

ARL 2022

# Variole du singe un nouveau venu? Vraiment?

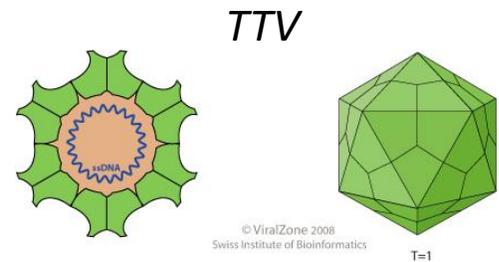


**Centre National de référence pour les infections virales émergentes**

**CRIVE**

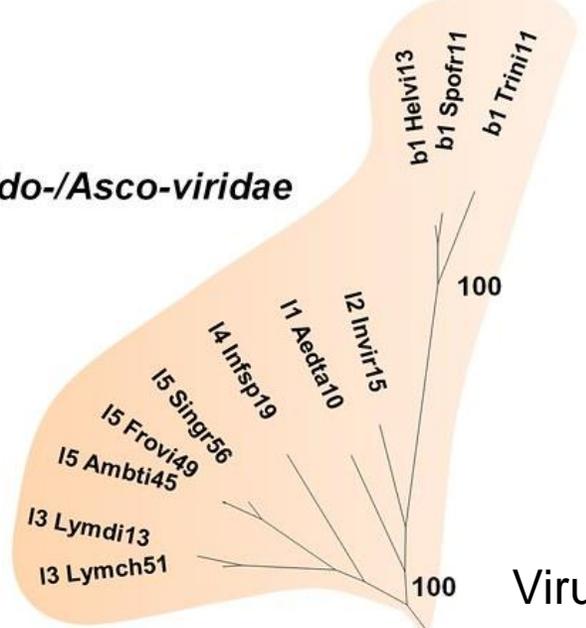
**Laboratoire de Virologie**

**Hôpitaux Universitaires de Genève**



30 nm  
ADN 3'800 nt

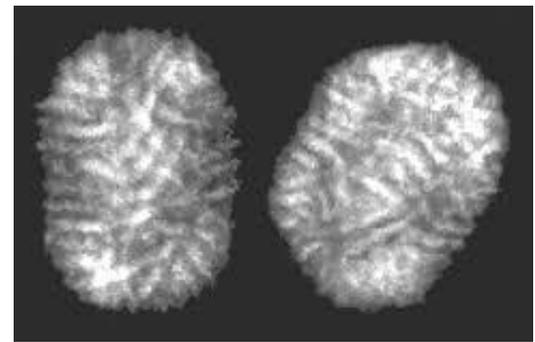
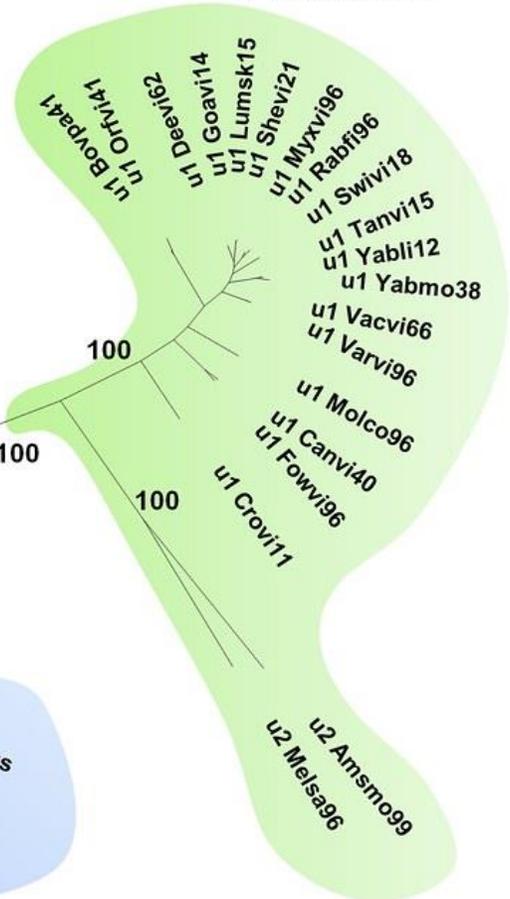
**Irido-/Asco-viridae**



