

Variole dite du singe

Mi-2022, des mesures pour réduire le risque de transmission et peu de données sur la vaccination

RÉSUMÉ

● En mai 2022, une épidémie de variole dite du singe rapportée à une transmission interhumaine, inédite par son ampleur, a débuté dans divers pays à travers le monde, principalement chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. En France, fin août 2022, environ 3 500 patients atteints de variole du singe avaient été recensés.

● Comment retenir ou écarter un diagnostic de variole du singe ? Face à un patient ayant des manifestations cliniques évocatrices, quelles sont les mesures de prévention pour limiter la transmission et quels sont les traitements à mettre en œuvre ? Début septembre 2022, les données disponibles justifient-elles de proposer une vaccination antivariolique en prévention chez certaines personnes ? Pour répondre à ces questions, nous avons réalisé une synthèse selon la méthode habituelle de *Prescrire*.

● La variole du singe est une infection virale contagieuse, qui se transmet notamment par contact avec un patient infecté, de manière rapprochée (gouttelettes respiratoires) ou directe (lésions, salive). Il est peu probable que l'utilisation d'un préservatif suffise à éviter la transmission.

● Selon les premières données d'observation concernant l'épidémie ayant débuté en mai 2022, la variole du singe se manifeste en général dans

les 3 semaines qui suivent l'exposition au virus, par la survenue de lésions cutanées ou muqueuses, douloureuses, parfois précédées d'une fièvre et accompagnées d'adénopathies. Le risque de formes graves paraît plus grand chez les patients immuno-déprimés, et début septembre 2022 il reste mal cerné chez les enfants et les femmes enceintes.

● La confirmation du diagnostic repose sur la mise en évidence par PCR de l'ADN viral à partir d'un prélèvement anal, génital, cutané, ou oropharyngé, selon la localisation des lésions. Selon des critères définis mi-2022 par Santé publique France, le diagnostic de variole du singe est retenu sans confirmation par PCR quand des manifestations cliniques évocatrices surviennent dans certaines situations, notamment : dans les 3 semaines qui suivent un contact rapproché avec un patient ayant eu une variole du singe documentée ; en cas de partenaires sexuels multiples, notamment chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. En France, la variole du singe fait partie des maladies à déclaration obligatoire.

● Le traitement repose surtout sur des antalgiques et des mesures d'hygiène visant à limiter le risque de surinfection bactérienne.

● Il est conseillé aux patients infectés d'éviter tout contact physique et de s'isoler jusqu'à la guérison complète des lésions, au moins pendant 3 semaines.

● **Début septembre 2022, les seules données dont on dispose dans la variole du singe pour l'évaluation d'un vaccin variole dit de 3^e génération tel que l'Imvanex[®] sont des données animales et d'immuno-génicité, cette épidémie étant inédite. Les effets indésirables connus de ce vaccin sont surtout des réactions locales, de la fièvre, des maux de tête, des douleurs musculaires ou articulaires. Mi-2022, la Haute autorité de santé (HAS) française a recommandé cette vaccination dans certaines situations : en prophylaxie post-exposition chez certaines personnes de l'entourage d'un patient infecté, notamment chez les personnes immunodéprimées ; en prophylaxie pré-exposition chez certaines personnes à risque élevé d'être exposées au virus de la variole du singe.**

● **En pratique, la sévérité des lésions de variole du singe, parfois très douloureuses, et la lourdeur des contraintes qu'impose l'isolement des patients infectés sont à prendre en compte dans l'évaluation des conséquences de cette maladie et les décisions de prévention par vaccination.**

Rev Prescrire 2022 ; 42 (468) : 754-760

La variole dite du singe (alias monkeypox, en anglais) est une infection causée par un orthopoxvirus, proche du virus de la variole humaine, détecté pour la première fois au Danemark dans les années 1950 chez des singes en captivité (1à3). Depuis les années 1990, des épidémies localisées de variole du singe liées à une transmission interhumaine ont été décrites dans divers pays d'Afrique centrale et de l'Ouest. Ces épidémies ont été imputées à la diminution de l'immunité vis-à-vis des orthopoxvirus, à la suite de l'arrêt de la vaccination contre la variole humaine après que l'éradication de cette infection a été considérée comme effective (a)(1,2,4). Lors de ces épidémies, les infections ont été le plus souvent bénignes, mais des morts ont été recensées. Le virus de la variole du singe se transmet principalement par contact direct ou rapproché avec un patient infecté (lésions cutanées ou muqueuses, gouttelettes respiratoires, salive), avec un vêtement ou un objet contaminé (linge, vaisselle), ou avec des animaux (notamment certains rongeurs et primates). Des transmissions foetomaternelles ont été rapportées. Début septembre 2022, la transmission par les sécrétions sexuelles ou par le sperme reste incertaine (1,2,5,6). Au vu des modes de transmission connus, le port d'un préservatif lors des rapports sexuels n'est pas suffisant pour prévenir la transmission (7).

