

Avis du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires (COVARS)

du 22 novembre 2022

SUR L'ÉPIDÉMIE A VIRUS MONKEYPOX

Membres du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires associés à cet avis :

Brigitte AUTRAN, Présidente, Immunologiste
Fabrice CARRAT, Epidémiologiste
Yvanie CAILLE, Association de patients
Simon CAUCHEMEZ, Modélisateur
Julie CONTENTI, Urgentiste
Annabel DESGREES du LOU, Démographe
Didier FONTENILLE, Entomologiste
Patrick GIRAUDOUX, Eco-épidémiologiste, One Health
Mélanie HEARD, Politiste en santé
Xavier de LAMBALLERIE, Virologue
Thierry LEFRANCOIS, Vétérinaire, One Health
Roger LE GRAND, Vaccins, One Health
Xavier LESCURE, Infectiologue
Bruno LINA, Virologue
Véronique LOYER, Représentante des citoyens
Denis MALVY, Infectiologue
Céline OFFERLE, Association de patients
Olivier SAINT-LARY, Généraliste
Rémi SLAMA, Epidémiologiste

Pour rédiger cet avis, le COVARS a auditionné :

Le Pr Yazdan YAZDANPANAHAH, Directeur de l'ANRS – Maladies infectieuses Emergentes
Le Pr Laetitia HUIART, Directrice Scientifique de Santé Publique France (SPF)
Le Pr Christine KATLAMA, Département de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière et Sorbonne-Université, Paris
Le Pr Nadia HADDAD, Maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie, UMR BIPAR ((EnvA-Anses-INRAe) Ecole nationale vétérinaire d'Alfort

Cet avis a été transmis aux autorités nationales le 22 novembre 2022

Comme les autres avis du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires, cet avis a vocation à être rendu public.

SAISINE SUR L'ÉPIDÉMIE À VIRUS MONKEYPOX

du 29 septembre 2022

de Mme Sylvie RETAILLEAU, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

et de M. François BRAUN, ministre de la Santé et de la Prévention.

On observe depuis quelques semaines une diminution du nombre de cas hebdomadaire, et une augmentation régulière du nombre de sujets vaccinés avec de l'ordre de 100 000 sujets vaccinés à date avec une première dose. Le nombre de cas rapporté n'est probablement pas conforme à la réalité, prélèvements et déclarations n'étant pas systématiquement effectués. Il semble néanmoins que l'épidémie, en repli, reste cantonnée aux sujets à risque. Quelle est l'appréciation du COVARIS sur ce sujet, ses projections sur le devenir de l'épidémie, en France et en Europe ?

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| AVANT-PROPOS..... | 5 |
| I. ETAT DES LIEUX..... | 6 |
| A. Le virus Monkeypox..... | 6 |
| B. Epidémie d’infection à virus Monkeypox en France, Europe, Monde en 2022..... | 7 |
| Dynamique de l’épidémie :..... | 7 |
| Populations touchées par l’épidémie :..... | 8 |
| C. Aspects cliniques et thérapeutiques de l’infection à virus Monkeypox..... | 9 |
| Aspects cliniques..... | 9 |
| Approches thérapeutiques :..... | 10 |
| D. Prévention..... | 11 |
| Stratégies de réduction des risques..... | 11 |
| Vaccins anti-poxvirus et campagnes vaccinales..... | 11 |
| II. ENJEUX ET VISION À PLUS LONG TERME..... | 17 |
| A. Questions sur l’épidémie actuelle pour apprécier les risques liés au virus Monkeypox..... | 17 |
| L'histoire naturelle de l'infection :..... | 17 |
| Données de l'épidémie actuelle..... | 18 |
| B. Questions sur le risque zoonotique/rétro-zoonotique lié au MPXV..... | 18 |
| Espèces sensibles au virus Monkeypox :..... | 18 |
| Possibilité de survie du MPXV à l’air libre :..... | 19 |
| C. Prospective à court et moyen terme :..... | 19 |
| Quels objectifs : Contrôle, Elimination ou Eradication?..... | 19 |
| Quels scenarii?..... | 20 |
| D. Impact de la réglementation MOT (Micro-organismes et Toxines) pour le diagnostic et la recherche MPXV.... | 22 |
| Etat de la réglementation MOT concernant le virus Monkeypox..... | 22 |
| Limitations liées à la réglementation MOT:..... | 23 |
| III. RECOMMANDATIONS : VEILLE ET ANTICIPATION DES RISQUES DE RÉSURGENCE..... | 25 |
| A. Prévenir les Risques potentiels et futurs :..... | 25 |
| Réduction durable des comportements à risque et prévention de l’infection dans le contexte de la prévention des IST..... | 25 |
| Mise en place d’une immunité collective durable grâce à la vaccination complète..... | 26 |
| B. Surveiller et Diagnostiquer..... | 26 |
| En population humaine..... | 26 |
| Suivi et gestion du risque de transmission homme-animal..... | 26 |
| C. Mener des Recherches..... | 27 |
| En santé humaine :..... | 27 |
| Recherches One Health..... | 28 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Assouplir la réglementation MOT du MPXV pour la recherche et le diagnostic | 299 |
| Annexe 1 : Recommandations en matière d'information, de réduction des risques et d'atteinte des communautés concernées | 30 |
| Annexe 2 : Tableau sur les données vaccinales dans le monde et en Europe | 32 |
| Annexe 3 : Publications françaises référencées par l'ANRS-MIE de mai à Novembre 2022..... | 35 |
| Annexe 4 : Constats et recommandations zoonotiques | 37 |

AVANT-PROPOS

Le COVARS, interrogé sur le devenir de l'épidémie dite de « variole du singe » due à l'infection par virus Monkeypox sévissant en France et dans le monde depuis Mai 2022 a souligné les particularités de cette épidémie, la différenciant de l'infection endémique sévissant en Afrique. Ces particularités résident dans la population touchée - principalement des jeunes hommes - et dans le mode de transmission, essentiellement lié à des contacts sexuels multiples. L'épidémie a décliné rapidement en France et dans le monde, après un pic à l'été 2022, en partie grâce à de fortes actions de prévention mises en œuvre par les autorités sanitaires et les associations reliant ces communautés. Le contrôle de l'épidémie a également bénéficié de l'existence préalable d'un traitement et d'un vaccin dirigés contre le virus voisin de la variole.

Le COVARS a réalisé un bilan documenté des connaissances et des données sur la situation épidémiologique du virus et de la maladie, son traitement et sa prévention. Le COVARS a également écouté les institutions chargées de la veille épidémiologique (Santé Publique France [SPF]) et de la recherche (Agence nationale de recherches sur le SIDA, les hépatites et les maladies infectieuses émergentes [ANRS-MIE]) ainsi que deux experts en maladies infectieuses à transmission sexuelle et en zoonoses liées aux poxvirus.

Comme l'ensemble des experts nationaux et internationaux, le COVARS a souligné le rôle prééminent des changements comportementaux dans la réduction initiale de l'épidémie relayés par l'intervention vaccinale permettant une réduction durable de l'épidémie. Le COVARS a également souligné l'importance d'une élimination rapide et de précautions à prendre vis-à-vis des animaux domestiques et sauvages afin d'éviter la transmission retro-zoonotique dans nos pays. Le COVARS a aussi soulevé les enjeux liés au faible niveau de connaissances sur cette infection, ses hôtes naturels, ses modes de transmission, l'efficacité et la durabilité de la protection vaccinale et souligné les points spécifiques devant faire l'objet de recherches.

Les incertitudes actuelles n'ont pas permis aux modélisateurs de construire des modèles solides de prévision. Cependant, tenant compte des objectifs d'élimination définis par l'OMS pour la région Europe, le COVARS a collégalement proposé des scénarii concernant la population générale pour laquelle les risques épidémiques sont faibles, ainsi que la population actuellement touchée par la maladie. Pour celle-ci une trajectoire vers l'élimination de l'infection symptomatique à virus Monkeypox est envisageable à court terme grâce au maintien des mesures de prévention.

Pour le COVARS, le scénario le plus probable à moyen et long terme est celui du maintien d'une circulation virale à bas bruit à l'échelle européenne rendant l'hypothèse de l'élimination complète de l'infection à virus Monkeypox peu probable et conduisant à un risque de reprises épidémiques, voire saisonnières en France et en Europe.

Afin de limiter ces risques de résurgences et augmenter la résilience face à la maladie, le COVARS recommande de renforcer les actions de :

- **PREVENTION** en impliquant de façon coordonnée et participative les actions des autorités sanitaires et des associations et en renforçant la campagne vaccinale pour induire une immunité durable,
- **SURVEILLANCE** dans la population humaine en intégrant cette maladie dans le fardeau des infections à transmission sexuelle,
- **RECHERCHE**, afin de mieux caractériser cette maladie, le vaccin et le traitement et de mettre en œuvre des actions de veille et d'anticipation dans la population humaine et dans la faune afin de prévenir les risques de reprise épidémique.

I. ETAT DES LIEUX

A - Le virus Monkeypox (MPXV)

Le virus Monkeypox, à génome ADN double brin, appartient au genre *Orthopoxvirus* (famille des *Poxviridae*) comprenant d'autres virus tels que celui de la Vaccine, le Cowpox, le Camelpox et le virus de la variole (Variola), l'un des pathogènes majeurs de l'histoire de l'humanité¹. La forte proximité antigénique des *Orthopoxvirus* permet aux vaccins dérivés du virus de la vaccine d'être proposés pour la prévention de la variole et de l'infection à virus Monkeypox, mais cette proximité antigénique entraîne des difficultés d'analyse de la spécificité des anticorps vis-à-vis de l'un ou l'autre des *Orthopoxvirus*.

Le MPXV circule à l'état naturel en Afrique centrale (clade 1) et de l'ouest (clade 2)². Dans les zones d'endémie africaines, l'infection par le virus Monkeypox est considérée historiquement comme une maladie zoonotique. Dans les années 70-80, il s'agissait le plus souvent d'infections par contact d'enfants avec un rongeur infecté². Cependant l'âge des patients a augmenté depuis les années 1990, avec également une augmentation des événements de transmission inter-humaine³.

Les virus responsables de l'épidémie humaine mondiale récente sont dus à un nouveau clade (clade 3), issu du clade 2. L'origine de l'épidémie a pu être localisée en Afrique de l'ouest, avec un nombre limité d'évènements fondateurs. Les données génétiques du clade 3 ne permettent pas à ce jour de savoir si l'épidémiologie actuelle, notamment le mode de transmission, et le faible niveau de mortalité observés, sont liés à des modifications génétiques spécifiques. Un profil mutationnel très particulier de ce virus pourrait indiquer une adaptation à l'homme par l'introduction de mutations ponctuelles réparties dans différentes régions du génome⁴. De plus des données de séquençage en France et aux USA indiquent que quelques cas survenus dans les pays du Nord sont des cas d'importation, sans lien avec l'épidémie en cours (SPF).

La capacité des Orthopoxvirus à infecter des hôtes différents est très variable : le virus Variola est considéré comme exclusivement humain, le virus Camelpox peut infecter plusieurs espèces de camélidés (et peut-être l'homme exceptionnellement) et le virus Cowpox peut induire des infections cutanées chez l'homme. Le virus MPX peut aussi infecter plusieurs espèces telles que des rongeurs, des primates dont occasionnellement l'homme (cf section II-B sur le risque zoonotique / retro-zoonotique).

Par assimilation avec le virus de la variole, on considère que la transmission interhumaine du MPXV se fait par contact avec les lésions cutanées ou muqueuses dues à l'infection virale et à l'excrétion respiratoire de gouttelettes de salive contenant du virus. Cette analogie ne reflète probablement qu'approximativement la réalité des modes de transmission du MPXV. Les données cliniques et épidémiologiques récentes ont révélé le rôle majeur de la transmission par contact sexuel⁵. Même si le virus a été détecté dans le sperme et dans l'oropharynx, la part relative des divers modes de transmission (cutané, muqueux, du sperme, respiratoire) reste mal quantifiée. Il semble que la transmission respiratoire ait été marginale.

Le diagnostic biologique de l'infection repose, pour l'essentiel, sur le prélèvement par écouvillonnage des lésions cutanées ou muqueuses et de l'oropharynx avec recherche de génome viral par PCR en temps réel. Des consignes

¹ <https://ictv.global/>

² Gessain et al, NEJM 2022

³ Bunge, E.M., et al. PLOS Neglected Tropical Diseases 16, e0010141. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>

⁴ Kannan SR, et al. J Autoimmun. 2022 Oct 14;133:102928.

⁵ Ferré VM et al. Ann Intern Med 2022 Oct;175(10):1491-1492. doi: 10.7326/M22-2183. Epub 2022 Aug 16.

techniques et des produits biologiques de référence sont fournis par le réseau européen EVD-Labnet⁶ et la collection européenne de virus EVAg⁷. Les tests académiques et commerciaux ont été évalués et des recommandations d'utilisation émises par les autorités européennes, y compris pour la non-utilisation de tests pris en défaut par l'évolution génétique du virus⁸. Le diagnostic doit être suivi d'une Déclaration Obligatoire à SPF. Néanmoins la difficulté d'accès à des laboratoires habilités à faire ces tests a incité les autorités sanitaires françaises⁹ à réserver les tests PCR aux cas de diagnostic clinique douteux conduisant dans ce cas à une sous-déclaration de la maladie¹⁰.

Les techniques sérologiques reposent sur des ELISA et des tests de séroneutralisation. Mais des réactions sérologiques croisées entre les différents orthopoxvirus rendent le diagnostic sérologique d'infection à MPXV difficile à interpréter en particulier chez les sujets vaccinés contre la variole.

B. Epidémie d'infection à virus Monkeypox en France, Europe, Monde en 2022

Depuis le mois de mai 2022, des cas d'infection à MPXV sont rapportés en France, en Europe et en Amérique, atteignant principalement les hommes de 18 à 50 ans ayant des relations sexuelles avec des hommes rapportant des partenaires sexuels multiples (HSH-PM). Cette infection est quasi-exclusivement transmise à l'occasion de contacts sexuels multiples, les transmissions par d'autres voies étant exceptionnelles - à ce jour 4 cas de transmissions accidentelles ont été rapportés chez des professionnels de santé ou de laboratoire en Europe¹¹.

1- Dynamique de l'épidémie :

En Europe¹² : Après une augmentation régulière de l'incidence dans tous les pays d'Europe atteignant un pic du 18 au 24 juillet 2022, on observe une diminution continue des cas rapportés et l'incidence a globalement diminué de 90% début octobre par rapport à ce pic. Cette décroissance de l'incidence est également observée sur le continent nord-américain considéré comme l'épicentre de cette épidémie, ainsi qu'en Amérique du Sud, bien que de façon décalée. Le rapport de l'ECDC, propose plusieurs facteurs à cette dynamique de diminution rapide :

- en premier lieu, la prise de conscience et la réduction des comportements individuels sexuels à risque des personnes HSH-PM en lien avec la diffusion de l'information sur les risques d'infection dans cette communauté,
- la diminution des événements festifs et culturels estivaux dans l'hémisphère nord ayant favorisé les rencontres entre personnes contagieuses et personnes susceptibles,
- le diagnostic précoce des formes très symptomatiques permettant l'isolement rapide des patients,
- un niveau d'immunité croissant dans la population la plus exposée, combinant immunité acquise naturellement à la suite d'une infection et immunité induite par la vaccination préventive ciblant ces populations. Néanmoins cette dernière ayant été introduite plusieurs semaines après l'observation de la diminution d'incidence, elle n'a pas contribué à l'inversion de la courbe épidémique mais a participé à accélérer sa décroissance,
- une diminution artéfactuelle du signalement des cas en raison du caractère potentiellement stigmatisant de cette infection, de la durée longue d'isolement imposée en cas de diagnostic et l'augmentation des diagnostics cliniques sans confirmation virologique ne donnant pas lieu à une déclaration des cas.