**Asfarviridae**



**Poxviridae**



ADN 200'000 pb

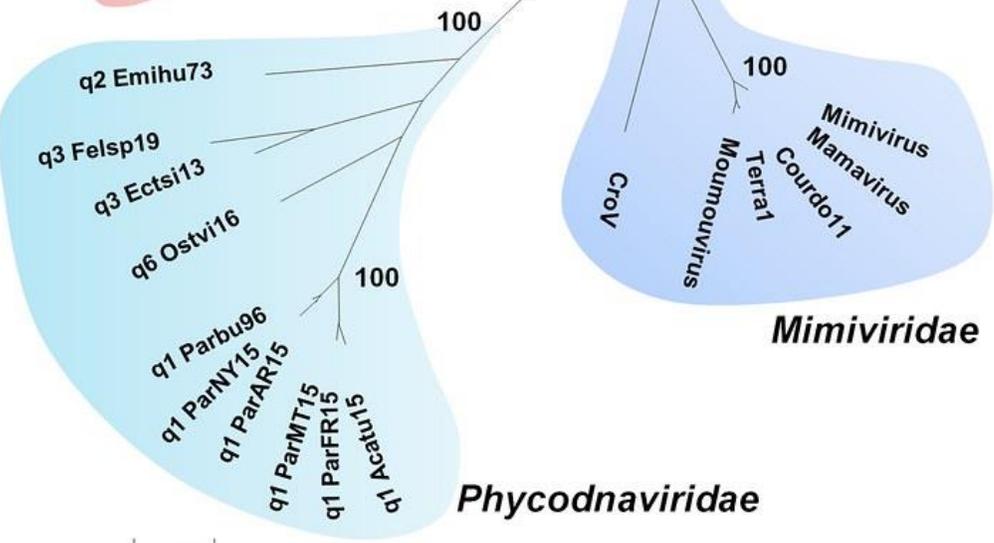
**Marseilleviridae**



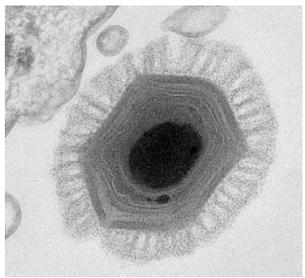
**Pandoravirus salinus**



ADN 2'473'870 pb



**Mimiviridae**



1000 nm  
ADN 1'200'000 pb

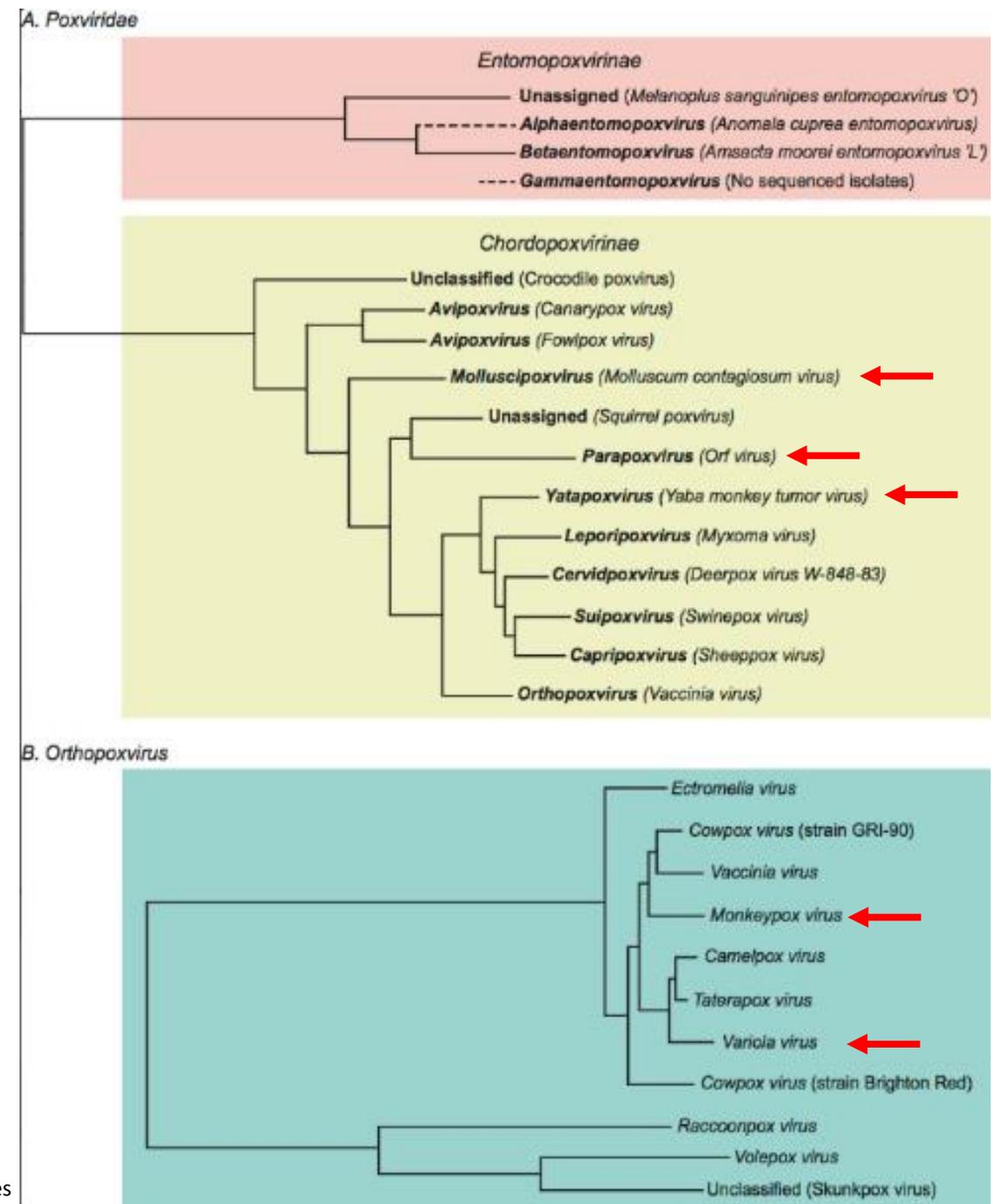
0.2

# Poxviridae

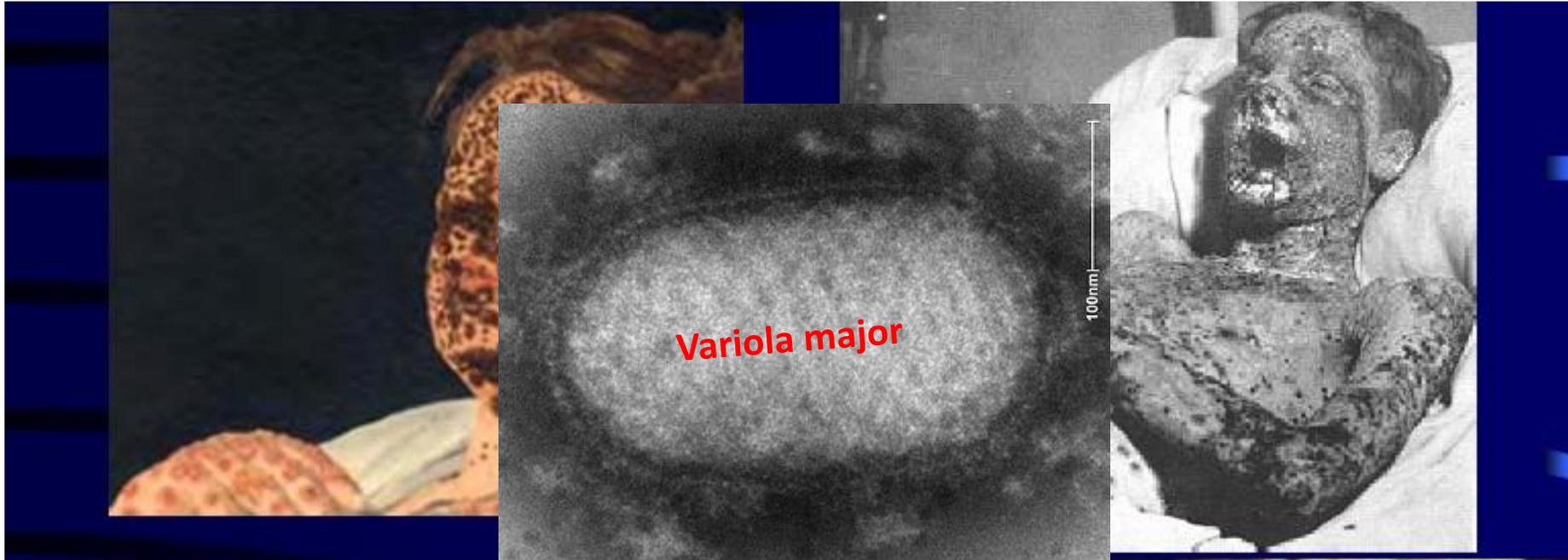
- Famille: *Poxviridae*

Large gamme d'hôtes  
(mammifères, oiseaux, reptiles)

- Genre: **Orthopoxvirus**
  - VARV (variola virus): seulement chez l'être humain, éradiqué en 1980
  - Autres: VACV, MPXV et CPXV: large gamme d'hôte, avec rares transmissions à l'homme (lésions isolées)

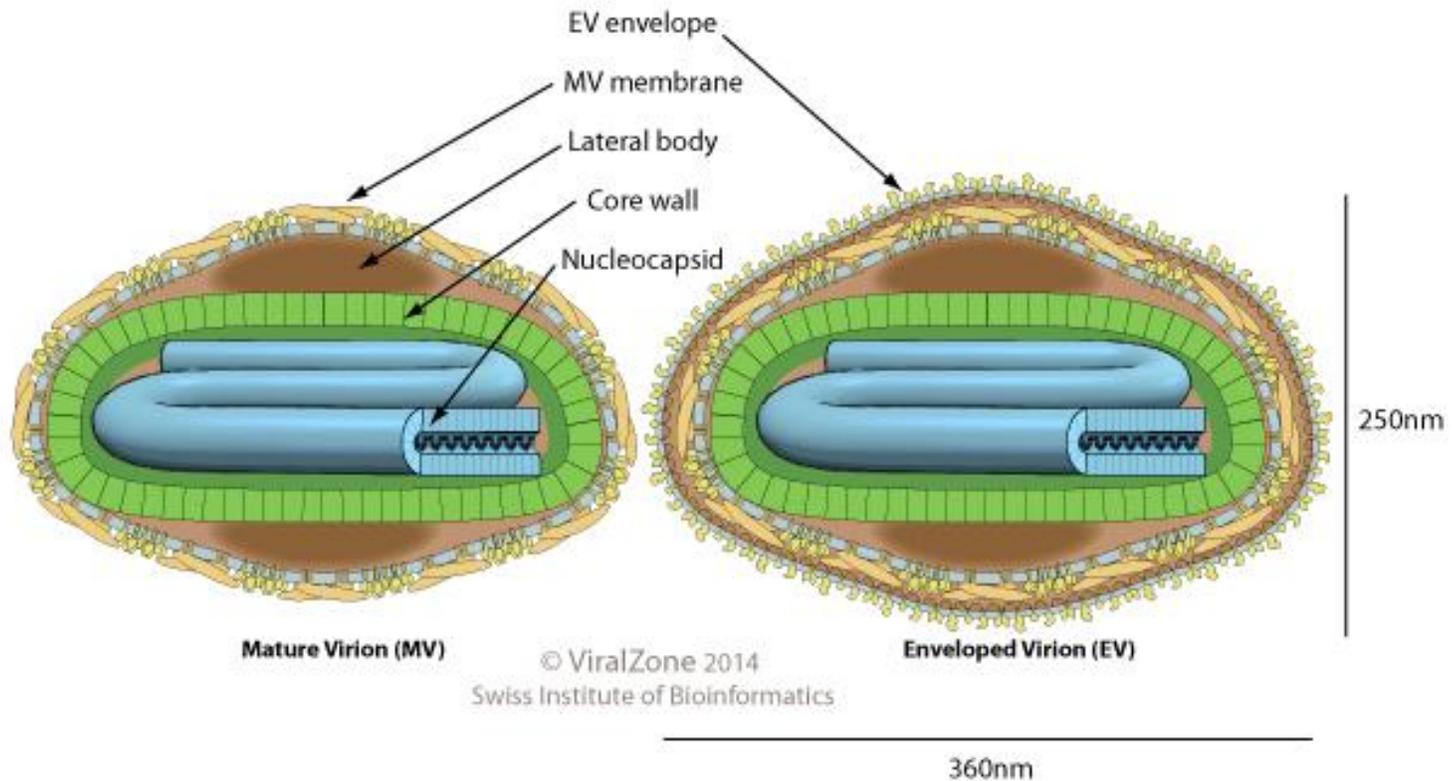


# Variole: > 300 millions décès au 20ème siècle



# Monkeypox: un grand virus à ADN, linéaire, double brin

## VIRION



Famille: ***Poxviridae***

Genre: Orthopoxvirus

Espèce: Monkeypox

env **200 kpb** codant pour 190 ORFs

**>100 polypeptides** formant la Nucléocapside, le corps lateral et la membrane

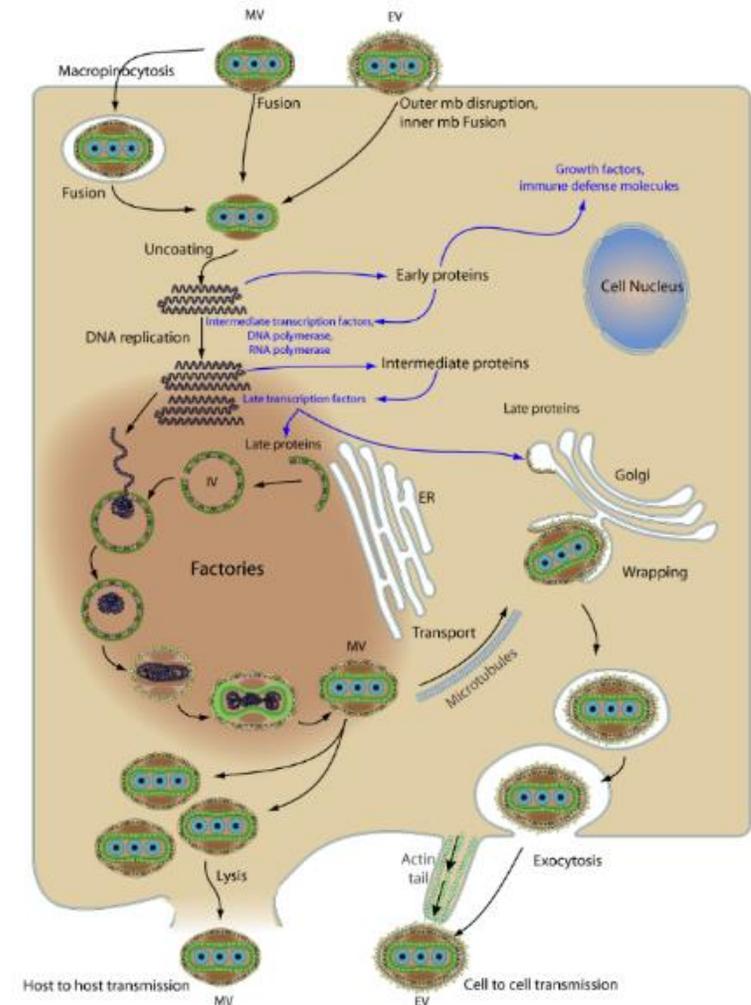
**>96% de similarité** entre le virus de la variole et celui de la variole du singe

# Récepteur, tropisme, et permissivité à l'infection

- Tropisme régulé par des événements intracellulaires, et non l'attachement au récepteur de l'hôte
- Absence de récepteur cellulaire spécifique de l'hôte identifié pour les Poxvirus
- Contient des gènes immunomodulateurs, de virulence et régulateurs de la gamme d'hôte
  - Effet sur le tropisme
  - Signalisation intra-cellulaire
  - Echappement à la réponse immune

# Réplication entièrement cytoplasmique

- Décapsidation (libération du noyau dans le cytoplasme)
- Expression de gènes codant pour des protéines non structurales (dont celles codant pour la transcription : DNA, RNA pol)
- Puis les gènes tardifs : les protéines de structure
- Assemblage dans le cytoplasme



## Zoonose

Réservoir = rongeurs (écureuils)

**Singes : hôtes accidentels !  
(comme le sont les humains) !**

Première description : enfant, RDC, 1970

Endémique en Afrique sub-Saharienne

**Sous-diagnostiqué/Non-déclaré**

**Augmentation de l'incidence**

- Déclin de l'immunité de masse contre la variole
- Changement climatique/inondations
  - Mobilité/voyages accrus