En mai 2022, une épidémie de variole du singe rapportée à une transmission interhumaine, inédite par son ampleur, a débuté dans divers pays à travers le monde, principalement chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (2,3,6). Fin août 2022, environ 3 500 patients atteints de variole du singe avaient été recensés en France, dont une cinquantaine d'adultes de sexe féminin et une di-

zaine d'enfants (8). Deux morts ont été rapportées chez des patients atteints de variole du singe en Europe, les deux étant survenues en Espagne (9).

Comment retenir ou écarter un diagnostic de variole du singe ? Face à un patient ayant des manifestations cliniques évocatrices de cette infection, quelles sont les mesures de prévention pour limiter la transmission et quels sont les traitements à mettre en œuvre ? Les données disponibles justifient-elles de proposer une vaccination contre la variole en prévention chez certaines personnes ? Pour répondre à ces questions, nous avons réalisé une synthèse de l'évaluation disponible, selon la méthode habituelle de *Prescrire* (lire "Recherche documentaire et méthode d'élaboration" p. 6-7).

Les connaissances sur la variole du singe et son traitement évoluent rapidement. Les données rapportées ici sont le reflet de l'état des connaissances début septembre 2022.

Dans un contexte d'épidémie, un diagnostic avant tout clinique

Après une exposition au virus de la variole du singe, la phase d'incubation de l'infection varie de 5 à 21 jours. Des symptômes semblent survenir avant le 7^e jour chez la moitié des patients infectés. Les manifestations cliniques disparaissent spontanément, le plus souvent en 2 à 4 semaines (2,6,10).

Lésions anogénitales ou oropharyngées, douloureuses, avec parfois fièvre et adénopathies. Une variole du singe se manifeste en général par une éruption cutanée (exanthème) ou muqueuse (énanthème). Les lésions cutanées sont le plus souvent des vésicules* et des pustules*, parfois précédées de macules*(b). Elles évoluent en quelques jours en croûtes. Un prurit est rapporté par certains patients (11,12).

a- En France, dans la population générale, la vaccination contre la variole humaine a été obligatoire entre 1902 et 1979, avec maintien de l'obligation de rappels vaccinaux jusqu'en 1984 (réf. 4).

b- Mi-2022, divers documents actualisés ont été mis en ligne par la mission nationale de coordination opérationnelle du risque épidémique et biologique (www.coreb.infectiologie.com), dont une fiche d'aide au repérage pour les soignants et une fiche d'aide au diagnostic dermatologique qui rassemblent diverses photographies de lésions de variole du singe et d'autres affections à distinguer de cette maladie (réf. 10,12, 25,30).

Selon les premières données d'observation concernant l'épidémie ayant débuté en mai 2022, celle-ci semble avoir des caractéristiques spécifiques : l'éruption est douloureuse, débutant le plus souvent au niveau des organes génitaux ou autour de l'anus. La localisation des lésions paraît varier selon le mode de contamination. Certains patients ressentent dans les jours qui précèdent des signes généraux tels que fièvre, maux de tête, courbatures. Des adénopathies*, parfois douloureuses, sont souvent retrouvées à l'examen physique : sous la mâchoire, au niveau du cou ou de la région inguinale (3,6,7,10).

Les lésions sont en général peu nombreuses, dépassant rarement une dizaine d'éléments (3,6). La poussée est le plus souvent unique, et parfois l'éruption cutanée s'étend en quelques jours au visage, aux mains et aux pieds, voire aux paumes et aux plantes, avec présence concomitante de lésions d'aspects différents (6,10). Dans la bouche, elles se manifestent en général par une pharyngite, des douleurs de la gorge et des lésions des amygdales. Sur les muqueuses anorectales, elles se manifestent notamment par des ulcérations, des douleurs, des saignements, des diarrhées (3,6,7,10).

Ne pas confondre les lésions avec celles d'une varicelle, et rechercher des infections sexuellement transmissibles. Les lésions de variole du singe sont parfois difficiles à distinguer de celles de la varicelle. En Europe, la varicelle est rare chez les adultes. Elle évolue le plus souvent en plusieurs poussées, avec des lésions d'aspects très différents qui coexistent chez un même patient et au même moment (11,13). Face à des lésions évocatrices de variole du singe chez les personnes ayant une activité sexuelle, diverses infections sexuellement transmissibles sont aussi à envisager, notamment une infection par *Herpes simplex virus* et une syphilis (10,12).