⁶ <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/evd-labnet>

⁷ <https://www.european-virus-archive.com/>

⁸ https://www.cdc.gov/locs/2022/09-02-2022-lab-aler-mpxv_tnf_receptor_gene_deletion_may_lead_false_negative_results_some_mpxv_specific_ldts.html

⁹ https://lecmg.fr/wp-content/uploads/2022/08/Fiche-CMG-pour-Variole-du-singe-me%CC%81decins-ge%CC%81ne%CC%81ralistes_aou%CC%82t-2022.pdf

¹⁰ https://lecmg.fr/wp-content/uploads/2022/08/Fiche-CMG-pour-Variole-du-singe-me%CC%81decins-ge%CC%81ne%CC%81ralistes_aou%CC%82t-2022.pdf

¹¹ Source : ECDC octobre 2022 European Centre for Disease Prevention and Control. Monkeypox multi-country outbreak – second update, 18 October 2022. ECDC: Stockholm; 2022.

¹² Source : ECDC octobre 2022

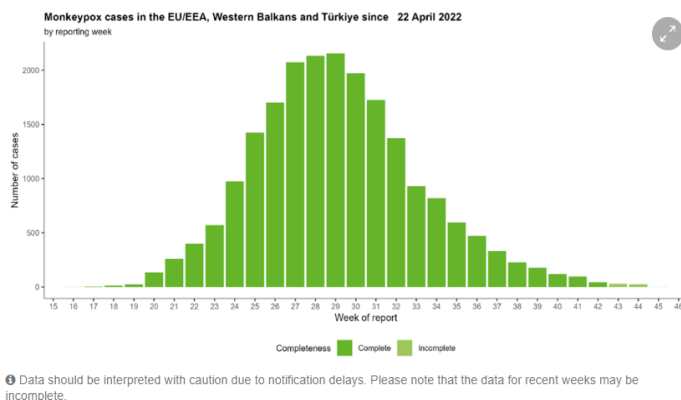


Figure 1 : Nombre de cas confirmés l'infection par le MPX par semaine en Europe et aux Etats-Unis, du 22 avril au 11 Octobre 2022.

En France, les données de SPF¹⁴ montrent une dynamique similaire de l'épidémie, atteignant un pic entre les 27 juin et 3 juillet 2022, puis une décroissance rapide : 7 nouveaux cas ont été déclarés et confirmés en France du 1^{er} au 15 novembre. Le nombre total de cas depuis le début de l'épidémie est, à ce jour, de 4104 cas en France. Il est estimé que la sous-déclaration liée à l'absence de PCR, de l'ordre de 5-10% de cas supplémentaires, aurait la même dynamique que celle des cas déclarés.

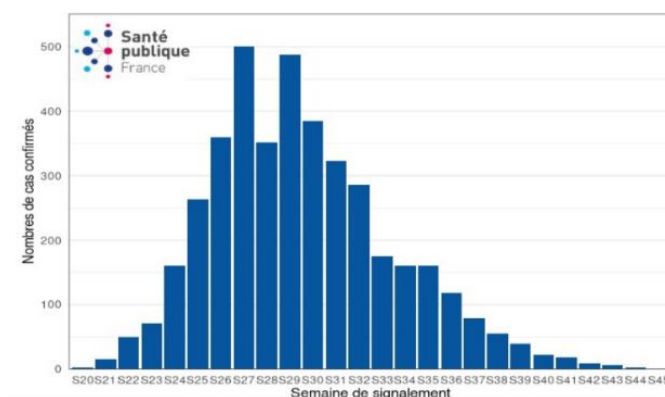


Figure 2 : Les cas confirmés biologiquement de l'infection par le MPX par semaine en France.

2- Populations touchées par l'épidémie :

La majorité des cas mondiaux de cette épidémie ont été recensés chez des hommes entre 31 et 40 ans.

Aux États-Unis, 28.599 personnes avaient signalé une infection à virus Monkeypox, au 2022 selon les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) rapportant qu'une écrasante majorité des cas positifs proviennent d'hommes (98%) d'âge médian de 35 ans¹³.

En Europe, parmi les cas où l'orientation sexuelle était renseignée, 96% étaient des HSH infectés dans un contexte sexuel¹⁴. Un travail de modélisation anglais estime une incidence cumulée d'infection chez les HSH à haut risque de 32.5% mais ne repose pas sur des données¹⁵. En Europe au 11 Octobre 2022, 38% des cas de MPXV ont été retrouvés parmi des personnes vivant avec le VIH (PVIH), 1.6% and 0.3% des cas concernaient respectivement des femmes et

¹³ Centers for Disease Control and Prevention. Monkeypox in the U.S. 2022 <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/index.html>. Philpott D. Epidemiologic and clinical characteristics of Monkey-pox cases — United States, May 17–July 22, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(32):1018–1022.

¹⁴ Santé Publique France : Cas de variole du singe : point de situation au 15 novembre 2022.

¹⁵ Brand SPC, et al. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2022.08.15.22278788>

des enfants (0–17 ans) et 4 cas ont été recensés parmi des professionnels de santé et laborantins après un accident d'exposition. L'ECDC a analysé les risques observés pour les différents groupes de population, en tenant compte du risque individuel d'infection et de l'impact attendu de la maladie :

Table 1. Overview of the risk assessment for MPX infection in the ongoing multi-country outbreak, 2022

| Population/route | Probability | Impact | Risk |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|----------|
| Risk in the most affected subpopulation of MSM | Moderate | Low | Moderate |
| Broader population | Very low | Low | Low |
| Health professionals without proper PPE performing general patient care | Low | Low | Low |
| Health professionals without proper PPE performing an aerosol generating procedure | Moderate | Low | Moderate |
| Health professionals with proper PPE in all types of care and procedures | Very low | Low | Low |
| Laboratory staff with proper PPE and using proper laboratory protocols | Very Low | Low | Low |
| Laboratory staff without proper PPE and/or not following laboratory protocols | Moderate | Moderate | Moderate |
| Risk of transmission through SoHO | Low | Low | Low |
| (Reverse-)zoonotic transmission and establishment of an enzootic cycle among wild animals in Europe | Very low | Low | Low |

En France, les données de SPF montrent de manière similaire que les cas confirmés adultes ont un âge médian de 36 ans (25 % des cas adultes ayant moins de 29 ans et 25 % de 43 à 81 ans). Dix (0,24 %) cas confirmés d'enfants de moins de 15 ans ont été déclarés depuis mai 2022. A noter qu'en juin et juillet 2022, environ deux tiers des personnes infectées étaient sous traitement préventif de l'infection VIH (PREP) ou des PVVIH. La proportion d'infections asymptomatiques, principalement documentée dans une étude réalisée chez des PVVIH utilisateurs de PREP, serait comprise entre 5 et 7%¹⁶, mais cette proportion reste peu documentée dans d'autres groupes de populations.

C. Aspects cliniques et thérapeutiques de l'infection à virus Monkeypox

1. Aspects cliniques

Les caractéristiques cliniques de l'épidémie actuelle en zone de non-endémie sont proches par leurs trois phases de celles des endémies classiques. La période d'incubation actuelle, d'une durée moyenne de 9 jours, semble plus courte, probablement du fait d'un inoculum plus important, que la durée classique de 13 jours (3 à 34 jours)¹⁷. Elle est suivie de la phase dite prodromique de 1 à 4 jours, caractérisée par une fièvre, des maux de tête, une grande fatigue et des ganglions, en particulier dans la région du cou. A la phase éruptive, de 14 à 28 jours, les lésions cutanées (vésicules, pustules puis croûtes noires)¹⁸ en nombre variable siègent préférentiellement autour des zones génitales, anales et buccales et peuvent être associées à des douleurs intenses en cas de lésions ano-rectales. Des pharyngites ou angines ont également été observées. Ces formes cliniques¹⁹ peuvent ressembler à celles de la varicelle mais en différent

¹⁶ Ferré VM et al. Ann Intern Med 2022 Oct;175(10):1491-1492 <https://doi.org/10.7326/M22-2183>

¹⁷ Gessain et al. NEJM 2022

¹⁸ https://lecmg.fr/wp-content/uploads/2022/08/Fiche-CMG-pour-Variole-du-singe-me%CC%81decins-ge%CC%81ne%CC%81ralistes_aou%CC%82t-2022.pdf

¹⁹ https://lecmg.fr/wp-content/uploads/2022/08/Fiche-CMG-pour-Variole-du-singe-me%CC%81decins-ge%CC%81ne%CC%81ralistes_aou%CC%82t-2022.pdf

essentiellement par le fait que les lésions atteignent simultanément paumes des mains et plantes des pieds²⁰. Cependant les co-infections à MPXV et varicelle sont possibles²¹.

L'infection à MPXV est généralement spontanément résolutive. Des complications peuvent imposer une hospitalisation (entre 5 et 10% des cas) du fait de surinfections bactériennes, de douleurs intenses, d'atteintes anale, pharyngée ou digestive sévères, d'atteintes pulmonaire, cardiaque ou cérébrale²². Les séquelles cliniques cutanées sont courantes et stigmatisantes et les ulcérations cornéennes peuvent entraîner une cécité. La gravité des symptômes et la durée de la maladie sont proportionnelles à la densité des lésions cutanées. La maladie est plus grave chez l'enfant, la femme enceinte et les patients immunodéprimés. Les complications étaient moins fréquentes dans les années 1980 en zone d'endémie, chez les patients vaccinés contre la variole que chez les patients non vaccinés. Des études antérieures ont également montré que le MPXV de clade 2, responsable de la circulation actuelle, provoque une maladie bénigne avec un taux de létalité inférieur à 1 %²³. Ainsi, sur les plus de 70.000 cas recensés récemment dans le monde, on constate 28 décès dont 12 dans des pays non endémiques, 15 décès dans des pays endémiques, mais aucun en France.

Enfin, la durée de la période infectieuse est peu connue et les prélèvements peuvent rester positifs 2 à 3 semaines après le début des symptômes²⁴.

2- Approches thérapeutiques :

Des traitements anti-viraux spécifiques des poxvirs sont actuellement autorisés : le tecovirimat aux États-Unis et en Europe et le brincidofovir aux États-Unis.

- Le **tecovirimat** est un inhibiteur de la multiplication virale agissant sur la formation des enveloppes virales. L'autorisation d'utilisation repose sur le traitement de la variole dans le cadre d'une éventuelle menace bioterroriste. Il est accessible dans les centres spécialisés. L'efficacité du tecovirimat donné par voie orale (2 prises par jour pendant 2 semaines) ou intra-veineuse, a été démontrée dans des études précliniques, dont quatre études pivots chez des primates non humains (PNH) montrant une protection de 95 % en termes de mortalité. Une étude récente impliquant un très petit nombre de patients infectés par le virus MPX suggère que le tecovirimat pourrait réduire la durée de l'excrétion virale et de la maladie²⁵. La tolérance du tecovirimat semble correcte mais les données humaines sont parcellaires²⁶. Un analogue, le NIOCH-14 réduit la charge virale mais le faible nombre de données cliniques n'a pas permis son autorisation.

- Le **brincidofovir**, ciblant la polymérase virale et donné par voie orale, a une efficacité démontrée chez l'animal. Sa tolérance chez l'homme a été évaluée dans des essais cliniques chez des patients très immunodéprimés montrant un profil de sécurité inférieur à celui du tecovirimat.

Des essais cliniques randomisés sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces médicaments, quel que soit leur statut d'autorisation. L'OMS et plusieurs pays mettent en place de tels essais et cohortes observationnelles dans lesquels (cohorte Mosaic, Essai Platinum NCT05534165, essai PLAM NCT05559099), la France participant à l'essai Mosaic, notamment avec le tecovirimat²⁷. Le bénéfice thérapeutique doit être évalué également dans les zones où la maladie est endémique. Par ailleurs, des traitements par anticorps provenant de personnes vaccinées avec le virus de vaccine,

²⁰ Jezek Z. et al. Acta Trop 1988; 45: 297-307

²¹ Hughes CM et al. Am J Trop Med Hyg 2020; 104: 604-11

²² Patel A, et al BMJ 2022; 378: e072410

²³ Sklenovská N et al. Front Public Health 2018; 6: 241

²⁴ https://lecmg.fr/wp-content/uploads/2022/08/Fiche-CMG-pour-Variole-du-singe-me%CC%81decins-ge%CC%81ne%CC%81ralistes_aou%CC%82t-2022.pdf

²⁵ Adler H. et al. Lancet Infect Dis 2022; 22: 1153-62.).

²⁶ Clinical Use of Tecovirimat (Tpoxx) for Treatment of Monkeypox Under an Investigational New Drug Protocol — United States, May–August 2022. MMWR 2022).

²⁷ Sherwat A. et al. N Engl J Med 2022; 387: 579-81.).

ont été utilisés dans les complications de la vaccination contre la variole. D'autres traitements sont actuellement en cours de développement incluant les anticorps monoclonaux.

D. Prévention

1- Stratégies de réduction des risques

Dès les débuts de l'épidémie, une réponse globale s'appuyant sur les associations et relais communautaires a permis de rappeler les mesures de prévention des maladies infectieuses transmissibles en contexte sexuel : écoute des personnes concernées, information adaptée, réduction des risques, prévention et soins, plaidoyer, recherche, auto-support et action d'aller-vers. Les modes de transmission du virus ont été rappelés, permettant de réduire sa diffusion. La mobilisation des communautés a permis d'élaborer et de diffuser rapidement les stratégies de réduction des risques adaptées qui ont été, à ce stade, le principal facteur de diminution de l'épidémie :

- Une fiche pratique « Les 10 infos-clés pour la réduction des risques (RDR) » a été créée et largement diffusée par l'association AIDES, avec des recommandations en direction des personnes séronégatives mais aussi des personnes diagnostiquées²⁸ ;
- Un fil "Télégram" géré par AIDES permet de suivre toute l'actualité de l'épidémie, d'être informé-e des symptômes, des risques et des outils de réductions des risques disponible²⁹ ;
- Le numéro vert et le site Monkeypox info service gérés par Sida Info Service : 0 801 90 80 69³⁰ ;
- Le site d'information SERONET³¹ ;
- Les sites des associations communautaires : Act Up Paris, AIDES, le STRASS
- L'avis de la Société Française de Lutte contre le SIDA du 11 Aout 2022.

Voir les Recommandations des Association en Annexe 1.

L'efficacité de ces messages de prévention venant des communautés est difficile à estimer mais a probablement joué un rôle très important dans la réduction des comportements à risque des personnes exposées et la réduction d'incidence de la maladie. D'autre part, la crainte des lésions et des douleurs associées, de l'obligation d'isolement prolongé ont également joué un rôle dans la réduction des comportements à risque.

1- Vaccins anti-poxvirus et campagnes vaccinales

Les vaccins anti-orthopoxvirus :

A ce jour, il n'existe pas de vaccin spécifique du MPXV mais uniquement des vaccins dérivés du vaccin historique à base de virus de la vaccine. Ce vaccin de 1^e génération répliatif, mais spontanément atténué chez l'homme, était administré par voie intra-dermique (scarification) selon un calendrier comportant une injection à 1 an, un rappel à 11 et 21 ans, ainsi qu'en cas d'épidémie. L'obligation vaccinale et de larges campagnes de vaccination menées par l'OMS ont permis, avec l'amélioration de l'hygiène, l'éradication de la variole et l'abandon définitif de cette vaccination en 1980. Ce vaccin induisait une immunité durable dont la mémoire persiste chez des adultes vaccinés dans l'enfance plus de 20 ans après l'arrêt des vaccinations et l'éradication de la variole^{32, 33} soit aujourd'hui chez les personnes de 45 ans et plus.

