

Lignes directrices provisoires sur l'exposition des personnes enceintes à la variole simienne

Auteurs : Vanessa Poliquin, Andrea Atkinson, Isabelle Boucoiran, Chelsea Elwood, Julie van Schalkwyk, Mark H. Yudin et Deborah Money au nom du comité des maladies infectieuses de la SOGC

Version originale : 3 juin 2022

Version révisée : 9 juin 2022

Recommandations

1. Il y a lieu de recommander le vaccin contre la variole comme prophylaxie postexposition (PPE) aux personnes enceintes exposées à la variole simienne, conformément aux directives propres à chaque territoire sur les catégories d'exposition admissibles à une PPE.
2. Les personnes enceintes chez qui on soupçonne une variole simienne doivent être prises en charge par une équipe multidisciplinaire, car malgré le manque de données sur la variole simienne pendant la grossesse, il existe des signes de morbidité profonde pour la grossesse.

Épidémiologie

Le virus de la variole simienne appartient au genre *Orthopoxvirus* de la famille des Poxviridae. Le genre *Orthopoxvirus* comprend aussi le virus de la variole, le virus de la vaccine (utilisé dans le vaccin contre la variole) et la vaccine de la vache. Les singes, les rongeurs et les primates non humains peuvent être porteurs du virus et le transmettre aux humains¹.

Les cas de variole simienne chez les humains sont en hausse depuis la découverte du virus dans les années 1950, particulièrement en République démocratique du Congo (RDC), où la maladie est maintenant considérée comme endémique. Auparavant, le virus infectait surtout les jeunes enfants, mais aujourd'hui il touche principalement les jeunes adultes et les personnes en âge de procréer². Bien que la plupart des cas surviennent en Afrique centrale, certains sont déclarés périodiquement à l'extérieur de l'Afrique. La dernière éclosion en Amérique du Nord a visé plusieurs États américains en 2003, lorsqu'un contact avec des chiens de prairie ayant séjourné avec des rongeurs importés du Ghana avait causé une transmission communautaire³. Cette éclosion a été maîtrisée grâce à une importante sensibilisation, à des analyses de laboratoire et à l'administration de vaccins et de traitements contre la variole⁴.

Évolution naturelle

La période d'incubation du virus de la variole simienne est habituellement de 7 à 14 jours, mais peut varier de 5 à 21 jours. La phase prodromique de la maladie se manifeste par des symptômes généraux : fièvre, céphalées, myalgies, maux de dos, lymphadénopathie (qui distingue la maladie de la variole et de la varicelle, lesquelles ne causent pas de lymphadénopathie), transpiration excessive, frissons et fatigue. Dans une période de 1 à 10 jours, le patient développe une éruption cutanée qui, en général, se manifeste sous forme de macules puis évolue en papules, en vésicules et enfin en pustules formant des croûtes. L'éruption cutanée peut commencer sur le visage et s'étendre à d'autres parties du corps. En général, la maladie dure environ 2 à 4 semaines. Le clade de l'Afrique centrale peut causer la mort chez 1 personne sur 10, mais celui de l'Afrique de l'Ouest est

beaucoup moins virulent. Dans le cas de la récente éclosion, le virus est issu du clade de l'Afrique de l'Ouest (forme la moins virulente)^{5,6}.

L'OMS classe la sévérité des cas de variole simienne en fonction du nombre de lésions cutanées :

- Atteinte légère : < 25 lésions cutanées
- Atteinte modérée : 25-99 lésions cutanées
- Atteinte sévère : 100-250 lésions cutanées
- Atteinte très sévère : > 250 lésions cutanées

Évaluation

Le diagnostic différentiel en cas de fièvre, d'éruption cutanée et de lymphadénopathie pendant la grossesse est large et inclut le virus de l'immunodéficience humaine, la syphilis, la varicelle, le cytomégalovirus et le parvovirus B19. Étant donné les conséquences potentielles de ces infections sur le fœtus, il faut les prendre en compte lors de l'évaluation initiale d'un cas soupçonné de variole simienne pendant la grossesse. De plus, le virus Coxsackie (pathogène causant le syndrome main-pied-bouche) peut provoquer des lésions vésiculaires buccales, palmaires et plantaires, mais n'entraîne pas de morbidité maternelle ou fœtale particulière.