En cas de contamination lors d'un rapport sexuel en l'absence de port de préservatif, il est utile de rechercher d'autres infections sexuellement transmissibles, notamment : une syphilis, une infection par *Neisseria gonorrhoeae* ou par *Chlamydia trachomatis*, une infection par le HIV et une hépatite B en l'absence d'immunisation (3,12,14,15). Il est utile d'identifier les personnes ayant été en contact rapproché avec un patient infecté, notamment lors d'un rapport sexuel, pour rechercher d'éventuelles manifestations cliniques et limiter le risque de transmission (16).

Risque de formes graves : plus grand chez les patients immunodéprimés, et mal cerné chez les enfants, et chez les femmes enceintes. Les formes graves de variole du singe rapportées au cours des épidémies survenues avant mai 2022 comprenaient notamment des pneumonies, des encéphalites, des kératites* et des surinfections bactériennes. Le risque de formes graves semble plus grand chez les patients immunodéprimés (6,17). En l'absence d'immunodépression marquée, une infection par le HIV ne paraît pas augmenter ce risque (18). Au cours de l'épidémie ayant débuté en mai 2022,

environ 10 % des patients atteints de variole du singe ont été hospitalisés, pour la plupart en raison de douleurs anorectales sévères ou de surinfection des lésions cutanées ou muqueuses (3,6,8,19). En France, début septembre 2022, environ 3 % des patients ont été hospitalisés (8). Malgré l'absence de données d'observation disponibles, il est vraisemblable que certaines formes de variole du singe exposent à des séquelles telles que des cicatrices.

Lors d'épidémies de variole du singe survenues en Afrique centrale et de l'Ouest, des morts ont été rapportées chez des jeunes enfants (1). Chez les femmes enceintes, la variole du singe expose à un surcroît de morts fœtales, et chez les nouveau-nés à des formes graves de la maladie. Pour l'épidémie ayant débuté en mai 2022, en raison du faible nombre d'infections survenues dans ces situations, on ne sait pas encore quel est le risque de formes graves dans ces contextes (5,6,17).

Confirmation du diagnostic par PCR : à partir d'un prélèvement anal, génital, cutané ou oropharyngé.

Selon Santé publique France, face à des patients ayant des manifestations cliniques évocatrices de variole du singe, cette éventualité est renforcée dans les situations suivantes : survenue dans les 3 semaines qui suivent un contact rapproché avec un patient infecté ; personne ayant des partenaires sexuels multiples, notamment un homme ayant des rapports sexuels avec des hommes ; retour d'un voyage dans un pays d'Afrique où le virus est connu pour circuler (20).

La confirmation du diagnostic repose sur la mise en évidence par PCR (polymerase chain reaction, en anglais) de l'ADN viral. Les prélèvements sont à effectuer en fonction notamment de la localisation des lésions : sur la muqueuse anale ou génitale ; à partir d'une lésion cutanée ; sur la muqueuse oropharyngée. En France, fin août 2022, ces prélèvements s'effectuent notamment dans certains laboratoires de biologie médicale, certains établissements de santé, ou dans des centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par les HIV, des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles (CeGIDD) (16,17,21).

Selon les critères définis le 8 juillet 2022 par Santé publique France, la survenue de manifestations évocatrices de variole du singe chez une personne après un contact rapproché avec un patient ayant eu une variole du singe documentée caractérise un "cas probable" (20). Dans cette situation, la Haute autorité de santé (HAS) française préconise de retenir le diagnostic de variole du singe sans confirmation par PCR (20,21).

En France, la variole du singe fait partie des maladies à déclaration obligatoire, y compris pour les "cas probables" (formulaire Cerfa n° 12218-02 Orthopoxvirose accessible en ligne sur le site www.santepubliquefrance.fr) (20,22).

[suite page 5] ►►

Vaccin variole (Imvanex®) dans la variole dite du singe : début septembre 2022, pas d'évaluation clinique

Un vaccin contenant un virus atténué de la vaccine, appelé virus modifié de la vaccine Ankara, est commercialisé sous le nom Imvanex®(a). Ce vaccin, dit de 3^e génération, est autorisé depuis plusieurs années dans l'Union européenne en prévention d'infections causées par des orthopoxvirus, dont la variole humaine et, depuis fin juillet 2022, la variole dite du singe (1,2). Le vaccin est disponible en flacon contenant 0,5 ml de suspension, qui est la dose à administrer par voie sous-cutanée. Il se conserve à une température de -20 °C pendant 2 ans. Après décongélation, il peut être conservé à l'abri de la lumière à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant deux mois au maximum, sans être recongelé. Selon le résumé des caractéristiques (RCP) européen, avant son utilisation, le flacon est à tourner « délicatement » pendant au moins 30 secondes pour homogénéiser la suspension (1).

