

# VARIOLE DU SINGE

ABSIL G (1), SOUGNE L (2), LAHRICHI D (1), COLLINS P (3), MEURIS C (4), MOUTSCHEN M (4),  
NIKKELS AF (1), ORBAN C (4)

**RÉSUMÉ :** La variole du singe (monkeypox, MPX), ou orthopoxvirose simienne, est une zoonose rare et endémique de certains pays d'Afrique Centrale et de l'Ouest. Néanmoins, ces dernières années, plusieurs épidémies sont survenues en dehors du continent africain. La MPX se manifeste, habituellement, par un prodrome pseudogrippal (fièvre, céphalées, frissons, sudations), associé ou suivi par l'apparition d'une lymphadénopathie et d'un rash typique. La transmission serait directe ou indirecte, via contact avec la salive, les gouttelettes respiratoires ou les lésions cutanées d'animaux ou, plus rarement, d'humains contaminés. Le gold standard du diagnostic est la mise en évidence du virus monkeypox (MPXV) par «polymerase chain reaction» (PCR) sur lésion cutanée. L'évolution est habituellement favorable en 2 à 5 semaines, mais des complications et des séquelles sévères sont possibles. En l'absence d'un traitement spécifique, le traitement de soutien comporte: soins locaux adaptés, réhydratation, antalgie et prise en charge des éventuelles complications.

**MOTS-CLÉS :** *Variole du singe - Orthopoxvirus - Zoonose - Infection - Épidémie*

## MONKEYPOX

**SUMMARY :** Monkeypox (MPX), is a rare endemic zoonotic disease of certain areas of Central and West Africa. Nevertheless, in recent years, several outbreaks have occurred outside the African continent. Monkeypox usually presents with a flu-like prodromal period (fever, headache, chills, sweating) associated or followed by the appearance of lymphadenopathy and a typical skin rash. Transmission is suspected to be direct or indirect via contact with saliva, respiratory droplets or skin lesions of infected animals or more rarely of humans. The gold standard for diagnosis is the detection of MPX virus (MPXV) by PCR on skin lesion fluid. The evolution is usually favourable in 2 to 5 weeks but severe complications and sequelae are possible. In the absence of a specific treatment, the management is essentially supportive: appropriate local care, rehydration, analgesia and management of eventual complications.

**KEYWORDS :** *Monkeypox - Orthopoxvirus - Zoonotic disease - Infection - Outbreak*

## INTRODUCTION

La variole du singe (monkeypox, MPX), également appelée orthopoxvirose simienne, est une zoonose rare causée par le virus monkeypox (MPXV), un orthopoxvirus proche du virus de la variole.

Nous rapportons un cas de MPX survenu en Belgique début 2022 et discutons les différentes approches diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie virale.

## OBSERVATION CLINIQUE

Un patient d'une trentaine d'années se présente aux urgences pour la mise au point de lésions cutanées du pubis apparues 3 jours plus tôt. Deux semaines auparavant, il avait débuté une prophylaxie préexposition (PrEP) et entretenu plusieurs rapports sexuels non protégés avec des hommes sur l'espace de 3 jours (J0, J1, J2), dans un contexte de festival fétichiste. À J6, il a développé une toux avec douleurs pharyngées, sans fièvre, suivie à J11 de l'apparition

de lésions asymptomatiques au niveau de la base du pénis et d'un rash diffus et prurigineux, d'abord au niveau du tronc puis des racines des membres. Il n'y a, par ailleurs, aucun autre antécédent médico-chirurgical notable et l'antécédent de varicelle est inconnu. Il n'y a pas d'autre prise médicamenteuse.

L'examen clinique révèle cinq lésions pustuleuses avec ombilication noirâtre centrale de la base de la verge, monomorphes (Figure 1), associées à des lésions érythémato-papuleuses des cuisses, des bras et du tronc, avec atteinte confluyente plus extensive du dos (Figures 2a, 2b, 2c). Une lésion vésiculeuse unique est objectivée au niveau de la face palmaire de la main gauche (Figure 3). L'examen de la muqueuse buccale et de la marge anale est sans particularité.

La PCR sur liquide de pustule s'est avérée positive pour le virus monkeypox (MPXV).

Le diagnostic final est celui d'une variole du singe, contractée par contamination cutanée directe, avec probable inoculation au niveau du pubis. Le patient a été placé en quarantaine au domicile et, au vu de l'atteinte limitée et du bon état général, aucun traitement n'a été proposé. L'évolution a été spontanément favorable.