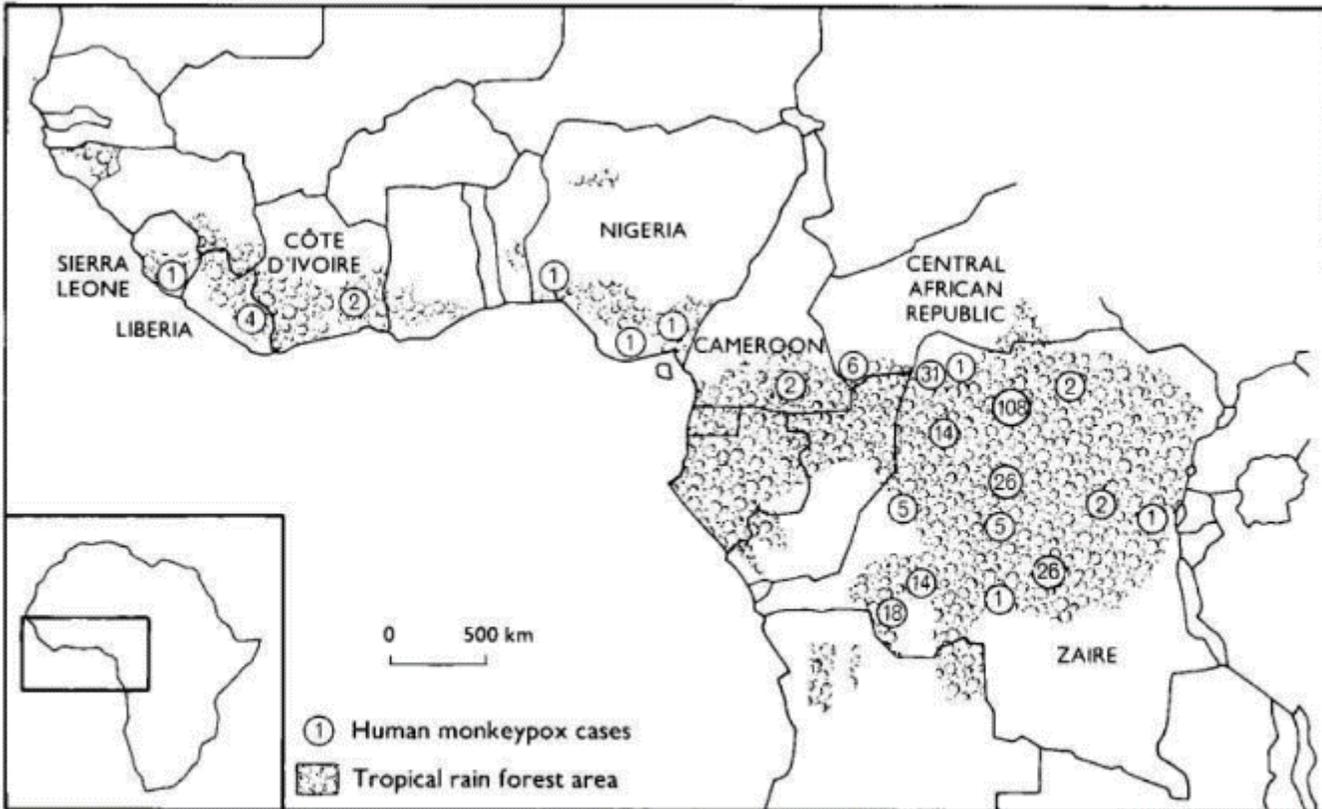


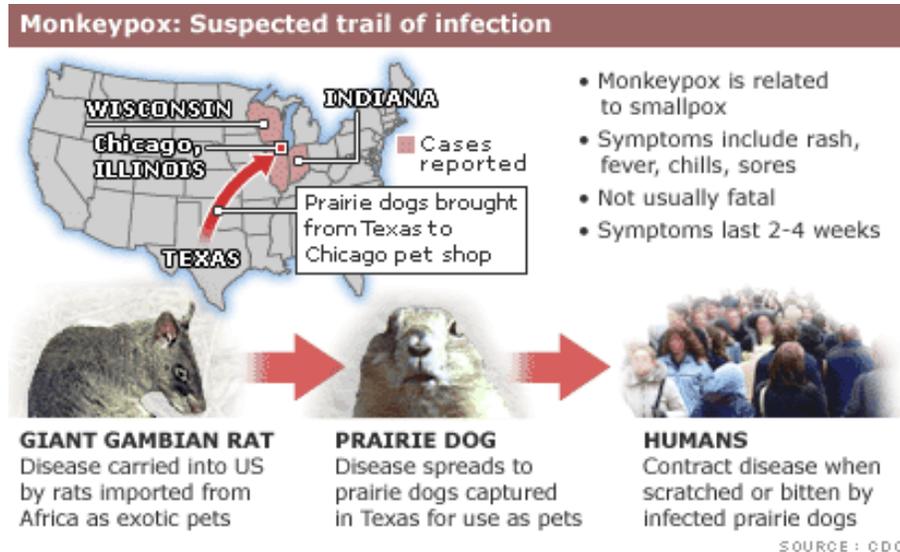
Fig. 29.2. Western and central Africa, showing the extent of tropical rain forest and the locations where cases of human monkeypox have occurred, 1970–1984.

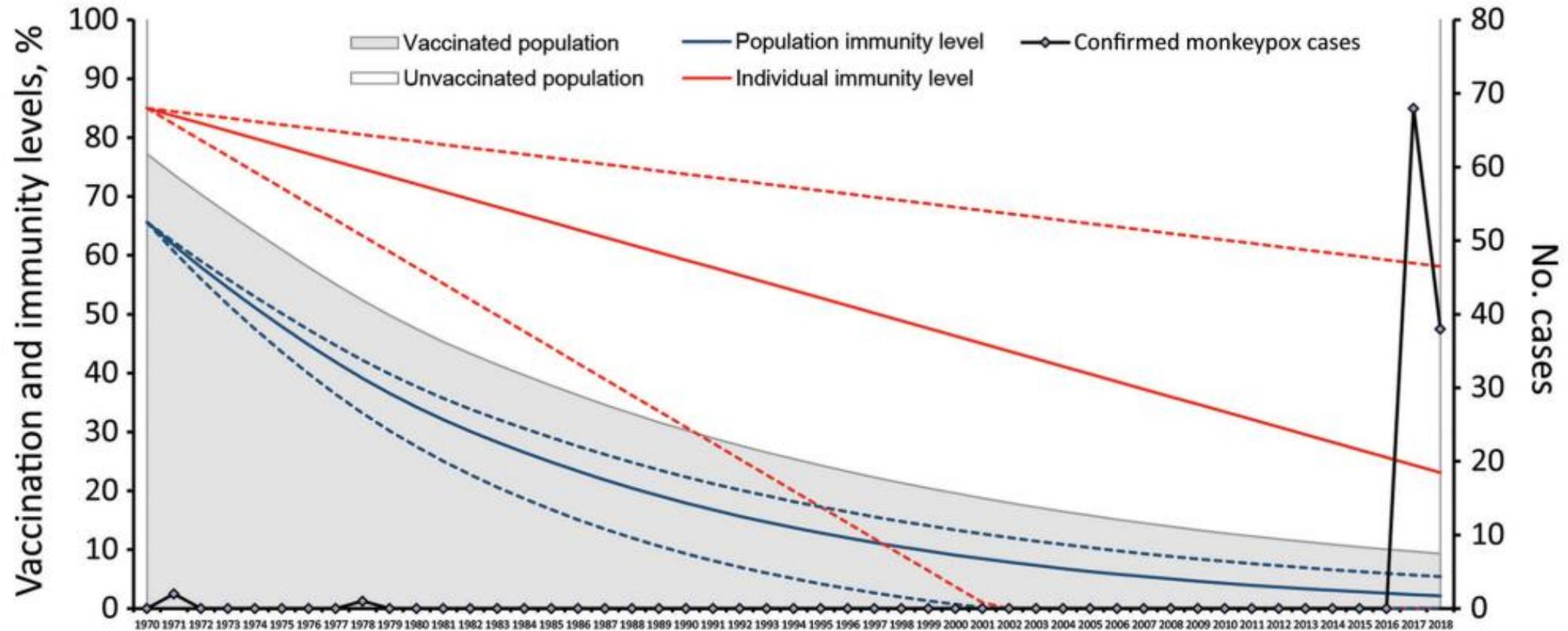
# Transmissions hors régions endémiques

## 2003, USA

47 cas de Monkeypox, infectés par des chiens de prairie, eux-mêmes infectés par des rats géants de Gambie importés du Ghana

Aucune transmission secondaire de personne à personne





**Figure 1.** Relationship between population- and individual-level smallpox vaccination and immunity rates and resurgence of monkeypox cases in Nigeria, 1970–2018.

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 27, No. 4, April 2021

Des études similaires réalisées en RDC et République Centrafricaine montrent des tendances similaires

→ L'épidémie actuelle de variole du singe aurait pu elle être prévisible?

# Mai 2022 : Royaume-Uni

- 3 clusters distincts de monkeypox, identifiés en 10 jours
  - 7 mai: **1 cas importé du Nigeria**, pas de cas secondaire
  - 14 mai: **3 cas (1 importé du Nigéria) dans un cluster familial** d'origine inconnue, pas de cas secondaire
  - 16 mai: **4 cas identifiés dans des clinique de santé sexuelle** pour les homosexuels, bisexuels et HSH sans lien entre eux et sans voyage récent dans un pays endémique
  - ... nouveaux cas tous les jours, HSH
  - ... cas dans plusieurs pays européens, USA, Canada
  - 1<sup>er</sup> cas identifié en Suisse le 19 mai