Le schéma vaccinal est de 2 injections espacées d'au moins 28 jours. En cas de vaccination préalable contre la variole, la variole du singe ou les virus de la vaccine, un rappel vaccinal consiste en l'injection d'une seule dose (sans précision sur le délai entre la vaccination initiale et le rappel vaccinal) (1). Fin août 2022, en raison de difficultés d'approvisionnement concernant le vaccin Imvanex®, l'Agence européenne du médicament (EMA) a donné un avis favorable pour son utilisation par voie intradermique à la dose de 0,1 ml. Cet avis se base sur les résultats d'une étude d'immunogénicité chez l'Homme. Selon une étude avec un autre vaccin antivariolique dit de 3^e génération, les réactions locales paraissent plus fréquentes quand le vaccin est administré par voie intradermique plutôt que par voie sous-cutanée, surtout après un rappel vaccinal (3).

Études d'immunogénicité et études animales. Début septembre 2022, les données comparatives d'efficacité dans la variole du singe pour ce vaccin se limitent à des études d'immunogénicité chez l'Homme, et à des études chez des singes qui ont montré une moindre mortalité après vaccination (1,2,4). Les données d'efficacité de la vaccination humaine sont parcellaires en prophylaxie post-exposition, et inexistantes en prophylaxie pré-exposition (2,5).

Ses effets indésirables paraissent sans gravité, avec surtout des réactions locales, de la fièvre, des maux de tête, des douleurs musculaires ou articulaires (1,2,4à6).

Des recommandations convergentes, malgré le manque de données cliniques. Fin mai 2022, la Haute autorité de santé (HAS) française a recommandé en prophylaxie post-exposition de vacciner les adultes, y compris « les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle ». Cette vaccination est à débiter si possible dans les 4 jours qui suivent l'exposition à un patient infecté, et au plus tard 14 jours après. La HAS a aussi préconisé d'injecter une 3^e dose de vaccin chez les patients immuno-déprimés (7).

Malgré l'absence de données, la HAS et l'Agence française du médicament (ANSM) ont préconisé d'administrer une seule dose de vaccin Imvanex® en prophylaxie post-exposition chez les adultes ayant été vaccinés contre la variole humaine avant la fin des années 1970 (8,9). Chez les personnes nées avant 1980, une cicatrice d'aspect gaufré en haut d'un bras est parfois le signe d'une vaccination contre la variole humaine (8,9). Chez les enfants, la HAS

et l'ANSM ont préconisé fin juin 2022 que la vaccination en prophylaxie post-exposition « ne soit envisagée qu'au cas par cas » (8,9). Dans un avis daté du 20 mai 2022, la HAS a précisé que « les données étant limitées chez les femmes enceintes ou allaitantes, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter son utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement » (7).

Début juillet 2022, la HAS a préconisé en outre de vacciner en prophylaxie pré-exposition certaines personnes à risque d'exposition au virus : « les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (...) et les personnes trans rapportant des partenaires sexuels multiples ; les personnes en situation de prostitution ; les professionnels des lieux de consommation sexuelle, quel que soit le statut de ces lieux » (10).

Mi-2022, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et diverses agences de santé européennes et étatsuniennes ont publié des recommandations globalement concordantes avec celles émises en France (4,5,10à12).

En France, le Ministère de la santé a recensé des centres proposant la vaccination contre la variole du singe, dont la liste actualisée est accessible en ligne (www.sante.fr/monkeypox).

©Prescrire

a- La vaccine est une maladie qui atteint les vaches, elle ressemble à la variole mais demeure bénigne, elle est due à un orthopox-virus (réf. 2,13)

1- EMA "RCP-Imvanex" 25 juillet 2022.

2- EMA - CHMP "Public assessment report for Imvanex. EMEA/H/C/002596/II/0076" 21 juillet 2022 : 42 pages.

3- EMA - CHMP "Considerations on posology for the use of the vaccine Jynneos/Imvanex (MVA-BN) against monkeypox. EMA/700120/2022" 19 août 2022 : 4 pages.

4- OMS "Vaccines and immunization for monkeypox. Interim guidance" 14 juin 2022 : 28 pages.

5- Ukhsa Recommendations for the use of pre and post exposure vaccination during a monkeypox incident" 5 août 2022 : 36 pages.