## DISCUSSION

La variole du singe (MPX) a été diagnostiquée pour la première fois en 1970 en République Démocratique du Congo (RDC), où la majorité

(1) Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.  
(2) Service des Urgences, CHU Liège, Belgique.  
(3) Service de Dermatopathologie, CHU Liège, Belgique.  
(4) Service des Maladies infectieuses, CHU Liège, Belgique.

**Figure 1.** Lésions pustuleuses avec ombilication noirâtre centrale de la base de la verge



**Figure 3.** Vésicule sur fond érythémateux sur la paume de la main gauche (flèche noire)



des cas est encore rencontrée actuellement (1, 2). Depuis, elle a été décrite sporadiquement dans plusieurs pays d'Afrique Centrale (RDC, République Centrafricaine, Gabon, République du Congo et Cameroun), d'Afrique de l'Ouest (Libéria, Sierra Leone, Nigéria, Côte d'Ivoire et Bénin) et au Soudan (2). Avant 2022, des cas de MPX n'avaient été rapportés qu'à 5 occasions en dehors du continent Africain : aux Etats-Unis (2003), en Israël (2018), au Royaume-Uni (2018 et 2019) et à Singapour (2019) (3). Depuis le 13 mai 2022, plus de 1000 cas ont été décrits dans 20 pays non endémiques (européens et non-européens), dont plusieurs cas en Belgique (4). Cette résurgence s'explique probablement en partie par l'interruption des protocoles de vaccination (en 1976 en Belgique) contre la variole depuis son éradication en 1980, diminuant progressivement l'immunité croisée que celle-ci offrait contre les autres orthopoxvirus (5). Il

**Figure 2a, 2b, 2c.** Rash maculo-papuleux du dos (2a), de l'abdomen (2b) et du bras (2c)



a ainsi été montré que la vaccination contre la variole offrait une protection de 85 % contre la MPX (6).

Deux variants (ou clades) phylogénétiques, géographiquement distincts du MPXV, ont été décrits : le clade d'Afrique centrale (Bassin du Congo) et le clade d'Afrique de l'Ouest. Le clade du bassin du Congo est caractérisé par une plus grande morbidité, mortalité, transmission inter-humaine et virémie comparativement avec l'autre clade (7).

Le MPXV peut infecter un large spectre d'espèces dont l'homme, les primates non humains et les rongeurs, et son réservoir animal reste spéculatif : *Cricetomys*, *Graphiurus*, *Funisciurus*, *Heliosciurus*,... (8). Les modes de transmission suspectés sont le contact direct ou indirect avec des animaux infectés ou leurs fluides corporels (sang, salive/gouttelettes respiratoires, exsudat/croûte, selles) (9). La transmission inter-humaine est possible et il a été montré qu'elle pouvait atteindre 11,7 % des sujets non vaccinés vivant sous le même toit (10).

Après une période d'incubation variable (5-21 jours), la présentation clinique débute par un prodrome (1-5 jours) pseudogrippal (fièvre, céphalées, frissons, toux, myalgies,...), souvent associé à l'apparition d'une lymphadénopathie (5, 9, 11). Ensuite, tandis que la fièvre décline, apparaissent les lésions cutanées typiques, mesurant 0,5-1 cm de diamètre et dont le nombre varie de quelques unités à plusieurs milliers. Elle évoluent selon la séquence «papule - vésicule - pustule - ombilication centrale - croûte», parfois de manière

asynchrone, et laissent ensuite, pour certaines, une cicatrice déprimée ou hypopigmentée (9, 11, 12). L'atteinte de la muqueuse buccale est fréquente, responsable de difficultés d'alimentation, ainsi que l'atteinte ophtalmologique avec conjonctivite et œdème palpébral (9, 12). L'évolution est habituellement spontanément favorable, avec une résolution complète des lésions en 2 à 5 semaines (5). Néanmoins, des complications et des séquelles sévères sont possibles : surinfection bactérienne cutanée, encéphalite, bronchopneumonie, détresse respiratoire, infection oculaire avec perte de vision permanente, vomissements et diarrhées responsables de déshydratation. Le risque de mortalité est non négligeable, de l'ordre de 1 % des patients non vaccinés pour le variant d'Afrique de l'Ouest, et jusque 11 % des enfants non vaccinés atteints pour le variant du bassin du Congo (13).