²⁸ <https://www.aides.org/fiche-pratique/variole-du-singe-toutes-nos-recommandations-pour-reduire-les-risques>

²⁹ <https://t.me/MkPInfo>

³⁰ <https://www.sida-info-service.org/monkeypox-info-service/>

³¹ <https://seronet.info/>

³² Combadiere B., et al.. J. Exp. Med.. 2004 June 7 ;199(11) :1585-93

³³ Puissant-Lubrano B, et al.. J. Clin Invest. 2010;120(5):1636-44

Cependant les effets secondaires de ce vaccin, comportant des risques de vaccine généralisée en cas de dermatite atopique ou de déficit immunitaire, et d'encéphalites et de myocardites - plus marquées en primo-vaccination de l'adulte -, avait conduit à développer d'autres vaccins dérivés de la vaccine : soit de 2^e génération, répliatifs comme ACAM2000 ou LC16m8, dont la tolérance est cependant peu supérieure, et surtout de 3^e génération tels que le « modified vaccinia Ankara » (MVA).³⁴

Le vaccin de troisième génération MVA n'est pas répliatif chez l'homme, réduisant ainsi les risques de complications. Il a été utilisé dans les années 1970 dans les campagnes de vaccination anti-variole en Allemagne en cas de contre-indications au vaccin de 1^e génération avec une bonne tolérance mais son efficacité contre la variole n'a pu être démontrée, celle-ci ayant déjà été éliminée. Cependant le caractère non répliatif du MVA diminue son immunogénicité, imposant 2 injections à 4 semaines d'intervalle afin d'induire un taux d'anticorps neutralisants proche de ceux obtenus après une seule injection de vaccin de 1^e ou 2^e génération³⁵. Le vaccin MVA active la mémoire immunitaire anti-variole/vaccine des adultes antérieurement vaccinés mais non des patients infectés par le VIH atteints d'un déficit immunitaire modéré malgré le traitement de leur infection VIH³⁶.

Efficacité des vaccins de seconde et troisième génération :

– Données pré-cliniques d'efficacité des vaccins anti-Orthopoxvirus :

Les données d'efficacité des vaccins de 2^e génération et du MVA ont été principalement obtenues chez les primates non-humains (PNH), notamment le macaque développant une infection à MPXV comparable à l'infection humaine, et ceci dans le cadre du dispositif « product development under animal rule » de la FDA aux USA permettant de valider l'utilisation chez l'homme des prophylaxies et traitements en l'absence de circulation suffisante du pathogène rendant impossible les essais cliniques de phase 3. C'est le cas du MPXV comme pour d'autres menaces infectieuses.

- L'innocuité du MVA a été largement démontrée dans les études précliniques, même chez les PNH immunodéficients.
- L'efficacité des vaccins de 2^e et 3^e génération a été analysée en prophylaxie *pré-et post-exposition* contre le MPXV montrant une protection en prévention: *i)* pré-exposition : contre la survenue de symptômes dus au MPXV 12 mois après une injection du vaccin LC16m8³⁷, ou *ii)* post-exposition par le vaccin MVA³⁸ administré à 24H mais cette efficacité disparaît après le 3^e jour de l'infection à MPXV, alors que le vaccin ACAM2000® protégeait dans les deux cas ; et *iii)* l'efficacité du MVA-BN seul (2 doses à 4 ou 8 semaines d'intervalle) ou combiné à des vaccins de 2^e génération après infection expérimentale à MPXV par voie respiratoire : le vaccin réduit la sévérité des symptômes dans la majorité des cas ainsi que la virémie qui reste cependant détectable 7 à 21 jours après infection.³⁹

Cette efficacité protectrice du MVA sans induction d'une immunité stérilisante suggère néanmoins que les individus vaccinés et infectés pourraient être à l'origine de transmissions secondaires, même si ce risque est limité, et souligne l'importance d'une vaccination précoce des personnes contact.

Cependant ces données informatives d'efficacité préclinique pourraient sous-estimer l'efficacité des vaccins disponibles. En effet, elles ont principalement été obtenues à l'aide de modèles d'infection expérimentale sévère et de fortes doses de virus, létale pour 100% des animaux en quelques jours ou semaines. Très peu d'études ont été

³⁴ Kidokoro M., Shida H., Vaccines, 2014, 2, 755-771

³⁵ Zaack LM et al. Nature Medicine <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02090-w> (2022).

³⁶ Puissant-Lubrano B, et al. Vaccine. 2009;27(27):3576-83.

³⁷ Kenner J et al, (2006). Vaccine 24, 7009 - 7022 ; Masayuki, S. et al 2006, J. Virol, 80(11): 5179-5188

³⁸ Keckler MS et al. Vaccines. sept 2020;8(3):396.

³⁹ Stittelaar KJ et al., J Virol. 2005 Jun; 79(12): 7845–7851. doi: 10.1128/JVI.79.12.7845-7851.2005

réalisées dans des conditions plus proches de la transmission naturelle et aucune étude n'est publiée à ce jour avec le virus de l'épidémie actuelle et mimant un mode de transmission lors des rapports sexuels.

– **Données cliniques d'efficacité du MVA :**

Le vaccin MVA-BN (fabriqué par Bavarian-Nordic) utilisé contre le virus Monkeypox a été autorisé en 2013 en Europe (EMA⁴⁰) sous le nom commercial IMVANEX® (JYNNEOS® aux États-Unis et IMVAMUNE® au Canada) pour prévenir la variole dans un contexte de bio-terrorisme⁴¹. Ce vaccin a été approuvé aux USA en 2019 par la FDA et récemment au Canada pour prévenir la variole et le virus Monkeypox. Ces autorisations étaient basées sur :

- les essais d'efficacité préclinique,
- un essai de phase 2 montrant que la tolérance du MVA-BN était meilleure que celle du Dryvax®, mais que 2 doses de MVA à 28 jours d'intervalle étaient nécessaires pour induire une immunité équivalente à celle d'une seule injection de Dryvax® et assuraient la réduction des lésions de vaccine⁴² ;
- un essai de phase 3 randomisé et contrôlé, démontrant la non-infériorité du vaccin MVA-BN en comparaison au vaccin ACAM2000® dans la prévention d'une infection par la vaccine⁴³.

Le MVA-BN avait également été utilisé en vaccination post-exposition (VPE) au Royaume-Uni en 2018 lors de la survenue de 3 cas d'infection à virus MPX : sur 131 sujets contacts vaccinés (126 soignants), un seul cas secondaire était survenu chez un vacciné 6 jours après exposition. En 2019, la survenue d'1 cas importé avait conduit à vacciner 17 des 18 contacts, incluant des enfants, sans survenue de cas secondaire. Aucun événement indésirable n'avait été signalé⁴⁴.

De plus, le MVA a été étudié à titre de vecteur viral recombinant chez le macaque et chez environ 8000 personnes pour le développement de vaccins contre le VIH, la tuberculose, le paludisme, la grippe avec des résultats d'immunogénicité variables du fait de voies d'inoculation différentes favorisant divers types de réponses immunes, et d'intervalles différents entre les deux injections, un intervalle long d'environ 8 semaines pouvant être plus efficace. Des essais cliniques évaluant ces vecteurs MVA recombinants confirment la bonne tolérance du MVA⁴⁵.

Corrélat immuns de protection du MVA contre le virus Monkeypox :

Une seule injection de vaccin de 1^e génération induit des réponses immunes, humorales et cellulaires, en 1 à 2 semaines. Des anticorps neutralisant le virus MPX peuvent également être détectés après vaccination historique anti-variole et après infection MPXV⁴⁶. Cependant une injection de MVA-BN n'induit que des taux faibles d'anticorps neutralisants qui n'augmentent qu'après la 2nde injection⁴⁷. Les essais de réduction de dose liée à la voie intra-dermique donnent des résultats contradictoires, assurant un niveau identique d'anticorps pour certains⁴¹ ou réduit pour d'autres⁴⁸.

Les mécanismes immuns de la protection ne sont pas clairement identifiés. Le taux d'anticorps neutralisants ne prédit pas toujours l'efficacité de la vaccination chez les PNH exposés au MPX. Si les anticorps induits par le vaccin de 1^e génération semblent contribuer à la protection, aucune étude similaire n'a été rapportée avec le MVA. Les essais de

⁴⁰ EMA. Imvanex European Medicines Agency. 2018 : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex>

⁴¹ Use of JYNNEOS: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022 | MMWR. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7122e1.htm>

⁴² Frey SE et al. Vaccine. 2007 December 12; 25(51): 8562–8573. doi:10.1016/j.vaccine.2007.10.017.

⁴³ Pittman P et al. N Engl J Med 2019;381:1897-908. DOI: 10.1056/NEJMoa1817307

⁴⁴ Monkeypox outbreak: vaccination strategy [Internet]. GOV.UK. [cité 23 juin 2022]. <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox-outbreak-vaccination-strategy>

⁴⁵ Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety Working Group (V3SWG) standardized template for collection of key information for benefit-risk assessment of live-attenuated viral vaccines. V3SWG. Vaccine. 2020 Nov 17;38(49):7702-7707. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.042

⁴⁶ Zaack LM et al. Nature Medicine <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02090-w> (2022).

⁴⁷ Pittman P et al. N Engl J Med 2019;381:1897-908. DOI: 10.1056/NEJMoa1817307

⁴⁸ Zaack LM et al. Nature Medicine <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02090-w> (2022).

réduction de dose liée à la voie intra-dermique donnent des résultats contradictoires, assurant un niveau identique d'anticorps pour certains⁴⁹ ou réduit pour d'autres⁵⁰. Il est donc difficile d'utiliser chez l'homme comme seul critère les taux d'anticorps neutralisants pour statuer sur l'efficacité de la vaccination, ou pour comparer des stratégies d'immunisation (délais des rappels, doses, voies d'incubation) ou des vaccins entre eux.

Campagne de vaccination contre l'infection à virus Monkeypox :

En France, la vaccination par MVA-BN est recommandée par la HAS depuis le 27 mai 2022 en post-exposition (VPE) chez les personnes ayant eu un contact physique (ou ayant partagé des outils hygiéniques ou textiles, ou étant restées plus de 3 heures à moins de 2 mètres) avec un cas symptomatique probable ou confirmé⁵¹. Cette recommandation a été secondairement étendue en prophylaxie préventive primaire⁵² à l'ensemble des personnes HSH-PM et trans-genre avec partenaires multiples, aux travailleurs du sexe et professionnels des lieux de consommation sexuelle, soit une population estimée à 300.000 personnes, puis aux femmes partenaires régulières ou occasionnelles de personne appartenant à l'un des publics ciblés par la vaccination⁵³. La vaccination se fait par voie sous-cutanée (à 2 doses et à partir de 28 jours d'intervalle). Afin d'accélérer l'immunisation de cette population cible, un espacement jusqu'à 3 mois des 2 doses a en effet été autorisé.

Une forte action concertée d'information s'est mise en place entre les agences sanitaires et les associations afin de promouvoir la vaccination et faciliter son accès. Ces actions ont permis de :

- Construire les réponses locales avec les ARS en s'appuyant sur le « Guide de l'aller-vers » afin d'atteindre les personnes exposées les plus éloignées du système de soin, notamment les travailleuses et travailleurs du sexe actuellement peu atteints par l'effort de vaccination
- S'appuyer sur les centres de santé sexuelle communautaires ayant l'autorisation de vacciner : SPOT de Nice, Marseille et Montpellier, 190 à Paris, etc.
- Promouvoir les outils de notification aux partenaires pour orienter vers la vaccination des personnes contact : partant du *contact tracing* géré par les ARS au départ, comme lors du Covid, la stratégie de santé publique s'est réorientée en juillet vers l'autodiagnostic et la notification aux partenaires. Le site internet du SPOT Lonchamp propose un outil de notification en ligne qui devrait être activement promu dans une perspective de ciblage des personnes les plus exposées au virus Monkeypox.

La France avait reçu 170 912 doses à la date du 18 octobre 2022. Une comparaison internationale des doses reçues par pays figure en Annexe 2. Au 17 novembre 2022, environ 132 750 vaccinations par MVA avaient été pratiquées pour une population cible estimée entre 100 000 et 300 000 personnes selon l'intensité du risque d'exposition.

La dynamique de la campagne a montré un pic fin août 2022 avec plus de 15 000 vaccinations par semaine mais a fortement décru pour se stabiliser autour de 3000 par semaine en date du 3/11/22, dont 72% sont des 2e injections. Les facteurs de cette décroissance semblent principalement liés au recul de l'épidémie, le risque infectieux immédiat

⁴⁹ Frey SE. Et al. *Vaccine*. 2015 Sep 22;33(39):5225-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.075. Epub 2015 Jul 2.

⁵⁰ Zaack LM et al. *Nature Medicine* <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02090-w> (2022).

⁵¹ Avis n°2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022 du collège de la HAS relatif à la vaccination contre Monkeypox

⁵² Avis n° 2022.0037/AC/SESPEV du 16 juin 2022 du collège de la HAS relatif à la vaccination des primovaccinés et des populations pédiatriques contre le virus Monkeypox : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3345054/fr/avis-n-2022-0037/ac/sespev-du-16-juin-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-des-primovaccines-et-des-populations-pediatriques-contre-le-virus-monkeypox

⁵³ - AC_2022_0054_SESPEV_ECO_SP_405_AVIS_MONKEYPOX_4_INTRADERMIQUE_2E_DOSE_CD_2022_10_06_VD (002) (has-sante.fr)

étant probablement le principal moteur de la volonté de protection. Les données de la DGS montraient au 2/11/2022 la dynamique suivante :

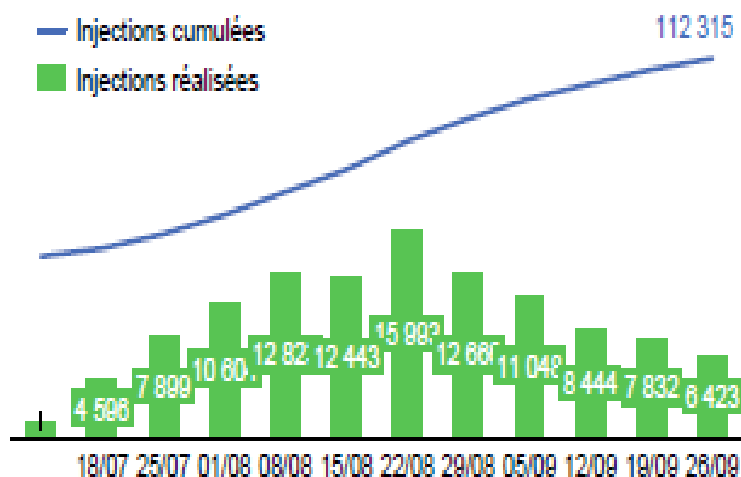


Figure 4 : Nombre de doses de vaccin injectées entre le 18 juillet et le 26 septembre 2022

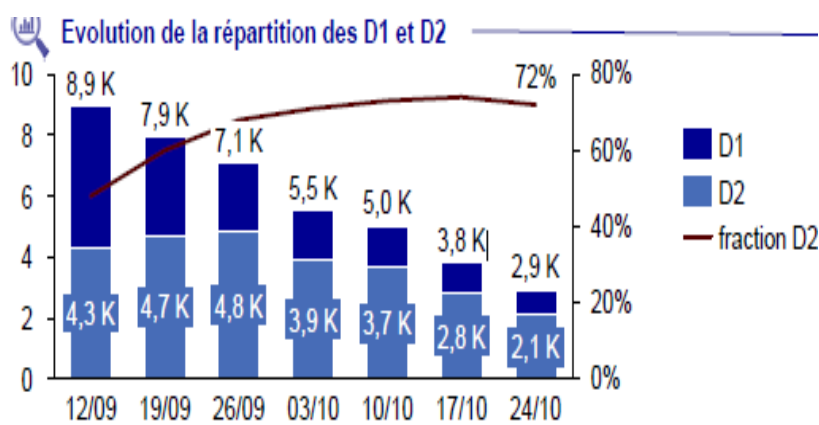


Figure 5 : Nombre de premières et deuxièmes doses injectées entre le 12 septembre et le 24 octobre 2022.