6- Public Health England "Chapter 29. Smallpox and monkeypox". In : "The Green Book. Immunisation against infectious disease". Site www.gov.uk mis à jour le 3 août 2022 : 11 pages.

7- HAS "Avis n° 2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022 du collège de la Haute autorité de santé relatif à la vaccination contre monkeypox" 20 mai 2022 : 4 pages.

8- ANSM "Avis de l'ANSM concernant la vaccination contre le virus monkeypox" 15 juin 2022 : 23 pages.

9- HAS "Avis n°2022.0037/AC/SESPEV du 16 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination des primovaccinés et des populations pédiatriques contre le virus monkeypox" 16 juin 2022 : 6 pages.

10- HAS "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" 7 juillet 2022 : 6 pages.

11- Rao AK et col. "Use of Jynneos (smallpox and monkeypox vaccine, live, nonreplicating) for preexposure vaccination of persons at risk for occupational exposure to orthopoxviruses : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022" *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022 ; **71** (22) : 734-742.

12- ECDC "Communicable disease threats reports. Week 32, 7-13 August 2022". Site www.ecdc.europa.eu consulté le 18 août 2022 : 21 pages.

13- Prescrire Rédaction "Vaccinations : une histoire de santé publique et de controverses sociales" *Rev Prescrire* 2019 ; **39** (425) : 217-222.

► [suite de la page 3]

Chez les patients infectés, surtout des mesures générales d'isolement jusqu'à la disparition complète des lésions

Les personnes infectées par le virus de la variole du singe sont contagieuses jusqu'à la disparition complète des lésions et la chute des croûtes, ce qui correspond à une période allant parfois jusqu'à 4 semaines après les premières manifestations cliniques (2,6,11,23).

Traitement antalgique et mesures d'hygiène. Dans la variole du singe, le traitement est avant tout symptomatique, notamment : *paracétamol* en cas de fièvre ou de douleur, à compléter éventuellement par un opioïde tel que la *morphine* si besoin (23). Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens exposent entre autres à des aggravations d'infections, en particulier cutanées, ce qui justifie de les éviter dans cette situation (12,13,23).

Des mesures d'hygiène visent à limiter le risque de surinfection bactérienne, notamment : ne rien appliquer sur les lésions, en particulier pas de talc ; couper les ongles des mains très courts (12,13).

Isolement jusqu'à la cicatrisation complète des lésions, et au moins 3 semaines. Des manifestations cliniques évocatrices de variole du singe justifient des mesures d'isolement jusqu'à ce que ce diagnostic soit écarté par PCR. Pour les "cas probables" tels que définis plus haut, ou après confirmation du diagnostic par PCR, cet isolement est à poursuivre jusqu'à cicatrisation complète des lésions, et au minimum pendant 3 semaines (5,20,24).

Les mesures proposées visent avant tout à limiter le risque de transmission : éviter les rapports sexuels et tout autre contact physique avec d'autres personnes ; porter un masque dit chirurgical en présence d'autres personnes ; ne pas partager le linge ni la vaisselle ; couvrir les lésions avec un pansement sec, ou par un vêtement ; se laver fréquemment les mains, au mieux avec du savon et de l'eau, voire avec une solution ou un gel hydroalcoolique ; éviter tout contact avec un animal domestique (c). Les croûtes et les déchets de soins ayant été en contact avec les lésions sont à jeter à part, dans un sac poubelle doublé d'un deuxième sac poubelle (5,20,24,25).

Certaines de ces mesures d'isolement paraissent difficiles à mettre en œuvre et à maintenir pendant plusieurs semaines. Leur intérêt est vraisemblablement plus grand quand les patients infectés vivent sous le même toit qu'une personne à risque de forme grave de variole du singe, en particulier une personne immunodéprimée (20,24).

À la fin de la période d'isolement, il est préconisé de nettoyer le domicile de manière soigneuse, surtout les surfaces, la literie, les vêtements et la vaisselle (20,24). Le virus de la variole du singe est inactivé par l'hypochlorite de sodium (sous forme de solution d'eau de Javel, notamment), et par la chaleur (1 heure à 60 °C ou 12 minutes à 70 °C) (5,17).

Antiviraux : peu de données d'évaluation clinique dans la variole du singe. Début septembre 2022,

l'évaluation des antiviraux spécifiquement proposés dans la variole du singe repose surtout sur des données chez l'Animal, des données in vitro, et des évaluations cliniques non comparatives ou effectuées dans des infections par d'autres orthopoxvirus (d).

