors d'Afrique. Plus récemment, VARV s'est séparé en deux clades : le premier clade, *variola major*, est à l'origine des formes les plus sévères de variole ; le second clade regroupe *variola minor* ou alastrim, originaire d'Amérique du sud et responsable de formes mineures de variole, et des isolats originaires d'Afrique de l'Ouest [24].

b) *Virus de la vaccine* (VACV)

Cette espèce d'OPXV a une histoire mouvementée. Les analyses phylogéniques ont montré que les souches de VACV divergent assez notablement des souches de cowpox responsables de la « vaccine » chez la vache. En revanche, elles sont proches du horsepox virus, un virus qui infectait les chevaux et les bovidés et dont la circulation semble éteinte de nos jours ; une seule souche a été isolée en 1976 à partir de chevaux malades en Mongolie (Tableau 1). Très tôt dans l'histoire de la vaccination, Jenner et ses émules ont utilisé indifféremment des sérosités (« lymph ») provenant de bovins ou de chevaux infectés ; les souches équines étaient même transmises à la vache pour entretenir leur virulence. À partir de 1813 ou 1817, ce sont presqu'exclusivement des souches équines qui ont été utilisées pour propager la vaccination jennérienne en Angleterre puis à travers le monde [25].

Les souches vaccinales utilisées pour l'éradication de la variole sont extrêmement diverses ; on ne dénombrait pas moins de 71 producteurs / distributeurs de vaccins de 1ère génération dans le monde. Les deux souches les plus connues sont la souche Lister, largement utilisée en Europe, et la souche NYCBH (*New York City Board of Health*) utilisée en Amérique du Nord. Les souches à la base des vaccins de 3ème génération ont été atténuées par passages multiples sur des cellules d'embryon de poulet, ce qui leur a fait perdre leur pouvoir réplicatif sur cellules de mammifères ; c'est le cas de la souche MVA (*Modified Vaccinia virus Ankara*). La souche Copenhagen est une souche atténuée qui, après délétion d'une partie de son génome, a permis la fabrication du vecteur NYVAC (*New York VACcinia virus*) qui peut être utilisé, au même titre que les vecteurs canarypox, pour des vaccins anti-infectieux ou anti-cancéreux [26].

Il est intéressant de noter que plusieurs souches vaccinales se sont réadaptées à leur réservoir animal initial : c'est le cas des souches sud-américaines (Brazilian vaccinia virus, Cantagalo virus) ou asiatiques (buffalopox virus) (tableau 1) qui, à partir de ces animaux, peuvent réinfecter les êtres humains (voir infra). Le rabbitpox virus (Tableau 1) correspond à une souche vaccinale qui s'est réadaptée à des lapins de laboratoire.

c) *Cowpox virus* (CPXV)

CPXV est peut-être la première source de virus utilisée par Jenner pour « vacciner » James Phipps en 1796, même si cette notion est remise en cause [25]. Ces virus infectent de très nombreuses espèces de mammifères, y compris les êtres humains (tableau 1).

d) *Monkeypox virus* (MPXV)

Cette espèce comporte deux clades principaux : le clade I, originaire d'Afrique centrale (bassin du Congo), responsable d'infections zoonotiques avec une létalité de l'ordre de 10 % en zones d'endémie, et le clade II originaire d'Afrique de l'Ouest avec une forte endémicité au Nigeria (tableau 1). Ce clade s'est récemment individualisé en deux sous-clades : le clade IIa qui reste principalement localisé en Afrique et le clade IIb qui semble avoir émergé à partir de 2017 et qui est à l'origine de l'épidémie de mpox observée hors d'Afrique depuis avril 2022, avec une transmissibilité essentiellement interhumaine.

1.1.6 Diagnostic virologique

La suspicion d'infection par un OPXV peut être levée par plusieurs techniques diagnostiques pour caractériser l'agent étiologique responsable de l'infection. Différents prélèvements peuvent être utilisés pour la mise en œuvre de ces techniques, préférentiellement des prélèvements cutanéo-muqueux, des prélèvements oro-pharyngés et du sang veineux périphérique. Le diagnostic différentiel s'effectue vis-à-vis des pathologies d'origine virale ou bactérienne qui induisent elles aussi des éruptions papulo-vésiculeuses.

La détection et l'identification par des méthodes de biologie moléculaire (PCR en temps réel) permet d'identifier l'agent pathogène au niveau du genre *Orthopoxvirus* et de l'espèce en un temps réduit. Ces techniques sont utilisées afin d'identifier rapidement l'agent infectieux. La caractérisation phylogénique de l'isolat est réalisée par l'analyse de la séquence du génome viral par des techniques de séquençages haut débit (NGS) au sein des laboratoires de références et notamment en France du Centre national de référence (CNR) des orthopoxvirus situé à Brétigny-sur-Orge.

La confirmation de la présence d'un virus infectieux est réalisée par la mise en culture des échantillons primaires au sein de ces mêmes laboratoires.

Le diagnostic sérologique est principalement réalisé par séroneutralisation, seule méthode qui permet de lier une réponse immunitaire à une espèce virale. En effet, la forte parenté antigénique au sein d'un même genre rend très difficile sinon impossible la différenciation de l'espèce responsable de l'infection par un test ELISA.

Sous l'angle réglementaire, le Code de la santé publique prévoit une liste de micro-organismes et toxines (MOT) de nature à présenter un risque pour la santé publique, dont la production, la fabrication, la détention, le transport, l'importation ou encore l'exportation sont soumis à un régime d'autorisation. Les OPXV figurent dans l'annexe I de l'arrêté du 30 avril 2012 des « micro-organismes hautement pathogènes présentant les risques les plus élevés pour la santé publique ». Cette annexe implique que, pour toute opération effectuée sur ces agents ainsi que pour leur détention, il est nécessaire d'obtenir une autorisation micro-organismes et toxines (MOT) par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et d'élaborer un plan particulier d'intervention (PPI) délivré par la préfecture. Dans le but de faciliter la prise en charge de l'épidémie actuelle de mpox, un nouvel arrêté datant du 26 juillet 2022 [27] a fait passer le MPXV (mais pas les autres OPXV) de l'annexe I à l'annexe II, ce qui dispense d'un PPI les laboratoires qui se limitent à faire le diagnostic moléculaire d'infection à MPXV (en dehors de toute activité de recherche et de culture). En revanche, la détention de MPXV reste soumise à l'autorisation par l'ANSM d'une détention de MOT. En l'absence de cette autorisation, les prélèvements testés positifs en PCR pour le MPXV doivent impérativement être détruits ou cédés au CNR des orthopoxvirus dans un délai d'un mois, sous peine de sanctions. L'acheminement des échantillons positifs pour le MPXV est également soumis à autorisation par l'ANSM et impose des conditions de sécurité de transport bien définies [pour plus de détails, se reporter à la fiche élaborée par la Société Française de Microbiologie (SFM) en mai 2022 et disponible sur l'internet à l'adresse « Recommandations-SFM-_-MPXV_V1-_-12062022-def.pdf »]. Enfin, compte tenu des risques pour les personnels de laboratoire, il est rappelé que la manipulation des échantillons suspects de contenir des MPXV doit être réalisée dans un laboratoire respectant un niveau de confinement 3. À titre dérogatoire, la SFM indique que la manipulation des échantillons suspects de contenir du MPXV peut s'envisager dans un laboratoire relevant du niveau de confinement 2 (LSB2), sous un poste de sécurité microbiologique (PSM) de type 2, en respectant les mêmes pratiques de travail que dans un LSB3 (LSB2+). L'utilisation de ce type d'installation se fait après désignation de l'agence régionale de santé (ARS) lorsque l'offre de soins le requiert, et sous la responsabilité de l'employeur dans l'application des règles de prévention et de confinement à un niveau adapté au risque biologique. Il est à noter que la culture du virus reste néanmoins, dans tous les cas, soumise à un niveau de confinement 3 dans un laboratoire détenteur d'une autorisation MOT par l'ANSM.

1.2 Épidémiologie

1.2.1 Modes de transmission des OPXV

a) Virus de la variole

Le VARV se transmet principalement par voie respiratoire, par contact avec des lésions virulentes et par le biais de contact avec des fomites (particules Infectieuses déposées sur des objets ou des surfaces). La variole est considérée comme une pathologie présentant une contagiosité élevée avec un R_0 de l'ordre de 5 [28]. Des études expérimentales ont montré qu'une seule particule infectieuse pouvait suffire à infecter des animaux sensibles [29].

La voie respiratoire est sans doute prépondérante. La transmission peut avoir lieu de personne à personne par le biais de gouttelettes contaminées émises lors de la respiration, de l'expression orale (parole, chant, cris …) ou de la toux, surtout à la phase précoce de l'infection où le virus est présent au niveau des muqueuses respiratoires supérieures. Il peut se faire aussi par le biais d'aérosols, sous forme de fines particules en suspension dans l'air véhiculées par les courants aériens ; ce mode de transmission, probablement sous-estimé lorsque la variole était encore présente [30] dépend de nombreux facteurs comme la charge virale dans les sécrétions respiratoires, la fréquence expiratoire du contaminant et la fréquence respiratoire du contaminé, la taille et le volume de distribution des particules émises au cours de l'expiration, le temps d'exposition ou la position du receveur par rapport à la source d'émission [29] ; il a été également décrit des transmissions par aérosols à longue distance pouvant dépasser un kilomètre [31].

La transmission par contact direct avec un individu infecté porteur de lésions cutanées ou muqueuses est également possible que ce soit lors de contacts familiaux ou intimes ou lors de soins prodigués sans mesures de protection individuelle.

La transmission par des objets ou des surfaces contaminées par le patient (soit par voie respiratoire, soit par le biais de squames provenant des lésions cutanées), joue également un rôle important dans la dissémination de la variole, surtout dans les phases plus tardives de la maladie quand les lésions cutanées sont bien installées, y compris à la phase de croûtes. Le linge des patients, leur literie ou les ustensiles alimentaires constituaient des sources bien identifiées de contamination [32].

b) *Monkeypox virus* (MPXV)

La dose infectieuse de MPXV nécessaire pour infecter un être humain n'est pas connue ; elle semble cependant nettement plus élevée que pour le virus de la variole [33]. La contagiosité de l'infection à MPXV s'étend de l'apparition des premiers symptômes à la chute des croûtes, ce qui peut représenter plusieurs semaines.

Dans sa forme africaine, l'infection à MPXV est une zoonose ; la majorité des personnes infectées se contamine au contact d'animaux infectés (singes et rongeurs principalement). Les contaminations surviennent lors des activités de chasse, par la manipulation de cadavres d'animaux contaminés ou encore par la consommation de viande de brousse. Les cas de transmission interhumaine sont peu nombreux et les foyers restent de petite taille. Lors de la seule épidémie d'envergure hors Afrique avant 2022, survenue en 2003 à la suite de l'importation illégale de rats de Gambie aux États-Unis, la plupart des cas être avaient été en contact avec des animaux infectés (chiens de prairie autochtones contaminés par les rats africains) [34].

Dans l'épidémie qui sévit depuis avril 2022 hors d'Afrique, la situation est totalement inédite puisque 100 % des cas résultent d'une transmission interhumaine [35]. Cette transmission peut se faire de façon directe par différentes voies :

- transmission par contact avec des lésions cutanées ou muqueuses, des croûtes ou des liquides biologiques,
- exposition à des sécrétions respiratoires échangées lors de présence prolongée en face-à-face ou lors de contacts plus intimes (baisers, caresses, relations sexuelles oro-génitales),
- transmission indirecte par des objets (linge, vêtements, objets de toilette ou de cuisine, jouets sexuels, …) contaminés par un sujet infecté, notamment à partir de fragments de lésions cutanées ou de croûtes,
- transmission transplacentaire de la mère à l'enfant.

Les deux premières situations semblent jouer un rôle prédominant dans les cas rapportés au cours de l'épidémie de 2022. Un des points saillants de cette épidémie est que la quasi-totalité des cas concerne des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), souvent avec un nombre élevé de partenaires. Toutes les données épidémiologiques récentes confirment cette observation tant en Europe qu'aux États-Unis [36–39]. L'infection à MPXV entre dans le cadre des infections sexuellement transmissibles (IST) qui englobent toutes les infections transmises lors de contacts intimes, avec ou sans pénétration sexuelle (au même titre par exemple que la gale). Le caractère infectieux des sécrétions génitales n'est pas connu. Une étude italienne portant sur 4 cas a mis en évidence de l'ADN de MPXV dans le liquide séminal de 3 patients ; le quatrième n'a pas été testé. L'appréciation de la charge virale par la valeur de C_T obtenue en qPCR a montré qu'elle était du même ordre de grandeur dans les sécrétions séminales que dans les sécrétions rhino-pharyngées mais bien plus faible que dans les lésions cutanées ou cutanéomuqueuses. Aucune mise en culture n'a été tentée, ce qui ne permet pas de conclure quant à une éventuelle infectiosité de ce fluide biologique [36]. La durée de l'excrétion est également inconnue ; dans l'étude citée, le signal PCR s'est négativé à J11 pour un sujet alors qu'il était encore positif à J9 pour deux autres sujets.

La transmission du MPXV par aérosols fait l'objet de discussions. La plupart des experts s'accordent pour dire que, s'il existe, ce mode de transmission est très marginal. Il semble qu'il faille un contact face à face sans masque relativement prolongé pour observer des transmissions par ce biais. Un avis de juin 2022 des CDC a plutôt tranché en faveur de la non-infectiosité des aérosols [40] mais des experts avancent qu'il est peut-être trop tôt pour conclure sur ce mode de transmission.

En ce qui concerne la transmission indirecte, de l'ADN viral, parfois en grande quantité, a été mis en évidence dans l'environnement inerte de deux patients infectés (mobilier de chambre et de salle de bain, linge de lits, téléphone mobile). Seulement trois des nombreux prélèvements effectués ont donné lieu à la production de virus infectieux en culture cellulaire ; ils provenaient d'un distributeur de savon, d'un drap de lit sur lequel reposait un des patients et d'un gant d'un des expérimentateurs qui avait servi à collecter le linge ; c'étaient aussi les échantillons les plus fortement positifs par test PCR (au moins 10^6 copies d'ADN viral) [41].

D'autres études mettent en évidence la présence de génome viral dans une proportion importante de prélèvements environnementaux [42–44]. Dans deux de ces trois études, certaines des cultures virales ont été positives, confirmant la viabilité du virus même si les titres infectieux étaient faibles ; une des études [43] montre que le virus est encore détectable 15 jours après le départ des patients et que le virus infectieux est trouvé plus volontiers sur les tissus que sur les surfaces rigides. Ce risque infectieux environnemental est corroboré par la publication récente de transmission croisée chez deux infirmières s'étant déplacées en voiture pour faire des prélèvements au domicile d'un sujet infecté ; les deux soignantes ont passé environ une heure au domicile du patient ; elles étaient masquées et avaient revêtu des gants lors des prélèvements. Aucun contact direct avec le patient n'a été noté. Cinq jours plus tard, les deux soignantes ont développé une lésion vésiculeuse au niveau d'un doigt pour l'une et d'un avant-bras pour l'autre, associée à un tableau fébrile avec altération de l'état général. Les virus isolés chez les 3 malades ont été séquencés par technique haut débit avec 100 % d'homologie entre les 3 souches. Le mode précis de contamination des deux infirmières reste indéterminé : exposition aux fomites présents dans le domicile du cas index, contact avec la boîte ayant servi à transporter les échantillons (qui n'a pas été désinfectée), manipulation impropre des masques ? [45].

c) Autres orthopoxviroses (*cowpox virus*, *vaccinia virus*, *camelpox virus*)

Il s'agit pour la plupart de zoonoses. Les êtres humains se contaminent par contact direct avec des lésions cutanées, notamment lors des opérations de traite du bétail à l'origine de lésions des mains des trayeurs ou lors de soins prodigués aux animaux. L'infection par le virus cowpox survient également lors d'un contact rapproché avec un animal infecté (souvent des animaux de compagnie eux-mêmes contaminés par des rongeurs). Ces infections restent en général de bon pronostic, sauf lorsqu'elles se produisent chez des immunodéprimés avec la survenue possible de vaccine généralisée de pronostic souvent fatal, comme dans deux observations chez des transplantés rénaux [46,47] ou encore chez des sujets présentant un terrain atopique [48].

En revanche, les transmissions interhumaines sont exceptionnelles avec les OPXV autres que VARV et MPXV.

1.2.2 Les orthopoxviroses d'intérêt médical

La famille des *Poxiviridae* comprend de nombreux membres inféodés à des espèces animales variées (mammifères et oiseaux). La transmission à l'être humain est prouvée pour les genres *Orthopoxvirus*, *Parapoxvirus* et *Yatapoxvirus*, occasionnant la plupart du temps des infections bénignes.

Le genre *Orthopoxvirus* inclut 13 espèces connues répertoriées par l'ICTV (Tableau 1) parmi lesquelles seule l'espèce *Variola virus,* responsable de la variole, est inféodée strictement à l'être humain ; les 12 autres espèces sont à transmission zoonotique à partir de mammifères domestiques et sauvages. Les OPXV sont proches sous l'angle phylogénique et à immunité croisée. Cette proximité génétique permet l'émergence de cas humains d'une part, et la protection vaccinale croisée d'autre part. La vaccination contre la variole aurait donc conduit à un certain niveau d'immunité contre les autres OPXV [49].

Une classification en trois groupes des OPXV a été proposée selon la spécificité des virus vis-à-vis du réservoir animal [50] :

- les virus hautement spécifiques qui ne se retrouvent que chez un seul hôte et qui présentent une réduction notable de la taille du génome viral : *Variola virus* et *Camelpox virus,*
- les virus qui présentent une large gamme d'hôtes et un génome de grande taille : *Cowpox virus, Vaccinia virus* et *Monkeypox virus,*
- les virus cryptiques pour lesquels très peu de choses sont connues.

Cependant, cette classification peut évoluer en fonction des connaissances nouvellement acquises, en raison des incertitudes qui caractérisent les phénomènes d'interactions entre hôtes, comme en témoignent les récents cas humains d'infection liée au camelpox virus [51].

Les OPXV zoonotiques n'ont jamais été à l'origine d'épidémies aussi importantes (en nombre de cas et en mortalité) que la variole avant son éradication en 1980, mais les émergences récentes en nombre de cas de mpox ainsi que des modifications dans les modes de transmission pour certains OPXV sont très préoccupantes. La perte de l'immunité collective croisée après la disparition de la vaccination contre la variole pourrait être un élément favorable à ces émergences [52]. Parmi ces OPXV émergents, on peut citer le monkeypox virus (MPXV), le camelpox virus (CMLV), le cowpox virus (CPXV) et le vaccinia virus (VACV) et ses variants réadaptés au bétail dont le buffalopox virus (BPXV) (Tableau 1). Plus récemment, d'autres OPXV comme l'akhmeta virus ou l'alaskapox virus ont été à l'origine de cas humains (Tableau 1), mais la connaissance scientifique de leur cycle naturel zoonotique reste limitée [49].

1.2.3 Rappel historique de la variole

Avec la peste, aucune autre maladie n'a été plus destructrice et n'a dévasté autant de civilisations que la variole. « Les origines de la « petite vérole » se perdent dans les incertitudes du passé » [54]. Si ces descriptions authentiques n'apparaissent qu'au IVe siècle en Chine, au VIIe siècle en Inde et au Xe siècle en Asie mineure, la maladie semble avoir été présente en Égypte il y a 3 000 ans avant Jésus-Christ (JC), comme en témoignerait la peau de momies (dont Ramsès V). Transmise par des prisonniers égyptiens aux Hittites en 1350 avant JC, elle est importée à la fin du premier millénaire en Inde par les marchands. Au début de l'ère chrétienne, elle est endémique dans les vallées fortement peuplées du Nil et du Gange.

À partir du foyer égyptien, elle s'étend dans le Moyen-Orient et fait des incursions périodiques en Europe à la faveur des expéditions guerrières. Elle serait à l'origine de la peste d'Athènes en 430 avant JC, décrite par Thucydide, pendant la guerre du Péloponnèse (cette hypothèse n'étant pas actuellement la plus vraisemblable) et, en 165 après JC, de la peste d'Antonin à Rome, ramenée de Mésopotamie par les armées romaines. Le terme de peste employé à cette époque était un terme non spécifique et jusqu'au milieu du XVIIe siècle, les documents englobent sous une même appellation la plupart des maladies à caractère épidémique [54]. Diffusant ensuite à toutes les provinces de l'Empire romain, on estime que cette pandémie a entrainé une baisse de 10 à 20 % de la population de cet Empire, soit environ 7 à 8 millions de morts [55]. En 452, Saint Nicaise, évêque de Reims, peu après avoir guéri de la maladie, est décapité par les Huns. Il deviendra le saint patron des victimes de la variole en Europe. En 580, l'évêque Grégoire de Tours mentionne la maladie dans le royaume des Francs ; à la même époque, Marius, évêque d'Avenches, en Suisse, utilise pour la première fois le mot latin *variola* (de *varius* : tacheté, ou *varus* : pustule). Au VIIe siècle, la variole accompagne les armées arabes à travers l'Afrique du Nord, puis revient en Europe (Espagne, Royaume de Naples, Sicile, Narbonnaise) [54]. Dès lors, jusqu'au XVe siècle, la maladie devient endémique dans de nombreux pays d'Europe sauf la Russie, qui restera indemne jusqu'en 1623. À la fin du XVe siècle, l'apparition de la syphilis amène à différencier « la petite vérole » (variole ou smallpox) de la « grande vérole » (syphilis ou greatpox). Des épidémies dévastatrices, responsables de 10 % de la mortalité globale en Europe [55], vont émailler les XVIIe et XVIIIe siècles sur ce continent.

La variole est introduite en Chine par les liaisons marchandes provenant de l'Ouest vers les années 50 après JC, puis la maladie s'étend à toute l'Asie. C'est au XIIe siècle que l'on rapporte en Chine la pratique de la variolisation par voie nasale alors que la variolisation par voie cutanée est introduite en Égypte au XIIIe siècle par les Mamelouks.

La variole, établie en Afrique du Nord pendant les conquêtes islamiques des VIIe–VIIIe siècles, s'étend par les routes du commerce à travers le Sahara vers les populations d'Afrique de l'Ouest aux XIe et XIIe siècles. Sur la côte ouest de l'Afrique, au sud de l'équateur, elle est importée par les navigateurs portugais aux XVe–XVIe siècles, par la suite, elle suivra la traite des esclaves vers les Amériques. Sur la côte Est de l'Afrique, à partir du XIIe siècle, elle est périodiquement amenée des Indes par les marchands arabes et indiens. C'est de là que plus tard l'Afrique du Sud sera touchée. Même si la connaissance de la situation dans ces régions reste très limitée à cette époque, l'intérieur du continent africain restera probablement exempt de la maladie jusqu'au XIXe siècle mais ne résistera pas à la « traite orientale » des esclaves, aux expéditions, aux explorations, aux chasseurs d'ivoire et au développement des voies commerciales.

Venant d'Espagne, la variole est introduite sur le continent américain aux Caraïbes, à Hispaniola en 1507. En avril 1520, une expédition espagnole part de Cuba pour le Mexique, emportant avec elle la maladie. Elle s'étend à l'intérieur du pays, décime les populations aztèques, atteint le Guatemala, ravage le pays Inca en 1524, puis diffuse à tout l'ouest de l'Amérique du Sud. Le Brésil est atteint par la côte Est en 1555 par l'importation d'esclaves venant d'Afrique. À la fin du XVIe siècle, tout le continent sud-américain est touché. Sur la côte Est d'Amérique du Nord, la variole accompagne les colons venus de France, de Grande-Bretagne et de Hollande. En 1617, la première épidémie tue de nombreux Indiens du Massachusetts. D'autres épidémies dévastatrices vont

suivre, décimant les tribus indiennes de l'intérieur. À la fin du XVIIe siècle, la guerre entre la France et la Grande-Bretagne dans ce qui allait devenir le Canada, favorise l'extension de la maladie. Longtemps cantonnée au Nord et à l'Est, elle s'étend à toute l'Amérique, atteignant tout particulièrement les tribus indiennes.

En Amérique du Nord, le virus de la variole a été utilisé à des fins intentionnelles pour tenter de propager la maladie. En 1763, lors du siège de Fort Pitt (actuellement Pittsburg en Pennsylvanie), le major général anglais Jeffrey Amherst, commandant les troupes britanniques en Amérique du Nord adressa une lettre à l'un de ses subordonnés, le Colonel Bouquet, pour lui demander de tenter de répandre la variole chez les Indiens pour mettre fin aux hostilités. Le Capitaine Siméon Ecuyer, commandant le fort, écrit dans son journal qu'il a offert aux représentants des Indiens lors de leurs pourparlers deux couvertures et un mouchoir de varioleux hospitalisés à l'intérieur du Fort, en espérant leur transmettre la maladie et les forcer à lever le siège du Fort. Une épidémie se déclara par la suite parmi les tribus de la vallée de l'Ohio. Cependant, plusieurs historiens doutent du lien entre l'épidémie de variole et les couvertures de Fort Pitt. La variole était déjà présente dans la région et elle pourrait avoir atteint les villages amérindiens par plusieurs autres moyens.

Au XVIIIe siècle vont se développer les moyens de lutte contre la maladie, à savoir la variolisation puis la vaccination.

La variolisation consistait à inoculer le contenu d'une pustule de varioleux à une personne sans antécédent de variole, de façon à induire une forme modérée de la maladie et à assurer une protection. La variolisation, pratiquée dans l'Empire Ottoman, fut introduite en Angleterre en 1721 par Lady Mary Wortley Montagu, femme de l'ambassadeur d'Angleterre à Constantinople. Cette pratique diffusera ensuite en Grande-Bretagne et dans ses colonies, alors que la méthode restera largement controversée en France du fait de ses risques d'entraîner une variole grave.

Edward Jenner, médecin installé dans le Gloucestershire en Angleterre, avait constaté que les trayeurs de vaches qui avaient auparavant contracté le cowpox étaient protégés contre la variole. Le 14 mai 1796, Jenner inocule sur les bras de James Phipps, un jeune garçon de huit ans, le contenu de vésicules de cowpox provenant de la main de Sarah Nelmes, une trayeuse qui avait contracté le cowpox transmis par une vache nommée Blossom. Quelques semaines plus tard, le 1er juillet, Jenner inocule par variolisation le virus de la variole à James Phipps, sans aucune réaction. C'est le début de la vaccination.

Au milieu du XVIIIe siècle, la variole sévit partout, sauf en Australie, où elle sera introduite en 1789, décimant les Aborigènes.

Au XVIIIe siècle, on dénombre en Europe 200 000 à 600 000 décès annuels de variole, dont 45 000 en Angleterre et 60 000 en France [55]. L'épidémie de 1716 fait 14 000 morts à Paris et 23 000 morts pendant celle de 1723. Environ 95 % de la population française est touchée par cette maladie, et un décès sur dix est dû à celle-ci. Les enfants en sont les premières victimes : 90 % des morts par variole en Angleterre sont âgés de moins de 5 ans, 10 % des enfants meurent chaque année de variole en Suède, un enfant sur sept meurt de variole en Russie. Charles de La Condamine décrit en 1754 « *une maladie affreuse et cruelle qui détruit, mutile ou défigure un quart du genre humain. C'est un instrument de mort qui frappe sans distinction d'âge, de sexe, de rang, ni de climat. Peu de familles échappent au tribut fatal qu'elle exige* » [56].

Si la variolisation a quelque peu limité l'impact de la maladie, c'est à la vaccination que l'on doit une réelle réduction de son impact au XIXe siècle. Mais au début du XXe siècle, elle est loin d'être contrôlée. À cette époque, on décrit en Afrique du Sud et aux États-Unis une forme mineure de la maladie. En 1959, l'OMS décide d'entreprendre un programme d'éradication globale de la variole et de l'intensifier en 1966. Ce programme intensif d'éradication de la variole repose sur plusieurs axes d'action : l'enseignement sur le diagnostic clinique de la variole avec des supports pédagogiques largement diffusés dans les régions d'endémie, une stratégie commune de programmes nationaux de vaccination de grande envergure, une surveillance avec un réseau de dépistage et de notification des cas et une stratégie d'endiguement permettant de dépister les cas

et de limiter les poussées épidémiques [57]. Les dernières épidémies de variole sont observées en France en 1952 à Marseille (42 cas, 4 décès, 570 000 doses de vaccins distribuées) et en 1955 en Bretagne (à Vannes et à Brest, 95 cas, 20 décès, plus de 5 millions de personnes vaccinées). En janvier 1970, une épidémie s'est déclarée dans un hôpital à Meschede (Allemagne). Un malade admis à l'hôpital de cette ville pour une variole (contractée au Pakistan occidental) a été à l'origine de 17 cas secondaires dus à la propagation du virus par voie aérienne à l'intérieur de l'hôpital. La dernière épidémie en Europe survient en février 1972 en Ex-Yougoslavie, à partir de sujets de retour d'un pèlerinage à la Mecque. Elle touche 175 personnes, faisant 35 décès et nécessitant 18 millions de vaccinations.

Le 26 octobre 1977, Ali Maow Maalin est le dernier patient à être atteint de variole naturelle à Merca, en Somalie. En 1978, en Angleterre, deux cas surviennent à la suite d'une contamination de laboratoire à l'université de Birmingham. Le 8 mai 1980, l'OMS déclare l'éradication de la variole. L'obligation de primovaccination est suspendue en France par la loi du 2 juillet 1979, l'obligation définitive de vaccination est suspendue par la loi du 30 mai 1984 [58].

1.2.4 Les orthopoxvirus à transmission zoonotique et approche « une Seule Santé »

Les virus du genre *Orthopoxvirus* à transmission zoonotique n'ont jamais été à l'origine d'épidémies humaines aussi importantes (en nombre de cas et en mortalité) que la variole avant son éradication en 1980, mais les émergences récentes de mpox, ainsi que des modifications dans les modes de transmission sont très préoccupantes. De plus, la vulnérabilité des populations est aggravée par la perte de l'immunité collective croisée après la disparition de la vaccination contre la variole [52].

Parmi les OPXV à transmission zoonotique qui sont passés chez des êtres humains on peut citer le MPXV, le CPXV, le BPXV, le CMLV et le VACV (Tableau 1). Plus récemment, de nouveaux OPXV ont été à l'origine de cas humains sporadiques, mais la connaissance scientifique de leurs cycles naturels zoonotiques reste limitée [49]. L'épidémiologie des principaux OPXV zoonotiques ayant occasionné des cas humains est brièvement rapportée ci-dessous par ordre d'importance en épidémiologie humaine.

Monkeypox virus (MPXV)

La variole du singe, désormais appelée mpox, a été décrite pour la première fois comme une maladie de singes *Cynomolgus* venant de Singapour dans un zoo à Copenhague en 1957 d'où son nom [59]. Les primates non-humains ne sont cependant que des hôtes accidentels. Le réservoir naturel du MPXV et sa maintenance zoonotique demeurent inconnus puisque son isolement à partir d'animaux sauvages n'a été réalisée qu'à deux reprises : chez un écureuil africain (*Funisciurus anerythrus*) au Zaïre en 1985 et à partir d'un cadavre de singe vert mangabey (*Cercocebus atys*) en Côte-d'Ivoire en 2012 [60].

En parallèle, les premiers cas humains de MPXV ont été notifiés dans les années 1970 dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale, et cette émergence a fait l'objet d'une campagne de prévention et de contrôle de la part de l'OMS dans le contexte du programme d'éradication globale de la variole humaine. Il n'y a ensuite plus eu de notification de cas humains de MPXV jusqu'en 1996, date à laquelle la première épidémie humaine de MPXV a été rapportée en République démocratique du Congo (RDC), suivie par une deuxième épidémie toujours en RDC entre 2001 et 2006 et une émergence de cas sporadiques au Soudan en 2005. Le contact avec des animaux vivants ou morts lors d'activités de chasse et dans un contexte de déforestation, de changements climatiques et de mouvements de population explique l'augmentation des cas de 1970 à 2017 en zone forestière d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale [61].

Hors d'Afrique, le MPVX a provoqué une épidémie aux États-Unis en 2003 [60]. L'origine de cette épidémie de MPXV a été reconnue comme provenant de contacts avec des rongeurs (rats de Gambie ou cricétomes – *Cricetomys* spp.) infectés et importés du Ghana. Ces rongeurs avaient ensuite été distribués dans des animaleries où ils ont été en contact avec des chiens de prairie

(*Cynomys* spp.) qu'ils ont contaminés. Ce foyer initial a causé 71 cas humains répartis dans 7 états des États-Unis [34], tous d'origine zoonotique, à l'exception de quelques cas humains sans contact avec des animaux infectés, notamment des enfants.

Différentes études ont montré que le MPVX était transmis aux êtres humains par des contacts rapprochés avec des animaux infectés et/ou leurs fluides corporels lors d'activités exposant les personnes, comme la chasse, le dépeçage et le traitement de la viande en Afrique, ou les soins vétérinaires aux animaux infectés aux États-Unis.

En 2022, le MPVX est à nouveau sorti d'Afrique en générant une épidémie mondiale dont les détails font l'objet du chapitre 1.3.2. Il est important de noter que le mode de transmission de l'épidémie de 2022 n'est plus majoritairement de l'animal à l'être humain, mais de l'être humain à l'être humain, même si le cas index est certainement d'origine animale. L'OMS a récemment maintenu l'urgence de santé publique de portée internationale déclarée le 23 juillet 2022.

Cowpox virus (CPXV)

À la fin du XVIII siècle, Edward Jenner fut le premier à documenter l'infection par CPXV sur un pis de vache. Il démontra l'efficacité de la scarification avec le CPXV dans l'induction d'une immunité contre la variole [60]. Le CPXV a été endémique en Europe et très fréquent chez les vaches laitières jusque dans les années 1970. Bien qu'il reste présent dans des réservoirs naturels comme les rongeurs et les chats sauvages, les cas humains sont devenus rares depuis 40 ans. Ce virus est transmis par des contacts étroits avec des animaux infectés, notamment les chats et les rongeurs domestiques, qui peuvent s'infecter accidentellement au contact d'animaux sauvages. Les formes cliniques humaines du CPXV sont généralement bénignes et aucune transmission d'être humain à être humain n'a été rapportée.

Depuis environ 20 ans, plusieurs foyers ont été documentés en Europe qui ne se sont pas transformés en problèmes de santé publique [49] : en 2002 en Hollande avec un cas chez une enfant qui a pris soin d'un rat (*Rattus norvegicus*), en 2009 en Allemagne avec 5 cas humains à partir d'un rat (*Rattus norvegicus*) acheté dans une animalerie, en 2013 et 2016 en France, avec un foyer causé par des rats de compagnie chez des personnes non vaccinées et un cas atypique vacciné faisant suite à une blessure à partir d'une structure métallique dans le sol [62], enfin en 2021 avec le cas d'une anglaise de 28 ans présentant une infection orbitale à CPXV faisant suite au contact avec son chat malade.

Buffalopox virus (BPXV)

Ce virus a été décrit pour la première fois en Inde en 1934 touchant principalement des buffles domestiques (*Bubalus bubalis*) mais aussi des vaches et des êtres humains. Il est rattaché à l'espèce VACV de par ses propriétés, sa pathogénèse et sa pathogénicité [60]. La variole du zébu a été rapportée sporadiquement au Pakistan, en Inde, au Bangladesh, en Russie, en Indonésie, en Egypte et en Italie. En 2004-2005, une épidémie de BPXV d'origine nosocomiale est apparue à Karachi au Pakistan, liée à l'utilisation de la graisse de zébu sur les brûlures, sans information sur un éventuel changement de pratique. Puis en 2009, une épidémie d'ampleur plus importante a touché 22 villages en Inde et occasionné 351 cas humains. Le cas index était une personne ayant trait un zébu infecté. Un contact direct de l'être humain avec les animaux infectés était le mode principal de transmission ainsi que de l'humain à l'animal par les personnes infectées trayant des animaux sains, mais une transmission interhumaine a été suspectée car des enfants sans contact avec les animaux ont été infectés [49]. La transmission du BPXV est donc liée à l'exposition à des animaux infectés vivant dans l'environnement humain, animaux de compagnie ou de rente. La variole du zébu représente un problème économique important pour les éleveurs de bovins et les producteurs de lait, en particulier dans les pays d'Asie où les conditions d'élevage impliquent des contacts étroits avec les animaux, parfois infectés. Plusieurs espèces animales ont été infectées de façon expérimentale par le BPXV (cochon d'Inde, souris de laboratoire, vaches, lapins, poulets) ; néanmoins le rôle de ces animaux dans la transmission et le maintien du virus restent mal documentés [60].

Camelpox virus (CMLV)

Le virus de la variole du chameau n'a jamais été trouvé chez d'autres espèces animales et est donc très spécifique aux camélidés. Les personnes infectées par le CMLV sont essentiellement celles qui ont des contacts étroits avec des chameaux infectés ou des lésions d'animaux infectés. Depuis les années 1990, des émergences de cas humains sont régulièrement rapportées dans les zones d'élevage de chameaux, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient, en Asie centrale et dans le sous-continent indien [51]. Cependant, il ne semble pas y avoir de transmission virale interhumaine. Chez l'animal, les lésions sont surtout présentes dans les zones glabres (tête, cou et régions inguinales) mais aussi muqueuses (bouche, tubes digestif et respiratoire) et la transmission à l'être humain se fait par contact direct avec les animaux malades ou les fomites.

Autres Orthopoxvirus ayant occasionné des cas humains

On peut citer le virus de la vaccine (VACV), constitutif du vaccin contre la variole humaine, qui est à l'origine d'épizooties récurrentes chez les bovins laitiers au Brésil et en Colombie, avec des cas humains notifiés au Brésil chez des ouvriers agricoles s'occupant de ces animaux (Tableau 1).

Enfin, deux autres espèces d'*Orthopoxvirus* ont été isolées à partir de cas humains, l'un provenant de Géorgie (*Akhmeta virus*) et l'autre d'Alaska en 2015 (*Alaskapox virus AK-2015*) (Tableau 1). L'origine, le mode de contamination et les réservoirs naturels de ces espèces ne sont pas connus, de même que la possibilité ou non de transmission interhumaine.

Approche « Une Seule Santé »

La diversité des espèces d'OPXV, leur distribution géographique mondiale et leurs cycles naturels de transmission le plus souvent d'origine zoonotique soulignent l'importance de considérer l'approche « Une Seule Santé » dans la prévention et le contrôle de ces virus. Leur degré de gravité pour les êtres humains et les animaux domestiques et sauvages est très varié, allant de formes asymptomatiques ou très légères à des formes mortelles. Les animaux potentiellement infectés, porteurs ou réservoirs de ces virus, présentant ou non des symptômes cliniques, incluent de nombreux groupes de mammifères (rongeurs, carnivores, primates et autres) ayant des écologies tout aussi diverses (domestiques, sauvages, de forêt tropicale, de biotopes européens, asiatiques et autres) [59]. Mais les inconnues sur les cycles naturels et les modes de transmission sont importantes pour la majorité des OPXV.

Dans les modalités de transmission des OPXV, la transmission cutanéomuqueuse est la plus fréquente, mais ces virus peuvent survivre et rester infectants plusieurs jours dans le milieu extérieur. Ils peuvent donc aussi contaminer l'environnement [52]. Les contaminations humaines par les espèces d'OPXV autres que VARV, ont majoritairement pour origine une exposition du cas index à un animal infecté. Cette exposition prend différentes formes : activités en milieu naturel, chasse, expositions professionnelles aux animaux de rente, expositions aux animaux de compagnie. Toutefois la transmission interhumaine semblait assez rare jusqu'à l'épidémie récente de MPVX. Ces virus sont donc dans une phase évolutive préoccupante de franchissement de barrière d'espèce qui doit faire l'objet d'études plus poussées. Les modifications des cycles naturels et les zoonoses qui en résultent, mais aussi les changements environnementaux pourraient avoir un impact sur les émergences et les modes de transmission de ces virus.