Il y a actuellement encore peu de données permettant de connaître la couverture vaccinale réelle et la distribution du niveau de risque d'exposition parmi ces personnes vaccinées. Une enquête de SPF communiquée à la DGS le 28 Octobre 2022, menée sur 833 personnes-contacts à risque identifiées et déclarées entre le 19 mai et le 10 juillet 2022, a montré que 57% de ces personnes avaient reçu une 1e injection de vaccination post-exposition (VPE) avec des délais médians de 11,5 après le premier contact et de 7 jours après le dernier contact à risque. Les personnes contacts bénéficiant de cette VPE étaient pour 68% des partenaires sexuels, 56% des personnes du même foyer et 51% des membres de l'entourage familial/amical/voisinage. Ces données suggèrent : *i)* une représentation du risque de transmission plus élevé pour les partenaires sexuels que pour les autres types de contacts et la pertinence de la définition de la population la plus à risque., *ii)* une bonne adhésion à la VPE, mais des difficultés de mise en œuvre dans les 4 jours après contact à risque pouvant refléter les délais liés au contact tracing, *iii)* la nécessité d'améliorer les délais de réactivité, de suivre et d'évaluer ce dispositif de contact tracing.

La proportion d'immunité acquise naturellement ou par vaccination, voire d'immunité croisée liée à la vaccination contre la variole, reste difficile à préciser chez les personnes HSH-PM exposés et autres groupes à haut risque de transmission via des contacts sexuels multiples.

Données préliminaires d'efficacité de la campagne de vaccination post-exposition (VPE) anti-Monkeypox en France

L'étude de SPF de surveillance post-vaccinale des 833 cas contacts montre un taux d'attaque secondaire des contacts vaccinés d'environ 10% contre 40% chez les personnes non vaccinées, suggérant une efficacité en vie réelle de la VPE d'environ 75%. Mais l'efficacité de la vaccination en fonction du délai entre le contact et la vaccination n'a pu être analysée. Ces données sont renforcées par celles d'une étude observationnelle française de VPE menée entre le 27 mai et le 13 juillet 2022 portant sur 276 personnes ayant reçu une dose d'IMVANEX® en médiane 11 jours après exposition confirmée à virus Monkeypox, qui a montré, outre la bonne tolérance du vaccin, la survenue d'une infection confirmée sans gravité dans 12 (4%) cas dont 10 dans les cinq jours suivant la vaccination et seulement 2 dans les 3 semaines suivant la vaccination⁵⁴.

Malgré leurs limites et biais potentiels, ces études qui nécessitent d'être confirmées, suggèrent une très bonne efficacité en vie réelle de la 1e injection de VPE pour réduire le risque d'infection secondaire dans les 2 mois d'une exposition au virus Monkeypox.

Cependant la durabilité de cette protection apparente à l'issue d'une seule injection n'est pas connue.

En conclusion, l'état actuel des connaissances montre :

- **Epidémie actuelle due à un virus Monkeypox importé de zone d'endémie mais de sous-type particulier,**
- **Incidence en voie de régression en France et dans le monde mais comportant une sous-déclaration des cas les moins sévères**
- **Réduction de l'incidence en lien avec :**
 - **Réduction des comportements à haut risque principalement**
 - **Campagne de vaccination, particulièrement intense en France**
- **Formes cliniques non létales mais imposant une hospitalisation dans 5-10% des cas et sensibles au traitement anti-viral cependant peu utilisé**
- **Recommandations française et internationale de vaccination préventive des personnes à haut risque d'exposition**
- **Données d'efficacité très limitées du vaccin de 3e génération (MVA-BN), montrant une bonne tolérance et suggérant une efficacité d'au moins 75% sur la prévention de la maladie mais moindre sur la prévention de l'infection**

⁵⁴ M Thy et al. doi.org/10.1101/2022.08.03.22278233doi:medRxiv

II. ENJEUX ET VISION À PLUS LONG TERME

Si l'épidémie actuelle décroît de façon majeure, de nombreuses questions restent en suspens et l'évaluation des risques futurs de rebond ou de résurgence épidémique reste difficile tant demeure un grand nombre d'inconnues sur cette infection à virus Monkeypox, sur l'épidémie actuelle, sur l'immunité collective et sur les risques zoonotiques.

A. Questions sur l'épidémie actuelle pour apprécier les risques liés au virus Monkeypox

1- L'histoire naturelle de l'infection :

Si certains éléments sont connus, la proportion d'infections asymptomatiques, la durée de la période infectieuse, l'infectiosité selon les symptômes présentés sont des paramètres de l'histoire naturelle insuffisamment documentés. Ce virus présente des éléments de stabilité moléculaire mais la présence de 3 clades justifie une surveillance attentive.

2- Les données de l'épidémie actuelle :

- **La taille réelle de l'épidémie** n'est pas connue et est sous-estimée malgré la déclaration obligatoire de cette maladie. En effet, certains diagnostics cliniques restent sans confirmation par PCR, du fait soit de difficultés d'accès à des laboratoires spécialisés dans ces tests, soit par peur de stigmatisation ou des contraintes liées à l'isolement. Ces facteurs concourent à une sous-estimation de l'amplitude de ces infections qui ne semble pas toutefois excéder 10%. Cette décroissance de l'épidémie « visible » est un phénomène confirmé dans tous les pays, et les estimations suggèrent une décroissance similaire des formes non diagnostiquées. Afin de mieux apprécier la taille de l'épidémie, il est important de réaliser de larges enquêtes sérologiques dans les populations cibles malgré les limites actuelles de la spécificité des tests sérologiques anti-MPXV.
- **La contagiosité des formes asymptomatiques** est méconnue et doit être explorée.
- **Les inégalités sociales et ethniques** susceptibles d'apparaître dans les taux d'infection par MPXV et les recours aux soins dans l'épidémie actuelle ne sont pas connus. Le CDC aux USA rapporte que les personnes afro-américaines et d'origine sud-américaine représentent la majorité du nombre total de cas rapportées (33% et 32% en août 2022, respectivement) alors qu'ils ne représentent qu'un tiers de la population nationale⁵⁵. Mais ces données ne sont pas disponibles dans les rapports de SPF et de l'ECDC.
- **Les facteurs de la réduction d'incidence** de l'épidémie actuelle observée dans tous les pays ne sont pas totalement identifiés :
 - Si la principale hypothèse avancée est celle d'une réduction des comportements sexuels à haut risque de contamination, aucune donnée fiable ne vient à ce jour l'étayer. De quelle manière ces changements de comportement pourront être maintenus dans le temps ou réactivés en cas de reprise épidémique doit être un sujet de recherche.
 - L'efficacité du vaccin sur la prévention de la transmission "en vie réelle" reste peu connue et est limitée aux données préliminaires de SPF et d'études observationnelles suggérant une protection à court terme d'au moins 75% contre les formes symptomatiques et l'infection en VPE, mais la durée de cette protection est inconnue.
 - Par ailleurs, un travail récent de modélisation suggère que la décroissance initiale de l'épidémie pourrait s'expliquer si les individus les plus à risque ont été largement infectés. En effet, étant donné la nature très hétérogène du réseau de partenaires sexuels dans la population HSH, on s'attend à ce que le virus se propage en premier lieu chez les personnes ayant de nombreux partenaires. La propagation naturelle de

⁵⁵ <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100372>.

l'épidémie conduit donc à ce que les personnes les plus à risque soient rapidement infectées et immunisées. Une fois les personnes les plus à risque infectées, la propagation virale se fait moins aisément au-delà de ce groupe, conduisant à la décroissance de l'épidémie⁵⁶. Cependant un phénomène de ce type doit être validé en caractérisant la proportion d'infectés dans les groupes à risque.

Le degré d'immunité collective :

- *Acquise par l'infection et la vaccination:* Le niveau d'incidence cumulée et le statut immunitaire de la population à risque vis-à-vis du MPXV sont peu documentés, et les incertitudes sur la taille réelle de l'épidémie ne permettent pas d'estimer correctement le degré d'immunité collective obtenu.

De plus, l'absence de données cliniques prospectives sur l'efficacité de la protection vaccinale et sa durabilité ne permettent pas d'affirmer le niveau d'immunité post-vaccinale des populations les plus exposées. En effet, si plus de 130 000 doses vaccinales ont été administrées pour une population cible d'environ 300 000, le niveau de risque d'exposition des personnes ayant bénéficié d'une ou de deux injections vaccinales n'est pas connu. Par ailleurs, peu de données internationales de couverture vaccinale sont disponibles.

Ainsi, il manque une étude de grande ampleur décrivant cette immunité de groupe et sa dynamique dans le temps

- *Nécessaire au contrôle de l'épidémie:* En général, si l'on connaît le nombre de reproduction de base R_0 d'un agent infectieux (c'est-à-dire le nombre moyen de personnes infectées par un cas), il est possible de calculer la proportion de la population qui devrait être immunisée pour empêcher une reprise épidémique. Cependant, il n'est pas possible de faire un calcul de ce type pour le MPXV étant donné la très grande hétérogénéité du risque de transmission dans la population. Afin de mieux apprécier et modéliser la progression du virus dans la population, il est essentiel de pouvoir caractériser le réseau de contacts dans lequel l'épidémie se propage, de décrire l'hétérogénéité des risques dans ce réseau, de monitorer les infections dans les différents groupes de risque, ainsi que la distribution des doses de vaccin dans ces différents groupes⁵⁶. Dans un contexte d'hétérogénéité des risques, il est important de rappeler qu'une stratégie de vaccination ciblant les individus les plus à risque devrait maximiser l'impact de la campagne de vaccination.

3- Les modalités de surveillance post-épidémique de l'infection à virus Monkeypox

Celles-ci doivent être définies. Si l'intégration de cette infection au sein des infections sexuellement transmissibles (IST) aura l'intérêt certain d'en faciliter le dépistage et la surveillance à court et moyen terme dans le cadre d'analyses multiplex, les possibilités de transmission non sexuelle et le potentiel évolutif de cette maladie en dehors du périmètre des IST ne doivent pas être négligées dans les études de veille sanitaire.

B. Questions sur le risque zoonotique/rétro-zoonotique lié au virus Monkeypox

1- Espèces sensibles au MPXV :

Les infections expérimentales et les observations de terrain concernent le plus souvent des échantillons de très petite taille (1-5 individus) limitant la portée de conclusions sur la sensibilité des espèces investiguées. De plus les études en nature sont effectuées dans des contextes écologiques très vaguement définis dont la représentativité n'est pas

⁵⁶ Murayama H. et al. <https://doi.org/10.1101/2022.11.14.22282286>

connue en termes d'espèces dans la communauté échantillonnée, de distribution des espèces en fonction des habitats, dynamique des populations, etc.

L'infection à MPXV est avérée principalement pour les rongeurs de la famille des sciuridés : écureuils arboricoles, écureuil terrestres (chiens de prairies, spermophiles, tamias), marmottes, d'une part et pour les espèces de primates testées ou observées (dans la famille des Cercopithecidés, Callitrichidés, et Hominidés).

L'infection a été démontrée pour d'autres espèces hétéroclites dans leur taxonomie et sensibilités, appartenant notamment aux familles des Gliridés (loir africain), didelphidae (opossums), des Insectivores dont Erinacéidés (hérisson africain), Rongeurs autres que sciuridés (rats et souris semblent résistants sauf nouveau-nés et ssp castaneus), Leporidés (lapin), Mirmecophagidés (tamanoir), chien.

La question du risque de contamination de l'homme à l'animal se pose de deux façons :

- Dans les habitats arborés où vivent notamment **les écureuils** (forêts, parcs, jardins) et les prairies alpines où vivent les **marmottes**, le niveau faible de contact homme-animal réduit normalement les risques de transmission mais certains comportements individuels de nourrissage par exemple peuvent favoriser la transmission.
- Pour les espèces à contact étroit avec l'homme à surveiller particulièrement : *i*) les Gliridés (loirs, lérots), dont la sensibilité des espèces locales est inconnue, mais qui fréquentent les habitations (greniers, etc.) ; *ii*) les rats et souris dont l'infection est estimée comme peu probable (la sous-espèce de souris sensible *Mus musculus castaneus* n'existe pas en France), mais possible pour les nouveau-nés, et qui sont à la fois des nouveaux animaux de compagnie (NAC) et des espèces vivant dans l'environnement humain (synanthropes) ; *iii*) le groupe des campagnols (forestiers et prairiaux) dont la sensibilité reste inconnue et qui sont sujets à pullulation régionale et locale dans l'hexagone, posant la question d'une contamination possible par les déchets anthropiques ; *iv*) les chiens en contact très étroit avec l'homme et pour lesquels un cas de contamination a été rapporté sans que la transmission soit définitivement démontrée; *v*) les NAC sensibles, incluant les écureuils acquis avant l'arrêté du 14 avril 2018 ou illégalement, et d'autres espèces réputées sensibles à des degrés divers (chinchilla, lapins etc.) ; *vi*) les animaux de zoos où la diversité des espèces présentes appelle la plus grande vigilance. Des infections de Monkeypox sur des espèces inhabituelles (fourmilier, etc.) sont rapportées dans la littérature.

2-Possibilité de survie du MPXV à l'air libre :

Cette question reste débattue de même que le rôle potentiel d'insectes (mouches). L'historique du virus de la variole, qui a servi à l'infection des populations indiennes au XIX^{ème} siècle par les colons européens via des couvertures laissées à disposition, et la survie avérée d'un autre Orthopoxvirus, le LSDV de plus de 35 jours dans les croûtes sèches, incite à ne pas négliger une voie de contamination par l'intermédiaire d'objets imprégnés.

C. Prospective à court et moyen terme :

1- Quels objectifs : Contrôle, Elimination ou Eradication?

La hiérarchie des efforts de santé publique à déployer pour lutter contre les maladies infectieuses a été discutée lors de l'atelier de Dahlem⁵⁷ où ont été distingués divers niveaux de réduction selon que l'on considère la maladie causée

⁵⁷ WR Dowdle, MMWR, December 31, 1999 / 48(SU01);23-7

par le pathogène ou l'infection elle-même, la nécessité de poursuivre les efforts de lutte et la répartition géographique couverte par les efforts d'intervention et leurs résultats :

- *Lutte* : La réduction de l'incidence, de la prévalence, de la morbidité ou de la mortalité de la maladie à un niveau localement acceptable à la suite d'actions délibérées ; des mesures d'intervention sont nécessaires pour maintenir la réduction. Exemple : maladies diarrhéiques.
- *Élimination de*:
 - La maladie : réduction à zéro de l'incidence d'une maladie spécifiée dans une zone géographique définie à la suite d'actions délibérées ; des mesures d'intervention sont nécessaires à maintenir. Exemple : tétanos néonatal.
 - L'infection (symptomatique ou non) : réduction à zéro de l'incidence des infections causées par un agent infectieux dans une zone géographique définie à la suite d'actions délibérées ; des mesures continues pour empêcher le rétablissement de la transmission sont nécessaires. Exemple : rougeole, poliomyélite.
- *Éradication* : réduction permanente à zéro de l'incidence mondiale de l'infection causée par un agent spécifique à la suite d'actions délibérées ; les mesures ne sont plus nécessaires. Exemple : variole.
- *Extinction* : l'agent infectieux spécifique n'existe plus dans la nature ou en laboratoire. Exemple : aucun.