Le *técovirimat* entrave la maturation de l'enveloppe de divers orthopoxvirus, dont ceux de la variole du singe et de la variole humaine. En traitement de la variole du singe chez les adultes, le *técovirimat* oral a fait l'objet d'une mise sur le marché (AMM) européenne particulière, dite pour circonstances exceptionnelles (e). Celle-ci s'appuie sur des études chez des singes infectés par ce virus, ayant montré une diminution statistiquement significative de la mortalité avec cet antiviral par rapport à un placebo. Il est proposé chez certains patients adultes, en dehors de la grossesse, dans les formes graves de variole du singe, notamment chez les patients immuno-déprimés (f). Début septembre 2022, on ne dispose pas de données comparatives ayant évalué son efficacité clinique chez des humains dans cette situation (17,26à29).

Le profil d'effets indésirables du *técovirimat* semble comporter surtout des céphalées et des troubles digestifs. Des éruptions cutanées, des irritabilités et des douleurs articulaires ont aussi été rapportées. Un risque élevé de développement de résistances du virus à cet antiviral a été évoqué (17, 26,29). Le *técovirimat* expose en outre à de nombreuses interactions médicamenteuses via ses effets inducteurs* ou inhibiteurs* sur des isoenzymes du cytochrome P450 (24).

c- L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a publié des préconisations pour limiter le risque de transmission du virus de la variole du singe d'un patient infecté à un animal domestique tel que chat, chien, lapin, rongeur (réf. 31). Une transmission probable à un chien a été rapportée (réf. 32).

d- En France, le *cidofovir* injectable est autorisé dans le cadre d'une procédure d'accès compassionnel chez des patients atteints d'infections virales autres que la variole du singe (réf. 17). Une équipe britannique a rapporté avoir proposé le *brincidofovir* oral, un promédicament* du *cidofovir* autorisé aux États-Unis d'Amérique dans la variole humaine, à 3 patients atteints de variole du singe, et avoir dû l'interrompre en raison de la survenue d'une élévation des transaminases hépatiques (réf. 27,33,34). Début septembre 2022, le *brincidofovir* n'est pas autorisé dans l'Union européenne (réf. 17). Malgré l'absence de données d'efficacité dans la variole du singe, des immunoglobulines par voie intraveineuse dirigées contre l'orthopoxvirus de la vaccine sont proposées dans certaines formes graves, notamment chez les femmes enceintes et les enfants (réf. 10,17,27).

e- Lorsque des circonstances épidémiologiques, scientifiques ou éthiques le justifient, les autorités de santé européennes sont en droit d'octroyer une AMM malgré une balance bénéfices-risques incertaine : l'AMM dite sous circonstances exceptionnelles. Cette AMM doit être réévaluée annuellement (réf. 35).

f- En France, fin août 2022, le *técovirimat* n'est dispensé que dans les établissements de santé (réf. 36).

Vacciner des personnes de l'entourage ou en cas de risque élevé d'exposition au virus de la variole du singe ?

En prévention de la transmission interhumaine de certaines infections contagieuses, il est parfois préconisé de vacciner des personnes de l'entourage d'un patient infecté (alias prophylaxie post-exposition), voire certaines personnes avant tout contact rapproché avec un patient infecté (alias prophylaxie pré-exposition).

Début septembre 2022, les données disponibles sur la vaccination antivariolique en prévention de la variole du singe sont maigres (lire l'encadré "Vaccin variole (Imvanex®)" p. 4).

En pratique Des lésions très douloureuses, un isolement contraignant et un intérêt préventif mal cerné de la vaccination

La variole dite du singe est une infection contagieuse, le plus souvent bénigne, qui se manifeste souvent par des lésions douloureuses dont la sévérité justifie parfois une hospitalisation. Pour éviter la dissémination de la maladie, des mesures d'isolement jusqu'à la cicatrisation complète des lésions et au moins pendant 3 semaines sont prudentes. Les contraintes de ces mesures sont aussi à prendre en compte dans l'évaluation des conséquences de cette maladie. Mi-2022, face à un patient ayant des manifestations cliniques évocatrices de variole du singe, il est utile de chercher à étayer rapidement ce diagnostic en recherchant un contact rapproché dans les semaines précédentes avec un patient ayant eu des lésions de variole du singe, ou à défaut en effectuant un test par PCR.