Parmi les facteurs pouvant favoriser l'émergence d'autres OPXV comme problèmes de santé publique, il y a également la perte d'immunité collective. En effet, depuis l'éradication de la variole et l'arrêt de la vaccination contre cette maladie en 1980, qui entrainait une immunité croisée vis-à-vis des autres OPXV, la population mondiale a doublé. Il existe donc actuellement au moins 4 milliards de personnes non immunisées. De plus, parmi les 4 milliards qui auraient été vaccinés, le taux de personnes encore immunisées est inconnu. Compte tenu de la disparition progressive de cette immunité collective, le potentiel de transmission de l'animal à l'être humain augmente, ce qui peut ensuite conduire à des transmissions interhumaines. Un autre facteur aggravant est la modification des comportements humains. La possession légale ou illégale d'animaux exotiques

de compagnie est en augmentation et crée des opportunités de mouvements internationaux des OPXV. Parfois ces animaux sont abandonnés hors de leurs milieux d'origine, ce qui peut permettre leur introduction et leur diffusion dans d'autres environnements, et faciliter l'émergence d'épidémie chez les animaux et les êtres humains non immunisés [49]. Enfin, avec l'épidémie actuelle de mpox, certains auteurs expriment la crainte d'une zoonose inversée avec une transmission possible de l'être humain infecté à l'animal domestique, voire sauvage. En Europe, le risque zoonotique associé au MPXV pourrait surtout concerner les musaraignes et les campagnols [63].

Les modalités historiques de transmission des *Orthopoxvirus* zoonotiques à l'être humain ont toujours été liées à un contact direct avec des animaux infectés, en lien avec des activités humaines particulières (chasse, élevage de mammifères domestiques et sauvages) dans des écosystèmes le plus souvent forestiers. Les OPXV zoonotiques qui ont infecté des êtres humains sont le MPXV qui circule chez les singes mais dont le réservoir est inconnu, le CPXV qui circulait chez les vaches, le BPXV qui circule chez les zébus, le CMPV qui circule chez les camélidés et la vaccine qui circule chez les bovins. Les transmissions interhumaines étaient peu fréquentes jusqu'à l'émergence récente de la pandémie à MPXV de 2022.

La perte de l'immunité collective croisée contre les *Orthopoxvirus* faisant suite à l'arrêt de la vaccination contre la variole humaine ; l'augmentation de la population mondiale, des transports internationaux d'animaux et de la déforestation augmentant le contact humain-faune sauvage, sont des facteurs favorisant le passage de ces virus de l'animal à l'être humain. Le risque d'une évolution vers une transmission interhumaine majoritaire comme ce fut le cas pour le MPXV n'est donc pas à exclure pour ces virus.

1.3 Aspects cliniques de la variole et des orthopoxviroses d'intérêt médical chez l'être humain

1.3.1 Variole

a) Les différentes présentations cliniques de la variole [53]

Les observations d'épidémies de variole aux États-Unis et en Afrique du Sud à la fin du XIXe siècle, et aux États-Unis et en Grande-Bretagne au début du XXe siècle ont conduit à la reconnaissance du fait qu'indépendamment du statut vaccinal de la population impliquée, certaines épidémies de variole étaient associées à une mortalité élevée et d'autres à une mortalité plus basse.

Différentes études menées dans des zones géographiques différentes ont montré que les souches de virus varioleux différaient dans leur virulence avec des taux de létalité allant de 1 % à environ 40 %.

À des fins pratiques, seulement deux variétés clinico-épidémiologiques ont été retenues :

- **la variole majeure** ou variole « classique » avec un taux de létalité de 5 à 40 %,
- **la variole mineure** avec un taux de létalité de 0,1 à 2 %.

Si quelques nuances cliniques peuvent orienter : symptômes généraux moins graves, lésions cutanées plus petites et non ombiliquées, évolution plus rapide des lésions cutanées, il est cliniquement impossible à titre individuel de dire s'il s'agit d'une variole majeure ou d'une variole mineure. Seule l'évaluation de la gravité globale de l'épidémie rapportée au taux de létalité permet le diagnostic de variole mineure.

Des études de souches de variole mineure provenant d'Afrique et des États-Unis ont révélé que ces deux groupes de virus différaient dans leurs caractéristiques virologiques. On les distingue en appelant les souches dérivées des Amériques « virus alastrim » et les autres souches « virus africains de la variole mineure ».

Classification des formes cliniques de variole majeure [53]

En 1972, un Comité d'experts de l'OMS a approuvé la classification de la variole majeure en plusieurs formes cliniques :

- la forme commune ou typique,
- la forme modifiée,
- la variole sans éruption (*variola sine eruptione*),
- la forme maligne,
- la forme hémorragique.

La forme typique de variole majeure

- **Physiopathologie** [53,64]
  Des études sur le mousepox virus, le rabbitpox virus et le monkeypox virus ont fourni des informations sur la physiopathologie des infections à poxvirus [64].
  Le virus pénètre dans l'organisme le plus souvent par voie respiratoire. Il se multiplie dans les cellules muqueuses et les ganglions lymphatiques régionaux. Une virémie transitoire aux 3ème et 4ème jours assure la diffusion du virus (foie, rate, moelle osseuse, ganglions). Il y a ensuite une période de latence de 4 à 14 jours pendant laquelle le virus se multiplie dans les cellules du système réticulo-endothélial. Une deuxième brève période de virémie précède la phase prodromique [64]. Le virus intraleucocytaire envahit les cellules capillaires du derme et de l'oropharynx, marquant la fin de la phase d'incubation. Les lésions oropharyngées s'ulcèrent rapidement en raison de l'absence de couche cornée, libérant de grandes quantités de virus dans la salive au moment où le rash cutané devient visible.
- **Clinique**
  La phase d'incubation de la forme typique de variole majeure dure de 10 à 14 jours, en moyenne 12 jours, avec des extrêmes allant de 7 à 19 jours.
  La maladie débute par une phase prodromique prééruptive, caractérisée par l'apparition brutale d'une fièvre élevée avec frissons, de céphalées, de douleurs dorsolombaires très importantes avec malaise et prostration. Elle dure deux à trois jours, puis la température baisse en dessous de 38 °C.
  La phase éruptive se caractérise par un énanthème qui apparaît initialement sur la langue et les muqueuses oropharyngées. Deux à quatre jours après le début de la fièvre, un rash maculaire se développe sur le front et les tempes puis il gagne le reste de la tête, les avant-bras, et s'étend en une seule poussée en 24 heures sur le tronc et les jambes. Au 2ème jour de l'éruption, les macules se transforment en papules de 2 à 3 mm de diamètre, puis aux 3ème–5ème jours apparaissent les vésicules de 2 à 5 mm de diamètre. Les lésions ont à ce stade la forme, la taille et la consistance d'un pois cassé inclus dans la peau. Les vésicules ont l'aspect d'une perle de verre, dure au palper. Leur contenu se trouble en 24–48 heures. Au 7ème jour, toutes les lésions sont pustuleuses, de 4 à 6 mm, rondes, tendues, profondément enchâssées dans le derme. À cette période, la fièvre peut réapparaître et persister jusqu'à la formation des croûtes, en l'absence de surinfection. À partir du 11ème jour de l'éruption, les pustules s'ombiliquent, s'aplatissent et les croûtes apparaissent à la fin de la 2ème semaine du rash. La décrustation débute, laissant une zone dépigmentée. Elle se poursuit jusqu'au 30ème jour, des cicatrices indélébiles persistant chez 65 à 80 % des survivants.
  L'éruption de la variole évolue de façon centrifuge, en une seule poussée, prédominant sur la face et les extrémités en dessous des coudes et des genoux, atteignant la paume des mains et la plante des pieds. Les éléments sont plus nombreux sur les épaules que sur le

tronc, et sur la face d'extension que sur la face de flexion des membres. Dans une même zone, toutes les lésions sont du même âge et ont le même aspect. L'éruption est le plus souvent discontinue, séparée par de la peau saine, elle peut être semi-confluente ou confluente (notamment sur le visage et les membres).
Les surinfections bactériennes sont fréquentes. Le décès survient le plus souvent dans la deuxième semaine de la maladie. Il est lié à un sepsis grave. Des complications sont possibles, kératite virale ou surinfection oculaire à l'origine de panophtalmie et de cécité dans 1 % des cas, encéphalite chez moins de 1 % des patients, complications respiratoires, ostéoarthrite par atteinte des zones de croissance des os longs à l'origine de déformations. Dans cette forme, le taux de létalité dans une série chez les sujets non vaccinés était de 30 %, allant de 9 % lorsque l'éruption était discontinue, à 37 % lorsque l'éruption était semi-confluente et à 62 % lorsque l'éruption était confluente.

Les autres formes cliniques de variole majeure

- La variole modifiée

  La variole modifiée était observée chez des sujets antérieurement vaccinés. Dans cette forme, la phase prodromique pouvait associer des céphalées importantes, des dorsalgies et de la fièvre et pouvait durer aussi longtemps que dans la forme typique. Cependant, une fois que les lésions cutanées apparaissaient, elles étaient moins nombreuses, plus superficielles et évoluaient plus rapidement que dans la forme typique. L'évolution était toujours favorable.

- La variole sans éruption (*variola sine eruptione*)

  Elle était observée chez des sujets contacts vaccinés avec des cas de variole, et limitée à une réaction fébrile durant au plus 48 heures. Son diagnostic reposait sur la sérologie avec un titre élevé d'anticorps neutralisants ou d'anticorps fixant le complément ou une augmentation de ce dernier titre sur deux prélèvements successifs. Parfois, le virus varioleux était isolé sur des prélèvements oro-pharyngés.

- La variole maligne

  La variole maligne était rare (moins de 7 % des cas) de début brutal. Les lésions cutanées confluentes déterminaient des décollements épidermiques étendus, n'évoluant jamais vers les pustules, mais restant souples, aplaties, veloutées au toucher. La suppuration survenait au 5ème –7ème jour, de véritables nappes de pus soulevaient l'épiderme à la face et aux extrémités. La fièvre restait élevée pendant toute l'évolution de la maladie avec des symptômes toxiques graves. Le taux de létalité était de 97 %.

- La variole hémorragique

  La variole hémorragique (moins de 3 % des cas) pouvait s'observer à tout âge, mais elle était observée plus fréquemment chez les femmes enceintes. L'incubation était plus brève, la phase prééruptive plus grave. L'érythème était foncé, suivi par des hémorragies cutanéomuqueuses. Selon le moment de survenue des hémorragies, on distinguait les formes précoce et tardive. La mort survenait dans la première semaine de la maladie avec un taux de létalité comparable à celui de la variole maligne.

Il existe très peu de données sur les anomalies biologiques aux différents stades de l'infection [53].

- Dans la plupart des cas de variole, on observait une anémie minime, puis au stade de l'éruption, une neutropénie associée à une lymphocytose relative ou absolue. Le taux de polynucléaires neutrophiles remontait ultérieurement lors du stade pustuleux, peut-être en lien avec une surinfection bactérienne. Une thrombocytose pouvait être observée à partir du stade vésiculeux.

- Dans la variole hémorragique, une anémie, une lymphocytose, une monocytose, une neutropénie et une thrombopénie sévère ont été décrites. Les travaux sur l'hémostase dans la variole hémorragique ont montré une coagulopathie de consommation.

Les causes de décès sont mal connues [53]. Elles varient selon les formes cliniques et sont probablement multifactorielles : dénutrition, déshydratation par atteinte muqueuse, surinfections bactériennes broncho-pulmonaires, surinfections cutanées avec ou sans diffusion hématogène, et, dans les formes hémorragiques, coagulopathie de consommation et défaillance multiviscérale. Les anomalies histologiques observées sont rapportées dans le tableau 2 [65].

b) Diagnostic différentiel

Dans la forme typique, le diagnostic se pose avec les autres éruptions fébriles, notamment [64,66] :

- le mpox où la fièvre est inconstante ; l'aspect et l'évolution de l'éruption sont similaires mais avec des lésions cutanées souvent moins nombreuses et de distribution atypique (région ano-génitale). Des adénopathies cervicales et/ou inguinales sont fréquentes, parfois volumineuses. Les arguments épidémiologiques avec notion de séjour en zone d'endémie ou notion de contage sont déterminants ;
- la varicelle où les prodromes sont modérés ou absents. Les lésions, superficielles (en perle de rosée), prurigineuses, apparaissent en plusieurs poussées, d'âges différents dans une même région du corps, sont à distribution centripète (plus denses sur le tronc que sur la face et les extrémités), d'évolution rapide, respectant la paume des mains et la plante des pieds. Mais le diagnostic est difficile dans les varicelles graves de l'adulte avec éruption diffuse, parfois hémorragique ;
- le zona disséminé chez le sujet âgé ou immunodéprimé où l'éruption débute sur un dermatome ;
- le syndrome pieds-mains-bouche lié à un entérovirus ;
- l'herpès disséminé et l'eczéma herpétiforme ;
- la rougeole qui se différencie par le catarrhe oculo-nasal, le signe de Köplik et une éruption sans évolution vésiculo-pustuleuse ;
- la syphilis secondaire, devant une éruption maculopapuleuse ;
- l'érythème polymorphe où l'éruption est parfois vésiculeuse et profuse. Le début du rash coïncide avec le début des symptômes. Il s'associe à une stomatite et à une conjonctivite, mais peut parfois prêter à confusion avec la forme maligne ;
- les dermatoses bulleuses auto-immunes ;
- les toxidermies bulleuses (érythème pigmenté fixe, syndrome de Lyell, toxidermies bulleuses par photosensibilisation).

La variole hémorragique amène à discuter les purpuras fébriles notamment les infections à méningocoque et les leucoses aiguës.

c) Intérêt d'un algorithme appliqué aux formes classiques

La reconnaissance de la variole serait d'une difficulté évidente pour les cliniciens et pourrait inciter à recourir trop précocement au diagnostic biologique. Une telle attitude entraînerait le recours aux tests diagnostiques de façon non ciblée et au risque d'un faux-positif.

Afin d'orienter les demandes de test de diagnostic de variole, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) aux États-Unis ont mis au point un algorithme basé sur le diagnostic différentiel d'une forme classique de la variole [67]. Cet algorithme est centré sur les éruptions vésiculeuses ou pustuleuses et selon un système de critères cliniques, il classe le patient comme étant à haut, moyen ou faible risque d'être atteint de variole (tableau 3). Une évaluation prospective de cet algorithme a été faite sur des patients admis pour soins aigus dans 12 hôpitaux des États-Unis pendant 27 mois [68]. Sur 26 747 patients consultant pour un rash, le screening a repéré 89 cas d'éruption vésiculeuse ou pustuleuse généralisée. Sur 79 cas inclus (10 exclus) pour lesquels le

clinicien suivait l'algorithme, aucun cas n'a été classé à haut risque, 1 à risque moyen et 72 à faible risque. Le cas déclaré à risque moyen était classé ainsi à cause de l'aspect jugé typique des lésions, critère majeur ; il s'agissait en fait d'une varicelle. En l'absence de variole, cet outil [69] a l'intérêt de ne pas générer de demandes excessives de tests et d'éviter les faux positifs. Comme souligné par les CDC, le diagnostic de variole hémorragique ne serait pas fait par cet algorithme car le développement du stade vésiculaire n'a généralement pas lieu.

Tableau 2. Données anatomopathologiques spécifiquement associées à la variole classique et hémorragique chez l'être humain [65].

Tissu	Variole classique	Variole hémorragique
Peau, membranes muqueuses	Dermatite proliférative et nécrosante avec stades maculopapuleux, vésiculopustuleux et desquamatif	Erythème, pétéchies
Rate	Congestion et petites hémorragies	Congestion et petites hémorragies et infarctus avec ou sans bactéries
Poumon	Bronchopneumonie, œdème, atélectasies	Hémorragie, œdème
Foie	Hépatomégalie, congestion, stéatose	Hépatomégalie, congestion, stéatose
Moelle osseuse	Hyperplasie myéloïde	Nécrose avec ou sans bactéries
Testicule	Orchite interstitielle multifocale, dégénérescence des tubules séminifères, azoospermie, artérite, thrombose, hémorragie périvasculaire	Orchite interstitielle multifocale, dégénérescence des tubules séminifères, azoospermie, artérite, thrombose, hémorragie périvasculaire
Rein	Néphrite interstitielle multifocale histiocytaire et lymphoplasmocytaire	Hémorragies pelviennes, urétérales, néphrite interstitielle multifocale histiocytaire et lymphoplasmocytaire

Tableau 3. Critères cliniques et évaluation du risque de variole proposé par les CDC pour les patients présentant une éruption vésiculeuse ou pustuleuse généralisée, en haut, moyen et faible risque de variole [67].

Critères majeurs	Critères mineurs	Risque déduit des critères
- Phase prodromique fébrile 1 à 4 jours avant le rash (fièvre ≥ 38°4 C, avec ≥ 1 symptôme : prostration, céphalées, rachialgies, frissons, vomissement ou douleur abdominale importante). - Lésions classiques de variole (ex : profondément insérées, fermes, rondes, bien circonscrites) - Lésions au même stade	- Distribution centrifuge des lésions. - Premières lésions sur la muqueuse oro-palatine, la face et les avant-bras. - Patient d'allure moribonde ou toxique - Evolution lente des lésions (1-2 j par stade). - Lésions palmaires et plantaires.	**Risque élevé** Prodromes fébriles ET lésions cutanées classiques ET lésions au même stade de développement **Risque moyen** Prodromes fébriles ET autre critère majeur OU Prodromes fébriles ET ≥ 4 critères mineurs **Risque faible** Pas de prodrome fébrile OU prodromes fébriles ET < 4 critères mineurs

1.3.2 Infections par le MPXV (mpox)

a) Généralités et rappels épidémiologiques

Dans la base de l'OMS couvrant la période 1970-1980, 59 cas ont été enregistrés [70] en Afrique. À partir de 1980, la variole étant considérée éradiquée et l'infection à MPXV pouvant simuler certaines formes de variole ordinaire [71], un programme de surveillance de 5 ans a été lancé en République démocratique du Congo (RDC), où circule le MPXV de clade I. Il a identifié 388 cas d'infection à MPXV. Pendant cette période, peu après l'arrêt de la vaccination antivariolique, plus de 90 % des patients avaient moins de 15 ans et un contact avec un animal était identifiable dans plus de 70 % des cas [70–72]. A partir de 1996, les caractéristiques des épidémies en RDC se sont modifiées, l'âge des patients augmentant, la transmission de l'animal à l'être humain est moins fréquemment identifiée (< 25 % des cas) et la chaîne de transmission pouvant produire jusqu'à 9 générations de cas contre 3 au début des années 2000 [70,73]. Cette évolution de l'épidémiologie a été expliquée, en partie, par la diminution de la couverture vaccinale antivariolique [74]. La décennie 2010 a vu se développer des foyers épidémiques au Nigeria dus au virus de clade IIa.

Avant l'épidémie internationale de 2022, des cas d'infection à MPXV avaient été observés en dehors des zones d'endémie. Une épidémie a touché plusieurs dizaines de patients dans quelques états du *Middle West* des États-Unis en 2003. L'infection avait été transmise principalement au contact de chiens de prairie utilisés comme animaux de compagnie. Ceux-ci avaient été contaminés par des rongeurs importés du Ghana infectés par le MPXV parqués avec eux [75–77]. Hormis cette épidémie, plusieurs cas, tous en provenance du Nigeria ont été rapportés : sept au Royaume-Uni entre 2018 et 2021 [78,79], un en Israël en 2018 [80], un à Singapour en 2019 [81] et un aux États-Unis [82]. Sous l'angle virologique, il s'agissait d'un virus de clade IIb et la présentation clinique était proche de celle décrite dans les séries du Nigeria où circule le clade IIa.

b) Transmission

Plusieurs modes de transmission ont été décrits [35,75,83,84] : contact direct avec un sujet infecté ou un animal infecté, consommation de viande provenant d'un animal infecté, projection de gouttelettes de Pfluggë, fomites contaminant l'environnement du patient. Des cas de transmission materno-fœtale ont été rapportés [83]. La transmission interhumaine joue un rôle de plus en plus important dans les épidémies décrites dans la décennie 2010 [85,86].

Lors de l'épidémie internationale survenue au printemps et à l'été 2022, due à un MPXV de clade IIb la transmission interhumaine a été quasi exclusive [87–89] se faisant principalement par contact cutanéomuqueux lors de rapports sexuels. La transmission indirecte par du matériel contaminé par des fomites a été observée (voir chapitre 1.2.1.b).

c) Physiopathologie et présentation clinique

Après réplication virale au site de l'infection, le virus migre vers les ganglions lymphatiques régionaux et diffuse par virémie (dite primaire) à l'ensemble des organes hématopoïétiques, ce qui se traduit par une phase prodromique de 1 à 3 jours. Une nouvelle virémie (dite secondaire) permet alors au virus d'infecter la peau et plus rarement d'autres organes [83,90,91].

- **Forme classique**

  Fondée sur les observations faites en RDC [71–73,83], elle comporte les caractères suivants :

- incubation de 5 à 21 jours
- phase prodromique de 1 à 3 jours associant fièvre, adénopathies (le plus souvent une polyadénopathie), myalgies et lombalgies
- phase éruptive dont la durée est de 7 à 21 jours. La fièvre disparaît le plus souvent lors de l'apparition de l'éruption qui présente les caractéristiques suivantes :
  - elle débute généralement dans le territoire de la porte d'entrée de l'infection initiale ; dans les séries africaines (comptant beaucoup d'enfants) il s'agit de la face dans 80 % des cas,
  - elle est composée de macules érythémateuses évoluant, sur 7 à 21 jours, vers des papules puis des vésicules puis des pustules s'ombiliquant, s'asséchant et formant des croûtes dont la disparition signe la guérison ; des cicatrices, hypopigmentées puis hyperpigmentées, peuvent apparaître mais disparaissent progressivement,
  - elle est monomorphe (toutes les lésions sont au même stade) et prédomine sur la face et les membres, la densité de lésions étant moindre sur le tronc. Les paumes des mains et les plantes des pieds peuvent être atteintes,
  - elle est souvent profuse, 50 % des patients ayant plus de 100 lésions,
  - elle touche très souvent la muqueuse buccale (ulcérations), les amygdales, entraînant douleurs et odynophagie ; l'extension vers le larynx a été observée,
  - elle est parfois associée à une conjonctivite et un œdème palpébral.
- Les adénopathies sont fréquentes (86 % pour Jezek [83], apparaissant avec la fièvre ou parfois après l'installation de l'éruption. Dans 2/3 des cas, il s'agit de polyadénopathies.

- **Complications** : il s'agit, par ordre de fréquence, de pyodermites variées par surinfection bactériennes, de bronchopneumonie pouvant évoluer vers une détresse respiratoire, de déshydratation due à une carence d'apports (anorexie, odynophagie) ou à des troubles digestifs (vomissements, diarrhées), notamment chez l'enfant, d'ulcérations cornéennes, d'encéphalite.
- **Létalité** : elle est d'environ 10 % dans les séries de RDC, 3 à 6 % dans les séries nigérianes, et concerne principalement les enfants et les sujets immunodéprimés [83,85].
- Le **diagnostic différentiel** se pose avec :
  - la variole
  - la varicelle qui se différencie par une éruption polymorphe et prédominante sur le tronc, la fièvre absente ou peu élevée avant l'éruption et l'absence d'adénopathies
  - la syphilis qui se différencie par l'absence d'évolution vésiculo-pustuleuse
  - la rougeole qui se différencie par le catarrhe oculo-nasal, le signe de Köplik et une éruption sans évolution vésiculo-pustuleuse
  - les toxidermies, dont l'érythème polymorphe
  - la gale
  - d'autres poxviroses qui peuvent être difficiles à différencier d'une infection à MPXV présentant peu de lésions [83].

d) Épidémie de 2017 au Nigeria

Des études plus récentes au Nigeria [85,86], dues à l'infection par le MPXV de clade IIa, rapportent des tableaux similaires avec une létalité moindre d'environ 3 à 6 % (enfants, sujets infectée par le VIH) [85]. Dans ces 2 séries nigérianes étudiant l'épidémie de 2017-2018, l'âge médian est d'environ 30 ans, avec une proportion de personnes de sexe masculin de 50 à 70 %. Dans 30 % des cas, un contact avec un cas dans les 21 jours précédant le début des signes est identifié, souvent dans le même foyer. Dans d'autres cas, des contacts avec des mammifères variés possiblement infectés sont cités. La phase prodromique n'est fébrile que dans deux-tiers des cas. Les adénopathies sont fréquentes, touchant généralement plus de 2 territoires. Les lésions cutanées sont nombreuses, 40 % seulement des patients avaient moins de 100 lésions dans une série [86]. Dans la description de Yinka-Ogunleye [85], les lésions cutanées, touchent la face (96 % des cas), les jambes (91 %), le tronc (80 %), les bras (79 %), les paumes des mains et les plantes des pieds (69 et 64 %) et les organes génitaux externes (67 %). Dans la série d'Ogoina, l'atteinte des organes génitaux externes est notée dans 67,5 % des cas et avait été noté comme premier signe de la maladie chez 2 patients [86]. Parmi les complications, outre les surinfections bactériennes et les kératites, des encéphalites et des pneumopathies ont été rapportées.

e) Forme clinique observée pendant l'épidémie internationale de 2022

Dans l'épidémie internationale de 2022, due à un virus de clade IIb, le tableau épidémiologique et clinique est très différent des séries africaines [87–89] Le pourcentage de personnes de sexe masculin est de plus de 98 %. Il s'agit presqu'exclusivement d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). Le pourcentage de sujets infectés par le VIH varie de 24 à 41 % dans 3 séries [87–89] [Girometti, Thornhill, Mailhe]. Parmi les sujets non infectés par le VIH, 57 à 71 % sont sous prophylaxie anti-VIH pré-exposition (PrEP). Dans 2 séries, 74 % des patients sont infectés par le VIH ou sous PrEP [87,89]. La phase prodromique fébrile prééruptive n'est présente que dans 62 à 67 % des cas. Le nombre de lésions est plus faible que dans les séries de zone d'endémie, ne dépassant pas 5 à 10 lésions dans 50 % des cas. La localisation des lésions est variée mais concerne la région anogénitale dans 54 à 94 % des cas. Des atteintes pharyngées et amygdaliennes sont possibles. Les adénopathies, ne sont observées que dans 55 à 69 % des cas, principalement de localisation inguinale. Le recours à une hospitalisation concerne 6 à 13 % des cas pour des douleurs surtout anales difficiles à contrôler, des surinfections, des extensions recto-coliques des lésions, des atteintes ophtalmologiques ou des odynophagies empêchant l'hydratation par voie orale [87–89].

1.3.3 Infections par le virus de la vaccine (VACV) et ses variants

a) Souches virales en cause (tableau 1)

Le VACV comprend plusieurs souches :

- souches vaccinales (servant aux vaccins antivarioliques de 1ère génération, telles que les souches Lister ou NYCBH (*New York City Board of Health*). Les infections dues à ces souches de VACV correspondent en pratique aux complications de la vaccination antivariolique.
- souches dérivées du virus vaccinal qui se sont réadaptées à certains animaux. Certaines souches sont responsables de zoonoses comme le virus brésilien de la vaccine (VACV-BR) qui comporte 2 clades (I et II) ou le buffalopox virus (Tableau 1).

b) Infections par la vaccine utilisée en vaccination antivariolique de première et deuxième génération :

- *eczema vaccinatum* qui a été observé récemment à l'occasion d'un cas dans l'entourage d'un militaire américain en cours de vaccination par un vaccin de 1ère génération [92]. Chez les patients présentant une dermatite atopique, il existe un risque de dissémination cutanée du VACV se présentant comme une éruption vésiculeuse généralisée avec une létalité de 5 à 40 %. Fièvre et adénopathies sont fréquentes [93].
- vaccine progressive (ou évolutive ou *vaccinia necrosum*) chez des patients présentant un déficit de l'immunité cellulaire, notamment des enfants souffrant de déficit immunitaire ou des adultes atteints d'hémopathie maligne et recevant des immunosuppresseurs. Elle se caractérise par une augmentation progressive et lente de la taille de la lésion d'inoculation vaccinale. Parfois, d'autres lésions se développent à distance. En raison de la très faible réaction inflammatoire, l'érythème à la périphérie des lésions est minime ou inexistant, et l'évolution vers le stade pustuleux ne survient pas. La lésion apparaît alors comme un ulcère peu profond à centre nécrotique avec des berges surélevées et contenant des vésicules [94]. La persistance de l'immunodépression expose à des complications septiques graves et engage le pronostic vital.
- vaccine généralisée : entre le 5ème et le 12ème jour après la vaccination, après passage hématogène, apparaît une éruption initialement érythémateuse puis vésiculo-pustuleuse disséminée sur l'ensemble du corps. L'éruption peut s'étendre préférentiellement sur une ou plusieurs régions du corps. La fièvre est possible initialement ou lors d'une surinfection bactérienne. Chez le sujet immunocompétent, l'évolution se fait vers la guérison spontanée en 3 semaines. L'évolution peut engager le pronostic vital chez le sujet immunodéprimé [95].

c) Infections par le VACV-BR

Deux groupes de virus dérivés du VACV sont identifiés en Amérique du Sud, principalement au Brésil et en Colombie.

- en 1999, lors d'une épizootie d'exanthème vésiculo-pustuleux chez des vaches laitières, dans le comté de Cantagalo au Brésil, un nouvel orthopoxvirus, variant d'une souche vaccinale de VACV a été identifié. Ce même virus a été responsable de poxvirose chez plusieurs éleveurs, trayeurs et membres de leur famille : il s'agissait de lésions cutanées vésiculo-pustuleuses sur les mains, en faible nombre, parfois associées à des adénopathies et de la fièvre [96].
- lors d'une épidémie survenue en 2010 [97], sur 26 employés d'un élevage de vaches laitières, 12 patients ont été hospitalisés. Ils présentaient un début marqué par de la fièvre, un état de prostration, des adénopathies et une éruption douloureuse vésiculo-pustuleuse des mains, des avant-bras et bras, du visage et/ou des genoux. Des signes digestifs ont été observés chez 3 patients. La durée d'hospitalisation a été de 3 à 18 jours ; il n'y a pas eu de décès. Ce tableau clinique plus grave est en rapport avec un virus différent du précédent.

d) Infections par le buffalopox virus (BPXV)

Le BPXV provient d'un virus de la vaccine circulant en Asie et réadapté à l'animal. Sous l'angle virologique, ce virus est classé dans l'espèce Vaccinia virus (VACV) (Tableau 1). L'être humain se contamine auprès de bovins, tels que le zébu ou le buffle, principalement lors de la traite. L'incubation va de 3 à 19 j, il n'y a pas de phase

prodromique mais une fièvre peut apparaître avec l'éruption ou dans les premiers jours d'évolution [98]. Il s'agit de lésions papuleuses puis vésiculo-pustuleuses évoluant vers des croûtes en 3 à 4 semaines. Les lésions sont localisées principalement aux mains, aux avant-bras et aux bras. Une adénopathie dans le territoire de drainage est fréquente. Quelques cas d'infections disséminées ont été observés chez l'enfant [99]. Un antécédent de variole ou de vaccination antivariolique limite l'intensité des symptômes : très faible nombre de lésions, absence de fièvre et d'adénopathies. Des constatations cliniques similaires ont été effectuées lors d'une autre épidémie en Inde en 2008-2011 [100]. À noter que trois enfants n'ayant eu aucun contact animal, ont été infectés suggérant une transmission interhumaine secondaire dans le foyer.

1.3.4 Infections à cowpox virus (CPXV)

Les infections à CPXV impliquent rarement la vache qui n'en est pas le réservoir (rongeurs sauvages). Plusieurs cas de contamination humaine ont été rapportés auprès de chats ou rats de compagnie. La transmission se fait par contact avec des plaies de l'animal, possiblement de façon indirecte aussi par des fomites souillées par l'animal. Lors d'un foyer de cas en Allemagne dû à une transmission par des rats de compagnie provenant d'une même animalerie, les lésions en faible nombre, parfois uniques, consistent en plusieurs nodules circonscrits, avec nécrose centrale et berges inflammatoires, de 1 à 1,5 cm de diamètre, parfois associés à de la fièvre et des adénopathies locorégionales. Chez les patients immunodéprimés, l'infection à CPXV entraîne des lésions nécrotiques, d'un plus grand diamètre, parfois hémorragiques, disséminées, associées à des adénopathies. L'évolution peut être fatale par défaillance multiviscérale ou sepsis dû aux surinfections bactériennes [46,101].

1.3.5 Infections à camelpox virus (CMLV)

À l'occasion d'une épizootie d'infection à CMLV en Inde, 3 cas humains sont rapportés. Les lésions cutanées sont papuleuses puis vésiculeuses, puis pustuleuses, et nécrotiques avec des berges inflammatoires. Elles évoluent secondairement en croûtes. Elles siègent principalement aux mains et aux doigts. Fièvre et adénopathies locorégionales sont inconstantes [51].

1.3.6 Infections par d'autres orthopoxvirus

En 2013, un nouvel orthopoxvirus dénommé **Akhmeta virus** a été décrit en Géorgie chez 2 hommes s'occupant de vaches laitières. Après une incubation d'environ 10 jours, les patients développent des lésions douloureuses, prurigineuses aux 2 mains, évoluant vers la formation d'une vésicule et d'une nécrose. La fièvre est présente dès le début d'éruption ou dans les jours suivant celle-ci. Une adénopathie axillaire a été observée chez l'un des 2 patients [102].

En 2015, un cas d'infection par un nouvel orthopoxvirus dénommé **Alaskapox virus** a été identifié en Alaska chez une femme. La lésion cutanée siégeait à l'épaule droite était vésiculeuse sur une base papuleuse, associée initialement à une adénopathie et de la fièvre. Elle a disparu au bout de 6 mois. Aucun contage animal ou humain direct ou indirect n'a pu être identifié [103]. Aucun autre cas n'a été décrit depuis.

2. Évaluation des menaces vis-à-vis de la variole

2.1 Conséquences de l'arrêt de la vaccination sur l'immunité antivariolique

Depuis la déclaration d'éradication de la variole en 1980, et l'arrêt respectif de la primo-vaccination et des rappels vaccinaux en France en 1979 et 1984, une grande partie de la population française peut être considérée comme immunologiquement naïve vis-à-vis des orthopoxvirus.

En effet, d'après les données de l'Insee au 1er janvier 2022 [104], la population française comprenait 33 982 000 personnes nées après 1979, donc non vaccinées contre la variole pendant leur enfance, et 35 234 000 personnes nées avant 1979, et vaccinées à des degrés divers en fonction des tranches d'âge considérées. Une étude menée par l'Institut national de veille sanitaire (InVS) en 2001 [105], non directement transposable en 2022 estimait une couverture vaccinale réelle de 90 % chez les sujets nés avant 1966, de 65 % chez les sujets nés entre 1966 et 1971 et de 50 % chez les sujets nés entre 1972 et 1978, du fait d'une perte d'adhésion progressive aux recommandations devant un rapport bénéfices/risques jugé défavorable en phase de pré-éradication. Cette couverture vaccinale, très hétérogène en fonction des tranches d'âge considérées, ne prend par ailleurs pas en compte les migrations depuis le début des années 1980, et les politiques et couvertures vaccinales variables en fonction des différents pays. À ce jour en France, il n'existe pas d'études permettant d'évaluer la couverture vaccinale de la population née avant 1979.

La question de la durée de protection dans les suites de la vaccination contre la variole, notamment avec les vaccins de 1ère génération, a été posée dans de nombreuses études. Une revue systématique de la littérature de 2018 rapporte les résultats de 29 études (3 études de modélisation, 16 études rétrospectives transversales, 3 études épidémiologiques et 7 études prospectives) [106].

Les études rétrospectives sont en faveur d'une durée de protection prolongée, d'au moins 20 ans, voire de plus de 40 ans, quel que soit le corrélat de protection utilisé (anticorps neutralisants, immunité à médiation cellulaire), et en considérant une décroissance linéaire de l'immunité au cours du temps.

Les modélisations retrouvent les mêmes tendances, notamment l'étude de Nishiura *et al.* [107], en faveur d'une durée médiane de protection contre la maladie comprise entre 11,7 et 28,4 ans. D'après Nishiura & Eichner [108] la durée médiane de protection contre les formes sévères et létales de la variole serait de respectivement 31,7 et 53,9 ans. Une troisième modélisation à partir de données historiques serait en faveur d'une protection contre les formes sévères et létales chez 77,6 % des sujets vaccinés plus de 70 ans auparavant, avec une perte de protection estimée à 1,41 % par an [109].

Les données épidémiologiques sont également en faveur d'une protection prolongée vis-à-vis des OPXV, notamment du MPXV :

- Lors d'une épidémie de mpox en RDC en 2006-2007, seuls 3,8 % des malades avaient bénéficié dans l'enfance d'une vaccination antivariolique, contre 26,4 % en population générale [74].
- Lors d'une épidémie de mpox en République centrafricaine en 2016, le taux d'attaque était plus faible chez les sujets vaccinés contre la variole (0,95/1 000) que chez les sujets non vaccinés (3,6/1 000) [110].

Ainsi, les données de la littérature sont en faveur d'une protection prolongée contre les OPXV après vaccination. Il est toutefois difficile d'imputer cette protection au seul vaccin, le rôle de rappels naturels lorsque le virus de la variole circulait encore ne pouvant être apprécié. Par ailleurs, l'impact

de l'immunosénescence et des différentes causes d'immunosuppression sur la durée et le niveau de protection n'est pas connu.

En synthèse, une grande partie de la population française est complètement naïve vis-à-vis des OPXV dont le virus de la variole. Pour les personnes nées avant 1979, le niveau de protection, malgré des données rassurantes sur l'efficacité à long terme de la vaccination, n'est pas connu avec précision, du fait d'une grande variabilité dans la couverture vaccinale estimée en fonction des tranches d'âge considérées.

Les vaccinations effectuées avec un vaccin de 3ème génération lors de l'épidémie récente de mpox (3 970 cas en France au 22 septembre 2022, 102 446 doses administrées au 21 septembre 2022) ne modifient pas le constat d'une immunité populationnelle faible en France [111].

Dans le monde, l'évaluation de la couverture vaccinale et de la sensibilité aux orthopoxvirus est difficile, voire impossible, du fait de politiques vaccinales hétérogènes en fonction des pays en phase de pré-éradication [112,113]. Cependant, l'émergence ou la réémergence de certaines orthopoxviroses, notamment le virus MPXV, sont des témoins de la perte collective d'immunité vis-à-vis de ces maladies [114]. Dans les zones ayant fait l'objet d'épidémies de mpox, que cela soit en Afrique sub-saharienne ou dans les pays industrialisés, l'immunité collective attendue est faible, du fait d'un nombre limité de cas à l'échelle populationnelle, mais ne peut, à ce jour, être évaluée avec précision du fait de formes pauci- ou asymptomatiques [115,116].

2.2 Risques liés à la conservation de virus réplicatifs et de la biologie de synthèse

L'OMS a conceptualisé sous le terme « recherche duale à risque » les recherches en sciences de la vie qui sont conduites dans une perspective d'amélioration de la santé publique, mais qui pourraient être appliquées de manière nuisible. Le terme « recherche duale à risque » regroupe les travaux qui en cas d'incident auraient des conséquences pour la santé humaine ou l'environnement, des travaux pouvant conduire à un mésusage sans pour autant qu'il y ait eu une intention malveillante. La recherche en lien avec le virus de la variole peut relever de ce concept.