Le diagnostic est suspecté devant une histoire clinique compatible avec une phase prodromique suivie de l'apparition de lésions typiques. L'analyse histopathologique d'une biopsie cutanée montre, au stade pustuleux, une dégénérescence ballonisante des kératinocytes associée à quelques kératinocytes multinucléés et à un infiltrat inflammatoire mixte périvasculaire et péri-ecrine (14). La PCR sur liquide de vésicule/pustule ou sur croûte est le gold standard du diagnostic et met en évidence la présence spécifique de l'ADN du MPXV. Elle nécessite un centre de référence spécialisé pour réaliser l'analyse. La culture/isolation virale permet la classification de l'espèce virale, mais elle est techniquement complexe et nécessite plusieurs jours d'analyse. D'autres techniques, moins spécifiques et souvent non disponibles en routine, sont décrites : microscopie électronique, immunohistochimie avec anticorps anti-orthopoxvirus, sérologies IgM et IgG anti-orthopoxvirus (9).

Le diagnostic différentiel est celui des autres rash vésiculo-pustuleux : syphilis, certaines toxidermies, infections herpétiques (Herpès Simplex Virus et Varicella Zoster Virus), scabiose, rickettsiose varicelliforme, ou encore, le pian (9).

En l'absence de recommandations thérapeutiques et de traitement spécifique autorisé disponible, on procède, en général, à un traitement de soutien de la MPX : soins locaux avec pansements humides occlusifs pour éviter les surinfections bactériennes, lubrification ou antibiotiques topiques en cas d'atteinte oculaire, réhydratation et supplémentation nutritionnelle, analgésie et prise en charge spécifique de toute autre complication (15).

Plusieurs molécules antivirales pourraient présenter un intérêt thérapeutique. Le técovirimat est un antiviral oral développé pour le traitement de la variole qui, bien qu'éradiquée, constitue toujours un risque potentiel en matière de bioterrorisme. Le técovirimat est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) et a montré une efficacité *in vitro* et *in vivo* contre tous les orthopoxvirus. Il agit via l'inhibition de la p37, une protéine qui participe à la formation et à la sortie des virions d'orthopoxvirus. Son autorisation dans le traitement des cas sévères de MPX, notamment chez des patients immunodéprimés, pourrait être envisagée (16, 17). Au Royaume-Uni, il a déjà été utilisé en off-label dans le traitement de MPX, 600 mg 2 fois par jour pour une durée de 14 jours, avec évolution favorable et une bonne tolérance clinique (18). Le cidofovir est un analogue de nucléoside approuvé pour le traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV), qui agit en empêchant la réplication virale en bloquant l'ADN polymérase virale et qui a montré une efficacité *in vivo* et *in vitro* dans plusieurs modèles animaux pour le traitement des poxvirus (dont MPXV). Néanmoins, son utilisation chez l'homme est limitée par son administration intraveineuse et par sa néphrotoxicité potentielle (19). Le brincidofovir (BCV ou CMX001) est un analogue du cidofovir, mais avec une meilleure biodisponibilité rendant la prise orale possible. Il a un profil de sécurité rénale bien plus favorable, mais présente un risque de perturbations des enzymes hépatiques. Il a montré des résultats prometteurs dans plusieurs modèles animaux infectés par le monkeypox, mais n'a pas montré d'effet significatif chez les patients traités avec cette molécule au Royaume-Uni en 2018 (20).

Enfin, différents vaccins contre le virus de la variole ont été développés et ont montré une protection croisée contre le MPX : ACAM2000, l'Imvamune/Imvanex® (le virus vivant modifié de la vaccine Ankara) et LC16m8. Aucun n'est actuellement approuvé dans la prévention de l'infection à MPX, et des essais cliniques contrôlés supplémentaires sont nécessaires (9, 21, 22). Néanmoins, l'Imvamex® a déjà été utilisé en off-label en thérapie post-exposition, avec une fenêtre de vaccination conseillée entre 4 et 14 jours après le contact (23).

La reconnaissance de la MPX est importante pour le corps médical pour plusieurs raisons : tout d'abord, pour pouvoir soigner le patient de manière adaptée; ensuite, il existerait un risque de créer un réservoir du MPXV par contamination par des rongeurs en zone non endémique; enfin, il y aurait un risque de voir surgir des variantes virales plus agressives (24, 25).

## IMPLICATION CLINIQUE

Depuis le 13 mai 2022, plus de 1000 cas de MPX ont été décrits dans plus de 20 pays non endémiques (européens et non-européens), dont plusieurs cas en Belgique. La MPX doit donc entrer dans le diagnostic différentiel des rash vésiculo-pustuleux associés à un état fébrile. Sa reconnaissance rapide est importante pour de multiples raisons :

- *premièrement*, pour isoler précocément le patient afin d'éviter les contaminations inter-humaines;

- *deuxièmement*, pour empêcher le rétro-transfert du virus vers des rongeurs locaux et de créer ainsi un réservoir endémique du virus;

- *troisièmement*, pour prendre en charge au plus vite le patient et traiter rapidement les éventuelles complications.