L'épidémie qui sévit mi-2022 est sans précédent, d'où une évaluation parcellaire de la vaccination. Malgré tout, la Haute autorité de santé (HAS) française a recommandé mi-2022 l'administration du vaccin Imvanex® : en prophylaxie post-exposition chez certaines personnes de l'entourage d'un patient infecté, notamment chez les personnes immuno-déprimées ; en prophylaxie pré-exposition chez certaines personnes à risque élevé d'être exposées au virus de la variole du singe, en particulier en raison de leur activité sexuelle ou professionnelle. Début septembre 2022, les balances bénéfices-risques de ces deux stratégies vaccinales sont incertaines. Pour aider au choix de chaque personne qui envisage cette vaccination, il est utile de partager les connaissances acquises sur les effets du vaccin Imvanex®, ainsi que les incertitudes et inconnues qui persistent.

**Synthèse élaborée collectivement
par la Rédaction
sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire**

GLOSSAIRE

Les termes expliqués de façon concise dans ce glossaire sont signalés dans le texte par un astérisque (*)

adénopathie : atteinte (notamment infectieuse ou tumorale) d'un ganglion (ou nœud) lymphatique, qui provoque une augmentation du volume de ce ganglion.

inducteur enzymatique : substance qui augmente l'activité de diverses protéines impliquées dans le métabolisme des médicaments, notamment les enzymes du cytochrome P450 et la glycoprotéine P. En général, sa prise expose à une moindre efficacité de nombreux médicaments par accélération de leur transformation et de leur élimination ; et son arrêt expose à une surdose.

inhibiteur enzymatique : substance qui diminue l'activité d'une protéine impliquée dans le métabolisme des médicaments, telle qu'une enzyme du cytochrome P450 et la glycoprotéine P. En général, sa prise expose à un surcroît d'effets de nombreux médicaments par diminution de leur transformation et de leur élimination ; son arrêt expose à une diminution des effets de ces mêmes médicaments.

kératite : inflammation de la cornée.

macule : tache cutanée colorée ou présentant un trouble de la pigmentation, de dimension variable, ne faisant pas de saillie notable à la surface de la peau et s'effaçant à la pression.

promédicament : substance médicamenteuse peu ou pas pharmacologiquement active destinée à être transformée dans l'organisme en une autre substance médicamenteuse active.

pustule : soulèvement circonscrit de l'épiderme contenant du pus.

vésicule : soulèvement circonscrit de l'épiderme ou d'une muqueuse, de petite taille, contenant une sérosité qui s'écoule en cas de rupture.

Noms commerciaux des médicaments en France **F**, Belgique **B** et Suisse **CH**

cidofovir – **F** CIDOFOVIR TILLOMED® ; **B** (–) ; **CH** SIDOVIS®

brincidofovir – **F** BRINCIDOFOVIR® ; **B** **CH** (–)

técovirimat – **F** TPOXX® ; **B** TECOVIRIMAT SIGA® ; **CH** (–)

vaccin variole (virus vivant modifié de la vaccine Ankara) – **F** **B** IMVANEX®, JYNNEOS® ; **CH** IMVANEX®

Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Nous avons recherché les guides de pratique clinique et les avis d'agences de santé européennes et étatsunien sur la variole du singe. Cette recherche documentaire a reposé sur le suivi mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire. Par ailleurs, pour la dernière fois le 16 août 2022, nous avons interrogé les sites internet des organismes suivants : CDC, CNR-LE orthopoxvirus, Coreb, DGS, ECDC, HAS, HCSP, OMS, Santé publique France, Ukhsa. Des références bibliographiques des articles ainsi recensés ont elles-mêmes été explorées.

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de Prescrire, notamment vérification de la sélection des documents et de leur analyse, relecture externe, contrôles de qualité multiples.

1- Prescrire Rédaction "Variole du singe" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (190) : 853.

2- Public Health England "Chapter 29. Smallpox and monkeypox". In : "The Green Book. Immunisation against infectious disease". Site www.gov.uk mis à jour le 3 août 2022 : 11 pages.

3- Patel A et coll. "Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak : descriptive case series" *BMJ* 2022 ; **378** : e072410 : 17 pages.

4- Prescrire Rédaction "Vaccinations : une histoire de santé publique et de controverses sociales" *Rev Prescrire* 2019 ; **39** (425) : 217-222.

5- Haut conseil de la santé publique "Avis relatif aux mesures de prévention vis-à-vis de l'infection à monkeypox virus" 8 juillet 2022 : 19 pages.

6- Thornhill JP et coll. "Monkeypox virus infection in humans across 16 countries, April-June 2022" *N Engl J Med* 2022 ; en ligne : 14 pages.

7- Philpott D et coll. "Epidemiologic and clinical characteristics of monkeypox cases, United States, May 17-July 22, 2022" *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022 ; **71** (32) : 1018-1022.