L'OMS a défini les objectifs stratégiques suivants pour l'épidémie d'infection à virus Monkeypox:

- Interrompre la chaîne de transmission inter-humaine, particulièrement dans les populations actuellement à risque
- Protéger les groupes vulnérables
- Limiter la transmission à l'animal

L'OMS propose une action coordonnée de l'ensemble des états membres visant à **l'élimination de la maladie et de l'infection à virus Monkeypox en Europe** afin qu'aucun cas autochtone n'y soit détecté pendant une période de 3 mois correspondant à 2 périodes maximales d'incubation (42 jours) et un délai supplémentaire de 50 jours de surveillance.

Si cette proposition est cohérente en l'absence de réservoir animal ou de circulation à bas bruit, elle ne couvre pas les risques de résurgences liées à ces deux paramètres ni à l'importation en provenance de pays où l'endémie est liée à des réservoirs dans la faune sauvage impossibles à éradiquer et à une circulation interhumaine locale non contrôlée. De plus le diagnostic de cas asymptomatiques et de cas importés peut-être difficile, et ce même dans des populations plus réceptives au dépistage asymptomatique. Cependant la prise en charge précoce des cas diagnostiqués ainsi que la présence d'une immunité durable induite par la vaccination ou l'infection antérieure des populations les plus exposées pourraient limiter la transmission du virus.

Ces éléments imposent une surveillance importante de cette infection tant chez l'homme que chez l'animal.

2- Quels scénarii ?

L'ECDC propose quatre scénarii à court terme (2 mois) à l'échelle du continent européen:

- **résurgence** : par changement de comportement, perte de sensibilisation des personnes à risque, rassemblements et festivités hivernales : ce scénario est considéré comme **peu probable**
- **installation endémique** avec persistance d'une incidence faible et survenues d'épidémies sporadiques dans la population à risque et possibilité de voir apparaître des "clusters" dans certaines communautés fermées (ex: prisons, centres d'hébergement pour personnes précaires) : ce scénario est considéré comme **probable**

- **atténuation marquée** : ce scénario est considéré comme "**moins probable**" que le précédent notamment en raison du risque de changement de comportement lié à une perte de sensibilisation des populations à risque, et de la fraction présumée susceptible dans ces populations, qui pourrait être encore élevée
- **élimination d'Europe** : ce scénario est **possible** mais nécessite une action concertée au niveau européen pour éviter une installation endémique

Le COVARS propose plusieurs scénarii pour la France en anticipant l'impact de l'infection à MPXV dans deux populations i) celle des hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes avec des partenaires multiples (HSH-PM) ; et ii) la population générale.

Deux paramètres sont nécessaires pour définir ces scénarii pour chacune de ces populations :

- le risque d'introduction de l'infection à MPXV dans la population étudiée,
- le potentiel de transmission de l'infection à MPXV dans cette population, que l'on peut mesurer avec le nombre de reproduction R. Pour qu'une proportion non négligeable de la population soit infectée suite à une introduction, il faut que R soit supérieur à 1. Si R est inférieur à 1, l'introduction du virus dans la population peut produire quelques chaînes de transmission, mais la taille de ces chaînes devrait rester limitée.

La particularité de cette épidémie est que le virus se propage de façon efficace dans la population HSH-PM où R est supérieur à 1 en l'absence de mesures de contrôle. Cependant, l'expérience récente montre qu'il est possible de faire passer R en dessous de 1 dans cette population, sans doute sous l'effet combiné d'un changement des pratiques sexuelles (réduction du nombre de partenaires sexuels dans la population HSH-PM), de l'effet de la vaccination sur la transmission et de la réduction du nombre de susceptibles sous l'effet combiné des infections passées et de la vaccination. En population générale, le potentiel de transmission du MPXV est relativement faible. Les données épidémiologiques françaises confirment ce résultat pour la France. En effet, si R avait été supérieur à 1 dans la population générale française, le nombre de cas hors population HSH-PM aurait augmenté progressivement jusqu'à devenir majoritaires, ce qui n'a pas été observé (voir nombre limité de femmes et d'enfants infectés).

La modélisation de cette infection étant impossible du fait de l'hétérogénéité, le COVARS suggère les scénarii suivants :

- *Scénarii pour la population HSH-PM* : Plusieurs scénarios hypothétiques peuvent être envisagés :

A court terme en France (3 mois):

- **Maintien de la circulation à bas bruit** malgré une **trajectoire vers l'élimination en France (possibilité haute)** : L'effort maintenu de réduction des risques et de mobilisation des populations concernées, et de vaccination pourrait conduire vers l'élimination du MPXV en France. Cependant, les comportements se relâchant progressivement, la surveillance et le diagnostic se desserrant, l'isolement et le traçage insuffisants et la couverture vaccinale trop partielle ne viendraient que partiellement compenser ce phénomène et ne pourraient empêcher le virus de continuer à circuler à bas bruit en France et en Europe.
- **Rebond épidémique (possibilité plus faible)** : Si les comportements se relâchent et que la couverture vaccinale reste insuffisante, on pourrait observer un rebond de l'épidémie.

A moyen/long terme : le devenir de l'épidémie est étroitement lié à son évolution internationale. La décroissance de l'épidémie récente au niveau international est un signal encourageant, d'autant plus que le travail récent de modélisation⁵⁶ suggère que cette décroissance pourrait être en partie expliquée par l'infection initiale importante et immunisante des personnes les plus à risque limitant les capacités futures de propagation du virus. Cependant ces résultats nécessitent d'être validés (notamment en quantifiant la proportion d'infectés dans les groupes les plus à risque).

Le COVARS reste donc prudent et considère que l'élimination complète du MPXV de la population HSH-PM à l'échelle internationale reste peu probable, étant donné le grand nombre de personnes et de pays touchés. Par

ailleurs, la sous-estimation des infections dans de nombreux pays, rendra l'élimination internationale difficile à valider, quand bien même plus aucun pays ne déclarerait de cas.

Le COVARs propose les hypothèses suivantes pour **la population HSH-PM**:

- **Absence d'élimination à l'échelle internationale (possibilité haute) conduisant à un risque de reprises épidémiques en France** suite à des réintroductions internationales, voire à des épidémies saisonnières suite à des événements festifs internationaux, même si l'épidémie était contrôlée en France à court terme,
- **Élimination à l'échelle internationale (possibilité faible)** : La décroissance de l'épidémie se poursuit à l'échelle internationale jusqu'à ce qu'il n'y ait plus aucune infection à virus Monkeypox dans la population HSH-PM dans le monde. Dans ce scénario, il est peu probable que le virus soit réintroduit dans cette population à partir du réservoir animal. La campagne de vaccination de cette population pourrait alors être stoppée lorsque l'ensemble de la population cible aura été vaccinée.

Il est important de s'assurer que la population HSH-PM est résiliente face à ce risque, avec une bonne couverture vaccinale et une capacité à réactiver les pratiques de protection en cas de reprise de l'épidémie. Le risque de reprise et l'intensité de ces reprises dépendra notamment du niveau d'immunité naturelle et de la couverture vaccinale dans la population la plus à risque et de l'adaptation des comportements au risque épidémique.

La vaccination des HSH-PM doit être maintenue pour faire face aux éventuels rebonds, à la circulation à bas bruit sur le territoire français et au risque de réintroduction lié au contexte international.

– *Scénarios pour la population générale :*

Dans la mesure où le potentiel de transmission de l'infection à MPXV est faible en population générale, l'impact de l'épidémie sur la population générale reste limité dans tous les scénarios considérés. On s'attend à ce que le nombre de cas en population générale soit plus ou moins proportionnel au nombre de cas dans la population HSH-PM. Si le virus commence à circuler dans le réservoir animal en France (probabilité faible), on peut s'attendre à observer des cas sporadiques ou des chaînes limitées de transmission suite à des contacts avec le réservoir animal.

D. Impact de la réglementation MOT (Micro-organismes et Toxines) pour le diagnostic et la recherche sur le virus Monkeypox

1- Etat de la réglementation MOT concernant le MPXV :

Le MPXV appartenait à l'origine à l'Annexe I de l'Arrêté du 26 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines et a été transféré dans l'Annexe II moins restrictive. Cette réglementation, même assouplie et appliquée avec une attitude constructive, reste un handicap significatif à la mise en place d'actions de diagnostic et de recherche dans le cadre d'une crise sanitaire, particulièrement si celle-ci est de courte durée. Toutefois la détention, l'utilisation, l'envoi et la destruction de ces MOT restent dépendants de règles spécifiques (portant en particulier sur la biosécurité, sûreté biologique et traçabilité) et de l'obtention d'autorisations administratives délivrées par l'ANSM. Ceci engage la capacité de réponse future contre les pathogènes MOT et mérite une analyse attentive. Il faut noter que (source ANSM) :

- "les autorisations concernant les MOT sont accordées à des personnes physiques "contribuant, sous leur responsabilité, aux opérations autorisées sur les MOT. Ces « personnes habilitées » sont également contrôlées par l'ANSM préalablement à leur habilitation, et font l'objet d'un suivi administratif individuel."

- l'Annexe II de l'Arrêté du 26 avril 2012 inclut le virus MPXV et son matériel génétique dès lors que sa séquence en acide désoxyribonucléique (ADN) dépasse 500 paires de base de longueur.
- les laboratoires d'analyses médicales non habilités qui identifient le MPXV dans un échantillon en leur possession bénéficient d'un délai de 30 jours pour se mettre en règle (le plus souvent en organisant un transfert vers une structure habilitée en obtenant une autorisation *ad hoc* de l'ANSM). Cette tolérance n'existe pas pour les échantillons environnementaux.
- de très grands efforts ont été faits par l'ANSM pour fluidifier l'utilisation des échantillons et souches de MPXV dans le cadre de la crise sanitaire récente. L'ANRS-MIE a également joué un rôle d'interface important dans ce processus pour aider à la centralisation et la catégorisation des demandes d'autorisation. En pratique, des autorisations de détention et usage ont pu être obtenues dans un calendrier accéléré pour les laboratoires disposant déjà d'autorisations pour d'autres MOT.

2- Limitations liées à la réglementation MOT:

Des capacités de diagnostic du MPXV :

La difficulté principale est liée à la restriction de la détention, utilisation et du transport des acides nucléiques, bien que ces derniers ne soient attachés à aucun risque particulier en termes de biosécurité et sûreté biologique. Cette restriction est un **réel handicap** pour organiser rapidement des contrôles de qualité externes qui sont d'autant plus importants que les laboratoires de diagnostic n'ont en règle pas d'expérience spécifique dans le diagnostic du pathogène incriminé.

La réglementation française exclut en pratique les utilisateurs français des initiatives nationales, européennes et internationales visant à évaluer les performances des laboratoires de diagnostic participants et des techniques diagnostiques moléculaires utilisées. La difficulté est insurmontable dans des délais rapides compatibles avec une organisation efficace dans le cadre d'une épidémie courte. Il faut également noter que certaines structures de biologie médicale ont préféré ne pas mettre en place la démarche de diagnostic pour ne pas s'exposer aux complications liées à l'identification d'échantillons positifs.

De ce fait la réglementation actuelle est contre-productive pour le déploiement large et rapide des techniques diagnostiques et l'évaluation de la qualité de ces techniques.

Des capacités de recherche sur le MPXV :

Il existe plusieurs difficultés induites par la réglementation MOT. Une liste non exhaustive d'exemples est proposée :

- La constitution de biobanques : l'obligation faite aux structures devant conserver les échantillons d'obtenir les autorisations nécessaires dans un délai de 30 jours à partir du recueil des premiers échantillons est difficile, induisant des conditions dégradées de conservation pendant cette période sur le site de collecte nuisant à la comparabilité des résultats biologiques. Cette situation concerne à la fois les laboratoires de diagnostic identifiant des échantillons positifs et les centres de ressources biologiques recevant les échantillons collectés dans le cadre d'études cliniques qui en règle ne sont pas familiers de la réglementation MOT et ne disposent pas des autorisations *ad hoc*. L'ANSM a fait de grands efforts pour éviter les pertes d'échantillons recueillis.
- La gestion des échecs vaccinaux dans les protocoles de vaccination : les structures de recueil des échantillons pour l'étude de l'immunogénicité vaccinale ne sont pas en règle habilitées au recueil des échantillons MOT. Ceci ne favorise pas la systématisation de la recherche des échecs vaccinaux qui implique de tester les patients et expose donc aux complications liées à l'identification de positifs, en l'absence d'une filière simplifiée de gestion de ces échantillons.

- La génomique virale : Le diagnostic primaire de l'infection par PCR génère des extraits d'acides nucléiques ayant un statut de MOT une fois le diagnostic MPXV établi, empêchant la procédure de séquençage qui implique une autorisation de l'ANSM et, le plus souvent, un transfert vers une structure agréée. **Ceci constitue un handicap de compétitivité insurmontable à l'échelle internationale pour la publication rapide des données génomiques, alors qu'il n'existe aucun élément tangible de biosécurité et sûreté biologique attaché au séquençage de ces acides nucléiques.**
- Les techniques de séroneutralisation nécessaires aux études d'immunogénicité vaccinale impliquent utilisation du virus répliquatif sont limitées aux laboratoires ayant les autorisations *ad hoc*, ce qui retarde les études et limite considérablement le nombre d'intervenants possibles dans les programmes de recherche. Les techniques alternatives de pseudoneutralisation peuvent elles-mêmes être sujettes à des autorisations spécifiques si elles utilisent des souches virales OGM et/ou des inserts nucléiques de plus de 500 nucléotides. **L'ensemble constitue un handicap considérable pour la production rapide de données sérologiques, en particulier dans le suivi vaccinal.**
- La recherche environnementale : La situation actuelle ne permet pas en pratique de tester des échantillons environnementaux (*e.g.*, des eaux usées) sans autorisation préalable de détention MOT puisque l'identification d'échantillons positifs n'est pas associée à un délai de régularisation. Cette situation doit à l'évidence évoluer vers un assouplissement réglementaire. **Elle représente un handicap insurmontable pour la surveillance épidémiologique basée sur les eaux usées.**
- L'utilisation du virus ou des acides nucléiques pour les programmes de recherche : Cet item recoupe partiellement certains des items précédents. Concernant la sécurité des personnels manipulant le virus, elle doit rester assurée par la stricte observance des règles de manipulation attachées à la catégorisation BSL3 du MPXV. Il faut noter le paradoxe qui réside dans la réglementation associée à la gestion des acides nucléiques du MPXV et leur présence avérée dans les échantillons environnementaux.

III. RECOMMANDATIONS : VEILLE ET ANTICIPATION DES RISQUES DE RÉSURGENCE du VIRUS MONKEYPOX

L'**Objectif d'Élimination** défini dans le Plan OMS-Europe paraît plausible mais nécessite de maintenir des mesures clés d'intervention, coordonnées entre autorités sanitaires et associations reliant les populations à risque d'infection, aux niveaux national, européen et international. Dans les conditions actuelles de décroissance importante de l'épidémie, le COVARs recommande de maintenir et renforcer les efforts déjà en place afin d'atteindre l'élimination de l'infection à virus Monkeypox dans les 3 mois sur le territoire national et de poursuivre ces efforts afin de prévenir le risque de rebonds épidémiques futurs.

A. Prévenir les Risques potentiels et futurs :

Il est nécessaire de **maintenir et soutenir les efforts actuels de prévention par la réduction durable des risques et par une vaccination la plus complète possible**, afin de ne pas faire reposer sur les seuls comportements des stratégies pouvant se révéler difficilement soutenables dans le temps.