2.2.1 Risque de réémergence à partir d'un virus naturel

Le virus de la variole est considéré comme éradiqué, cependant des souches vivantes sont officiellement conservées au sein de deux collections validées par l'OMS, le centre Vector, Koltsovo, région de Novosibirsk, Fédération de Russie, et les CDC, Atlanta, Georgia, États-Unis. Ces collections comprennent des souches provenant d'Afrique, des Amériques (Brésil), d'Asie du Sud-Est, d'Europe et de la Méditerranée orientale. Les souches sont stockées sous forme de cultures lyophilisées ou de matériel de croûtes historiques provenant de patients.

Le risque de réémergence du virus de la variole à partir d'une des deux collections peut être considéré.

Les mesures pour réduire ce risque sont :

- l'inspection régulière des conditions de stockage par une équipe indépendante de l'OMS qui confirme que celles-ci sont conformes aux exigences nationales et internationales ;
- les recherches menées avec le virus variolique vivant (uniquement par l'un des deux centres), soumises à approbation par le comité consultatif de l'OMS.

Cependant, malgré ces mesures, des incidents sont possibles comme en témoigne l'explosion d'un cylindre de gaz dans le bâtiment de virologie LSB4 du centre Vector en septembre 2019, les autorités russes ayant alors affirmé qu'aucun agent biologique n'était

détenu dans la zone concernée [117]. Par ailleurs, on ignore si des souches ont pu être conservées dans d'autres laboratoires et dans d'autres pays, ce qui fait craindre l'utilisation du virus de la variole à des fins de bioterrorisme. Ce virus, dont la possibilité d'utilisation malveillante est fortement envisagée, fait partie des agents biologiques de la catégorie A des CDC.

2.2.2 Risque de réémergence à partir d'un virus issu de la biologie de synthèse

L'avènement de la biologie synthétique signifie qu'il est désormais possible de créer des virus, tels que celui de la variole, à partir des informations complètes sur les séquences d'ADN existant dans le domaine public. Depuis 2018, l'équipe du Pr. Evans a démontré cette possibilité en réalisant la synthèse du virus de la variole du cheval [118].

La création d'un virus synthétique a déjà été réalisée depuis les années 90 pour des virus à ARN de polarité positive comme le poliovirus ou négative comme le virus influenza. Ces capacités ont permis des avancées importantes en particulier en vaccinologie et en oncologie.

Ce type d'approche est qualifiée de recherche duale car à portée civile mais aussi militaire, exposant à des risques de mésusage et nécessitant une gestion stricte de la diffusion de l'information. Cette problématique a été soulevée lors de la synthèse du virus de la variole du cheval et plus récemment lors de la publication du système de génétique inverse du SARS-CoV-2 [119].

En France, les mesures pour réduire ce risque ont été définies en 2019 par le Conseil National Consultatif pour la Biosécurité, qui a été à l'origine d'un rapport aboutissant à des recommandations pour la gestion de la recherche duale [120].

Les auditions menées par le HCSP ont mis en lumière deux appréciations de niveau de risque de réémergence :

- une conception privilégiant une probabilité forte de réémergence naturelle en raison de la prise en compte de l'hypothèse selon laquelle la variole aurait pu apparaître à plusieurs reprises dans le passé par le biais de changements évolutifs d'un virus zoonotique précurseur et de la reproduction de ce principe évolutif ;
- une conception considérant la probabilité de réintroduction criminelle, bien que limitée, plus importante que la réintroduction « naturelle ».

Dans les deux cas, l'absence d'immunité vis-à-vis de cette maladie, en raison de l'arrêt de la vaccination, représente un risque de réintroduction de la variole, que ce soit intentionnellement ou non.

In fine, la menace de réémergence du virus de la variole à partir des collections ou par biologie de synthèse est considérée par les experts comme plausible mais dont la réalisation, actuellement très complexe~~,~~ pourrait devenir plus accessible.

L'ampleur que prendrait une éventuelle épidémie, quelle qu'en soit la source, est difficile à préciser. Elle dépendrait du nombre de personnes contaminées par la source initiale et de la dynamique de la transmission du virus à partir des cas index. Le nombre de cas secondaires serait fonction de différents facteurs dont la transmissibilité de la maladie, des facteurs intrinsèques à la souche virale comme le temps d'incubation et le temps de génération, le contexte socio-démographique local, la proportion de la population sensible au virus et la rapidité de mise en œuvre de l'ensemble des mesures de contrôle (vaccination en anneau, mesures non pharmaceutiques, etc.) et l'état de santé de base de la population.

3. Bilan de la gestion des épidémies récentes

3.1 Bilan de l'épidémie de Covid-19 et de sa campagne de vaccination : des leçons à tirer

Plusieurs retours d'expérience et rapports sur le bilan de la crise Covid-19 ont été produits. Ce bilan de l'épidémie Covid-19 en reprend les grandes lignes et propose d'en tirer des enseignements dans la perspective d'une potentielle épidémie de variole. Le propos est essentiellement de mettre en exergue les difficultés rencontrées et les expériences positives pour tenter de préparer au mieux les réponses à de nouvelles émergences comme celle de la variole.

En France, l'organisation de la gestion de la crise Covid-19 a été marquée, dans une première phase, par la nécessité de faire face à l'ampleur inattendue de la pandémie, par la nécessité de prendre les mesures de contrôle les plus adaptées en situation d'incertitude, et par une préparation insuffisante à un tel phénomène. Cette période a également vu se développer une forte solidarité et une appropriation rapide des mesures par la population. La seconde phase a consisté en la mise en œuvre de la stratégie vaccinale qui a bénéficié d'un « retournement de l'opinion » en sa faveur, la vaccination se trouvant perçue comme l'alternative au confinement.

La première phase (année 2020) a débuté par la découverte tardive de la transmission interhumaine du SARS-CoV-2, d'une sous-estimation de son potentiel épidémique et de sa gravité et par des retards cruciaux dans les prises de décision tant par l'OMS qu'au plan européen et national [121,122].

La réponse à l'épidémie a également été confrontée aux difficultés de réactivité du système de santé publique français en lien avec sa structuration complexe et le vécu antérieur de la gestion de la pandémie grippale A/H1N1pdm09 en 2009. S'appuyant sur les conclusions de la « Mission indépendante sur la gestion de la crise Covid-19 et sur l'anticipation des risques pandémiques » Pierre Parneix et Didier Pittet, soulignent que « *L'absence d'anticipation a été une composante marquante, et assez constante, de la gestion française de la crise en 2020, favorisée indéniablement par la complexité de l'organisation administrative et la multiplicité des parties prenantes* »[123,124]

La France a fait partie des pays très affectés par l'épidémie en termes de mortalité chez les personnes vulnérables ou très âgées et en termes de retard de prise en charge des pathologies courantes [124]. Les premières directives ont porté sur les mesures non pharmaceutiques pour contrôler l'épidémie dans un climat de peur (port de masques, mesures d'hygiène et de distanciation, dépistage, isolement, restriction des mobilités). Les tensions d'approvisionnement en masque et leur résolution, mais également l'absence de preuves de bon niveau sur l'efficacité de ces mesures, ont entrainé une variation des discours officiels vécus comme contradictoires. Le manque initial d'équipements permettant la réalisation d'examens de biologie moléculaire au sein des laboratoires français, les contraintes initiales liées à la classification du virus et la sous-estimation du nombre de formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques ont freiné le repérage, le diagnostic et l'isolement précoce des cas. L'évolution du nombre de cas et de décès a nécessité des mesures fortes et privatives de liberté (couvre-feux, confinements et mesures spécifiques pour les professionnels dits essentiels) impactant la qualité de vie des citoyens et la vie économique du pays [124,125]. Le confinement a permis de désengorger les services de soins intensifs et de médecine saturés par son effet sur l'incidence [126] mais n'a pas permis la maîtrise complète de l'épidémie. À ce stade, la réponse sanitaire a été hospitalière et n'avait pas permis la structuration d'une réponse sanitaire des soins de ville [121]. Cette réponse s'est structurée après la première vague. Les populations résidant dans les départements les plus denses et vivant dans les logements surpeuplés et/ou en situation de précarité ont été plus exposés au Covid-19 du fait de contacts plus réguliers dans l'espace domestique (surpeuplement des logements) et de leur appartenance plus fréquente aux métiers « essentiels » avec maintien de l'activité. De plus, l'absence de déclinaison territoriale de l'analyse et des mesures de freinage a entrainé une

inadaptation de ces mesures dans certains territoires ce qui a pu contribuer à la défiance vis-à-vis de la gestion politique et des mesures proposées [127].

La recherche en thérapeutique, lancée dans un climat de course contre la montre, a été émaillée dans le monde entier par la diffusion aux médias et au grand public de résultats d'essais de méthodologie discutable, souvent publiés en « *pré-print* ». Les premiers progrès en thérapeutique portant principalement sur la prise en charge des formes graves ont été grevées par une communication alternative autour de thérapeutiques non validées, malgré les avertissements de plusieurs structures d'expertise (HAS, ANSM, HCSP notamment), de sociétés savantes et de collèges (notamment la SPILF et le CNGE). Il a fallu attendre janvier 2022 pour voir la mise sur le marché du premier antiviral efficace en phase précoce (nirmatrelvir/ritonavir).

Durant cette première phase de la crise sanitaire, l'absence de prise en compte des différents avis scientifiques [122] et les débats médiatiques autour de la meilleure stratégie à adopter, ont altéré la crédibilité de la parole des scientifiques et des autorités sanitaires et politiques. La multiplicité des opinions exprimées dans les médias en situation d'incertitude a rendu peu audibles les messages sanitaires. La communication médiatique sur l'épidémie a été jugée opportuniste et désorganisée (règles déontologiques peu respectées, course à l'audimat) et propice à l'émergence de rumeurs et de « *fake news »)*.

La « première vague » a également été marquée par une rupture de la continuité des soins, y compris dans les établissements de santé. Les médecins généralistes, habituels relais des mesures de santé publique auprès des patients, n'ont pas pu exercer pleinement leur rôle de conseil et de médiation [128–130]. La désertion des lieux de soins habituels et la rupture de la continuité du suivi ont eu un impact important chez les patients et en particulier chez ceux souffrants de maladies chroniques ou évolutives [131]. En outre, la multiplicité des signaux d'alerte et d'informations (DGS-urgents, MARS, etc.) adressés aux médecins et pharmaciens a entraîné un émoussement de leur attention et de la prise en compte de ces signaux [132].

Au niveau international, cette phase a été marquée par un manque de coordination entre les pays industrialisés et de solidarité avec les pays à faibles et moyens revenus. Certaines mesures fortes ont toutefois été appliquées comme la réduction du trafic aérien et la mise en quarantaine de navires notamment. En outre, les gouvernements ont été en difficulté pour décider sur la base de données probantes ou de l'expérience des stratégies de contrôle utilisées dans les autres pays (suppression pour les uns, atténuation pour les autres) [122].

À l'inverse, la seconde phase (janvier 2021 à nos jours) a débuté par le succès de la production et du déploiement des vaccins à ARNm. Le développement du vaccin recombinant Oxford/AstraZeneca et son déploiement ont été compliqués par la mise en évidence d'effets indésirables rares mais graves. L'expérience de la crise du Covid-19 a mis en lumière l'intérêt de négociations groupées au niveau de l'Union européenne pour l'achat et la distribution de vaccins, même si les livraisons en grande quantité ont pris du temps. Par ailleurs bien des questionnements sont restés en suspens concernant les modalités de production vaccinale de masse à l'échelon mondial, y compris par d'éventuelles réquisitions de moyens dans une stratégie s'apparentant à celles adoptées en contexte de guerre. Pour organiser la campagne de vaccinations, il a fallu relever le défi de l'offre limitée de lots de vaccins et de la logistique imposée par leur conservation (vaccins congelés, conservation courte après décongélation, présentation multidoses et péremption brève après reconstitution). Différentes étapes ont été nécessaires : définition des populations prioritaires et mise en place des centres de vaccination puis élargissement graduel de l'offre et des lieux de vaccination (cabinets de ville, officine et domicile, services de santé au travail) selon les caractéristiques des populations (âge, facteur de risque de Covid-19 grave, profession). Les campagnes de vaccinations de doses supplémentaires ont permis d'obtenir des couvertures vaccinales élevées (92 % des personnes majeures entièrement vaccinées au 20 octobre 2022 et 74 % avec au moins une dose de rappel [Ministère de la santé]) même si ces couvertures vaccinales sont hétérogènes selon les territoires et les populations (échec de la vaccination pédiatrique, notamment). L'anticipation des vagues épidémiques et la fluidité de la communication

entre le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale (COSV) et les médias [voir les Avis du COSV] ont participé à ce succès. Toutefois l'obtention de ces taux élevés de vaccination n'a été possible qu'au prix de l'instauration du passe-sanitaire en juillet 2021 limitant les libertés de déplacement pour les non vaccinés, et de l'obligation vaccinale des professionnels de santé. En politisant les campagnes vaccinales, ces mesures coercitives ont pu renforcer une certaine forme de défiance vis-à-vis de la vaccination [133].

Cependant une forte hésitation vaccinale a été observée, davantage parmi les femmes, les personnes aux bas revenus, les personnes aux opinions politiques extrêmes, les personnes méfiantes vis-à-vis des institutions et des laboratoires pharmaceutiques, et enfin celles ne se percevant pas comme étant à risque de forme grave (les moins de 45 ans) [133]. Par ailleurs, les médias sociaux ont eu un impact négatif majeur sur l'intention vaccinale par la diffusion de fausses informations [134]. Dans certains territoires, en particulier d'outre-mer, l'opposition a été intense dans un contexte historique complexe, de conjonction avec d'autres crises (chlordécone), identitaire et de défiance vis-à-vis du pouvoir central [135,136].

Durant cette période, le système de surveillance épidémiologique a été jugé par les observateurs comme « efficace et réactif » car il a permis d'anticiper les nouvelles vagues. Il a montré l'importance du rôle de l'agence d'État chargée de la surveillance (Bulletins de Santé publique France) et de la collaboration avec les laboratoires de modélisation (Pasteur et Inserm), des initiatives privées (Covid-Tracker) et de la collaboration internationale (*Our World in data, Johns Hopkins University*, ECDC et OMS notamment).

Les nouveaux outils de collecte de données progressivement mis en place par l'Assurance Maladie ont permis d'améliorer la stratégie de dépistage-isolement- traçage et de suivre en temps réel les couvertures vaccinales globales et selon les tranches d'âge ou populations à risque de forme grave. Contrairement aux pays comme la Chine ou la Corée du Sud où les mesures barrières et de freinage sont mieux appliquées par la population, « Tous anti-Covid », l'application numérique de traçage, n'a globalement pas eu le succès escompté. D'autres applications comme SI-DEP : système d'information de dépistage (résultats des tests) et Vaccination Covid-19 (notification des doses de vaccins, passe sanitaire) ont montré leur simplicité et praticité pour les usagers, les professionnels de santé et leur indispensable utilité pour la surveillance sanitaire.

Sur le plan humain et social, la crise sanitaire Covid-19 a affecté la population à différents niveaux : isolement/solitude (en particulier les personnes très âgées et en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad), les jeunes et les étudiants), désocialisation, aggravation de la précarité dans les populations les plus en souffrance, incertitude sur l'avenir, difficultés psychologiques, pensées suicidaires, baisse de la qualité de vie et réorganisation du vécu quotidien au rythme des directives sanitaires [132,137].

Globalement dans ce contexte d'épidémie rapidement progressive d'une infection respiratoire à un virus émergent, les Français ont fait preuve de civisme, de résilience et d'adhésion aux mesures proposées, en particulier les mesures barrières, même si les comportements ont évolué en fonction des phases de l'épidémie, des catégories socio-professionnelles, des catégories d'âge, des territoires et des orientations politiques des individus, et ce en dépit des craintes initiales d'une partie des experts [132,138]. Dans ce contexte, l'information et les recommandations ont été mobilisées par des sources multiples (réseaux sociaux, émissions télévisuelles, presse écrite ou audiovisuelle, et sources gouvernementales) et ont eu une réception variable en fonction du niveau de confiance dans les autorités, elle-même déterminée par plusieurs facteurs sociaux comme la littératie en santé, le genre, l'âge, le statut socio-économique et le lieu de résidence [139].

Ces constats, difficultés et leviers, ont été décomposés par domaines dans le tableau 4 (4a à 4d) et réinterrogés à la lumière d'une potentielle réémergence de la variole. Les connaissances accumulées sur la variole, combinées aux éléments de réflexion détaillés dans ce tableau ont pour objectif de faciliter le travail préparatoire et la gestion de crise en cas d'épidémie.

Tableau 4a. Synthèse des expériences négatives et positives constatées durant la gestion de crise Covid-19, par dimensions, et la situation actuelle ou à anticiper en cas de réémergence de la variole.

Domaines	Expérience Covid-19 : difficultés	Expérience Covid-19 : leviers	Situation pour la Variole
Agent pathogène		Identification rapide précoce de la séquence du génome viral Diffusion à la communauté scientifique	Génome variole connu
Transmission	Identification décalée du mode de transmission du pathogène émergent gouttelettes/aérosol et sous-estimation de sa contagiosité. Absence d'identification précoce de la contagiosité des formes présymptomatiques et asymptomatiques		Modes de transmission connus mais reposant sur des données anciennes à valider en cas d'épidémie
Clinique	Formes atypiques identifiées tardivement	Formes respiratoires graves décrites précocement	Présentation clinique connue mais connaissances et expérience des cliniciens très limitées. Connaissances sur les formes typiques reposant sur des données livresques. Manque de de connaissances sur d'éventuelles formes atypiques ou paucisymptomatiques en cas de réémergence
Connaissances sur la maladie	Absence de données scientifiques initialement. Interprétation des connaissances très hétérogène dans la population. Circulation rapide de « *Fake news* ».	Rapidité d'acquisition des connaissances par les professionnels de santé et une partie de la population mais évolutives	Besoin d'actualisation et de formation initiale et continue sur la variole pour les professionnels de santé. Informations et connaissances à anticiper dans la population (scolaires, adultes).
Représentations de la maladie	Peur, incertitude…	Acquisition de savoirs, adoption de comportements de prévention	Représentation de la variole et perception du risque inconnu. Informer la population sur les risques d'émergence de maladies infectieuses
Outils diagnostiques	Centralisation initialement hospitalière des outils diagnostiques, carence en matériels nécessaires au diagnostic Production tardive d'équipements de diagnostic biologique en routine	Mise en place des tests diagnostiques rapides et d'autotests (plus tardive)	Laboratoires non équipés en routine (sauf ESR pour orthopoxvirus) Pas de test rapide disponible pour les orthopoxvirus Un diagnostic de variole humaine nécessite le recours à un laboratoire de niveau IV et ne sera donc pas possible dans les laboratoires hospitaliers et privés.

Tableau 4b. Synthèse des expériences négatives et positives constatées durant la gestion de crise Covid-19, par dimensions, et la situation actuelle ou à anticiper en cas de réémergence de la variole.

Domaines	Expérience Covid-19 : difficultés	Expérience Covid-19 : leviers	Situation pour la variole
Mesures barrières	Stocks de masques, d'EPI insuffisants en début de crise SHA insuffisamment disponibles Définitions peu claires des indications des masques / EPI	Forte adhésion initiale au port du masque Production très rapide de SHA en officine Meilleure connaissance des indications des EPI et des masques	Stocks stratégiques de masques et d'EPI et leur gestion à anticiper. Suivi annuel par un organisme indépendant
Mesures de freinage	Confinement : impact économique et sur la santé hors Covid-19, qualité de vie et santé mentale altérées, restrictions des libertés	Confinement : efficace pour désengorger les urgences et les services de soins notamment les soins intensifs, pour réduire la mortalité	Renforcer les capacités d'accueil des services de soins (en particulier pédiatriques) ET faire le bilan du rapport bénéfice/risque du confinement
	Difficultés d'accueil des personnes infectées ne pouvant s'isoler et ne nécessitant pas d'hospitalisation		Accueil des personnes présentant des difficultés d'isolement et ne nécessitant pas d'hospitalisation à prévoir
	Faible adhésion par la population à l'application numérique de traçage « Tous anti Covid »	Outil numérique de dépistage « SI-DEP » performant Utilisation de « Tous anti Covid » comme outil d'information et pour stocker les certificats de vaccination	Identification des malades avec formes typiques facile (lésions cutanées) Développement de la télémédecine Formes asymptomatiques réputées non contagieuses
	Pas de déclinaison territoriale des mesures sanitaires de freinage		Adaptation territoriale à prévoir
Surveillance	Temps de mis en œuvre de la surveillance épidémiologique hors hôpital, en l'absence de système déclaratif automatisé	Surveillance des cas hospitalisés Inter connectivité des systèmes de surveillance	Prévoir dès le départ un système déclaratif automatisé pour la surveillance des cas
Thérapeutiques médicamenteuses	Absence de traitement efficace en début de pandémie. Informations non fondées concernant les traitements. Carence d'adhésion dans les protocoles nationaux et dispersion des essais. Multiplication des essais locaux de petite taille.	Essais cliniques multicentriques, coopération internationale	Traitements existants mais pas d'essai clinique randomisé (données précliniques uniquement) Préparation et participation rapide à des études nationales (thérapeutique et vaccination) afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance des antiviraux et des vaccins.

Tableau 4c. Synthèse des expériences négatives et positives constatées durant la gestion de crise Covid-19, par dimensions, et la situation actuelle ou à anticiper en cas de réémergence de la variole.

Domaines	Expérience Covid-19 : difficultés	Expérience Covid-19 : leviers	Situation pour la variole
Vaccinations	Absence de vaccins en début d'épidémie. Mise en évidence d'effets indésirables rares mais graves avec les vaccins à adénovirus.	Mise en place très rapide de nouveaux vaccins à ARNm	Existence de vaccins de 3ème génération existants mais incertitude sur la disponibilité du nombre de doses. Réfléchir aux stratégies alternatives en cas de signalements d'effets indésirables rares mais graves Réfléchir à l'opportunité d'utiliser les vaccins de 1ère en cas de pénurie vaccins de 3ème génération Plan national/européen voire mondial de production de masse des vaccins de 3ème génération à anticiper
	Mise à contribution initiale insuffisante du maillage territorial des médecins généralistes	Centres de vaccination (vaccinations rapides de grands nombres d'individus)	Plan de stratégie vaccinale en cours de préparation
		Mise à contribution des pharmacien(ne)s, infirmier (e)s et vaccinateurs de proximité. et d'autres professionnels (pompiers etc.)	Promotion de la vaccination des professionnels exposés sur la base du volontariat, avant leur participation à la réponse épidémique
	Niveau élevé d'hésitation vaccinale et perceptions négatives des mesures contraignantes (populations et professionnels de santé)	Optimisation de la couverture vaccinale grâce au Passe sanitaire	Retour de l'obligation possible selon le niveau de circulation virale pour les professionnels et la population générale et après avoir fait le bilan des mesures contraignantes utilisées durant le Covid-19
		Aller-vers pour les populations précaires et isolées	À prévoir
		Outil numérique de traçabilité des vaccinations « Vaccination Covid » performant	À envisager
Organisation des soins	Rupture de continuité des soins en ville et à l'hôpital (public et privé). Baisse de l'offre des soins et des dépistages programmés	Mobilisation de tous les services hospitaliers (publics ou privés) efficace : augmentation rapide des capacités d'accueil et de soins	Profiter de l'expérience acquise tout en maintenant les soins courants
		Téléconsultations prises en charge par l'assurance maladie	À prévoir en population générale
	Manque d'équipement et formation des soignants de première ligne initialement		Équipement et formation des soignants de première ligne à anticiper
Stratégie de gestion de crise	Manque de coordination des stratégies de gestion de crise entre pays voisins		Coordination internationale et européenne (groupe existant)
	Préparation et anticipation insuffisantes ? (plan existant mais inadapté)		Actualisation et garantir les moyens de mise en œuvre des plans
	Manque de clarté du rôle des agences, des experts et des conseils scientifiques (multiplication des sollicitations de l'expertise)		Simplifier et respecter le circuit d'expertise et de communication

Tableau 4d. Synthèse des expériences négatives et positives constatées durant la gestion de crise Covid-19, par dimensions, et la situation actuelle ou à anticiper en cas de réémergence de la variole.

Domaines	Expérience Covid-19 : difficultés	Expérience Covid-19 : leviers	Situation pour la variole
Communication	Discours évolutifs source d'incompréhensions sur les usages des différents masques et sur leur efficacité	Plusieurs Avis HCSP détaillés	Mode de transmission du virus connu, recommandations en cours : nécessité d'une cohésion des experts scientifiques, politiques et médicaux pour unifier et émettre un discours le plus unifié possible, notamment à l'aide de recommandations officielles émergeant d'une source unique.
		Communication efficace sur les mesures barrières. Adhésion des populations	À prévoir
		Communication efficace sur les populations éligibles à la vaccination	À envisager
	Multiplicité des opinions exprimées par des « experts » dans les médias		A éviter
	Communication insuffisamment adaptée aux médecins (DGS urgent)		À améliorer

EPI : équipements de protection individuels, SHA : solutés hydro-alcooliques

3.2 Le retour d'expérience de l'épidémie de MPXV

Les particularités de la présentation clinique de l'épidémie de mai 2022 figurent à la section 1.3.2.

3.2.1 L'épidémie en France et dans le monde

En France, selon Santé publique France, au 1er novembre 2022, 4 097 cas ont été confirmés [140]. Le pic de la transmission paraît avoir été atteint fin juin début juillet 2022. La proportion de femmes de plus de 15 ans est de 2,6 %. Douze patients ont moins de 15 ans, dont 4 infectés auprès d'un parent atteint. Aucun décès n'est survenu. À la suite des avis de la Commission technique des vaccinations (CTV) de la Haute Autorité de santé (HAS) en date des 24 mai et 8 juillet 2022 [141,142], une vaccination post-exposition puis préventive a été recommandée dans une population ciblée à risque de contamination. Elle a été déployée sur tout le territoire national permettant l'administration de 132 742 doses du vaccin de 3ème génération Imvanex® ou Jynneos®, sur 172 912 doses mises à disposition.

Le rapport de l'OMS en date du 5 octobre 2022 [WHO situation report du 2 novembre] fait état de 77 264 cas biologiquement confirmés entre janvier et octobre 2022. Dix pays situés en dehors des zones d'endémie habituelle (États-Unis, Brésil, Espagne, France, Royaume-Uni, Allemagne, Pérou, Colombie, Mexique et Canada) totalisent 86,6 % des cas rapportés. Comme dans les séries occidentales, les hommes représentent 96,9 % des cas, ont un âge médian de 34 ans ; il s'agit d'HSH dans 87 % des cas ayant recensé l'orientation sexuelle. Le nombre de décès est de 36 (14 décès pour 934 cas déclarés dans la région Afrique, la région Amériques totalisant 16 décès sur 50 716 cas).

3.2.2 Recherche et nouvelles connaissances.

- Plusieurs travaux ont détecté par PCR la présence de MPXV sur différents sites anatomiques (lésions cutanées, région ano-génitale, nasopharynx, sang), dans des excréta (urines, fèces) ou sécrétions (salive, sperme) [143,144]. L'infectiosité de certains prélèvements (peau, oropharynx, sperme) a été établie sur cultures cellulaires. Chez un patient, le virus a été détecté en PCR dans le sperme jusqu'à J56 [145].
- Des prélèvements effectués dans l'environnement d'une chambre de patient montrent la présence de virus sur les surfaces inertes [42,44]. Du virus peut être détecté par PCR sur des prélèvements de différents objets éloignés du patient, n'ayant pu être contaminés par le contact ou la projection de gouttelettes [44]. La persistance du virus pendant au moins 15 jours après départ du patient a déjà été rapportée [43].
- Deux cas d'infection par contamination indirecte par les « *fomites* » du patient ont été rapportés [42,45].
- Chez 237 hommes ayant réalisé en mai 2022 un dépistage de *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae,* la présence de MPXV a pu être montrée chez 4 hommes dans les prélèvements d'origine. Chez 3 d'entre eux, le caractère asymptomatique de l'infection a été démontré, avec du virus cultivable dans 2 cas [146].
- La caractérisation moléculaire et phylogénétique du virus responsable de l'épidémie en cours a été faite dès mai 2022 [38].

3.2.3 La prise en charge de l'épidémie en France

- L'analyse des définitions de cas [147–151] fournit un exemple de l'adaptation rapide aux particularités de l'épidémie:

- La définition d'un cas suspect, les 20 et 25 mai 2022, est basée sur les connaissances classiques de la maladie en Afrique. À compter du 13 juin, certaines particularités cliniques (odynophagie, adénopathies, et atteinte muqueuse génitale ou anale) sont ajoutées tandis que les pneumonies et encéphalites disparaissent.
- La définition d'un cas probable évolue rapidement : au critère d'exposition du 20 mai 2022 (contact à risque dans les 21 jours avec 1 cas) sont ajoutés le retour d'un pays d'endémie, les comportements sexuels à risque (multi partenariat, HSH).
- Le 8 juillet, la catégorie des cas possibles est introduite ; elle reprend une partie de l'ancienne définition des cas probables. Le cas probable, défini le 8 juillet 2022, se différencie par une exposition à risque avec un cas confirmé dans les 21 jours, ce qui permet d'adapter la gestion de la crise à la charge croissante en soins et en diagnostic virologique : la haute valeur prédictive positive de la définition de cas probable pour le diagnostic d'infection par le MPXV rend inutile le test virologique pour les cas probables.
- Notons également que les mesures de prévention de l'infection, les modalités de prélèvements, la possibilité pour l'ARS d'organiser le diagnostic virologique dans certains établissements de santé hors établissement de santé de référence (ESR) ou CNR ont été proposées précocement dans l'épidémie.

a) Prélèvements et diagnostic

- À la phase initiale de l'épidémie, le médecin du Centre 15, le médecin infectiologue d'astreinte de l'ESR, et le médecin de santé publique de l'ARS supervisent le classement du cas et la décision de prélever, en collaboration avec le clinicien prenant en charge le patient.
- Les conditions de bonnes pratiques de prélèvements sont détaillées dans un avis du HCSP du 24 mai 2022 [22] et une fiche de la Coordination opérationnelle risque épidémique et biologique (COREB). Cette dernière est mise en ligne [152] et reprise comme outil d'information aux préleveurs dès le 20 mai dans les avis de Santé publique France (SpF) et du Ministère de la Santé et de la Prévention.
- L'ESR est en charge de réaliser le prélèvement ce qui apparaît rapidement contraignant pour des patients ne nécessitant pas d'hospitalisation. Ainsi, le DGS-Urgent 2022_55 actualisé le 25 mai 2022 [153] précise que « les prélèvements sont à organiser par ordre de priorité dans les ESR, en établissement de santé de proximité ou en ville (si l'ESR est trop éloigné du domicile du patient) ». Les services de Maladies Infectieuses et Tropicales, Dermatologie, et les Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par le virus de l'immunodéficience humaine et des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles (CeGIDD) ont, dès un stade précoce dans la crise, effectué les prélèvements, et les ont adressés via les laboratoires de Microbiologie ou Virologie de proximité au laboratoire de l'ESR ou au CNR, parfois directement sans passer par l'ESR. En pratique, une organisation différente de celle centrée sur les ESR, s'est mise en place.
- Le diagnostic virologique est initialement du ressort du laboratoire de l'ESR suivi d'une confirmation par le CNR des orthopoxvirus. Rapidement, les ARS ont eu la possibilité de confier également la réalisation du diagnostic biologique à d'autres laboratoires d'établissements de santé [153]. Dès lors que la dynamique de l'épidémie a pris de l'ampleur, plusieurs laboratoires de virologie, hors ESR ou CNR ou la cellule d'Intervention biologique d'urgence (CIBU), réalisent la PCR OPXV afin de permettre une prise en charge de proximité et une plus grande rapidité d'intervention en santé publique.

- Le diagnostic virologique repose sur un test de qPCR générique pour tous les OPXV ou spécifique du MPXV. Dès le 20 mai, selon SpF [147], la positivité d'un test de qPCR générique du genre OPXV chez un sujet réunissant les critères d'une exposition au MPXV permet de classer le patient en cas confirmé. Dans son texte du 13 juin 2022, SpF ajoute comme critère de cas confirmé la positivité d'un test de qPCR générique associé à un séquençage partiel spécifique positif [149].

  Afin de ne pas surcharger les laboratoires, il a été proposé dès le 20 mai 2022 de ne pas prélever plus de 3 personnes en cas de cluster et de ne pas prélever un cas probable dès lors qu'il est contact à risque avec un cas confirmé. À compter du 8 juillet 2022, il est également proposé de ne pas rechercher le MPXV pour les cas possibles jugés typiques pour lesquels les diagnostics différentiels sont écartés.

  Dans ce contexte épidémique, la procédure de prélèvements et le circuit de celui-ci avant analyse est complexe, notamment en raison de la classification MOT du MPXV responsable de contraintes (modalités d'envoi et transport des échantillons, restriction initiale des sites d'analyse virologique). Pour des patients à présentation clinique généralement bénigne, les soignants et biologistes en charge du patient ont pu juger ce dispositif excessif.

  Cette épidémie de mpox a entraîné le reclassement du MPXV dans l'annexe 2 de l'arrêté sur les MOT et secondairement l'inscription du test de qPCR MPXV à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) [154].

b) Les mesures de santé publique : investigations des cas – mesures d'hygiène – traitement- vaccination

- Mesures d'hygiène et isolement : Dès les premières publications des messages DGS-urgent, de SpF, du HCSP, les mesures d'isolement et d'hygiène au domicile comme en hospitalisation ont été clairement décrites et ont peu évolué par la suite. Des documents synthétiques destinés aux professionnels de santé, aux patients ou aux publics à risque ont été rapidement mis en ligne [148,152]. Les mesures d'hygiène ont été actualisées en fonction de l'évolution des connaissances : l'interdiction du contact avec les animaux [150,155,156] et le conseil de relations sexuelles protégées jusqu'à la 8ème semaine après le début des symptômes [151].
- Traçage des contacts : pierre angulaire de la réponse à une situation épidémique, il n'a pas pu être réalisé avec efficacité en raison du contexte d'exposition prédominant (rapports sexuels multiples avec partenaires occasionnels parfois non identifiés). Cela a conduit à la décision de n'explorer que les cas pédiatriques et féminins et de limiter les investigations à un cas sur 5 chez l'homme [150]. Cela a également gêné l'évaluation du nombre de vaccins nécessaires pour la vaccination post-exposition.

  De plus, il a été décidé de systématiser le contact-warning, c'est-à-dire la demande au patient de prévenir tous ses cas-contacts [150]. Il est difficile de savoir comment cette recommandation a été suivie par les personnes infectées.
- Vaccination post-exposition : la HAS a publié un avis le 24 mai 2022 proposant la vaccination post-exposition des personnes exposées depuis moins de 4 jours [141]. Le 25 mai 2022, une actualisation du DGS-Urgent 2022_55 a recommandé la mise en place de la vaccination post-exposition (idéalement dans les 4 jours de l'exposition, au maximum dans les 14 jours). Il s'agit d'un vaccin antivariolique de 3ème génération (Imvanex®), ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) contre la variole en 2013, puis une AMM contre le MPXV le 25 juillet 2022. Il appartient au médecin de l'ARS et à l'infectiologue en charge du patient index d'évoquer au plus tôt cette option lors du contact tracing et d'orienter rapidement vers l'ESR ou d'autres établissements

retenus dans l'organisation locale. L'intervention de l'infectiologue de l'ESR est initialement nécessaire pour confirmer l'indication de la vaccination post-exposition et l'obtention du vaccin.

D'après les données de contact tracing de SPF [Contribution de SPF à la réponse du HCSP à la saisine ne figurant pas dans la liste de références], il apparaît que la majorité des contacts vaccinés en post-exposition l'ont été au-delà du 4ème jour, délai à partir duquel l'efficacité diminue. Cela est en grande partie dû au retard du diagnostic, à une insuffisance de moyens logistiques pour effectuer le contact tracing et, parfois, à des difficultés organisationnelles de mise en œuvre de la vaccination.

- Vaccination pré-exposition : Le 8 juillet 2022, la HAS a émis un avis favorable à la vaccination préventive des personnes à haut risque de contamination [142] ; l'organisation de créneaux de vaccination a débuté dans les territoires à compter du 11 juillet 2022. Malgré l'expérience acquise avec la vaccination contre le Covid-19, des difficultés ont été observées : nécessité de l'entretien médical, absences en période estivale, difficultés de recrutement de personnel et fermeture de nombreuses structures de vaccination contre le Covid-19. Malgré ces difficultés, 132 742 doses du vaccin Imvanex® ont été injectées au 1er novembre 2022 [140]. Nous ne disposons pas d'une évaluation de l'impact de la vaccination sur la cinétique de l'épidémie ni de statistiques de tolérance.
- Técovirimat® : Même si les formes graves ont été peu nombreuses [140], la mise à disposition des thérapeutiques spécifiques a été tardive du fait de l'absence de stock stratégique de técovirimat dans les ESR. La procédure d'obtention du traitement a pu dans certaines situations atteindre 48 heures, délai trop long pour escompter une efficacité dans un contexte d'infection virale sévère.

c) Dispositif ORSAN REB et l'organisation des soins

- Le dispositif ORSAN REB (ORganisation du système de santé en situations SANitaires exceptionnelles, pour les Risques Epidémiques et Biologiques), permettant d'adapter la réponse à une situation épidémique d'un agent REB n'a pas été pleinement activé car la maladie s'est révélée peu létale (très peu de transferts de patients). Cela a interrogé sur la place des ESR dans cette épidémie.
- L'intervention systématique du médecin de santé publique de l'ARS, du Centre 15 et du médecin infectiologue d'astreinte de l'ESR a pu ralentir certaines prises en charge de ces patients ambulatoires. Le lien de l'ESR avec les acteurs de soins de leur zone permet de leur communiquer les dernières informations ou recommandations, et de recueillir les observations de terrain. Le dispositif ORSAN REB doit prévoir une adaptation en fonction des caractères d'une épidémie, notamment lorsque ceux-ci diffèrent de ce qui a été anticipé, et en fonction des retours du terrain.
- La place de la médecine de ville dans cette épidémie est mal connue malgré le faible taux d'hospitalisation. L'avis de la HAS consacré à la prise en charge en médecine de premier recours a été publié alors que l'incidence de la maladie avait très nettement diminué [157]. À ce sujet, la nécessité d'équipement de protection individuel (EPI) pour la prise en charge de ces patients pourrait avoir été un facteur limitant en médecine de ville comme pour de précédentes alertes REB. La faible intervention de la médecine libérale tient également à la prédominance des cas chez des sujets à risque d'infection sexuellement transmissible [87,89]. En effet, il est probable que beaucoup de patients ont consulté prioritairement dans les services de maladies infectieuses, de dermatologie ou les CeGIDD en raison d'un parcours de soins ou de dépistage qu'ils connaissaient déjà.

- La téléconsultation a trouvé une place facile dans le suivi des patients dont le principal critère de suivi était dermatologique. Nous ne disposons cependant pas de données épidémiologiques sur son recours.

d) Enjeux de communication

- Bien que n'ayant pas fait l'objet d'évaluation précise, l'information des médecins et autres personnels de santé lors de cette alerte sanitaire a été un challenge en raison de la faible culture des médecins sur l'alerte sanitaire, l'évolutivité des connaissances et l'évolutivité des avis et des recommandations. À ces documents s'ajoutent les résultats des travaux de recherche en cours. Il serait utile de rappeler la hiérarchie ou les positions relatives des avis et recommandations.
- Un enjeu important de la communication a été d'informer le grand public et, dans le même temps, de développer des moyens supplémentaires d'information vis-à-vis du principal groupe à risque sans pour autant risquer une stigmatisation de ce dernier. La médiation du monde associatif a aidé à la réalisation de documents adaptés aux publics-cibles [158].
- Au niveau international il est rapidement apparu de la mésinformation et de la désinformation en ligne [159] dont les conséquences pratiques sur la prise en charge n'ont pas été évaluées en France.