La variole simienne peut être détectée par amplification en chaîne par polymérase (PCR) sur des sécrétions orales ou par biopsie cutanée pendant la phase prodromique de la maladie, au début de l'apparition de macules. Puisqu'une grande quantité de virus est présente dans les lésions vésiculaires, il est possible d'effectuer une résection du dôme pendant la phase vésiculaire pour ensuite prélever le liquide par écouvillonnage aux fins de test par PCR. Des prélèvements par écouvillons nasopharyngés peuvent également être soumis pour analyse par PCR. Selon le tableau clinique, d'autres cultures peuvent être indiquées. À l'heure actuelle, le dépistage n'est offert que par des laboratoires de référence et seulement lorsqu'il existe un lien épidémiologique avec un cas connu. Il est recommandé de consulter un médecin microbiologiste local.

Transmission

Le virus peut pénétrer l'organisme par une plaie, par les voies respiratoires ou par les muqueuses. La transmission de l'animal à l'humain peut se faire par une morsure ou une griffure, par la préparation de viande de brousse, par contact direct avec une lésion ou un liquide corporel ou par contact indirect avec un liquide corporel, par exemple par la literie. La transmission de l'humain à l'humain se fait principalement par de grosses gouttelettes (contact en face à face prolongé), de même que par contact direct avec une lésion ou un liquide corporel, ou par contact indirect avec un liquide corporel, par exemple par la literie. Une récente analyse épidémiologique de la RDC soulève des questions quant au mode de transmission, puisque dans la cohorte à l'étude, il était difficile d'établir si tous les cas actuels avaient été en contact avec une personne infectée^{7,8}.

Les données sur l'excrétion asymptomatique sont limitées, mais les recherches actuelles indiquent que l'excrétion virale coïncide avec l'apparition de symptômes. Aucune excrétion virale par des porteurs asymptomatiques avant l'apparition de symptômes n'a été déclarée⁷. L'Agence de la santé publique du Canada recommande actuellement de prendre des précautions relativement aux infections par voie aérienne, par gouttelettes et par contact dans les cas soupçonnés, probables et confirmés de variole simienne⁹.

Prévention

On a observé une réduction de 85 % du risque de contracter la variole simienne chez les personnes vaccinées contre la variole en Afrique. Si possible, les personnes exposées devraient se faire vacciner dans les 4 jours suivant l'exposition. La vaccination entre 4 et 14 jours post-exposition ne peut prévenir l'infection, mais peut atténuer les symptômes de la maladie^{3,5}.

Traitement

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement éprouvé contre la variole simienne. Le vaccin contre la variole, les médicaments antiviraux (p. ex., le cidofovir et le tecovirimat) et l'immunoglobuline antivaccinale peuvent limiter les éclosions⁹. La FDA classe le cidofovir comme médicament de catégorie C en raison d'une embryotoxicité et d'une tératogénicité observées lors d'études sur les animaux, notamment par une diminution du poids fœtal et une augmentation de la fréquence d'anomalies du squelette et des tissus mous externes du fœtus. Il n'existe aucunes données sur l'innocuité du tecovirimat pendant la grossesse. Malgré l'absence d'études connues sur l'immunoglobuline antivaccinale, d'autres immunoglobulines ont été largement utilisées pendant la grossesse et sont considérées comme sécuritaires. Il n'y a pas de contre-indications à l'utilisation du vaccin contre la variole dans des situations d'urgence et post-exposition.

Variole simienne et grossesse^{3,5}

Il est connu que d'autres infections à orthopoxvirus telles que la variole entraînent des issues pires chez les femmes enceintes que chez celles non enceintes (notamment un risque plus élevé de variole hémorragique, dont le taux de mortalité des cas atteint 70 % chez les femmes enceintes non vaccinées). De plus, l'infection au virus de la variole pendant la grossesse est associée à l'avortement spontané, à la mortinaissance et à l'accouchement prématuré. Toutefois, on ignore si les mêmes associations sont présentes dans le cas de la variole simienne.

Il existe peu de cas déclarés desquels tirer des données sur la variole simienne chez les femmes enceintes. Comme détaillé ci-dessous, des 5 cas déclarés dans la littérature formelle, 1 cas s'est soldé par une naissance vivante, 2 par un avortement spontané, 1 par une mortinaissance et 1 par une mort néonatale.