A cet effet, l'infection à virus Monkeypox doit être intégrée dans l'ensemble des infections sexuellement transmissibles (IST)⁵⁸, ce qui aura comme avantage indéniable d'en faciliter la surveillance, le diagnostic et la prévention, mais ne doit pas conduire à faire méconnaître d'autres modes de transmission notamment respiratoire

La prévention des risques à venir en termes d'infection à virus Monkeypox repose donc sur **deux piliers** :

1- Réduction durable des comportements à risque et prévention de l'infection dans le contexte de la prévention des IST:

Ces actions doivent être menées par les **autorités sanitaires en lien étroit avec les associations** conjointement aux actions de prévention des autres IST :

- **Poursuivre et maintenir dans le temps les efforts de réduction des comportements à risques** exposant à l'infection à MKPV,
- **Poursuivre l'information** des communautés à risque d'IST sur la maladie à virus Monkeypox pour apprendre à la reconnaître et à recourir aux soins dans les plus brefs délais et d'adapter leur comportement en fonction,
- **Impliquer** les personnes les plus à risque en lien avec l'action des associations. De plus les associations engagées dans la sensibilisation aux risques sexuels auprès des migrants doivent être aussi impliquées dans cet effort d'élimination, car elles touchent un public qui, même s'il n'a pas été fortement concerné par l'épidémie, peut y être vulnérable, comme le montre l'épidémie américaine. Apprendre à reconnaître les signes du MPXV devrait donc faire partie de la sensibilisation aux risques sexuels dans cette population.

Si le maintien pendant encore **plusieurs mois de cet objectif de réduction des risques**, qui a fait ses preuves dans l'épidémie actuelle, **paraît possible**, son maintien à long terme sera cependant certainement difficile, voire illusoire, et ne permettra pas à lui seul de prévenir efficacement les résurgences.

⁵⁸ Golden MR. NEJM 2022

2- Mise en place d'une immunité collective durable grâce à la vaccination complète

La prévention durable de l'infection à MKPV repose donc essentiellement sur l'établissement d'une immunité durable grâce à la vaccination. L'objectif est d'accélérer l'élimination de l'infection, de faire face aux scénarios les plus probables de circulation à bas bruit du virus ou de rebonds sur le territoire français et d'amplifier la résilience face au risque de réintroduction lié au contexte international.

L'induction d'une immunité durable requiert deux injections de vaccin MVA-BN, voire trois en cas de déficit immunitaire alors que la fraction de la population ayant reçu une immunisation complète semble n'être que de 10-20% à ce jour.

Ainsi, la **campagne de vaccination doit** :

- **être poursuivie dans les populations exposées afin de permettre une immunisation complète (au moins 2 injections) de la population actuellement ciblée par les recommandations françaises.**
- **être fortement encouragée en facilitant l'accès aux vaccins et la réalisation de l'acte vaccinal dans les centres de santé sexuelle (CSS) notamment et par divers professionnels de santé..**

De plus, l'extension de la vaccination à l'ensemble des personnes ayant un risque potentiel d'IST devrait être considérée pour vaincre les réticences liées à l'absence fréquente d'auto-perception du risque d'exposition, ou aux craintes de stigmatisation, ou si les données de surveillance suggèrent un risque d'extension en dehors de la population des HSH-PM. La notion d'un antécédent d'IST aigue récente devrait être utilisée pour permettre à l'ensemble des populations concernées de se protéger et ainsi de limiter le risque de résurgence.

Dans cette perspective il est important de préparer et constituer des stocks nationaux ou une capacité nationale de production de lots de MVA nécessaires à ces actions de prévention durable.

B. Surveiller et Diagnostiquer :

La prévention des rebonds et résurgences repose également sur la Veille :

1- En population humaine :

Le maintien d'une surveillance individuelle exhaustive et réactive de toutes les lésions évocatrices, aussi bien au sein des populations clés, notamment des populations HSH-PM mais aussi des travailleurs du sexe ou des personnes transgenre, qu'en population générale est nécessaire pour atteindre l'objectif de l'élimination de l'infection à MPXV. L'intégration de la variole du singe dans la surveillance des IST facilitera le dépistage systématique au cours des cribles des IST.

Cette surveillance doit :

- **être intégrée à la surveillance des IST ;**
- **être proposée systématiquement à toute personne ayant un antécédent d'IST aigue ;**
- **comporter une confirmation biologique** des cas suspects hors contact à risque avec un cas confirmé, ainsi que le maintien de la déclaration obligatoire des cas confirmés et l'extension de la surveillance par SPF des cas probables ;
- Renforcer la capacité de surveillance diagnostique et de séquençage par un assouplissement de la réglementation MOT du virus Monkeypox dans le respect des règles de sécurité.

De plus, afin de caractériser rapidement de possibles résurgences, tout diagnostic positif devra être suivi d'un séquençage permettant de déterminer le clade et l'origine probable, autochtone ou d'importation, du virus et différencier les dynamiques de circulation et de ré-introduction.

Enfin des recherches cliniques devraient évaluer l'intérêt d'un accès plus large, après diagnostic, au traitement antiviral par tecovirimat afin de réduire la réplication virale et l'apparition de lésions sources de contamination et limiter ainsi la diffusion de l'épidémie.

2- Suivi et gestion du risque de transmission homme-animal

Des recommandations détaillées ont été produites par l'ANSES⁵⁹ et document actualisé "Conduite à tenir pour les cas humains d'infection à Monkeypox virus détenteurs d'animaux de compagnie (chiens, chats, rongeurs, lapins de compagnie notamment) et pour les animaux de compagnie suspects d'infection à Monkeypox virus - CORRUSS/DGAL/ANSES le 03/10/2022".

En résumé, la limitation de la transmission indirecte passe au domicile du patient par des mesures de :

- **distanciation des animaux de compagnie**,
- **élimination des déchets du patient** dans le respect des règles de biosécurité (cf fiche de recommandations établie par la DGS) permettant d'agir vis-à-vis des risques de contamination de la faune synanthrope si elle pénètre au domicile du patient et sauvage (pas de rejet en nature). Cela permettra aussi de ne pas évacuer un animal NAC dans la nature.

Pour mieux suivre les risques de transmission, il est important de :

- systématiser dans les questionnaires aux patients des questions sur la possession d'un animal domestique ou NAC ou d'un animal de production, ainsi que sur des contacts avec espèces sauvages.
- réaliser des études sérologiques des animaux de patients atteints d'une infection confirmée, afin de vérifier une éventuelle séroconversion à poxvirus.

C. Mener des Recherches :

1- En santé humaine :

Le nombre important d'inconnues persistant malgré les recherches importantes déjà conduites, notamment en France avec l'ANRS-MIE (dont attestent la quarantaine de publications réalisées en 4 mois : Annexe 3), nécessite d'implémenter d'importantes actions de recherche afin de :

- **Poursuivre l'analyse de l'histoire naturelle** de l'infection par des études longitudinales de cohortes dans un cadre national et international.
- **Mieux estimer les risques de résurgence et de rebond** épidémiques en caractérisant mieux l'épidémie actuelle, nécessitant de:
 - **Redéfinir la taille réelle de l'épidémie** actuelle et la part des infections a- ou pauci-symptomatiques, probablement faible, tout comme la contagiosité de ces formes asymptomatiques.
 - **Analyser les disparités sociales** dans l'épidémie de virus Monkeypox (dont celles selon l'origine)
 - **Définir les rôles respectifs des changements comportementaux et de la vaccination** dans la diminution d'incidence observée dans tous les pays
- **Effectuer des développements technologiques afin d'améliorer la spécificité anti-MPXV de la sérologie** et permettre de :
- **Caractériser l'immunité de groupe** par des études de grande ampleur sur un **mode participatif en relation étroite avec les associations représentant les communautés concernées**, au niveau national et si possible européen. La dynamique dans le temps de cette immunité devra être analysée en relation avec les antécédents d'infection et de vaccination, et l'évolution des comportements de réduction du risque

⁵⁹ <https://www.anses.fr/fr/content/variole-du-singe-quel-risque-de-diffusion-aux-animaux-de-compagnie>

d'infection par le MPXV. Cela pourrait être fait à partir des suivis de cohortes ou des enquêtes répétées déjà existantes dans la communauté des HSH (étude ANRS/MIE Prevenir, étude Prevagay), ou de nouvelles enquêtes séro-épidémiologiques.

- **Compléter le niveau de connaissances encore limité sur le vaccin MVA :**
 - **Définir l'efficacité du vaccin** sur la transmission et sur l'infection "en vie réelle" : ces études ont été mises en place par l'ANRS-MIE en France et en partenariat avec d'autres pays européens mais ont été retardées par des lenteurs administratives. Elles doivent être étendues aux pays où l'épidémie sévit encore et aux pays d'endémie.
 - **Analyser la durabilité** sur plusieurs années de l'immunité post-vaccinale en fonction du nombre d'immunisations dans des études longitudinales de cohortes
 - **Etudier l'innocuité du vaccin MVA dans des populations particulières** (jeunes enfants, femmes enceintes, personnes immunodéprimées)
 - **Evaluer par des essais cliniques d'immunogénicité et de non-infériorité les autres sources de vaccin MVA** disponibles, correspondant à des souches identiques au MVA-BN, afin d'obtenir des autorisations réglementaires, de s'affranchir de la limitation actuelle des doses disponibles et d'acquiescer une plus grande autonomie nationale.

2- Recherches One Health

Cette approche "One Health", qui par définition intéresse le compartiment animal et les écosystèmes, doit ici se décliner dans plusieurs biomes et à plusieurs échelles : i) nationale prenant en compte l'hétérogénéité des écosystèmes et des espèces (tempérés et méditerranéens de l'hexagone, tropicaux: Antilles, Guyane, Réunion, Mayotte, îles du Pacifique, etc.) et ii) internationale incluant les foyers historiques d'endémie en Afrique et leur hétérogénéité propre.

Le COVARS propose de suivre le guide d'action établi par Reynolds⁶⁰ (6) pour les modalités d'investigation du compartiment zoonotique du MPXV en Afrique, assez facilement adaptable au contexte européen, dont français tempéré, méditerranéen et tropical, et à l'évolution épidémiologique du virus (Annexe 4).

Les travaux de recherches suivants devront être conduits dans le cadre "de collaborations One Health" (avec les services de santé humaine, santé animale et environnement) :

- enquêtes systématiques et longitudinales sur une durée suffisante pour trouver des preuves d'infection dans les populations animales concernées dans les zones d'endémie,
- génétique des populations du virus MPX pour compléter la compréhension des schémas de transmission du virus,
- enquêtes anthropologiques réalisées parmi les groupes humains à risque d'introduction primaire du MPXV pour mieux comprendre les interactions spécifiques avec la faune sauvage
- études de laboratoire pour connaître les paramètres de transmission inter et intra-spécifiques du MPXV chez les animaux.
- études sur les marchés d'animaux vivants et la vente de produits animaux en Afrique

⁶⁰ Reynolds MG et al. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019 Feb 1;17(2):129–39.

3- Assouplir la réglementation MOT du virus Monkeypox

L'objectif est de lever le handicap français lié à la restriction de la détention, de l'utilisation et du transport des acides nucléiques, et d'évoluer vers un assouplissement réglementaire, dans le respect des règles de biosécurité et sûreté biologique, afin de :

- Pouvoir organiser rapidement et participer aux contrôles de qualité externes nationaux, européens et internationaux visant à évaluer les performances des laboratoires de diagnostic participants et des techniques diagnostiques moléculaires utilisées.
- Faciliter la constitution de biobanques : des améliorations pourraient, par exemple, inclure une exclusion des acides nucléiques du dispositif, l'organisation de structures de recueil (de relais ou définitives) agréées en amont des épidémies, une meilleure sensibilisation des structures de diagnostic et un assouplissement des règles de conservation et de transfert.
- La génomique virale par séquençage alors qu'il n'existe aucun élément tangible de biosécurité et sûreté biologique attaché au séquençage de ces acides nucléiques.
- Améliorer la gestion et l'évaluation des protocoles de vaccination par les techniques de séroneutralisation
- Permettre la **surveillance épidémiologique basée sur les eaux usées** et la recherche environnementale
- L'utilisation du virus ou des acides nucléiques pour les programmes de recherche : Cet item recoupe partiellement certains des items précédents. Concernant la sécurité des personnels manipulant le virus, elle doit rester assurée par la stricte observance des règles de manipulation attachées à la catégorisation BSL3 du MPXV.

Un assouplissement significatif des règles de manipulation et transfert devrait être consenti pour s'aligner sur la situation internationale et améliorer la compétitivité des équipes de recherche françaises. Ceci pourrait toutefois utilement être lié à la proposition de vaccination des manipulateurs, qui devrait être recommandée,

Annexe 1

Recommandations en matière d'information, de réduction des risques et d'atteinte des communautés concernées

Depuis le début de l'épidémie de Monkeypox, il s'est agi de fonder et d'adapter la réponse globale sur ce que nous savons efficace lors d'une maladie infectieuse transmissible en contexte sexuel, en s'appuyant sur les associations et relais communautaires : écoute des personnes concernées, information adaptée, réduction des risques, prévention et soins, plaidoyer, recherche, auto-support et action d'aller vers.

Promouvoir l'information sur l'épidémie et les stratégies de réduction des risques par et pour les publics concernés :

Dès les débuts de l'épidémie de MKP la mobilisation des communautés concernées a permis l'élaboration et la diffusion très rapides de stratégies de réduction des risques adaptées qui ont été à ce stade le principal facteur de diminution de l'épidémie. Les modes de transmission du virus, qui nécessitent des contacts étroits et prolongés, peau à peau, avec les lésions cutanées occasionnées par le virus, ont aussi permis une diffusion moindre.

Rappel des modes de transmission :

- Lors de contacts physiques rapprochés particulièrement lors d'un rapport sexuel, même avec préservatif.
- Principalement, le contact direct avec une lésion ou une croute de lésion par le toucher, les frottements, les muqueuses génitales, anales et la bouche, en particulier par la salive.
- Contact indirect avec du linge, des tissus, des vêtements, des objets (sextoys...), des portes, du mobilier (via les mains, le corps...).
- Contamination par la salive, les postillons, les crachats.

Une fiche pratique « Les 10 infos-clés pour la RDR » a été créée et largement diffusée par l'association AIDES, avec des recommandations en direction des personnes séronégatives mais aussi des personnes diagnostiquées⁶¹ :

Mesures de réduction des risques préconisées dans le document :

- **S'informer :**
 - Un fil Télégram géré par AIDES permet de suivre tout l'actualité de l'épidémie, d'être informé des symptômes, des risques et des outils de réductions des risques disponible⁶² :
 - Le numéro vert et le site Monkeypox info service gérés par Sida Info Service : 0 801 90 80 69/⁶³
 - Le site d'information SERONET⁶⁴ :
 - Les sites des associations communautaires : Act Up Paris, AIDES, le STRASS
- **L'auto-examen** : Repérer les signes évocateurs de l'infection au Monkeypox : fièvre, ganglions, boutons, lésions au niveau de l'anus ou du sexe, douleurs, toux ou « angine ». En présence de ces symptômes, contacter un médecin ou le 15, et à s'isoler préventivement.
- **Réduire le nombre de partenaires sexuels**
- **Réduire son exposition aux fluides sexuels dont la salive** : Eviter les baisers profonds et l'utilisation de la salive comme lubrifiant
- **Se faire vacciner**

⁶¹ <https://www.aides.org/fiche-pratique/varirole-du-singe-toutes-nos-recommandations-pour-reduire-les-risques>

⁶² <https://t.me/MkPInfo>

⁶³ <https://www.sida-info-service.org/monkeypox-info-service/>

⁶⁴ <https://seronet.info/>

Si on a fait l'objet d'un diagnostic positif :

- **Autant que possible prévenir ses partenaires** : Les personnes avec qui on a eu un contact rapproché pourront ainsi rester attentives aux signes évocateurs et accéder à une vaccination en priorité pour réduire le risque de développer des symptômes.
- **Soulager sa douleur** : Une recommandation médicale spécifique (Coreb) sur la prise en charge de la douleur dans le cadre d'une infection par le MKP existe⁶⁵ :
- **S'isoler dans la mesure du possible** : La recommandation de santé est de s'isoler 21 jours en cas d'infection.
- **Limiter la transmission aux autres** : **Si l'isolement n'est pas possible ou limité, il faut éviter au maximum** d'exposer d'autres personnes au virus, a fortiori les plus vulnérables (femmes enceintes, enfants, personnes immunodéprimées parmi lesquelles les personnes vivant avec le VIH, les personnes avec un cancer ou une greffe d'organe). Pour cela on peut couvrir les boutons ou croutes, avec des pansements et éviter autant que possible les contacts. L'idéal est de nettoyer les surfaces, les tissus, les poignées avec lesquels on a été en contact. Penser à porter un masque et des gants si on cuisine pour autrui.
- **Trouver du soutien**

Un groupe d'auto-support est disponible sur l'application Telegram (non anonyme sauf si on cache son numéro et met un pseudo) accessible en cliquant sur le lien⁶⁶ :

Le site www.seronet.info, site destiné aux personnes vivant avec le VIH ou une hépatite virale, ainsi qu'à leurs proches, est un espace convivial d'entraide, un lieu de soutien, de partage et d'information.