Conclusion

L'extrapolation des observations faites sur l'épidémie de MPXV doit tenir compte des faits suivants :

- l'épidémie est survenue dans une population d'hommes jeunes avec très peu de comorbidités, ne pouvant être extrapolée à toutes les populations ;
- le dispositif ORSAN REB a été utilisé à la phase initiale pour le diagnostic mais sans mobilisation complète du dispositif (transferts de patients), puis a été relayé par de nombreuses prises en charges diagnostiques et thérapeutiques à un niveau de proximité ;
- un grand nombre de patients infectés avait déjà expérimenté des parcours de soins auprès des CeGIDDs ou des services de maladies infectieuses, et se sont, logiquement, tournés vers ces structures, ce qui a possiblement compensé les difficultés du traçage des contacts.

Les principales observations tirées de l'expérience d'épidémie à MPXV sont présentées dans le tableau 5 ci-après, accompagnées de suggestions pour le plan variole.

Tableau 5. Principales observations tirées de l'expérience de l'épidémie à MPXV, accompagnées de suggestions pour le plan variole.

Observations de l'épidémie à MPXV	Intérêt pour une crise liée à la variole
Présentation épidémiologique et clinique de l'infection à MPXV différente de ce qui était connu.	Anticiper la possibilité de formes cliniques différentes
Travaux de recherche concomitants à l'épidémie. Enrichissement rapide des connaissances.	Prévoir les moyens d'une recherche épidémiologique, clinique et biologique sources d'amélioration des connaissances et des prises en charge.
Mobilisation initiale du réseau REB puis adaptation à la clinique permettant une prise en charge de proximité. Réseau REB incomplètement testé en raison du faible taux d'hospitalisation.	Poursuivre/développer l'information et la formation sur les structures impliquées dans une alerte sanitaire. Garder une souplesse d'organisation en fonction de la présentation clinique, des compétences de proximité. Hospitaliser les patients atteints de variole en ESR en début d'épidémie, sauf nombre trop important de cas.
Conditions et circuit du prélèvement complexes et difficultés logistiques ralentissant le diagnostic en raison de la classification du MPXV comme agent MOT.	Clarifier dès le début de l'alerte le circuit du prélèvement et son traitement ultérieur.
Changement de classification MOT en cours d'épidémie.	Non applicable.
Difficultés du traçage des contacts inhérentes à la population à risque.	Pas de difficulté du traçage des contacts attendue
Monitorage des patients à distance (téléconsultation, téléphone, télé-imagerie)	Intérêt de la téléconsultation médicale ou paramédicale pour la surveillance des formes modérées de variole ; ceci facilitera la prise en charge et limitera le risque de cas secondaires.
Utilisation du vaccin antivariolique de 3ème génération chez plusieurs centaines de milliers de patients à l'échelle mondiale. Démarrage lent de la vaccination malgré l'expérience Covid-19.	La vaccination pendant l'épidémie d'infections à MPXV va générer des données de tolérance, d'efficacité et d'immunogénicité d'intérêt majeur pour une future utilisation dans la variole.

4. Le plan variole actuel (2019) et son impact

Le Plan gouvernemental de réponse à une réintroduction du virus de la variole (N°10073/SGDSN/PSE/DTS/CD-SF du 27 septembre 2019), classé NRBC, « CONFIDENTIEL DÉFENSE ») constitue un document d'aide à la préparation et à la décision en cas de résurgence de la variole. Les dispositions du plan dépassent la question de l'action sanitaire pour aborder l'ensemble des aspects de la gestion de crise.

Le plan distingue 5 situations correspondant à des niveaux de menace, pour lesquelles des dispositions doivent être prises et aborde la stratégie de vaccination et de communication. Seule la partie déclassifiée du plan est disponible. Les pages accessibles concernent un résumé du plan et un jeu de « fiches-mesures » pour sa mise en œuvre. Parmi les fiches-mesures, un grand nombre concerne le rôle du système de santé en cas de crise sanitaire liée à une résurgence de la variole et en particulier celui du ministère de la santé.

4.1 Le plan (cette présentation ne concerne que le contenu déclassifié du plan le reste étant confidentiel)

- **Les 5 phases épidémiques distinguent une phase d'alerte, 3 phases d'intervention et une phase de « retour à la normale » et décrivent les interventions associées à chaque phase.**

Le plan gouvernemental peut être déclenché en phase d'alerte par un ministre ou le Secrétaire général de la défense et de la sécurité nationale (SGDSN), après accord du cabinet du Premier ministre, si l'on craint la réintroduction du virus de la variole en France ou à l'étranger.

En phase d'intervention, le plan est déclenché par le Premier ministre sur proposition d'un ministre ou du SGDSN. Ce déclenchement est concrétisé par la mise en place de la « cellule interministérielle de crise » qui réunit autour du premier ministre le ministère chargé de la Santé, le ministère de l'Intérieur, le ministère des affaires étrangères, respectivement en charge de la mise en œuvre de la gestion de crise dans leur domaine de compétence.

L'équipe nationale d'intervention pluridisciplinaire est composée de personnel de santé mais également de personnel non médical (policiers, gendarmes, magistrats…). Le personnel médical de cette équipe nationale est l'équipé hospitalière dédiée de la zone Paris - Ile de France. Cette équipe hospitalière représente près de 150 personnes qui devront être vaccinées immédiatement. Dans cette équipe nationale sont inclus 5 médecins infectiologues par zone hors Paris - Ile de France (soit 30 médecins répartis sur le territoire) qui seront le « bras » déconcentré de cette équipe nationale. Ces médecins font également partie des équipes zonales qui sont prévues dès maintenant mais qui ne seraient vaccinées qu'en cas de menace spécifique.

Sur le terrain, les principaux acteurs concernés par les mesures de protection du territoire national sont :

- *les acteurs de la santé et des secours : Centre15/Établissements de soins, hôpitaux d'instruction des armées, médecine libérale, ambulanciers, sapeurs-pompiers, secouristes, etc. ;*
- *les forces de l'ordre : police nationale, gendarmerie nationale, polices municipales ;*
- *certains services de l'État, des collectivités territoriales (établissements scolaires, petite enfance, etc.) ;*
- *les acteurs des opérateurs de transport (aéroports et compagnies aériennes, gares et compagnies ferroviaires, gares et sociétés de transport maritimes, etc.) ;*
- *le cas échéant, les armées : l'appel aux capacités et savoir-faire spécifiques des armées se fait essentiellement dans un cadre prédéfini.*

Les mesures du plan variole peuvent être décidées en urgence, sans déclenchement du plan, y compris au niveau territorial (par le préfet).

- **Phase d'alerte :**
  Situation 1 : Alerte initiale, situation d'incertitude ; début d'épidémie à l'étranger, suspicion de cas de variole en France. L'objectif est d'éviter l'arrivée de l'épidémie de variole ou de limiter ses conséquences.

- **Phases d'intervention :**
  Situation 2 : limiter l'introduction du virus sur le territoire **:** détection précoce des premiers cas, contrôle sanitaire aux frontières.

Situation 3 : freiner la propagation du virus sur le territoire (tester, tracer, isoler) ; organiser la montée en puissance du système de santé.

Situation 4 : atténuer les effets de la vague épidémique ; limiter la contagion, réduire la charge sur le système de santé, atténuer les conséquences socio-économiques. En cas de saturation des moyens sanitaires, des priorités de traitement devront être appliquées.

Situation 5 : retour à une situation normale ou se préparer à une situation endémique.

- **La stratégie de vaccination**

  Les objectifs sont de limiter la diffusion de l'épidémie dans la population et de réduire le risque des formes graves et les décès, notamment par la vaccination des personnes vulnérables et exposées (ou celle de leurs proches, lorsque les personnes vulnérables ne peuvent être vaccinées).

  Des priorités doivent être établies pour la vaccination, par exemple :
  - protéger les populations les plus à risque médicalement,
  - limiter la contagiosité du virus en protégeant prioritairement les populations favorisant la contagion (notamment les enfants),
  - protéger des personnels spécifiques dont l'activité ne doit être interrompue en aucun cas.

  La détermination de l'opportunité d'une vaccination des intervenants dépend du délai visé et des options stratégiques.

  La stratégie de vaccination est détaillée dans les fiches mesures qui accompagnent le plan.
- **La communication :** Chaque mesure du plan doit s'accompagner d'un effort de communication adapté, ce qui implique de :

  - Connaître, en temps réel, l'état de l'opinion et de ses différentes composantes, sa perception du risque et son adhésion aux mesures prises.
  - Détecter les rumeurs, les fausses informations et élaborer une stratégie de riposte adéquate selon leur nature et leur ampleur.
  - S'appuyer sur les relais et les réseaux de terrain : élus, médecins, pharmaciens, associations de patients, etc.
  - Dialoguer avec les experts en particulier les professionnels de santé, prendre en compte leur avis et susciter leur adhésion aux mesures prises.
  - Inciter les citoyens à adopter des comportements responsables individuellement et collectivement (respect des consignes, non engorgement des services d'urgence, etc.) face au risque.
  - Inciter à la solidarité (surveillance des personnes isolées, aide aux malades, garde des enfants, etc.).
  - Mettre en place une veille continue des médias et réseaux sociaux.
  - Informer sur la situation et les mesures prises, afin de montrer que l'État gère la situation.
  - Adapter les messages et les canaux de diffusion à chaque public (enfants, familles, ressortissants français à l'étranger, etc.) sur les mesures de protection les concernant.
  - Faire la pédagogie des mesures et des décisions prises.
  - Délivrer en continu des consignes et recommandations comportementales afin de protéger la population.
  - Rappeler l'importance de la vaccination, première mesure de prévention des formes graves.

4.2 Les fiches mesures qui relèvent de la responsabilité du ministère en charge de la santé

Les fiches mesures accompagnent le plan et décrivent pour chaque thème abordé les éléments à prendre en compte et à mettre en œuvre en cas d'épidémie.
Chaque fiche envisage : l'objectif de la mesure ; le pilotage ministériel ; les conditions de mise en œuvre ; des éléments de langage pour la communication ; les difficultés à anticiper ; les aspects juridiques à considérer s'il y en a ; les liens à opérer obligatoirement avec d'autres mesures.
Une grande partie des mesures envisagées impliquent le Ministère de la santé, en tant que *leader* de la mesure ou acteur-clé.
Ces fiches concernent l'alerte, la contention de l'épidémie, l'évaluation, l'information, l'intelligence (aspects internationaux), la logistique santé, les suites, la protection des populations, le renseignement, la santé, la vaccination.

4.3 L'activation de l'équipe nationale d'intervention variole

Elle est prévue lors de la phase d'alerte (ALERTE 5) et vise à permettre la prise en charge des premiers cas d'une pathologie vraisemblablement d'origine biologique et mener une première expertise sur sa nature.

À l'échelon national, pour la composante « santé », l'équipe nationale est composée de professionnels de santé, civils et militaires, des Établissements de Santé de référence (ESR) nationaux (Risque épidémique, biologique) : infectiologues, épidémiologistes, microbiologistes, urgentistes, réanimateurs, infirmiers, aides-soignants, ambulanciers ou pilotes de vecteur aériens et personnels du centre national de référence pour les Orthopoxvirus.

L'équipe nationale a pour mission :

- de confirmer/infirmer cliniquement le diagnostic de variole ;
- de réaliser des prélèvements biologiques en articulation avec le centre national de référence (CNR) pour les Orthopoxvirus, et le cas échéant transmettre les échantillons biologiques au CNR ;
- d'assurer la prise en charge des cas suspects;
- d'investiguer autour des cas suspects/confirmés (entourage des cas) ;
- de mettre en œuvres les mesures prophylactiques adaptées sur les cas contacts (vaccination post exposition en anneaux autour des cas, isolement…) ;
- d'assurer le transport du ou des cas vers l'ESR en cas de confirmation biologique.

L'équipe nationale est mobilisable sur l'ensemble du territoire national (DOM inclus).

Les membres de la composante « santé » de l'équipe nationale seront tous vaccinés préventivement contre la variole.

L'équipe nationale constitue la composante de réponse rapide en cas de suspicion de cas de variole sur le territoire national. Cette équipe nationale sera renforcée par des professionnels de santé des ESR régionaux, le cas échéant. L'activation de la composante « santé » de l'équipe nationale sera décidée par le ministère en charge de la santé en lien avec le Service de Santé des Armées et fait l'objet d'une information des autres ministères impliqués.

L'équipe nationale pourra, le cas échéant et sous réserve de sa disponibilité, être déployée à l'étranger. Chaque ministère est en charge de la gestion de ses agents participants à l'équipe nationale, notamment de s'assurer de leur couverture vaccinale et de la fourniture des équipements de protection individuelle. La mise à disposition de vecteurs de transport terrestre et aérien est indispensable à la mobilisation de l'équipe nationale.

Difficultés anticipées : s'assurer du suivi de la couverture vaccinale ainsi que des moyens d'interventions de l'équipe sur des durées longues et notamment en prenant en compte les rotations (départs/arrivées) au sein de l'équipe.
La gestion des vecteurs de transports et leurs disponibilités peut aussi être source de contraintes logistiques : la capacité d'intervention est dépendante des vecteurs terrestres et/ou aériens mis à disposition.

4.4 La stratégie de vaccination

Le plan précise différents points :
La détermination de l'opportunité d'une campagne de vaccination

Objectif final de la mesure : enrayer ou atténuer voire éradiquer une épidémie de variole, dès lors que cette dernière apparaît comme une menace importante pour la santé publique et que les bénéfices sanitaires de la vaccination paraissent l'emporter sur ses éventuels inconvénients. « Toutefois, l'opportunité d'organiser une campagne de vaccination selon l'objectif sanitaire recherché doit être évaluée particulièrement au regard des conditions épidémiologiques et des contraintes d'organisation, pouvant notamment être liées à d'éventuelles difficultés d'approvisionnement en vaccins. Il s'agira par la suite de déterminer la stratégie vaccinale associée. »

Les contacts autour des cas seront tous vaccinés. Si la décision d'organiser une campagne de vaccination est prise, et en fonction de l'objectif sanitaire recherché, il s'agira notamment d'identifier les populations cibles de la vaccination, leur priorisation le cas échéant et la couverture vaccinale à atteindre.

Principaux éléments des différents objectifs :
- vaccination en anneau des sujets contacts ;
- vaccination en anneau des sujets exposés ;
- vaccination d'une partie de la population.

À titre indicatif et sous réserve de l'évaluation en temps réel de la situation par les autorités sanitaires, 5 fiches (VAC1 à VAC 5) précisent le niveau de la riposte vaccinal en fonction de la situation épidémiologique :

Définit les modalités d'arrêt ou de poursuite de la vaccination en population :

Le plan d'organisation de la vaccination au niveau des territoires doit principalement s'appuyer sur les capacités de vaccination existantes. Ce plan initial peut être renforcé et/ou adapté en fonction des besoins soulevés par l'évolution de la campagne de vaccination. Ce renforcement peut notamment passer par le recours à des mobilisations de ressources humaines supplémentaires issues du secteur hospitalier et de la réserve sanitaire pour venir compléter l'offre vaccinale ou soutenir l'offre de soins devant perdurer pendant la vaccination.

Si l'ensemble des capacités existantes de vaccination d'un territoire et des moyens de renfort est susceptible d'être dépassé du fait de la nature et des caractéristiques de la campagne de vaccination à organiser, la mise en œuvre d'un dispositif d'exception doit être envisagée par les territoires avec la mise en place de centres de vaccination dédiés. Il s'agira également d'accorder une attention particulière aux modalités de vaccination des populations vulnérables.

Les impacts positifs attendus sont le contrôle de la maladie, voire son éradication.

Sont également abordés :

- Conditions de déclenchement
- Objectif sanitaire et stratégie vaccinale retenue :
  - si l'objectif est de maitriser l'épidémie, dont les contraintes sont de vacciner le maximum de la population dans un minimum de temps au début de l'épidémie, le recours à des centres de vaccination dédiés pourra être privilégié ;
  - si l'objectif est de réduire le risque des formes graves et les décès par la vaccination des personnes vulnérables et exposées dont les contraintes en volume de population concernée et en délais de vaccination sont faibles, l'organisation de la campagne de vaccination par les dispositifs de droit commun pourra être privilégiée ;
- Présentation des vaccins
- Délais et flux d'approvisionnement
- Conditions de levée
- Conséquences juridiques : sur décision de la Cellule interministérielle de crise (CIC), les préfets activeront les plans d'organisation d'une campagne vaccinale exceptionnelle
- Obligation de déclenchement antérieur ou simultané LOGSAN 1, LOGSAN 2, SAN 8

4.5 ESR-N, ESR-R (Établissements Sanitaires de Référence Nationaux et Régionaux) : maillage territorial

Le parcours de soins des patients exposés à un agent infectieux de groupe 4 est organisé et défini dans le cadre du plan ORSAN REB (**OR**ganisation de la réponse du système de santé en situations **SAN**itaires exceptionnelles, **R**isque **E**pidémique et **B**iologique) [160]. Ce plan définit l'organisation de la réponse du système de santé face à l'émergence d'un ou plusieurs cas de maladie infectieuse potentiellement épidémique ou liée à un agent de la menace biologique. Il s'agit notamment d'assurer la prise en charge sécurisée des patients atteints de pathologies hautement contagieuses et/ou graves, comme des fièvres hémorragiques virales, coronavirus, virus grippaux émergents, tuberculoses multirésistantes … ou liées à des agents du bioterrorisme à potentiel épidémique (variole, peste pulmonaire, …) en assurant la protection de l'établissement de santé et de ses personnels mais aussi de la communauté. Les objectifs opérationnels du plan ORSAN REB sont :

- d'assurer la prise en charge des patients atteints d'infection liée à des agents infectieux connus ou émergents notamment ceux présentant un risque épidémique ;
- d'endiguer la propagation de l'agent infectieux en mettant en œuvre les mesures de protection et de biosécurité requises pour le patient et pour la prise en charge des personnes contacts et co-exposées en cas de maladie à transmission interhumaine.

Concernant la variole, la gravité de la maladie et sa forte transmissibilité interhumaine imposent des capacités de prise en charge garantissant un niveau de biosécurité maximal et des compétences spécialisées avec une prise en charge en établissement de santé de référence (ESR) REB. Les ESR REB, identifiés dans le schéma ORSAN par chaque ARS, sont des établissements de santé qui permettent la prise en charge spécialisée en toute sécurité, sur le plan clinique et biologique (diagnostic microbiologique et biologie courante), par des équipes médicales et paramédicales formées et entrainées. La prise en charge réanimatoire et pédiatrique y est également assurée. Chaque région y compris l'outre-mer dispose d'un ESR régional (ESRR) REB. Les spécificités architecturales de ces services, les plateaux techniques nécessaires, et les axes de préparation des personnels (formations habillage-déshabillage, vaccinations notamment) sont décrits dans le référentiel technique REB des ES de la mission nationale Coreb [161].

Certains de ces ESR, au nombre de 5 en France, disposent de compétences et plateaux techniques plus spécialisés autorisant la prise en charge prolongée de patients infectés par des agents infectieux de groupe 4, ou pathogènes encore non-classés, ce sont des établissements à mission de référence nationale, appelés ESRN REB.

Il est défini qu'en cas d'émergence de variole, les patients infectés, cas confirmés, soient pris en charge dans les ESRN REB. Cependant, en cas d'évolution de la cinétique épidémique vers un dépassement des capacités de ces ESRN REB, et/ou au cas par cas selon la situation clinique et le niveau de capacité de l'ESRR REB dans lequel le patient se trouve, une prise en charge en ESRR REB peut être considérée. Ces décisions d'orientation se feront systématiquement entre les cliniciens en charge du patient, en lien avec l'ARS de la région concernée elle-même en lien avec le CORRUSS (centre opérationnel de réception et régulation des urgences sanitaires et sociales, au sein de la DGS).

L'éventuel transfert de ces patients se fera par des équipes formées et entrainées en lien avec le SAMU de l'ESRN REB et le SAMU zonal.

5. Les vaccins et la stratégie vaccinale

5.1 Mise à disposition des vaccins

En France, il existe un stock stratégique des vaccins antivarioliques qui comprend 2 types de vaccins : vaccins dits de « première génération » et vaccins de « troisième génération », le vaccin de deuxième génération n'étant pas disponible.

5.1.1 Les vaccins de « première génération » : Institut vaccinal du Dr Pourquier (le plus ancien) et Sanofi Pasteur (constitué au début des années 2000).

Ce sont des vaccins vivants atténués réplicatifs, uniquement indiqués dans la prévention de la variole. Ils ne sont plus utilisés en population générale depuis 1984 [58], pour le vaccin Institut Vaccinal du Dr Pourquier, du fait de l'éradication de la maladie. Le vaccin de Sanofi Pasteur n'a jamais été utilisé pour des vaccinations en population générale. Les vaccins de « première génération » nécessitent une technique d'injection particulière (injection par aiguille bifurquée). Connus pour leur réactogénicité et les problèmes de qualité microbiologique pour les plus anciens, ils pouvaient induire des effets indésirables graves à type d'encéphalite et encéphalopathie, d'eczema *vaccinatum*, de vaccine progressive ou généralisée, ainsi que des complications cardiaques, essentiellement à type de myo-péricardites. Ils sont contre-indiqués dans de nombreux cas et notamment chez la femme enceinte, les sujets immunodéprimés et les enfants de moins d'un an. Néanmoins, ces vaccins ont montré leur grande efficacité dans le cadre de la stratégie de vaccination des contacts des cas en particulier si l'administration avait lieu dans les 4 jours suivant le contact.

5.1.2 Vaccin de « seconde génération »

Il existe un vaccin de seconde génération qui est aussi un vaccin vivant réplicatif. Ce vaccin ACAM2000 du laboratoire Emergent Biosolutions (initialement développé par Sanofi Pasteur) est produit à partir de cultures cellulaires et a une AMM aux États-Unis depuis 2007 dans la prévention de la variole. Il n'est pas disponible en France.

5.1.3 Les vaccins de « troisième génération » Imvanex® et Jynneos®

Ce sont des vaccins vivants contenant le virus modifié de la vaccine Ankara. Ils sont fabriqués par le laboratoire Bavarian Nordic (Danemark). Ils présentent l'avantage d'être non réplicatifs sur cellules de mammifères, contrairement aux vaccins de « première et deuxième générations ». En

revanche, ils restent réplicatifs sur des cellules d'embryons de poulet. Ils sont à la fois indiqués dans la prévention de l'infection par le VARV et le MPXV virus chez l'adulte.

- Le vaccin Imvanex® a obtenu une AMM européenne le 31 juillet 2013 dans l'indication de l'immunisation active contre la variole chez les adultes, puis une extension de son AMM dans les indications : immunisation active contre le mpox et la maladie causée par le virus de la vaccine chez les adultes ;
- Le vaccin Jynneos® a obtenu une AMM aux États-Unis le 24 septembre 2019, à la fois dans la prévention de la variole et du mpox.

Les vaccins Imvanex® et Jynneos® sont identiques en termes d'efficacité et de profil de tolérance. Il a été démontré dans le passé que la vaccination antivariolique avait une efficacité de 85 % pour la prévention de l'infection liée au MPXV. Quant à la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont des réactions au site d'injection. La majorité de ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée et disparaissent dans les sept jours sans traitement. Dans de rares cas, des réactions allergiques graves ont été observées. Ces deux vaccins sont contre-indiqués pour toute personne présentant une allergie connue à l'un des composants des vaccins. Pour les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère, la vaccination devra être différée. La vaccination des femmes enceintes, des immunodéprimés et des enfants est possible après une évaluation au cas par cas.

Le schéma vaccinal de primovaccination comprend deux doses de 0,5 mL, administrées par voie sous-cutanée, avec un intervalle d'au moins 28 jours entre les deux doses. Les personnes précédemment vaccinées contre la variole peuvent recevoir une dose de rappel unique de 0,5 mL. Néanmoins, le délai d'administration après la primovaccination n'a pas été établi.

Des vaccins Imvanex® ont été livrés aux centres de vaccination depuis fin mai 2022, puis en août 2022. Ces centres ont reçu un approvisionnement de vaccins Jynneos®. Les modalités de conservation sont mentionnées dans la note d'information et le protocole d'utilisation pour les professionnels de santé concernant la vaccination contre le MPXV, publiés sur le site internet de l'ANSM [162].

La HAS a successivement recommandé la mise en œuvre d'une stratégie vaccinale réactive en post-exposition avec le vaccin Imvanex® [141] puis qu'une vaccination en pré-exposition par les vaccins de 3ème génération Imvanex® et Jynneos® puisse être proposée aux personnes à très haut risque d'exposition [142].

Ces deux vaccins Jynneos® et Imvanex® ont été autorisés dans le cadre de la prise en charge des personnes contacts à risque d'une personne contaminée par le MPXV par arrêté [163] en date du 25 mai 2022.

L'efficacité de la vaccination en post exposition (VPE) par le vaccin de 3ème génération est illustrée notamment par les données d'une étude de SpF (non publiée) dont les résultats ont été communiqués à la HAS). Parmi 495 personnes contacts de personnes atteintes de mpox, 57 % ont bénéficié d'une VPE. La proportion chez les contacts partenaires sexuels était de 68 %. Les délais médians entre le premier contact ou le dernier contact à risque et la vaccination étaient de 11,5 jours et 7 jours respectivement. Les résultats montrent que la VPE a permis de réduire le risque d'infection secondaire chez les sujets contacts et en particulier pour les partenaires sexuels, avec un risque près de 4 fois plus élevé chez les non vaccinés par rapport aux vaccinés. L'efficacité de la VPE a été estimée à 79,3 % (IC95 % : 51,9-92,1) pour l'ensemble des sujets contacts et à 75,8 % (IC95 % : 35,9-91,8) pour les partenaires sexuels.

5.2 Stratégie vaccinale

5.2.1 Préambule

L'actualisation du plan variole survient dans un contexte très différent des versions antérieures de 2006, 2012 et 2019, celui d'une post-crise sanitaire de grande ampleur et d'une campagne de vaccination dont il convient de prendre en compte les enseignements, de même que ceux de l'épidémie liée au MPXV et de sa vaccination.

En termes d'anticipation, la disponibilité de vaccins de 3ème génération efficaces contre la variole en amont d'une potentielle réémergence constitue une différence importante par rapport au contrôle de la pandémie de SARS-CoV-2.

La HAS étant en charge de la vaccination, le HCSP ne formule pas de recommandations stricto sensu, mais livre ses réflexions et son point de vue concernant la stratégie vaccinale.

En cas de vaccination, un certain nombre de règles s'imposent :

- En cas de risque professionnel faible, il convient d'informer et de donner aux professionnels concernés la possibilité d'être vaccinés après avoir évalué avec ces professionnels le risque (comportement personnel et de la population, fonctions exercées, taux d'attaque de l'infection, …) auquel ils seront exposés, en fonction des possibilités d'anticipation du niveau de risque.
- Pour les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas d'infection à OPXV en France (ESR-N, ESR-N, centre hospitalier universitaire (CHU), centre hospitalier général (CHG)…), notamment ceux qui seraient en contact direct avec le patient ou leurs produits biologiques il convient :
  - de ne pas recourir à une vaccination à titre systématique mais de la rendre accessible aux personnes qui souhaiteraient être vaccinées ;
  - de mettre en place une vaccination réactive, si un cas était hospitalisé dans un ESR ;
  - de vacciner immédiatement après un accident d'exposition un sujet n'ayant pas été vacciné (post-exposition) ;
  - d'organiser le système d'approvisionnement de vaccins garantissant la possibilité de vacciner les personnes dans un délai de 24 heures après que la décision de vaccination a été prise.

Que, dans tous les cas, outre les rappels sur les modes de transmission et la dangerosité des OPXV, la vaccination fasse l'objet :

- d'une information claire et loyale sur le stade de développement du vaccin, l'efficacité vaccinale observée (niveau de protection et durée selon les connaissances actuelles), les possibles effets indésirables ;
- de compléments d'informations sur la nécessité d'une observation stricte des mesures barrières indispensables à connaître et à maîtriser pour prévenir les contaminations, la vaccination ne dispensant pas de leur respect, et d'une déclaration de tout accident d'exposition ;
- de la mise en place par l'ANSM d'un dispositif spécifique de recueil et de suivi renforcé des évènements indésirables immédiats et retardés.

5.2.2 Les considérants

Les enseignements de la crise sanitaire liée à l'épidémie de SARS-CoV-2, de l'exercice gouvernemental variole 2019, de l'épidémie d'infections à MPXV.

Comme dans d'autres pays, la difficulté d'anticiper a été la composante marquante et assez constante, de la gestion de la crise du Covid-19 en 2020, favorisée indéniablement par la complexité de l'organisation administrative et la multiplicité des parties prenantes.

a) **Les différentes phases**

- La **première phase** (année 2020) a été marquée par l'absence de vaccins, la découverte tardive des modalités de transmission interhumaine du SARS-CoV-2, et la sous-estimation initiale de son potentiel épidémique et de sa gravité.
- La **seconde phase** (janvier 2021 à nos jours) a été marquée par l'échec de la mise au point d'un vaccin en France (Pasteur et Sanofi). La production progressive des vaccins à ARNm a permis secondairement la mise en œuvre de la campagne vaccinale, avec l'obtention de couvertures vaccinales élevées au prix de l'instauration du passe-sanitaire en juillet 2021 et de l'obligation vaccinale des professionnels de santé.
- La **dynamique de la vaccination contre le SARS-CoV-2 ;** en dépit de l'importance des moyens déployés, laisse supposer que la réalisation d'une campagne de vaccination de la population française contre la variole en 14 jours est hypothétique et non réalisable. Pour exemple, en dépit d'une mobilisation massive en Israël, seulement 50 % de la population a été vaccinée contre le SARS-CoV-2 en 3 mois.

b) **L'épidémie d'infections liées au virus MPXV de 2022**

Elle est marquée d'une part par l'établissement d'une transmission exclusivement interhumaine du MPXV hors les zones d'endémie usuelles, laquelle n'avait pas été décrite jusque-là avec une telle ampleur, et d'autre part par la rapidité des mesures mise en place, en particulier la vaccination réactive avec le vaccin antivariolique de 3ème génération (voir infra).

c) **Le risque d'émergence ou réémergence du virus de la variole ou d'autres OPXV**

Pour la variole, l'existence de ce risque a été confirmé par différents experts auditionnés par le HCSP et jugé « avéré, bien que faible ». Il est possiblement lié au bioterrorisme, à l'instabilité politique actuelle, à la biologie de synthèse en constant progrès.

Pour les autres OPXV, la majoration des contacts entre la faune et l'être humain majore le risque de saut d'espèce et d'adaptation à l'espèce humaine.

La fonte du permafrost liée au réchauffement atmosphérique pourrait également exposer au risque d'émergence du virus de la variole ou d'autres OPXV.

d) **La baisse significative de l'immunité de groupe contre la variole**

La baisse significative de l'immunité de groupe contre la variole est liée à l'arrêt de l'obligation vaccinale (suspension de l'obligation de primovaccination par la loi du 2 juillet 1979, et suspension définitive de l'obligation de vaccination par la loi du 3 mai 1984). Ce phénomène est jugé en grande partie responsable de l'augmentation des infections à OPXV, autres que la variole, à partir des zones d'enzootie. En l'absence de modification des recommandations vaccinales, il va continuer à se majorer dans les années à venir.

e) Les vaccins contre la variole

- Les vaccins de 1ère génération

  Vivants atténués réplicatifs *in vivo* chez l'espèce humaine, les vaccins de 1ère génération contre la variole ont montré une grande efficacité dans le cadre de la stratégie d'éradication de la variole en association aux mesures de contrôle non pharmaceutiques, en particulier si l'administration avait lieu dans les 4 jours suivant le contact. Mais leur réactogénicité et leurs effets indésirables graves, notamment chez les sujets immunodéprimés, dissuadent de les recommander en première intention.

- L'existence de nouveaux vaccins de troisième génération

  Désormais disponibles et ayant fait l'objet d'une utilisation dans la prévention des infections à MPXV, pour lesquels l'expérience clinique bien que limitée est rassurante en termes de tolérance et donc d'acceptabilité, ces vaccins atténués, mais seulement réplicatifs *in vitro* dans des cellules d'embryons de poulets, ont l'AMM en Europe (Imvanex®) et aux États-Unis (Jynneos®) pour la prévention contre l'infection par les virus de la variole et MPXV chez l'adulte.

  La réponse immunitaire apparaît en moins de 10 jours pour une primovaccination et en moins de 7 jours en cas de revaccination. La stratégie vaccinale réactive en post-exposition avec le vaccin Imvanex® consiste à administrer une dose dans les 4 jours après le contact à risque idéalement, et au maximum 14 jours plus tard avec un schéma à une ou deux doses (ou trois doses chez les sujets immunodéprimés), espacées de 28 jours.

- L'efficacité de la vaccination en post exposition (VPE) par le vaccin de 3ème génération au cours de l'épidémie de mpox est illustrée notamment par les données d'une étude de SpF (non publiée) dont les résultats montrent que cette VPE a permis de réduire le risque d'infection secondaire chez les sujets contacts et en particulier pour les partenaires sexuels, avec un risque près de 4 fois plus élevé chez les non vaccinés par rapport aux vaccinés.

- L'état des stocks

  L'état des stocks relève du classement en confidentiel défense. La production des vaccins de 3ème génération est actuellement limitée et les difficultés d'approvisionnement sont à anticiper, d'autant que le stock de vaccins de 1ère génération est en baisse du fait de leur déclassement régulier.

f) L'existence d'autres OPXV transmissibles à l'être humain

Outre le MPXV, d'autres OPXV enzootiques sont responsables d'épidémies dans différentes régions du globe ou d'expositions professionnelles avec une morbidité non négligeable dans certains cas. Avec la baisse de l'immunité collective contre les OPXV, leur transmissibilité à l'humain est jugée plausible par les experts auditionnés.

g) L'existence d'une immunité croisée entre variole et les autres OPXV conférée par la vaccination antivariolique

h) La poursuite de la mise en place du maillage territorial (ESR-N, ESR-R) et la nécessité de reconstituer une équipe nationale dédiée

i) L'ancienneté des plans variole consultés pour les indications de la vaccination

Ces plans datent de 2019 pour l'Australie, de 2015 pour les *Centers for disease control and prévention* (CDC), de 2013 et 2015 pour l'OMS. Ils n'ont pas été actualisés en tenant compte des enseignements de la crise sanitaire liée à la pandémie de Covid-19.

5.2.3 Propositions du HCSP

La HAS étant en charge des recommandations en matière de vaccination, le HCSP ne formule pas de recommandations *stricto sensu*, mais livre ses réflexions et son point de vue concernant la stratégie vaccinale, notamment s'agissant du nombre de personnes à vacciner en fonction des stades.

a) Stratégies possibles selon le niveau d'alerte : 0 à 4

Les stratégies devront être adaptées à l'OPXV émergent, aux modalités de transmission, à la gravité des formes cliniques, à l'épidémiologie en tenant compte des zones géographiques touchées.

Le HCSP propose :

- de n'utiliser, sauf crise majeure, que des vaccins de 3ème génération
- d'améliorer l'immunité de la population vis-à-vis des OPXV avec le vaccin antivariolique de 3ème génération
- de rendre accessible la vaccination aux populations ciblées sur la base du volontariat pour :
  - les professionnels de santé de l'équipe nationale REB et des ESR-N et ESR-R
  - les professionnels de santé des établissements de santé (SAU, maladies infectieuses, réanimation, personnels des laboratoires exposés dans le cadre du diagnostic …)
  - le personnel opérant les « premiers secours » (pompiers, police etc.)
  - les personnels des opérateurs d'importance vitale
  - les spécialistes en médecine générale, infirmier(e)s, pharmacien(ne)s) possiblement au contact des premiers cas pauci-symptomatiques
  - les personnels de recherche exposés aux OPXV
- d'autoriser la vaccination des personnes souhaitant être vaccinées, et notamment en cas de :
  - séjour prolongé en zone d'enzootie en cas d'exposition à la faune
  - séjour prolongé en zone avec foyers humains
- d'assurer un approvisionnement en vaccin(s) de 3ème génération en amont d'une crise sanitaire :
  - approvisionnement régulier, en partie grâce à une utilisation régulière des vaccins (cf. supra)
  - création d'une chaîne de production pérenne sur le territoire national ou à défaut en Europe,
  - adaptation aux innovations vaccinales
- de prendre les mesures pour une extension de l'autorisation d'AMM aux enfants d'âge inférieur à 3 ans (ou de poids < 13 kg)
- d'adapter la stratégie vaccinale en modifiant le niveau de réponse selon le niveau de menace (les chiffres indiqués sont basés sur l'avis de 2012) :

Niveau de menace 0 (menace non spécifique) : vaccination sur la base du volontariat avec un vaccin de 3ème génération.

- Personnels (incluant les militaires) susceptibles de prendre directement en charge le ou les premiers cas de malades suspects.
- Équipe nationale, à reconstituer et à vacciner, composée de 150 à 200 personnes.
- Équipes dédiées nationales et régionales (ESR-N et ESR-R) composées au total de 850 à 1 000 personnes, incluant notamment les équipes hospitalières susceptibles de prendre en charge les cas, le personnel de santé ou encore les intervenants de 1ère ligne.
- Dans un second temps, laisser la possibilité de se faire vacciner aux personnels de santé en soins primaires (spécialistes en médecine générale, infirmier(e)s, pharmacien(ne)s) qui seraient susceptibles d'être au contact des premiers cas pauci-symptomatiques) et qui le souhaiteraient.

Niveau de menace 1 (menace avérée de variole en l'absence de tout cas de variole) : vaccination sur la base du volontariat avec un vaccin de 3è génération.

- Equipes dédiées nationales et régionales (hors ESR) vaccinées à raison d'une équipe départementale associée à un CHU ou un CHR/CHG : soit environ 10 000 personnes (100/département).
- Renforcement des équipes de 1ère ligne par des personnels de santé appelés à vacciner ou à diagnostiquer et traiter (soit environ 100 000 personnes pour l'ensemble des départements).
- Au total environ 110 000 personnes (au lieu de la totalité des intervenants de 1ère ligne estimés à 2 millions dans le plan variole de 2006).

Niveau de menace 2 (cas isolés à l'extérieur du territoire français) : vaccination sur la base du volontariat avec un vaccin de 3è génération.

- Vaccination des ressortissants et des personnels en charge (ambassades, missions diplomatiques …).
- Vaccination des 2 millions[1] d'intervenants de 1ère ligne avec un vaccin de 3ème génération.

Niveau de menace 3 (cas confirmés isolés ou cas dispersés sur le territoire national ou en proximité géographique du territoire national) : vaccination sur la base du volontariat avec un vaccin de 3è génération.

- Vaccination en anneau autour des cas : 10 000 contacts.
- Vaccination de la totalité des intervenants de 1ère ligne, dont les opérateurs d'importance vitale (2 millions) si ceux-ci n'ont pas été vaccinés en niveau 2.
- Au total, 2 010 000 personnes à vacciner.
- Préparer la vaccination généralisée des personnels hospitaliers et libéraux, des personnels de la sécurité civile et de la défense et des opérateurs d'importance vitale, et envisager la vaccination obligatoire.

[1] Les recommandations du HCSP pour le niveau 2 diffèrent de celles de la HAS. En effet la HAS recommande en cas de survenue de cas isolés de variole à l'extérieur du territoire français (niveau 2) de vacciner les équipes départementales (environ 10 000 personnes) et de renforcer les équipes de première ligne appelées à vacciner, à diagnostiquer ou à traiter (100 000 personnes) alors que le HCSP recommande d'anticiper la vaccination dès ce niveau avec une cible de 2 millions de personnes.