- En RDC (anciennement le Zaïre), une femme a contracté la variole simienne (confirmée par culture) à 24 semaines d'aménorrhée et a accouché, 6 semaines plus tard (30 SA), d'un nourrisson de sexe féminin de 1 500 g qui présentait une éruption cutanée généralisée caractéristique de la variole simienne. Le nourrisson est décédé de malnutrition à l'âge de 6 semaines³.
- Dans une étude de série de cas, Mbala et coll.⁵ présentent l'issue fœtale pour quatre femmes enceintes en RDC, qui étaient les seules patientes enceintes parmi un échantillon de 222 patients symptomatiques atteints de la variole simienne. Parmi ces quatre femmes, selon la classification de l'OMS, une présentait une atteinte légère, deux, une atteinte modérée et l'autre, une atteinte sévère. La seule naissance vivante était le bébé d'une femme ayant une atteinte légère qui avait été infectée au début du 2^e trimestre; deux cas se sont soldés par un avortement spontané et l'autre, par une mort fœtale. La variole simienne a été détectée dans le tissu fœtal du cas s'étant soldé par une mort fœtale à 18 SA, et des lésions cutanées étaient visibles sur le fœtus⁵.

En cas de diagnostic de variole simienne chez une patiente enceinte, il est nécessaire de mettre en place une équipe multidisciplinaire formée de spécialistes en médecine fœto-maternelle et en maladies infectieuses ou en maladies infectieuses de l'appareil reproducteur.

Vaccination contre la variole pendant la grossesse

Des modifications au vaccin contre la variole ont permis d'atténuer le potentiel de réplication virale. Tandis que les deux premières générations de vaccins (p. ex., ACAM 2000®) sont des vaccins vivants atténués avec un potentiel de réplication, la troisième génération (p. ex., Imvamune®) utilise un vecteur viral non réplicatif qui, de facto, ne peut pas causer la vaccine chez l'humain.

Il est important de mentionner que ce vaccin de troisième génération n'a été homologué qu'en 2019-2020; ainsi, la plupart des données en lien avec l'utilisation du vaccin contre la variole pendant la grossesse sont fondées sur l'utilisation des technologies de première et de deuxième génération utilisant un virus de la vaccine vivant atténué avec un potentiel de réplication. Badell et coll. ont mené une revue systématique de 37 articles remontant au 19^e siècle¹⁰. Aucune issue maternelle défavorable n'a été relevée chez les personnes vaccinées. Cette revue systématique portait sur trois critères de jugement principaux :

- **Avortement spontané** : Aucune association n'a été observée entre l'utilisation du vaccin contre la variole et l'avortement spontané, même si l'analyse se limitait à des études sur l'exposition au premier trimestre (RR : 1,03; IC à 95 % : 0,76-1,41).
- **Anomalie congénitale** : Aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les fœtus exposés au vaccin contre la variole (RR : 1,25; IC à 95 % : 0,99-1,56). Parmi les cinq études limitées à l'exposition au premier trimestre, quatre n'ont relevé aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales et la cinquième a démontré un risque accru sans profil particulier d'anomalies congénitales associé à la vaccination contre la variole.
- **Vaccine fœtale** : Parmi les 37 articles, 18 décrivaient l'issue fœtale chez 12 201 femmes enceintes vaccinées contre la variole; aucun cas de vaccine fœtale n'a été relevé. Dans 19 articles datant de 1809 à aujourd'hui, 21 cas de vaccine fœtale étaient décrits.

Le vaccin disponible au Canada pour l'écllosion actuelle est de troisième génération et non réplicatif (Imvamune®). Aucun essai clinique n'a été mené auprès de personnes enceintes; toutefois, pour les quelque 300 grossesses déclarées au fabricant, aucun problème de sécurité n'a été relevé. De même, les données disponibles sur la toxicité des vaccins relativement au développement et à la procréation n'ont fait état d'aucun problème de sécurité lors d'études sur les animaux. Malgré qu'il n'existe pas de données à ce sujet, il est peu probable qu'Imvamune® soit excrété dans le lait maternel étant donné son caractère non réplicatif. Il n'existe donc aucune préoccupation biologique liée à l'utilisation de ce vaccin pendant la grossesse.

En fonction du petit nombre d'études de cas et de notre expérience avec les autres virus de la même famille (comme la variole) pendant la grossesse, nous croyons que le risque lié à la variole simienne pourrait être important pour la femme enceinte et le fœtus. Bien que les données sur l'utilisation d'Imvamune® pendant la grossesse soient limitées, l'expérience, de 1809 à aujourd'hui, de l'utilisation de vaccins contre la variole moins atténués pendant la grossesse est rassurante. De plus, le risque rare d'infection à la vaccine fœtale semble complètement éliminé par l'utilisation d'un vaccin vivant atténué non réplicatif de troisième génération comme Imvamune®. **Il y a lieu de recommander le vaccin contre la variole comme prophylaxie postexposition**

(PPE) aux personnes enceintes exposées à la variole simienne, conformément aux directives propres à chaque territoire sur les catégories d'exposition admissibles à une PPE.