Deux variants (ou clades) phylogénétiques géographiquement distincts du MPXV ont été décrits : le clade d'Afrique centrale (Bassin du Congo) et le clade d'Afrique de l'Ouest. C'est ce dernier qui est responsable de l'épidémie actuelle en zone non endémique. Bien que caractérisé par une virulence moindre par rapport à l'autre clade, la mortalité du variant d'Afrique de l'Ouest atteindrait en zone endémique jusqu'à 1 % des patients non vaccinés, ce qui en fait donc un potentiel problème majeur de santé communautaire.

## CONCLUSION

Suite à la recrudescence des cas de MPX en Europe, il convient d'être vigilant lors des éruptions varioliformes après un épisode pseudo-grippal. De toute évidence, la MPX doit actuellement être incluse dans le diagnostic différentiel.

## BIBLIOGRAPHIE

- Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E. A human infection caused by monkeypoxvirus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull World Health Organ* 1972;**46**:593-7.
- Renyolds MG, Damon IK. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. *Trends Microbiol* 2012;**20**:80-7.
- Bunge EM, Hoet B, Chen L, et al. The changing epidemiology of human monkeypox - A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2022;**16**:e0010141.
- ECDC. Epidemiological update: monkeypox multi-country outbreak. 8 juin 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-monkeypox-multi-country-outbreak-8-june>.
- Petersen E, Kantele A, Koopmans M, et al. Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 2019;**33**:1027-43.
- Fine PEM, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The transmission potential of monkeypox virus in human populations. *Int J Epidemiol* 1988;**17**:643-50.
- Likos AM, Sammons SA, Olson VA, et al. A tale of two clades: monkeypox viruses. *J Gen Virol* 2005;**86**:2661-72.
- Quiner CA, Moses C, Monroe BP, et al. Presumptive risk factors for monkeypox in rural communities in the Democratic Republic of the Congo. *PLoS ONE* 2017;**12**:e0168664.
- McCollum M, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis* 2014;**58**:260-7.
- Jezek Z, Grab B, Szczeniwski MV, et al. Human monkeypox: secondary attack rates. *Bull World Health Organ* 1988;**66**:465-70.
- Reed KD, Melski JW, Graham MB, et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med* 2004;**350**:342-50.
- Jezek Z, Szczeniwski M, Paluku KM, Mutombo M. Human monkeypox : clinical features of 282 patients. *J Infect Dis* 1987;**156**:293-8.
- Sklenovska N, Van Ranst M. Emergence of monkeypox as the most important orthopoxvirus infection in humans. *Front Public Health* 2018;**6**:241.
- Bayer Garner IB. Monkeypox virus: histologic, immunohistochemical and electron-microscopic findings. *J Cutan Pathol* 2005;**32**:28-34.
- Reynolds MG, McCollum AM, Nguete B, et al. 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.
- Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, et al. Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. *N Engl J Med* 2018;**379**:44-53.
- Russo AT, Grosenbach DW, Chinsangaram, et al. An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021;**19**:331-44.
- Adler H, Gould S, Hine P, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis* 2022. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6).
- Andrei G, Snoeck R. Cidofovir activity against poxvirus infections. *Viruses* 2010;**2**:2803-30.
- Hutson CL, Kondas AV, Mauldin MR, et al. Pharmacokinetics and efficacy of a potential smallpox therapeutic, brincidofovir, in a lethal monkeypox virus animal model. *mSphere* 2021;**6**:e00927-20.
- Hatch GJ, Graham VA, Bewley KR, et al. Assessment of the protective effect of Imvamune and Acam2000 vaccines against aerosolized monkeypox virus in cynomolgus macaques. *J Virol* 2013;**87**:7805-15.
- Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, et al. LC16m8, a highly attenuated vaccinia virus vaccine lacking expression of the membrane protein B5R, protects monkeys from monkeypox. *J Virol* 2006;**80**:5179-88.
- Vaughan A, Araons E, Astbury J, et al. Human-to-human transmission of monkeypox virus, United Kingdom, Octobre 2018. *Emerg Infect Dis* 2020;**26**:782-5.
- Kugelman JR, Johnston SC, Mulembakani PM, et al. Genomic variability of monkeypox virus among humans, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis* 2014;**20**:232-9.
- Zumla A, Valdoleiros SR, Haider N, et al. Monkeypox outbreaks outside endemic regions: scientific and social priorities. *Lancet Infect Dis* 2022;**22**:929-31.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Absil G, Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.  
Email : [dermatologie@uliege.be](mailto:dermatologie@uliege.be)