Niveau de menace 4 (survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire français) :

- Si la vaccination en anneau est débordée, une vaccination généralisée de l'ensemble de la population est incontournable, d'où une vaccination généralisée obligatoire du pays avec un vaccin de 3ème génération.
- Vaccination par zones ou de l'ensemble de la population selon les données épidémiologiques.
- Priorisation des personnes les plus fragiles en se basant sur les données historiques et la base des premières données épidémio-cliniques (enfants, femmes enceintes, immunodéprimés).
- La décision de recourir aux vaccins de 1ère génération devra être prise au niveau gouvernemental à l'issue d'une analyse bénéfice/risque qui devra être effectuée en fonction de la situation et de l'état des stocks.

- d'anticiper la gestion du stock de vaccins :
    - constituer à très court terme (dans l'année à venir) un stock suffisant de vaccin de 3ème génération pour répondre aux niveaux d'alerte de 0 à 2.
    - missionner un opérateur national pour la surveillance du renouvellement des stocks de vaccins.
    - assurer une production sur le territoire national en quantités suffisantes de vaccins de 3ème génération dès le niveau d'alerte 3.
- de développer la recherche vaccinale et promouvoir la recherche en épidémiologie animale dans le cadre d'une stratégie « une seule santé »
    - assurer le suivi immunologique et clinique (tolérance) des populations vaccinées dans le cadre de cohortes (ANRS MIE).
    - promouvoir la recherche et le développement de nouveaux vaccins anti-OPXV, en envisageant également leur intérêt comme vecteurs pour d'autres pathologies.
    - encourager les recherches autour des OPXV animaux (réservoirs, modes de transmission, possibilité de saut d'espèce, …).
    - anticiper et faciliter l'adhésion des populations, y compris les professionnels de santé, par des travaux en Sciences humaines qualitatifs et quantitatifs sur les perceptions et les comportements.
    - réaliser les études permettant l'extension de l'AMM aux enfants d'âge < 3 ans (ou de poids < 13 kg)

Tableau 6 : proposition de stratégie vaccinale du HCSP à mettre en œuvre en fonction du niveau de menace

Niveau de menace	Populations à vacciner avec le vaccin de 3ème génération
Niveau 0 : menace non spécifique	• Vaccination sur la base du volontariat • Personnels (incluant les militaires) susceptibles de prendre directement en charge le ou les premiers cas de malades suspects. • Équipe nationale, à reconstituer et à vacciner, composée de 150 à 200 personnes. • Équipes dédiées nationales et régionales (ESR-N et ESR-R) composées au total de 850 à 1 000 personnes, incluant notamment les équipes hospitalières susceptibles de prendre en charge les cas, le personnel de santé ou encore les intervenants de 1ère ligne. • Dans un second temps, laisser la possibilité de se faire vacciner aux personnels de santé en soins primaires (spécialistes en médecine générale, infirmier(e)s, pharmacien(ne)s) qui seraient susceptibles d'être au contact des premiers cas pauci-symptomatiques) et qui le souhaiteraient.
Niveau 1 : menace avérée de variole en l'absence de cas	• Vaccination sur la base du volontariat • Équipes dédiées nationales et régionales (hors ESR) vaccinées à raison d'une équipe départementale associée à un CHU ou un CHR/CHG : soit environ 10 000 personnes (100/département). • Renforcement des équipes de 1ère ligne par des personnels de santé appelés à vacciner ou à diagnostiquer et traiter (soit environ 100 000 pour l'ensemble des départements). • Au total environ 110 000 personnes au lieu de la totalité des intervenants de 1ère ligne (estimés à 2 millions dans le plan variole de 2006).
Niveau 2 : cas isolés à l'extérieur du territoire français	• Vaccination sur la base du volontariat. • 2 millions d'intervenants de 1ère ligne avec le vaccin de 3ème génération*.
Niveau 3 : cas confirmés isolés ou cas dispersés sur le territoire français y compris ultramarin (ou en proximité géographique du territoire national)	• Vaccination sur la base du volontariat • Vaccination en anneau autour des cas : 10 000 contacts. • Vaccination de la totalité des intervenants de 1ère ligne, dont les opérateurs d'importance vitale (2 millions) si ceux-ci n'ont pas été vaccinés en niveau 2*. • Au total, 2 010 000 personnes à vacciner. • Préparer la vaccination généralisée des personnels hospitaliers et libéraux, des personnels de la sécurité civile et de la défense et des opérateurs d'importance vitale, et envisager la vaccination obligatoire.
Niveau 4 : survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire français y compris ultramarin	• Si la vaccination en anneau est débordée, une vaccination généralisée de l'ensemble de la population est incontournable, d'où une obligation vaccinale nationale avec un vaccin de 3ème génération*. • Vaccination par zones ou de l'ensemble de la population selon les données épidémiologiques. • Priorisation des personnes les plus fragiles en se basant sur les données historiques et sur la base des premières données épidémio-cliniques (enfants, femmes enceintes, immunodéprimés).

* La décision de recourir aux vaccins de 1ère génération devra être prise au niveau des autorités sanitaires à l'issue d'une analyse bénéfice/risque qui devra être effectuée en fonction de la situation et de l'état des stocks.

6. Les traitements antiviraux

6.1 Les médicaments antiviraux (ATV) utilisables

Plusieurs antiviraux ont une activité *in vitro* ou *in vivo* sur les OPXV. Trois pourraient être utilisés dans le traitement des infections à OPXV : le técovirimat, le cidofovir et le brincidofovir (voir tableau 7).

6.1.1 Técovirimat (ST-246)

a) Description

C'est le principal antiviral pouvant être envisagé dans le traitement des infections à OPXV. Il s'agit d'une petite molécule synthétique sélectionnée par criblage à haut débit à partir d'une banque de molécules, et développée par le laboratoire SIGA. Il inhibe l'activité de la protéine P37 [164], codée par le gène *f13l*, très conservé chez les orthopoxvirus, et donc la formation de l'enveloppe virale [165]. Il est actif *in vitro* sur le virus de la variole (VARV), le virus de la vaccine (VACV), le virus cowpox (CPXV), le virus monkeypox (MPXV), le virus de l'ectromélie (poxvirus de la souris) (ECTV) et le virus camelpox (CMLV) [166–168].

La résistance des orthopoxvirus au técovirimat peut survenir facilement par substitutions et insertions d'acides aminés au sein de la protéine P37 [166,169]. Ainsi, cet antiviral présente une barrière à la résistance relativement faible, ce qui implique la nécessité d'une observance rigoureuse du traitement.

Un analogue structural du técovirimat, NIOCH-14, est en développement en Russie [170,171]. Son intérêt réside dans sa facilité de production en comparaison du técovirimat.

b) Données d'efficacité

j) Modèles animaux

- En prophylaxie post-exposition

  Des données sur modèles animaux sont disponibles : challenge létal par aérosol de rabbitpox virus (RPXV) 7 sur un modèle de lapin avec une survie respectivement de 100 %, 88 %, 100 %, 67 % et 33 % en cas d'administration de tecovirimat à J0, J1, J2, J3 et J4 [172].

- En traitement curatif

  Des données pré-cliniques sont disponibles dans des modèles animaux chez les macaques *cynomolgus* infectés par le MPXV et chez les lapins blancs de Nouvelle-Zélande (NZW) infectés par le RPXV, traités à la phase fébrile, pré-éruptive de l'infection. Sans traitement, ces infections sont létales pour les animaux [173,174].

  Par rapport au placebo, le traitement par le técovirimat pendant 14 jours permet une survie de 50 à 100 % des animaux infectés. Il faut noter qu'une administration tardive du produit (après 6 jours) ne montre pas d'amélioration statistiquement significative. La dose et le schéma posologique chez l'homme sont supérieurs à ceux jugés efficaces dans les modèles animaux [175].

k) Chez l'être humain

Jusqu'à récemment, il n'existait pas de données d'efficacité chez l'être humain dans les orthopoxviroses, en dehors de quelques observations isolées :

  - traitement par técovirimat d'un enfant de 28 mois présentant un *eczema vaccinatum* sur terrain d'atopique, en association avec des immunoglobulines anti-vaccine et du cidofovir IV, avec une évolution favorable au terme d'une hospitalisation de 48 jours [176] ;

- traitement par técovirimat d'une vaccine progressive chez un patient de 20 ans atteint de leucémie aiguë myéloïde, administré dès J2 par voie orale pour une durée de 73 jours, (et par voie topique pour une durée de 68 jours), en association aux immunoglobulines et au brincidofovir en IV, avec une évolution favorable [177] ;
- traitement prolongé par técovirimat d'une vaccine de l'orbite survenue chez une femme de 28 ans contaminée à partir de son chat, en complément d'un traitement chirurgical local, d'une corticothérapie locale et générale et d'une antibiothérapie locale. Evolution favorable à 6 mois avec acuité visuelle restaurée malgré un léger ptosis et des parésies oculomotrices résiduelles [178] ;
- traitement d'une infection grave à MPXV chez un homme, survenue au décours d'un séjour au Nigeria, l'évolution a été favorable au terme d'une hospitalisation de 32 jours au Texas [82] ;
- traitement d'une exposition professionnelle accidentelle à VACV par piqûre d'aiguille chez un technicien de laboratoire non vacciné ayant développé une lésion de l'index droit. L'évolution a été favorable à distance (à 94 jours du début du traitement), soulignant l'intérêt thérapeutique incertain dans cette indication [179] ;
- analyse rétrospective de 7 patients infectés par MPXV en Grande-Bretagne entre 2018 et 2021, parmi lesquels un patient était traité par técovirimat sans effet secondaire avec raccourcissement du temps d'excrétion par rapport aux autres patients [79] ;
- série de cas cliniques décrivant l'évolution favorable sous traitement par técovirimat d'infections à MPXV lors de l'épidémie survenue en 2022 [180] ;
- données issues du registre d'utilisation du técovirimat chez 549 patients traités pour une infection à MPXV dans le cadre du protocole EA-IND. L'intervalle médian de traitement était de 7 jours (IQR 5-10 jours) avec un taux de guérison avec ou sans séquelles de 72,6 % (n=230) et un taux d'échec de traitement de 27,4 % (n=87, dont 78 n'avaient pas achevé les 14 jours de traitement recommandés) chez les patients pour lesquels des données étaient disponibles [181].

c) Données de sécurité

Les études de phases 1 et 2 menées avec le técovirimat sont en faveur d'un profil de tolérance favorable, les principaux effets indésirables observés étant des céphalées et des troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales) :

- Lors d'une étude de phase 1 conduite chez 38 sujets à une posologie de técovirimat comprise entre 500 et 2 000 mg par jour en une prise, aucun effet secondaire grave n'était observé. L'effet secondaire le plus fréquent était une neutropénie modérée considérée comme non en lien avec le traitement [182].
- Lors d'une étude de phase 2 menée chez 107 volontaires sains (16 dans le bras placebo, 45 dans le bras técovirimat 400 mg/j en une prise, 46 dans le bras técovirimat 600mg/j en une prise), les effets indésirables les plus fréquemment

observés étaient les céphalées et les nausées, sans effet secondaire grave, et sans anomalie biologique ou électrocardiographique significative [183].

- Lors d'une étude de phase 1 menée chez des adultes de 18 à 79 ans (90 dans le bras placebo, 359 dans le bras técovirimat) à la posologie de 600 mg 2 fois par jour, des effets indésirables mineurs étaient observés chez 19,8 % des sujets, et des effets indésirables entraînant un arrêt du traitement étaient observés chez 1,7 % des sujets, sans différence significative par rapport au groupe placebo. À noter dans le groupe técovirimat un décès par embolie pulmonaire chez un sujet aux antécédents de maladie thromboembolique veineuse ne prenant pas de traitement anticoagulant, et considéré comme non en lien avec le traitement [165].

Le técovirimat n'est pas recommandé pendant la grossesse en l'absence de données disponibles chez les femmes enceintes. Cependant, sur la base des données non cliniques disponibles de reprotoxicité, aucune toxicité embryo-fœtale n'a été rapportée chez l'animal.

Le técovirimat est un inducteur enzymatique du CYP3A4 et du CYP2B6 et peut donc entrainer une diminution de l'effet des médicaments substrats de ces isoenzymes et à marge thérapeutique étroite. Il est également faible inhibiteur des cytochromes CYP2C8 et CYP2C19.

d) **Statut de l'AMM** (France, Europe, États-Unis)

Forme orale

Depuis le 28/01/2022, ce médicament dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne octroyée sous circonstances exceptionnelles [175] avec pour indications le traitement des infections virales (variole, mpox ou vaccine) chez les adultes et les enfants pesant au moins 13 kg.

Il est également indiqué dans le traitement des complications dues à la réplication du virus de la vaccine après la vaccination antivariolique (effets indésirables rares des vaccins de première et deuxième générations contre la variole).

Dans le cadre de l'épidémie actuelle d'infections à MPXV, le técovirimat en gélules, TPOXX®, est autorisé en France dans cette indication par arrêté du 24 juin 2022 [184].

L'ANSM a publié sur son site internet une note d'information et un protocole d'utilisation pour les professionnels de santé concernant le traitement par técovirimat (TPOXX®) d'une personne infectée par le virus Monkeypox [185].

Forme intraveineuse

Le 19 mai 2022, la *Food and Drug administration* (FDA) a approuvé l'utilisation de la forme intraveineuse (IV) à partir de 3 kg.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le rapport clinique sont disponibles pour la forme orale sur le site de la FDA (en cours d'actualisation) [184].

6.1.2 Brincidofovir (CMX001)

a) **Description**

Le brincidofovir (CMX001), est une prodrogue du cidofovir, conjugué à un composé lipidique. Cette conjugaison lipidique permet d'améliorer la biodisponibilité autorisant une formulation orale [186], une amélioration de l'entrée de la molécule dans les cellules et une meilleure conversion enzymatique sous forme active. Elle permet aussi la diminution de la néphrotoxicité en comparaison du cidofovir. Désigné comme

médicament orphelin par l'Agence européenne du médicament (EMA), il possède une activité antivirale contre les virus à ADN bicaténaire [187], dont les poxvirus.

b) Données d'efficacité

l) Modèles animaux

Les données d'efficacité reposent sur des études réalisées sur des rongeurs ou des lapins infectés par le virus RPXV [188–193] et chez des souris infectées par ECTV [194,195].

m) Chez l'être humain

Il n'y a pas de données d'efficacité chez l'être humain. Des observations isolées ont été publiées chez des sujets infectés par MPXV. Les résultats sont présentés dans une analyse rétrospective de 7 patients atteints de mpox en Grande-Bretagne entre 2018 et 2021, parmi lesquels 3 patients ont été traités par brincidofovir. Le traitement ayant dû être stoppé pour élévation des transaminases, l'efficacité du traitement n'a donc pas pu être évaluée.

Par ailleurs, une vaccine progressive chez un patient de 20 ans atteint de leucémie aiguë myéloïde, a été traité par 6 doses hebdomadaires de brincidofovir en IV après 21 jours d'association immunoglobulines et técovirimat, avec une évolution favorable [177] ;

c) Données de sécurité [196]

Le brincidofovir n'est pas indiqué pour une utilisation dans des maladies autres que la variole humaine. Une augmentation de la mortalité a été observée dans un essai de phase 3 randomisé, contrôlé par placebo, évaluant ce traitement dans la prévention de l'infection à CMV chez les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques pendant une durée supérieure à celle recommandée.

Des élévations des transaminases hépatiques et de la bilirubine totale ont été observées, y compris des cas d'augmentation simultanée des ALAT et de la bilirubine. Au cours des 2 premières semaines de traitement par brincidofovir chez 392 sujets, des élévations des ALAT > 3 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportées chez 7 % des sujets et des élévations de la bilirubine > 2 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportées chez 2 % des sujets ; ces élévations étaient généralement réversibles et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement par brincidofovir. Des effets indésirables hépatobiliaires sévères, incluant hyperbilirubinémie, hépatite aiguë, stéatose hépatique et maladie veino-occlusive du foie, ont été rapportés chez moins de 1 % des sujets.

Il est donc recommandé d'effectuer une surveillance biologique des paramètres hépatiques avant et pendant le traitement.

Au cours des 2 premières semaines de traitement par brincidofovir chez 392 sujets, des diarrhées (tous grades, toutes causes confondues) sont apparues chez 40 % des sujets traités versus 25 % des sujets du groupe témoin placebo. Le traitement par brincidofovir a été interrompu chez 5 % des sujets pour cause de diarrhées, versus 1 % dans le groupe témoin placebo. D'autres effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés, notamment des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales ; certains de ces effets indésirables ont nécessité l'arrêt du traitement.

Il est recommandé d'administrer des soins de support et, si non nécessaire, de ne pas administrer la 2ème dose.

Le brincidofovir ne doit pas être co-administré avec le cidofovir intraveineux.

D'après les données obtenues chez l'animal, le brincidofovir est fœtotoxique.

Il est impératif :

- de prévoir un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant l'initiation du traitement par brincidofovir.
- de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 2 mois après la dernière dose de brincidofovir.

- de conseiller aux personnes sexuellement actives ayant une partenaire en âge de procréer d'utiliser des préservatifs pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière dose de brincidofovir [187].

d) Statut de l'AMM

Actuellement, le brincidofovir dispose d'une AMM aux États-Unis (Tembexa®, du laboratoire Chimerix [197]. Présenté sous forme de comprimés et de suspensions buvables, il est indiqué dans le traitement de la variole chez l'adulte et l'enfant, y compris le nouveau-né.

6.1.3 Cidofovir

a) Description

Le cidofovir est un bisphosphonate, analogue nucléosidique acyclique de la deoxycytidine monophosphate ciblant l'ADN polymérase des poxvirus [198] disponible sous forme de solution injectable 75 mg/mL. Antiviral à large spectre, il montre une activité *in vitro* et dans des modèles animaux sur de nombreux virus à ADN, dont les poxvirus (activité *in vitro* contre les OPXV (VACV, VARV, CPXV, MPXV, CMLV, ECTV) et les virus du *molluscum contagiosum* et l'orf) [199]. Ce fut une des premières molécules utilisées dans les orthopoxviroses [200].

b) Données d'efficacité

n) Modèles animaux

- En prophylaxie post-exposition

  Une formulation de cidofovir micronisé en inhalation a été évaluée chez des lapins exposés à RPXV par aérosol et montrait une survie de 50, 80 et 100 % aux doses respectives de 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg et 1,75 mg/kg [201].

- En traitement curatif

  Dans un modèle murin mimant la vaccine disséminée (souris nudes, athymiques, inoculées par injection sous-cutanée de vaccine) [202], le traitement systémique par cidofovir des souris présentant des signes cliniques d'infection permettait une disparition complète ou quasi complète des lésions en 10 à 14 jours.

  Dans des modèles de primates non humains d'infection à MPXV, cette molécule a montré son efficacité sur la survenue de la maladie clinique et sur la mortalité (challenge aérosol, intratrachéal, intraveineux), avec une administration précoce d'une dose unique ou un traitement de 5 jours IV à la posologie de 5 mg/kg/j [199].

Les passages successifs sur cultures de cellules Vero 76 en présence de cidofovir sont capables de générer des mutants résistants [203].

o) Chez l'être humain

Il existe à ce jour peu de données d'efficacité du cidofovir chez l'être humain dans les infections à OPXV. On note toutefois son utilisation anecdotique en utilisation topique ou intraveineuse dans le traitement de molluscum contagiosum ou d'orf récalcitrants chez des patients immunodéprimés [200].

Par ailleurs, un enfant de 28 mois présentant un *eczema vaccinatum* sur terrain d'atopie a été traité par cidofovir IV en association avec des immunoglobulines anti-vaccine et du técovirimat, avec une évolution favorable au terme d'une hospitalisation de 48 jours [176] ;

c) Données de sécurité

Le cidofovir est néphrotoxique (risque de tubulopathie avec syndrome de Fanconi) et hématotoxique (neutropénie). La néphrotoxicité est dose-dépendante. Il a également de potentiels effets carcinogène, tératogène et reprotoxique. La sécurité d'emploi du cidofovir n'a pas été évaluée chez les patients recevant d'autres agents connus comme potentiellement néphrotoxiques (par ex. ténofovir, aminosides, amphotéricine B, foscarnet, pentamidine administré par voie IV, adéfovir et vancomycine). Il ne doit pas être administré de façon concomitante avec des médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil en raison d'un risque de syndrome de Fanconi. Il est recommandé d'arrêter l'administration d'agents potentiellement néphrotoxiques au moins 7 jours avant le début du traitement par le cidofovir.

Le cidofovir n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, en l'absence de données disponibles. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par le cidofovir.

d) Statut de l'AMM

Le cidofovir possédait une AMM européenne jusqu'en 2014 dans le traitement de la rétinite à CMV à partir de l'âge de 18 ans. Actuellement, le cidofovir (*Emcure Pharmaceuticals*) est disponible en France dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnelles (AAC, ex-ATUn) pour la prise en charge d'infections à adénovirus, BK virus, cytomégalovirus (CMV), herpès simplex virus (HSV) ou HHV-6 chez les patients immunodéprimés en situation d'impasse thérapeutique, ainsi que dans le traitement de la papillomatose laryngée et/ou respiratoire basse réfractaire au traitement chirurgical [204]. Il est homologué par la FDA pour le traitement IV des rétinites à cytomégalovirus des patients au stade sida.

6.1.4 Autres composés

Une revue des antiviraux utilisables ou en développement dans la défense contre les agents biologiques, dont la variole a été publiée en 2020 [205].

6.2 Modalités d'utilisation des antiviraux disponibles chez l'être humain.

Tableau 7: Tableau présentant les 3 caractéristiques des 3 principaux traitements antiviraux disponibles contre la variole, adapté et modifié à partir de « Organisation mondiale de la Santé (2022).

Prise en charge clinique, prévention et maîtrise du mpox : orientations provisoires pour une intervention rapide, 10 juin 2022. Organisation mondiale de la Santé. https://apps.who.int/iris/handle/10665/360839 ».

	Tecovirimat		Brincidofovir	Cidofovir
Voie d'administration	Orale : gélules de 200 mg	Intraveineuse : 200mg/20 ml	Orale	Intraveineuse
Posologie adulte	600 mg PO toutes les 12h	De 3 kg à <35 kg : 6 mg/kg toutes les 12 h De 35 kg à <120 kg : 200 mg toutes les 12h >120 kg : 300 mg toutes les 12h	<10 kg : 6 mg/kg 10-48 kg : 4 mg/kg >48 kg : 200 mg (20 mL)	5 mg/kg IV une fois par semaine À administrer avec 2 g de probénécide par voie orale 3 h avant chaque dose et 1 g 2 h et 8 h après la fin de la perfusion. Doit être administré avec au moins 1L de sérum physiologique 0,9 % sur une période de 12h avant chaque perfusion.
Posologie enfant	13-25 kg : 200 mg toutes les 12 h 25-40 kg : 400 mg toutes les 12 h >40 kg : 600 mg toutes les 12 h			
Durée du traitement	14 jours		2 doses à 1 semaine d'intervalle (J1 et J8)	Une fois par semaine pendant 2 semaines, puis 1 semaine sur 2 (d'après le traitement de la rétinite à CMV)
Forme galénique et dosage	Gélules de 200 mg	Préparation injectable 200 mg/20 mL à reconstituer	Comprimés de 100 mg Suspension buvable 10 mg/mL	Flacon de 75 mg/mL
Utilisation pendant la grossesse	Pas de données chez la femme enceinte, données chez l'animal insuffisantes, Non recommandé chez la femme enceinte		Déconseillée	Pas de données chez l'animal ou la femme
Utilisation pendant l'allaitement	On ne sait pas si le técovirimat/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données toxicologiques/de sécurité chez l'animal montrent l'excrétion du técovirimat dans le lait. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le técovirimat.		Lors des études effectuées chez des rates allaitantes, le brincidofovir a été détecté dans le lait, mais pas dans le plasma des petits allaités	Inconnu
Contre-indications	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients	Aucune répertoriée	Aucune répertoriée	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Administration contre-indiquée chez les patients : - qui ne peuvent pas recevoir de probénécide ou d'autres médicaments à base de sulfamides. - présentant une insuffisance rénale. L'administration concomitante avec d'autres agents potentiellement néphrotoxiques est contre-indiquée.

7. Immunothérapie

7.1 IgG spécifiques hyperimmunes

Des IgG dirigées contre le virus de la vaccine CNJ-016® (VIGIV - *Vaccinia Immune Globulin Intravenous-Human*) ont été développées par le laboratoire Emergent Biosolutions.

a) Description

Ces immunoglobulines sont extraites de plasma humain de donneurs sélectionnés en bonne santé qui présentent des taux élevés d'anticorps dirigés contre le VACV (sujets vaccinés contre la variole). Les immunoglobulines anti-vaccine par voie intraveineuse (VIGIV) sont disponibles sous forme de solution pour perfusion IV (flacon de 20 ml, ≥ 50 000 U d'IgG anti-vaccine).

La dose initiale recommandée dans le traitement des complications liées à la vaccine est de 6 000 U/kg. En fonction de la sévérité des symptômes et de la réponse au traitement, l'administration de doses répétées peut être envisagée. Toutefois, les données cliniques sur les doses répétées sont insuffisantes. L'administration de doses plus élevées (par exemple 9 000 U/kg) peut également être envisagée dans l'éventualité où le patient ne répond pas à la dose initiale de 6 000 U/kg. Des doses allant jusqu'à 24 000 U/kg ont été administrées et bien tolérées chez des sujets volontaires sains. Chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose, la dose quotidienne maximale de VIGIV ne doit pas dépasser 12 000 U/kg.

b) Données d'efficacité

Parmi les articles récents portant sur les VIGIV, deux confirment l'efficacité de cette approche thérapeutique chez l'animal [206] et un rapporte un cas d'utilisation de VIGIV en association avec le técovirimat dans le traitement d'une vaccine chez un personnel de laboratoire après inoculation accidentelle professionnelle [179]

Deux études pharmacodynamiques ont été menées en double aveugle auprès de 82 volontaires sains ayant reçu un vaccin contre le virus de la vaccine, en association ou non avec des VIGIV (doses de 9 000 ou 24 000 U/kg). Une réduction de la réponse locale (réaction cutanée) et immunitaire au vaccin a été observée lorsque les VIGIV étaient administrées quatre jours avant la vaccination, par rapport à la vaccination seule. Cette réduction était plus importante avec la dose de 24 000 U/kg.

IgG anti-vaccine pour le traitement des complications graves de la vaccination antivariolique (vaccins de 1ère et 2ème générations)

Il n'existe pas d'études contrôlées ayant évalué les VIGIV dans cette indication. L'efficacité de l'administration intramusculaire d'IgG anti-vaccine a fait l'objet de plusieurs études non contrôlées qui rapportent une réduction de la morbidité et de la mortalité comparativement à l'évolution sans traitement, en particulier contre la vaccine progressive et l'*eczema vaccinatum* [207].

IgG anti-vaccine pour la prévention des complications graves de la vaccination antivariolique (vaccins de 1ère et 2ème générations)

Il n'y a pas d'étude contrôlée ayant évalué les VIGIV dans cette indication. L'efficacité de l'administration intramusculaire d'IgG anti-vaccine a fait l'objet d'un essai randomisé en double aveugle chez des militaires, qui a montré une réduction

significative de la fréquence des encéphalites post-vaccinales chez les sujets ayant reçu une injection d'IgG anti-vaccine (3/53 630) comparativement à ceux ayant reçu une injection de placebo (13/53 044) [208].

IgG anti-vaccine pour la prévention post-exposition de la variole

L'administration intramusculaire d'IgG anti-vaccine en complément de la vaccination en post-exposition chez des sujets-contacts a été évaluée dans une revue ayant pris en compte 4 études contrôlées qui ont montré une tendance à la réduction de la fréquence des cas de variole par rapport à l'administration du seul vaccin [207].

IgG anti-vaccine pour le traitement de la vaccine après inoculation accidentelle

En 2019, une laborantine vaccinée contre la variole s'est blessée accidentellement avec une aiguille contenant une suspension de VACV. Elle a développé une forme locorégionale et systémique de vaccine qui a conduit à l'administration d'une dose unique de VIGIV (6 000 UI/kg) et d'un traitement par técovirimat. La fièvre et les manifestations inflammatoires locorégionales ont régressé en 48 heures et la patiente a guéri sans séquelles. Il est difficile d'évaluer à partir de cette observation la part qu'a pu jouer l'administration des VIGIV [179].

c) Données de sécurité

Les VIGIV sont contre-indiquées chez les patients ayant des antécédents d'anaphylaxie associée à l'administration d'immunoglobulines humaines, ainsi que chez les patients présentant un déficit en IgA, les VIGIV contenant des traces d'IgA. Les VIGIV sont également contre-indiquées en présence d'une kératite vaccinale isolée.

Les principaux effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques (à des doses uniques de VIGIV allant jusqu'à 24 000 U/kg) étaient des céphalées, nausées et autres réactions liées à la perfusion (frissons, crampes, vertiges, transpiration, douleurs au site d'injection). Aucun effet indésirable grave ou nécessitant l'arrêt de l'administration n'a été rapporté. À noter toutefois que l'administration IV d'immunoglobulines humaines peut être associée à des effets indésirables rares mais graves (réaction d'hypersensibilité, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel, thrombose, insuffisance rénale aiguë, hémolyse, syndrome de méningite aseptique).

Il n'y a pas de données non-cliniques ou cliniques sur l'administration de VIGIV pendant la grossesse. Toutefois, il n'est pas attendu de reprotoxicité avec les immunoglobulines humaines.

L'administration de VIGIV pouvant impacter l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, leur administration doit être reportée jusqu'à environ trois mois après l'administration de VIGIV. Si l'administration de VIGIV a lieu moins de 14 jours après l'administration du vaccin, il faut envisager de vacciner à nouveau le patient.

d) Statut de l'AMM

Pla CNJ-016® (VIGIV) est autorisé depuis 2005 aux États-Unis dans le traitement des complications associées au VACV (post-vaccination anti-variole). Ces immunoglobulines sont disponibles en France dans le cadre d'un stock d'État et sont utilisées après accord de l'ANSM chargée de délivrer les autorisations d'accès compassionnel (AAC, ex-ATU nominative).

À noter que les CDC proposent d'utiliser les VIG en prophylaxie post exposition chez des personnes non vaccinées ou en cas de risque de réponse vaccinale insuffisante, telles que Immunodéprimés : immunodéficience sévère cellulaire de type T [209].

7.2 Plasma immun

Ces vingt dernières années, le plasma de patients guéris, aussi appelé « plasma de convalescents » a été utilisé comme traitement à l'occasion de différentes épidémies d'origine virale, en particulier à Hong Kong lors des épidémies de SARS en 2003 et de grippe A/H1N1pdm09 en 2009-10 avec un effet bénéfique observé sur la mortalité mais à partir d'effectifs de patients limités. Le plasma de convalescents a également été recommandé par l'OMS en 2014 lors de l'épidémie d'infections à virus Ebola en Afrique de l'Ouest.

Plus récemment, la pandémie de Covid-19 a permis de montrer qu'un circuit allant de la collecte à la délivrance de plasma de convalescents de Covid-19 (PCC) pouvait être mis en place rapidement et sans difficulté particulière dans de nombreux pays, notamment en France où, à ce jour, plus de 10 000 unités de PCC ont été transfusées à plus de 2 600 patients.

Le recours à l'utilisation thérapeutique directe du plasma immun de patients guéris ou de sujets vaccinés dans le traitement de patients infectés par le virus de la variole peut être envisagé de façon théorique. Cependant, il n'existe aucune donnée robuste issue d'essais cliniques prospectifs, contrôlés, randomisés permettant de prouver son efficacité.

De façon générale, le plasma immun présente l'avantage de pouvoir être disponible rapidement, à un coût modéré. De plus, lorsqu'il provient de patients guéris récemment infectés, les anticorps polyclonaux qu'il contient sont spécifiques de la souche virale circulante.

Actuellement, le plasma immun est un plasma frais congelé issu d'aphérèse, sécurisé par quarantaine ou par inactivation des pathogènes. A ce jour, seul le procédé d'inactivation Intercept® (traitement par amotosalen/UVA) est autorisé en France. Il est collecté, préparé, testé biologiquement, conservé à une température ≤ -25°C et délivré sous forme liquide (conditionnement en volume de 200-240 mL par unité de plasma) par l'Établissement français du sang (EFS) ou par le centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) dans le respect des bonnes pratiques prises par décision du Directeur Général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en application de l'article L. 1222-12 du Code de la santé publique.

Les transfusions sont réalisées en iso-groupe lorsque cela est possible ou à défaut dans le respect des règles de compatibilité ABO de la transfusion plasmatique. La traçabilité est assurée par la tenue du dossier transfusionnel [210].

Plusieurs points sont à prendre en considération pour une éventuelle utilisation de plasma immun dans le traitement de la variole :

- qualification du plasma immun

  Le titre en anticorps neutralisants doit être mesuré sur chaque plasma prélevé et seuls les plasmas dont le titre est supérieur ou égal à un seuil minimum de référence à déterminer sont sélectionnés.
- critères de sélection des candidats au don de plasma
  - sujets immunisés contre la variole, soit vaccinés (schéma vaccinal complet de préférence, le délai minimum entre la dernière dose de vaccin et le don de plasma est de 4 semaines lorsque le vaccin contient un virus vivant atténué), soit guéris de la variole (délai minimum entre guérison et don de plasma à définir),
  - sujets en bonne santé et éligibles au don de plasmaphérèse selon les critères de sélection des donneurs de sang en vigueur prévus par l'arrêté du 17 décembre 2019 modifié par l'arrêté du 11 janvier 2022 fixant les critères de sélection des donneurs de sang [211,212],
  - femmes nulligestes ou femmes ayant eu des grossesses mais avec recherche d'anticorps anti-HLA négatif.

À noter que les populations cibles vaccinées dans le cadre de l'épidémie de mpox qui a débuté en mai 2022, à savoir les personnes qui ont eu un contact à risque avec une personne malade ainsi que les personnes à haut risque d'exposition au virus du fait de leurs pratiques sexuelles ou de leur profession (HSH et personnes multipartenaires, travailleurs et travailleuses du sexe, professionnels des deux genres exerçant dans les lieux de consommation sexuelle) [142] sont contre-indiquées temporairement ou définitivement au don du sang conformément aux critères de sélection des donneurs récemment redéfinis [213].

En l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de risque supplémentaire à transfuser du plasma immun comparativement à l'utilisation habituelle du plasma thérapeutique. Les effets indésirables relevés sont ceux connus pour être associés à une transfusion plasmatique : réaction allergique, œdème pulmonaire de surcharge (*Transfusion Acute Circulatory Overload*, TACO), fièvre-frissons (Réaction Fébrile Non Hémolytique, RFNH), œdème pulmonaire lésionnel (*Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI). Lors de la transfusion, une attention particulière doit être portée aux patients présentant une atteinte cardiaque en raison du risque d'œdème pulmonaire de surcharge. Par ailleurs, les patients ayant des antécédents de réactions allergiques graves (grade 3) à la transfusion plasmatique ne sont pas éligibles au traitement par le plasma immun.

8. Traitement de support

Considérant

La gravité des infections à OPXV varie :

- avec le virus :
  - variole hémorragique, non observée avec d'autres OPXV,
  - complications neurologiques rares avec la variole et le mpox.
- avec l'étendue de l'éruption cutanéo-muqueuse :
  - favorise, du fait de l'exsudation, les pertes hydro-électrolytiques et protéiques,
  - empêche une nutrition et une hydratation adaptées du fait d'une anorexie,
  - expose davantage aux surinfections bactériennes et pulmonaires.
- avec la localisation des lésions cutanées :
  - oculaires décrites lors de la variole, du mpox, d'infections à virus de la vaccine ou à cowpox et envisageables avec les autres OPXV.
  - atteintes cutanéo-muqueuses orificielles responsables de douleurs volontiers intenses, voire de complications loco-régionales (atteintes anales et abcès péri-anal, perforation ; atteinte bucco-pharyngée et dysphagie ou troubles de déglutition exposant à des inhalations)
- avec le terrain :
  - enfant, sujet immunodéprimé qui favorisent des formes étendues et la neuro-invasion,
  - terrain atopique et risque d'*eczema vaccinatum* dû au virus de la vaccine.

En cas d'infection à OPXV sévère, le traitement précoce et intensif des symptômes a pour objectif de restaurer une hémodynamique correcte, de corriger les anomalies hydro-électrolytiques, de pallier les défaillances d'organes, de traiter des infections et/ou pathologies associées, de prendre en charge les douleurs, pour améliorer le pronostic et le confort du patient.

La standardisation de ces thérapeutiques symptomatiques permet une meilleure efficience de la prise en charge en situation aiguë, et de prévoir la mise à disposition rapide des éléments de la thérapeutique (par exemple en utilisant un stock dédié), au moment de la préparation de la chambre du patient.

- **Objectifs**

  Une procédure standardisée de prise en charge symptomatique du patient atteint d'infection grave à OPXV avérée permettra de :

  - préciser des données thérapeutiques symptomatiques et curatives d'éventuelles co-infections, sans dispenser d'une démarche de réflexion médicale habituelle et complète.
  - minimiser toute procédure invasive (risque hémorragique), notamment proscrire les injections intramusculaires et privilégier le traitement per os en l'absence de vomissements.
  - prévenir autant que possible le risque d'AES.

Les éléments de la prise en charge thérapeutique en cas d'infection grave à OPXV sont synthétisés sous forme de tableaux (annexe 3) pouvant servir en cas d'hospitalisation en maladies infectieuses ou en réanimation. Diverses situations ont pu être individualisées :

- les traitements symptomatiques, dont l'indication et les modalités de l'abord veineux ;
- les principaux traitements spécifiques des co-infections et/ou complications ;
- les spécificités pédiatriques ont été indiquées dans les tableaux.

Les spécificités de la prise en charge obstétricale n'ont, pour l'instant, pas été abordées dans ce document.

Les services d'infectiologie ou de pédiatrie peuvent accueillir un patient atteint d'infection grave à OPXV, après évaluation conjointe entre infectiologue ou pédiatre et réanimateur, avec, en réserve, la possibilité d'un transfert en réanimation urgent à tout moment de l'évolution de la maladie.

9. Mesures non pharmaceutiques

L'apprentissage et l'application des mesures non pharmaceutiques de prévention individuelles et collectives restent indispensables à la maîtrise de la circulation d'un virus émergent dans une population donnée [132].

Ces mesures sont d'une très grande importance pour limiter le risque de contamination à partir d'un malade ou de son environnement, pour protéger les personnes vulnérables, pour permettre la prise en charge hospitalière des cas les plus sévères et pour éviter ainsi la saturation de certains services hospitaliers. Elles sont d'autant plus respectées que la population y est sensibilisée et préparée.

La doctrine de prévention sanitaire en population générale repose sur l'application rigoureuse de :

- mesures individuelles : stricte hygiène des mains, port de masque, distanciation sociale ou physique et respect des gestes barrières (ne pas s'embrasser, ne pas se serrer les mains, utiliser un mouchoir à usage unique, tousser dans son coude…). Cette doctrine est appliquée au quotidien par chacun, même en dehors de toute visibilité clinique d'infection, et déclinée dans les différentes situations de la vie quotidienne.

- mesures environnementales : nettoyage des sols, surfaces et objets, maitrise des systèmes de ventilation/climatisation qualité de l'air et capacités d'accueil (densité de personnes pour un espace donné.

Ces mesures sont déclinées dans tous les lieux de vie : personnes infectées en isolement à domicile, milieu professionnel, milieu scolaire, transports en commun, activités sportives ou culturelles, établissements recevant du public, etc.

Le principe « dépister/tester tracer isoler » participe à la réduction du risque de transmission autour d'un cas diagnostiqué. Le « rétrotraçage » permet de repérer les personnes à l'origine de la contamination du cas et de chercher les autres personnes en contact avec le cas index ou potentiellement exposées aux sources de contamination suspectées. La déclaration obligatoire des orthopoxviroses, dont la variole, y contribue [214].

Au vu des modes de transmission de la maladie, les précautions complémentaires de type « air » et de type « contact » sont applicables pour toute personne contribuant aux soins.