Amener les populations concernées vers la vaccination :

- **Construire les réponses locales avec les ARS en s'appuyant sur le « Guide de l'aller-vers »**, co-construit par les autorités et les associations, pour atteindre les personnes exposées les plus éloignées du système de soin, notamment les travailleurs-ses du sexe actuellement peu atteints-es par l'effort de vaccination⁶⁷ :
- **S'appuyer sur les centres de santé sexuelle communautaires qui ont obtenu l'autorisation de vacciner** : SPOT de Nice, Marseille et Montpellier, 190 à Paris, etc.
- **Promouvoir les outils de notification aux partenaires pour orienter vers la vaccination les personnes contact** : partant du *contact tracing* géré par les ARS au départ, comme lors du Covid, la stratégie de santé publique s'est réorientée en juillet vers l'autodiagnostic et le *contact warning* (notification aux partenaires). Le site internet du SPOT Lonchamp propose un outil de notification en ligne qui devrait être activement promu dans une perspective de ciblage des personnes les plus exposées au virus Monkeypox⁶⁸.

⁶⁵ <https://www.coreb.infectiologie.com/fr/prendre-en-charge-les-patients-fiches-pratiques.html>

⁶⁶ <https://t.me/+xDeiKZMNU5w1NDBk>

⁶⁷ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/mkp_guide_aller_vers_vf.pdf

⁶⁸ <https://longchamp.lespot.org/notifer-ses-partenaires/1>

Annexe 2: Tableau sur les données vaccinales dans le monde et en Europe

(sources : {<https://ourworldindata.org/monkeypox>}, 9 Novembre 2022)

| PAYS | NOMBRE DE CAS | RECOMMANDATIONS MONKEYPOX | POUR QUI | CHIFFRES DISPONIBILITEES VACCIN ET VACCINATION |
|------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Allemagne | Au total plus de 3600 cas. Maximum de cas le 20/07 : 174 | 30/06/2022 : (prépublication le 21/06) : l'Institut Robert-Koch, (établissement central pour l'échelon fédéral) recommande le vaccin MVA-BN (Imvanex®). Administration par voie-sous-cutanée ou intradermique. 21/07 : 1 seule dose pour personnes vaccinées variole 2 doses : pour non vaccinés de la variole Vaccin après exposition : jusqu'à 14 jours si pas de symptôme. | - Personnes à haut risque d'infection. - présentant un risque d'évolution sévère de la maladie. | A reçu plus de 5300 doses de la part de l'UE. Et a commandé plus de 40 000 doses en été. |
| Autriche | Au total : 325 cas Maximum de cas le 10/07 : 25 cas | Vaccination préventive. | - Personnes exposées - Ayant un comportement à risque. | Pas assez de doses disponibles |
| Belgique | Au total : 785 cas Maximum de cas le 02/08 : 89 cas | Vaccin MVA-BN (Imvanex® et Jynneos®) 05/09/2022 : vaccination intradermique (moins de quantité) 2 doses espacées de 28 jours. (pour les vaccinés) 26/09/2022 : possibilité de prendre rdv centre de vaccination Pas de vaccination quand symptômes mais que la personne a été vaccinée contre la variole précédemment. Vaccination post exposition possible quand : contact peau à peau avec malade sous 4 jours, contact à haut risque et caractère immunodéprimée de la personne concernée | - HSH - Personnes transgenres qui n'ont jamais reçu de vaccination contre la variole | A reçu plus de 340 doses de la part de l'UE |
| Danemark | Au total : 191 Maximum de cas le 01/08 : 18 | Vaccin MVA-BN (Imvanex®), 2 doses espacées de 28 jours. | - Personnes présentant haut risque - en PeEP-traitement pour prévenir du VIH - admissibles à la PeEP - en contact étroit avec un malade - HSH ayant eu des relations sexuelles non protégées avec au moins 2 partenaires en 12 semaines - HSH ayant eu la syphilis ou la chlamydia sous les 24 dernières semaines - Travailleurs de la santé | |
| Espagne | Au total : plus de 7000 cas Maximum de cas le 01/08 : 560 | Début campagne de vaccination : mi-juillet. Vaccin MVA-BN (Imvanex®) Avant le 22/08 : une 1 ^{ère} dose, et di assez de stock 2 doses, après 4 semaines 22/08 : 5 doses avec plus petite quantité donc stock OK | - Personne en contact direct avec une personne infectée - susceptible d'être infectée - Personnes âgées de 18 à 45 ans ayant plusieurs partenaires sexuels. - n'ayant pas eu le vaccin contre monkeypox - n'étant pas été en contact avec un cas confirmé au cours des dix derniers jours - ne pas présenter des symptômes compatibles avec monkeypox. | Fin juin : A reçu plus de 5300 doses de l'UE Au total : plus de 17 000 doses. 22/08 : 50 000 doses dispo car doses administrées plus petites. |

| | | | | |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Finlande | Au total : 42 cas Maximum de cas le 27/09 : 7 cas 06/09/2022 : 30 cas | Vaccin MVA-BN (Jynneos®). | Pas population entière : pour ceux en contact étroit avec les malades. | 06/09/2022 : 1400 doses dispo |
| France | Au total : plus de 4000 cas Maximum de cas le 21/07 : 541 cas | Vaccin antivariolique de troisième génération. 1 dose pour personnes ayant déjà été vaccinées contre la variole 2 doses schéma classique 3 doses pour personnes immunodéprimées Doses espacées de 28 à 35 jours. | - hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ayant des partenaires sexuels multiples. - personnes trans rapportant des partenaires sexuels multiples. - travailleurs-ses du sexe. - professionnels exerçant dans les lieux de consommation sexuelle. - personnes en contact avec un ou des malades (s). | 14/11/2022 : 135 621 doses administrées. 18/10/2022 : 170 912 doses livrées par l'Agence aux territoires. |
| Grèce | Au total : 84 Maximum de cas le 26/07 : 8 cas | Vaccin MVA-BN (Imvanex®) Vaccin doit se faire dans les 4 jours après une exposition avec une personne malade ou pour prévention. | - Personnes à risque | |
| Irlande | Au total : 210 cas Maximum de cas les : 26/07, 30/08, 07/09 : 16 cas | 17/10/2022 : centre de vaccination ouverts | Hommes gais et bisexuels, les personnes transgenres qui : - ont eu au moins 3 partenaires sexuels dans les 3 derniers mois - des relations sexuelles en groupe dans les 6 derniers mois - ont eu une IST au cours des 6 derniers mois - des relations sexuelles dans un sauna, une pièce noire au cours des 6 derniers mois. | 500 personnes vaccinées, dont 300 pour prévention et 160 après infection. 2000 doses de vaccin en stock. |
| Italie | Au total : plus de 900 cas Maximum de cas le 08/08 : 54 cas | 08/08 : ouverture de la vaccination. Le vaccin MVA-BN (Jynneos®) | Hommes se définissant comme gays, bisexuels, ou les personnes transgenres : - ayant eu des relations sexuelles avec plusieurs partenaires - ayant fait l'usage de produits illicites durant la relation sexuelle - ayant eu une IST. - professionnels de la santé. | 08/08 2200 doses en stock. |
| Luxembourg | Au total : 55 cas Maximum de cas les 01/08, 12/08 : 5 cas | Depuis Août : campagne de vaccination 1 doses pour vacciné contre la variole avec vaccin vivant de première ou de deuxième génération. | | 06/11 : 681 personnes ont eu 1 ^{ère} doses 145 : 2 ^{ne} dose |
| Pays-Bas | Au total : plus de 1200 cas Maximum de cas le 19/07 : 107 | Vaccin ok pour immunodéprimés, même si réponse immunitaire plus faible. Naissance avant 1975 + vaccin contre la variole : 1 dose. Sinon 2 doses espacées de 4 semaines. Vaccin MVA-BN (Imvanex®). Personnes éligibles reçoivent invitation à se faire vacciner – pas d'initiative personnelle. | Les HSH ou personnes transgenres ayant : - un traitement PrEP - en attente de PrEP - ayant le VIH - personnes ayant risques d'avoir maladies sexuellement transmissibles | 28/10 : 17 249 premières doses et 10 074 deuxième dose administrées. 70 000 doses sont disponibles. |
| Portugal | Au total : 944 cas Maximum de cas le 05/08 : 77 cas | 16/07 : début de la campagne de vaccination. Vaccination sous forme de doses épargnantes. | - professionnels de santé - HSH | 400 personnes vaccinées. A reçu 2700 doses de l'UE. |

| | | | | |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Suisse | Au total : 546 cas Maximum de cas le 03/08 : 26 cas | MVA-BN (Imvanex®) 28 jours d'attente entre les 2 doses. | - HSH - personnes transgenres multipartenaires - professionnels de santé - personnes ayant eu des contact à risque | 24/08 : commande de 40 000 doses de vaccin. |
| Canada | Au total : plus de 1400 cas Maximum de cas le 13/07 : 102 cas | Vaccin MVA-BN (Imvamune®) avec 2 doses espacées de 28 jours. Fonctionne aussi après exposition, jusqu'à 14 jours après. Vaccination pas en même temps qu'une autre (délai 2 semaines avec vaccination COVID) Doses différentes selon degré de risque, selon exposition | - HSH - transgenres - personnes ayant plusieurs partenaires et qui ont eu une IST dans l'année/un partenaire ayant des relations avec d'autres personnes/contacts sexuels récents/reactions sexuelles avec des inconnus/sont en contacts sexuels avec travailleurs du sexe. | |
| USA | Au total : plus de 28 000 cas Maximum de cas le 10/08 : 1392 cas | Vaccin MVA-BN (Jynneos® et ACAM2000®) 2 injections. Injection intradermique. Mi mai : début de l'achat des doses par le gouvernement américain Juin : commande et allocation dans les états des doses de vaccins. | | 700 000 doses disponible Objectif : vacciner 1,7 millions de personnes à risque. |
| Japon | Au total : 7 cas Maximum de cas les 25/07, 27/07, 05/08, 10/08, 20/09, 29/09, 06/10 : 1 cas | Vaccin MVA-BN (LC16 (KM Biologics)®) Données datant de l'été. | - personnes à risque - professionnels de la santé | |
| Australie | Au total : 141 cas Maximum de cas le 01/09 : 18 cas | Vaccin MVA-BN (Jynneos®) 2 doses nécessaires, espacées de 28 jours. | - hommes gays, bisexuels, et personnes transgenres, ayant des relations sexuelles multiples ou occasionnels avec d'autres hommes - femmes ayant des relations sexuelles avec ces hommes. | 450 000 doses commandées. Les premières sont arrivées en aout. |

Annexe 3 : Publications référencées par l'ANRS-MIE de Mai à Novembre 2022, impliquant des équipes françaises.



Monkeypox 2022 - Production scientifique française

Source: PubMed

Query: "((monkeypox) AND (France[Affiliation])) AND (["2022/05/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]])"

Source: Web of Science

Query: "monkeypox (All Fields) and France (All Fields) and 2022-05-01/2022-11-04 (Publication date)"

Other sources: medRxiv, bioRxiv, preprints with Lancet

Date: 04.11.2022

| Date | Journal | Title | First / last authors | Type of article | Country | Link |
|------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2022.11.03 | J Med Virol | Oropharyngeal samples versus lesion specimens at diagnosis in patients infected with Monkeypox virus in Northern France | Ouafi M, [...] Alidjinou EK | Research article | France | https://doi.org/10.1092/jimv.28276 |
| 2022.11.02 | Scand J Urol | Isolated monkeypox genital lesions | Chakra MA, [...] Peyromaure M | Letter to the editor | France | https://doi.org/10.1080/21681805.2022.2138534 |
| 2022.11.01 | Clin Infect Dis | Histological features associated with Human Monkeypox Virus Infection in 2022 outbreak in a non-endemic country | Chalali F, [...] Bertin C | Research article | France | https://doi.org/10.1093/cid/ciac856 |
| 2022.10.26 | N Engl J Med | Monkeypox | Gessain A, [...] Yazdanpanah Y | Review | International collaboration (France, DRC) | https://doi.org/10.1056/NEJMr2208860 |
| 2022.10.24 | Microb Risk Anal | Risk of Monkeypox virus (MPXV) transmission through the handling and consumption of food | Chaix E, [...] Haddad N | Research article | France | https://doi.org/10.1016/j.mran.2022.100237 |
| 2022.10.21 | Preprints with Lancet | Human Monkeypox Virus Infection in Women During the 2022 Outbreaks – a Global Case Series | Thornhill JP, [...] SHARE NET Writing Group | Research article | International collaboration (multi-country) | https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4254904 |
| 2022.10.20 | Environ Sci Technol Lett | First Detection of Monkeypox Virus Genome in Sewersheds in France: The Potential of Wastewater-Based Epidemiology for Monitoring Emerging Disease | Wurtzer S, [...] Moulin L | Research article | France | https://doi.org/10.1021/acs.estlett.2c00693 |
| 2022.10.12 | Clin Microbiol Infect | Re: 'Clinical characteristics of ambulatory and hospitalised patients with monkeypox virus infection' by Mailhe et al | Kherabi Y, [...] Launay O | Letter to the editor | France | https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.10.010 |
| 2022.10.07 | Open Forum Infect Dis | A Healthcare-Associated Infection With Monkeypox Virus of a Healthcare Worker During the 2022 Outbreak | Le Pluot D, [...] Ghosn J | Case report | France | https://doi.org/10.1093/ofid/ofac520 |