Transmission mère-enfant

Selon les quelques cas déclarés de variole simienne pendant la grossesse, une transmission verticale semble possible. Parmi les cinq cas décrits par Jamieson³ et Mbala⁵, deux cas présentaient des données scientifiques appuyant une transmission in utero. Le taux de transmission et l'âge gestationnel auquel elle survient restent incertains et les conséquences pour le fœtus n'ont pas encore été définies. On n'en sait encore que très peu sur l'excrétion du virus de la variole simienne par le tractus génital et la transmission périnatale.

Mode d'accouchement

Dans le cas d'une variole simienne prénatale résolue au moment de l'accouchement, le mode d'accouchement doit être déterminé exclusivement en fonction de facteurs obstétricaux. Aucune donnée probante n'indiquent qu'une césarienne prévient la variole simienne néonatale en contexte d'infection maternelle au virus de la variole simienne. En cas de lésions actives limitées aux organes génitaux, la césarienne pourrait être envisagée.

Considérations péripartum

La variole simienne chez le nouveau-né et le nourrisson semble s'accompagner d'une importante morbidité. La transmission horizontale pendant la période néonatale est préoccupante. Il est recommandé de faire appel à une équipe multidisciplinaire formée d'experts en prévention et en contrôle des infections et de spécialistes en maladies infectieuses pédiatriques afin de prendre des décisions quant à la cohabitation du nouveau-né et de la mère activement infectée au virus de la variole simienne. Si le nouveau-né n'est pas infecté à la naissance, il est fortement recommandé d'envisager une séparation temporaire de la mère et du nouveau-né afin de prévenir l'infection du bébé. La durée de cette séparation dépendra de facteurs individuels (p. ex., le stade de la maladie au moment de l'accouchement) et doit être déterminée après consultation de l'équipe multidisciplinaire.

Allaitement

On ignore si la variole simienne peut se transmettre par l'allaitement ou le lait maternel. En cas d'atteinte maternelle active, il peut être préférable d'éviter l'allaitement jusqu'à la résolution des symptômes. Les décisions concernant la prise en charge de chaque cas doivent être prises lors de discussions d'équipe multidisciplinaire¹¹.

Précautions pour les interactions avec les patientes

Lors d'interactions avec toute personne présentant une fièvre, une éruption cutanée ou une lymphadénopathie prééminente inexplicables, il faut inclure la variole simienne dans le diagnostic différentiel et prendre les précautions appropriées relatives aux infections par voie aérienne, par gouttelettes et par contact. Il y a lieu de procéder au dépistage, au traitement et à la déclaration auprès de la Santé publique, conformément aux protocoles en vigueur dans chaque territoire.

Références

1. Centers for Disease Control and Prevention C. Monkeypox: About Monkeypox. Available at <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/about.html> Accessed June 6, 2022.
2. Bunge EM, Hoet B, Chen L, et al. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16:e0010141.
3. Jamieson DJ, Cono J, Richards CL, et al. The role of the obstetrician-gynecologist in emerging infectious diseases: monkeypox and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;103:754-6.
4. Centers for Disease Control and Prevention C. Monkeypox: Monkeypox in the United States. 2022. Available at <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/outbreak/us-outbreaks.html> Accessed June 6, 2022.
5. Mbala PK, Huggins JW, Riu-Rovira T, et al. Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women With Human Monkeypox Infection in the Democratic Republic of Congo. *J Infect Dis*. 2017;216:824-8.
6. Centers for Disease Control and Prevention C. Monkeypox: Signs and Symptoms. Available at <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/symptoms.html> Accessed June 6, 2022.
7. Nolen LD, Osadebe L, Katomba J, et al. Extended Human-to-Human Transmission during a Monkeypox Outbreak in the Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:1014-21.
8. Government of Canada. Interim guidance on infection prevention and control for suspect, probable or confirmed monkeypox within Healthcare settings. 2022. Available at <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/monkeypox/health-professionals/interim-guidance-infection-prevention-control-healthcare-settings.html> Accessed June 6, 2022.
9. Centers for Disease Control and Prevention C. Monkeypox: Interim Clinical Guidance for the Treatment of Monkeypox. Available at <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/treatment.html> Accessed June 6, 2022.
10. Badell ML, Meaney-Delman D, Tuuli MG, et al. Risks Associated With Smallpox Vaccination in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1439-51.

11. World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. 2022. Available at <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385> Accessed June 15, 2022.