Le maintien d'un accès aux dispositifs ou matériels nécessaires aux mesures non pharmaceutiques (masques, EPI, produits hydroalcooliques, etc.) est essentiel à leur stricte application.

Les mesures non pharmaceutiques pour la prise en charge des personnes suspectes ou atteintes de variole, en milieu de soins ou à domicile, font l'objet d'une fiche pratique présentée en annexe.

10. Aspects communication

10.1 La communication a un rôle déterminant dans la gestion de situations sanitaires sensibles marquées par l'incertitude.

Les messages sanitaires relayés par les médias classiques et les réseaux sociaux peuvent avoir une influence négative sur la perception du risque et sur la compréhension et l'acceptabilité des mesures de prévention des populations, en particulier quand de fausses informations circulent, on parle alors « d'infodémie » [134,215].
En matière de crise ou d'urgence, il convient de distinguer plusieurs dimensions de la communication : celle à destination des professionnels, en particulier de santé, celle à destination du grand public ; celle produite par les politiques, les scientifiques, les médias ou des vulgarisateurs. Elle implique d'être rapide, au risque d'être très vite obsolète [216].
La perception des informations reçues par le grand public dépend de son niveau de confiance dans les autorités sanitaires [139]. De plus, la multiplicité des messages et des émetteurs nuit à leur bonne compréhension par le grand public et dans une moindre mesure par les professionnels de santé [132]. L'acceptabilité des mesures de freinage et de protection individuelle par le grand public et les populations clés est variable [125].
Mais contrairement aux idées reçues, les populations sont capables de comprendre et de s'adapter aux situations complexes et incertaines. Tones et Green [217] considèrent qu'il faut développer en amont dans les populations les compétences individuelles et la capacité d'agir (*empowerment*) tout en agissant sur l'environnement et les déterminants sociaux pour que ces compétences puissent s'exercer efficacement.

10.2 L'état des connaissances sur la variole et la perception des risques de cette maladie par le grand public sont inconnus

S'agissant de la variole, plusieurs experts s'accordent pour dire qu'il est difficile de prévoir quelle sera la réaction de la population en cas d'émergence de cette maladie car une partie importante de la population ne connait pas cette maladie et n'est pas immunisée. Par ailleurs il est difficile d'évaluer l'état des connaissances sur la maladie et ces représentations, tant chez les professionnels de santé que dans la population, ces dernières étant, de plus, susceptibles d'évoluer au cours du temps et en fonction de l'accès à l'information.

10.3 Agir en amont sur le niveau de littératie des populations est un levier important

La communication de crise doit également tenir compte de différents facteurs notamment du niveau de littératie de la population ciblée et des processus psychologiques à même de générer des freins ou des réticences à l'adoption de mesures préventives. Les efforts de communication sur les réseaux sociaux pour contribuer à l'adoption des mesures recommandées ou sur la démarche scientifique peuvent avoir un effet mais qui est souvent limité [218].

En matière de vaccination les peurs liées au développement récent des vaccins et à leurs effets indésirables rares contribuent à l'hésitation vaccinale. Des stratégies de communication spécifiques ont fait la preuve de leur efficacité en réponse à ces peurs [219,220]. Toutefois, communiquer sur la réduction des risques de la maladie infectieuse par la vaccination a davantage d'impact sur l'hésitation vaccinale que de communiquer sur les risques liés aux vaccins [221].

10.4 La communication s'intègre dans une approche plus globale d'équité en santé.

Il est souhaitable que la communication repose sur des informations issues de sources fiables et sur des mesures de contrôle ayant fait la preuve de leur efficacité dans le cadre d'études scientifiquement fondées et diffusées par des médias respectant la déontologie [222]. Elle est accueillie différemment selon les spécificités des individus et des groupes : adolescents, enfants scolarisés, femmes enceintes, parents de nourrissons, jeunes, personnes âgées, populations à risque de contamination et/ou de forme grave, quartiers à forte densité démographique, personnes en situation de précarité, non francophones, etc.

10.5 Il est nécessaire de repenser la communication autour de référentiels d'action partagés.

À partir de l'expérience négative de la communication durant l'épidémie de Covid-19, il apparait aujourd'hui nécessaire de repenser la « communication de crise » afin d'éviter des problèmes sociaux et démocratiques [216]. Pour réduire l'incertitude, il est nécessaire de mobiliser l'ensemble des expertises et des ressources disponibles et pas seulement l'expertise scientifique [223]. Ainsi la gestion des situations de crise devrait s'appuyer sur des référentiels d'action partagés, élaborés par toutes les parties-prenantes avec leurs propres compétences communicationnelles. Une véritable culture de la communication non réduite à la transmission de savoirs scientifiques vers les populations dites « profanes », permettrait d'appréhender la communication comme une modalité de production de sens communément partagé et de formes sociales dans l'action collective [223]. De plus, la crise a rappelé l'importance d'une communication adaptée, synthétique et innovante à destination des professionnels de santé. La communication par messagerie instantanée et par les « *serious games* » semble notamment représenter des outils intéressants pour communiquer et entrainer une modification des comportements des soignants [224,225].

Le HCSP rappelle la stratégie vaccinale de la HAS telle que présentée ci-dessous (en police de caractère bleue)

Stratégie vaccinale (recommandations de la HAS) [https://www.has-sante.fr/jcms/p_3378946/fr/doctrine-vaccinale-de-lutte-contre-les-orthopoxvirus]

1) Stratégie de vaccination en cas de réémergence de la variole

La vaccination représente le moyen le plus efficace d'enrayer ou d'atténuer une épidémie de variole, dès lors que cette dernière apparaît comme une menace importante et que la balance bénéfices/risques est en faveur de la vaccination.

En cas de réémergence de la variole et selon le niveau de menace associé, la HAS recommande d'actualiser la stratégie de vaccination proposée par le HCSP en 2012 (stratégies de vaccination graduées selon 5 niveaux en fonction de différents scénarios épidémiques) en utilisant uniquement le vaccin MVA-BN de 3ème génération, en prenant en considération la mise en place d'une équipe nationale REB (formation reprenant les attributions de la composante santé de l'équipe nationale variole élargies aux autres risques épidémique et biologique) et en ouvrant la possibilité de vaccination sur la base du volontariat aux autres intervenants de première ligne, même en l'absence de menace spécifique (niveau 0). En cas de menace avérée de variole et en l'absence de cas, la HAS recommande la vaccination des équipes dédiées zonales (850-1 000 personnes) et la poursuite des vaccinations sur la base du volontariat des autres intervenants de première ligne. La survenue de cas isolés à l'extérieur du territoire français (niveau 2) doit amener à vacciner les équipes départementales (environ 10 000 personnes) et renforcer les équipes de première ligne appelées à vacciner, à diagnostiquer ou à traiter (100 000 personnes). Dès les premiers cas survenant sur le territoire national (niveau 3), la HAS recommande le déploiement de la vaccination à l'ensemble des intervenants de première ligne (2 millions) et la mise en place d'une vaccination en anneaux autour des cas (*i.e.* vaccination des contacts des cas). Le scénario le plus pessimiste (niveau 4) prévoit une vaccination généralisée à l'échelle d'une région, voire du pays. Dans ce dernier scénario, la HAS estime toutefois nécessaire de prioriser les personnes à vacciner en cas de survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire français.

. **Tableau 8 :** recommandations de la HAS relatives à la vaccination contre la variole

Niveau de menace	Populations à vacciner (priorisation du vaccin de 3ème génération)
Niveau 0 : menace non spécifique	Recommandation de vaccination aux personnels susceptibles de prendre directement en charge le ou les premiers cas de malades suspects, incluant les militaires : Equipe nationale REB[a] à constituer. Proposition de vaccination aux autres intervevants de 1ère ligne[b] sur la base du volontariat
Niveau 1 : menace avérée de variole (en l'absence de tout cas de variole)	Recommandation de vaccination aux équipes dédiées zonales composées au total de **850 à 1000** personnes (2000 doses de vaccins) incluant notamment les équipes hospitalières, le personnel de santé ou encore les intervenants de 1ère ligne en cas d'attaque revendiquée. Proposition de vaccination aux autres intervevants de 1ère ligne[b] sur la base du volontariat
Niveau 2 : cas isolés à l'extérieur du territoire	Équipes dédiées zonales vaccinées à raison d'une équipe départementale associée à un CHU ou un CHR/CHG : soit environ 10 000 personnes (100/département) Renforcement des équipes de 1ère ligne par des personnels de santé appelés à vacciner ou à diagnostiquer et traiter (soit environ 100 000 pour l'ensemble des départements). Au total environ 110 000 personnes (220 000 doses de vaccins)
Niveau 3 : cas confirmés isolés ou cas dispersés sur territoire national (ou en proximité géographique du territoire national)	2 millions d'intervenants de 1ère ligne [b] Vaccination en anneau autour des cas : 10 000 contacts Au total, **2 010 000** personnes à vacciner (4 020 000 doses de vaccins).
Niveau 4 : survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire français	Déploiement de la vaccination généralisée des personnels hospitaliers et libéraux et des personnels de la sécurité civile et défense Vaccination généralisée éventuelle au niveau d'une région ou du pays (**110 millions de doses de vaccins** [c]) Priorisation : Populations non confinables parce qu'indispensables au fonctionnement de la nation ou à la santé des populations (éboueurs, personnels d'établissements d'alimentations et d'articles d'hygiène et de première nécessité, de matériel médical, …) Personnes vulnérables non antérieurement vaccinées (immunodéprimés, femmes enceintes, enfants, personnes âgées, etc.). Autres personnes non antérieurement vaccinées Autres personnes antérieurement vaccinées

[a] : L'équipe nationale REB reprend les attributions de la composante santé de l'équipe nationale variole élargies aux autres risques épidémique et biologique. L'équipe nationale est composée de professionnels de santé, civils et militaires, des établissements de santé issus des ESRN REB : infectiologues, épidémiologistes, microbiologistes, urgentistes, réanimateurs, infirmiers, aides-soignants, ambulanciers ou pilotes de vecteurs aériens, et en tant que de besoin, de santé publique France pour la composante épidémiologique et du centre national de référence concerné en particulier du centre national de référence des orthopoxvirus (CNR orthopoxvirus) en cas de suspicion de variole.

[b] : Selon le plan variole 2006, les intervenants de première ligne sont tous ceux qui peuvent être amenés, en raison de leur activité (professionnelle ou bénévole), à être en contact avec des cas de variole. Parmi les intervenants de première ligne, figurent les personnes qui constitueront les équipes vaccinales et qui seraient mobilisées en cas de nécessité (vaccination dans l'entourage d'un cas ou vaccination de masse). De plus, les démineurs, les forces de l'ordre en général (policiers et gendarmes), les professionnels des unités d'intervention et d'instruction de la sécurité civile et les sapeurs-pompiers sont également concernés en raison de leurs missions, qui pourraient les amener à intervenir au contact de personnes atteintes de la variole. Plus précisément, les professionnels entrant dans les intervenants de première ligne sont : les médecins et professionnels paramédicaux libéraux , les personnels hospitaliers, les équipes d'urgence, les ambulanciers, les personnels des services funéraires, les personnels conditionnant les déchets et les linges contaminés, les personnels des laboratoires amenés à manipuler des prélèvements cutanéo-muqueux ou oropharyngés de patients

suspects ou contaminés, les personnels des CIRE, les secouristes, auxquels il faut ajouter les forces de l'ordre (militaires et policiers), les sapeurs-pompiers et des magistrats.
[c] L'estimation du nombre de doses est une estimation haute. L'acquisition de données complémentaires sur l'efficacité et la tolérance des vaccins de 3ème génération dans les populations particulières comme les femmes enceintes, les enfants, les personnes immunodéprimées ou avec antécédents d'affections dermatologiques est indispensable pour identifier au mieux les populations éligibles et/ou prioritaires à la vaccination. La vaccination de ces populations ne pourra se faire qu'au cas par cas, après une évaluation individuelle stricte des bénéfices et des risques de la vaccination en fonction du contexte épidémique. L'estimation du nombre de doses a été calculé sur la base d'un schéma vaccinal en 2 doses en population générale, 3 doses pour les personnes immunodéprimées et une dose pour les personnes antérieurement vaccinées dans l'enfance contre la variole en tenant compte de la couverture vaccinale réelle estimée par SPF en 2001 ou contre le monkeypox.

2) Stratégie de vaccination en cas de survenue de cas de Monkeypox

Compte tenu de la morbidité et létalité moins importante des OPXV autres que la variole, et compte-tenu du risque d'effets indésirables graves des vaccins de 1ère et 2ème génération, seuls les vaccins de 3ème génération devront être utilisés en cas d'épidémie avec un autre OPXV que la variole. En cas de survenue de Monkeypox et selon le niveau de menace épidémique, la HAS recommande la vaccination des populations décrites ci-dessous.

- **Niveau 1 : cas confirmés isolés ou dispersés sur le territoire national**
  - La mise en œuvre d'une stratégie vaccinale **réactive en post-exposition** avec le vaccin de 3ème génération uniquement administré idéalement dans les 4 jours après le contact à risque et au maximum 14 jours plus tard avec un schéma à deux doses (ou trois doses chez les sujets immunodéprimés), espacées de 28 jours, pour les personnes adultes contacts à risque d'exposition au virus du Monkeypox telles qu'elles seront définies par SpF en fonction du contexte épidémique, incluant les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle.
  - La HAS recommande que la vaccination réactive des enfants contacts à risque (tels que définis par SpF) puisse être envisagée pour protéger les enfants exposés et possiblement plus susceptibles de développer des formes sévères de la maladie, en particulier les plus fragiles et les immunodéprimés. Toutefois, en l'absence de donnée clinique de sécurité des vaccins de 3ème génération en population pédiatrique (des données de sécurité indirectes étant néanmoins disponibles et n'ayant pas mis en évidence d'information significative susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque) la HAS recommande que la vaccination des mineurs ne soit envisagée qu'au cas par cas, par les seuls spécialistes et après une évaluation stricte des bénéfices et des risques pour le mineur concerné, dans le cadre d'une décision médicale partagée, et dans les conditions fixées aux articles L.1111-2 et suivants [226] du Code de la santé publique, concernant l'information et le consentement des mineurs et des titulaires de l'autorité parentale.
  - La HAS recommande que pour les personnes ayant bénéficié d'une vaccination antivariolique avec un vaccin de 1ère génération avant 1980 et répondant à la définition de contacts à risque, une seule dose de vaccin Imvanex® soit administrée. Un document justifiant de la vaccination et/ou une cicatrice gaufrée au point d'injection et cohérente avec une histoire de vaccination antivariolique constituent une preuve d'une vaccination antivariolique préalable. Pour les sujets immunodéprimés précédemment vaccinés, un schéma à 3 doses reste recommandé ;

Niveau 2 : survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire national

- La vaccination post-exposition des personnes-contact telle que définie au niveau 1
- La vaccination préventive des personnes à haut risque d'exposition telles qu'elles seront définies par SpF en fonction du contexte épidémique
- Vaccination préventive des personnels de santé amenés à prendre en charge, diagnostiquer, traiter, ou vacciner des cas ou des personnes-contact.

Stratégie de vaccination en cas de survenue de cas de Monkeypox

Niveau de menace	Populations à vacciner (vaccin de 3ème génération uniquement)
Niveau 1 : cas confirmés isolés ou dispersés sur le territoire national	Vaccination post-exposition des adultes contacts à risque d'exposition au virus de Monkeypox telles qu'elles seront définies par Santé Publique France en fonction du contexte épidémique, incluant les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle Vaccination post-exposition à envisager au cas par cas pour les enfants contacts à risque (tels que définis par SpF) et possiblement plus susceptibles de développer des formes sévères de la maladie, en particulier les plus fragiles et les immunodéprimés Personnes ayant bénéficié d'une vaccination antivariolique avec un vaccin de 1ère génération avant 1980 et répondant à la définition de contacts à risque
Niveau 2 : survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire national	Vaccination post-exposition des personnes-contact telle que définie au niveau 1 Recommandation de vaccination : Aux personnes à haut risque d'exposition telles qu'elles seront définies par SpF en fonction du contexte épidémique Aux personnels de santé amenés à prendre en charge, diagnostiquer, traiter ou vacciner des cas ou des personnes-contact.

3) Stratégie de vaccination en cas de survenue de cas d'autres orthopoxvirus

Compte-tenu de la virulence moins importante de ces OPXV comparés au virus de la variole ou du MPX et considérant qu'il n'existe à ce jour pas de transmissions interhumaines avérées, la HAS estime que la vaccination en post-exposition peut être envisagée au cas par cas, à la suite d'une exposition accidentelle professionnelle ou pour les personnes ayant été en contact avec des animaux infectés, en raison de facteurs de risques individuels de formes graves ou à leur demande. Le cas échéant, cette vaccination post-exposition devra être effectuée avec un vaccin de 3ème génération uniquement, selon un schéma vaccinal en 2 doses. Les personnes primovaccinées durant l'enfance avec un vaccin de 1ère génération ne devront recevoir qu'une seule dose du vaccin Imvanex®. Les personnes immunodéprimées, primovaccinées ou non contre la variole durant l'enfance devront recevoir 3 doses.

Toutefois, en cas de circulation interhumaine confirmée d'un orthopoxvirus (autre que variole et Monkeypox) faisant craindre la survenue d'une épidémie non contrôlée, une cellule d'aide à la décision pourrait proposer une stratégie vaccinale plus offensive, adaptée à la virulence, à la transmissibilité du virus et à la population concernée.

4) Recommandations particulières en situation de tension d'approvisionnement

La HAS insiste sur la nécessité de maintenir les stocks stratégiques de vaccins antivarioliques en cohérence avec la mise en place rapide d'une campagne de vaccination réactive lorsque le niveau de menace le justifie. **Au regard des recommandations ci-dessus,**

la HAS préconise de constituer des stocks comportant exclusivement des vaccins de 3ème génération.

a) Administration du vaccin de 3ème génération par voie intradermique

L'acquisition de données supplémentaires d'efficacité et de sécurité lors d'études en vie réelle dans le cadre de l'utilisation de la voie intradermique (ID) est nécessaire. Toutefois, deux études ont montré une immunogénicité non-inférieure de la voie ID à des doses 5 à 10 fois inférieures par rapport à la voie sous-cutanée, bien que la tolérance locale soit moins bonne.

En cas de tensions d'approvisionnement en vaccins de 3ème génération, la voie ID à la dose de 0,1 ml (contre 0,5 ml pour la voie sous-cutanée) peut être envisagée comme une alternative possible. La voie ID doit être utilisée préférentiellement en deuxième dose chez les personnes ayant reçu une première dose par voie sous-cutanée (SC) et n'ayant pas ou peu présenté de réaction au site d'injection. Si l'épargne de doses est un enjeu majeur, alors la voie ID pourra être utilisée dès la 1ère dose. Les deux voies d'administration sont interchangeables pour finir le schéma de vaccination. Pour les personnes avec antécédents de cicatrice chéloïde, seule la SC est recommandée.

L'administration par voie ID nécessite la **mise à disposition de matériel d'injection spécifique** (seringues à tuberculine avec aiguilles de 27 ou 26 gauges (code couleur gris ou marron en Europe), de 6,35 mm à 12,7 mm à biseau court) et **devra être effectuée par des professionnels de santé formés et si possible expérimentés dans la technique d'injection intradermique**, afin de réduire le risque de mésusage au moment de l'injection. Des dispositifs d'injection sans aiguille commencent à être utilisés pour l'administration de vaccins et pourraient permettre l'injection par voie intradermique (ID) par des vaccinateurs non expérimentés ou non formés.

b) Utilisation des vaccins de 1ère génération

La HAS recommande de constituer des stocks de vaccins avec uniquement le vaccin de 3ème génération.

Toutefois, en cas de tensions critiques d'approvisionnement des vaccins de 3ème génération et de survenue de nombreux cas de variole sur le territoire français (niveau 4), la décision de vacciner avec le vaccin de 1ère génération devra être prise mais en dernier recours sur décision gouvernementale à l'issue d'une analyse bénéfice/risque qui devra être effectuée en fonction de la situation. Dans tous les cas, les vaccins de 1ère génération ne pourront être proposées qu'aux personnes ne présentant pas, individuellement ni chez aucune personne de leur entourage proche, de contre-indication aux vaccins de 1ère génération.

La mise à disposition du matériel d'injection et des équipements de protection individuelle en quantité suffisante est indispensable, de même qu'une formation à la technique d'injection pour les personnels vaccinant. Des documents d'information à visée des patients sont également à prévoir afin de les informer des risques d'effets indésirables et de la conduite à tenir afin de les prévenir (notamment vis-à-vis de leur entourage) ou en cas de survenue.

En s'appuyant sur la stratégie vaccinale de la HAS, le HCSP recommande

A) Les traitements spécifiques

Recommandations générales concernant les patients infectés par un OPXV

Tout prescripteur doit prendre en compte l'absence d'expérience clinique sur l'efficacité chez l'être humain des antiviraux, des VIGIV et du plasma immun en l'absence d'études prospectives et doit être conscient que sa responsabilité est engagée lors de la prescription de médicaments dans des indications hors AMM, en dehors du cadre d'essais cliniques et des recommandations déclinées ci-dessous[2].

Les patients atteints d'infection à OPXV justifiant un traitement, ou à défaut leurs proches, doivent bénéficier d'une information claire, loyale et appropriée sur l'absence de données robustes justifiant les traitements listés dans cet avis, ainsi que d'une information sur les risques d'effets indésirables.

L'indication d'un traitement doit être retenue de manière collégiale (médecin prenant en charge le patient, infectiologue référent de l'ESR-N, l'ESR-R, ou l'établissement de santé concerné, le CNR OPXV …).

Si l'indication d'un traitement est retenue, ce dernier doit être initié le plus rapidement possible après le diagnostic ou le début des signes. Le patient doit être inclus, dans la mesure du possible, dans un essai thérapeutique ou une étude de cohorte ; il est en effet nécessaire de confirmer ou d'infirmer le plus rapidement possible les résultats publiés sur les antiviraux, les immunoglobulines et les plasmas immuns utilisables dans ces indications.

Tout praticien devrait inclure tous les patients atteints d'infection à OPXV dans les essais cliniques (en privilégiant les essais académiques) et/ou des cohortes prospectives, et les moyens humains nécessaires doivent y être affectés. Cela est indispensable pour progresser sur la connaissance de la maladie et pour déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments testés ; ces connaissances sont indispensables à la prise en charge des patients.

Les recommandations sur les traitements qui suivent ne concernent donc que les patients infectés par un OPXV qui ne pourraient pas être inclus dans un essai clinique, en tenant compte de l'état actuel des connaissances et dans l'attente de données consolidées issues d'études cliniques.

Mise à disposition des traitements spécifiques

Le HCSP recommande que :

- les antiviraux soient prépositionnés dans les ESR et que les VIGIV et le plasma immun soient rapidement disponibles dans les ESR (24 h maximum) en phase 0 et I et pré-positionnés en cas d'alerte (dès le niveau III) afin de pouvoir débuter le traitement spécifique le plus rapidement possible après le diagnostic ou le début des signes ;
- des mesures dérogatoires permettent l'utilisation de ces traitements spécifiques, et des vaccins, chez les enfants d'âge inférieur à 3 ans ou de poids inférieur à 13 kg) en cas d'émergence et de crise sanitaire.

[2] Article L. 5121-12-1 CSP : en l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse appropriée, et sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

Hiérarchisation des traitements antiviraux au cours des infections à OPXV

Le HCSP recommande que :

- le técovirimat soit utilisé en première intention.
  - Avantages : voie orale, bonne tolérance dans les rares cas humains où il a été utilisé.
  - Inconvénients : contre-indiqué au cours de la grossesse et chez l'enfant de poids inférieur à 13 kg.
- le brincidofovir soit utilisé en deuxième intention, sous réserve de disponibilité.
  - Avantages : voie orale, meilleure tolérance que le cidofovir.
- le cidofovir soit utilisé en troisième intention.
  - Avantage : actuellement disponible en accès compassionnel
  - Inconvénients : voie injectable, effets indésirables, nécessité d'une bonne hydratation avant perfusion, forte toxicité rénale (risque de tubulopathie avec syndrome de Fanconi) et hématologique (neutropénie) ainsi qu'un potentiel effet carcinogène, tératogène et reprotoxique.
- les antiviraux disponibles soient pré-positionnés dans les ESR afin de débuter le traitement spécifique le plus rapidement possible.

1) En cas de variole certaine (aspect clinique typique et/ou virologiquement confirmée) le HCSP recommande :

a) Concernant les traitements antiviraux (ATV),

- de ne traiter que les cas de variole de présentation clinique typique et/ou virologiquement confirmés ;
- d'utiliser en curatif les antiviraux selon la hiérarchisation proposée ;
- de n'utiliser un antiviral en prophylaxie post exposition que dans le cadre d'un essai clinique, le HCSP ne pouvant se prononcer dans cette indication en l'absence de données cliniques chez l'être humain ;

b) Concernant les immunoglobulines anti vaccine (VIGIV)

- d'utiliser, en curatif, les VIGIV chez les personnes ayant une contre-indication aux ATV, et notamment la femme enceinte et l'enfant de moins de 3 ans (ou pesant moins de 13 kg) ;
- d'utiliser les VIGIV en prophylaxie post-exposition chez des personnes non vaccinées ou en cas de risque de réponse vaccinale insuffisante, telles que Immunodéprimés : immunodéficience sévère cellulaire de type T ;
- d'évaluer l'efficacité des VIGIV en prophylaxie post exposition chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 3 ans (ou pesant moins de 13 kg) ;

c) Concernant le plasma immun

- son utilisation en curatif soit limitée aux personnes immunodéprimées, principalement les patients d'onco-hématologie en chimiothérapie, greffés de cellules souches, ou d'organe solide, … sous réserve de disponibilité ;
- soit constitué un stock de plasmas immuns à partir de donneurs vaccinés ou guéris en cas d'épidémie à OPXV, en satisfaisant aux critères de sécurité de l'EFS (Établissement Français du Sang).

2) **En cas de mpox, le HCSP recommande :**

a) **Concernant les traitements antiviraux (ATV)**

- de ne traiter que les cas de mpox de présentation clinique typique et/ou virologiquement confirmés ;
- d'utiliser en curatif les antiviraux selon la hiérarchisation proposée ;
- de n'utiliser un antiviral en prophylaxie post exposition que dans le cadre d'un essai clinique, le HCSP ne pouvant se prononcer dans cette indication en l'absence de données cliniques chez l'être humain ;

b) **Concernant les immunoglobulines anti vaccine (VIGIV)**

- d'utiliser, en curatif, les VIGIV chez les personnes ayant une contre-indication aux antiviraux, et notamment la femme enceinte etl'enfant de moins de 3 ans (ou pesant moins de 13 kg) ;
- d'utiliser les VIGIV en prophylaxie post exposition chez des personnes non vaccinées ou en cas de risque de réponse vaccinale insuffisante, en cas d'immunodéficience sévère cellulaire de type T.

3) **En cas d'autres orthopoxviroses, le HCSP recommande :**

de discuter les traitements au cas par cas, en fonction, des tableaux cliniques observés, des populations touchées, du niveau de gravité de la maladie, du taux de létalité.

B) Les traitements de support

Le HCSP recommande :

- d'adapter le traitement de support à l'état clinique du patient, qu'il soit ambulatoire ou hospitalisé ;
- d'instaurer, en cas d'infection à OPXV sévère, un traitement précoce et intensif des symptômes ;
- de traiter une fièvre mal tolérée ;
- de restaurer une hémodynamique correcte ;
- de corriger les anomalies hydro-électrolytiques ;
- de pallier les défaillances d'organes ;
- de traiter des infections et/ou pathologies associées : surinfection respiratoire ou cutanée bactérienne, encéphalite … ;
- de prendre en charge les douleurs et l'anxiété, pour améliorer le pronostic et le confort du patient.

Le détail du traitement de support figure au niveau des tableaux en annexe 3

C) Les mesures non pharmaceutiques en cas d'infection à OPXV

Le HCSP rappelle que les mesures non pharmaceutiques :

- sont communes aux infections à OPXV ;

- sont à moduler en fonction de la situation clinique, du niveau de gravité, du nombre de lésions, des atteintes viscérales, et du pathogène en cause ;
- feront l'objet de réévaluation en fonction des données épidémiologiques et des formes cliniques observées ainsi que des complications.

1) Mesures génériques

Le HCSP recommande :

a) Dans tous les cas

- d'appliquer strictement les précautions complémentaires air et contact, en plus des précautions standard, pour toute personne contribuant aux soins ;
- d'informer le patient et sa famille et préserver le lien entre le patient et sa famille, particulièrement s'il s'agit d'un enfant ;
- d'informer les professionnels de santé sur la situation sanitaire, sur les risques et précautions à prendre et sur leur rôle dans le dispositif de gestion de crise ;
- d'envisager les possibilités de recours à la téléconsultation en phase épidémique ;
- d'instaurer un rétrotraçage efficace dès l'apparition des premiers cas.

b) Concernant le patient

- d'isoler tout patient en chambre seule ;
- de faire porter un masque à usage médical (chirurgical) en présence d'une autre personne ou d'un professionnel de santé dans la chambre et en cas de déplacement hors de la chambre, si cela est possible (exemption chez les enfants de moins de 3 ans par exemple) ;
- de faire réaliser une hygiène régulière des mains et systématique en cas de sortie de la chambre ;
- de ne pas laisser les lésions cutanées à l'air libre et les recouvrir par un pansement.

c) Concernant les professionnels de santé

- de respecter les précautions standard et les précautions complémentaires applicables devant toute émergence infectieuse à la phase initiale, à savoir précautions de type air associées à des précautions de type contact :
  - réaliser une hygiène des mains par friction hydroalcoolique à chaque opportunité lors de soins et avant d'entrer ou de sortir de la chambre du patient ;
  - porter un appareil de protection respiratoire (APR) de type FFP2 devant respecter la norme EN 149. Son efficacité (étanchéité au visage) doit être évaluée par un « fit test » qui doit être effectué au préalable selon les préconisations de l'INRS ;
  - associer au port de l'APR une protection oculaire par des lunettes ;
  - porter des gants à usage unique non stériles en cas de contact avec les lésions cutanées ou muqueuses ;
  - porter une surblouse à usage unique de protection de la tenue du professionnel de santé, et un tablier en cas de contact rapproché et de soins « mouillants » de type toilette (ou de préférence une surblouse étanche et couvrante) ;
- d'appliquer en sus les règles d'hygiène suivantes :
  - confinement et élimination corrects des déchets contaminés (par exemple, pansements) conformément aux directives spécifiques à l'établissement

pour les DASRI. Cela doit également s'appliquer aux croûtes des lésions cutanées ;
- précautions lors de la manipulation du linge souillé (literie, serviettes, vêtements personnels) pour éviter tout contact. Le linge souillé ne doit jamais être secoué ou manipulé d'une manière susceptible de disperser des particules infectieuses. Les articles de vêtements ou de linge potentiellement infectés doivent être placés dans un sac hydrosoluble, scellé ou attaché et placé à l'intérieur d'un sac imperméable pour le transport vers la blanchisserie selon la filière organisée et validée par l'établissement ;
- prudence lors de manipulation et de l'élimination des matériels de soins aux patients afin d'éviter la contamination de la peau et des vêtements.
- vérification que tout matériel médical ou non médical utilisé a été nettoyé et désinfecté de manière appropriée ;

- de respecter les procédures validées et en place dans l'établissement pour la détergence et la désinfection des surfaces dans l'environnement de soins aux patients ;
- d'utiliser au sein de l'établissement de santé tout désinfectant hospitalier enregistré auprès de l'ANSM en suivant les recommandations du fabricant (concentration, temps de contact…) ;
- de lever les mesures sans délai si le cas suspect ou possible n'est pas confirmé ;

Remarque : les personnels de santé présentant des antécédents de vaccination sont partiellement protégés des formes graves.

d) Concernant le domicile

- d'isoler dans une pièce correctement ventilée ou une zone séparée des autres membres de la famille les patients présentant des lésions étendues non facilement recouvrables, des lésions suintantes, ou des symptômes respiratoires, lorsque cela est possible ;
- de nettoyer et désinfecter le sol et les surfaces avec des produits détergents/désinfectants du commerce ;
- de laver le linge à part, en machine, avec un cycle de 30 minutes à 60 degrés ;
- d'éliminer les déchets des soins en cas de soins à domicile dans un sac pour déchets ménagers scellé et doublement emballé dans un autre sac de déchets ménagers. Ces sacs peuvent être stockés 24 heures avant élimination dans la filière de déchets des ordures ménagères.

2) Mesures spécifiques en cas de variole

Le HCSP recommande :

- d'hospitaliser de façon systématique les patients en ESR, pendant toute la période de contagiosité, **au début de l'épidémie**
- d'isoler le patient en chambre ou pièce dédiée, si possible à pression négative.
- de prévoir des structures médicosociales ad hoc pour leur hébergement pendant la suite de l'épidémie, à planifier en phases 0 et 1, et opérationnelles dès la phase 3.

3) Mesures spécifiques en cas de mpox

Le HCSP recommande :

- de n'hospitaliser que les formes graves ou nécessitant un traitement spécifique et/ou un traitement de support non réalisable en ambulatoire.

- d'isoler à domicile les autres cas confirmés, dans une pièce séparée si possible, ou dans des structures médicosociales *ad hoc*, jusqu'à décrustation et cicatrisation complète.
- de s'abstenir de rapports sexuels pendant toute la durée d'isolement et de ne pas partager de jouets sexuels.

D) Stock État de vaccins, d'antiviraux, de masques et d'EPI

Le HCSP recommande :

- de constituer un stock de vaccins de 3ème génération uniquement ;
- de constituer un stock d'antiviraux, et en priorité de técovirimat ;
- d'anticiper la constitution d'un stock État (masques, EPI …) ;
- de dimensionner les stocks de manière à pouvoir faire face à une 1ère vague
- de prévoir une capacité de production industrielle anticipée et négociée
- d'assurer l'approvisionnement des structures et la rotation des stocks [227].

E) Approche « une seule santé »

Le HCSP recommande :

- de considérer les cycles de transmission des pathogènes dans leur globalité en y incluant les animaux-hôtes afin de détecter des émergences potentielles ;
- d'organiser une gestion du risque adaptée pour les personnes en contact avec des animaux infectés ;
- d'encadrer l'importation d'animaux issus de zones d'enzootie en accord avec la législation internationale.

F) Communication et informations en direction de la population et des professionnels

Le HCSP recommande :

- d'anticiper tous les éléments de la communication avant une situation d'émergence de manière à disposer d'un plan de communication ;
- de mettre en place une communication unifiée, professionnelle et collaborative, ce qui nécessite :
  - de simplifier le système de décision et d'organiser une communication transversale avec des messages communs aux différentes institutions : ministères, HAS, HCSP, SpF, fédérations, ordres professionnels, sociétés savantes, ARS, etc.,
  - d'inclure dans le processus de décision et de communication des acteurs tels que : soignants de terrain, professionnels des champs sociaux et éducatifs, associatifs et acteurs de la démocratie en santé, partenaires sociaux, collectivités territoriales … et s'appuyer sur des référentiels d'action consensuels préalablement établis,
  - de s'appuyer sur des professionnels de la communication et de la littératie en santé pour la construction et la diffusion des messages,
  - d'entamer une réflexion avec l'Arcom (Autorité de régulation de la communication audiovisuelle et numérique) concernant les règles déontologiques à mettre en place ou à respecter par les professionnels des médias et de la santé en période de crise sanitaire,
  - d'éviter l'utilisation de données scientifiques « non consolidées » comme outil de communication et d'information à destination des populations,
  - d'envisager le redéploiement des outils numériques utilisés pendant la pandémie de Covid-19 ;

- de former et d'éduquer la population générale et de prévenir la perméabilité aux fausses informations :
  - en développant les compétences individuelles et la capacité d'agir des individus tout en agissant sur l'environnement et les déterminants sociaux,
  - en sensibilisant la population à l'intérêt des outils de suivi numériques,
  - en œuvrant au développement d'une culture de la communication en France susceptible de faciliter la réponse épidémique et l'adhésion aux mesures prises,
  - en mettant en place des programmes de formation visant à améliorer la littératie en santé qui permettront notamment de développer un esprit critique vis-à-vis des « infox » et des sources d'information tant chez les jeunes que dans la population plus âgée,
  - en communiquant sur les réponses adaptées à l'échelle individuelle, interpersonnelle, communautaire et organisationnelle, à partir des données d'une veille ciblée,
  - en communiquant, dans un langage facile à lire et à comprendre par tous, sur les interventions sanitaires et les mesures politiques en s'adaptant aux spécificités des individus et des populations clés (enfants et leurs parents, personnes à risque de formes graves, personnes en situation de précarité, professionnels impactés, etc.),
  - en tenant compte des craintes légitimes ou non des individus, il s'agit de rassurer tout en communiquant sur l'incertitude de la situation et des connaissances,
  - en adaptant les messages généraux sur la vaccination aux populations cibles ;

- de mettre en place une communication spécifique à destination des professionnels de santé :

  mettre en place une cellule de « communication interprofessionnelle de crise » pour harmoniser et simplifier les directives et les messages de communication. Les messages doivent notamment tenir compte du temps contraint des acteurs impliqués. La mobilisation des nouveaux outils de communication comme les messageries instantanées et les «*serious games* » ainsi que la mise en place de temps d'accès et d'échange d'informations privilégiées pour les professionnels de la santé est fortement recommandée ;

- d'inscrire la communication sur le risque d'émergence d'infection à OPXV, dont la variole, dans un cadre plus général d'éducation à la santé, ce qui exige :
  - de maintenir une communication ciblée sur la sensibilisation de la population aux risques sanitaires, à la prévention par la vaccination, et à l'adoption de gestes barrières comme « acte citoyen », le principe étant de promouvoir une approche participative de la santé, qui n'opposerait pas les « sachants » aux « patients », mais qui réconcilierait la science et les citoyens ;
  - de sensibiliser les personnes à la notion de maladie « émergente » et aux mesures susceptibles de les accompagner, ainsi qu'à la notion de maladie asymptomatique. La période actuelle constitue à ce titre une opportunité, la population ayant été sensibilisée par la pandémie de Covid-19 et l'épidémie de mpox ;
  - de s'appuyer sur les professionnels de soins primaires et les représentants communautaires pour rétablir une relation de confiance entre les autorités publiques et la population ;

- d'améliorer la communication par la recherche et le développement
  - en soutenant des recherches plus approfondies afin de pallier les problèmes rencontrés lors des épidémies précédentes et en particulier lors de l'épidémie de Covid-19,
  - en poursuivant les études sur l'hésitation vaccinale (par vaccin, population, zone géographique, type de professionnels de santé et de soins) après les campagnes de vaccination contre le Covid-19,
  - en procédant à une analyse de la communication Covid-19 à destination des professionnels de santé et de ses résultats afin de retenir les stratégies et les outils de communication les mieux adaptés, accessibles et tenant compte du temps contraint des acteurs,
  - en développant des outils numériques réactifs interconnectés et centralisés, comme le préconise la commission du Sénat [SENAT, Délégation à la prospective] s'agissant des canaux de communication.

G) Recherche

Le HCSP recommande :

- d'organiser les actions de recherche au niveau national et européen ;
- d'anticiper la recherche clinique en élaborant des protocoles destinés à évaluer les thérapeutiques spécifiques en curatif, en post exposition et en préemptif, en incluant les personnes à risque (femmes enceintes, enfants, immunodéprimés) ;
- de mettre en place dès le début d'une émergence des cohortes de patients ;
- de soutenir la recherche sur les OPXV zoonotiques et notamment l'identification des réservoirs, compte tenu de la paucité des informations sur l'écologie et les cycles naturels de ces virus ;
- de développer des projets de recherche en sciences humaines et sociales pour compléter les données épidémiologiques de surveillance et apprécier notamment l'acceptabilité de nouvelles mesures de prévention face à un risque émergent.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Avis validé par la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » du HCSP le 16 décembre 2022 : 20 membres qualifiés présent sur 22 membres qualifiés. Aucun conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 19 votes pour, 0 vote contre, une abstention.