8- Santé publique France "Cas de variole du singe : point de situation au 29 août 2022". Site www.santepubliquefrance.fr consulté le 1^{er} septembre 2022 : 10 pages.

9- ECDC "Communicable disease threats reports. Week 32, 7-13 August 2022". Site www.ecdc.europa.eu consulté le 18 août 2022 : 21 pages.

10- Coreb "Infection par le monkeypox virus : repérer et prendre en charge un patient en France. Fiche d'information pour les soignants de 1^{ère} ligne" 14 juillet 2022 : 2 pages.

11- CDC "Clinical Recognition. Monkeypox". Site www.cdc.gov consulté le 4 juillet 2022 : 4 pages.

12- Coreb "Monkeypox. Aide au diagnostic dermatologique et au traitement symptomatique" 9 juin 2022 : 8 pages.

13- Prescrire Rédaction "Reconnaître les varicelles graves. Même chez l'enfant, mais surtout chez l'adulte et l'immunodéprimé" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (236) : 114-120.

14- Prescrire Rédaction "Gonococcie" Premiers Choix Prescrire, actualisation février 2021 : 5 pages.

15- Prescrire Rédaction "Chlamydie liée à un rapport sexuel" Premiers Choix Prescrire, actualisation janvier 2021 : 7 pages.

16- Haut conseil de la santé publique "Avis 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" 9 juin 2022 : 13 pages.

17- Haut conseil de la santé publique "Avis relatif à la conduite à tenir autour d'un cas suspect, probable ou confirmé d'infection à monkeypox virus" 24 mai 2022 : 30 pages.

18- O'Shea J et coll. "Interim guidance for prevention and treatment of monkeypox in persons with HIV infection - United States, August 2022" *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022 ; **71** (31) : 103212-1027.

19- Maihe M et coll. "Clinical characteristics of ambulatory and hospitalised patients with monkeypox virus infection : an observational cohort study" *Clin Microbiol Infect* 2022 ; en ligne : 26 pages.

20- Santé publique France "Cas de monkeypox en Europe, définitions et conduite à tenir" 8 juillet 2022 : 9 pages.

21- HAS "Avis n°2022.0048/AC/SEAP du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la Sécurité sociale de l'acte de détection du virus de la variole du singe (monkeypox virus) par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN)" 21 juillet 2022 : 6 pages.

22- Santé publique France "Liste des maladies à déclaration obligatoire. 27 janvier 2003". Site www.santepubliquefrance.fr consulté le 28 juin 2022 : 4 pages.

23- Prescrire Rédaction "Douleur nociceptive chez un adulte" Premiers Choix Prescrire, actualisation janvier 2022 : 6 pages.

24- CDC "Isolation and infection control : home". Site www.cdc.gov consulté le 6 juillet 2022 : 2 pages.

25- Coreb "Monkeypox virus (variole du singe). Fiche d'information au patient, après le diagnostic" 14 juillet 2022 : 1 page.

26- EMA "RCP-Técovirimat Siga" 28 janvier 2022.

27- CDC "Interim clinical guidance for the treatment of monkeypox" 28 juillet 2022. Site www.cdc.gov consulté le 16 août 2022 : 3 pages.

28- CDC "Guidance for tecovirimat use under expanded access investigational new drug protocol during 2022 U.S. monkeypox cases" 3 août 2022. Site www.cdc.gov consulté le 16 août 2022 : 4 pages.

29- EMA - CHMP "Public assessment report for tecovirimat Siga. EMEA/H/C/005248/0000" 11 novembre 2021 : 128 pages.

30- Coreb "Infection au monkeypox virus : procédure opérationnelle de prélèvement" 13 juillet 2022 : 2 pages.

31- Anses "Avis portant sur « des recommandations relatives à la réduction du risque de diffusion du virus monkeypox aux animaux en France ». Première partie" 10 juin 2022 : 12 pages.

32- Seang S et coll. "Evidence of human-to-dog transmission of monkeypox virus" *Lancet* 2022 ; en ligne : 2 pages.

33- US FDA "Full prescribing information-Tembexa" juin 2021.

34- Adler H et coll. "Clinical features and management of human monkeypox : a retrospective observational study in the UK" *Lancet Infect Dis* 2022 ; en ligne : 10 pages.

35- Prescrire Rédaction "Déroptions à l'AMM "classique" : accès plus rapide au marché, au détriment de l'évaluation des médicaments" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (299) : 696-701.

36- Ministère de la santé et de la prévention "Monkeypox / variole du singe : questions-réponses" 23 août 2022. Site solidarites-sante.gouv.fr consulté le 1^{er} septembre 2022 : 4 pages.