## Variole du singe - Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

16 mai 2022

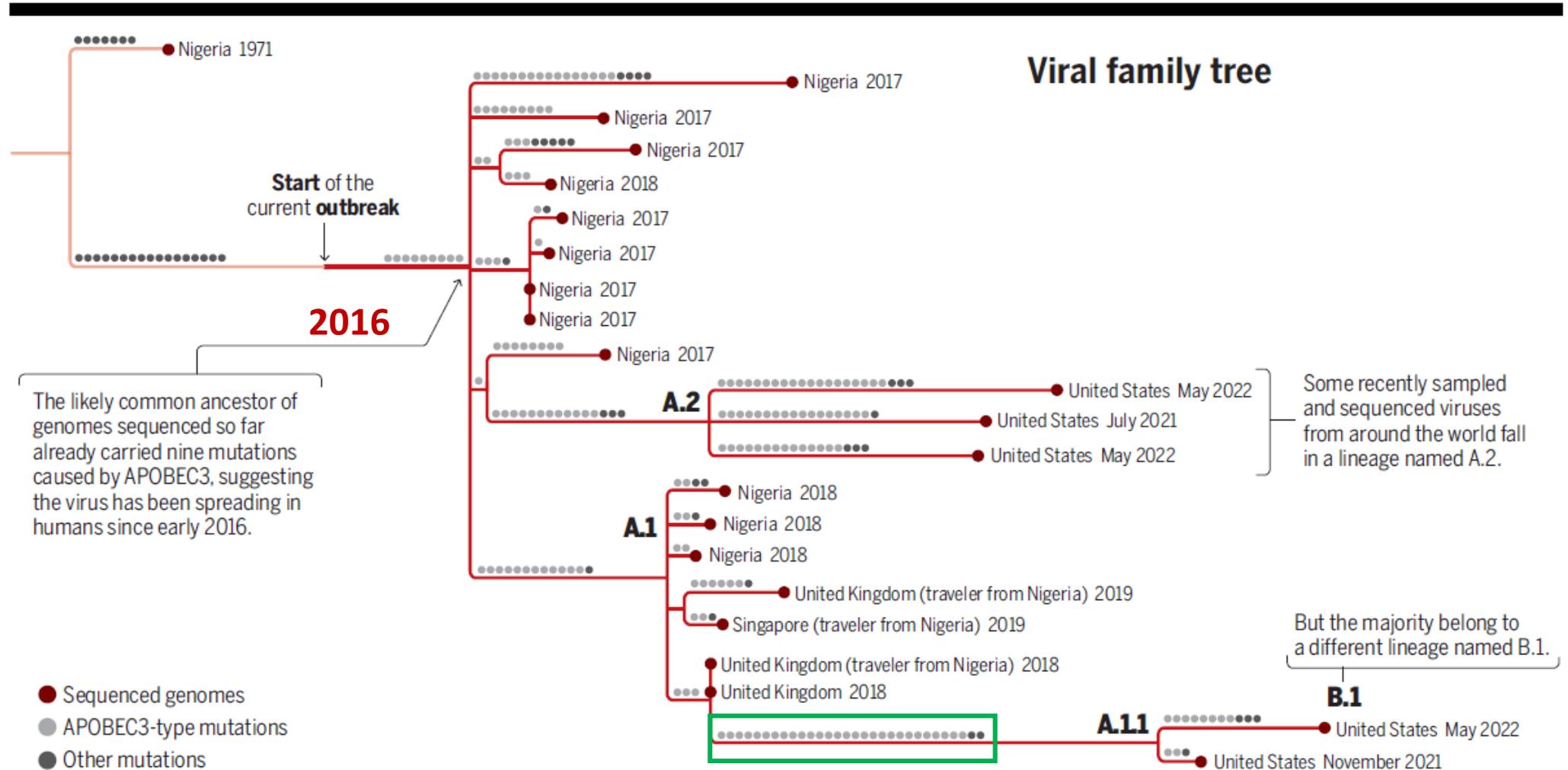
### Aperçu de la situation

Le 7 mai 2022, l'OMS a été informée d'un cas confirmé de variole du singe concernant une personne qui s'est rendue au Nigéria, en provenance du Royaume-Uni, puis est revenue au Royaume-Uni.

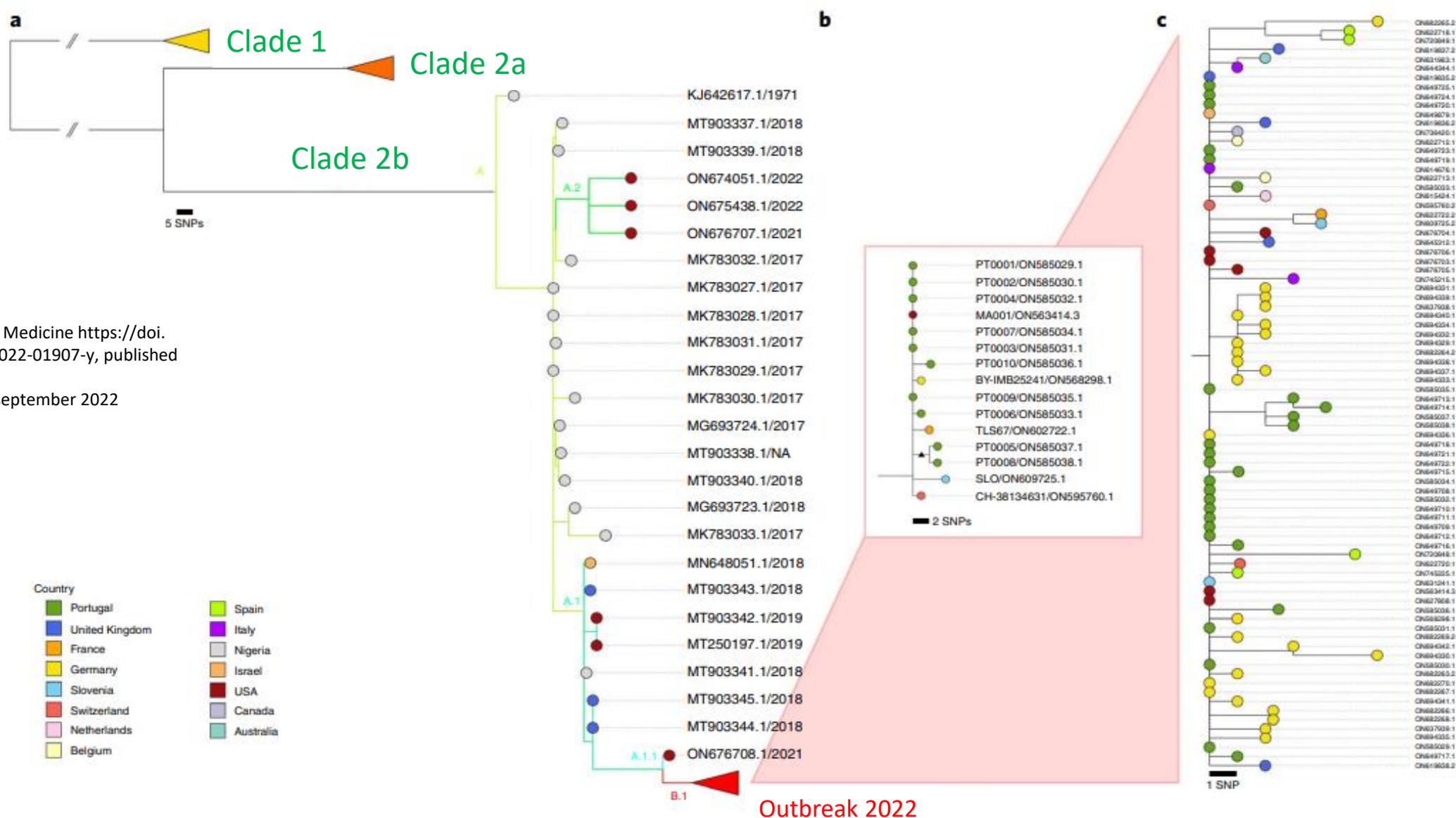
Cette personne a présenté une éruption cutanée le 29 avril 2022, a quitté le Nigéria le 3 mai et est arrivée au Royaume-Uni le 4 mai. La variole du singe a été suspectée et la personne a été immédiatement isolée. La variole du singe a été suspectée et la personne a été immédiatement isolée. Depuis le 11 mai, de vastes recherches ont été entreprises pour recenser les contacts exposés dans les établissements de santé, dans la communauté et sur le vol international. Ces contacts font l'objet d'un suivi pendant 21 jours à compter de la date de la dernière exposition au cas. Aucune d'entre elles n'a encore signalé de symptômes évocateurs de la variole du singe.

# Epidémiologie actuelle = Clade II

## Adaptation du virus?



*Covid-19, Fièvre de Lassa*



**Fig. 1 | Phylogenetic analysis of MPXV viral sequences associated with the 2022 worldwide outbreak.** **a**, MPXV global phylogeny showing that the 2022 outbreak cluster (lineage B.1) belongs to clade IIb. Clade and lineage are designated according to the nomenclature proposed by Happi et al.<sup>3</sup> **b**, Genetic diversity within the outbreak cluster, including the 15 sequences analyzed in this study (released in the NCBI before 27 May 2022). The deletion symbol (Δ)

**Outbreak 2022**

denotes a large deletion (11,335–12,247 in the MPXV-UK\_P2-010 gene) shared by sequences segregating in a small subcluster. **c**, Outbreak phylogenetic tree updated with sequences available in the NCBI as of 15 June 2022 (provided during revision for more updated contextualization). The list of the sequences used in these phylogenetic analyses is detailed in Supplementary Table 2, and the alignments are provided as Supplementary Data.

Correction to: Nature Medicine <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01907-y>, published online 24 June 2022.  
Published online: 21 september 2022

# Conditions nécessaires à l'apparition d'un virus chez l'Homme

- **Absence d'immunité de la population contre le virus** ✓
- **Réservoir animal fonctionnant comme source initiale** ✓
- **Capacité du virus à être transmissible** (barrière des espèces) ✓



# Co-facteurs favorables à l'expansion de certains virus



Hong Kong : 1924...



...2022

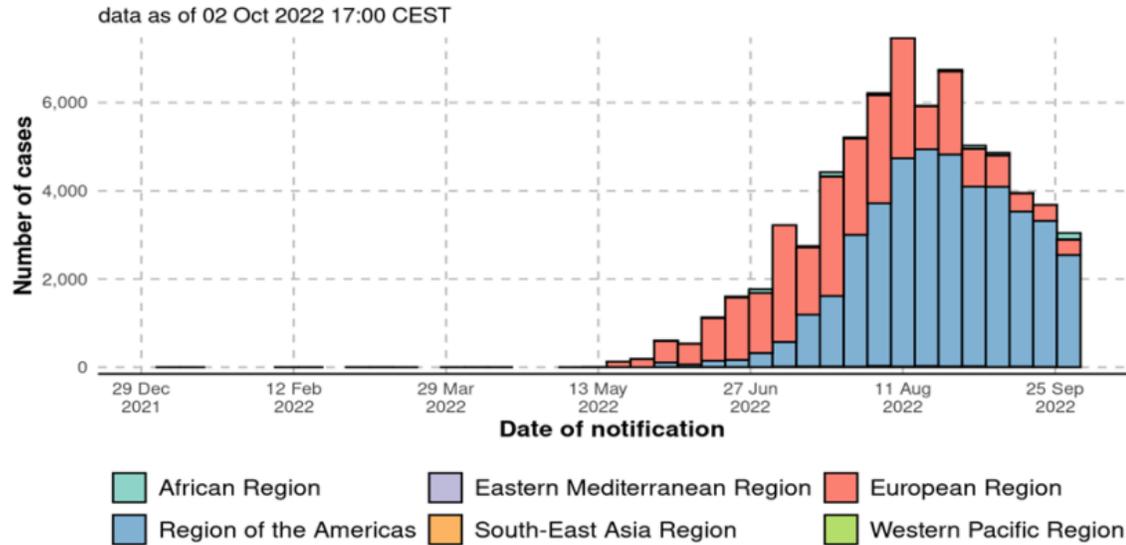




# Transmission interhumaine - actuellement

- Par **contact direct intime et prolongé**
  - Incluant les contacts sexuels (HSH)
  - Avec des lésions cutanées
- **Fomites**: contact avec la literie
- Voie respiratoire: **gouttelettes**
  - Pas de donnée épidémiologique suggérant une large voie de transmission par aérosol dans l'épidémie actuelle
- Re: jusqu'à 2.43 (95%CI 1.8-3.2) au début de l'épidémie chez HSH  
(Guzzetta, Emerg Infect Dis, 2022)
- Re < 1 hors des groupes à risque

**Figure 1. Epidemiological curve of weekly aggregated confirmed cases of monkeypox by region, from 1 January to 2 October 2022 17:00 CEST\*.**



Source: WHO

**Since May 2022: unprecedented number of MPX cases and geographical distribution, H-to-H transmission, acquired outside Africa**