Références

1. Kampf G. Efficacy of biocidal agents and disinfectants against the monkeypox virus and other orthopoxviruses. Journal of Hospital Infection. sept 2022;127:101-10.

2. Hendrickson RC, Wang C, Hatcher EL, Lefkowitz EJ. Orthopoxvirus Genome Evolution: The Role of Gene Loss. Viruses. 15 sept 2010;2(9):1933-67.

3. Shchelkunov SN. An Increasing Danger of Zoonotic Orthopoxvirus Infections. Rall GF, éditeur. PLoS Pathog. 5 déc 2013;9(12):e1003756.

4. Lefkowitz EJ, Wang C, Upton C. Poxviruses: past, present and future. Virus Research. avr 2006;117(1):105-18.

5. Odom MR, Curtis Hendrickson R, Lefkowitz EJ. Poxvirus protein evolution: Family wide assessment of possible horizontal gene transfer events. Virus Research. sept 2009;144(1-2):233-49.

6. Shchelkunov SN, Totmenin AV, Loparev VN, Safronov PF, Gutorov VV, Chizhikov VE, et al. Alastrim Smallpox Variola Minor Virus Genome DNA Sequences. Virology. janv 2000;266(2):361-86.

7. Bera BC, Barua S, Shanmugasundaram K, Anand T, Riyesh T, Vaid RK, et al. Genetic characterization and phylogenetic analysis of host-range genes of Camelpox virus isolates from India. VirusDis. sept 2015;26(3):151-62.

8. Meyer H, Totmenin A, Gavrilova E, Shchelkunov S. Variola and camelpox virus-specific sequences are part of a single large open reading frame identified in two German cowpox virus strains. Virus Research. mars 2005;108(1-2):39-43.

9. Shchelkunov SN. Orthopoxvirus Genes That Mediate Disease Virulence and Host Tropism. Advances in Virology. 2012;2012:1-17.

10. Shchelkunov SN, Safronov PF, Totmenin AV, Petrov NA, Ryazankina OI, Gutorov VV, et al. The Genomic Sequence Analysis of the Left and Right Species-Specific Terminal Region of a Cowpox Virus Strain Reveals Unique Sequences and a Cluster of Intact ORFs for Immunomodulatory and Host Range Proteins. Virology. avr 1998;243(2):432-60.

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

12. Wang L, Shang J, Weng S, Aliyari SR, Ji C, Cheng G, et al. Genomic annotation and molecular evolution of monkeypox virus outbreak in 2022. Journal of Medical Virology. 6 août 2022;jmv.28036.

13. Hatcher E, Wang C, Lefkowitz E. Genome Variability and Gene Content in Chordopoxviruses: Dependence on Microsatellites. Viruses. 22 avr 2015;7(4):2126-46.

14. Oliveira J, Figueiredo P, Costa G, Assis F, Drumond B, da Fonseca F, et al. Vaccinia Virus Natural Infections in Brazil: The Good, the Bad, and the Ugly. Viruses. 15 nov 2017;9(11):340.

15. MacNeill AL. Comparative Pathology of Zoonotic Orthopoxviruses. Pathogens. 9 août 2022;11(8):892.

16. Babkin IV, Shchelkunov SN. [The time scale in poxvirus evolution]. Mol Biol (Mosk). 2006;40(1):20-4.

17. Firth C, Kitchen A, Shapiro B, Suchard MA, Holmes EC, Rambaut A. Using Time-Structured Data to Estimate Evolutionary Rates of Double-Stranded DNA Viruses. Molecular Biology and Evolution. 1 sept 2010;27(9):2038-51.

18. Elde NC, Child SJ, Eickbush MT, Kitzman JO, Rogers KS, Shendure J, et al. Poxviruses Deploy Genomic Accordions to Adapt Rapidly against Host Antiviral Defenses. Cell. août 2012;150(4):831-41.

19. Shchelkunov SN, Totmenin AV, Safronov PF, Mikheev MV, Gutorov VV, Ryazankina OI, et al. Analysis of the Monkeypox Virus Genome. Virology. juin 2002;297(2):172-94.

20. Senkevich TG, Yutin N, Wolf YI, Koonin EV, Moss B. Ancient Gene Capture and Recent Gene Loss Shape the Evolution of Orthopoxvirus-Host Interaction Genes. Damania B, éditeur. mBio. 31 août 2021;12(4):e01495-21.

21. Chadha J, Khullar L, Gulati P, Chhibber S, Harjai K. Insights into the monkeypox virus: Making of another pandemic within the pandemic? Environmental Microbiology. oct 2022;24(10):4547-60.

22. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 24 mai 2022 relatif à la conduite à tenir autour d'un cas suspect, probable ou confirmé d'infection à Monkeypox virus [Internet]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1212

23. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 9 juin 2022 relatif à la conduite à tenir pour les cas confirmés d'infection à Monkeypox virus (MPXV) à risque de forme grave et pour les personnes contacts à risque d'infection par MPXV [Internet]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1216

24. Li Y, Carroll DS, Gardner SN, Walsh MC, Vitalis EA, Damon IK. On the origin of smallpox: correlating variola phylogenics with historical smallpox records. Proc Natl Acad Sci U S A. 2 oct 2007;104(40):15787-92.

25. Damaso CR. Revisiting Jenner's mysteries, the role of the Beaugency lymph in the evolutionary path of ancient smallpox vaccines. Lancet Infect Dis. févr 2018;18(2):e55-63.

26. Gómez CE, Nájera JL, Krupa M, Perdiguero B, Esteban M. MVA and NYVAC as vaccines against emergent infectious diseases and cancer. Curr Gene Ther. juin 2011;11(3):189-217.

27. Legifrance. Arrêté du 26 juillet 2022 modifiant l'arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du code de la santé publique [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000046096124/

28. MacIntyre CR, Costantino V, Kunasekaran MP. Health system capacity in Sydney, Australia in the event of a biological attack with smallpox. Lau EH, éditeur. PLoS ONE. 14 juin 2019;14(6):e0217704.

29. Nicas M, Hubbard AE, Jones RM, Reingold AL. The Infectious Dose of Variola (Smallpox) Virus. Appl Biosaf. sept 2004;9(3):118-27.

30. Gralton J, Tovey E, McLaws ML, Rawlinson WD. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: A review. Journal of Infection. janv 2011;62(1):1-13.

31. MacIntyre CR, Das A, Chen X, Silva CD, Doolan C. Evidence of Long-Distance Aerial Convection of Variola Virus and Implications for Disease Control. Viruses. 27 déc 2019;12(1):E33.

32. Henderson DA. Smallpox: Clinical and Epidemiologic Features. Emerg Infect Dis. août 1999;5(4):537-9.

33. Reynolds MG, McCollum AM, Nguete B, Shongo Lushima R, Petersen BW. Improving the Care and Treatment of Monkeypox Patients in Low-Resource Settings: Applying Evidence from Contemporary Biomedical and Smallpox Biodefense Research. Viruses. 12 déc 2017;9(12):E380.

34. Centers for disease control and prevention. Update: Multistate Outbreak of Monkeypox --- Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003 [Internet]. 2003 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5224a1.htm

35. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, et al. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. févr 2022;16(2):e0010141.

36. Antinori A, Mazzotta V, Vita S, Carletti F, Tacconi D, Lapini LE, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. Euro Surveill. juin 2022;27(22).

37. Vivancos R, Anderson C, Blomquist P, Balasegaram S, Bell A, Bishop L, et al. Community transmission of monkeypox in the United Kingdom, April to May 2022. Euro Surveill. juin 2022;27(22):2200422.

38. Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Santos JD, Nunes A, et al. Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. Nat Med. 24 juin 2022;

39. Centers for disease control and prevention. Monkeypox in the U.S. Monkeypox: how it spreads [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cité 1 déc 2022]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/if-sick/transmission.html

40. Centers for disease control and prevention. CDC Monkeypox Response: Transmission [Internet]. CDC. 2016 [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/media/releases/2022/0509-monkeypox-transmission.html

41. Nörz D, Pfefferle S, Brehm TT, Franke G, Grewe I, Knobling B, et al. Evidence of surface contamination in hospital rooms occupied by patients infected with monkeypox, Germany, June 2022. Euro Surveill. juin 2022;27(26).

42. Pfeiffer JA, Collingwood A, Rider LE, Minhaj FS, Matheny AM, Kling C, et al. High-Contact Object and Surface Contamination in a Household of Persons with Monkeypox Virus Infection - Utah, June 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 26 août 2022;71(34):1092-4.

43. Morgan CN, Whitehill F, Doty JB, Schulte J, Matheny A, Stringer J, et al. Environmental Persistence of Monkeypox Virus on Surfaces in Household of Person with Travel-Associated Infection, Dallas, Texas, USA, 2021. Emerg Infect Dis. oct 2022;28(10):1982-9.

44. Gould S, Atkinson B, Onianwa O, Spencer A, Furneaux J, Grieves J, et al. Air and surface sampling for monkeypox virus in a UK hospital: an observational study. Lancet Microbe. 7 oct 2022;S2666-5247(22)00257-9.

45. Salvato RS, Rodrigues Ikeda ML, Barcellos RB, Godinho FM, Sesterheim P, Bitencourt LCB, et al. Possible Occupational Infection of Healthcare Workers with Monkeypox Virus, Brazil. Emerg Infect Dis. 30 sept 2022;28(12).

46. Gazzani P, Gach JE, Colmenero I, Martin J, Morton H, Brown K, et al. Fatal disseminated cowpox virus infection in an adolescent renal transplant recipient. Pediatr Nephrol. mars 2017;32(3):533-6.

47. Wendt R, Tittelbach J, Schrick L, Kellner N, Kalbitz S, Ruehe B, et al. Generalized cowpox virus infection in an immunosuppressed patient. Int J Infect Dis. mai 2021;106:276-8.

48. Pelkonen PM, Tarvainen K, Hynninen A, Kallio ERK, Henttonen K, Palva A, et al. Cowpox with severe generalized eruption, Finland. Emerg Infect Dis. nov 2003;9(11):1458-61.

49. Diaz JH. The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, Management, Prevention, and Control of Increasing Human Infections with Animal Orthopoxviruses. Wilderness Environ Med. déc 2021;32(4):528-36.

50. 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 Review of Anti-infective Therapy. févr 2019;17(2):129-39.

51. Bera BC, Shanmugasundaram K, Barua S, Venkatesan G, Virmani N, Riyesh T, et al. Zoonotic cases of camelpox infection in India. Vet Microbiol. 26 août 2011;152(1-2):29-38.

52. Haddad N. The presumed receptivity and susceptibility to monkeypox of European animal species. Infect Dis Now. août 2022;52(5):294-8.

53. Fenner F, Henderson D, Arita I, Jezek Z, Ladny I. Smallpox and its eradication. Geneva: World Health Organization; 1988.

54. Darmon P. La longue traque de la variole. Les pionniers de la médecine préventive. Paris: Librairie académique Perrin; 1985.

55. Berche P. Vie et mort de la variole - La Revue de Biologie Médicale [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: https://www.revuebiologiemedicale.fr/biologie-et-histoire/817-vie-et-mort-de-la-variole.html

56. M. de La Condamine. Mémoire sur l'inoculation de la petite vérole. 1754; Paris.

57. Organisation mondiale de la santé. L'éradication mondiale de la variole. Rapport final de la Commission mondiale pour la Certification de l'éradication de la variole. 1979.

58. Légifrance. Loi n°84-404 du 30 mai 1984 RELATIVE A LA VACCINATION ANTIVARIOLIQUE. 84-404 mai 30, 1984.

59. Essbauer S, Pfeffer M, Meyer H. Zoonotic poxviruses. Vet Microbiol. 27 janv 2010;140(3-4):229-36.

60. Silva NIO, de Oliveira JS, Kroon EG, Trindade G de S, Drumond BP. Here, There, and Everywhere: The Wide Host Range and Geographic Distribution of Zoonotic Orthopoxviruses. Viruses. 30 déc 2020;13(1):E43.

61. Durski KN. Emergence of Monkeypox — West and Central Africa, 1970–2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2018 [cité 2 déc 2022];67. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6710a5.htm

62. Andreani J, Arnault JP, Bou Khalil JY, Abrahão J, Tomei E, Vial E, et al. Atypical Cowpox Virus Infection in Smallpox-Vaccinated Patient, France. Emerg Infect Dis. févr 2019;25(2):212-9.

63. Burki T. Investigating monkeypox. Lancet. 18 juin 2022;399(10343):2254-5.

64. Breman JG, Henderson DA. Diagnosis and management of smallpox. N Engl J Med. 25 avr 2002;346(17):1300-8.

65. Cann JA, Jahrling PB, Hensley LE, Wahl-Jensen V. Comparative pathology of smallpox and monkeypox in man and macaques. J Comp Pathol. janv 2013;148(1):6-21.

66. COREB (Coordination opérationnelle risque épidémique et biologique). MONKEYPOX - Aide au diagnostic dermatologique et au traitement symptomatique [Internet]. 2022 [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/monkeypox/fichedermatomkp-v9-juin22.pdf

67. Seward JF, Galil K, Damon I, Norton SA, Rotz L, Schmid S, et al. Development and experience with an algorithm to evaluate suspected smallpox cases in the United States, 2002-2004. Clin Infect Dis. 15 nov 2004;39(10):1477-83.

68. Hutchins SS, Sulemana I, Heilpern KL, Schaffner W, Wax G, Lerner EB, et al. Performance of an algorithm for assessing smallpox risk among patients with rashes that may be confused with smallpox. Clin Infect Dis. 15 mars 2008;46 Suppl 3:S195-203.

69. Centers for disease control and prevention. Affiche Variole pour Cliniciens- CDC (USA) [Internet]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/algorithm-protocol.html

70. Heymann DL, Simpson K. The Evolving Epidemiology of Human Monkeypox: Questions Still to Be Answered. J Infect Dis. 4 juin 2021;223(11):1839-41.

71. Jezek Z, Szczeniowski M, Paluku KM, Mutombo M. Human Monkeypox: Clinical Features of 282 Patients. Journal of Infectious Diseases. 1 août 1987;156(2):293-8.

72. Hutin YJ, Williams RJ, Malfait P, Pebody R, Loparev VN, Ropp SL, et al. Outbreak of human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997. Emerg Infect Dis. juin 2001;7(3):434-8.

73. Whitehouse ER, Bonwitt J, Hughes CM, Lushima RS, Likafi T, Nguete B, et al. Clinical and Epidemiological Findings from Enhanced Monkeypox Surveillance in Tshuapa Province, Democratic Republic of the Congo During 2011-2015. J Infect Dis. 4 juin 2021;223(11):1870-8.

74. Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd Smith JO, Kisalu NK, Kinkela TL, 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. 14 sept 2010;107(37):16262-7.

75. Reed KD, Melski JW, Graham MB, Regnery RL, Sotir MJ, Wegner MV, et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. N Engl J Med. 22 janv 2004;350(4):342-50.

76. Reynolds MG, Davidson WB, Curns AT, Conover CS, Huhn G, Davis JP, et al. Spectrum of infection and risk factors for human monkeypox, United States, 2003. Emerg Infect Dis. sept 2007;13(9):1332-9.

77. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, Graham MB, Sejvar J, Likos A, et al. Clinical Characteristics of Human Monkeypox, and Risk Factors for Severe Disease. Clinical Infectious Diseases. 15 déc 2005;41(12):1742-51.

78. Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Balasegaram S, Beadsworth M, Beck CR, et al. Two cases of monkeypox imported to the United Kingdom, September 2018. Euro Surveill. sept 2018;23(38).

79. Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. Lancet Infect Dis. août 2022;22(8):1153-62.

80. Erez N, Achdout H, Milrot E, Schwartz Y, Wiener-Well Y, Paran N, et al. Diagnosis of Imported Monkeypox, Israel, 2018. Emerg Infect Dis. mai 2019;25(5):980-3.

81. Yong SEF, Ng OT, Ho ZJM, Mak TM, Marimuthu K, Vasoo S, et al. Imported Monkeypox, Singapore. Emerg Infect Dis. août 2020;26(8):1826-30.

82. Rao AK, Schulte J, Chen TH, Hughes CM, Davidson W, Neff JM, et al. Monkeypox in a Traveler Returning from Nigeria - Dallas, Texas, July 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 8 avr 2022;71(14):509-16.

83. Ježek Z, Fenner F. Human monkeypox: [With] 31 fig. and 47 tab. Basel u.a: Karger; 1989. 156 p. (Monographs in virology).

84. Reynolds MG, Yorita KL, Kuehnert MJ, Davidson WB, Huhn GD, Holman RC, et al. Clinical manifestations of human monkeypox influenced by route of infection. J Infect Dis. 15 sept 2006;194(6):773-80.

85. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu Y, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. Lancet Infect Dis. août 2019;19(8):872-9.

86. Ogoina D, Iroezindu M, James HI, Oladokun R, Yinka-Ogunleye A, Wakama P, et al. Clinical Course and Outcome of Human Monkeypox in Nigeria. Clin Infect Dis. 5 nov 2020;71(8):e210-4.

87. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022. N Engl J Med. 25 août 2022;387(8):679-91.

88. Girometti N, Byrne R, Bracchi M, Heskin J, McOwan A, Tittle V, et al. Demographic and clinical characteristics of confirmed human monkeypox virus cases in individuals attending a sexual health centre in London, UK: an observational analysis. Lancet Infect Dis. sept 2022;22(9):1321-8.

89. Mailhe M, Beaumont AL, Thy M, Le Pluart D, Perrineau S, Houhou-Fidouh N, et al. Clinical characteristics of ambulatory and hospitalized patients with monkeypox virus infection: an observational cohort study. Clin Microbiol Infect. 23 août 2022;S1198-743X(22)00428-1.

90. McCollum AM, Damon IK. Human Monkeypox. Clinical Infectious Diseases. 15 janv 2014;58(2):260-7.

91. Siegrist EA, Sassine J. Antivirals with Activity Against Monkeypox: A Clinically Oriented Review. Clin Infect Dis. 29 juill 2022;ciac622.

92. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Household transmission of vaccinia virus from contact with a military smallpox vaccinee--Illinois and Indiana, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 18 mai 2007;56(19):478-81.

93. Reed JL, Scott DE, Bray M. Eczema Vaccinatum. Clinical Infectious Diseases. 15 mars 2012;54(6):832-40.

94. Bray M, Wright ME. Progressive Vaccinia. CLIN INFECT DIS. 15 mars 2003;36(6):766-74.

95. Vellozzi C, Lane JM, Averhoff F, Maurer T, Norton S, Damon I, et al. Generalized vaccinia, progressive vaccinia, and eczema vaccinatum are rare following smallpox (vaccinia) vaccination: United States surveillance, 2003. Clin Infect Dis. 1 sept 2005;41(5):689-97.

96. Damaso CR, Esposito JJ, Condit RC, Moussatché N. An emergent poxvirus from humans and cattle in Rio de Janeiro State: Cantagalo virus may derive from Brazilian smallpox vaccine. Virology. 25 nov 2000;277(2):439-49.

97. Abrahão JS, Campos RK, Trindade G de S, Guimarães da Fonseca F, Ferreira PCP, Kroon EG. Outbreak of severe zoonotic vaccinia virus infection, Southeastern Brazil. Emerg Infect Dis. avr 2015;21(4):695-8.

98. Ghosh TK, Arora RR, Sehgal CL, Ray SN, Wattal BL. An investigation of buffalopox outbreak in animals and human beings in Dhulia District (Maharashtra State). 2. Epidemiological studies. Journal of Communicable Diseases. 1977;9(2):93-101.

99. Kolhapure RM, Deolankar RP, Tupe CD, Raut CG, Basu A, Dama BM, et al. Investigation of buffalopox outbreaks in Maharashtra State during 1992-1996. Indian J Med Res. nov 1997;106:441-6.

100. Gurav YK, Raut CG, Yadav PD, Tandale BV, Sivaram A, Pore MD, et al. Buffalopox outbreak in humans and animals in Western Maharashtra, India. Prev Vet Med. 1 juill 2011;100(3-4):242-7.

101. Campe H, Zimmermann P, Glos K, Bayer M, Bergemann H, Dreweck C, et al. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, Germany. Emerg Infect Dis. mai 2009;15(5):777-80.

102. Vora NM, Li Y, Geleishvili M, Emerson GL, Khmaladze E, Maghlakelidze G, et al. Human infection with a zoonotic orthopoxvirus in the country of Georgia. N Engl J Med. 26 mars 2015;372(13):1223-30.

103. Springer YP, Hsu CH, Werle ZR, Olson LE, Cooper MP, Castrodale LJ, et al. Novel Orthopoxvirus Infection in an Alaska Resident. Clin Infect Dis. 15 juin 2017;64(12):1737-41.

104. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Bilan démographique 2021 - Insee Première - 1889 [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/6024136

105. Levy Bruhl D, Guérin N. Utilisation du virus de la variole comme arme biologique. Estimation de l'impact épidémiologique et place de la vaccination [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/utilisation-du-virus-de-la-variole-comme-arme-biologique.-estimation-de-l-impact-epidemiologique-et-place-de-la-vaccination

106. Kunasekaran MP, Chen X, Costantino V, Chughtai AA, MacIntyre CR. Evidence for Residual Immunity to Smallpox After Vaccination and Implications for Re-emergence. Mil Med. 1 déc 2019;184(11-12):e668-79.

107. Nishiura H, Schwehm M, Eichner M. Still protected against smallpox? Estimation of the duration of vaccine-induced immunity against smallpox. Epidemiology. sept 2006;17(5):576-81.

108. Nishiura H, Eichner M. Estimation of the duration of vaccine-induced residual protection against severe and fatal smallpox based on secondary vaccination failure. Infection. oct 2006;34(5):241-6.

109. Eichner M. Analysis of historical data suggests long-lasting protective effects of smallpox vaccination. Am J Epidemiol. 15 oct 2003;158(8):717-23.

110. Kalthan E, Tenguere J, Ndjapou SG, Koyazengbe TA, Mbomba J, Marada RM, et al. Investigation of an outbreak of monkeypox in an area occupied by armed groups, Central African Republic. Med Mal Infect. juin 2018;48(4):263-8.

111. Santé publique France. Cas de variole du singe : point de situation au 22 septembre 2022 [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/cas-de-variole-du-singe-point-de-situation-au-22-septembre-2022

112. Costantino V, Trent MJ, Sullivan JS, Kunasekaran MP, Gray R, MacIntyre R. Serological Immunity to Smallpox in New South Wales, Australia. Viruses. 18 mai 2020;12(5):E554.

113. Hammarlund E, Lewis MW, Hansen SG, Strelow LI, Nelson JA, Sexton GJ, et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. Nat Med. sept 2003;9(9):1131-7.

114. Poland GA, Kennedy RB, Tosh PK. Prevention of monkeypox with vaccines: a rapid review. The Lancet Infectious Diseases. sept 2022;S1473309922005746.

115. Abbasi J. Reports of Asymptomatic Monkeypox Suggest That, at the Very Least, Some Infections Go Unnoticed. JAMA. 20 sept 2022;328(11):1023.

116. Guagliardo SAJ, Monroe B, Moundjoa C, Athanase A, Okpu G, Burgado J, et al. Asymptomatic Orthopoxvirus Circulation in Humans in the Wake of a Monkeypox Outbreak among Chimpanzees in Cameroon. Am J Trop Med Hyg. janv 2020;102(1):206-12.

117. MacIntyre CR, Doolan C, SIlva CD. The explosion at Vector: hoping for the best while preparing for the worst. Global Biosecurity [Internet]. 20 sept 2019 [cité 4 nov 2022];1(1). Disponible sur: http://jglobalbiosecurity.com/articles/10.31646/gbio.41/

118. Noyce RS, Lederman S, Evans DH. Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. PLoS One. 2018;13(1):e0188453.

119. Pannu J, Sandbrink JB, Watson M, Palmer MJ, Relman DA. Protocols and risks: when less is more. Nat Protoc. janv 2022;17(1):1-2.

120. Korn H, Pironneau O, Fagot-Largeault A. Recherches duales à risque - Recommandations pour leur pris en compte dans les processus de conduite de recherche en biologie. :31.

121. Deroche C, Jomier B, Vermeillet S. Santé publique : pour un nouveau départ - Leçons de l'épidémie de covid-19 - Rapport - Sénat [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: https://www.senat.fr/notice-rapport/2020/r20-199-1-notice.html

122. Sachs JD, Karim SSA, Aknin L, Allen J, Brosbøl K, Colombo F, et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. Lancet. 8 oct 2022;400(10359):1224-80.

123. Parneix P, Pittet D. Regard sur la gestion de la crise, [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/adsp?clef=1177

124. Pittet D, Boone L, Moulin A, Briet R, Parneix P. Mission indépendante nationale sur l'évaluation de la gestion de la crise Covid-19 et sur l'anticipation des risques pandémiques - Rapport final [Internet]. vie-publique.fr. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: https://www.vie-publique.fr/rapport/279851-gestion-crise-covid-et-anticipation-de-risques-pandemiques-rapport-final

125. Haut Conseil de la santé publique. Rapport du 16 juin 2022 relatif à la réflexion prospective et aux points de vigilance en période de crise sanitaire. Propositions de scénarios d'évolutions à 3-5 ans de la « crise Covid-19 » et leurs impacts sur la qualité de vie et la santé des populations, [Internet]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1236

126. Staub K, Jüni P, Urner M, Matthes KL, Leuch C, Gemperle G, et al. Public Health Interventions, Epidemic Growth, and Regional Variation of the 1918 Influenza Pandemic Outbreak in a Swiss Canton and Its Greater Regions. Ann Intern Med. avr 2021;174(4):533-9.

127. Pérez S, Vernazza-Licht N, Bley D. Le virus en territoire, entre perceptions et mesures. rfst [Internet]. 11 mars 2021 [cité 14 nov 2022]; Disponible sur: http://journals.openedition.org/rfst/875

128. Saint-Lary O, Gautier S, Breton JL, Gilberg S, Frappé P, Schuers M, et al. How GPs adapted their practices and organisations at the beginning of COVID-19 outbreak: a French national observational survey. BMJ Open. 1 déc 2020;10(12):e042119.

129. Bourgueil Y, Falcoff H, Ramond-Roquin A, Savigneau G, Bouchez T. La première vague de Covid-19 en France et les soins primaires. Revue Médicale Suisse. 2020;16(713):2123-6.

130. Tsopra R, Frappe P, Streit S, Neves AL, Honkoop PJ, Espinosa-Gonzalez AB, et al. Reorganisation of GP surgeries during the COVID-19 outbreak: analysis of guidelines from 15 countries. BMC Fam Pract. 17 mai 2021;22(1):96.

131. Fournier JP, Amélineau JB, Hild S, Nguyen-Soenen J, Daviot A, Simonneau B, et al. Patient-safety incidents during COVID-19 health crisis in France: An exploratory sequential multi-method study in primary care. Eur J Gen Pract. déc 2021;27(1):142-51.

132. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 7 octobre 2021 relatif à la réflexion prospective et aux points de vigilance en période de crise sanitaire [Internet]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1143

133. Ward JK, Bauer J. Attitudes of French adults toward COVID-19 vaccination. Infectious Diseases Now. sept 2022;S2666991922001890.

134. Larson HJ, Gakidou E, Murray CJL. The Vaccine-Hesitant Moment. N Engl J Med. 7 juill 2022;387(1):58-65.

135. Mulot S. La politisation du rapport au Covid et à son vaccin en Guadeloupe. In : Tareau MA et al. Journée scientifique Covid et société en Guyane et aux Antilles [Internet]. Disponible sur: http://revuemtsi.societe-mtsi.fr/index.php/bspe-articles/article/view/270

136. Vernazza-Licht N. Santé et territoires : approche anthropologique in Santé et territoire(s. LexisNexis; 2022.

137. Congard A, Boudoukha A, Galharret JM, Bret A, Sapin A, Navarro O, et al. Conséquences psychologiques du premier confinement en France : différences individuelles et vécu affectif. Psychologie Française. sept 2022;67(3):167-80.

138. Vernazza-Licht N. Distanciation physique, distanciation sociale : contrainte et adaptation. Actualité et dossier en santé publique. mars 2022;(117):34-6.

139. Sayfi S, Alayche I, Magwood O, Gassanov M, Motilall A, Dewidar O, et al. Identifying Health Equity Factors That Influence the Public's Perception of COVID-19 Health Information and Recommendations: A Scoping Review. IJERPH. 23 sept 2022;19(19):12073.

140. Santé publique France. Cas de variole du singe : point de situation au 1er novembre 2022 [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/cas-de-variole-du-singe-point-de-situation-au-1er-novembre-2022

141. Haute Autorité de santé. Avis n° 2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre Monkeypox [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/avis_n2022.0034_sespev_du_20_mai_2022_du_college_de_la_has_relatif_a_la_vaccination_contre_la_variole_du_singe_monkeypox_vir.pdf

142. Haute Autorité de santé. Avis n°2022.0039/AC/SESPEV du 7 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre le virus Monkeypox en préexposition des personnes à haut risque d'exposition [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/avis_2022.0039.ac.sespev_du_7_juillet_2022_du_college_de_la_has_relatif_a_la_vaccination_contre_le_virus_monkeypox_en_preexp.pdf

143. Palich R, Burrel S, Monsel G, Nouchi A, Bleibtreu A, Seang S, et al. Viral loads in clinical samples of men with monkeypox virus infection: a French case series. Lancet Infect Dis. 29 sept 2022;S1473-3099(22)00586-2.

144. Colavita F, Antinori A, Nicastri E, Focosi D, Girardi E, Vaia F, et al. Monkeypox virus in human body sites and fluids: evidence for transmission. Lancet Infect Dis. 29 sept 2022;S1473-3099(22)00639-9.

145. Pettke A, Filén F, Widgren K, Jacks A, Glans H, Andreasson S, et al. Ten-Week Follow-Up of Monkeypox Case-Patient, Sweden, 2022. Emerg Infect Dis. oct 2022;28(10):2074-7.

146. De Baetselier I, Van Dijck C, Kenyon C, Coppens J, Michiels J, de Block T, et al. Retrospective detection of asymptomatic monkeypox virus infections among male sexual health clinic attendees in Belgium. Nat Med. 12 août 2022;

147. Santé publique France. Cas de Monkeypox en Europe, definitions et conduite à tenir. 20 mai 2022. [Internet]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/cas-europeens-de-monkeypox-mise-en-place-d-une-surveillance-renforcee

148. Santé publique France. Cas de Monkeypox en Europe, definitions et conduite à tenir. 25 mai 2022 [Internet]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/cas-europeens-de-monkeypox-mise-en-place-d-une-surveillance-renforcee

149. Santé publique France. Cas de Monkeypox en Europe, definitions et conduite à tenir. 13 juin 2022. [Internet]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/cas-europeens-de-monkeypox-mise-en-place-d-une-surveillance-renforcee

150. Santé publique France. Cas de Monkeypox en Europe, definitions et conduite à tenir. 8 juillet 2022. [Internet]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/cas-europeens-de-monkeypox-mise-en-place-d-une-surveillance-renforcee

151. Santé publique France. Cas de Monkeypox en Europe, définitions et conduite à tenir 8 septembre 2022 [Internet]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/cas-europeens-de-monkeypox-mise-en-place-d-une-surveillance-renforcee

152. COREB (Coordination opérationnelle risque épidémique et biologique). Infection au Monkeypox virus : procédure opérationnelle de prélèvement [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/monkeypox/20220713-fichemonkeypox-plvts-coreb.pdf

153. Ministère de la santé et de la prévention. Cas d'infections autochtones par le virus monkeypox : actualisation (DGS Urgent N° 2022_55) [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/corruss_actualisation_dgs-urgent_n_2022_55_-_cas_d_infections_autochtones_par_le_virus_monkeypox.pdf

154. Légifrance. Arrêté du 29 juillet 2022 modifiant l'arrêté du 9 juillet 2022 relatif à la vaccination contre le virus Monkeypox et portant modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale - [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046113860

155. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. AVIS de l'Anses du 10 juin 2022 portant sur des recommandations relatives à la réduction du risque de diffusion du virus Monkeypox aux animaux en France - Première partie [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2022 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lanses-portant-sur-des-recommandations-relatives-%C3%A0-la-r%C3%A9duction-du-risque-de

156. Seang S, Burrel S, Todesco E, Leducq V, Monsel G, Le Pluart D, et al. Evidence of human-to-dog transmission of monkeypox virus. Lancet. 27 août 2022;400(10353):658-9.

157. Haute Autorité de santé. Réponses Rapides : infection par le virus Monkeypox – Prise en charge en médecine de 1er recours [Internet]. 2022 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/infog_monkeypox_personnes_contact_v3.pdf

158. Santé publique France. Variole du singe - Monkeypox [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: https://www.sexosafe.fr/ma-sante/prevention-et-depistage/variole-du-singe

159. Ennab F, Nawaz FA, Narain K, Nchasi G, Essar MY, Head MG, et al. Monkeypox Outbreaks in 2022: Battling Another « Pandemic » of Misinformation. Int J Public Health. 2022;67:1605149.

160. Ministère des Solidarités et de la Santé. guide_situation_sanitaire_exceptionnelle.pdf [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_situation_sanitaire_exceptionnelle.pdf?TSPD_101_R0=087dc22938ab20006532e706c20cf3dca7ba632684a797fa77fbdc37b5590490a19331b4f1aff83e08ed3aef6d14300085aaebd9fb8ac15b5954c641c757180371391df0583413d9480e5da99a68327cac9db8b984af283ae18f13b120169cec

161. Coordination opérationnelle - Risque épidémique et biologique (COREB). Référentiel technique - Référentiels reb - Référentiels-procédures - [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: https://www.coreb.infectiologie.com/fr/referentiel-technique.html

162. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Monkeypox - Informations sur les vaccins [Internet]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/actualites/monkeypox-informations-sur-les-vaccins

163. Légifrance. Arrêté du 25 mai 2022 autorisant l'utilisation de vaccins dans le cadre de la prise en charge des personnes contacts à risque d'une personne contaminée par le virus Monkeypox.

164. Duraffour S, Andrei G, Snoeck R. Tecovirimat, a p37 envelope protein inhibitor for the treatment of smallpox infection. IDrugs. mars 2010;13(3):181-91.

165. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. New England Journal of Medicine [Internet [Internet]. 5 juill 2018; Disponible sur: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705688

166. Yang G, Pevear DC, Davies MH, Collett MS, Bailey T, Rippen S, et al. An orally bioavailable antipoxvirus compound (ST-246) inhibits extracellular virus formation and protects mice from lethal orthopoxvirus Challenge. J Virol. oct 2005;79(20):13139-49.

167. Duraffour S, Snoeck R, Vos R, Den Oord JJ, Crance JM, Garin D. Activity of the anti-orthopoxvirus compound ST-246 against vaccinia, cowpox and camelpox viruses in cell monolayers and organotypic raft cultures. Antivir Ther. 2007;12(8):1205–16.

168. Smith SK, Olson VA, Karem KL, Jordan R, Hruby DE, Damon IK. In vitro efficacy of ST246 against smallpox and monkeypox. Antimicrob Agents Chemother mars. 2009;53(3):1007–12.

169. Duraffour S, Lorenzo MM, Zöller G, Topalis D, Grosenbach D, Hruby DE, et al. ST-246 is a key antiviral to inhibit the viral F13L phospholipase, one of the essential proteins for orthopoxvirus wrapping. J Antimicrob Chemother. mai 2015;70(5):1367-80.

170. World Health Organization. WHO advisory committee on variola virus research: report of the seventeenth meeting, Geneva, Switzerland 12-13 January 2016 [Internet]. World Health Organization; 2016 [cité 2 déc 2022]. Report No.: WHO/OHE/PED/2016.1. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/205564

171. Mazurkov OY, Kabanov AS, Shishkina LN, Sergeev AA, Skarnovich MO, Bormotov NI, et al. New effective chemically synthesized anti-smallpox compound NIOCH-14. J Gen Virol. mai 2016;97(5):1229-39.

172. Nalca A, Hatkin JM, Garza NL, Nichols DK, Norris SW, Hruby DE. Evaluation of orally delivered ST-246 as postexposure prophylactic and antiviral therapeutic in an aerosolized rabbitpox rabbit model. Antiviral Research [Internet [Internet]. 1 août 2008; Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354208002453

173. Russo AT, Grosenbach DW, Brasel TL, Baker RO, Cawthon AG, Reynolds E, et al. Effects of Treatment Delay on Efficacy of Tecovirimat Following Lethal Aerosol Monkeypox Virus Challenge in Cynomolgus Macaques. J Infect Dis. 22 sept 2018;218(9):1490-9.

174. Mucker EM, Goff AJ, Shamblin JD, Grosenbach DW, Damon IK, Mehal JM, et al. Efficacy of tecovirimat (ST-246) in nonhuman primates infected with variola virus (Smallpox). Antimicrob Agents Chemother. déc 2013;57(12):6246-53.

175. European Medicine Agency. tecovirimat-siga-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 11 déc 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecovirimat-siga-epar-product-information_fr.pdf

176. Vora S, Damon I, Fulginiti V, Weber SG, Kahana M, Stein SL, et al. Severe eczema vaccinatum in a household contact of a smallpox vaccinee. Clin Infect Dis. 15 mai 2008;46(10):1555-61.

177. Lederman ER, Davidson W, Groff HL, Smith SK, Warkentien T, Li Y, et al. Progressive vaccinia: case description and laboratory-guided therapy with vaccinia immune globulin, ST-246, and CMX001. J Infect Dis. nov 2012;206(9):1372-85.

178. Kiernan M, Koutroumanos N. Orbital Cowpox. N Engl J Med. 10 juin 2021;384(23):2241.

179. Whitehouse ER, Rao AK, Yu YC, Yu PA, Griffin M, Gorman S, et al. Novel Treatment of a Vaccinia Virus Infection from an Occupational Needlestick - San Diego, California, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 25 oct 2019;68(42):943-6.

180. Matias WR, Koshy JM, Nagami EH, Kovac V, Moeng LR, Shenoy ES, et al. Tecovirimat for the Treatment of Human Monkeypox: An Initial Series From Massachusetts, United States. Open Forum Infect Dis. août 2022;9(8):ofac377.

181. O'Laughlin K, Tobolowsky FA, Elmor R, Overton R, O'Connor SM, Damon IK, et al. Clinical Use of Tecovirimat (Tpoxx) for Treatment of Monkeypox Under an Investigational New Drug Protocol - United States, May-August 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 16 sept 2022;71(37):1190-5.

182. Jordan R, Tien D, Bolken TC, Jones KF, Tyavanagimatt SR, Strasser J, et al. Single-dose safety and pharmacokinetics of ST-246, a novel orthopoxvirus egress inhibitor. Antimicrob Agents Chemother. mai 2008;52(5):1721-7.

183. Chinsangaram J, Honeychurch KM, Tyavanagimatt L SR, JM B, TC J, K.F. Safety and Pharmacokinetics of the Anti-Orthopoxvirus Compound ST-246 following a Single Daily Oral Dose for 14 Days in Human Volunteers. Antimicrobial Agents and Chemotherapy [Internet] sept [Internet]. 2012; Disponible sur: https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AAC.00904-12

184. Center for drug evaluation and research. TPOXX® (tecovirimat) [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/208627Orig1s000MedR.pdf

185. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Dossier thématique - Les traitements - ANSM [Internet]. [cité 11 déc 2022]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-traitements

186. Ciesla SL, Trahan J, Wan WB, Beadle JR, Aldern KA, Painter GR, et al. Esterification of cidofovir with alkoxyalkanols increases oral bioavailability and diminishes drug accumulation in kidney. Antiviral Res. août 2003;59(3):163-71.