| | | | | | | |
|------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2022.10.07 | Lancet Infect Dis | Epidemiological and clinical characteristics of patients with monkeypox in the GeoSentinel Network: a cross-sectional study | Angelo KM, [...] GeoSentinel Network Collaborators | Research article | International collaboration (multi-country) | https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00651-x |
| 2022.10.01 | Pediatr Allergy Immunol | Is monkeypox virus transmissible by breastfeeding? | Van de Perre P, [...] Rollins N | Letter to the editor | International collaboration (France, Switzerland) | https://doi.org/10.1111/pai.13861 |
| 2022.09.29 | Lancet Infect Dis | Viral loads in clinical samples of men with monkeypox virus infection: a French case series | Palich R, [...] Pourcher V | Research article | France | https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00586-2 |
| 2022.09.29 | J Med Virol | An unusual case of human monkeypox with successive asynchronous rashes | Cortier M, [...] Ghosn J | Letter to the editor | France | https://doi.org/10.1002/jmv.28180 |
| 2022.09.28 | Vaccines (Basel) | Monkeypox Vaccine Hesitancy in French Men Having Sex with Men with PrEP or Living with HIV in France | Zucman D, [...] Vallée A | Research article | France | https://doi.org/10.3390/vaccines10101629 |
| 2022.09.26 | J Hosp Infect | Attitudes towards monkeypox vaccination among healthcare workers in France and Belgium: an element of complacency? | Gagneux-Brunon A, [...] Botelho-Nevers E | Letter to the editor | International collaboration (Belgium, France) | https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.09.010 |
| 2022.09.23 | Viruses | Development and Characterization of Recombinase-Based Isothermal Amplification Assays (RPA/RAA) for the Rapid Detection of Monkeypox Virus | Mao L, [...] Berthet N | Research article | International collaboration (China, DRC, France) | https://doi.org/10.3390/v14102112 |
| 2022.09.22 | Int J Mol Sci | Molecular Docking and In-Silico Analysis of Natural Biomolecules against Dengue, Ebola, Zika, SARS-CoV-2 Variants of Concern and Monkeypox Virus | Dassanayake M, [...] Di Martino P | Research article | International collaboration (Malaysia, France) | https://doi.org/10.3390/ijms231911131 |
| 2022.09.19 | Virus Res | The virology of human monkeypox virus (hMPXV): A brief overview | Lansiaux E, [...] Reinis A | Research article | International collaboration (France, Latvia) | https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198932 |
| 2022.09.17 | J Travel Med | Monkeypox outbreak 2022: an unusual case of peritonsillar abscess in a person previously vaccinated against smallpox | Davido B, [...] Ghosn J | Case report | France | https://doi.org/10.1093/jtm/taac082 |
| 2022.09.17 | J Travel Med | Monkeypox 2022 outbreak: cases with exclusive genital lesions | Davido G, [...] Davido B | Case report | France | https://doi.org/10.1093/jtm/taac072 |
| 2022.09.16 | Lancet Gastroenterol Hepatol | Minimising the risk of monkeypox virus transmission during faecal microbiota transplantation: recommendations from a European expert panel | Ianiro G, [...] Cammarota G | Guidelines | International collaboration (multi-country) | https://doi.org/10.1016/s2468-1253(22)00305-3 |
| 2022.09.15 | Infect Dis Now | Proposal of the French HIV Society on the CD4 threshold below which patients living with HIV who wish to be vaccinated against Monkeypox should receive a 3-dose regimen | Pugliese P, [...] Vignier N | Guidelines | France | https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.09.013 |

| | | | | | | |
|------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2022.09.11 | J Med Virol | Rapid and reliable inactivation protocols for the diagnostics of emerging viruses: The example of SARS-CoV-2 and monkeypox virus | Quéromès G, [...] Gaymard A | Research article | France | https://doi.org/10.1002/jmv.28126 |
| 2022.09.09 | J Stomatol Oral Maxillofac Surg | Monkeypox oral lesions | Benslama L, [...] Bertolus C | Case report | France | https://doi.org/10.1016/j.ijoms.2022.09.008 |
| 2022.09.02 | Clin Microbiol Infect | Management of patients with monkeypox virus infection and contacts in the community and in healthcare settings: a French position paper | Lepelletier D, [...] High Council for Public Health national working groups | Guidelines | France | https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.018 |
| 2022.09.01 | Euro Surveill | A large multi-country outbreak of monkeypox across 41 countries in the WHO European Region, 7 March to 23 August 2022 | Vaughan AM, [...] Haussing JM | Research article | International collaboration (multi-country) | https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2022.27.36.2200620 |
| 2022.09.01 | Ecohealth | Environmental Drivers of Monkeypox Transmission in the Democratic Republic of the Congo | Mandja BA, [...] Mauny F | Research article | International collaboration (France, DRC) | https://doi.org/10.1007/s10393-022-01610-x |
| 2022.08.26 | J Biosaf Biosecur | Heat inactivation of monkeypox virus | Batéjat C, [...] Leclercq I | Research article | France | https://doi.org/10.1016/j.jobb.2022.08.001 |
| 2022.08.23 | Clin Microbiol Infect | Clinical characteristics of ambulatory and hospitalized patients with monkeypox virus infection: an observational cohort study | Mailhe M, [...] Peiffer-Smadja N | Research article | France | https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.012 |
| 2022.08.16 | Ann Intern Med | Detection of Monkeypox Virus in Anorectal Swabs From Asymptomatic Men Who Have Sex With Men in a Sexually Transmitted Infection Screening Program in Paris, France | Ferré VM, [...] Ghosn J | Letter to the editor | France | https://doi.org/10.7326/m22-2183 |
| 2022.08.15 | Proteomics | Mass spectrometry detection of monkeypox virus: Comprehensive coverage for ranking the most responsive peptide markers | Lozano C, [...] Armengaud J | Research article | France | https://doi.org/10.1002/pmic.202200253 |
| 2022.08.10 | Lancet | Evidence of human-to-dog transmission of monkeypox virus | Seang S, [...] Palich R | Correspondance | France | https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01487-8 |
| 2022.08.03 | medRxiv | Breakthrough infections after post-exposure vaccination against Monkeypox | Thy M, [...] Ghosn J | Research article | France | https://doi.org/10.1101/2022.08.03.22278233 |
| 2022.07.21 | N Engl J Med | Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022 | Thornhill JP, [...] SHARE-net Clinical Group | Research article | International collaboration (multi-country) | https://doi.org/10.1056/nejmoa2207323 |
| 2022.07.21 | Anesthésie et Réanim | Organisation du parcours périopératoire du patient infecté par le virus Monkeypox nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente | Gouel-Cheron A, [...] Montravers P | Correspondance | France | https://doi.org/10.1016/j.anrea.2022.07.006 |
| 2022.07.19 | bioRxiv | Tecovirimat is highly efficient on the Monkeypox virus lineage responsible for the international 2022 outbreak | Frenois-Veyrat G, [...] Tournier JN | Research article | France | https://doi.org/10.1101/2022.07.19.500484 |
| 2022.07.13 | Nat Med | A prospective national cohort evaluating ring MVA vaccination as post-exposure prophylaxis for monkeypox | Luong Nguyen LB, [...] Launay O | Correspondance | France | https://doi.org/10.1038/d41591-022-00077-1 |
| 2022.07.05 | Anaesth Crit Care Pain Med | Monkeypox-infected patients in the perioperative context: Recommendations from an expert centre | Gouel-Cheron A, [...] Montravers P | Guidelines | France | https://doi.org/10.1016/j.accpm.2022.101122 |
| 2022.06.28 | Travel Med Infect Dis | Monkeypox virus: A novel sexually transmitted disease? A case report from France | Vallée A, [...] Zucman D | Case report | France | https://doi.org/10.1016/j.traid.2022.102394 |
| 2022.06.24 | Sci Rep | Nanopore sequencing of a monkeypox virus strain isolated from a pustular lesion in the Central African Republic | Vandenbogaert M, [...] Berthet N | Research article | International collaboration (France, DRC, Gabon) | https://doi.org/10.1038/s41598-022-15073-1 |
| 2022.06.23 | Infect Dis Now | The presumed receptivity and susceptibility to monkeypox of European animal species | Haddad N | Research article | France | https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.06.006 |
| 2022.06.21 | Lancet | Guidelines for pregnant individuals with monkeypox virus exposure | Dashraath P, [...] Baud D | Guidelines | International collaboration (multi-country) | https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01063-7 |

Annexe 4 : Constats et recommandations sur les risques zoonotiques (adaptés de Reynolds et al. 2019)

- *Principales faiblesses qui entravent les efforts actuels pour mettre un terme à la résurgence du MPX dans un cadre One Health:*

1. Capacité sous-développée de surveillance, de détection et de diagnostic de la maladie humaine MPX dans les zones où la maladie est endémique et dans les zones à risque d'apparition sporadique ou d'importation.
2. Absence d'enquêtes systématiques et longitudinales sur une durée suffisante pour trouver des preuves d'infection dans les populations animales concernées dans les zones d'endémie. Cette absence limite notre capacité à identifier les espèces animales qui maintiennent le virus dans la nature et à informer les stratégies de prévention ; manque de données robustes sur les infections animales dans les zones endémiques.
3. Manque de compréhension de l'histoire naturelle du virus et des sources communes d'infection humaine.
4. Absence de stratégie globale (mondiale) réaliste (adaptée aux contextes locaux) d'utilisation des vaccins.

- *Quelles approches de recherche seraient utiles ?*

1. Des recherches portant sur la modélisation du risque à travers différents types de paysage (à plusieurs échelles spatiales emboîtées), par une approche éco-épidémiologique, sont nécessaires pour identifier et cartographier les risques écologiques. En l'absence de connaissance détaillée des espèces et processus, l'identification de "systèmes de transmission" par des "proxy" correctement sélectionnés est à privilégier, prenant en compte les idiosyncrasies possibles (écosystèmes, communautés animales, sociétés, etc.).
2. Les études de génétique des populations du MPXV sont nécessaires pour compléter la compréhension des schémas de transmission du virus.
3. Des études longitudinales, à long-terme (durée définie en fonction de la dynamique des populations d'hôtes et des cycles d'émergence), des réservoirs présumés dans les zones d'endémie sont nécessaires pour éclairer les hypothèses concernant le statut de réservoir de diverses espèces et générer des connaissances sur l'écologie du réservoir lui-même.
4. Des enquêtes anthropologiques réalisées parmi les groupes humains à risque d'introduction primaire du MPXV sont nécessaires pour mieux comprendre les interactions spécifiques avec la faune sauvage et/ou interhumaines qui entraînent un risque d'infection.

- *Comment minimiser les obstacles actuels à un engagement coordonné et multisectoriel One health?*

1. Partager des lignes directrices communes, transversales, entre les secteurs de la santé publique humaine, de l'agriculture et de l'environnement afin de faciliter des travaux coordonnés et garantir l'utilisation optimale et la plus efficace possible des ressources (par exemple, les laboratoires, l'expertise en matière de diagnostic, d'identification des espèces, le travail sur le terrain, la biosécurité, etc.)
2. Les secteurs de la santé vétérinaire et environnementale manquent chroniquement de ressources pour les enquêtes sur les zoonoses et leurs composantes animales. Les enquêtes ad'hoc sur les épidémies, menées dans le cadre d'opérations d'urgence, mettent généralement l'accent sur les méthodes traditionnelles de santé publique humaine et canalisent les ressources au détriment d'autres activités vitales et à plus long-terme des autres parties prenantes. Pour le MPX, l'enquête sur les marchés d'animaux vivants, la faune sauvage et les produits de la faune sauvage doivent être considérés comme des priorités, en particulier lorsque la cause de l'épidémie est indéterminée. Les ressources pour permettre l'accomplissement du travail au sein des secteurs appropriés sont résumées dans le Tableau 1.
3. Etudier les conditions d'un engagement actif avec les partenaires environnementaux des universités et autres organismes de recherche, et des organismes de surveillance de la faune pour soutenir une réponse rapide et organiser la surveillance à plus long terme du virus dans l'environnement. De tels engagements offrent des avantages mutuels, notamment la formation de la prochaine génération de scientifiques et de professionnels techniques de santé publique.

4. Des études supplémentaires de laboratoire devraient être réalisées pour connaître les paramètres de transmission inter et intra-spécifiques du MPXV chez les animaux.

Tableau 1. Modalités d'investigation des sources zoonotiques du MPXV en zones tropicale et tempérée, d'après Reynolds et al. 2019, modifié.

| Localisation possible des sources de MPXV | Sources potentielles | Type de recherche | Parties-prenantes des recherches |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Habitats de la faune sauvage dont forêts | Animaux vivants, carcasses, espèces multiples | Surveillance longitudinale sentinelle de la dynamique des populations animales et de leur infection, sur une durée et un pas de temps adapté ; échantillonnage intensif (piégeage) avant, pendant et après épizootie présumée. | Écologues (universitaires et autres organismes de recherche) ; secteurs gouvernementaux chargés de la surveillance des forêts, de l'environnement et de la conservation ; organismes à vocation sanitaire* ; laboratoires de santé publique vétérinaire et/ou humaine. |
| Marchés de viande de brousse, viande de chasse, échanges domestiques informels | Peaux, viande, produits non carnés de la faune sauvage (amulettes, médicaments traditionnels, piquants, onguents) | Pendant l'épidémie - échantillons de tissus, écouvillons, fragments de produits | Autorités chargées de l'inspection des aliments ; secteurs gouvernementaux chargés de la surveillance de l'agriculture ; laboratoires de santé publique vétérinaire et/ou humaine. |
| Animaleries, élevages, zoos | Animaux vivants, carcasses d'animaux, animaux malades, en captivité pour le commerce ou l'exposition | Pendant l'épidémie - échantillons de tissus, écouvillons, spécimens de nécropsie | Secteurs gouvernementaux chargés de la surveillance des forêts, de l'environnement et de la conservation ; secteurs gouvernementaux chargés de la surveillance de l'agriculture et de la santé publique humaine ; laboratoires de santé publique vétérinaire et/ou humaine. |
| Environnement périodestique | Animaux vivants, carcasses, espèces multiples | Pendant l'épidémie - échantillonnage intensif (piégeage) autour de l'emplacement des habitations humaines touchées. | Écologues (universitaires et autres organismes de recherche) ; secteurs gouvernementaux supervisant la santé publique humaine et l'assainissement ; organismes à vocation sanitaire* ; laboratoires vétérinaires et/ou de santé publique humaine. |

* Les organismes techniques capables de se projeter sur le terrain de façon régulière et sur la durée, en collaboration avec des chercheurs, sont à identifier au cas par cas. En France, les FREDON (Organisme à vocation sanitaire - OVS) et Ententes interdépartementales (dont certaines sont OVS), en délégation de service public, ont l'habitude et la pratique de ce genre de configuration.

Références :

- Wallau GL et al. *Mil Med Res.* 2022 Dec;9(1):1–2.
- Seang S, Burrell S, Todesco E, Leducq V, Monsel G, Pluart DL, et al. Evidence of human-to-dog transmission of monkeypox virus. *The Lancet.* 2022 Aug 27;400(10353):658–9.
- Mandja BA, Handschumacher P, Bompangue D, Gonzalez JP, Muyembe JJ, Sauleau EA, et al. Environmental Drivers of Monkeypox Transmission in the Democratic Republic of the Congo. *EcoHealth.* 2022 Aug 27;
- 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.* 2021 Jun 1;223(11):1870–8.
- Heymann DL, Simpson K. The Evolving Epidemiology of Human Monkeypox: Questions Still to Be Answered. *J Infect Dis.* 2021 Jun 1;223(11):1839–41.
- 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 Rev Anti Infect Ther.* 2019 Feb 1;17(2):129–39.
- Hutson CL, Lee KN, Abel J, Carroll DS, Montgomery JM, Olson VA, et al. Monkeypox zoonotic associations: insights from laboratory evaluation of animals associated with the multi-state us outbreak. *Am J Trop Med Hyg.* 2007 Apr 1;76(4):757–68.
- Haddad N. Les animaux hors d'Afrique peuvent-ils être concernés par la flambée de monkeypox en cours, voire en devenir des acteurs importants ? *Bull Académie Vét Fr.* 2022 Jul 15;175:1–38.
- Charbonnel N, Deter J, Chaval Y, Laakkonen J, Henttonen H, Voutilainen L, et al. Serological Evidence of Viruses Naturally Associated with the Montane Water Vole (*Arvicola scherman*) in Eastern France. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2008 Aug 27;8(6):763–8.
- CDC, NIH. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories [Internet]. 6th edition. Center for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health; 2021 [cited 2022 Oct 2]. 604 p. Available from: <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>