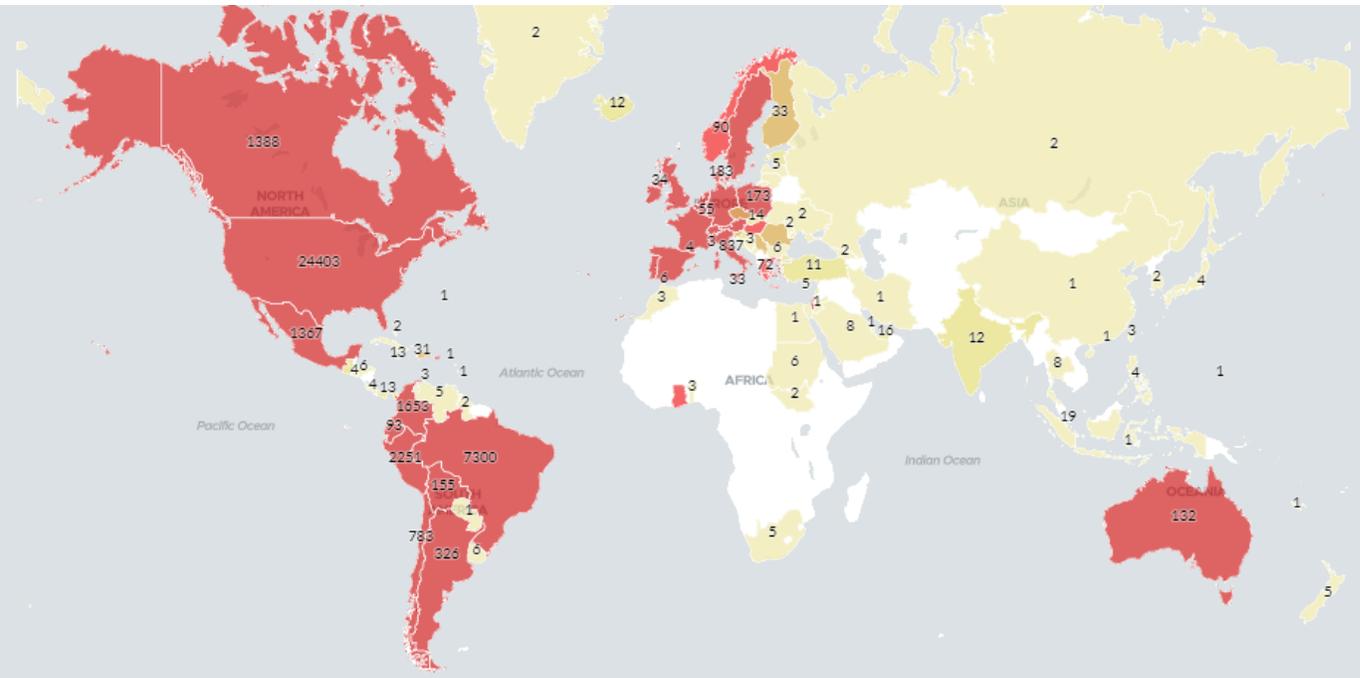
**WHO: Public Health Emergency of International Concern since 23 July 2022**

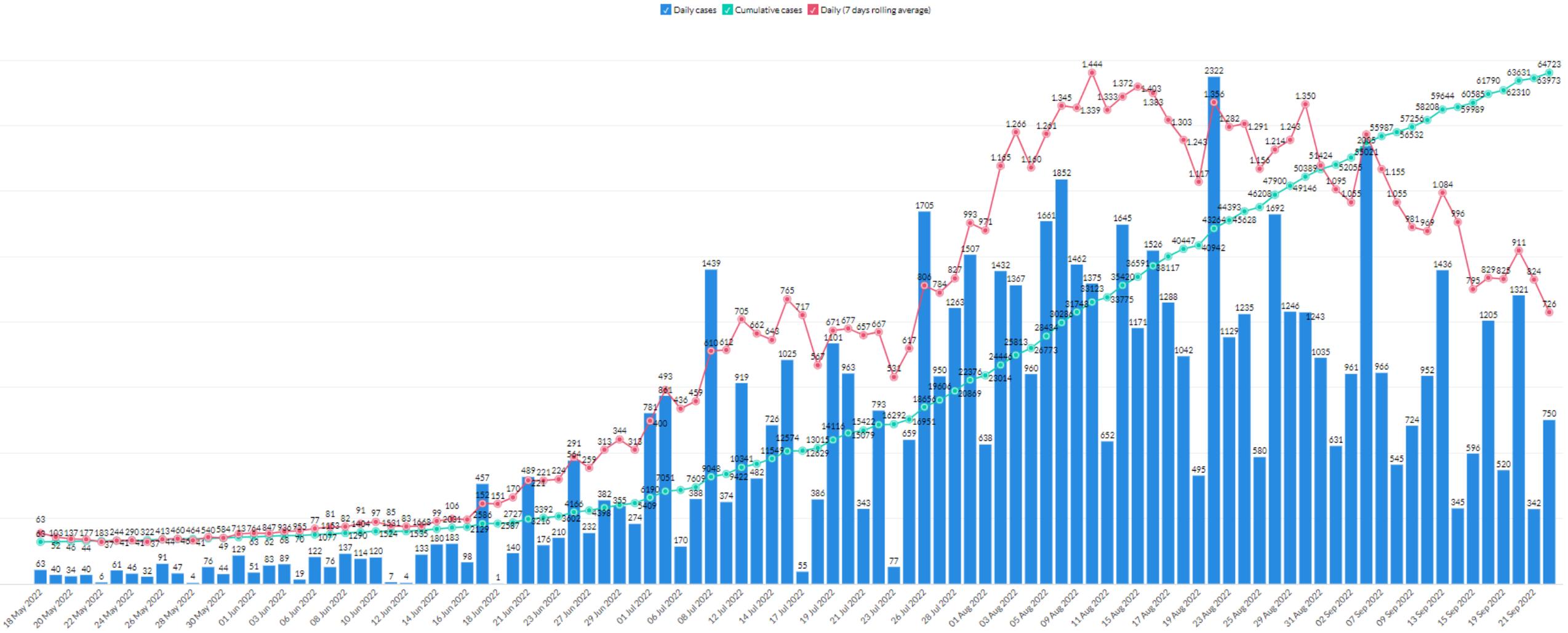
**As of October 6, 2022:**

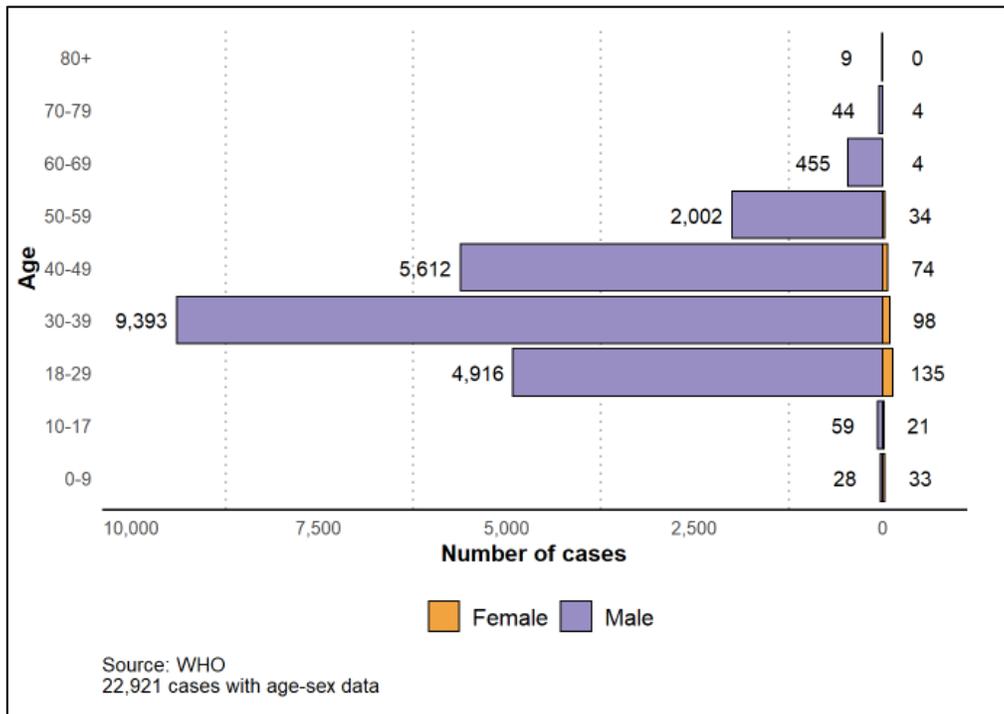
**Ab. 65 000 confirmed cases  
25 deaths**

**≈ 90% of the cases in 10 countries:  
45% of the total cases in Europe  
98% in Europe + N and S America**

**Less than 0.1% of the cases reported in Africa**







**> 98% hommes jeunes < 60 ans (médiane 36 ans)**

Partenaires sexuels multiples

HSH/bisexuels > 95%

**Très peu de personnes de sexe féminin**

Plus nombreuses en Amérique du Sud (jusqu'à 3%?)

Brésil jusqu'à 6% (?)

6 femmes enceintes

**Enfants (moins de 18 ans): < 0.1% des cas,**

principalement en Afrique (43%) et Amérique du Sud

Aucune transmission en milieu scolaire

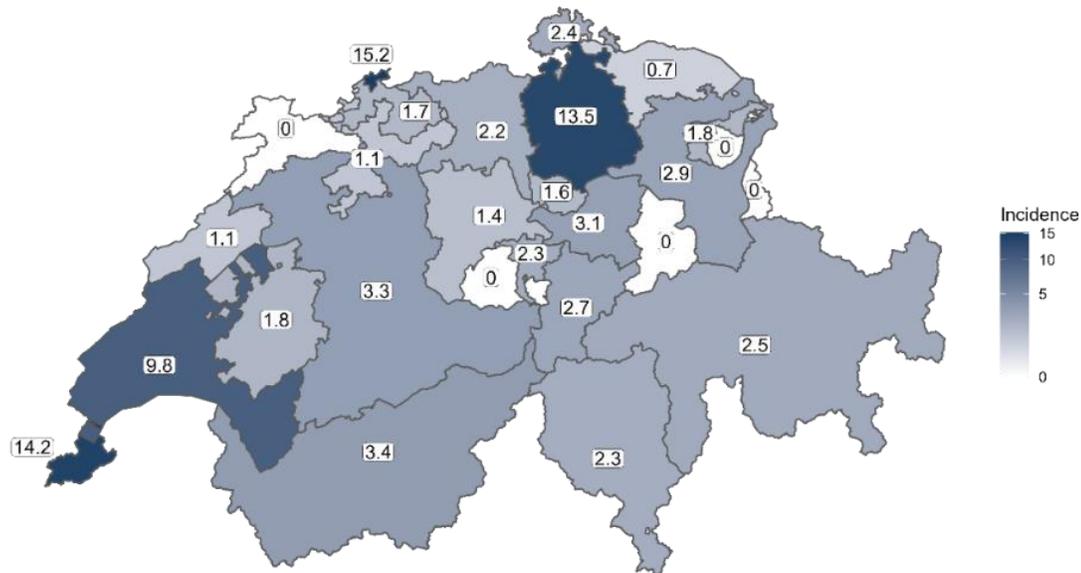
# En Suisse

- 516 cas au 3 octobre 2022  
(1<sup>er</sup> cas le 19.05.2022)

Cas de variole du singe confirmés en laboratoire  
Cas du 19.5.2022 (premier cas en Suisse) au 03.10.2022

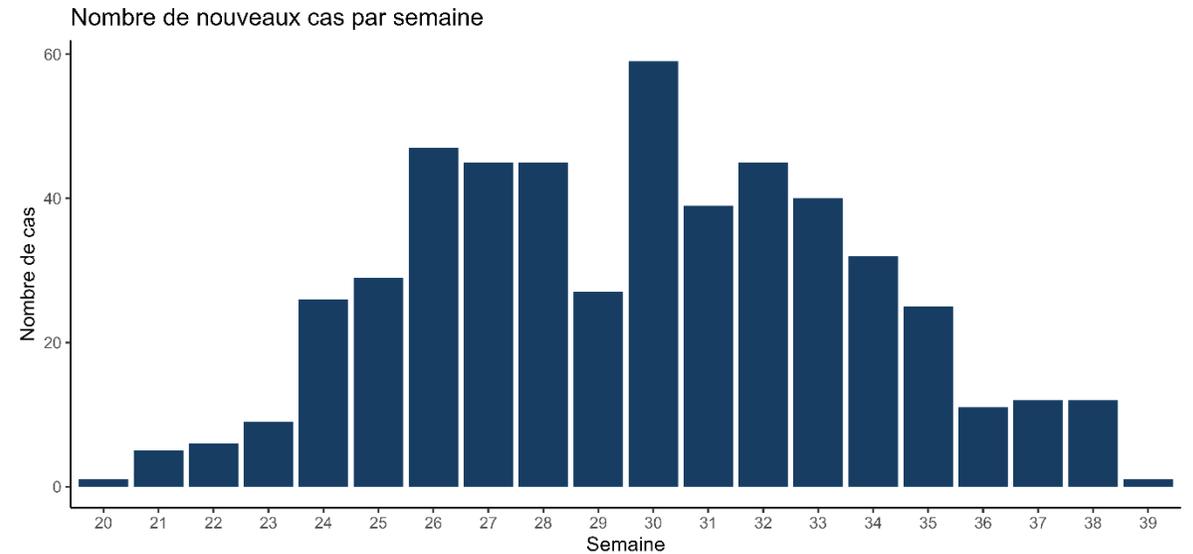
3

Incidence pour 100 000 habitants

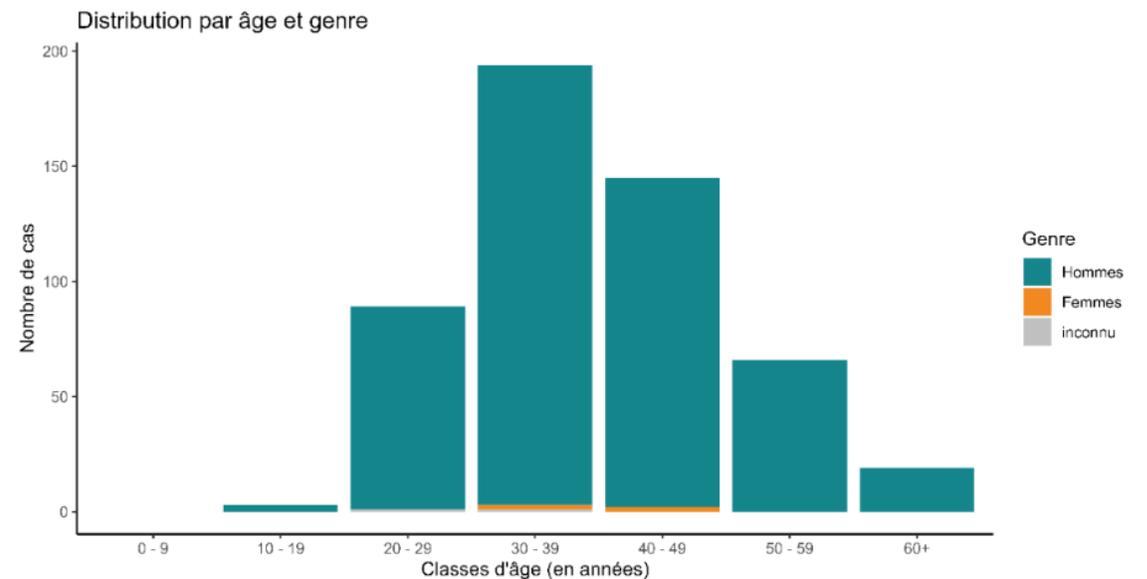


OFSP, état des données: 04.10.2022

## Cas de variole du singe confirmés en laboratoire Cas du 19.5.2022 (premier cas en Suisse) au 03.10.2022



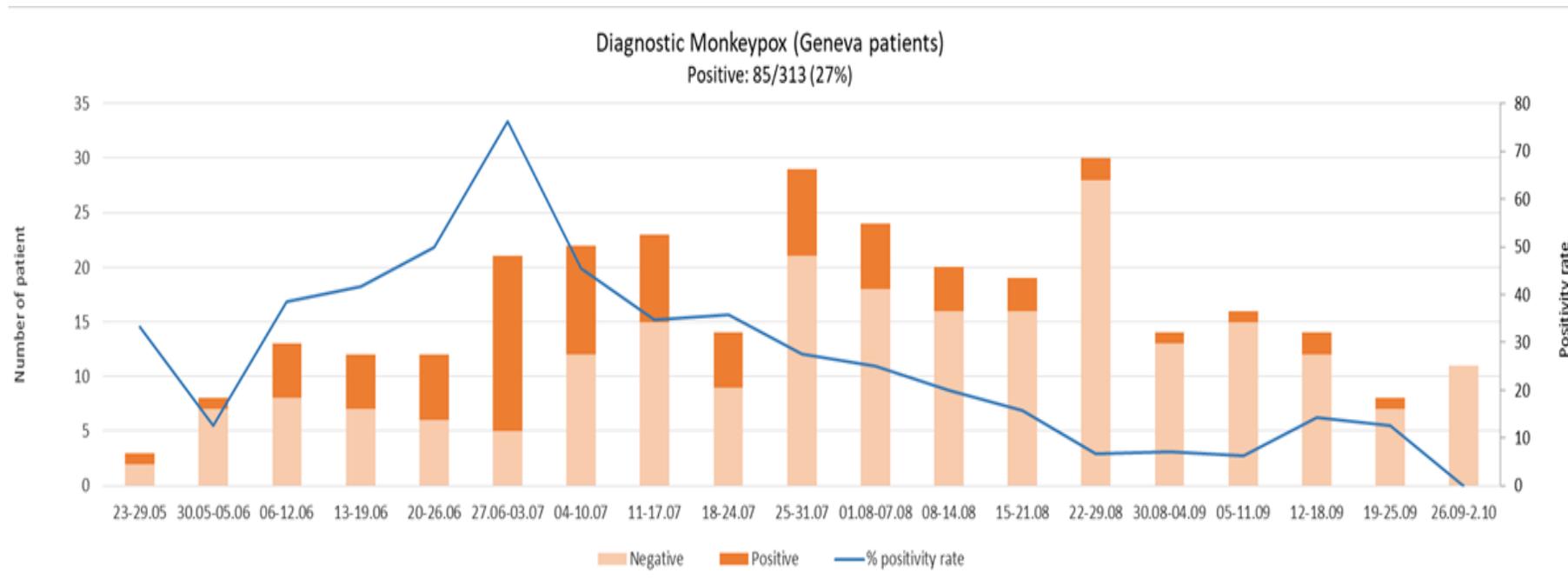
## Cas de variole du singe confirmés en laboratoire Cas du 19.5.2022 (premier cas en Suisse) au 03.10.2022



# A Genève

Diminution du nombre de nouveaux cas

→ sous-détection plutôt que ralentissement épidémiologique (?)

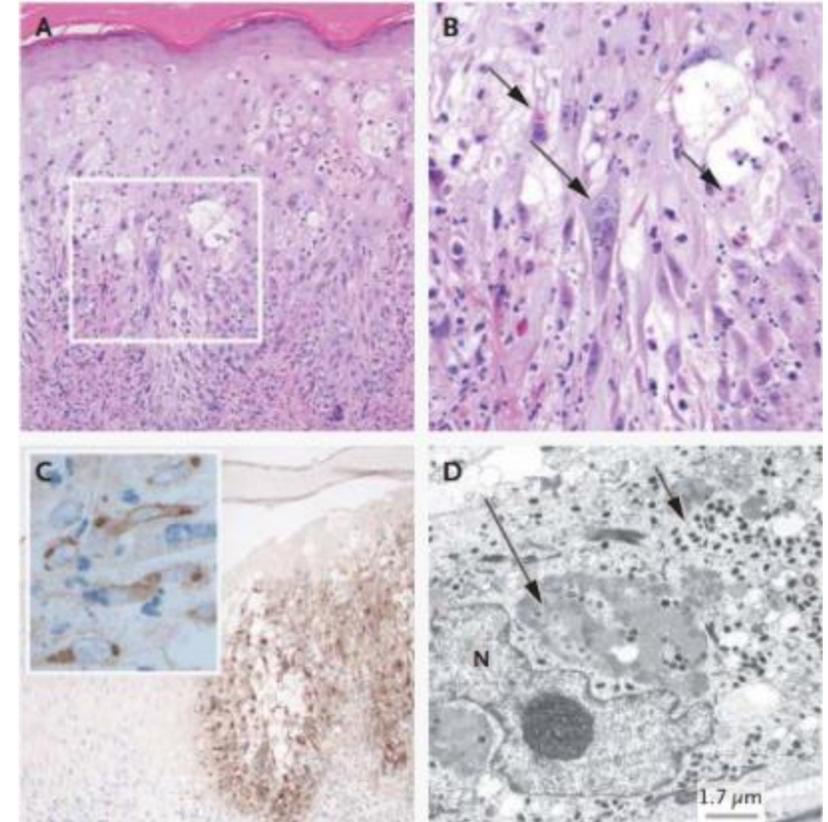


Centre des Maladies Virales Emergentes

<https://www.hug.ch/centre-maladies-virales-emergentes/variole-du-singe-monkeypox>

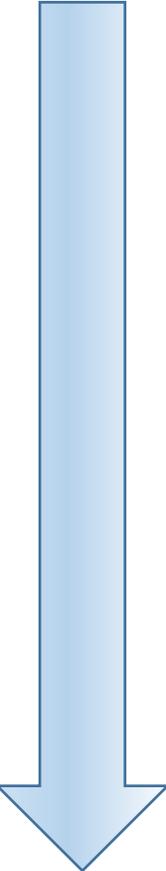
# Physiopathologie

- Incubation courte <21j, (5-12 jours), moyenne 8 jours
- Pénétration par l'épiderme (abrasion mineure) et/ou les muqueuses
  - dégénérescence ballonnante des kératinocytes, nécrose épidermique, multinucléation et inclusions cytoplasmiques éosinophiles
- Réplication locale
- Multiplication dans les ganglions lymphatiques régionaux  
plus de 10 000 virions par cycle de réplication
- Dissémination hématogène
  - Peau, foie, rate, ...
  - Lésions secondaires (cutanées)



Reed, NEJM, 2004

# Présentation clinique «classique»

- 
- **Fièvre**, arthralgie, myalgie, fatigue, déglutition douloureuse
  - Lymphadénopathie
  - **Éruption cutanée:** macules à papules, vésicules, pustules, ombiliquées et croûteuses
  - **Distribution centrifuge:** visage, bouche, organes génitaux, tronc, dos, membres
  - Implication des paumes et des plantes
  - Prurit
  - **Évolution asynchrone** dans tout le corps (mais les lésions dans la même partie du corps restent généralement au même stade)



a) early vesicle,  
3mm diameter



b) small pustule,  
2mm diameter



c) umbilicated pustule,  
3-4mm diameter



d) ulcerated lesion,  
5mm diameter

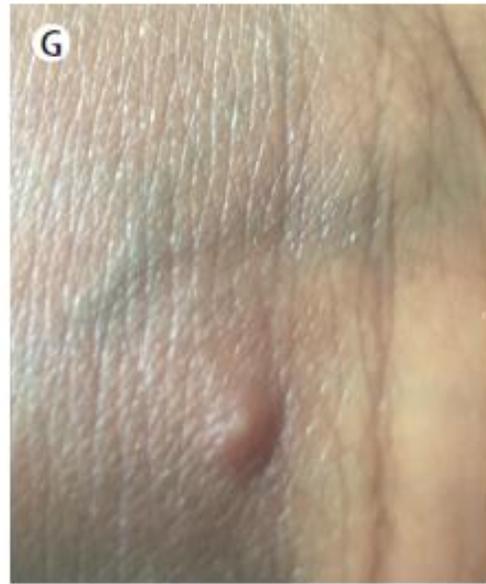
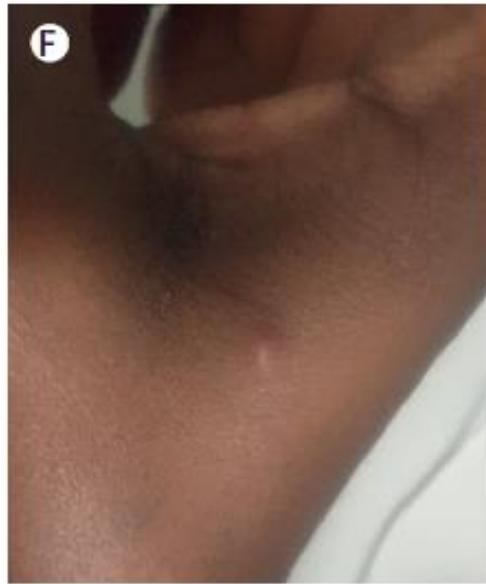
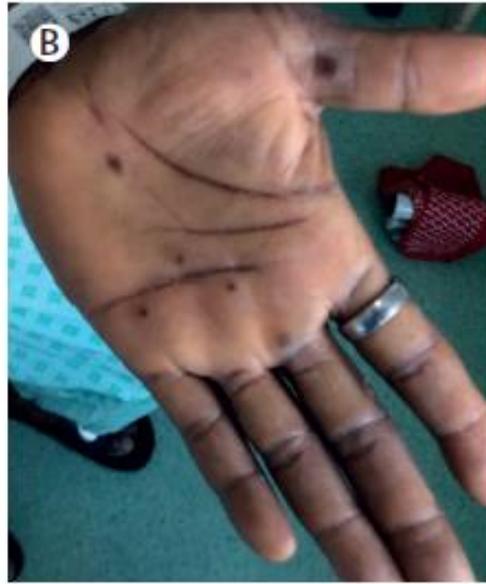
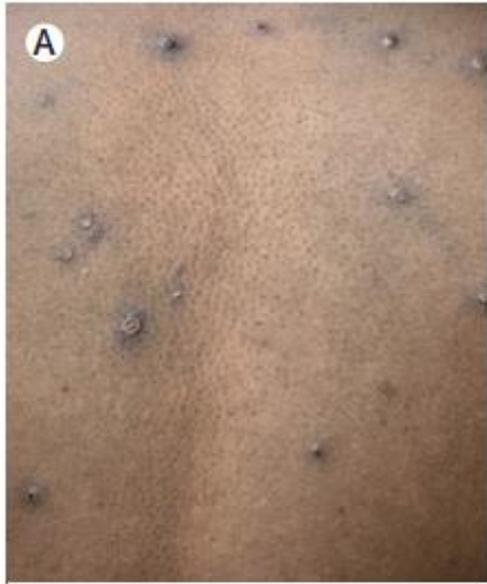


e) crusting of a mature  
lesion



f) partially removed  
scab

Images of individual monkeypox lesions



# Présentations particulières dans l'épidémie actuelle

- Lésions peuvent apparaître avant la fièvre – absence de fièvre dans 25%
- Lésions génitales/péri-anales isolées dans > 30% des cas, parfois une lésion unique!
- Proctites: douleurs, saignement, parfois sans lésion cutanée
- Pharyngo-laryngites initiales (ulcères)

→ Dépend de la souche virale (?)

→ Différence en fonction du mode de transmission (?)

**LESIONS GENITALES/PERI-ANALES ISOLEES dans > 30% des cas actuellement**



# Diagnostic différentiel

- Varicelle/zona
- Pieds/Mains/Bouche (entérovirus)
- Syphilis
- Gonococcémie
- Et tout ce qui peut faire un rash avec EF

→ 1<sup>er</sup> Tri peut se faire sur anamnèse et sur l'aspect des lésions



# Diagnostic (dans labo P3)

- **PCR** : «gold standard»
  - **Sur lésions cutanées/muqueuses**: frottis, croûte
  - **Frottis oro-pharyngé**: (avant l'apparition des lésions)
  - **Virémie**: valeurs Ct hautes, longueur variable
  - Frottis anal, selles, urine: sur avis infectiologue
- **Envoi au laboratoire: CRIVE**
  - Centre de Référence des Infections Virales Emergentes
    - **CATEGORIE B UN 3373** (suspensions ou confirmation)
- Sérologies, microscopie, culture : pas en routine
- Pas de remboursement aujourd'hui pour les laboratoires effectuant la PCR monkeypox

**HUG** Hôpitaux  
Universitaires  
Genève

Département de Diagnostic  
Laboratoire de Virologie

**Procédure pour les frottis cutanés et/ou oro-pharyngés en cas de suspicion d'infection avec la variole du singe (monkeypox)**

**Procédure**

Mise à jour : 25.05.2022

Se munir du matériel nécessaire, soit :

- Un tube de transport viral (liquide VTM ex : COPAN, e-swab,...) avec 1 écouvillon.
- Un protège-tube avec papier absorbant
- Une enveloppe UN3373

**Attention: Le laboratoire de virologie ne fournit pas d'écouvillons, de tube de transport viral, de protège-tubes, d'enveloppes UN 3373.**

**Faire le prélèvement comme décrit ci-dessous :**

Pour faire le(s) frottis, conformez-vous également aux recommandations de l'OFSP (BAG).

Appliquer les Mesures de base (hygiène des mains, gants, lunettes de protection, tablier, port d'un masque ultrafiltrant) pour réaliser ce geste.

1. Faire le frottis de la lésion cutanée (liquide de la vésicule/pustule) ou du fond de gorge, retirer l'écouvillon et l'introduire directement dans le tube contenant du milieu de transport viral VTM.
2. Fermer le tube VTM contenant le prélèvement.



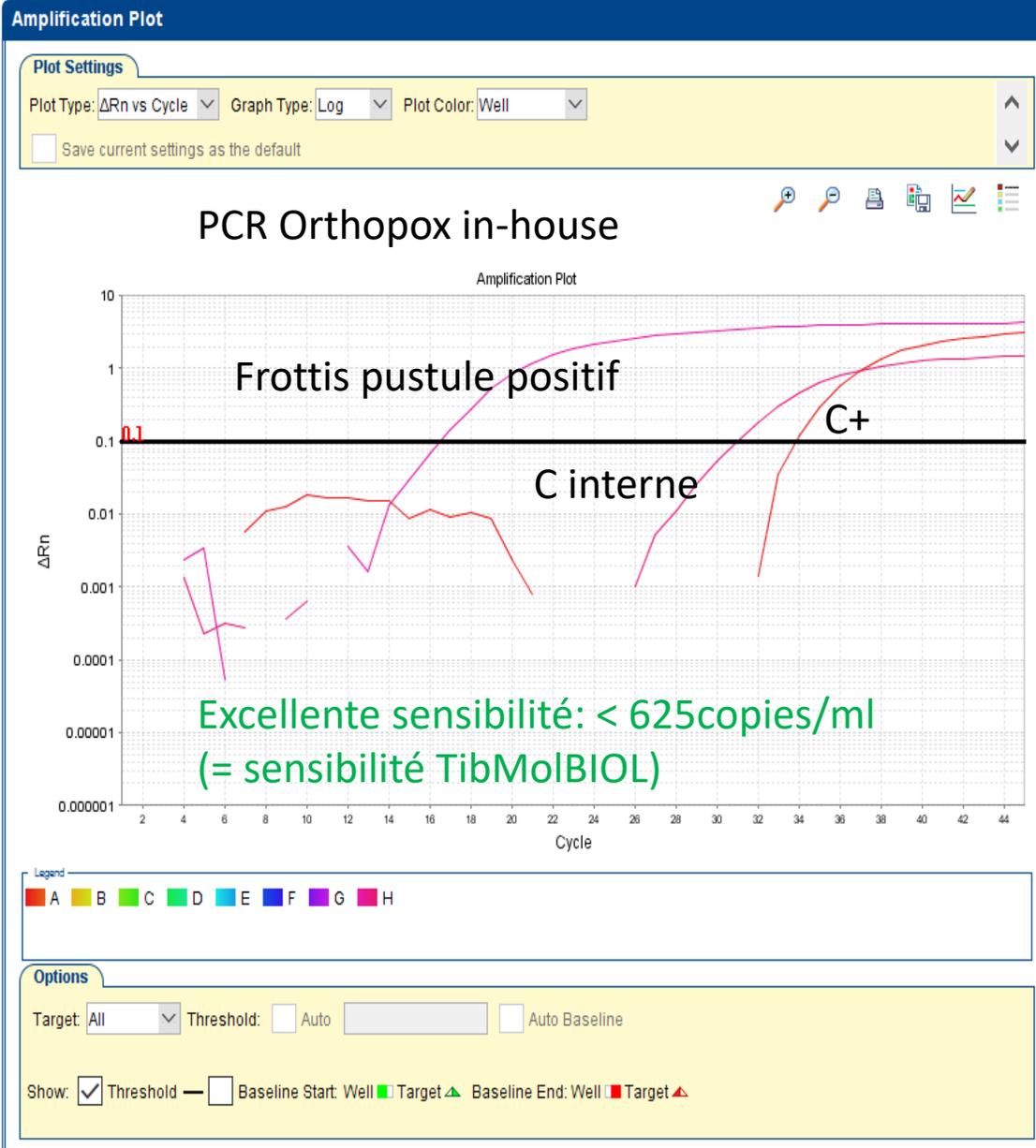


**Setup**

**Run**

**Analysis**

- Amplification Plot
- Standard Curve
- Multicomponent Plot
- Raw Data Plot
- QC Summary
- Multiple Plots View



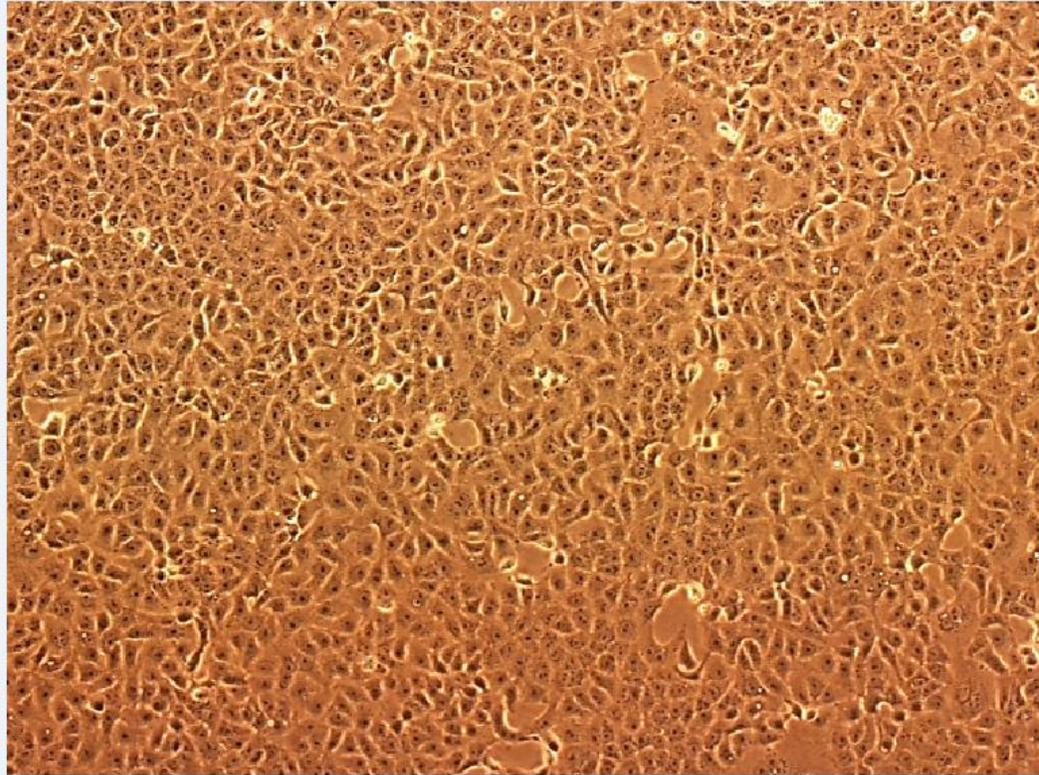
View Plate Layout | View Well Table

Select Wells With: - Select Item - | - Select Item -

Show in Wells | View Legend

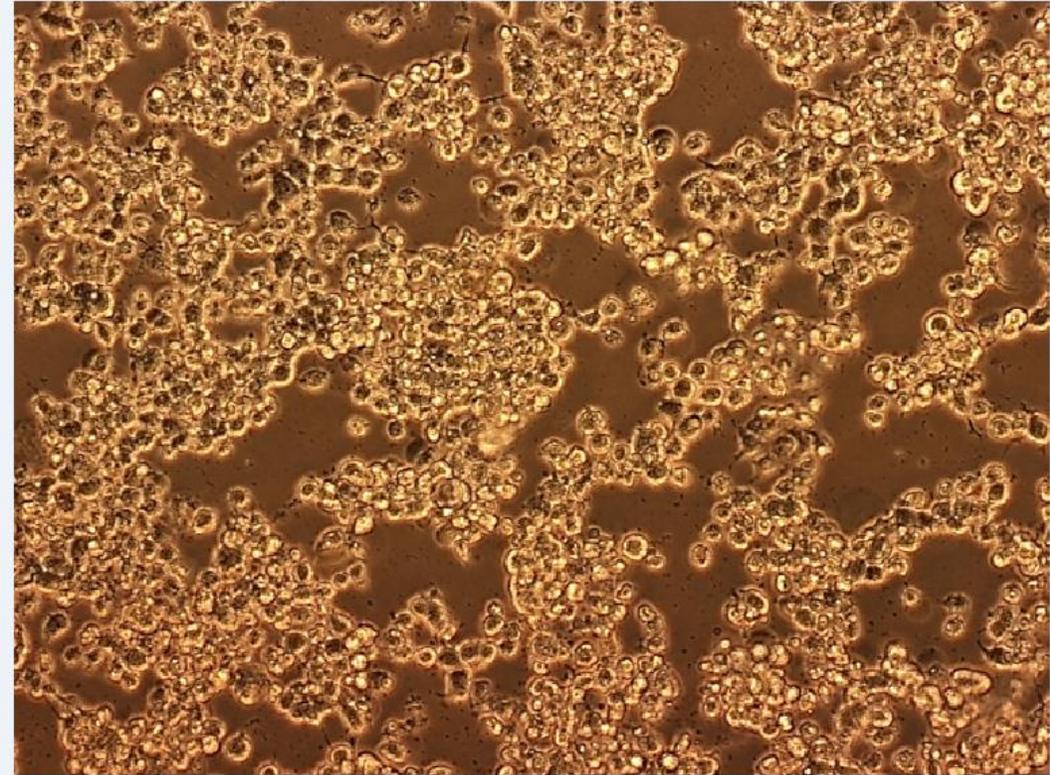
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Ctr+PCR U Ortho... Ct: 33.85	0039264388 U Orthopo: Ct: Undete	1 0039264493 U Orthopo: Ct: Undete				C extr U cdv Ct: 30.79	0039264388 U cdv Ct: 32.52	0039264493 U cdv Ct: 33.8			
B	1 C extr U Orthopo: Ct: Undete	0039264401 U Orthopo: Ct: Undete	1 0039264497 U Orthopo: Ct: Undete				2 H2O U cdv Ct: Undete	0039264401 U cdv Ct: 31.57	0039264497 U cdv Ct: 30.16			
C	0039258329 U Orthopo: Ct: Undete	0039264404 U Orthopo: Ct: Undete	0039264510 U Orthopo: Ct: Undete				0039258329 U cdv Ct: 31.6	0039264404 U cdv Ct: 31.73	0039264510 U cdv Ct: 30.58			
D	1 0039258378 U Orthopo: Ct: Undete	1 0039264420 U Orthopo: Ct: Undete	0039264894 U Ortho... Ct: 14.77				0039258378 U cdv Ct: 32.6	0039264420 U cdv Ct: 31.54	0039264894 U cdv Ct: 30.46			
E	1 0039260594 U Orthopo: Ct: Undete	1 0039264423 U Orthopo: Ct: Undete	1 0039264748 U Orthopo: Ct: Undete				0039260594 U cdv Ct: 31.56	0039264423 U cdv Ct: 32.16	0039264748 U cdv Ct: 30.43			
F	1 0039257899 U Orthopo: Ct: Undete	0039264436 U Orthopo: Ct: Undete	1 0039264778 U Orthopo: Ct: Undete				0039257899 U cdv Ct: 31.31	0039264436 U cdv Ct: 31.31	0039264778 U cdv Ct: 30.48			
G	0039260634 U Orthopo: Ct: Undete	1 0039264443 U Orthopo: Ct: Undete	0039264851 U Ortho... Ct: 21.4				0039260634 U cdv Ct: 31.57	0039264443 U cdv Ct: 31.29	0039264851 U cdv Ct: 30.81			
H	1 0039261302 U Orthopo: Ct: Undete	1 0039264460 U Orthopo: Ct: Undete	0039264888 U Ortho... Ct: 16.56				0039261302 U cdv Ct: 31.48	0039264460 U cdv Ct: 32.37	0039264888 U cdv Ct: 30.97			

Wells: U 48 Unknown S 0 Standard N 0 Negative Control 48 Empty



**Vero-E6 (T-)**

5 dpi  
➔



**Vero-E6 infected with MPX patient sample**

# Excrétion virale longue

- Virus détecté par PCR:
  - Jusqu'à 76 jours dans la salive et/ou FNP (Pettke, Emerg Infect Dis, 2022; Adler, Lancet Infect Dis, 2022)
  - Plus d'un mois dans les lésions cutanées (Adler, Lancet Infect Dis, 2022)
  - Plus de 40 jours dans le sang (Sadeuh-Mbaa, Infection, Genetics and Evolution) mais avec des valeurs Ct hautes (charges virales faibles)
  - Jusqu'à 54 jours dans le sperme (Pettke, Emerg Infect Dis, 2022)
  - Jusqu'à 23 jours dans la conjonctive (Mazzota, J Infect, 2022)
- Peu de donnée d'infectiosité en culture
  - À la phase aiguë dans le sperme (montré à J6) (Lapa, Lancet Infect Dis, 2022)
  - Dans les frottis anaux (y compris chez les patients a- et pré-symptomatiques)

→ Prolongée chez les patients immunosupprimés (?)

→ Signification d'une PCR positive en terme de potentielle transmission (?)

# Types de vaccins et stratégies vaccinales

- Vaccins de 1<sup>ère</sup> génération (ex: Dryvax)
  - Vaccins vivants, ne sont plus utilisés
  - Important taux de complications
- Vaccins de 2<sup>e</sup> génération (ex: ACAM 2000)
  - Vaccin vivant réplicatif, dérivé d'un orthopoxvirus «virus de la vaccine»
  - Administration par «scarification»
  - Complications chez l'immunosupprimé
- **Vaccins de 3<sup>e</sup> génération: MVA-BN (ex: Jynneos, Imvamune, Imvanex)**
  - Vaccin vivant, non réplicatif, dérivé du virus de la vaccine passé plusieurs fois en culture (MVA)
  - Sécurité chez l'immunosupprimé
  - Administration soit SC, soit ID (permet plus de vaccinations par fiole)

EMA's Emergency Task Force advises on intradermal use of Imvanex / Jynneos against monkeypox [← Share](#)

# Antiviraux et autres alternatives?

## peu d'évidence clinique

**Tecovirimat:** inhibiteur de VP37 (assemblage)

**Cidofovir:** inhibiteur de l'ADN polymérase

**Brincidofovir** (prodrogue orale)

Immunisation passive: Immunoglobulines contre vaccinia

Plasma convalescent: aucune évidence..

Tecovirimat disponible en Suisse

Quantité limitée

->pour GE: adresser les patients avec  
des lésions sévères aux HUG

Merci pour votre attention et bonne santé!