187. Food and Drug administration (FDA). Tembexa (brincidofovir). :7.

188. Nalca A, Nichols DK. Rabbitpox: a model of airborne transmission of smallpox. J Gen Virol. janv 2011;92(Pt 1):31-5.

189. Trost LC, Rose ML, Khouri J, Keilholz L, Long J, Godin SJ, et al. The efficacy and pharmacokinetics of brincidofovir for the treatment of lethal rabbitpox virus infection: a model of smallpox disease. Antiviral Res. mai 2015;117:115-21.

190. Adams MM, Rice AD, Moyer RW. Rabbitpox Virus and Vaccinia Virus Infection of Rabbits as a Model for Human Smallpox. J Virol. 15 oct 2007;81(20):11084-95.

191. Rice AD, Adams MM, Wallace G, Burrage AM, Lindsey SF, Smith AJ, et al. Efficacy of CMX001 as a post exposure antiviral in New Zealand White rabbits infected with rabbitpox virus, a model for orthopoxvirus infections of humans. Viruses. janv 2011;3(1):47-62.

192. Rice AD, Adams MM, Lampert B, Foster S, Robertson A, Painter G, et al. Efficacy of CMX001 as a prophylactic and presymptomatic antiviral agent in New Zealand white rabbits infected with rabbitpox virus, a model for orthopoxvirus infections of humans. Viruses. févr 2011;3(2):63-82.

193. Grossi IM, Foster SA, Gainey MR, Krile RT, Dunn JA, Brundage T, et al. Efficacy of delayed brincidofovir treatment against a lethal rabbitpox virus challenge in New Zealand White rabbits. Antiviral Res. juill 2017;143:278-86.

194. Parker S, Touchette E, Oberle C, Almond M, Robertson A, Trost LC, et al. Efficacy of therapeutic intervention with an oral ether-lipid analogue of cidofovir (CMX001) in a lethal mousepox model. Antiviral Res. janv 2008;77(1):39-49.

195. Parker S, Siddiqui AM, Painter G, Schriewer J, Buller RM. Ectromelia virus infections of mice as a model to support the licensure of anti-orthopoxvirus therapeutics. Viruses. sept 2010;2(9):1918-32.

196. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Brincidofovir [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214460s000,214461s000lbl.pdf

197. Food and Drug administration (FDA). Autorisation de mise sur le marché (AMM) ; TEMBEXA (brincidofovir). [Internet]. [cité 11 déc 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214460s000,214461s000lbl.pdf

198. De Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. Clin Microbiol Rev. oct 2003;16(4):569-96.

199. Andrei G, Snoeck R. Cidofovir Activity against Poxvirus Infections. Viruses. déc 2010;2(12):2803-30.

200. De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. Antiviral Res. juill 2002;55(1):1-13.

201. Verreault D, Sivasubramani SK, Talton JD, Doyle LA, Reddy JD, Killeen SZ, et al. Evaluation of inhaled cidofovir as postexposure prophylactic in an aerosol rabbitpox model. Antiviral Res. janv 2012;93(1):204-8.

202. Neyts J, Leyssen P, Verbeken E, De Clercq E. Efficacy of cidofovir in a murine model of disseminated progressive vaccinia. Antimicrob Agents Chemother. juin 2004;48(6):2267-73.

203. Smee DF, Sidwell RW, Kefauver D, Bray M, Huggins JW. Characterization of Wild-Type and Cidofovir-Resistant Strains of Camelpox, Cowpox, Monkeypox, and Vaccinia Viruses. Antimicrob Agents Chemother. mai 2002;46(5):1329-35.

204. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ATU/RTU - Cidofovir [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/cidofovir

205. Bugert JJ, Hucke F, Zanetta P, Bassetto M, Brancale A. Antivirals in medical biodefense. Virus Genes. avr 2020;56(2):150-67.

206. Lustig S, Maik-Rachline G, Paran N, Melamed S, Israely T, Erez N, et al. Effective post-exposure protection against lethal orthopoxviruses infection by vaccinia immune globulin involves induction of adaptive immune response. Vaccine. 10 mars 2009;27(11):1691-9.

207. Hopkins RJ, Lane JM. Clinical efficacy of intramuscular vaccinia immune globulin: a literature review. Clin Infect Dis. 15 sept 2004;39(6):819-26.

208. Nanning W. Prophylactic effect of antivaccinia gamma-globulin against post-vaccinal encephalitis. Bull World Health Organ. 1962;27(3):317-24.

209. Centers for disease control and prevention. Mpox in the U.S. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/treatment.html

210. Ministère des Solidarités et de la Santé. Instruction N° DGS/PP4/DGOS/PF2/2021/230 du 16 novembre 2021 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel. [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: https://hemovigilance-cncrh.fr/wp18/wp-docs/TEXTES%20REGLEMENTAIRES/2021_230.pdf?refCNCRH=864

211. Légifrance. Arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang.

212. Légifrance. Arrêté du 11 janvier 2022 modifiant l'arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang.

213. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 11 février 2022 actualisant les critères de sélection à mettre en œuvre pour les donneurs de produits sanguins labiles et de tissus dans le contexte de pandémie de Covid-19 avec circulation majoritaire du variant Omicron de SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1151

214. Santé publique France. Liste des maladies à déclaration obligatoire [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire

215. Organisation mondiale de la santé. Gestion de l'infodémie sur la COVID-19 : Promouvoir des comportements sains et atténuer les effets néfastes de la diffusion d'informations fausses et trompeuses [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news/item/23-09-2020-managing-the-covid-19-infodemic-promoting-healthy-behaviours-and-mitigating-the-harm-from-misinformation-and-disinformation

216. Kouchner J, Lefort L, Clausener M. Les effets d'une communication dans l'urgence dans un contexte d'incertitude in : Covid-19, une crise sanitaire inédite. Adsp; 2021.

217. Tones K, Green J. Health Promotion: Planning and Strategies. Health Education Research. 1 juin 2005;20(3):385-6.

218. Elgersma IH, Fretheim A, Indseth T, Munch AT, Johannessen LB, Hansen CE. The Evaluation of a Social Media Campaign to Increase COVID-19 Testing in Migrant Groups: Cluster Randomized Trial. J Med Internet Res. 24 mars 2022;24(3):e34544.

219. Sudharsanan N, Favaretti C, Hachaturyan V, Bärnighausen T, Vandormael A. Effects of side-effect risk framing strategies on COVID-19 vaccine intentions: a randomized controlled trial. Elife. 16 août 2022;11:e78765.

220. Okuno H, Arai S, Suzuki M, Kikkawa T. Impact of Refutational Two-Sided Messages on Attitudes Toward Novel Vaccines Against Emerging Infectious Diseases During the COVID-19 Pandemic. Front Public Health. 11 févr 2022;10:775486.

221. Horne Z, Powell D, Hummel JE, Holyoak KJ. Countering antivaccination attitudes. Proc Natl Acad Sci USA. 18 août 2015;112(33):10321-4.

222. Halperin DT, Hearst N, Hodgins S, Bailey RC, Klausner JD, Jackson H, et al. Revisiting COVID-19 policies: 10 evidence-based recommendations for where to go from here. BMC Public Health. déc 2021;21(1):2084.

223. Parent B. La communication en situation d'exception et de crise, état des lieux et perspectives de recherche. 75ème congrès de l'Association francophone pour le savoir, présenté à; 2007; Université du Québec, Trois Rivières.

224. Jafree SR, Zakar R, Rafiq N, Javed A, Durrani RR, Burhan SK, et al. WhatsApp-Delivered Intervention for Continued Learning for Nurses in Pakistan During the COVID-19 Pandemic: Results of a Randomized-Controlled Trial. Front Public Health. 15 févr 2022;10:739761.

225. Suppan M, Abbas M, Catho G, Stuby L, Regard S, Achab S, et al. Impact of a Serious Game (Escape COVID-19) on the Intention to Change COVID-19 Control Practices Among Employees of Long-term Care Facilities: Web-Based Randomized Controlled Trial. J Med Internet Res. 25 mars 2021;23(3):e27443.

226. Legifrance. Section 1 : Principes généraux (Articles L1111-1 à L1111-9) - Légifrance [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006185255/#LEGISCTA000006185255

227. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 6 août 2021 relatif à la stratégie à adopter concernant les stocks de l'État en masques et en équipements de protection individuelle (EPI) [Internet]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1094

228. Centers for disease control and prevention. Prevent Spread of Disease | Smallpox | CDC [Internet]. 2019 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/smallpox/bioterrorism-response-planning/healthcare-facility/prevent-spread-disease.html

229. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 8 juillet 2022 relatif aux mesures de prévention vis-à-vis de l'infection à Monkeypox virus [Internet]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1230

230. Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Brooks T, Chand M, Flegg P, et al. Human-to-Human Transmission of Monkeypox Virus, United Kingdom, October 2018. Emerg Infect Dis. avr 2020;26(4):782-5.

231. Société Française de microbiologie. Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé d'infection par le Monkeypox virus (MPXV) [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2022/09/Recommandations-SFM-_-MPXV_V2def2_-16092022.pdf

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ
Liberté
Égalité
Fraternité

H.C.S.P.
ARRIVEE
13 AVR. 2022
Réf. :

Direction générale de la santé

SOUS-DIRECTION VEILLE ET SECURITE SANITAIRE
BUREAU PREPARATION AUX CRISES
Affaire suivie par : Catherine MESSINA-GOURLOT
Tél. : 07.84.50.30.74
Mél. : catherine.messina-gourlot@sante.gouv.fr

Nos réf. : D.22-004205

Paris, le 11 AVR. 2022

La Directeur général adjoint de la santé

à

Monsieur le Président du Haut Conseil de la Santé Publique

Objet : Saisine du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) relative à la révision des doctrines de lutte contre une réémergence de la variole

Réf. : Saisine du HCSP relative à la révision des plans de lutte contre la variole du 15 avril 2011 ;
Avis du 21 décembre 2012 relatif à la révision du plan variole ;
Avis du Comité technique des vaccinations du 30 janvier 2003 relatifs à la vaccination antivariolique ;
Plan gouvernemental de réponse à une réintroduction du virus de la variole - septembre 2019.

Monsieur le Président,

Au regard des enseignements de la crise sanitaire que nous traversons et particulièrement en prenant en compte les éléments issus :

- de la campagne de vaccination contre le SARS-CoV-2 ;
- des mesures individuelles et collectives permettant de limiter la circulation d'un virus à transmission respiratoire ;
- de l'utilisation des systèmes d'information et de communication mais également des réseaux sociaux ;
- des enseignements de l'exercice gouvernemental variole 2019.

Une révision des doctrines de lutte contre une réémergence de la variole, dans les suites de la révision du plan variole du SGDSN en 2019 paraît nécessaire. Ces évolutions devront également tenir compte de l'augmentation du nombre de cas importés en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique, de la variole simienne, un autre orthopoxvirus dont la réponse immunitaire croise celle de la variole et dont la propagation est pour une part liée au déclin de l'« immunité collective » antivariolique mondiale[1].

L'arsenal thérapeutique pour lutter contre les orthopoxvirus s'est en effet étoffé, susceptible de modifier de façon importante la stratégie de prévention et de vaccination, avec l'arrivée d'un vaccin de 3ème génération et d'un antiviral pour lequel l'Agence européenne des médicaments vient d'accorder une autorisation de mise sur le marché en janvier 2022.

[1] *Grant R, Nguyen LL, Breban R. Modelling human-to-human transmission of monkeypox. Bull World Health Organ. 2020;98(9):638-640. doi:10.2471/BLT.19.242347*

14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP
Tél. 01 40 56 60 00 - www.social-sante.gouv.fr

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dpo-rgpd@sante.gouv.fr ou par voie postale.
Pour en savoir plus : https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/article/donnees-personnelles-et-cookies

Je souhaite donc disposer de l'expertise du Haut Conseil de la Santé Publique, afin de mettre à jour l'avis du 21 décembre 2012 portant sur la révision des plans *de lutte contre la variole qui lui-même avait* procédé à l'actualisation des avis antérieurs du Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

En cas de menace sanitaire grave, dont la réémergence de la variole, le ministre chargé de la Santé peut, sur le fondement du code de la santé publique, prendre un large spectre de dispositions et mesures d'urgence aux fins d'en prévenir et d'en limiter les conséquences sur la santé de la population. Parmi celles-ci l'instauration de la vaccination antivariolique ou l'autorisation de thérapeutiques innovantes peuvent être appliquées.

En conséquence, pour chaque thérapeutique (antiviraux, immunoglobulines spécifiques et plasmas hyper-immuns) que vous jugerez pertinente, je vous remercie d'évaluer la pertinence, le cas échéant d'émettre des recommandations sur les éléments suivants :

- les populations cibles ;
- les indications et contre-indications en cohérence avec la situation épidémique ;
- de la priorisation des thérapeutiques (y compris la place de la vaccination) ;
- les objectifs en termes d'immunisation ou de prophylaxie ainsi que les délais l'obtention de ces objectifs ;
- les contraintes organisationnelles ou technologiques de mise en œuvre des thérapeutiques mais aussi de leur suivi.

En outre, en considérant l'arsenal thérapeutique disponible, vous définirez une doctrine générale d'emploi en fonction de la situation épidémiologique, en y intégrant l'introduction sur le territoire national d'un ou plusieurs cas humains de variole simienne.

Je souhaite disposer des travaux demandés avant la fin du mois septembre 2022.

Vous veillerez à inscrire vos travaux en cohérence avec ceux menés en parallèle par le Haute Autorité de santé sur la même thématique. Vous trouverez pour votre parfaite information, la copie de la saisine du HCSP jointe à ce courrier.

Mes services restent à votre disposition pour toute précision.

Je vous prie de croire, Monsieur le Président, en l'assurance de ma haute considération.

Grégory EMERY

Copies :
Dominique LE GULUDEC (HAS)
Lionel LACHENAUD (SGDSN)
Haude TYMEN (IRBA)
Olivier FERRARI (IRBA - CNR Orthopoxvirus)

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Membres du Haut Conseil de la santé publique (HCSP)

Mathilde ALEXANDRE, HCSP, Cs MIME
Nathalie BOULANGER, HCSP, Cs MIME
Francois CARON, HCSP, Cs MIME
Florence FOUQUE, HCSP, Cs MIME
Yves HANSMANN, HCSP, Cs MIME
Sabine HENRY, HCSP, Cs MIME
Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME
Christian LIENHART, HCSP, Cs MIME
Philippe MINODIER, HCSP, Cs MIME
Bruno MOURVILLIER, HCSP, Cs MIME
Bertrand PARENT, HCSP, Cs MIME
Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME
Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME, copilote du GT
France ROBLOT, HCSP, Cs MIME
Nadia SAÏDANI, HCSP, Cs MIME
Renaud VERDON, HCSP, Cs MIME
Nicole VERNAZZA, HCSP, Cs MIME
Nicolas VIGNIER, HCSP, Cs MIME

Membres externes au HCSP

Roland M ANDRIANASOLO, HAS
Jean-Marc CHAPPLAIN, mission COREB nationale
Christian CHIDIAC, infectiologue au CHU de Lyon, pilote du GT
Hélène COIGNARD, mission COREB nationale
Thierry DEBORD, infectiologue
Alban DHANANI, ANSM
Olivier FERRARIS, CNR Orthopoxvirus
Cécile FICKO, service de santé des armées
Jean-François GEHANNO, professeur de médecine du travail CHU Rouen
Patricia MINAYA FLORES, HAS
Clément PIEL, HAS
Christophe RAPP, infectiologue

SG HCSP

Sylvie FLOREANI

Assistance à maitrise d'ouvrage

Caroline WEILL-GIES

Annexe 2bis, Personnes auditionnées et contributions écrites

Docteurs Jérôme BANCAREL, médecin chef, conseiller Santé du Directeur général, **Didier POURRET**, médecin colonel des pompiers, **Annick ROUL** ; pharmacienne Colonelle ; Pôle santé de la Direction de la Sécurité civile et de la gestion des crises (DGSCGC) du Ministère de l'Intérieur

Docteur Sylvie BRIAND, Directrice du département des maladies pandémiques et épidémiques à l'Organisation mondiale de la santé

Monsieur Pierre-Etienne BISCH, Préfet de région honoraire (Alsace, Centre), conseiller d'Etat honoraire, a fait partie du groupe constitué par Jean Castex au printemps 2020 en vue de la préparation du déconfinement, chargé de l'interface avec le ministère de l'Intérieur

Professeur Bernard CASTAN, infectiologue, responsable du service des maladies infectieuses et tropicales du Centre hospitalier de Périgueux, Président de la Société de pathologie infectieuse de langue française – SPILF

Professeur Arnaud FONTANET, médecin épidémiologiste, Directeur du laboratoire Epidémiologie des maladies émergentes et Directeur du Département Santé globale de l'Institut Pasteur, ancien membre du Conseil scientifique COVID 19

Professeur Jean-François GUEGAN, DRCE IRD-INRAE, Professeur à l'EHESP, Conseil scientifique international Santé publique France, Président du CS de l'École nationale vétérinaire de Toulouse, Expert Skin Diseases à l'OMS, Ancien membre du Haut conseil de la santé publique, faculté de Montpellier

Professeur François KEPES, biologiste cellulaire, membre du comité scientifique de Open Plant (Norwich & Université de Cambridge), centre de recherche en biologie de synthèse du Royaume-Uni. Ancien Professeur associé de biologie à l'École Polytechnique, Professeur invité à Imperial College London et au Polytehnica de Bucarest, et Directeur de recherche au CNRS, membre de l'Académie des Technologies.

Professeur Marisa PEYRE, épidémiologiste spécialisée dans l'évaluation des programmes de surveillance et de contrôle en santé animale et One Health, directrice adjointe d'ASTRE (CIRAD), coordonnatrice de PREZODE

Professeur Patrick ZYLBERMAN, historien de la santé, professeur émérite des universités

Consultations écrites (réponses reçues)

- European Centre for Disease Prevention and Control
- Santé publique France
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale

Annexe 3 : traitement symptomatique chez l'adulte et l'enfant
Tableau 1a

Fiche technique 1 : Traitement symptomatique chez un patient adulte ou enfant atteint d'infection à OPXV avérée (pédiatrie en grisé)			
Situation	Patient sans signes de gravité hospitalisé en SMIT	Patient avec signes de gravité hospitalisé en réanimation	Commentaires
Ponction veineuse initiale pour RT-PCR	Sous anesthésie locale EMLA® ± MEOPA* avec filtre	Sous anesthésie locale EMLA® ± MEOPA avec filtre	Moindre douleur et risque de mouvement incontrôlé, moins de risque d'AES
Abord veineux	Mise en place d'un cathéter périphérique avec robinet 3 voies sous EMLA® ± MEOPA avec filtre	Voie centrale avec robinets sous repérage échographique Anesthésie locale + kétamine intrarectale ou midazolam intranasal	Robinet permettant de sécuriser les prélèvements Echographie limitant la difficulté de la procédure
Signes et symptômes			
Antipyrétiques	paracétamol PO	paracétamol IV	Si fièvre mal tolérée et en l'absence d'atteinte hépatique Contre-indications à l'aspirine et aux AINS en raison des effets plaquettaires
Antalgiques	paracétamol PO ± tramadol Formes hyperalgiques : – morphine (voie orale si tolérée par le patient; utilisez seulement les formes d'action immédiate si douleur aiguë)	paracétamol + tramadol IV chez l'enfant privilégier un morphinique	
Diarrhées	Racécadotril adapté au poids chez l'enfant, lopéramide possible (contrindiqué chez l'enfant < 15 ans)	racécadotril + Collecteur fécal	En cas de suspicion de diarrhée infectieuse, insister sur la réhydratation et la correction des troubles hydro-électrolytiques (OMS), le lopéramide est déconseillé dans les diarrhées aigües d'origine infectieuses, Il est à réserver aux diarrhées très liquides, fréquentes et abondantes chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans.
Dyspepsie	oméprazole		

Annexe 3 : traitement symptomatique chez l'adulte et l'enfant
Tableau 1b

Déshydratation	Réhydratation : Par voie orale en l'absence de vomissements avec des solutés de réhydratation Expansion volémique si besoin	Par voie parentérale	Quantités à adapter à la clinique
Anxiété réactionnelle	Anxiolyse sans sédation : hydroxyzine 25 mg ou oxazépam 10 mg Enfants : hydroxyzine (oxazépam: pas d'AMM)	Adultes : Anxiolyse avec sédation oxazépam Enfant hydroxyzine ou oxazépam	Risque : interférences avec niveau de veille, confusion
Agitation	Neuroleptique : Chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans : loxapine *per* (pas d'AMM chez < 15 ans) Chez l'enfant à partir de 3 ans cyamemazine PO : (privilégier forme gouttes avant 6 ans)		Le patient doit rester réveillable sous neuroleptique

Annexe 3 : traitement symptomatique chez l'adulte et l'enfant
Tableau 1

Convulsions	Si crise unique : Voir si elle cède en 1 à 2 mn sans Tt (pas d'urgence). Après la crise : clonazepam midazolam subjulingual Enfants : diazepam intra-rectal ou midazolam PO (dose selon l'âge),	Adultes : Si crises répétées : clonazépam IV 1 mg, répété une fois si échec au bout de 5 minutes en cas d'échec 5 minutes après la deuxième injection de benzodiazépine, antiépileptique d'action prolongée en IV : - fosphénitoïne (Prodilantin®) : dose de charge 15 mg/kg d'équivalent de phénytoïne sodique (EP) ou - phénytoine (Dilantin®) 18 mg/kg ou - phénobarbital (Gardénal®) 200 à 400 mg/j, voire 600 mg dans les états de mal épileptique Enfants : - phénytoine IV (Dilantin®) : dose de charge : 10 à 15 mg/kg, administrée préférentiellement au phénobarbital en raison de la dépression respiratoire ou - fosphénytoine IV (Prodilantin®) : uniquement chez l'enfant > 5 ans : dose de charge : 15 mg/kg d'équivalent de phénytoïne sodique (EP) ou - phénobarbital (Gardénal®) : de 12 mois à 30 mois : 10 à 20 mg/jour ; · de 30 mois à 15 ans : 20 à 40 mg/jour suivant l'âge Se référer au RCP, notamment pour les doses d'entretien	Convulsions au stade tardif

Annexe 3 : traitement symptomatique chez l'adulte et l'enfant
Tableau 1d

Anémie	Seuil transfusionnel : Hb< 7g/dl Hb< 8g/dl si syndrome coronarien aigu CGR de groupe O Seuil transfusionnel selon tolérance clinique notamment chez l'enfant drépanocytaire	Seuil identique : 7g/dl y compris si état de choc septique Si transfusions répétées : Détermination de groupe ABO.RH1 et de phénotype RH.KEL1 sur un prélèvement, sans RAI, avec vérification au lit du malade du concentré de globules rouges uniquement CGR : O phénotype RH.KEL1 compatible	Seuil transfusionnel peut être discuté selon tolérance et terrain
Thrombopénie ± saignement extériorisé ± CIVD		Plasma Frais Congelé : AB. Si difficulté d'approvisionnement en AB : groupe du patient Plaquettes : ABO identique ou compatible, sans hémolysines	Seuil transfusionnel peut être discuté selon tolérance et terrain Vitamine K, héparine, antifibrinolytiques peuvent être discutés comme traitement complémentaire des coagulopathies
Dyspnée	Oxygénothérapie nasale qsp SpO2>95 % Si bronchospasme : aérosol en air 6l / min de terbutaline 5 mg Aérosol de terbutaline ou salbutamol à 0,15 mg/kg Enfants : salbutamol en bouffée ou en nébulisation		
Alimentation	PO : hypercalorique et hyper protidique, avec suppléments vitaminiques	Alimentation entérale ou parentérale	Support nutritionnel à introduire précocement dans la prise en charge pour support de la fonction immunitaire et lutte contre la dénutrition. Privilégier la nutrition entérale. Risques d'infections de cathéter si nutrition parentérale

Annexe 3 : traitement symptomatique chez l'adulte et l'enfant
Tableau 1e

Prurit	• Adultes: Loratadine • Enfants à partir d'un an : desloratadine		Contribue à lutter contre la surinfection manuportée ; couper ongles ras.
Localisation oculaire	Collyres antiseptiques, antibiotiques ou antiviral (trifluridine). trifluridine Surveillance ophtalmologique.		Traitement d'une atteinte cornéenne, et prévention de ses complications et séquelles.
Lésions cutanées	• éviter tout produit (talc, crème, pommade, gel) contenant antibiotique, antiviral, antiprurigineux, anesthésiques car favorisent la surinfection par effet occlusif et masquent les surinfections débutantes • douches (éviter bains) quotidiennes ou biquotidiennes à l'eau tiède avec un soin lavant dermatologique (surgras, syndet, huile de douche), bien rincer. • au stade des croûtes, crèmes cicatrisantes contenant du sulfate de cuivre et du sulfate de zinc qui limitent la formation de croûtes importantes. A n'appliquer que sur les croûtes. • Au décours de l'éruption, écran solaire pour limiter les cicatrices pigmentées		Prévention de la surinfection, et des cicatrices inesthétiques, traitement de la douleur
* Mélanges équimolaires d'oxygène et de protoxyde d'azote			

Références :

- WHO- Clinical management and infection prevention and control for monkeypox. Interim rapid response guidance, 10 juin 2022. **Disponible à: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1**

- Reynolds MG, McCollum AM, Nguete B, Shongo Lushima R, Petersen BW. Improving the care and treatment of monkeypox patients in low-resource settings : applying evidence from contemporary biomedical and smallpox biodefense research. Viruses 2017 ; 9 : 380. Doi : 10.3390/v9120380

Annexe 3 : traitement des co-infections suspectées ou diagnostiquées chez un patient suspect, cas possible ou cas confirmé d'infection à OPXV
Tableau 1f

Traitement des co-infections diagnostiquées			
Situation	Patient sans signes de gravité hospitalité en SMIT	Patient avec signes de gravité hospitalisé en réanimation	Commentaires
Infections cutanées, impétigo	Adultes : Clindamycine Pristinamycine Enfants : amoxicilline-clavulanate PO		
Surinfections cutanées à staphylocoque	clindamycine per os/IV pristinamycine per os oxacilline ou cloxacilline IV céfazoline IV Enfants : clindamycine cloxacilline cefazoline	oxacilline ou céfazoline ± gentamicine les 2 premiers jours Si allergie aux bêta-lactamines : vancomycine ou linézolide	
Dermohypodermite bactérienne non nécrosante	amoxicilline Si le traitement a été débuté en IV, relais oral dès l'apyrexie pour une durée totale de 7 j Si allergie aux ß-lactamines : synergistines (pristinamycine , lincosamides (clindamycine) Si bulles/phlyctènes : ajout clindamycine possible Chez l'enfant (rare) : amoxicilline-acide clavulanique		

Annexe 3 : traitement des co-infections suspectées ou diagnostiquées chez un patient suspect, cas possible ou cas confirmé d'infection à OPXV
Tableau 1g

Dermohypodermite bactérienne nécrosante	Ceftriaxone + métronidazole ou pipéracilline/tazobactam + clindamycine Enfants : Ceftriaxone + métronidazole Ou amoxicilline-acide clavulanique + clindamycine Ou pipéracilline/tazobactam L'antibiothérapie sera ensuite adaptée aux résultats microbiologiques Infections documentées à *S. pyogenes* : pénicilline G ou amoxicilline + clindamycine		
Pneumonie bactérienne	amoxicilline + acide clavulanique ceftriaxone, céfotaxime ou lévofloxacine ** Enfants : ceftriaxone ou amoxicilline IV	céfotaxime ou ceftriaxone	
C3G = céphalosporines de 3ème génération; CGR = concentrés de globule rouge; Hb = hémoglobine; SMIT = Service de maladies infectieuses et tropicales; SpO2 = saturation périphérique en oxygène; TDR = test de diagnostic rapide			
* Azithromycine : expérience des référents pédiatres : pas d'AMM dans cette indication mais largement utilisé ** Recommandations 2010 Afssaps - SPILF - SPLF « Antibiothérapies par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte »			

Annexe 4 : mesures non pharmaceutiques accueil et prise en charge des malades

Les recommandations seront susceptibles d'évoluer en fonction de la cinétique de l'épidémie.

1. Mesures en milieu de soins

L'information préalable de l'ensemble des professionnels de santé sur les différentes mesures à mettre en œuvre est essentielle.

1.1. Prévention du risque de dissémination à partir du patient

Dès sa prise en charge, le malade doit être isolé en chambre seule avec sas et avec salle de bain dédiée. Il doit porter un masque chirurgical, en présence d'un personnel ou lors de sortie de la chambre, et d'une surblouse à usage unique.

Les lésions cutanées doivent être couvertes et une stricte hygiène des mains observée.

Les visites sont interdites, sauf situation exceptionnelle sur avis médical (par exemple en pédiatrie, conditions psychologiques, …).

1.2. Ventilation

La chambre doit être si possible en pression négative. En raison de la contamination à distance décrite pour la variole, la centrale de traitement d'air doit être en tout air neuf (pas de recyclage d'air) [31]

1.3. Protection des personnels soignants [228,229]

Les personnels en charge des patients atteints ou suspects de variole doivent être vaccinées. L'autorisation d'affectation dans le service concerné se fera après consultation par le service de médecine du travail.

Si c'est possible, et selon le nombre de cas, les personnels prenant en charge ces patients seront affectés uniquement à ce service et ne pourront prendre en charge de patients atteints d'une autre pathologie.

Pour toute prise en charge d'un patient atteint ou suspect de variole, **le respect des précautions standard, complétées des précautions complémentaires « Air + Contact », est impératif et en particulier une stricte hygiène des mains** (**solution hydroalcoolique et/ou lavage simple des mains si souillures).**

La tenue de protection comporte gants, appareils de protection respiratoire de type FFP2 (avec réalisation d'un fit-check et changement toutes les 4 heures), surblouse à manche longue et lunettes de protection systématiques.

Il est rappelé que :

- tous les équipements de protection individuelle (EPI) doivent être mis en place <u>avant</u> d'entrer dans la chambre du patient, idéalement dans le sas, et enlevés dans le sas, ou après la sortie de la chambre, puis jetés ;
- après avoir enlevé les gants, les personnels doivent se laver les mains à l'eau et au savon ou utiliser un désinfectant pour les mains à base d'alcool ;
- les EPI sont à porter lors de l'entretien de la chambre même en l'absence du patient dans la chambre (risque de transmission par les fomites ou les draps) ;
- les mesures sont à appliquer jusqu'à décrustation.

Les personnels soignants amenés à intervenir au domicile de personnes malades doivent respecter les mêmes précautions que celles recommandées en milieu de soins.

1.4. Environnement du patient

Il est impératif de :

- dédier le matériel de soins à un seul patient ;
- désinfecter les dispositifs médicaux réutilisables avec des désinfectants en usage à l'hôpital et possédant la norme de virucidie **EN 144761**, en suivant les recommandations du fabricant (respect de la concentration et du temps de contact) ;
- désinfecter les surfaces et les objets en contact avec le patient avec des désinfectants en usage à l'hôpital et possédant la norme de virucidie **EN 144761**, en suivant les recommandations du fabricant (respect de la concentration et du temps de contact) ;
- porter des EPI appropriés (gants, blouse, appareils de protection respiratoire de type FFP2 et protection oculaire) lors de la collecte et de l'ensachage de tout le linge au point d'utilisation ; pour le transport, le linge est déposé dans un sac étanche, scellé ou attaché, à l'intérieur d'un sac imperméable ;
- manipuler le linge du patient avec précautions, sans le secouer pour ne pas contaminer l'air et les surfaces avec des particules infectieuses et éviter le risque de transmission par aérosolisation du virus à partir de tissus et de literie infectés (vecteurs passifs) [230]. Le linge est éliminé dans la filière DASRI comme décrit ci-après.

La désinfection par voie aérienne n'a pas d'indication.

1.5. Élimination des déchets d'activité de soins et des effluents

Tous les déchets d'activité de soins doivent être éliminés selon la filière DASRI. Les EPI des personnels soignants sont à inclure dans cette catégorie de même que linge, draps, changes et alèses à usage unique.

La gestion des prélèvements biologiques à haut risque de contamination est soumise à un circuit [231]. Ces échantillons sont traités dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (LSB3) et détenant une autorisation MOT. Les déchets générés par la prise en charge de prélèvements suivent le mode usuel d'élimination des déchets mis en place dans le laboratoire comprenant obligatoirement un pré-traitement par autoclavage (*a minima* 30 minutes à 121°C recommandé) avant leur sortie définitive pour élimination par le circuit des DASRI.

Le respect strict de l'ensemble de ces mesures permettra de limiter au maximum les risques d'infection nosocomiale.

2. Transports sanitaires

A la phase initiale de l'épidémie, tant que les personnels de santé et les personnels assurant les transports sanitaires n'auront pas été vaccinés, les malades devront être pris en charge exclusivement par les équipes REB nationales puis dirigés vers les services de maladies infectieuses des hôpitaux référents.

Le transport sanitaire des patients atteints ou suspects de variole est assuré, notamment lors de la première phase de l'épidémie et avant la vaccination de tous les intervenants de 1ère ligne, par les SAMU des ESR REB nationaux formés et entrainés.

Il est rappelé que :
- Les équipes de transport se protègent, avant tout contact avec le patient, selon les mêmes mesures que celles appliquées par les soignants lors de la prise en charge des personnes suspectes ou atteintes de variole. L'ensemble du linge utilisé est à usage unique et sera détruit après chaque transport.
- Le patient porte un masque à usage médical. L'ensemble des lésions cutanées sont recouvertes.
- Chaque membre de l'équipe de transport se cantonne strictement à sa tâche et évite, si possible, un contact trop proche du malade. Les soignants restent dans la partie sanitaire du véhicule, l'ambulancier reste quant à lui dans la partie cellule de conduite. Au domicile, l'ambulancier reste au volant de son véhicule si la composition de l'équipe le permet.
- Aucun prélèvement ne sera fait au patient pendant le transport et les actes seront limités au geste permettant le maintien du pronostic vital.
- A l'arrivée dans l'hôpital de destination, le véhicule se rend directement vers le service concerné selon le parcours dédié prévu dans l'établissement.
- Immédiatement après avoir laissé le patient dans le service d'hospitalisation, le personnel de transport retire la première protection selon l'ordre de déshabillage appliquée pour les soignants prenant en charge le patient.
- De retour à la base, le véhicule fera l'objet d'un nettoyage puis d'une désinfection avec un produit possédant la norme de virucidie EN 144761.
- Les déchets seront évacués selon le circuit des déchets à risque.

3. Mesures de gestion des défunts

Si un patient encore contagieux décède, le personnel soignant prend, pour la manipulation du corps, les mêmes précautions que celles prescrites pour les personnels soignants (y compris en cas de réalisation d'une autopsie).
Le personnel devant procéder au bionettoyage de la chambre applique les mesures de précaution préconisées pour la prise en charge du patient infecté.

Il est rappelé que :
- La famille peut entrer dans la chambre du défunt mais ne peut participer à la toilette mortuaire ou toucher le corps.
- Le corps peut être lavé uniquement dans la chambre dans laquelle il a été pris en charge à l'aide de gants à usage unique sans eau, à éliminer dans la filière DASRI.
- Le corps doit être enveloppé dans une housse mortuaire étanche hermétiquement close, si possible avec fenêtre transparente au niveau du visage.
- La housse mortuaire doit être nettoyée avec un bandeau de lavage à usage unique imprégné d'un produit détergent puis rincée à l'eau du réseau avec un autre bandeau de lavage à usage unique, à éliminer dans la filière DASRI. Elle est ensuite désinfectée (produit virucide avec un temps de contact de 1 minute).

Pour le personnel funéraire :
- Le corps dans sa housse recouverte d'un drap est transféré en chambre mortuaire.
- La housse n'est pas ouverte.
- Les précautions standard sont appliquées lors de la manipulation de la housse.
- La pratique des soins de conservation des corps est interdite.

- Le corps du défunt est déposé en cercueil hermétique équipé d'un système épurateur de gaz répondant aux caractéristiques définies à l'article R. 2213-27 du code général des collectivités territoriales, immédiatement après la découverte du décès, en cas de décès à domicile ou avant la sortie de l'établissement en cas de décès dans un établissement de santé.
- **Il est procédé sans délai à la fermeture définitive du cercueil.**

4. Mesures à appliquer au domicile en cas de présence d'un sujet infecté

Il est souhaitable dans une première phase de dissémination du virus sur le territoire d'hospitaliser les cas confirmés, ou au moins de les isoler dans une structure spécifique.

Si les tensions sur le système de soins ne le permettent pas, les patients qui ne nécessitent pas d'hospitalisation peuvent être isolés à domicile **sous réserve du respect des mesures de protection**.

La possibilité de mettre en œuvre ces mesures d'isolement et de contrôle des infections à domicile doit tenir compte des facteurs suivants :

- Si le patient est un enfant ou un adulte.
- La nature, l'étendue et l'évolution clinique du patient, au cas par cas.

Les principes suivants doivent être pris en compte et adaptés dans la mesure du possible dans le cadre familial.

4.1. Isolement du patient

- Les lésions cutanées doivent être recouvertes dans la mesure du possible (par exemple, manches longues, pantalons longs) pour minimiser le risque de contact avec les proches.
- Les patients présentant des lésions étendues non facilement recouvrables (à l'exception des lésions faciales), des lésions suintantes, ou des symptômes respiratoires (toux, mal de gorge, rhinorrhée) doivent être isolés dans une pièce ventilable ou une zone séparée des autres membres de la famille lorsque cela est possible.
- Les patients infectés ne doivent pas quitter le domicile, sauf si cela est nécessaire pour des soins médicaux de suivi.
- Les visites, sauf nécessité, sont interdites.
- Les membres de l'entourage familial qui ne sont pas malades doivent limiter les contacts avec le patient.

4.2. Utilisation des équipements de protection individuelle :

- Les patients doivent porter un masque à usage médical. Les autres membres de l'entourage familial doivent porter un appareil de protection respiratoire de type FFP2 (bien adapté au visage).
- Des gants jetables doivent être portés pour un contact direct avec les lésions et jetés immédiatement après utilisation, ainsi qu'une protection oculaire lors des soins ou du nettoyage de la chambre.
- Les déchets contaminés (tels que les pansements et les bandages) ne doivent pas être éliminés dans des décharges ou des dépotoirs, mais selon la filière d'élimination spécifique appropriée (sac pour déchets ménagers scellé et doublement emballé dans un autre sac de déchets ménagers).

4.3. Procédures d'hygiène et de nettoyage des mains appropriées

- L'hygiène des mains (c'est-à-dire le lavage des mains à l'eau et au savon ou l'utilisation d'un désinfectant pour les mains à base d'alcool) doit être pratiquée par les personnes infectées et les contacts familiaux après tout contact avec une lésion, les vêtements, la lingerie et les surfaces environnementales.
- Le linge (literie, serviettes, vêtements personnels) peut être lavé dans une machine à laver standard avec de l'eau à 60°C et du détergent ; de l'eau de Javel peut être ajoutée.

  Le lavage du linge du patient doit être traité séparément de celui de l'entourage.
- La manipulation du linge souillé doit se faire avec précautions pour éviter tout contact direct avec du matériel contaminé ; le linge souillé ne doit être ni secoué ni manipulé d'une manière susceptible de disperser des particules infectieuses.
- La vaisselle et autres ustensiles de cuisine ne doivent pas être partagés.
- Les surfaces contaminées doivent être nettoyées et désinfectées régulièrement. La zone où séjourne le cas doit être nettoyée au moins quotidiennement, y compris les sanitaires. Désinfecter les surfaces et les objets en contact avec le patient avec des désinfectants possédant la norme de virucidie EN 144761, en suivant les recommandations du fabricant (respect de la concentration et du temps de contact).

Rapport produit par le HCSP

Le 16 décembre 2022

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr