



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 49

Infections humaines aux poxvirus

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Hajar CHATIBI
Née le 26 Décembre 1995 à Témara

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Lésions cutanées; La variole; Monkeypoxvirus;
Molluscum contagiosum; La vaccine

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية "19"



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	--

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Mat. Orangers Rabat</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen FMPT</u>
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <u>Doyen FMPA</u>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale– <u>Dir. du CHIS Rabat</u>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie <u>Inspecteur du SSM</u>
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophthalmologie

**Enseignant militaire*

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

****Enseignant militaire***

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D. Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

****Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. OUILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*

Médecine interne
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Ne Urologie

**Enseignant militaire*

Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Ophthalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

****Enseignant militaire***

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie

**Enseignant militaire*

Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie

****Enseignant militaire***

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces





إلى والداي الحبيبان

إلى من لهما الفضل بعد الله عز وجل في كل ما وصلت إليه اليوم، إلى من تعباً و
تحملاً المشاق لإرضائي وإسعادي، إلى من سانداني في خطواتي ووثقا في قراراتي، إلى
من كانت دعواتهما الصادقة لي خير رفيقي وسرنجاعي، إلى أبي الغالي شطبي
محمد وأمي الحبيبة تاخش فاطمة داعية المولى عز وجل أن يحفظكما لي و
يرزقكما الصحة والعافية وأن يوفقي في أن أكون عند حسن ظنكما بي.

!





لى أختي الغالية

إلى حبيبة قلبي , إلى قرة عيني وصديقتي الوفية التي لم تبخل علي بمساندتها لي في كل خطواتي فلطالما فرحتي لفرحي و حزنت لحزني فأنت حقا هبة من الله لي.

إلى زوجي الغالي

إلى من أحمد الله عز وجل على أن جمعني به كي نكمل مشوار حياتنا معا فممنذ دخولك حياتي لم تبخل قط في دعوتي, فلطالما كنت سندا لي في خطواتي فشكرا على دعمك لي وإدخالك الفرحة لحياتي.

إلى عائلتي الكريمة

إلى من لم يبخلو علي بحبهم و سندهم لي طوال مشواري الدراسي إلى عائلة شطبي و عائلة تاخش.





إلى أصدقائي

إلى رفقاء الدرب الذين شاركوني أيامي بحلوها ومرها وقدمولي الدعم كلما احتجت
له فأنتم خير نعمة أكرمني الله بها.

إلى أساتذتي الكرام

إلى أساتذتي بكلية الطب و الصيدلة بالرباط و إلى كل أساتذتي في كل فصول
حياتي التعليمية.

و إلى كل من تمنى لي التوفيق أهدي هذا العمل المتواضع





Remerciements





A mon président de these

Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Bactériologie

*A l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de
notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde
reconnaissance pour vos qualités humaines.*

*Nous vous renouvelons, notre estime et admiration pour ce que vous
êtes.*

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.





A mon maitre et rapporteur de these

Monsieur le professeur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Nous vous remercions d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse.

Nous espérons avoir mérité votre confiance.

Veillez accepter l'expression de nos sentiments les plus respectueux.





A mon maitre et juge de these

Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de pédiatrie

Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.





A mon maitre et juge de these

Madame le professeur Saida TELLAL

Professeur de biochimie

Merci d'avoir accepté de siéger parmi notre jury.

Merci pour votre compétence qui n'a d'égale que votre gentillesse.

*Veillez accepter Madame le Professeur, ma profonde reconnaissance
et mes remerciements les plus sincères.*

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.





A mon maitre et juge de these

Madame le professeur Mariama CHADLI

Professeur de microbiologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger cette thèse.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer
notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de
votre généreuse sympathie.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de
respect et d'admiration les plus sincères.*





Liste des abreviations



Abréviations

BAF	: Facteur de Barrière à l'Auto intégration
CDC	: Center for Diseases Control
CPXV	: Cowpox virus
DPV	: Deerpox virus
EMA	: Agence Européenne de Médicaments
EV	: Virions Extracellulaire
FDA	: Food and Drug Administration
ITR	: Répétitions Terminales Inversées
MCV	: <i>Molluscum contagiosum</i>
MPXV	: Monkeypox virus
MV	: Virions Matures
PXV	: Poxvirus
RDC	: République Démocratique du Congo
TPXV	: Tanapox virus
UDG	: Uracil ADN glycosylase
VACV	: Virus de la vaccine
WV	: Virions Enveloppé
ZPXV	: Zoonose à poxvirus



Liste des illustrations



Liste des Figures

Figure 1: image sous microscopie électronique de préparations colorées négativement de : d'un virion mature d'orthopoxvirus (à gauche) ; d'un virion mature de parapoxvirus (au centre) et d'un virion enveloppé de yatapoxvirus (à droite). (La barre représente 100 nm).	4
Figure 2: (a) Schéma d'un virion typique de PXV. (b) image par microscopie électronique à transmission de particules de virus de la variole ($\times 310\,000$, coloration négative). (c) Micrographie électronique à transmission d'une section fine de virus de la vaccine. La membrane MV, le noyau et les corps latéraux sont marqués	7
Figure 3: (A) coloration négative des virions du virus de la vaccine , montrant des tubules de surface caractéristiques de tous les genres sauf le genre Parapoxvirus. (B) coloration négative du virus de l'orf présentant les tubules de surface caractéristiques des espèces du genre Parapoxvirus. (C, gauche) Schéma du genre Orthopoxvirus. (C, droite) Schéma du genre Parapoxvirus	7
Figure 4: Représentation schématique du cycle viral du virus de la vaccine	9
Figure 5: les usines cytoplasmiques de PXV	12
Figure 6: Structure simplifiée de l'ADN génomique du VACV	13
Figure 7: Modèle auto-amorçant de la réplication de l'ADN du VACV	18
Figure 8: cycle de réplication du VACV	20
Figure 9: Modèle d'entrée du VACV dans la cellule hôte	21
Figure 10: Enfant de la RDC présentant une forme disséminée du MPXV	76
Figure 11: Infection au CPXV chez une femme enceinte de 22 ans souffrant déjà de dermatite atopique. A) Lésion cutanée au niveau de la face dorsale d'un doigt de la main droite. B) Lésion cutanée au niveau de la face palmaire d'un doigt de la main droite. C) lésion cutanée sur le menton ..	81
Figure 12: vésicopustule de VACV: signe de vaccination réussite	84
Figure 13: Cicatrice piquée typique après une vaccination antivariolique par le VACV	84
Figure 14: Site de vaccination avec lésion satellite	86
Figure 15: Réaction de vaccination à partir du VACV	87
Figure 16: "Roséole vaccinale" : une éruption érythémateuse transitoire survenant après une vaccination	87

Figure 17: Différent stades de l'ORFV. A, La lésion présente un centre nécrotique entouré par de multiples papules enflammées. B, La lésion est de type pustuleux enflammé. C, Lésions inflammatoires ciblées. D, lésion inflammatoire précoce	91
Figure 18: lésions dues au MCV chez un enfant au niveau des aisselles	93
Figure 19: lésion cutanée provoquée par le TPXV	96

Liste des tableaux

Tableau I: densité de flottation des PXV sous influences osmotiques	5
Tableau II: Protéines de réplication, de traitement et d'encapsulation de l'ADN des poxvirus	14
Tableau III: Poxvirus responsables d'infections humaines	40
Tableau IV: Manifestations cliniques des zoonoses à poxvirus	43
Tableau V: Types de la variole majeur	49
Tableau VI: Taux de létalité selon le type de variole majeur	49
Tableau VII: Fréquence des hémorragies dans la variole précoce et tardif dans différents sites en pourcentages des cas	62
Tableau VIII: critères de différenciation entre le virus de la variole et la varicelle	66
Tableau IX: le taux des effets indésirables du vaccin antivariolique (souche NYCBH) d'après deux études réalisées en 1968 (Lane et al, 1969, 1970) (le terme fréquent désigne un pourcentage entre 25-75%)	86
Tableau X: les différents stades d'infection par l'ORFV avec les caractéristiques de chaque stade	90



***S**ommaire*



INTRODUCTION	1
I. GENERALITES	4
1. Définition des poxvirus	4
2. Caractéristiques des poxvirus	5
2.1. Propriétés physicochimiques.....	5
2.2. Propriétés biologiques	5
2.3. Propriétés antigéniques	6
3. Structure des poxvirus	6
4. Réplication des poxvirus	11
4.1. Lieu et moment de la réplication d'ADN viral	11
4.2. Génome des poxvirus	12
4.3. Métabolisme des précurseurs de l'ADN	13
4.4. Initiation de la réplication de l'ADN.....	15
4.5. Protéines de réplication de l'ADN.....	15
4.6. ADN Polymérase.....	15
4.7. Uracil ADN glycosylase	15
4.8. Protéine kinase	16
4.9. Protéine de liaison à l'ADN simple brin	16
4.10. ADN ligase.....	16
4.11. Modèles de réplication de l'ADN	17
4.12. Recombinaison de l'ADN.....	19
4.13. Empaquetage de l'ADN.....	19
4.14. Cycle de réplication	19
4.15. Cibles de la réplication de l'ADN pour la thérapie antivirale.....	23
5. Classification des poxvirus	23

5.1. Structure taxonomique de la famille des poxviridae	24
5.2. Critères de classifications	25
5.3. Sous-famille des Chordopoxvirinae	26
5.4. Sous-famille des Entomopoxvirinae	34
II. INFECTIONS HUMAINES AUX POXVIRUS	39
1. Infections humaines aux orthopoxvirus.....	45
1.1. Infections humaines au Smallpox virus	45
1.1.1. Histoire de la variole	45
1.1.2. Epidémiologie de la variole	48
1.1.3. Types de la variole	48
1.1.3.1. Variole majeur	49
1.1.3.2. Variole mineur	63
1.1.4. Manifestations cliniques de la variole.....	64
1.1.5. Diagnostic de la variole.....	65
1.1.6. Traitement de la variole.....	67
1.1.7. Histoire du vaccin antivariolique	69
1.1.8. Programme mondial d'éradication de la variole par l'OMS.....	71
1.1.9. Risque d'utilisation de la variole en bioterrorisme et de réémergence.....	72
1.2. Infections humaines au Monkeypoxvirus	74
1.2.1. Epidémiologie du MPXV	74
1.2.2. Types de MPXV	75
1.2.3. Manifestations cliniques du MPXV	75
1.2.4. Diagnostic du MPXV	77
1.2.5. Traitement du MPXV.....	79
1.2.5.1. Vaccination	79
1.2.5.2. Antiviraux	79

1.3. Infections humaines au Cowpoxvirus	80
1.3.1. Épidémiologie du CPXV	80
1.3.2. Manifestations cliniques du CPXV	80
1.3.3. Diagnostic du CPXV	81
1.3.4. Traitement du CPXV	82
1.4. Infections humaines au Vaccinia virus	83
1.4.1. Épidémiologie du VACV	83
1.4.2. Manifestations cliniques du VACV	84
1.4.3. Complications post-vaccinales	85
1.4.4. Applications futures	87
2. Infections humaines aux Parapoxvirus	88
2.1. Infections humaines au virus d'ORF	88
2.1.1. Epidémiologie d'ORFV	88
2.1.2. Manifestations cliniques d'ORFV	89
2.1.3. Diagnostic d'ORFV	91
2.1.4. Traitement d'ORFV	91
3. Infections humaines au Molluscipoxvirus	92
3.1. Infections humaines au Molluscum contagiosum	92
3.1.1. Epidémiologie du MC	92
3.1.2. Manifestations cliniques du MC	92
3.1.3. Diagnostic du MC	94
3.1.4. Traitement du MC	94
4. Infections humaines aux Tanapoxvirus	95
CONCLUSION	97
RESUMES	99
BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE	103



I n t r o d u c t i o n



La famille des Poxvirus est un groupe diversifié et intéressant de virus dont certaines espèces peuvent être responsables d'infections humaines.

Le *Smallpox virus* est l'agent étiologique de la variole qui a été l'une des plus terribles maladies qui ont affectées l'humanité. Les épidémies de la variole ont été enregistrées au monde entier avec un taux de mortalité qui pouvait atteindre 30%. Mais la découverte du vaccin par E.Jenner et son utilisation à large échelle ont permis de mettre fin à la propagation de cette maladie. Et en 1980 l'OMS a déclaré l'éradication complète de la variole. En revanche, avec l'arrêt de la vaccination antivariolique après l'éradication, le problème majeur qui se pose c'est le risque d'utilisation de ce virus en bioterrorisme et la réémergence de la variole.

Depuis l'éradication de la variole, le Monkeypox virus est considéré comme la plus importante infection au Poxvirus et qui responsable des épidémies enregistrées surtout en Afrique centrale et occidentale. Le Monkeypox virus a un tableau clinique similaire à celui de la variole mais avec un taux de létalité plus faible et qui varie entre 1-10%.

Le *Molluscum contagiosum* est aussi un Poxvirus responsable d'infections très fréquente en dermatologie, et qui touche surtout les enfants et les immunodéprimés, sauf que l'évolution de l'infection est bénigne en général et pose juste un problème esthétique chez les personnes infectées.

Les autres Poxvirus : cowpoxvirus, l'orf, et le tanapoxvirus provoquent un nombre limité de lésions cutanées à évolution favorable pour les immunocompétents. En outre, avec l'augmentation d'animaux de compagnie, on risque que ces Poxvirus zoonotiques se transmettent à de nouveaux vecteurs et diffusent encore plus surtout avec la rapidité de voyages entre les continents observée de nos jours. Aussi le nombre de personnes immunodéprimés et en augmentation ce qui pose le risque de complications dues à ces zoonoses.

Le virus de la vaccine présente actuellement un virus de laboratoire, il était le premiers virus à être utilisé comme vaccin antivariolique, et il continue à jouer un rôle très important dans la production des vaccins recombinés génétiquement modifiés et aussi la production de protéines recombinantes.



Généralités



I. Généralités

1. Définition des poxvirus :

Les poxvirus (PXV) sont des virus enveloppés à ADN double brin. Ils sont caractérisés par leur morphologie complexe et par leur grande taille mesurant 200 nm à 400nm, ce qui les rend facilement visibles en microscopie électronique [1].

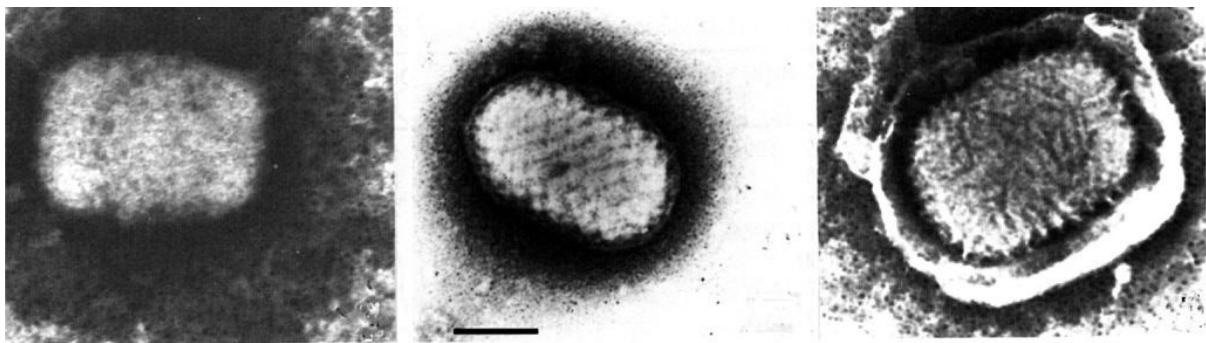


Figure 1: image sous microscopie électronique de préparations colorées négativement de : d'un virion mature d'orthopoxvirus (à gauche) ; d'un virion mature de parapoxvirus (au centre) et d'un virion enveloppé de yatapoxvirus (à droite). (La barre représente 100 nm). [2]

Les PXV sont connus par leur tropisme aux muqueuses épithéliales, et c'est ce qui est responsable des lésions pustuleuses caractéristiques du tableau clinique de l'infection par les PXV.

L'appellation de cette famille vient alors du tableau clinique que présente l'infection par le PXV vu que le mot « pox » revient au pluriel anglais du mot « pock » qui désigne en français pustule [1].

2. Caractéristiques des poxvirus :

2.1. Propriétés physicochimiques [3]

- ✓ Densité de flottation des PXV sous influences osmotiques :

Tableau I: densité de flottation des PXV sous influences osmotiques [3].

Dans les tampons dilués	1.16 g/cm ³
Dans le saccharose	1.25 g/cm ³
Dans le CsCl	1.30 g/cm ³
Dans le tetraté de potassium	1.00 g/cm ³

- ✓ Agrégation dans les solutions salées.
- ✓ Infectivité résistante à la trypsine pour certains membres.
- ✓ Sensibilité à l'éther pour certains membres.
- ✓ Infectivité sensible aux détergents courants, formaldéhydes, agents oxydants et les températures dépassant les 40°C.
- ✓ Virus stables aux conditions sèches et aux températures ambiantes.
- ✓ Lyophilisation possible avec une infectivité faible.

2.2. Propriétés biologiques [4]

La transmission des PXV est soit directe par contact direct, arthropodes, aérosols ou indirect au moyen de fomites.

Un grand nombre de PXV des vertébrés provoque des éruptions maculopapuleuses et vésiculaires au niveau de la peau. Dans certain cas cette infection localisée peut évoluer vers une infection systémique généralisée.

A l'exception du Molluscum contagiosum et le virus de la variole, tous les PXV qui infectent l'homme sont des zoonoses.

Certains virus peuvent être occlus au niveau d'inclusions protéiques :

- ✓ Chordopoxvirinae : corps d'inclusions acidophiles.
- ✓ Entomopoxvirinae : occlusions ou sphéroïdes.

Ces occlusions assurent la protection des PXV quand les possibilités de transmission se trouvent limitées.

Les anticorps neutralisants et l'immunité de type cellulaire interviennent au cours de l'infection par les PXV.

La réinfection par les PXV est faible et moins grave en générale.

2.3. Propriétés antigéniques [3]

Les chordopoxvirinae se caractérisent par une protection sérologique et une réactivité croisée entre ses genres.

Les anticorps neutralisants sont spécifiques de chaque genre.

Les antigènes se caractérisent par une grande réactivité croisée entre les espèces du genre.

Les orthopoxvirus présente la particularité d'avoir des gènes d'hémagglutinine.

3. Structure des poxvirus :

Les PXV présente la particularité d'avoir une très grande taille, qui permet de les visualisés même par microscope électronique mais sans avoir les détails de leur structure.

Au années 1940 et 1950, et grâce à la microscopie électronique, la structure du virions a pu être démontré [5,6].

Les virions ont une forme de briques ou ovales avec un diamètre compris entre 200 à 400 nm et des rapports axiaux de 1.2 à 1.7 (Fig. 2), les PXV sont des virus enveloppé ayant une membrane épaisse de 12nm et de nature lipoprotéique renfermant une nucléocapside biconcave appelée core ainsi que deux corps latéraux situé au niveau des concavités.

Le génome et les nucléoprotéines se trouvent alors renfermer dans le core et qui est à son tour entouré par une palissade protéique de 18nm.

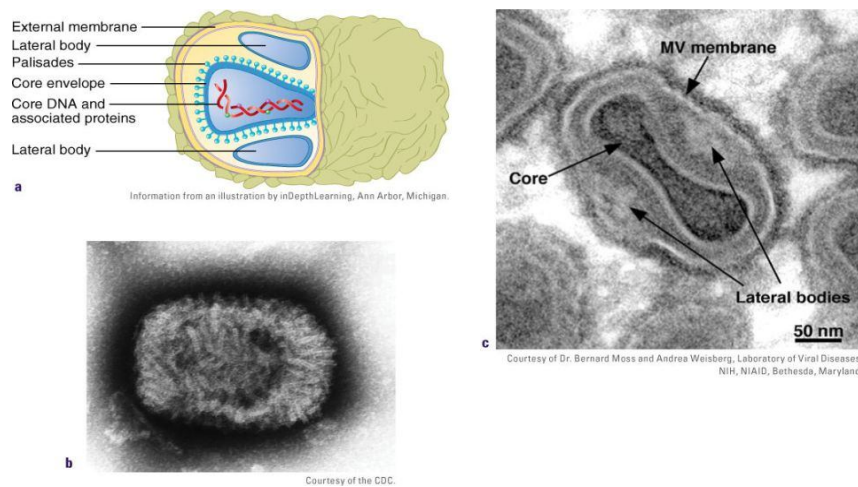


Figure 2: (a) Schéma d'un virion typique de PXXV. (b) image par microscopie électronique à transmission de particules de virus de la variole ($\times 310\,000$, coloration négative). (c) Micrographie électronique à transmission d'une section fine de virus de la vaccine. La membrane MV, le noyau et les corps latéraux sont marqués [2].

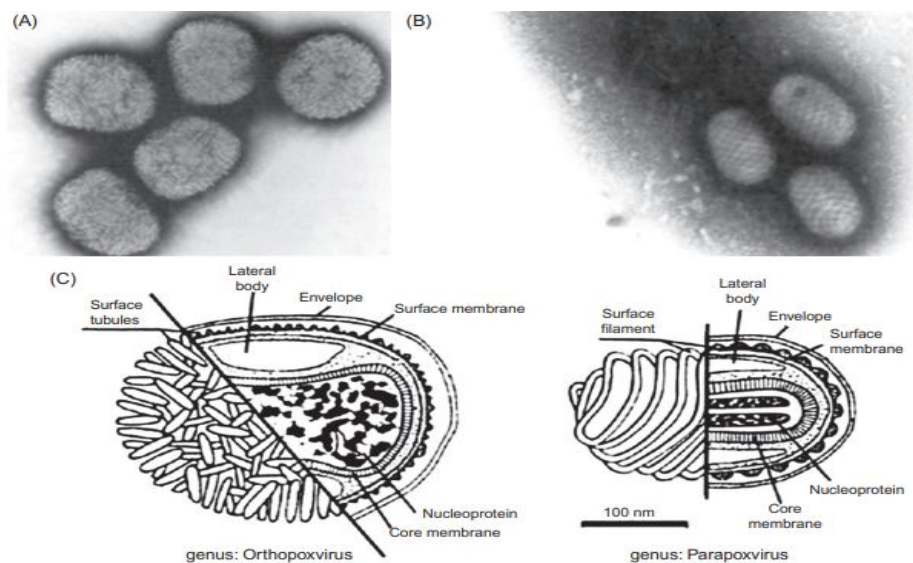


Figure 3: (A) coloration négative des virions du virus de la vaccine, montrant des tubules de surface caractéristiques de tous les genres sauf le genre Parapoxvirus. (B) coloration négative du virus de l'orf présentant les tubules de surface caractéristiques des espèces du genre Parapoxvirus. (C, gauche) Schéma du genre Orthopoxvirus. (C, droite) Schéma du genre Parapoxvirus [185].

Les virions des PXV se présentent sous trois formes infectieuses :

- ✓ Virions matures (MV)
- ✓ Virions enveloppés (WV)
- ✓ Virions extracellulaires (EV)

Les MV présentent la forme la plus simple du virus, ils se composent d'un noyau biconcave renfermant l'ADN. Le noyau est associé à des corps latéraux remplissant ses concavités et entouré par une couche lipoprotéique qui forme l'enveloppe du virus [7].

Ces MV se trouvent uniquement à l'intérieur des cellules et se libèrent après la lyse cellulaire.

Les virions des PXV acquièrent une enveloppe supplémentaire constituée d'une bicouche lipidique avec le bourgeonnement et l'expulsion de la cellule, et sur laquelle se fixent des protéines virales caractéristiques donnant ainsi naissance au WV qui à son tour constitue les précurseurs des EV.

Les EV ne sont alors que des WV ayant subis une exocytose : dans cette exocytose la membrane externe des WV fusionnent avec la membrane plasmique de la cellule hôte se qui laisse une enveloppe supplémentaire au WV formant par suite des EV. Après l'exocytose, une partie des EV reste attachée à la surface cellulaire alors que le reste est libéré dans le milieu extracellulaire et assure la propagation du virus dans l'organisme.

Les MV jouent un rôle important à la fois pour garantir la stabilité des virions à long terme et pour assurer leur transmission entre les hôtes dans l'environnement puisque lors de la pénétration dans les cellules, la membrane des EV se trouve perturber après le contact avec la membrane plasmique et se ne sont alors que les MV qui entrent en contact direct avec cette membrane plasmique pour assurer la pénétration des virions à l'intérieur de la cellule hôte [8,9].

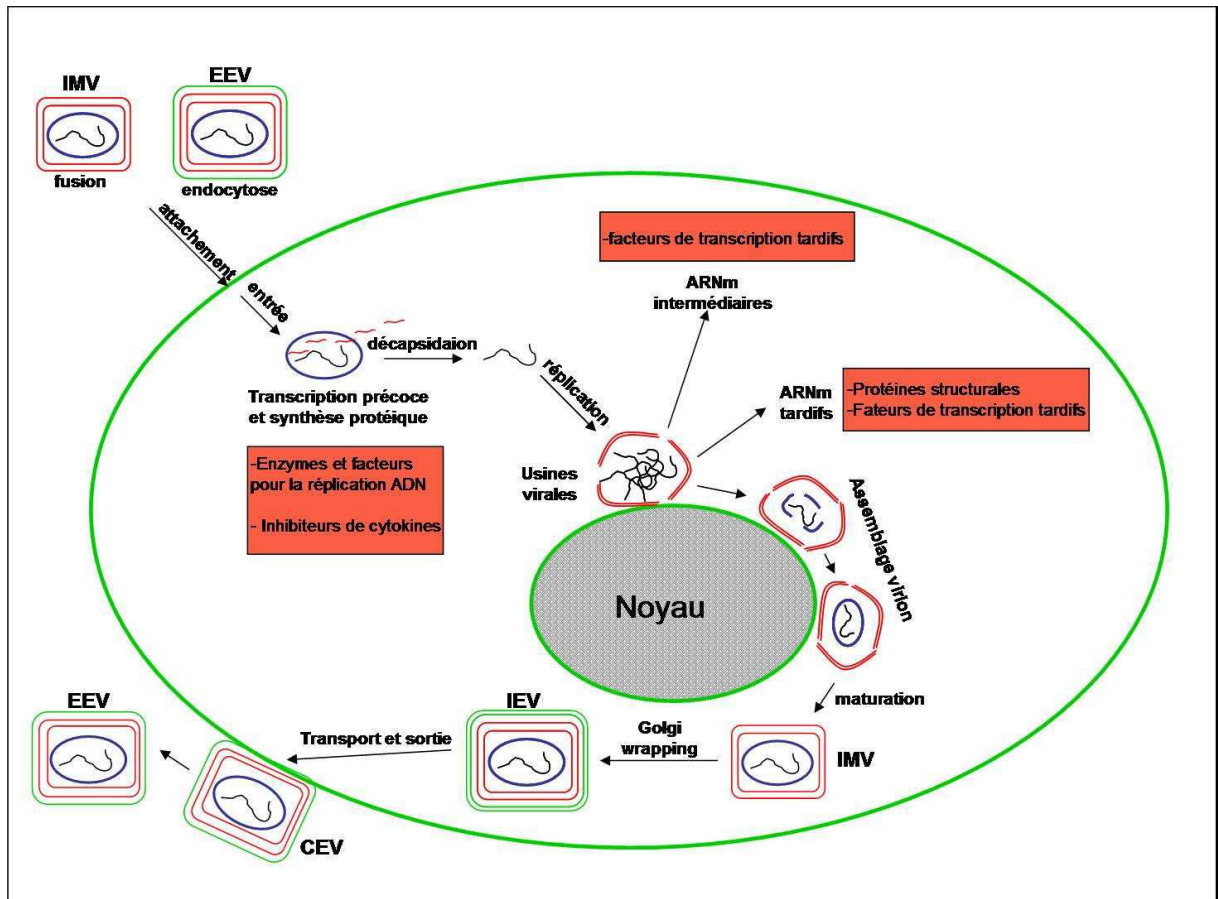


Figure 4: Représentation schématique du cycle viral du virus de la vaccine [186].

Après le progrès qu'a connu le domaine de l'ultra structure au années 1960 et l'apparition de la dégradation contrôlée des virions il est devenu possible de visualiser la structure bien détaillée des virions [10].

Le virion renferme un génome composé d'un ADN double brin, linéaire, riche en liaison d'Adénine et Thymine et qui, selon l'espèce du PXV, varie entre 130 à 300 kpb [11].

L'étude des sections fines du virion purifié sous microscopie électronique a permis de démontrer que chaque virion regroupe plus de 100 polypeptides disposés en noyau, corps latéral, membrane et enveloppe [12].

La membrane des poxvirus est constituée d'une bicouche lipoprotéique de 50 à 55 nm entourant le noyau [13].

La surface extérieure du virion a un aspect texturé constitué d'éléments tubulaires de surface ayant 7nm de large et 100 nm de long qui entourent la surface extérieure [13].

Vu le pourcentage en phospholipides et en cholestérol qui semble être faible pour pouvoir maintenir la bicouche lipoprotéique continue autour du virion, il est possible que ces éléments tubulaires de surface soient inclus dans une bicouche lipoprotéique partielle [14].

La membrane des PXV est plus concentrée en acylphosphatidylglycérol et en mono et dihexosylcéramides et moins concentrée en phosphatidylethanolamine par rapport à la membrane de la cellule hôte [15].

12 polypeptides sont libérés par la solubilisation de la membrane du virion avec le Nonidet P-40. En utilisant les réactions avec des anticorps, des protéases, la fluorescéine, l'isothiocyanate et l'iode il a été démontré que 6 polypeptides s'expriment au niveau de la surface de la membrane externe, mais le plus immunodominant entre ces polypeptides est un polypeptide de 35 KDa impliqué dans l'attachement du virus mature à l'hôte, ce polypeptide détecté par la technique du western blot présente une grande solubilité dans le solvant [16].

90 % du poids des particules est constitué par les protéines, 4% de lipides et 3% de glucides.

Normalement, la membrane, corps latéraux, et le noyau nucléoprotéique sont assez suffisant pour assurer la pathogénicité du virus. Mais pour certaines souches virales, le virus acquiert une enveloppe supplémentaire à composition unique.

L'importance de cette structure a été démontrée en 1969 par Boulter qui a proposé que la cause d'inefficacité du vaccin antivariolique inactivé non enveloppé était le manque d'enveloppe. Autres études effectués ont suggéré que les antigènes du virus présent dans l'enveloppe peuvent provoquer une réaction immunitaire [17,18].

Le génome des PXV se trouve complexé avec des protéines dans le core du virus. Le double brin d'ADN de cette famille a la même organisation générale, il est constitué d'une région génomique centrale où sont situés les gènes nécessaires à la réplication, et de deux

régions terminales de séquences répétées inversées (ITR) donnant des structures en épingle à cheveux à chacune des extrémités et qui codent avec les régions proches pour les facteurs de pathogénicité [19].

Chaque gène des PXV est contrôlé par un promoteur transcriptionnel propre à lui.

Entre les familles des PXV 91 gènes semblent être conservés dans la sous famille des Chordopoxviridae et 49 gènes sont conservés entre toutes les sous familles des PXV, alors que le reste des gènes qui ne sont pas conservés sont responsables des caractères individuelles de chaque virus entre cette famille [19].

La région conservée du génome est la région centrale qui code pour les protéines nécessaire à la réplication (polymérase et les protéines de structure). Alors que la région terminale est moins conservée et code pour les protéines impliquées dans les réponses entre le virus et la cellule hôte [19].

4. Réplication des poxvirus :

Autre que leur grande taille, les PXV présentent la particularité d'avoir une réplication extrêmement complexe et qui se déroule exclusivement dans le cytoplasme de la cellule hôte vu leur grande autosuffisance [20].

4.1. Lieu et moment de la réplication d'ADN viral :

Contrairement aux protéines intervenant dans la transcription précoce, les protéines de réplication de l'ADN des PXV ne sont pas renfermées dans les virions mais elles sont traduites au moyen d'ARNm précoces.

La réplication du génome a lieu juste après la libération de celui-ci du noyau, et cet ADN répliqué sera utilisé comme matrice pour transcrire les gènes intermédiaires et tardifs.

Puisque la réplication du génome des poxvirus se produit au niveau du cytoplasme, la détection de la synthèse de l'ADN est alors possible juste après les 2 heures qui suivent l'infection au niveau des sites juxta nucléaires discrets appelés usines et sont visualisées facilement par fluorescence.

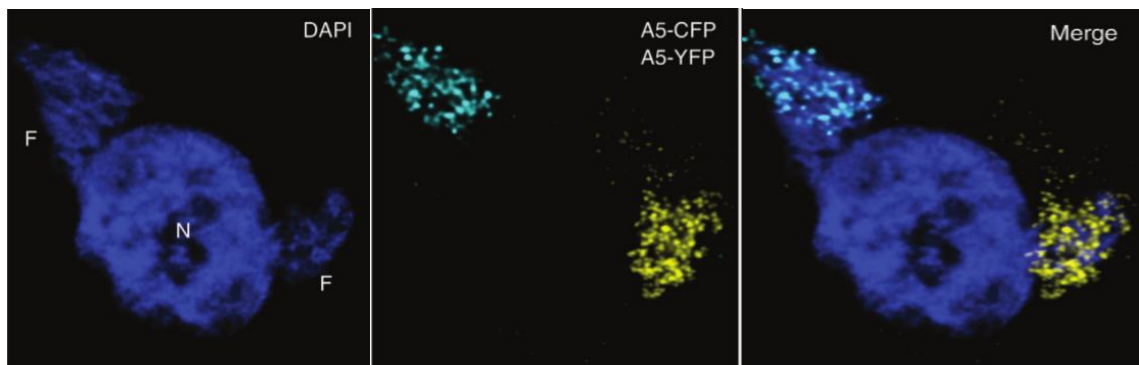


Figure 5: les usines cytoplasmiques de PXV [187].

Les usines virales F et les noyaux N de poxvirus colorés en bleu par le 4'-6-diamidino-2-phenylindole (DAPI). La protéine centrale A5 fusionnée à une protéine fluorescente cyan (A5-CEP) d'un côté, et dans l'autre la protéine A5 fusionnée à une autre protéine fluorescente jaune (A5-YEP). Image de cellule unique prise par microscopie confocale et dans laquelle les usines individuelles sont combinées aux protéines fluorescentes.

Ces usines représentent à la fois le site de réplication du génome, de transcription et de traduction des ARNm et même d'assemblage des virions [21].

4.2. Génome des poxvirus :

Le génome des PXV est sous forme d'ADN double brin ayant une taille entre 130 à 230 Kpb (figure 6A). Les deux brins d'ADN sont liés au niveau de leurs extrémités tout en formant une chaîne polynucléotidique continue.

Les extrémités en épingle à cheveux ont une forme inversée et complémentaire, et sont riches en adénine et thymine (figure 6B).

Le virus de la vaccine (VACV) par exemple a des épingles à cheveux d'une longueur de 104 nucléotides dont 4 nucléotides forment la boucle et 10 constituent les bases extrahélicoïdale sur un brin et 2 sur l'autre.

L'épingle à cheveux se situe après une longue répétition terminale inversée d'un ensemble de séquences courtes répétées en tandem (figure 6A).

Tableau II: Protéines de réplication, de traitement et d'encapsulation de l'ADN des poxvirus [23].

protéines	Mass (Kda) ^a	Conservation ^b (VACV ORF) ^c	Expression	Essentiel ou pas ^d
précurseurs du métabolisme				
Thymidine kinase	20	S (J2R)	Précoce	Non
Thymidilate kinase	23	S (A48R)	Précoce	Non
Ribonucleotide reductase	37.88	S (F4L, I4L)	Précoce	Non
dUTPase	16	S (F2L)	Précoce	Oui
Réplication				
ADN polymerase	117	A (E9L)	Précoce	Oui
Helicase-primase	90	A (D5R)	Précoce	Oui
Uracil ADN glycosylase	25	A (D4R)	Précoce	Oui
Facteur de productivité	49	A (A20R)	Précoce	Oui
Proteines kinase	35	S (B1R)	Précoce	Dépendant de l'hôte
Protéine de liaison à l'ADN simple brin	30	C (I3L)	Précoce	Oui
ADN ligase	63	S (A50R)	Précoce	Dépendant de l'hôte
FENI-like nuclease	50	A (G5R)	Précoce	Altéré
Traitement de l'ADN				
Holliday junction resolvase	21	A (A22R)	Intermédiaire	Oui
Topoisomerase	37	A (H6R)	Tardive	Altéré
Encapsulation de l'ADN				
ATPase	34	A (A32L)	Intermédiaire	Oui
Protéine de liaison aux télomères	36	C (IIL)	Intermédiaire	Oui

^a Masse calculée de la protéine codée par le génome du virus de la vaccine (VACV)

^b A : tous les poxvirus ; C : tous les chordopoxvirus ; S : certains poxvirus.

^c Noms des cadres de lecture ouverts (ORF) selon la souche Copenhagen du VACV

^d La nature essentielle est déterminée par la gravité du mutant conditionnel in vitro.

4.4. Initiation de la réplication de l'ADN

La séquence conservée située entre la structure en épingle à cheveux et les répétitions directes présente le site spécifique initiant la réplication. Ainsi qu'elle renferme une autre séquence nécessaire à la résolution des concatémères. (Tableau 2) [23].

4.5. Protéines de réplication de l'ADN

Les protéines de réplication et les enzymes du métabolisme des nucléotides se caractérisent par leur synthèse précoce, ce qui fait la distinction entre les protéines intervenant dans la synthèse d'ADN et celles synthétisées à des moments intermédiaires et tardifs et qui sont impliquées dans le traitement et l'encapsulation du génome.

Dans le tableau 2 les gènes VACV sont désignés par une lettre et un chiffre qui correspond au cadre de lecture ouvert (ORF) suivi de R (right) ou L (left) montrant le sens de la transcription [24].

4.6. ADN Polymérase

Pour le VACV, l'ADN polymérase (Pol) est codée par le gène E9L de 117 kDa et qui a des orthologues chez tous les poxvirus. Les sous unités catalytiques de l'ADN Pol des poxvirus sont homologues à ceux d'autres virus et à l'ADN Pol α et δ eucaryotes.

En fonction de l'amorce et de la matrice, l'ADN Pol catalyse la synthèse de l'ADN tout en exerçant une action exonucléase de correction dans le sens 3' - 5'.

L'ADN pol a une activité intrinsèque distributive qui consiste à ajouter 10 nucléotides par événement de liaison à l'amorce, ainsi qu'elle a la capacité de catalyser le recouplage du simple brin d'ADN et c'est ce qui est responsable de la génération de molécules ramifiées et de la recombinaison [25].

4.7. Uracil ADN glycosylase

L'activité de l'uracil ADN glycosylase (UDG) consiste à éliminer l'uracile, résultant de la désamination de la cytosine, du brin d'ADN. UDG exerce une activité réparatrice en hydrolysant la liaison glycosylique reliant l'uracile avec le desoxyribose. L'UDG du VACV est enzymatiquement active. Il a une taille de 25 Kda et des orthologues conservés chez tous les PXV.

Le rôle essentiel de l'UDG est la réparation du génome et ne présente ainsi aucun rôle dans la viabilité du virus [25].

4.8. Protéine kinase

Dans le VACV une protéine kinase sérine /thréonine de 35 KDa est codé par l'ORF B1R, cette protéine trouve sont intérêt dans la phosphorylation du facteur de barrière à l'autointégration (BAF) cellulaire et qui intervient dans l'inhibition de la réplication de l'ADN des poxvirus.

La phosphorylation alors du BAF par le B1 conduit à sont blocage et la réplication de l'ADN virale peut ainsi avoir lieu [26].

4.9. Protéine de liaison à l'ADN simple brin

Le gène VACV I3L code pour une phosphoprotéine de 30 Kda. Cette protéine forme sur l'ADN des complexes octa-mériques. La présence de la protéine I3 dans des inclusions cytoplasmiques ponctuées qui contiennent le génome viral, justifie l'utilité de cette protéine dans la réplication [26].

4.10.ADN ligase

Le gène VACV A50R code pour une ADN ligase ATP-dépendante qui reste conservé chez la plupart des chordopoxvirus. Cette ADN ligase a à la fois une activité adényl-transférase ainsi qu'un rôle de ligation accomplit par son tiers amino-terminal. En codant pour son ADN ligase virale, le VACV accélère la synthèse de son ADN et permet le déroulement de la réplication.

En absence de cette ligase virale, le VACV ne peut se répliquer qu'en dépendant de l'ADN ligase 1 cellulaire qui sera recrutée aux usines d'ADN viral situé au niveau du cytoplasme [27].

4.11. Modèles de réplication de l'ADN

À l'extrémité de l'ADN des poxvirus se trouvent les structures en épingle à cheveux qui suggèrent un modèle d'auto-amorçage de la réplication du génome (figure 7). Dans la variante poxvirus, le brin proximal de l'épingle subit une coupure au moyen d'une nucléase, et c'est ce qui génère l'extrémité 3'OH à laquelle peuvent s'ajouter des désoxynucléotides.

Les deux brins d'ADN sont auto-complémentaires, ce qui permet leur repliement afin que le complexe de réplication puisse poursuivre l'ajout des désoxynucléotides et former par la suite un concatémère. Les génomes unitaires sont ainsi formés par action de la HJ (Holliday junction) résolvasse sur les concatémères [28].

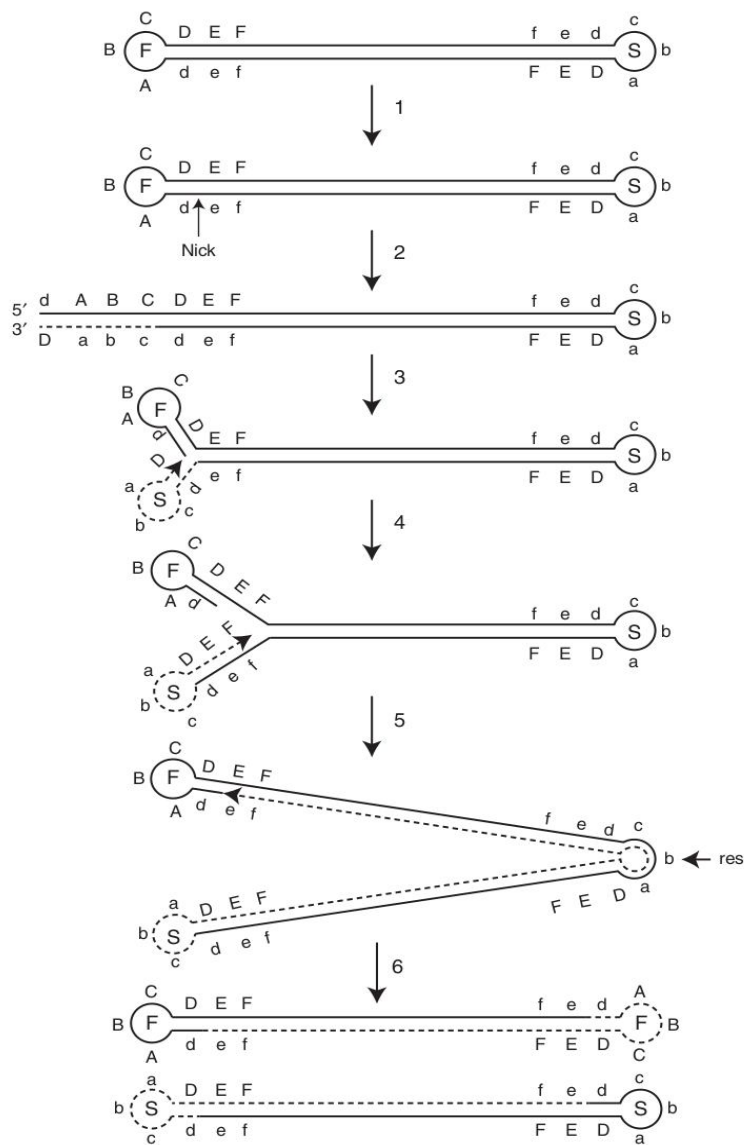


Figure 7: Modèle auto-amorçant de la réplication de l'ADN du VACV [28].

F et S représenté dans les boucles en épingle à cheveux font référence aux mobilités électroniques rapides (fast) et lentes (slow) des fragments d'ADN contenant des séquences en épingle à cheveux inversées et complémentaires. L'ADN qui vient d'être synthétiser est représenté par les lignes pointillées et la pointe de la flèche indique l'extrémité 3'OH. Les lettres majuscules et minuscules représentent les séquences complémentaires. (res) indique le site de résolution dans la jonction de concatémères.

4.12.Recombinaison de l'ADN

L'ADN polymérase est l'enzyme impliquée directement dans la recombinaison par son activité d'exonucléase 3' et de jonction de l'ADN ainsi que la protéine codée par le gène G5R qui est conservée chez tous les PXV et qui appartient à la famille FEN1 des exo/endo nucléases.

L'activité de G5 consiste à réparer les cassures fréquemment produits au niveau du double brin par recombinaison homologue [28].

4.13.Empaquetage de l'ADN

Selon les images prises par microscopie électronique, les nucléotides de l'ADN entrent dans le virion sphérique encore immature avant leur fermeture.

Le gène A32L code pour une ATPase impliquée dans l'encapsidation de l'ADN virale ainsi, l'empaquetage du génome ne peut avoir lieu en cas de répression de synthèse de cette protéine A32 [29].

4.14.Cycle de réplication

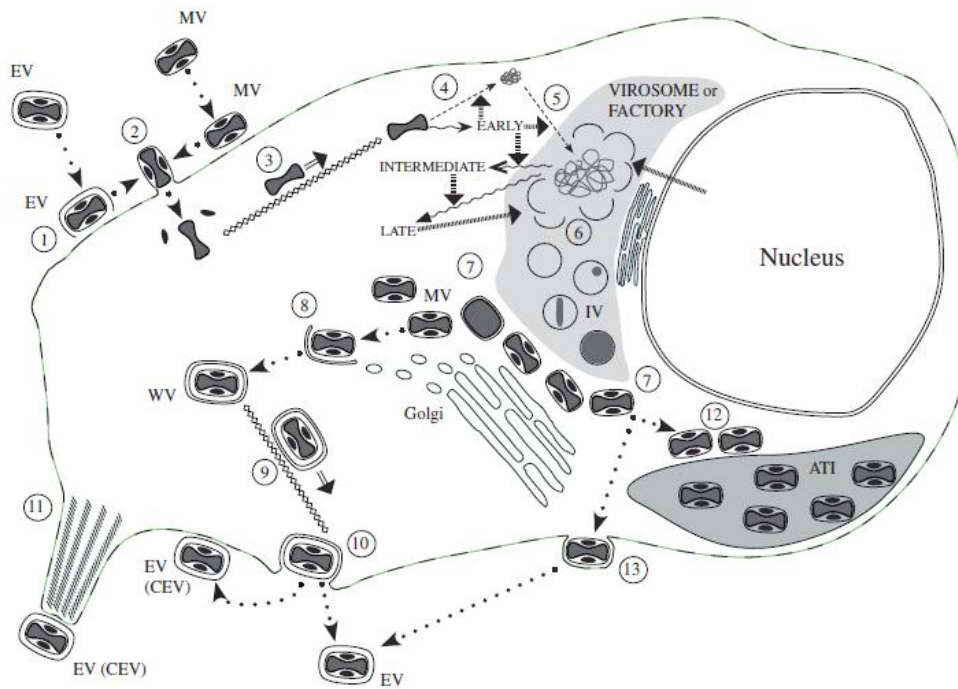


Figure 8: cycle de réplication du VACV [29]

ATI (corps d'inclusion type A), IV (virions immature), MV (virion mature), WV (virion enveloppé), EV (virion enveloppé extracellulaire), CEV (virion enveloppé attaché aux cellules).

1 : attachement des EV aux récepteurs de la surface cellulaire et perturbation de l'enveloppe d'EV donnant ainsi un MV. 2 : fusionnement du MV nu ou d'EV qui a perdu son enveloppe avec la membrane cellulaire à l'aide de complexe de fusion et libération du noyau du virus à l'intérieur de la cellule hôte. 3 : migration du noyau vers la zone périnucléaire au moyen des microtubules. 4 : expression des gènes précoces. 5 : désenrobage du noyau et libération du génome. 6 : réplication de l'ADN virale et expression de gènes intermédiaires et tardifs. L'assemblage des produits de réplication et formation d'IV. 7 : maturation des IV en MV 8 : les MV seront transportés au compartiment trans golgien/endosomal ou ils vont gagner une enveloppe et donner les WV. 9 : transport des WV vers la surface cellulaire au moyen des microtubules. 10 : exocytose et acquisition d'une enveloppe ce qui donnent naissance aux EV libérés au milieu extérieur ou qui reste attaché à la surface cellulaire sous forme de CEV. 11 : propulsion des CEV sur les projections de filament d'actines. 12 : certains MV peuvent rester dans les ATI. 13 : bourgeonnement des MV et formation d'EV à partir de la membrane cellulaire.

La pénétration des PXV au sein des cellules de mammifères se fait en deux phases :

- ✓ L'attachement du virus à la surface de la cellule hôte
- ✓ L'événement de fusion/entrée qui libère le noyau du virus dans le cytoplasme cellulaire.

La première phase d'attachement nécessite des interactions électrostatiques entre le virus et les glycosaminoglycanes et la laminine de la surface cellulaire, alors que la deuxième phase de fusion des deux membranes : virale et cellulaire fait intervenir un complexe constitué d'une douzaine de protéines virales qui sont hautement conservé chez les PXV.

Pour les EV qui se caractérisent par la présence de l'enveloppe, cette dernière est rompue juste après l'attachement du virus à la surface cellulaire ce qui fait que la phase d'entrée/fusion reste identique pour les EV et les MV.

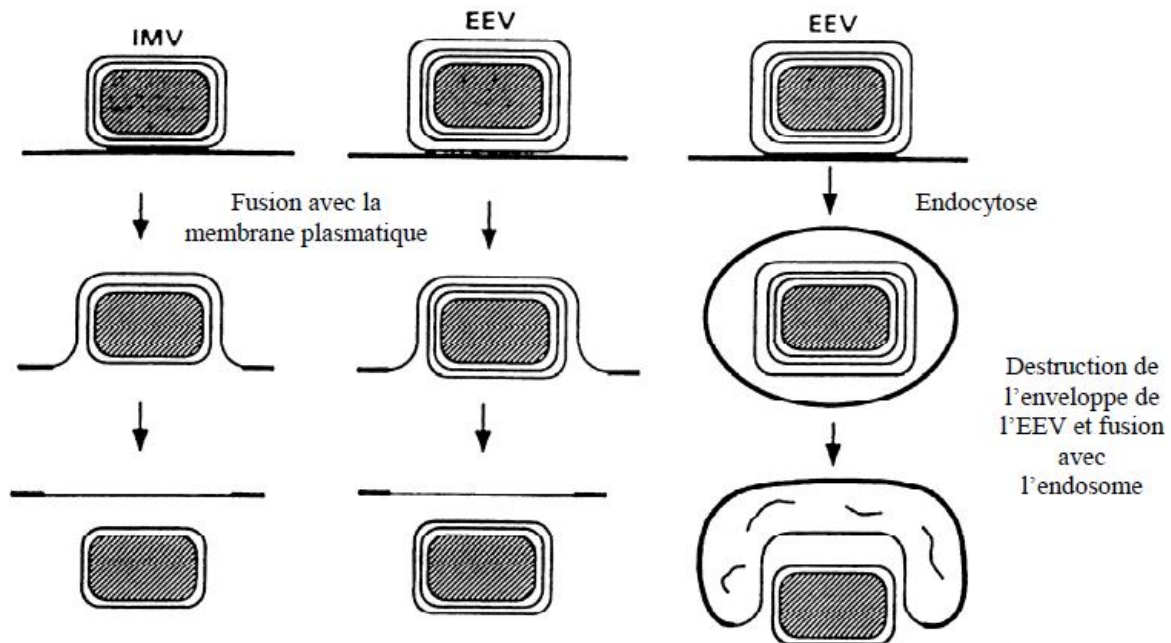


Figure 9: Modèle d'entrée du VACV dans la cellule hôte [29].

Une fois le génome est libéré à l'intérieur de la cellule hôte, l'ARN polymérase virale déclenche la synthèse d'ARNm primaires coiffés et polyadénylés. Ces ARNm précoces migrent du noyau afin d'être traduits au moyen des ribosomes cellulaires.

La synthèse cellulaire se trouve alors inhibés au profit de la synthèse des protéines virales précoces au niveau des structures cytoplasmiques appelés « usines virales ».

Grace aux cadres ouverts de lecture (ORF) que comporte le génome virale, trois classes d'ARNm sont transcrits :

- ✓ Les gènes précoces, exprimés en premier lieu avant même la réplication d'ADN et codent pour des protéines non structurales, en particulier les enzymes qui interviennent dans la réplication d'ADN et la modification d'ARN ainsi que les protéines neutralisant la réponse cellulaire.
- ✓ Les gènes intermédiaires, exprimés au moment de la réplication et codent pour les facteurs nécessaires à la transcription des gènes tardifs.
- ✓ Les gènes tardifs, exprimés au cours de la phase post réplivative et codent pour les protéines de structure du virus ainsi que les facteurs de transcription précoces.

Dans la phase post traductionnelle, plusieurs protéines subissent des modifications (clivage protéolytique, phosphorylation, acylation, glycosylation et autres modifications) qui sont importantes à la structure des virions.

La réplication du génome se fait surtout par l'action d'enzymes virales, elle se déclenche par une coupure simple brin près de l'extrémité en épingle à cheveux qui sera par suite dépliée et copiée, et les deux brins d'ADN seront alors séparés à ce niveau pour produire les concatémères.

Le virus code pour une ADNase à jonction par coupure, une résolvasse de la jonction d'Holliday et une topoisomérase I qui sont tous les trois nécessaire à l'emballage des concatémères.

Au cours de réplication, les molécules filles sont capables de réaliser des recombinaisons génétiques entre eux.

Après la phase de réplication du génome et l'expression de tous les gènes, commence la morphogenèse du virus qui nécessite tous d'abord la formation de structures membranaires ayant une forme de croissant et situées entre le réseau trans-golgien et le réticulum endoplasmique où sera emballé le ADN répliqué pour donner naissance aux particules virales infectieuses.

Les MV gagnent la couche supplémentaire grâce au réseau trans-golgien ou les endosomes. Cette membrane contient des protéines virales nécessaires pour former les WV qui seront transportés au moyen du réseau cellulaires de microtubules pour atteindre la périphérie de la cellule et se libérer dans le milieu extérieur par fusion avec la membrane cellulaire sous forme d'EV.

Les MV et les EV sont tous deux infectieux mais ils ont des antigènes externes et des récepteurs cellulaires différents.

L'infection naturelle se fait surtout au moyen des EV ou suite au mouvement des cellules infectées [29].

4.15. Cibles de la réplication de l'ADN pour la thérapie antivirale

Pour les antiviraux, les protéines de réplication de l'ADN codées par les PXV représentent les cibles de choix. Le cidofovir et les dérivés de l'aral sont des analogues de nucléosides acycliques qui sont incorporés dans le brin d'ADN en croissance et permettent ainsi l'inhibition les activités d'extension de la chaîne de 5' à 3' et d'exonucléase de 3' à 5' de l'ADN polymérase du PXV [28].

5. Classification des poxvirus

L'ancienne classification des PXV se basait sur les symptômes de la maladie comme critère de classification et regroupaient ainsi les maladies animales qui se manifestent par l'apparition de boutons sur la peau et les autres maladies distinctes comme le virus de la variole (la variole), le virus varicelle-zona (la varicelle), et le spirochète *Treponema pallidum* (le siphilis).

Mais avec l'apparition d'un critère encore plus rigoureux : la caractérisation morphologique des virions et des corps d'inclusion cytoplasmiques, ce groupe de maladies est éliminé.

Après la visualisation des corps élémentaires des PXV par microscopie électronique, ce critère est devenu la base de classification, et on fera ainsi la différenciation entre les corps d'inclusion à coloration basophile qui caractérisent les infections au virus de la variole et la vaccine et qui sont appelés corps de Guarnieri et les corps d'inclusion à coloration acidophile qui caractérisent le virus de l'ectomélie, et le virus de la variole de la vache (cowpox) et qui sont appelés respectivement les corps de Marchal et de Downie.

En 1953, et lors du sixième congrès international de microbiologie, Fenner et Burnet ont regroupé les caractéristiques des PXV dans un article qui reste jusqu'à présent la base de classification de ce groupe de virus.

Cette classification, divise la famille des PXV en deux sous-familles :

- ✓ Entomopoxvirinae : PXV des invertébrés ou des insectes.
- ✓ Chordopoxvirinae : PXV des vertébrés.

Ensuite, l'étude de l'ADN génomique des virions a permis la classification des PXV en plusieurs genres dont, en générale, chaque genre regroupe les virions ayant des morphologies et des propriétés biologiques identiques [30,31].

5.1. Structure taxonomique de la famille des poxviridae [31]

La sous-famille des chordopoxvirinae regroupe 9 genres :

Avipoxvirus

Capripoxvirus

Cervidpoxvirus

Leporipoxvirus

Molluscipoxvirus

Orthopoxvirus

Parapoxvirus

Suipoxvirus

Yatapoxvirus

La sous-famille des Entomopoxvirinae regroupe 3 genres :

Alphaentomopoxvirus

Betaentomopoxvirus

Gammaentomopoxvirus

5.2. Critères de classifications :

Les critères utilisés pour déterminer le statut taxonomique sont comme suit :

- ✓ Les hôtes naturels constituent un critère déterminant dans la classification que ça soit la gamme de ces hôtes étroite ou large.
- ✓ Analyse phylogénétique. Cette analyse est importante dans la classification à chaque fois qu'un nouvel isolat de virus est détecté.
- ✓ L'identité des séquences nucléotidiques. Toutes les espèces d'orthopoxvirus conservent la région centrale du génome, ce qui fait que les isolats de la même espèce ont 98% de similarité dans l'identité nucléotidique. Donc, en dehors de cette région centrale conservée, l'analyse du génome des PXV est un critère de démarcation définitif.
- ✓ L'identité de séquence d'acides aminés ou de nucléotides entre des gènes spécifiques. Le polymorphisme de l'hémagglutinine ou de la protéine d'inclusion de type A par exemples peuvent présenter des niveaux de variation élevés d'où leur intérêt dans la démarcation.
- ✓ La comparaison du contenu des gènes. La comparaison entre le contenu variable et conservé des séquences génétiques est un critère important dans la distinction.
- ✓ L'organisation du génome. Sauf que dans certain cas le degré de conservation peut être si élevé que le pouvoir de résolution n'arrive pas à distinguer les taxons.
- ✓ La croissance in vitro. Plusieurs critères de croissance in vitro tel que la production, la morphologie, les caractéristiques des plaques sur des monocouches cellulaires permettent de distinguer entre les taxons.

- ✓ Les caractéristiques spécifiques de la maladie. L'ensemble des caractéristiques distinctives de l'infection peuvent orienter vers la démarcation taxonomique du virus.
- ✓ Les caractéristiques sérologiques de la maladie et les tests effectués ramènent à l'identification des isolats et par suite, la prise de décision taxonomique.

5.3. Sous-famille des Chordopoxvirinae [31]

Cette sous-famille regroupe les PXV des vertébrés ayant une forme en brique ou ovoïde avec un génome contenant une faible teneur en guanine cytosine (30-40%) à l'exception des Parapoxvirus et des Molluscipoxvirus qui ont respectivement une teneur de 64% et 63%.

A l'exception des Avipoxvirus, tous les genres de cette sous-famille présentent des réactions de protections croisées.

Le génome présente une partie centrale conservée chez tous les genres, et ce sont les extrémités qui diffèrent.

Genre Avipoxvirus

- Caractéristiques du genre :

Ce genre comprend les virus d'oiseaux.

Les virus de ce genre ont une forme de brique, et une taille aux alentours de 330 × 280 × 200 nm avec un génome d'environ 300 kpb.

Les lésions provoquées par ces virus se présentent sous deux formes :

Une forme cutanée où les lésions sont de type prolifératives ou une forme diphtérique où les lésions sont au niveau des voies digestives et respiratoire supérieures, bien que avec le virus de la variole du canari on observe même une présentation pneumonique.

Le virus se transmet par contact direct ou par des aérosols au moyen des arthropodes.

Dans les cultures cellulaires aviaires, le virus est capable de se développer de façon productive, et de façon avortée chez les mammifères.

- Critères de démarcation des espèces de ce genre :

Les critères de démarcation des espèces de ce genre sont :

- ✓ La nature de l'hôte.
- ✓ Les caractéristiques de la maladie
- ✓ Le milieu naturel occupé par l'espèce
- ✓ Les caractéristiques de la culture cellulaire in vitro et les réactions croisées.
- ✓ Le séquençage et l'analyse du génome

- Espèces du genre Avipoxvirus :

Canarypox virus (CNPV)

Fowlpox virus (FWPV)

Juncopox virus (JNPV)

Mynahpox virus (MYPV)

Pigeonpox virus (PGPV)

Pisttacinpox virus (PSPV)

Quailpox virus (QUPV)

Sparrowpox virus (SRPV)

Starlingpox virus (SLPV)

Turkeypox virus (TKPV)

- Virus apparentés :

Il est probable que ces virus apparentés appartiennent au genre Avipoxvirus mais jusqu'à présent ils ne sont pas classés comme espèce :

Crowpox virus (CRPV)

Peacockpox virus (PKPV)

Penguinpox virus (PEPV)

Genre Capripoxvirus

- Caractéristiques du genre :

Ce genre regroupe des virus de forme brique ayant une taille de 300× 270 ×200 nm qui affectent surtout les moutons, les chèvres et les bovins.

La transmission est soit par contact direct ou au moyen d'objets contaminés soit mécaniques au moyen des arthropodes.

Le génome est de 154 kpb de taille et présente des hybridations croisées entre les espèces de genre.

Les espèces de ce genre se caractérisent par une réaction sérologique croisée et une protection croisée.

- Espèces du genre Capripoxvirus :

Goatpox virus (GTPV)

Lumpy skin disease virus (LSDV)

Sheeppox virus (SPPV)

Genre Cervidpoxvirus

- Caractéristiques du genre :

Les virus de ce genre sont mal caractérisés, et provoquent des infections non parapoxvirales.

Les études faites sur les séquences d'ADN de *Deerpox virus* DPV-W83 et la comparaison avec le génome des chordopoxvirus ont permis de déduire que ce DPV-W83 présente une similarité avec les autres genres de cette sous-famille notamment les Capripoxvirus, Suipoxvirus, Leporipoxvirus et Yatapoxvirus,

Les DPV se distinguent des autres membres de ces genres par l'existence de cinq gènes spécifiques à eux ainsi qu'un orthologue du VACV A31R qui est présent seulement chez les orthopoxvirus et les avipoxvirus.

- Espèces du genre Cervidpoxvirus :

La seule espèce du genre cervidpoxvirus est le *Deerpox virus* dont deux isolats ont été identifiés :

Deerpox virus W-848-83 (DPV W-848-83)

Deerpoxvirus W-1170-84 (DPV W-1170-84)

Genre Leporipoxvirus

- Caractéristiques du genre :

Les virus de ce genre ont une forme de brique et une taille d'environ 300 × 250 × 200 nm, avec un génome d'une taille de 160 kpb dont 40% est constitué de GC.

Ce genre regroupe les virus de lagomorphes et d'écureuils qui ont une gamme d'hôtes étendue en culture cellulaire.

Ces virus sont transmis mécaniquement au moyen des arthropodes ou par contact direct ou même par les fomites.

Les virus du myxome et du fibrome causent des lésions localisées tumorales bénignes chez leurs hôtes naturels.

Chez les lapins européens, le *Myxoma virus* est responsable de maladie grave et généralisée.

Les espèces de ce genre présentent des réactions et protections sérologiques croisées.

- Espèces du genre Leporipoxvirus :

Hare fibroma virus (FIBV)

Myxoma virus (MYXV-LAU)

Rabbit fibroma virus (RFV)

Shope fibroma virus (SFV)

Squirrel fibroma virus (SOFV)

Genre Molluscipoxvirus

- Caractéristiques du genre :

Les virus de ce genre ont une forme de brique et une taille de 320×250 ×200 nm avec un ADN de 190 kpb de taille et un pourcentage de 60% de GC.

La transmission se fait par contact directe entre les enfants ou les jeunes adultes. Avec possibilité de transmission par voie sexuelle.

Chez les personnes atteintes de SIDA ou d'eczéma, le *Molluscum contagiosum* peut être responsable d'infections opportunistes.

L'infection par le virus provoque des lésions localisées qui renferment des cellules hypertrophiées renfermant des inclusions cytoplasmiques appelées molluscum corps.

L'infection par ces virus peut être associée à une infection bactérienne ce qui donne des lésions défigurées.

- Espèces du genre Molluscipoxvirus :

Ce genre renferme une seule espèce qui est le *Molluscum contagiosum virus*.

Genre Orthopoxvirus

- Caractéristiques du genre :

Ce genre renferme des virus en forme de brique, d'une taille de 200 ×200 ×250 nm. Ces virus présentent une forte réactivité sérologique entre eux.

Les cellules hôtes synthétisent une glycoprotéine appelée hémagglutinine (HA) et qui joue rôle d'hémasorption et d'hémagglutination d'érythrocytes aviaires ainsi que l'altération de l'enveloppe des virus extracellulaires enveloppés.

Les infections par ces virus sont dans la plupart des cas généralisées et disséminées.

L'ADN génomique a une taille de 170-250 kbp, et contient environ 36% de GC.

Les ADN ont une grande capacité d'hybridation entre les membres du genre ou même, dans certain cas, avec le génome des membres d'autres genres.

- Espèces du genre orthopoxvirus :

Camelpox virus (CMLV)

Cowpox virus (CPXV)

Ectomelia virus (ECTV)

Monkeypox virus (MPXV)

Raccoonpox virus (RCNV)

Taterapox virus (GBLV)

Vaccinia virus :

Buffalopox virus (BPXV)

Contagalo virus (CTGV)

Rabbitpox virus Utrecht (CTGV)

Vaccinia virus Ankara (VACV-ANK)

Vaccinia virus Copenhagen (VACV-COP)

Vaccinia virus WR (VACV-WR)

Variola virus (VARV)

Volepox virus (VPXV)

- Virus apparentés :

Il est probable que ces virus apparentés appartiennent au genre orthopoxvirus mais jusqu'à présent ils ne sont pas classés comme espèce :

Skunkpox virus (SKPV)

Uasin gishu disease virus (UGDV)

Genre Parapoxvirus :

- Caractéristiques du genre :

Les virus ont une forme ovoïde d'environ 220-300 × 140-170 nm de taille, avec un filament de surface sous forme d'une bobine régulière en spirale ou d'un fil continu.

L'ADN génomique est de 130-150 kpb de taille avec une teneur de 64% en GC et une hybridation croisée importante entre les espèces.

Les membres du genre se caractérisent par une divergence aussi importante que celle des membres d'orthopoxvirus.

- Espèces du genre Parapoxvirus :

Bovine popular stomatitis virus (BPSV)

Orf virus (ORFV)

Parapoxvirus of red deer in New Zealand (PVNZ)

Pseudocowpox virus (PCPV)

- Virus apparentés :

Il est probable que ces virus apparentés appartiennent au genre *parapoxvirus* mais jusqu'à présent ils ne sont pas classés comme espèce :

Auzduk disease virus

Camel contagious ecthyma virus

Chamois contagious ecthyma virus

Sealpox virus

Genre Suipoxvirus :

- Caractéristiques du genre :

Les virus de ce genre ont une forme de brique et une taille d'environ 300 × 250 × 200 avec un génome de 175 kpb de taille et qui se caractérise par la présence de répétitions terminales inversées constituées de 5kpb.

Ces virus sont responsables chez les porcs de lésions cutanées généralisée et asymptomatiques localisées au niveau des cellules épithéliales et des ganglions lymphatiques drainants.

La transmission est mécanique au moyen des arthropodes.

- Espèces du genre suipoxvirus :

Ce genre est représenté par une seule espèce qui est le *Swinepox virus* (SWPV)

Genre yatapoxvirus :

- Caractéristiques du genre :

Ces virus ont une forme en brique d'une taille de 300 × 250 × 200 nm avec un génome de 145 kpb de taille et dont la teneur en GC est de 33% avec toujours des possibilités d'hybridation croisées importante entre les génomes des espèces de ce genre.

Le virus de la tumeur du singe de Yaba (YMTV) cause chez l'hôte de masses tumorales constituées de cellules mononucléaires appelées histiocytomes.

L'YMTV a été isolé chez des singes et des babouins en captivité.

L'infection humaine au Tanapox virus (TANV) a été observée en Afrique équatoriale pendant la saison des pluies et provoque des lésions localisées.

- Espèces du genre yatapoxvirus :

Tanapox virus (TPXV)

Yaba monkey tumor virus (YMTV)

Espèces non attribuées de la sous-famille Chordopoxvirinae :

Squirrel poxvirus (SQPV)

Auparavant, cette espèce a été classée parmi les parapoxvirus vu qu'elle présente une similitude morphologique au microscope électronique, mais suite à des examens encore plus approfondis, il a été observé que les parapoxvirus comportent un élément spiralé longitudinal ou un élément transversal à leur surface.

Aussi, au niveau du plan antigénique, 2 anticorps seulement parmi 27 anticorps produit suite à l'infection par le SQPV présentent une réaction croisée avec l'orf qui est l'espèce type des parapoxvirus.

L'analyse des extrémités génomiques de l'ADN des SQPV a démontré l'absence de gènes caractéristiques des parapoxvirus.

- Autres espèces :

California harbor seal poxvirus

Cotia virus

Dolphin poxvirus

Embu virus

Grey kangaroo poxvirus

Marmosetpox virus

Molluscum-like poxvirus

Nile crocodile poxvirus (CRV)

Quokka poxvirus

Red kangaroo poxvirus

Salanga poxvirus

Spectacled caiman poxvirus

Yoka poxvirus

5.4. Sous-famille des Entomopoxvirinae [31]

La sous-famille des entomopoxvirus regroupe les virus infectant les insectes. Ces virus ont une forme de brique ou ovoïde avec une taille d'environ 70-250 × 350 nm.

Les virus renferment au minimum quatre enzymes équivalentes à celles observées dans le virus de la vaccine. Ils présentent des unités de surface de forme globulaire et peuvent avoir un ou parfois deux corps latéraux.

L'ADN génomique a une teneur en GC d'environ 20 % et contient des gènes centraux caractéristiques de cette sous-famille et différents des autres observés chez les chordopoxvirus.

Les entomopoxvirus ne présentent aucune relation sérologique avec les chordopoxvirus. Leur réplication se fait au niveau du cytoplasme des cellules d'insectes (les cellules du tissu adipeux et les hémocytes).

La subdivision des entomopoxvirus en genres se base sur les caractéristiques morphologiques des virions, la gamme des cellules hôtes et la taille de l'ADN génomique de certains isolats.

Genre des Alphaentomopoxvirus :

- Caractéristiques du genre :

Ce genre comprend les PXV des coléoptères. Les virus ont une forme ovoïde et une taille d'environ 450 × 250 nm avec présence d'un corps latéral. Le génome est d'une taille de 260-370 kpb et renfermé dans un noyau concave unilatéral.

- Espèces du genre alphaentomopoxvirus :

Anomala cuprea entomopoxvirus (ACEV)

Aphodius tasmaniae entomopoxvirus (ATEV)

Demodema boranensis entomopoxvirus (DBEV)

Dermolepida albohirtum entomopoxvirus (DAEV)

Figulus subleavis entomopoxvirus (FSEV)

Geotrupes sylvaticus entomopoxvirus (GSEV)

Melolontha melolontha entomopoxvirus (MMEV)

Genre des Betaentomopoxvirus :

- Caractéristiques du genre :

Ce genre regroupe les PXV infectant les lépidoptères et des orthoptères. Les virus de ce genre ont une forme ovoïdes, et une taille d'environ 350 ×250 nm, et se caractérisent par la présence d'un seul corps latéral qui a une forme de manchon.

Le génome est d'environ 225 kpb de taille avec une teneur en CG d'environ 18,5%, et se trouve renfermé dans un noyau cylindrique

- Espèces du genre Betaentomopoxvirus :

Acrobasis zelleri entomopoxvirus (AZEV)

Amsacta moorei entomopoxvirus (AMEV)

Arphia conspersa entomopoxvirus (ACOEV)

Choristoneura biennis entomopoxvirus (CBEV)

Choristoneura conflicta entomopoxvirus (CCEV)

Choristoneura diversuma entomopoxvirus (CDEV)

Choristoneura fumiferana entomopoxvirus (CFEV)

Chorizagrotis auxiliars entomopoxvirus (CXEV)

Heliothis armigera entomopoxvirus (HAVE)

Locusta migratoria entomopoxvirus (LMEV)

Oedaleus senigalensis entomopoxvirus (OSEV)

Operaphtera brumata entomopoxvirus (OBEV)

Schistocera gregaria entomopoxvirus (SGEV)

Genre des Gammaentomopoxvirus :

- Caractéristiques du genre :

Ce genre regroupe les poxvirus des diptères. Les virus de ce genre ont une forme de brique, et une taille d'environ 320 ×230 ×110 nm. L'ADN génomique est de 250-380 kpb de taille. Le noyau est biconcave et les virus ont deux corps latéraux.

- Espèces du genre des Gammaentomopoxvirus :

Aedes aegyptis entomopoxvirus (AAEV)

Camptochironomus tentans entomopoxvirus (CTEV)

Chironomus attenuatus entomopoxvirus (CAEV)

Chironomus luridus entomopoxvirus (CLEV)

Chironomus plumosus entomopoxvirus (CPEV)

Goeldichironomus haloprasimus entomopoxvirus (GHEV)

Espèces non attribuées à la sous-famille des Entomopoxvirinae :

Diachasmimorpha entomopoxvirus (DIEV)

Melanoplus sanguinipes entomopoxvirus (MSEV)



***I nfections humaines
aux poxvirus***



II. Infections humaines aux poxvirus

La famille des PXV est connue par la manifestation cutanée de l'infection.

Certaines infections aux PXV sont fréquentes et bénignes tel que l'infection au Molluscum contagiosum et l'orf alors que d'autres infections même si elles ne sont pas très fréquentes mais restent graves tel que l'infection par le virus de la variole.

La majorité des PXV constituent une zoonose avec un réservoir animale, seule une fraction de PXV : les virus de la variole, le Molluscum contagiosum qui présentent un réservoir humain.

Mais avec le contact fréquent avec les animaux par l'augmentation des animaux de compagnie et le taux élevé des voyages internationaux le risque de transmettre les PXV présentant une zoonose à d'autres vecteurs est toujours posé. Ainsi qu'avec le manque de vaccination antivirale après la déclaration d'éradication de la variole on reste toujours sous risque de réémergence suite à une réintroduction soit accidentelle ou provoqué dans le contexte de bioterrorisme.

Tableau III: Poxvirus responsables d'infections humaines [37,40,44].

Genres	espèces	Distribution mondiale	Réservoir naturel	Transmission interhumaine	fréquence	Groupe à risque	Immunité due au vaccin de la variole
Ortopoxvirus	Vaccine variole	-	Inconnu	Possible	-	Vacciné	Oui
	cowpox - virus	- Royaume uni Europe Russie	Humain les rongeurs, chats	Oui Oui	Rare	- Propriétaires de rats ou Chats Enfants	Oui Oui
	monkey-poxvirus	République démocratique du Congo (RDC)	Écureuils / Rongeurs	Oui	Très rare		Oui
	Buffalopox virus	Inde	Carabao	Oui	Rare	Éleveur de bétail	Oui
Parapoxvirus	Orf	Mondiale	Mouton, chèvre	Rare	Fréquente	Travailleurs dans les moutons et secteur caprin Vétérinaires	Non
	SCPX/EPB	Mondiale	Bétail	Rare	Fréquente		Non
	Deerpox (Variole du cerf)	Colonies de Cerf	Cerf	Non	Très rare	Chasseurs	Non
	Sealpox (Variole de phoque)	Colonies de phoque	phoque	Non	Très rare	Les formateurs	Non
Yatapoxvirus	Tanapox	Kenya RDC	Singe, insecte ?	Non	Très rare	Voyageurs	Non

SCPX/EPB : stomatite à pseudo-vérole/papulose bovine.

La majorité des zoonoses à PXV se manifestent chez l'homme par une plaie cutanée suite à un contact direct avec un animal infecté [32,33] les lésions débutent par des vésicules pustuleuses puis deviennent croûteuse [34,35].

La transmission des PXV est dans la plupart des cas par contact directe, la transmission indirecte reste alors très rare.

Pour certains PXV, la transmission interhumaine est possible même si les épidémies humaines restent rares.

Les vecteurs de chaque PXV sont délimités à certaines espèces ou professions et présentent souvent un risque d'auto-inoculation [36].

Poxvirus a réservoir humain

- Smallpoxvirus (virus de la variole) :

Entre tous les PXV, la variole reste celui qui a entraîné des ravages à l'humanité puisqu'il a causé des millions de décès au cours des siècles [37,38].

L'origine de la variole et son réservoir animal naturel restent toujours inconnus

Le réservoir de la variole est strictement humain.

En 1967, l'Organisation mondiale de la santé a mis un programme de lutte contre la variole au moyen du vaccin antivariolique, et a réussi en 1980 de déclarer son éradication.

Maintenant, deux laboratoires seulement, l'une aux Etats-Unis et l'autre en Russie, qui conservent les stocks du virus [39].

- Molluscipoxvirus (*Molluscum contagiosum*) :

Parmi les quatre sous types des molluscipoxvirus, c'est le *Molluscum contagiosum* type I qui est le plus fréquent et touche en particulier les enfants.

Le *Molluscum contagiosum* a un réservoir strictement humain et il est présenté sous forme sporadique [40].

Zoonose à poxvirus

Les cas de zoonoses à PXV (ZPXV) sont isolés et sporadiques.

En générale, la durée d'incubation moyenne des PXV est de 7 jours, et donnent tous un tableau clinique similaires.

L'infection se manifeste au début par un syndrome pseudo-grippal, puis l'apparition des lésions cutanées qui sont dans la plupart des temps associés à des lymphadénopathies régionales [41,42].

Les lésions prédominent surtout au niveau des mains, bras et visages.

Les lésions observés au départ sont sous formes de macules qui évoluent en papules érythémateuses puis donnent rapidement des vésicules en cloques ombiliquées dans la plupart des cas. Ces vésicules eux-mêmes donnent par suite des pustules renfermant une matière blanchâtre.

En quelque jour, les pustules donnent une ulcération sous forme d'escarre qui peut laisser parfois des cicatrices marqué [39,43].

Dans la majorité des ZPXV l'évolution est favorable à l'exception de quelques ZPXV qui peuvent donner des manifestations sévères ou se compliquer en décès. (tableau 2)

Les manifestations sévères sont rencontrées surtout chez les enfants, les immunodéprimés ou les patients présentant déjà une dermatose chronique préexistante. [44,45].

Tableau IV: Manifestations cliniques des zoonoses à poxvirus [44,45].

Virus	Inoculation	Temps d'incubation	Nombre de blessures	Manifestations cutanées	Manifestations extra cutanées	Complications	décès	guérison
Cowpox	Cutanée	7 jours	Une a plusieurs	plaque érysipèle, suivi par vésicule-ampoule et ulcération croûteuse	Syndrome initial d'allure grippale ADP régional	Cicatrices profond varioliforme	possible	3-4 semaines
Monkeypox	Cutanée Respiratoire	7-17 jours	Variable certains à multiple	Exanthème aigu éruption maculaire suivie d' éruption de type variole	Syndrome initial d'allure grippale Fièvre élevée Signes respiratoires ADP	Surinfections respiratoires infections cutanées Cicatrices profond défiguration Cécité	Possible	2-4 semaines
Buffalopox	Cutanée	7 jours	Une a plusieurs	Vésiculopustules < 1 cm Plaque inflammatoire	syndrome initial d'allure grippale modéré ADP régional	Cicatrices varioliforme Cécité	Non	2-3 semaines
Orf	Cutanée	3-7 jours	Une a plusieurs	Nodules violets mains	Signes systémiques rares	Atteinte des yeux Cicatrices mineures	Non	4-8 semaines
SCPX /EPB	Cutanée	3-7 jours	Une a plusieurs	Nodules violets main	Signes systémiques rares	Cicatrices mineures	Non	4-8 semaines
Deerpox	Cutanée	3-7 jours	Une a plusieurs	Nodules violets main	Signes systémiques rares	Cicatrices mineures	Non	4-8 semaines
Sealpox	Cutanée	3-7 jours	Une a plusieurs	Nodules violets mains	Signes systémiques rares	Cicatrices mineurs	Non	4-8 semaines
Tanapox	Cutanée	3-7 jours	1-10	Papulaire/vésiculaire ombilical Après l'ulcération nécrotique Membres inférieurs	syndrome pseudo-grippal ADP	Cicatrices	Non	6 semaines

SCPX/EPB : stomatite à pseudo-vérole/papulose bovine.

- Cowpoxvirus :

L'infection par le cowpoxvirus reste rare, mais dans ces derniers temps elle devient en augmentation en Europe suite au manque de la vaccination antivirale et la perte d'antiviraux, ce qui impose le risque d'épidémies [46].

Même si l'infection par le cowpox reste moins fréquente que l'infection par l'orfi mais elle ne doit pas être négligée s'il y a présence de lésion typique localisée au niveau des mains ou de visage ou s'il y a un contexte de contact avec les chats [47].

- Monkeypoxvirus (Virus de la variole du singe) :

Le premier cas d'infection par le MPXV chez l'homme a été déclaré en 1970. Les épidémies au Monkeypoxvirus sont fréquentes en Afrique centrale et sont observées surtout chez les enfants.

Le risque d'épidémies par transmission interhumaine est faible mais avec l'évolution des transports internationaux et l'augmentation d'animaux de compagnie exotique, avec toujours le manque de vaccination ces résultats sont toujours susceptibles de changer, et c'est ce qui explique l'épidémie observée dans les six Etats américains en 2003.

En comparant l'épidémie observée en Afrique avec celle en Etats-Unis on trouve que c'est la série Africaine où la gravité était forte. Dans la série Africaine, 70% des cas avaient plus de 100 lésions et entre 9 à 15% des cas ont décédé.

Les complications sont identiques à celles de la variole, même si elles sont moins fréquentes et moins dangereuses [48].

- Buffalopoxvirus :

Les infections aux buffalopoxvirus sont bénignes chez l'homme et commencent par un syndrome grippal modéré. Le buffalopoxvirus est à l'origine d'épidémie en Inde et les pays qui utilisent les bufflonnes dans la production du lait.

L'infection humaine se manifeste par de petites lésions au niveau des mains ou des avant-bras des trayeurs [39].

- L'Orf :

L'orf est responsable chez l'homme de nodule du trayeur observé surtout chez les vétérinaires, les éleveurs et les producteurs laitiers ce qui fait de lui une infection professionnelle [49].

1. Infections humaines aux orthopoxvirus

1.1. Infections humaines au *Smallpox virus*

Le virus de la variole (VARV) ou *smallpox virus* ou *variola virus* est un orthopoxvirus responsable de la maladie de la variole chez l'homme.

1.1.1. Histoire de la variole

Les premières traces de la variole remontent aux 3000 ans avant Jésus-Christ où trois momies égyptiennes présentaient des lésions identiques à celles constatées dans la variole, ainsi que chez la momie Ramsès V qui est morte en 1157 avant J-C et qui est conservée jusqu'à présent au Musée du Caire. On suppose alors que la variole a été rapportée en Est par les commerçants égyptiens [50,51, 52].

La variole a propagé ensuite en Inde puis en Chine par le Sud Ouest au cours du premier siècle.

Des écrits datant de 300 à 900 années de notre ère ont décrits des maladies identiques à la variole chez les populations éthiopiennes, syriennes et perses. Et c'est le médecin perse Al-Razi qui a donné la première description claire de la variole en année 910 et grâce a cette description il est devenu possible de distinguer entre la variole et la rougeole [51,52].

Autres écrits datant du 5^{ème} et 6^{ème} siècle ont témoigné la diffusion de la variole en Europe et en Afrique occidentale et ont supposé que cette introduction est liée surtout aux événements de guerre et d'invasions.

Ainsi, Saint Nicaise a noté la transmission de la variole en France vers l'année 451 suite à l'invasion des Huns.

Au 6^{ème} et 7^{ème} siècle, le virus a propagé au Japon suite aux échanges culturels (bouddhisme) et commerciaux avec la chine. Et pour se souvenir de cette période, l'empereur Shomou a commandé une grande statue de Bouddha à la fin de l'épidémie au Japon.

Au 7^{ème} et 8^{ème} siècle, la variole s'est propagée en sud-ouest d'Europe suite aux invasions mauresques [51].

La variole est impliquée aussi dans la peste d'Athènes (430 avant J-C) et la peste des Antonins (165) où on suppose que les soldats romains revenant de Mésopotamie en Syrie qui ont diffusé la variole [51,53].

Au 11^{ème} et 13^{ème} siècle, la variole a diffusé en Europe par l'activité des croisades et au cours des siècles qui suivent, la propagation de la variole était persistante [54].

En 1500 la variole est devenue une endémie dans la plupart des pays européens et s'étalait de l'Island à l'Espagne. En 1562 la variole était responsable de la maladie de Reine Elizabeth I d'Angleterre [52].

Au 16^{ème} siècle la variole est introduite dans le Nouveau Monde suite la création d'industries de pêche et des colonies portugaises et espagnoles ainsi que les guerres les empires précolombiens aztèque et inca. A ce moment, la variole était responsable de la mort de 3 à 4 millions d'habitants et elle est devenue une cause importante de mortalité en Europe, en Chine, en Inde et en Asie du Sud ouest [55].

La contamination des ports d'Afrique de l'Ouest dans cette période constituait aussi une autre source de propagation de la variole.

Par la suite, le commerce des esclaves était à l'origine de la diffusion de la variole en Amérique centrale. Et les populations du Brésil et du Pérou se trouvent dévastées. Puis elle a englobé toute l'Amérique du Sud au début du 17^{ème} siècle [51,56].

La colonisation de l'Amérique du Nord par les européens entre 1617 et 1619 a fait propager la variole en elle.

Au 17^{ème} siècle en Europe, la variole est devenue l'épidémie la plus redouté et elle était responsable de 10% de mortalité de la population mondiale [57].

En 1623, la variole a disséminé aussi en Russie et en Sibérie vers l'année 1630 [51].

En 1694 la variole était la cause de décès de la reine Marie II d'Angleterre.

Au 18^{ème} siècle la variole était responsable de la mort de 400 000 européens par ans, dont le roi Louis XV de France, le tsar Pierre II de Russie, le roi Luis Ier d'Espagne et la reine Ulrika Eleonora de Suède [56,57].

En 1713 la variole a été introduite en Afrique australe (Cape Town) et en Australie à l'année 1789.

A la fin du 18^{ème} siècle, la variole devient une endémie mondiale majeure.

Au cours de la guerre franco-anglaise (1754-1767) Sir Jeffrey Amherst a utilisé le virus de la variole comme une arme : il a distribué des couvertures infectées par le virus aux tribus indiennes ennemies, ce qui a fait déclencher une épidémie qui a causée des ravages dans leurs rangs.

En 1796 Edward Jenner a découvert que l'inoculation du VACV assure une sorte de protection contre la variole, ce qui a aidé à développer le vaccin anti variolique puis au cours du 19^{ème} siècle, des protocoles de vaccination ont été développés, et ils ont assuré une réduction remarquable de l'incidence de l'infection.

En 1800 la variole continue toujours a enregistré des épisodes épidémiques toujours sévères en Europe et en Amérique du Nord et la guerre franco-prussienne entre 1870 et 1871 a assuré aussi le maintien de la propagation du virus et l'enregistrement d'un taux de mortalité élevé [52].

Dans ce temps, la variole a disséminées dans toute l'Europe et elle a entraîné un demi-million de morts. Ce qui a fait sortir une législation obligeant la vaccination de la population.

Début du 20^{ème} siècle, un fort déclin de la variole a été enregistré dans la majorité des pays européens suite à l'utilisation d'un vaccin glycérimé et l'intensification de la vaccination et des rappels (392 cas dénombrés en France en 1920 et 5cas seulement en 1937)

En 1959 l'OMS a lancé le programme d'éradication globale de la variole au moyen de campagne de vaccination et de système de surveillance.

En 1972 le dernier cas européen est diagnostiqué en Yougoslavie.

En 1978 le dernier cas est diagnostiqué en Somalie.

En 1979, est une année spéciale où l'OMS a déclaré officiellement l'éradication de la variole [57,58].

En 1980, l'OMS a annoncé au cours de son 33^{ème} assemblée que « le monde et tous ses habitants avaient gagné leur liberté contre la variole ».

1.1.2. Epidémiologie de la variole :

La variole présente l'une des maladies les plus redoutables à l'échelle mondiale ayant un taux de mortalité très élevé et qui peut déplacer les 97% chez les patients non vaccinés atteints de la variole type hémorragique.

- Réservoir :

Pour le virus de la variole, le seul réservoir connu jusqu'à présent est l'homme, et ne présente aucun réservoir animal [60].

- Transmission :

La voie respiratoire constitue la principale voie de transmission du virus.

La transmission se fait par contact directe avec les patients positifs au moyen des gouttelettes sécrétées depuis le rhinopharynx par la toux ou l'éternuement.

Le virus peut se transmettre aussi par les lésions cutanées soit au moyen des vêtements ou literie contenant le virus ou par contact direct par les mains, fomites, la salive ou les sécrétions nasales.

Le virus présente une stabilité très élevée et peut survivre des années dans les croûtes aux conditions naturelles, et reste pathogène durant quelques semaines [59].

1.1.3. Types de la variole

La variole se subdivise en Variole majeur et variole mineur.

1.1.3.1. Variole majeur

En 1972, Rao a classé la variole majeure en 5type [61].

Tableau V: Types de la variole majeur [61]

Type ordinaire (trois sous type)	Eruption confluyente (lésions cutanées pustuleuses au niveau du visage et les avant-bras)
	Eruption semi confluyente (lésions confluyente uniquement sur le visage sans l'avant bras)
	Discrète (peau normale entre les pustules)
Type modifié	Pareil au type ordinaire mais accéléré
Variole sans éruption	Fièvre avec absence d'éruption (confirmation sérologique)
Type plat	Pustules de forme plate mortelle dans la plupart des cas
Type hémorragique (deux sous type)	Précoce (hémorragie étendues au niveau de la peau et les muqueuses avec éruption purpurique) forme toujours mortelle
	Tardif (les hémorragies à la base des pustules étendues sur la peau et les muqueuses) mortelle en général

Réo a précisé aussi le taux de létalité de ces types selon de tableau suivant :

Tableau VI: Taux de létalité selon le type de variole majeur [61]

Type		Létalité chez les non vaccinés	Létalité chez les vaccinés
Ordinaire	Confluent	30.2%	3.2%
	Semi-confluent	62%	26.3%
	Discret	37%	6.4%
Modifié		0%	0%
Plat		96.5%	66.7%
Hémorragique	Précoce	100%	100%
	Tardif	96.8%	69.8%

Type ordinaire [61,62]

- Temps d'incubation :

Le temps d'incubation est le temps entre la pénétration du virus infectieux et la manifestation des premiers symptômes : surtout la fièvre pour le virus de la variole.

Chez la plupart des cas ce temps est entre 10 à 14 jours, chez des cas rare peut être juste de 7 jours ou aller jusqu'à 19 jours.

Cette période se caractérise par une activité de réplication intense du virus pour assurer sa propagation dans l'organisme, ainsi que la synthèse d'anticorps pour assurer la réponse immunitaire

- Phase pré-éruptive :

Cette phase se caractérise par une augmentation considérable de la température qui peut atteindre les 38,5°C et arriver même à 40,5°C, accompagné de céphalée, d'un mal de dos. Et parfois même de convulsions et délire.

50% des cas peuvent avoir des vomissements et 10% de diarrhée avec des coliques abdominales.

- Phase éruptive :

L'infection au virus variolique se manifeste au premier lieu par une fièvre prééruptive suivie par des éruptions au niveau de la peau et muqueuses.

Généralement, l'éruption cutanée se manifeste dans les 2 à 4 jours qui suivent l'état fébrile.

La température commence à baisser dans les 2 à 3 jours qui suivent et les éruptions de type maculaire commencent à apparaître.

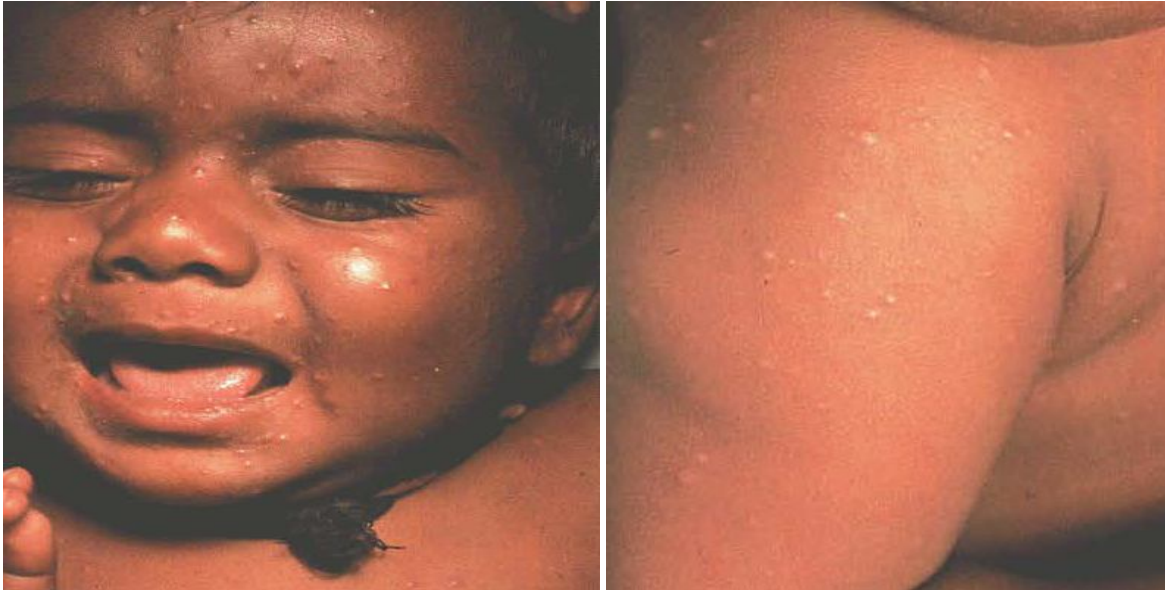
Les images ci-dessous illustrant l'évolution des lésions cutanées chez un enfant pakistanais de 9 mois non vacciné chez qui les éruptions sont apparues juste un jour après l'augmentation de la température.



Jour 1: apparition de papules de petite taille au niveau du visage et la partie supérieure du bras.



Jour 2: les papules deviennent plus nombreuses au niveau du visage et la partie supérieur du bras.



Jour 3: les papules diffusent dans le corps et quelque uns deviennent vésiculaires.



Jour 4: les lésions occupe tout le corps, et sont tous au même stade de développement.



Jour 5: les papules deviennent vésiculaires ou pustuleuses avec début d'ombilication dans les parties supérieures du corps.



Jour 6: les vésicules deviennent dures au toucher avec une forme ronde.



Jour 7: les pustules sont ombiliquées.



Jour 8: on peut classer ce cas comme variole ordinaire discrète.



Jour 9: les pustules deviennent plates et atteignent leur taille maximale.



Jour 13: les lésions sont crouteuses sans signe d'infection bactérienne secondaire.



Jour 20: Les croûtes se séparent tout en laissant des zones dépigmentées sur le corps.

- Ordre d'apparition des lésions :

Ce sont les lésions de muqueuses qui apparaissent en premier sous forme de petites taches rouges localisées au niveau de la langue suivi par les éruptions cutanées.

Les lésions peuvent apparaître aussi au niveau des voies respiratoires et du pharynx sous forme d'érythème

L'éruption cutanée se manifeste tout d'abord sur le visage sous forme de petites macules (elle peut aussi se manifester au départ sur l'avant bras ou une autre partie du corps mais dans des cas rares).

Les lésions diffusent après dans le corps en commençant par les extrémités, le tronc puis les parties distales et atteignent après tout les parties du corps par une distribution "centrifuge".

A cette phase, toutes les lésions ont le même stade d'évolution mais à des tailles différentes.

Au 11^{ème} jour, plusieurs croûtes se détachent du visage, avec une baisse de température, puis ces croûtes se détachent des autres parties selon le même ordre d'apparition des macules.

Au 17^{ème} jour ne restent que les lésions au niveau de la paume des mains et au niveau de la plante des pieds, et les autres disparaissent [63].

- Évolution de l'énanthème :

Vu l'absence de la couche cornée au niveau du pharynx, l'énanthème évolue rapidement et les petites macules deviennent papuleuses et vésiculeuses. Au 3^{ème} jour elles se décomposent et libèrent les virus qu'elles avaient renfermés dans la salive. Et la guérison est atteinte au 10^{ème} jour.

Ces énanthèmes occupent surtout le palais dur, les bords de la langue.

Les parties visibles de l'oropharynx les plus susceptibles de présenter des lésions étaient le palais dur et ces piliers ainsi que l'extrémité et les bords de la langue avec une variation au dépend des patients en ce qui concerne le nombre et les zones atteintes qui peuvent s'étendre jusqu'au larynx et trachée.

Sur le plan épidémiologique, les lésions pharyngées ont un grand intérêt puisqu'elles constituaient la source principale de transmission interhumaine de la variole [64].

- Évolution des lésions cutanées :

Les éruptions se manifestent au début par des macules ou papules puis deviennent vésiculaires au 4^{ème} jour, et renferme un liquide opalescent.

Au 7^{ème} jour, toutes les lésions cutanées sont sous forme de pustules.

Entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour, les pustules mûrissent et augmentent de taille.

Au 11^{ème} jour, les lésions deviennent plates et la résolution commence. Le liquide qui a été contenu s'absorbe lentement pour donner un aspect dur à la partie centrale puis évolué à

la formation de croûtes qui se détachent après tout en laissant des zones dépigmentées au niveau de la peau.

Les lésions persistent encore plus de temps au niveau de la plante des pieds et la paume des mains vu qu'elles sont constituées d'une couche cornée plus épaisse bien que les lésions se trouve rétablit dans les autres partie du corps.

Ces lésions au niveau de la plante des pieds et la paume des mains sont appelées "graines" et peuvent être enlevées artificiellement par une aiguille afin d'accélérer la sortie de l'hôpital, où les patients étaient gardés en général jusqu'au détachement de la dernière croûte [61].

- Tableau clinique :

Le tableau clinique de la variole type ordinaire se caractérise par une fièvre au début de la manifestation de l'infection et qui baisse dans le 2ème ou 3ème jours qui suivent l'apparition d'éruptions cutanées, puis remonte de nouveau au cours du 7ème au 8ème jour et reste élevée jusqu'à la formation des croûtes sur toutes les lésions.

S'il y avait une coïnfection bactérienne ou virale, la fièvre reste élevée.

Dans les cas mortels, le décès est survenu au 10ème jusqu'au 16ème jour de la maladie.

Chez les survivants, les croûtes se détachent au 22ème jusqu'au 27ème jour, avec persistance des "graines" au niveau des paumes des mains et da plante des pieds, sauf si elles étaient enlevées artificiellement [65].

- Formes de gravité :

La variole ordinaire Confluente : dans ce cas la température baisse le 4^{ème} ou le 5^{ème} jour après la manifestation de l'infection puis remonte le 7^{ème} jour et reste élevée jusqu'à la formation complète de croûtes. Dans certains cas, la température ne baisse pas même si les croûtes se sont formées, le pronostic alors est mauvais et le taux de létalité selon la série de Rao est de 62% chez les personnes non vaccinés.

Variole ordinaire semi-confluente : chez ce sous type, la fièvre se développe au cours du stade pustuleux et baisse après la formation des croûtes. Le taux de létalité selon la série de Rao est de 37%.

Variole ordinaire discrète : c'est le type le plus fréquent de la variole majeure. Parfois la fièvre n'augmente pas au cours de la phase pustuleuse. Le taux de létalité est faible par rapport aux deux sous type précédent et atteint juste 6% chez les non vaccinés selon la série de Réo [61].

Variole type modifié : Ce type désigne une variole à évolution clinique accélérée à celle observée dans la variole type ordinaire et il est observé surtout chez les patients vaccinés (l'évolution est modifiée par la vaccination)

Les lésions sont différentes du type ordinaire : les papules sont superficielles et se transforment en lésions plus petites avec une conformation différente et une évolution plus rapide.

Le développement de croûte se fait dans le 10^{ème} jour avec absence de fièvre au cours de l'évolution.

Les lésions sont généralement peu nombreuses [65].

Variole sans éruption

La variole sans éruption peut survenir chez les personnes vaccinées ou qui étaient en contact étroit avec des personnes varioliques. Elle commence par une augmentation de température qui peut atteindre 39°C accompagné de maux de tête et de courbatures.

En 48 heures ou parfois moins, la température revient à la normale.

Les patients ne présentent pas d'éruptions cutanées, mais seulement l'augmentation de la température qui peut être accompagné chez certains individus par une conjonctivite.

Les auxiliaires médicaux vaccinés qui étaient en contact fréquent avec les cas positifs peuvent développer une pneumonie allergique appelé 'poumon manipulateur de variole'.

Les signes cliniques (fièvre, conjonctivite, pneumonie) se développent entre le 9^{ème} et le 18^{ème} jour qui suit l'exposition au virus sans développement d'éruptions cutanées.

Cette infection n'est détectée qu'avec les tests sérologiques par analyse d'anticorps à partir d'écouvillons pharyngés au 3^{ème} jour de l'infection [66].

Variole type plat

- Caractéristiques générales :

Ce type est caractérisé par des lésions qui ont le même niveau de la peau alors qu'ils étaient surélevés dans le type ordinaire.

C'est un type rarement rencontré et qui survient surtout chez les enfants. Le pronostic est généralement grave avec un taux de létalité élevé (96.5% chez les non vaccinés selon la série de Réo).

Le patient souffre de symptômes toxémiques sévères avec une fièvre qui reste élevée tout au long de l'infection.

L'énanthème est étendu au niveau de la langue et le palais et parfois il a un aspect confluent.

L'énanthème peut apparaître aussi au niveau de la muqueuse rectale.

Les lésions se développent lentement (6 jours après l'augmentation de la température), deviennent plates le 7^{ème} jour et la majorité d'entre eux présentaient des hémorragies à la base.

Les parties centrales des lésions étaient plates et d'une couleur noir ou violet foncé.

Les vésicules ne renferment que peu de liquide et restent d'une forme plate sans évoluer vers des pustules, avec absence de distribution centrifuge observé dans le type ordinaire [67].

- Tableau clinique :

L'état fébrile persiste tout au long de la maladie avec présence de complications respiratoires (œdème de poumon ou pneumonie) vers le 7^{ème} jour de la fièvre.

Les enfants non vaccinés peuvent avoir une dilatation aigue de l'estomac environ 24 à 48 heures qui précèdent la mort, cette dilatation est accompagnée d'un changement de couleur des lésions qui deviennent grises, et c'est ce qui témoigne un mauvais pronostic à ce stade.

Chez les personnes qui ont survécu, le développement de croûtes ne commence qu'au 13^{ème} jour qui suit l'apparition de la fièvre et ne fini qu'au 21^{ème} jour tout en laissant des cicatrices superficielles.

On suppose que la variole type plat est due à l'atteinte de sujets sensibles par des souches virulentes du virus de la variole et qui ont une réponse immunitaire cellulaire déficiente [63,65].

Variole de type hémorragique

- Caractéristiques générales :

Ce type de variole est très rare mais d'une sévérité assez grande, et se manifeste surtout chez les adultes qui ont des défauts dans la réponse à l'infection.

Curschman (1875) et Immermann (1895) ont subdivisé se type en deux sous type : 'purpura variolosa' et "variola pustulosa haemorrhagica" puis vient la dénomination en variole hémorragique précoce et tardive adapté par Réo (1972).

D'où son nom, la variole hémorragique se caractérise par des hémorragies de la peau et des muqueuses des les premiers stades de l'infection.

Les hémorragies surviennent dans tous les stades de la maladie et sont au niveau des sous-conjonctives, de la gencive, des épistaxis, hémoptysie, hématomèse, hématurie et saignement vaginaux chez les femmes.

Dans la variole hémorragique type tardif les hémorragies peuvent être mêmes à la base des lésions cutanées [62,65].

- Variole de type hémorragique précoce :

Pour ce sous type, la mort survient avant que l'éruption puisse se développer.

La fièvre apparait soudainement avec des maux de tête et de dos et persistent jusqu'au décès du malade.

Le deuxième jour de la fièvre, un érythème généralisé recouvre le corps du patient avec des pétéchies et des ecchymoses.

L'hémorragie sous-conjonctivale est la plus fréquente mais ces hémorragies diffuses après dans plusieurs sites.

Le troisième jour, le patient développe des signes de toxémie sévère et la peau devient veloutée au toucher d'une couleur pourpre foncée. A ce stade le patient devient agité avec une expression caractéristique de son visage : les lignes d'expression sont effacées, les paupières sont tombantes, les joues sont détendues et les lèvres sont pleines et séparées.

L'état toxémique se manifeste par une odeur fétide de l'haleine, cette odeur caractérise tout les cas de variole sévère.

Le décès survient en générale dans le 6^{ème} jour. Et d'après les études post-mortem, la cause du décès est l'insuffisance cardiaque ou l'œdème des poumons et n'ont pas l'hémorragie.

La variole hémorragique précoce survient surtout chez les adultes de plus de 14ans dont les deux tiers sont des femmes enceintes particulièrement sensibles [61].

Tableau VII: Fréquence des hémorragies dans la variole précoce et tardif dans différents sites en pourcentages des cas [61,67]

Site ou symptôme	Type hémorragique précoce	Type hémorragique tardif
Peau	85%	16%
Conjonctivite	65%	52%
Hématurie	25%	29%
Gencives	20%	29%
Hémoptysie	12%	30%
Mélena	10%	8%
Épistaxis	2%	3%
Hématémèse	1%	4%
Vagin (femmes uniquement)	80%	58%

- Variole de type hémorragique tardive :

Dans ce sous type, l'apparition d'hémorragies est après l'apparition des éruptions cutanées.

La température atteint les 40°C dans les 3 à 4 jours qui suivent l'infection avec des symptômes toxémiques pareils à ceux du sous type précoce et qui surviennent même après l'apparition des éruptions cutanées.

Les macules se transforment rapidement en papules mais prennent du temps pour murir et peuvent présenter des hémorragies à leur base avec un aspect plat.

Les hémorragies peuvent avoir lieu dans plusieurs sites mais restent moins fréquentes qu'au sous type précoce.

Les lésions ne dépassent pas le stade vésiculaire, elles prennent une forme plate et noircissent.

Ce sous type est généralement mortel dans le 8^{ème} au 10^{ème} jour.

Parmi les cas rares qui ont survécus, les hémorragies se résorbent progressivement et les croûtes se forment plus tôt tout en laissant des cicatrices superficielles

Les patients décédés avaient une virémie importante et soutenue avec une forte déplétion des plaquettes et une réponse immunitaire humorale faible [67].

1.1.3.2. Variole mineur

Cette variété se caractérise par une gravité moindre et un taux de létalité assez faible de 1%.

Au par avant, les cas de variole mineur étaient classés avec les cas de variole ordinaire discrète ou variole modifié, mais selon la sévérité clinique de l'épidémie, si il n'y avait plus de décès ou juste un seul cas de décès parmi une cinquantaine de cas on classe la maladie de variole mineur.

La maladie se déclenche soudainement avec toujours une fièvre de 40°C accompagné de maux de tête et de dos et parfois de vomissement.

Les éruptions apparaissent dans les deux jours qui suivent et les autres symptômes constitutionnels de l'infection sont en général moins graves.

Les lésions cutanées sont ambulantes d'une petite taille et évoluent rapidement.

Les premières pustules sont uniloculaires et n'ont ombiliquées [63].

1.1.4. Manifestations cliniques de la variole

En générale, la période d'incubation du virus de la variole est environ 8 à 14 jours. Au cours de cette phase le sujet est asymptomatique et il n'est pas contagieux mais la réplication du virus est fortement active : c'est une phase de réplication massive du virus au niveau des cellules des muqueuses respiratoires et des ganglions thoraciques [68].

Le virus dissémine après pour atteindre les autres ganglions du corps, le foie, la rate et la moelle osseuse, ce qui fait activer les réponses immunitaires du corps.

A la fin de la phase d'incubation, le virus atteint les vaisseaux capillaires du derme et de l'oropharynx, et un état fébrile s'installe.

La fièvre est souvent accompagnée d'une sensation de malaise, de céphalées et de maux de dos et parfois même de diarrhées, vomissements et douleurs abdominales.

Quelque jour plus tard, la fièvre baisse et les éruptions cutanées s'installent [69].

Les éruptions sont observées au départ au niveau de l'oropharynx et de la langue : c'est la phase d'érythème. Ces lésions deviennent ulcéreuses en peu de temps et envahissent la bouche et la gorge, et c'est ce qui est responsable de la toux, de troubles de phonation et d'expectoration chez le malade.

A ce stade, les sécrétions oropharyngées se trouvent bourrées de virus et assurent la contamination interhumaine.

Phase d'exanthème : les éruptions cutanées apparaissent de façon centrifuge, elles débutent au niveau du visage, des mains et des avant bras, puis atteignent le tronc, les jambes et les pieds [70].

2 à 3 jours plus tard, l'exanthème donne une éruption de type maculaire puis des macules. Les macules se développent à leur tour en vésicules dures et prennent un aspect de perle de verre.

Environ 5 à 7 après, les vésicules se transforment en pustules qui renferment un liquide trouble avec un centre ombiliqué.

Au cours du 11ème jour, les pustules commencent à sécher lentement et donnent des croûtes qui tombent après en laissant des cicatrices permanentes sur la peau.

La variole présente un taux de létalité qui peut atteindre 30% chez les adultes.

La mortalité est due principalement aux complications de l'infection et non à l'infection elle-même.

Certains cas peuvent mourir en raison d'un œdème pulmonaires dû à une insuffisance cardiaque, d'autres peuvent avoir une surinfection bactérienne des lésions qui, en absence de traitement antibiotique efficace, peut provoquer une dermatite septique fatale.

Chez les survivants, la variole peut laisser des cicatrices parfois indélébiles sur la peau, une cécité si infection de la cornée ou même des déformations des membres [71].

L'infection par le virus de la variole est immunisante mais la période d'immunisation est mal définie [70].

1.1.5. Diagnostic de la variole

Le tableau clinique de la maladie joue un rôle très important pour le diagnostic précoce de la variole.

De la première vue, les lésions cutanées provoquées par la variole peuvent se confondre avec ceux de la varicelle, d'où vient l'intérêt d'établir un diagnostic différentiel entre ces deux lésions.

Tableau VIII: critères de différenciation entre le virus de la variole et la varicelle [69].

	La variole	La varicelle
Lésions	Profondes et fermes Plus grandes et limités Prédominance sur le visage et les extrémités Confluentes et ombiliquées Distribution centrifuge	Superficielles Plus petites et moins limités Prédominance sur le tronc Rarement confluentes ou ombiliquées Distribution centripète
Développement des éruptions	Evolution lente Le même stade dans la même zone du corps	Evolution rapide Différents stades dans la même zone du corps
fièvre	Précède l'apparition de l'éruption	Contemporaine de l'éruption

Lorsque la variole est suspectée, il est nécessaire de confirmer l'infection par des tests en laboratoire, ainsi tous les cas contacts doivent être également identifiés [72].

Le prélèvement doit être fait par une personne vaccinée qui porte des gants et un masque qui assurent sa protection.

Une lésion est ouverte par le bord émoussé d'un scalpel afin de récupérer le liquide qui sera renfermé dans un tube stérile vacutainer puis déposé un récipient durable et étanche.

Le laboratoire d'analyse doit atteindre le niveau de biosécurité 4 pour être conforme à l'analyse.

Les échantillons peuvent être examinés par microscopie électronique mais cet examen permet juste de confirmer la présence d'un orthopoxvirus sans pouvoir définir l'espèce.

L'espèce peut être identifiée dans l'œuf embryonnée de poulet dont le changement de l'aspect morphologique de la membrane chorioallantoïde renseigne à la fois sur la positivité du diagnostic et de l'espèce responsable.

Aussi, l'augmentation du titre d'anticorps dans une culture en tissu mène à un diagnostic positif.

De nos jours, plusieurs combinaisons de RT-PCR sont publiées pour assurer une identification spécifique des espèces d'orthopoxvirus [73,74]

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé un test RT-PCR capable de détecter spécifiquement le virus de la variole et une autre RT-PCR a été approuvée en Russie en 2016 et qui est capable de différencier les espèces d'orthopoxvirus dans le même mélange [75].

Les principales exigences des testes effectués pour le diagnostic de la variole sont la rapidité de détection et l'assurance d'une sensibilité et d'une spécificité élevées.

Le diagnostic précoce est d'une importance extrême pour éviter l'augmentation du nombre de personnes infectées surtout que le malade est contagieux même avant l'apparition des lésions cutanées.

Chaque diagnostic rapide doit être obligatoirement suivi de l'isolement du malade, et la vaccination et la mise en quarantaine des cas contacts pour réduire la propagation de la maladie [76].

1.1.6. Traitement de la variole

Au départ, et en absence de traitement antivariolique, le traitement de la variole était juste symptomatique par des antipyrétiques et des soins locaux des lésions cutanées associé à un traitement antibiotique en cas de surinfection des lésions ou coinfections bactériennes ou virales.

Ensuite, le cidofovir (HPMPC) qui a son autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la rétinite à cytomégalovirus chez les patients atteint du virus d'immunodéficience humaine (HIV) a prouvé aussi son efficacité dans le traitement des infections à PXV.

D'après des études effectuées par de J.W. Huggins et al. (1996), et Safrin et al. (1997) pour comparer l'activité de différents agents antiviraux contre différents PXV, ils ont trouvé que le HPMPC était l'agent le plus efficace, et entre tous les PXV utilisés dans la recherche, le virus de la variole était le plus sensible au cidofovir.

Le cidofovir est un analogue nucléosidique de la cytosine qui agit en inhibant la synthèse et la réplication du génome virale par inhibition d'ADN polymérase [77].

Cette molécule présente une action antivirale prolongée qui peut durer jusqu'à 7 jours après une dose unique. L'administration alors est peu fréquente (une fois par semaine), d'une dose de 5mg/kg de poids par voie intraveineuse. Mais elle ne peut prévenir la mortalité que si elle a été administrée avant l'apparition des éruptions cutanées.

Cependant, la néphrotoxicité qu'il présente comme effet secondaire a limité son utilisation et a nécessité l'administration de probénécide et une hydratation saline pour éviter cet effet [78,79].

Le cidofovir présente alors un grand potentiel à la fois pour la thérapie et la prophylaxie à court terme de la variole et des autres infections à PXXV et il est aussi recommandé chez les patients immunodéprimés.

Le brincidofovir a aussi montré son efficacité contre les orthopoxvirus mais les doses nécessaires sont en cours d'évaluation ce qui fait qu'il n'est pas encore approuvé comme traitement des infections par les orthopoxvirus.

En juillet 2018, la FDA (La Food and Drug Administration) a annoncé son approbation pour le tecovirimat (TPOXX) comme le premier médicament qui a pour indication le traitement de la variole après son efficacité prouvée sur plusieurs modèles d'animaux [80].

Le TPOXX est mis au point par SIGA Technologies pour le traitement de la variole, et a déjà produit deux millions de traitements pour Strategic National Stockpile américain, ainsi le TPOXX est déjà appliqué pour traiter les effets indésirables post vaccinal du vaccin anti variolique [81,82].

Le TPOXX a comme cible la phospholipase F13 du virus de la variole, il agit par inhibition du virus et blocage de formation de la forme enveloppée du virus et c'est ce qui assure l'inhibition de la dissémination du virus dans le corps [80].

Mais malgré le développement de ces molécules pour le traitement de la variole et la recherche d'autres molécules encore plus efficace, le meilleur moyen de protection reste la prévention par la vaccination antivariolique.

1.1.7. Histoire du vaccin antivariolique

Au cours de l'émergence de la variole deux remarques ont été faites :

- ✓ Les personnes qui ont survécu après l'infection ne la développaient plus après.
- ✓ Les personnes infectées par des lésions cutanées souffraient après d'une forme de variole moins virulente.

D'après ces remarques, vient l'intérêt d'assurer une sorte d'immunisation précoce connu sous le nom de variolisation et qui a été largement utilisée au 10^{ème} siècle, par la population chinoise et indienne et qui consiste à réaliser une inoculation cutanée des virus bénins à partir des pustules du malade afin d'éviter la variole grave, et au début du 18^{ème} siècle cette technique a été importée en Occident et elle est devenue courante en Europe [83,84].

En Ecosse, les fermiers trempaient de la laine dans les pus de la variole et la mettaient à leurs poignets, et en Italie, les enfants portaient des chemises imbibées de la même façon pour assurer une sorte de variolisation [85,86].

Malgré le succès de ces pratiques, n'ont pas donné de résultats significatifs et les cas de mortalité par le virus continuaient à être enregistrés.

Au 17^{ème} siècle, la technique d'inoculation a été introduite en Europe et en 1760, les médecins européens utilisaient une lancette pour assurer une incision encore plus profonde mais ces incisions avaient un résultat catastrophique chez un certain nombre de personnes et étaient parfois inefficaces, c'est pourquoi ils ont adopté après des incisions plus superficielles [87,88].

Au 18^{ème} siècle, Edward Jenner qui était un médecin de campagne a constaté que les fermiers ayant un contact fréquent avec le bétail, surtout les vaches, étaient exposés à la variole bovine (vaccine), et en général ils n'avaient pas contracté la variole. D'après cette observation, Edward Jenner a postulé que les vésicules de la variole bovine contenaient un pus qui protégeait contre la variole [89].

En 1796, Jenner a inoculé le pus de la main d'un ouvrier infecté par la variole bovine à un enfant. Cette inoculation a provoqué une infection localisée chez l'enfant au niveau du site d'inoculation. Après trois mois, Jenner inocule le virus de la variole à cet enfant et il constate qu'il n'a développé aucun signe de l'infection : l'enfant se trouve alors immunisé contre la variole [83].

A partir de cette époque, le vaccin est produit par l'utilisation de souches animales de la vaccine et cette méthode de vaccination est pratiquée dans le monde entier.

Cependant, l'approvisionnement en vaccin était limité, et on transmettait le virus du vaccin bras-à-bras chez l'homme pour augmenter la marge des personnes vaccinés.

La poursuite des recherches a conduit à la production du virus de la vaccine dans la peau des animaux, et c'est ce qui a constitué une révolution dans la vaccination, et on pouvait même produire ces vaccins en masse sur les membranes chorioallantoïques d'œufs embryonnés.

En 1950, des techniques de lyophilisation des vaccins ont été développées, ce qui a assuré d'une part la grande disponibilité des vaccins sans avoir besoin de réfrigération, et d'autre part la possibilité de transporter les vaccins aux régions éloignées.

L'utilisation après d'aiguille bifurquée dans la vaccination a permis au personnel de bien mener les vaccinations même si ce personnel ne soit pas formé.

La combinaison de la vaccination en Europe avec la mise en quarantaine et l'isolement des malades ont permis de réduire la propagation de la variole [90,91].

Au 19ème siècle, le vaccin antivariolique était très répandu à l'échelle mondiale ce qui a participé au changement de la démographie mondiale :

- ✓ Avant la vaccination, et pour 1000 naissance, un tiers mourait entre la naissance et 1an, et un tiers entre 1 et 18 ans.
- ✓ Après la vaccination, le nombre de survivant entre la naissance et 18 ans a augmenté avec un taux de natalité constant. Et au 19ème siècle, la population mondiale atteint plus de 1.5 milliard en 1900.

Au cours de la première partie du 20^{ème} siècle les premières campagnes de vaccination ont été organisées, et à partir de 1967, l'OMS a lancé le programme de dépistage [83].

1.1.8. Programme mondial d'éradication de la variole par l'OMS

Depuis la formation de l'OMS en 1948, la variole présentait une préoccupation majeure à cette organisation.

En 1958, le concept d'éradication mondiale de la variole a été énoncé pour la première fois par l'OMS, et en 1959 il a été adopté comme politique au cours de la douzième assemblée mondiale de la santé [93].

En 1962, le Directeur général de l'OMS a déclaré que la variole n'est considérée éradiquée que si aucun cas de cette maladie n'a été déclaré durant les trois années qui suivent un programme de vaccination satisfaisant.

En 1967, l'OMS a lancé un programme intensifié d'éradication de la variole, et elle a effectuée des vaccinations en anneau. Et en 1971 le comité a bien défini les critères d'éradication qui sont :

- ✓ L'éradication de la variole est l'élimination de la maladie clinique provoquée par le virus de la variole. Puisque la variole a une transmission interhumaine, donc tant qu'il n'existe pas un homme porteur de la maladie et il n'y a pas de réservoir animal connu, la variole peut être considéré comme absente si il n'y a pas de cas clinique apparent chez l'homme.
- ✓ L'adaptation d'un programme de surveillance efficace des foyers résiduels pour assurer la détection des infections cliniques.
- ✓ La transmission de la variole ne peut être considérée comme interrompu que si aucun cas n'a été enregistré au moins deux ans après la déclaration du dernier cas (à l'exception des cas importés).
- ✓ Vu que la variole se transmet facilement entre les pays, le terme éradiqué ne s'applique qu'à un continent.

La formation des agents de santé a permis l'amélioration d'identification des nouveaux cas.

Les sujets atteints de la variole étaient isolés, et ceux qu'ils l'ont contacté étaient mis en quarantaine et vaccinés.

Grâce au programmes intensifiés de vaccination et aux mesures prises, en 1977 le dernier cas a été déclaré en Somalie et l'OMS a déclaré officiellement l'éradication de la variole le 8 mai 1980.

Cet exploit est du à l'ensemble des facteurs suivants :

- ✓ L'homme est le réservoir unique de la variole (pas de réservoir animal connu).
- ✓ Le virus de la variole ne présente pas d'infections latentes ou persistantes.
- ✓ La variole est facilement reconnaissable ce qui permet aux sujets contacts d'être alors vacciné.
- ✓ Le vaccin antivariolique assure une protection de longue durée, il est facilement applicable et juste une faible dose est normalement suffisante.

En 1996, l'OMS a précisé qu'en 1999 tous les stocks restant du virus de la variole doivent être détruits [92].

Depuis son éradication, seulement deux laboratoires habilités par l'OMS qui contiennent un stock du virus de la variole dans le but de conservation et de recherches :

- ✓ Le centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) à Atlanta, Etats-Unis.
- ✓ Le centre national de recherche en virologie et biotechnologie (VECTOR) à Novossibirsk, Russie.

1.1.9. Risque d'utilisation de la variole en bioterrorisme et de réémergence

Après l'éradication de la variole, les programmes de vaccination antivariolique ont été arrêtés, l'immunisation alors de la population mondiale est devenue faible à absente, ce qui fait craindre l'utilisation du virus dans les contextes de bioterrorisme surtout que le CDC

classe la variole dans la catégorie A des agents qui peuvent être utilisés en bioterrorisme et les études menées par le programme de recherche des armes biologiques de l'ex-Union soviétique ont classé la variole comme arme biologique [94].

Ce classement est justifié par un ensemble de caractéristiques du virus de la variole :

- ✓ une grande stabilité dans l'environnement,
- ✓ une transmission interhumaine rapide par voie respiratoire,
- ✓ un taux de mortalité qui peut atteindre les 30%
- ✓ absence de traitement spécifique,
- ✓ perte d'immunisation.

Et avec la croissance de la population mondiale, l'augmentation du taux de personnes immunodéprimés et l'évolution des voyages intercontinentaux, le virus serait capable de diffuser très rapidement à l'échelle mondiale [92].

En plus, chaque risque biologique va poser des problèmes de diagnostic étiologique, de mise en place des systèmes de sécurité, et d'évaluation de traitements anti infectieux ou antiviraux adéquats surtout pour les pathogènes capables de se modifier génétiquement.

Par ailleurs, au cours de la phase d'incubation du virus, le malade se trouve contagieux et peut transmettre la maladie aux cas contacts ce qui va augmenter rapidement le nombre de personnes infectées surtout qu'au cours de cette phase les malades sont asymptomatiques. Donc chaque réintroduction du virus de la variole aura des effets néfastes sur l'humanité.

Pour toutes ces raisons, le « Plan national de réponse à une menace variole » MSJS a mis en œuvre un ensemble de mesures s'il y avait une réapparition de la variole et qui sont surtout des mesures préventives par la vaccination des cas contacts après leur mise en quarantaine et la constitution de stocks de vaccins, le renforcement de la surveillance, et l'élaboration de diagnostic rapide et fiable.

Il est donc important d'assurer une immunisation de la population, de développer un traitement antiviral efficace et de former les professionnels de santé sur les caractéristiques de la maladie pour éviter une éventuelle future épidémie de la variole [95].

1.2. Infections humaines au Monkeypoxvirus :

Le monkeypoxvirus (MPXV) est le virus responsable de la variole du singe (dite aussi variole simienne), une maladie infectieuse dont la manifestation clinique est similaire à la variole.

1.2.1. Épidémiologie du MPXV:

La variole du singe est une zoonose qui évolue en mode endémique en Afrique avec une concentration surtout en République démocratique du Congo (RDC).

Le MPXV a été identifié en premier lieu chez un macaque en 1959 (d'où vient le nom variole de singe), mais aussi chez les rongeurs africains : le virus a alors un réservoir animal et l'homme ne présente qu'une hôte accidentelle [96].

L'infection au MPXV chez les cas primaire est due à un contact cutané direct avec un animal infecté et chez les cas secondaires, la transmission se fait par contact cutané ou respiratoire avec un cas primaire.

En 1970 le premier cas de MPXV a été isolé au Zaïre (actuellement appelée RDC) chez un enfant qui présentait des lésions cutanées similaires à celles de la variole mais accompagnées d'une lymphadénopathie [97].

Ensuite, entre 1970 et 1986, 404 cas de la variole de singe sont apparus sous forme de cas sporadiques dans sept pays africains : RDC, Nigeria, Gabon, Cameroun, Côte-D'ivoire, Libéria et Sierra Léone, et dont la majorité était des enfants ou adolescents de moins de 16 ans [98].

Entre 1987 et 1992, seulement 12 cas ont été rapportés : 8 au Gabon, 5 en RDC et 1 au Cameroun mais cette baisse est principalement due au manque de déclarations officielles [99].

En 1996, le MPXV a réémergé en mode épidémique en RDC : 71 cas sont enregistrés dans les six premiers mois et qui étaient surtout des enfants de moins de dix ans avec 7 cas de mortalité [100].

Entre février 1996 et juillet 1998, 814 personnes en étaient touchés par cette épidémie et toujours en RDC [101].

Toujours en RDC et entre le mois février et août 2001, 31 cas d'infections au MPXV

ont été enregistrés dont 5 ont décédés [102].

En 2003, une épidémie a été enregistrée aux Etats Unis dans six états (Illinois, Kansas, Missouri, Indiana, Ohio et Wisconsin), au cours de cette épidémie américaine 53 cas sont enregistrés sans aucun cas de décès et l'évolution était bénigne à l'exception de deux cas pédiatriques [103].

Selon les études épidémiologiques, l'épidémie américaine est due au contact de l'homme avec des chiens de prairies qui avaient partagés l'environnement avec des rongeurs importés du Ghana [104].

En 2018, des cas d'infection humaine au MPXV ont été enregistrés dans l'ouest du Cameroun et un cas survenu chez une personne qui a voyagé du Nigéria en Israël, en 2009 un cas survenu chez une personne voyagé du Nigéria à Singapour, et en 2021, trois membres d'une famille qui a voyagée du Nigéria aux Etats Unis étaient infectés au MPXV [105].

De nos jours, le MPXV constitue une maladie réémergente qui évolue en petite épidémies.

1.2.2. Types de MPXV :

Sur la base des caractéristiques épidémiologiques et la présentation clinique, deux types de MPXV sont identifiés [106]

- ✓ Le MPXV de l'Afrique de l'ouest ou WA qui provoque une maladie plus bénigne et qui présente une possibilité de transmission interhumaine faible.
- ✓ Et le MPXV du bassin du Congo ou CB qui est le plus virulent et contribue plus à la transmission interhumaine avec un taux de létalité de 10%.

1.2.3. Manifestations cliniques du MPXV :

La période d'incubation de la variole de singe est environ 12 à 14 jours durant laquelle le virus se réplique et se propage d'abord dans les ganglions lymphatiques puis diffuse dans tout le corps.

Après la période d'incubation, le patient développe un état fébrile qui persiste entre 1 à 3 jours accompagné d'un malaise général, d'une myalgie, et d'une lymphadénopathie. Durant cette phase le patient devient contagieux même si les lésions ne sont pas encore manifestées.

Le développement de lymphadénopathie est une caractéristique essentielle qui permet la différenciation entre la variole classique et la variole de singe.

Ensuite les lésions cutanées apparaissent en premier lieu au niveau de l'oropharynx puis au niveau du visage et des extrémités et diffusent après dans le reste du corps.

Les lésions évoluent de manière synchrone et sont caractérisées comme étant fermes, profondes et d'une taille de 2 à 10 mm. Les lésions restent dans la phase pustuleuse pendant 5 à 7 jours avant que des croûtes ne commencent à se former. Les croûtes se forment et desquament au cours des 7 à 14 jours suivants, et l'affection disparaît environ 3 à 4 semaines après l'apparition des symptômes dans la plupart des cas. Les patients ne sont plus considérés comme infectieux après la chute de toutes les croûtes [107,108].



Figure 10: Enfant de la RDC présentant une forme disséminée du MPXV [188].

Au cours de l'infection au MPXV, cinq types de tableaux cliniques se manifestent [109]

- ✓ Forme sans éruption : les patients présentent juste un état fébrile sans manifestation d'éruptions cutanées. C'est un tableau observé chez les personnes immunologiquement non naïves.
- ✓ Forme atténuée : l'évolution de la maladie est accélérée et les pustules sont de petites tailles. Ce tableau se présente chez les personnes vaccinés ou qui ont déjà fait la maladie.
- ✓ Forme plate : les pustules sont de forme plate avec une distribution confluyente ou semi-confluyente. Cette forme est observée surtout en Afrique chez les enfants et elle est généralement mortelle.
- ✓ Forme hémorragique : c'est une forme grave de la maladie observée en particulier chez les femmes enceintes.
- ✓ Forme classique : les lésions sont d'abord sous forme de macules puis se développent en vésicules suivis de pustules avec des zones de peau normales entre les lésions qui peuvent être confluentes ou semi-confluentes. Ensuite les pustules se transforment en croûtes qui tombent après.

1.2.4. Diagnostic du MPXV :

Tout d'abord, dans une suspicion d'infection au MPXV il est important de savoir si le malade a voyagé récemment à une zone endémique ou s'il avait un contact avec un animal importé de cette zone.

Ensuite, un diagnostic différentiel avec la varicelle doit être envisagé : dans le cas de la varicelle les lésions cutanées ont des stades d'évolution différents alors que les pustules du MPXV sont tous au même stade d'évolution.

L'ensemble des symptômes cliniques permet d'orienter le diagnostic d'infection au MPXV mais ce diagnostic doit être obligatoirement confirmé par les testes de laboratoires.

Le prélèvement des échantillons peut être à partir du liquide des pustules, d'un écouvillonnage oropharyngé, ou par un prélèvement sanguin si recherche d'anticorps.

La microscopie électronique : sous microscopie électronique, le MPXV apparaît en forme de brique avec des corps latéraux et avec un noyau centrale d'environ 200 à 400 nm de taille.

C'est une méthode rapide et facile à réaliser mais permet juste de confirmer la présence d'un virus appartenant à la famille des PXV dans l'échantillon sans pouvoir différencier l'espèce MPXV [110].

Les techniques immunohistochimiques : par inoculation de la culture de pustules dans une membrane chorioallantoïde d'œuf de poule embryonnée ou par la mise en culture sur cellules qui donnent au bout de 48 heures une indication à la fois sur le diagnostic positif et différentiel du MPXV. Mais ces deux techniques ne sont fiables que si le diagnostic de variole a été complètement éliminé [111].

Les techniques immuno-enzymatiques(ELISA) : ce test permet la détection des anticorps IgG et IgM par utilisation des anticorps mono ou polyclonaux contre les PXV. Les anticorps antiviraux augmentent après l'apparition de la maladie, ce qui permet la détection des IgM dans le sérum environ 5 jours et des IgG au-delà de 8 jours après la manifestation des lésions.

Le diagnostic des MPXV se fait indirectement si présence de ces IgM ou IgG chez une personne non vaccinée mais ce test reste toujours non spécifique au MPXV.

Si la personne n'est pas vaccinée, les IgM positifs indiquent une exposition récente au virus, et les IgG positifs indiquent que la personne a été précédemment exposée au virus [112].

Les techniques de biologie moléculaire : par la PCR ou RT-PCR qui constituent aujourd'hui les techniques de référence et consistent à détecter l'ADN du MPXV, mais la seule contrainte dans ces tests c'est la grande conservation des gènes centraux de poxvirus ce qui nécessite l'utilisation de séquence de gène spécifique aux MPXV pour avoir un diagnostic spécifique à l'espèce responsable de l'infection [113].

1.2.5. Traitement du MPXV:

1.2.5.1. Vaccination :

Plusieurs études effectuées ont montré l'efficacité du vaccin antivariolique contre les autres espèces d'orthopoxvirus dont le MPXV, dans les cas étudiés, ce vaccin a favorisé une protection de 85% contre le MPXV. Ce qui a fait que le vaccin antivariolique (ACAM2000TM) a été recommandé par le CDC au moment de l'endémie aux USA en 2003, et a permis de réduire significativement les symptômes de la maladie. Mais les effets mal connu du vaccin sur les personnes immunodéprimés et sa sécurité en tant que vaccin vivant atténué ont fait qu'il n'est plus utilisé dans les zones d'endémie [114].

Maintenant, la FDA et l'Agence Européenne des Médicament (EMA) ont autorisé l'utilisation d'un autre vaccin antivariolique atténué de troisième génération et à base d'une souche du virus de la vaccine modifié : IMVAMUNE pour la prévention à la fois de la variole du singe et de la variole chez les personnes de plus de 18 ans qui présentent un risque élevé d'infection par ces deux virus [115].

Contrairement au premier vaccin, IMVAMUNE ne présente pas de contre indication chez les personnes immunodéficients.

Cependant, jusqu'à présent, aucun de ces deux vaccins n'est approuvés pour être utilisé chez la population générale.

1.2.5.2. Antiviraux :

Cidofovir : ce médicament est utilisé dans le traitement des rétinites à Cytomégalovirus chez les personnes VIH positifs. Mais il s'est révélé aussi efficace contre les orthopoxvirus en inhibant l'action de l'ADN polymérase virale. Cependant la néphrotoxicité de ce médicament limite son utilisation [116].

Tecovirimat : ou TPOXX est avéré aussi efficace par blocage de la libération du virus et a été approuvé par la FDA comme traitement des infections à PXV mais les données portant sur son efficacité dans le traitement des MPXV ne sont pas assez suffisantes [115,116].

La vaccination reste alors le meilleur moyen de protection le plus efficace et moins contraignant en ce qui concerne les infections par le MPXV et les autres PXV.

1.3. Infections humaines au Cowpoxvirus :

Parmi les orthopoxvirus qui infectent l'homme on trouve le cowpoxvirus (CPXV) qui constitue une infection zoonotique pas assez fréquente mais dont le nombre devient croissant au cours de cette dernière décennie vu l'élargissement de la gamme d'hôtes animal et l'augmentation du nombre d'animaux de compagnie [128,129]

1.3.1. Épidémiologie du CPXV :

Le CPXV a été identifié en premiers chez les vaches mais le réservoir naturel principal de ce virus est les rongeurs (campagnols et souris) et non pas les vaches [130].

Le CPXV a une large gamme d'hôte : les vaches, les chats, les rongeurs et l'homme ne constitue qu'une hôte accidentelle dont la source d'infection la plus fréquente est le chat domestique qui a été infectée après un contact avec des rongeurs infectés [131].

La transmission du CPXV se fait par contact direct avec les animaux infectés [132].

L'infection humaine par le CPXV se fait d'une façon sporadique et des cas rares sont observés en Europe, la région ouest de l'ex-URSS, en Allemagne et dans l'Asie du nord et centrale, et sont associés à des chats, des rats ou des chiens infectés [133].

Tous ces cas sont observés après l'éradication de la variole et donc ne se sont pas vaccinés : l'absence de vaccination peut alors augmenter la vulnérabilité de la population au CPXV [134].

1.3.2. Manifestations cliniques du CPXV :

L'infection zoonotique au CPXV chez l'homme est rare et évoque une maladie autolimitée qui est peu infectieuse chez les personnes immunocompétents, mais peut devenir assez grave voir mortelles chez les immunodéprimés [135].

Le temps d'incubation est en générale entre 7 à 12 jours [135].

L'infection se manifeste après par des lésions localisées et douloureuses au niveau du visage, des doigts, des bras, et des jambes [136].

Les lésions sont au début de type maculaire, puis papulaire, puis vésiculaire et donne ensuite des pustules qui peuvent parfois être hémorragiques avec un érythème et un œdème environnants pendant deux semaines [136].

Au dernier stade les lésions évoluent vers des croûtes, une escarre ou un ulcère accompagné parfois d'un syndrome grippal, une fièvre et une lymphadénopathie [134].

Après 3 à 4 semaines, les lésions guérissent en laissant des cicatrices sur la peau.

Pour les patients immunodéprimés ou souffrants d'un eczéma ils peuvent développer une infection généralisée sévère et parfois même mortelle [129].



Figure 11: Infection au CPXV chez une femme enceinte de 22 ans souffrant déjà de dermatite atopique. A) Lésion cutanée au niveau de la face dorsale d'un doigt de la main droite. B) Lésion cutanée au niveau de la face palmaire d'un doigt de la main droite. C) lésion cutanée sur le menton [189].

Un cas mortel a été signalé chez un adulte de 18ans atteint d'eczéma et sous corticothérapie qui présentait une éruption type variole et qui a développé l'infection après avoir été mordu par un rat [137].

1.3.3. Diagnostic du CPXV:

Les échantillons sont pris à partir des lésions.

Chaque lésion douloureuse qui ne s'améliore pas sous antibiothérapie avec un contexte de contact avec des chats surtout pendant la période entre juillet et octobre doit être testée pour le CPXV [138].

La microscopie électronique constitue la méthode de diagnostic de première ligne pour confirmer la présence d'un orthopoxvirus dans le liquide vésiculaire ou dans la croûte des lésions, mais sans pouvoir différencier l'espèce [139].

Aussi l'observation d'effet cytopathique dans une culture cellulaire peut renseigner sur la présence d'un poxvirus et le test d'immunofluorescence effectué après sur la culture peut confirmer le genre orthopoxvirus [140].

La PCR assure aussi la caractérisation d'orthopoxvirus par séquençage génétique du gène d'hémagglutinine ou de la protéine de fusion des orthopoxvirus ce qui favorise la différenciation rapide des espèces du genre et permet d'avoir un diagnostic définitif de CPXV [141,134].

Les tests sérologiques permettent aussi de détecter les anticorps neutralisants contre les orthopoxvirus mais toujours sans distinction de l'espèce responsable d'infection. Les anticorps neutralisants peuvent être détectés après 7 jours de l'infection ou de vaccination et jusqu'à 20 ans après.

Un diagnostic différentiel qui inclut le virus de l'herpès, l'anthrax et l'orf doit être envisagé [135].

1.3.4. Traitement du CPXV:

Jusqu'à présent, il n'y a pas de traitement approuvé pour le CPXV.

Le cidofovir a donné de bons résultats in vitro, mais ses effets secondaires sérieux ont fait qu'il n'est utilisé que si en cas de complications de l'infection [142].

Le ST-247 est un nouvel agent administré pour prévenir la surinfection bactérienne des lésions cutanées surtout chez les immunodéprimés ou les patients ayant des antécédents d'eczéma [134].

Il est aussi recommandé chez les personnes à risque de faire des lavages à la chlorhexidine et d'appliquer de l'acide fucidique par voie cutanée et de la dicloxacilline par voie intraveineuse, ainsi il est préconisé de rester dans une chambre d'isolement pour éviter la surinfection [128].

1.4. Infections humaines au *Vaccinia virus*

Le *Vaccinia virus* ou virus de la vaccine (VACV) est le PXV le plus étudié vu sa grande taille et sa réplication cytoplasmique. Son étude a permis d'acquérir plusieurs connaissances sur la réplication des virus de point de vue générale, et sur l'ensemble des interactions des virus avec les cellules hôtes et avec le système immunitaire.

Le VACV a connu un grand intérêt surtout après son utilisation pour la première fois par E.Jenner en 1796 dans la vaccination antivariolique, et depuis ce temps, il est devenu le virus le plus utilisé pour assurer une immunisation humaine [118].

1.4.1. Épidémiologie du VACV :

Le VACV a été isolé la première fois de vaches puis de chevaux mais son origine exacte est obscure.

En 1964, une épidémie de VACV s'est produite au Salvador dans une ferme laitière. Au cours de cette épidémie, 22 personnes ont été touchés dont 2 patients avaient des nodules pustuleux sur les mains. Tous les cas étaient des trayeurs à l'exception d'une seule femme qui a lavé les serviettes utilisées par les trayeurs pour le nettoyage des mamelles des vaches qui étaient infectées. La source de cette infection était un trayeur qui a repris son travail après avoir été vacciné [117].

De nos jours, le VACV ne présente pas de réservoir naturel et il est essentiellement un virus de laboratoire [2].

Des hypothèses suspectent que le 'Buffalopox' en Inde constitue un virus muté du VACV [119].

Aux techniques de culture *in vitro*, le VACV se présente comme un agent infectieux à une large gamme d'hôtes.

Les infections par le VACV ne sont alors observées que chez les employés de laboratoires mais la souche responsable ne provoque plus de maladies graves [120].

1.4.2. Manifestations cliniques du VACV:

Après la vaccination par le VACV, une papule apparaît au site de ponction dans les 2 à 3 jours qui suivent puis se transforme en vésicule appelée «vésicule de Jenner »bien localisée et ombiliquée, et donne au 7ème jour une pustule érythémateuse avec une induration environnante. (Figure 12)

Au bout de 10 jours, l'érythème est maximal, et il est souvent accompagné d'une fièvre, une lymphadénopathie et une sensation de malaise. Ensuite les croûtes se forment et tombent vers le 21ème jour, en laissant place à une cicatrice typique. (Figure 13)



Figure 12: vésicopustule de VACV: signe de vaccination réussite [190].



Figure 13: Cicatrice piquée typique après une vaccination antivariolique par le VACV [190].

L'apparition de la pustule est un bon signe qui indique le succès de la vaccination, et la cicatrice qui reste est utilisée dans l'évaluation du statut vaccinale de personnes ou de la population [121].

Parfois on peut signaler quelques complications post-vaccinales. (Figure 14-15)

Les anticorps produits après la vaccination sont spécifiques du genre et assurent une protection croisée avec les autres espèces d'orthopoxvirus. Et des études épidémiologiques ont montré que la protection peut se maintenir jusqu'à 5 ans après la primo-vaccination et peut durer jusqu'à 10 ans si le patient a fait un rappel (Gallwitz et al. 2003) ce qui permet une protection vaccinale plus longue.

1.4.3. Complications post-vaccinales :

Après 6 à 9 jours de la vaccination, une vaccine généralisée peut se produire comme réponse à une virémie mais une reprise est attendue [122].

Une auto-inoculation ou une inoculation à partir du site de vaccination à une autre personne est possible.

L'utilisation de VACV non atténué peut provoquer des complications graves chez les patients eczémateux ou chez les contacts familiaux eczémateux de patients vaccinés de type « Eczéma vaccinatum » qui sont des lésions étendues ayant un taux de mortalité de 5% [122].

Les nourrissons peuvent aussi développer une encéphalopathie et les personnes âgées une encéphalite post-vaccinale. Aussi les personnes immunodéprimées risquent de développer une vaccine progressive qui est très grave [121].

Tableau IX: le taux des effets indésirables du vaccin antivariolique (souche NYCBH) d'après deux études réalisées en 1968 (Lane et al, 1969, 1970) (le terme fréquent désigne un pourcentage entre 25-75%) [127]

	Effet indésirable rencontrés	Nombre (par million de vaccinés)
Réactions légères	Douleurs/rougeurs au site de vaccin Gonflement des glandes des aisselles Difficulté à dormir Fièvre supérieur à 38°C Fièvre supérieur à 39°C	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent 150 000
Réactions sérieuses	Erythème polymorphe Inoculation par inadvertance Vaccination généralisée	164.6 25.4-529 23.4-241
Réaction mettant en jeu le pronostic vitale	Eczéma vaccinatum Vaccination progressive Encéphalite post-vaccinale Décès	10.4-38.5 0.9-1.5 2.9-12.3 1.1



Figure 14: Site de vaccination avec lésion satellite [190].



Figure 15: Réaction de vaccination à partir du VACV [190].

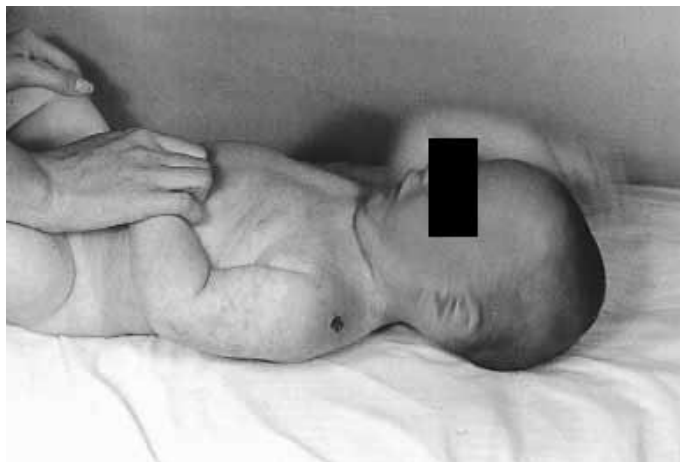


Figure 16: "Roséole vaccinale" : une éruption érythémateuse transitoire survenant après une vaccination [190].

1.4.4. Applications futures :

Le grand génome du VACV fait de lui un prometteur très adéquat des virus recombinants génétiquement modifiés qui sont utilisés comme vecteurs immunogène puisqu'il permet de réaliser une à plusieurs insertions génétiques pour créer des VACV recombinants [123].

Ainsi, le VACV se caractérise par une large gamme d'hôtes dont on trouve l'homme, les animaux de laboratoire et les cellules de culture in vitro ce qui favorise plusieurs applications potentielles [124].

Aussi, la réplication cytoplasmique du VACV limite les problèmes issus de l'intégration de l'ADN des cellules hôtes et la production d'erreurs de transcription nucléaire [120].

Les antigènes produits suite à l'insertion de gènes étrangers dans le génome du VACV permettent d'assurer une immunité ciblée à la fois contre l'agent pathogène spécifique et sur le VACV.

Des souches recombinantes du VACV qui expriment l'hémagglutinine de la grippe, l'antigène du Plasmodium falciparum et l'antigène de surface de l'hépatite B ont été isolées. Et un vaccin oral contre la rage des animaux est développé [125].

Les vaccins de VACV sont aussi produits en masse pour être utilisés si un jour il y avait une réémergence du virus de la variole suite à un acte bioterroristique [126].

2. Infections humaines aux Parapoxvirus :

2.1. Infections humaines au virus d'ORF :

Le virus d'orf (ORFV) est le prototype du genre parapoxvirus, c'est un pathogène responsable d'une infection zoonotique très contagieuse qui menace surtout les personnes qui ont un contact avec un bétail infecté et se manifeste par des lésions cutanées auto-résolutives connus sous le nom d'ecthyma contagiosum [143,144].

L'infection par l'ORFV est souvent signalée après la fête du sacrifice (Aïd El Adha) suite à la manipulation des moutons à main nues [150].

2.1.1. Epidémiologie d'ORFV:

L'infection par l'ORFV est une zoonose qui survient en générale dans un cadre professionnel dont les personnes à risque sont les vétérinaires, les bergers, les agriculteurs et toute personne ayant contact avec le bétail infecté [145].

Au Royaume-Uni, 30% des travailleurs dans le secteur des moutons ont déclaré leur infection par l'ORFV [146].

L'infection par l'ORFV est surtout rencontrée dans la saison du printemps et de l'été [145].

La transmission à l'homme se fait par contact direct avec des animaux infectés ou avec de la viande et des carcasses infectés ou indirectement par le matériel infectés [145,147].

La transmission interhumaine et l'auto inoculation sont rares. Et l'infection est en générale bénigne et la lésion se résorbe spontanément en quelques semaines [148].

L'ORFV se caractérise par une grande résistance dans l'environnement qui peut durée des moins ou même des années [149].

La résistance d'ORFV dans l'environnement et la grande capacité à réinfecter l'hôte ont assuré la propagation et le maintient de l'infection par l'ORFV.

Une épidémie annuelle à l'ORFV se produit dans les pays musulmans après Aïd El Adha suite à l'abattage des animaux [150].

2.1.2. Manifestations cliniques d'ORFV:

L'Orf un tropisme épithélial, il cause une infection pustulaire vésiculo-céatrice contagieuse de la peau kératinisée et des surfaces muqueuses [143,151].

La prédisposition à l'ORFV est suite à la perte d'intégrité de la barrière épithéliale [152].

Chez l'animal, les lésions sont prolifératives et forment en général des pustules [144].

Chez l'homme infecté, l'ORFV se manifeste surtout sur la face dorsale des doigts et des mains et rarement sur une autre zone du corps [153].

Pour les patients immunocompétents, ils développent une seule lésion bien localisée se manifeste dans les 3 à 7 jours qui suivent l'inoculation et évolue selon 6 stades cliniques [143,154] :

Tableau X: les différents stades d'infection par l'ORFV avec les caractéristiques de chaque stade [143,154].

stade	durée	Manifestation
Maculo-papuleux	1 à 7 jours	Une macule ou papule érythémateuse
Cible	7 à 14 jours	Le centre devient nécrotique et la lésion entourée d'un halo extérieur rouge
Aigu	14 à 21 jours	Le nodule commence à suinter
De régénération	21 à 28 jours	Le nodule devient sec
De papillome	28 à 35 jours	La lésion devient papillomateuse avec une croûte sèche
De régression	Après 35 jours	La peau retrouve son aspect normal sans cicatrice résiduelle

L'évolution de l'infection prend 6 à 8 semaines en moyenne, et elle est en général d'une issue clinique bénigne, et rarement accompagné de fièvre ou de lymphadénopathie [154].

Chez des cas assez rares l'ORFV peut se compliquer par une infection bactérienne secondaire, une lymphadénopathie, un érysipèle, des lésions géantes récurrentes un érythème polymorphe développé chez 7 à 18% des patients après 2 à 4 semaines de la manifestation de la lésion primaire mais se résout au bout de 4 semaines le maximum [153].

Par contre, le tableau clinique change chez les immunodéprimés qui ont un dysfonctionnement des cellules T, et conduit au développement d'un ORFV multiples géant atypique et persistant [155,156].

Ainsi, les patients présentant une dermatite atopique peuvent développer des lésions multiples et diffuses dans des zones atypiques [157].

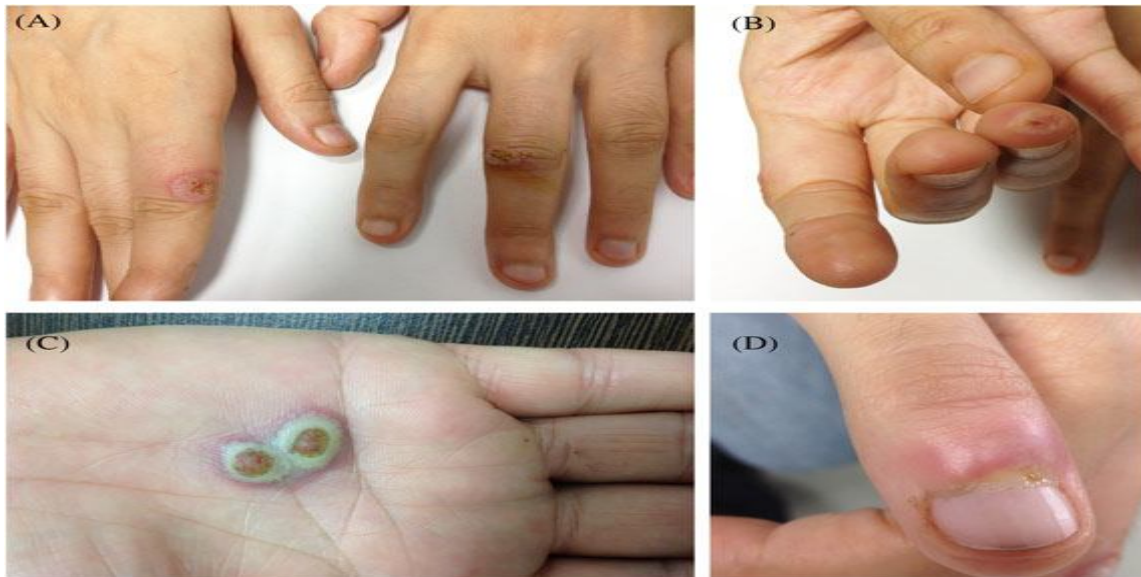


Figure 17: Différent stades de l'ORFV. A, La lésion présente un centre nécrotique entouré par de multiples papules enflammées. B, La lésion est de type pustuleux enflammé. C, Lésions inflammatoires ciblées. D, lésion inflammatoire précoce [154].

2.1.3. Diagnostic d'ORFV:

En général l'aspect clinique de la lésion et les antécédents de contact avec un animal infecté sont suffisants pour poser le diagnostic d'ORFV [154].

Les examens complémentaires ne sont effectués que lorsque le diagnostic est douteux [152].

En microscopie électronique, les particules virales apparaissent sous forme de briques de 200 à 380nm de taille.

La RT-PCR présente une sensibilité de 100% et une spécificité de 93%. Les autres méthodes d'isolement en culture cellulaire, ELISA, l'électrophorèse peuvent aussi être effectués [158].

2.1.4. Traitement d'ORFV :

Le traitement repose surtout sur les mesures d'hygiène par usage d'antiseptiques locaux afin de prévenir une infection bactérienne secondaire. Et si l'infection bactérienne est survenue, un traitement antibiotique est envisagé.

Aussi pour prévenir l'ORFV il est essentiel de porter des gants non poreux au moment de manipulation des animaux infectés, et de se laver les mains à l'eau chaude et au savon durant en moins 20 seconde après la manipulation [159].

3. Infections humaines au Molluscipoxvirus :

3.1. Infections humaines au *Molluscum contagiosum* :

Le virus *Molluscum contagiosum* (MCV) est un PXV appartenant au genre molluscipoxvirus. Après l'éradication de la variole, le MC reste le seul PXV à réservoir humain.

3.1.1. Epidémiologie du MC :

Le MCV a un réservoir strictement humain, l'infection par le MCV se manifeste surtout chez les enfants et les immunodéprimés. Cette infection est observée au monde entier mais surtout dans les pays tropicaux [160].

Il y a quatre types de MCV mais les plus répandus sont le type I qui touche en particulier les personnes de moins de 15 ans et le type II qui est observé chez les patients atteints du VIH [161].

La transmission interhumaine du MCV se fait par contact directe ou par auto-inoculation ou indirect par des fomites contaminés avec possibilité de transmission par voie sexuelle.

De nos jours, les infections au MCV sont en augmentation : aux Etats Unis, et entre 1966 et 1983, le nombre d'enfants atteint du MCV est multiplié par 10 [162].

3.1.2. Manifestations cliniques du MC:

La période d'incubation du MCV peut varier d'une semaine à plusieurs mois [164].

Les lésions du MCV sont typiques : une petite papule ferme et ombiliquée avec une surface lisse soit cireuse ou nacréée. Un érythème peut ou pas être présenté à la base [165].

La taille des lésions peut varier de moins de 1mm jusqu'à 1 cm, d'un nombre variable et avec une distribution ubiquitaire avec prédilection pour les plis et chez de rares cas les lésions ont été observées dans la bouche ou dans les conjonctives [166,167].



Figure 18: lésions dues au MCV chez un enfant au niveau des aisselles [191].

Généralement, les lésions persistent pendant des mois avant de disparaître spontanément mais peuvent réapparaître après une période de rémission [168].

Les lésions produites par le MCV I et le MCV II sont indiscernables.

Les patients qui ont une dermatite atopique peuvent développer une éruption disséminée, et les patients immunodéprimés, en particulier les patients atteints du VIH, peuvent présenter une éruption généralisée surtout au niveau du visage qui n'a pas tendance à régresser [169].

Lorsque les lésions sont nombreuses, un phénomène inflammatoire s'observe et témoigne la régression des MCV [170].

Dans certains cas, les lésions peuvent devenir très enflammées et être à l'origine d'une conjonctivite chronique unilatérale si la paupière est touchée [171,172].

3.1.3. Diagnostic du MC :

En général, le diagnostic de MCV se pose d'après le tableau clinique puisque les lésions sont typiques.

Si nécessaire, la microscopie électronique permet de visualiser les structures caractéristiques de la famille des PXV.

Penneys, Mogollon et Matsuo, ont généré un anticorps polyclonal capable de détecter le MCV dans les tissus après sa fixation par des méthodes immunohistochimiques [173].

Aussi, la PCR peut être utilisée [174].

3.1.4. Traitement du MC :

En général les lésions au MCV régressent spontanément et ne nécessitent pas de traitement, mais la longue durée que demande parfois le rétablissement fait que les patients cherchent à se débarrasser des papules. A cet égard, de nombreuses méthodes destructives peuvent être employées [175].

Pour cette raison, les dermatologues utilisent le curetage pour traumatiser les lésions sauf qu'il est douloureux et se suit par une petite hémorragie, c'est pourquoi il est réservé au MCV peu nombreux.

L'électrocoagulation et la cryothérapie peuvent remplacer le curetage mais risquent de laisser des cicatrices durables ainsi elles sont douloureuses et moins précises [175].

La vitamine A, les nitrates d'argent, les dérivés de podophylline, ou les kératolytiques (acide salicylique et acide lactique) peuvent être utilisés comme alternance aux procédés physiques mais ces procédés chimiques sont irritants et leur utilisation sur une grande surface risque de causer une toxicité systémique [176].

Chez les enfants VIH positifs qui développent une efflorescence de MCV, l'administration de cidofovir permet de régresser les lésions de façon significative [177].

4. Infections humaines aux Tanapoxvirus :

En 1957 et 1962 deux épidémies aux tanapoxvirus (TPV) sont survenues dans la tribu des Wapakomo le long de la rivière Tana au Kenya, et après l'analyse des spécimens de biopsie des lésions en question il s'est avéré qu'il s'agit d'un nouveau PXV appelé le tanapoxvirus [178].

Les personnes infectées par TPX présentaient une lésion unique sur la partie supérieure du corps accompagnée d'un état fébrile et de maux de tête [179].

Ce virus présente une gamme d'hôtes limitée, et n'a été isolé que dans des cultures de tissus humains et de singes. Et on suppose que la transmission à l'homme a été par des moustiques qui se sont nourris de singes infectés [178].

En 1957 l'épidémie déclarée n'a été observée que chez les enfants, et en 1962, l'épidémie était plus étendue est elle a touché tous les groupes d'âge et les deux sexes qui vivaient tout au long du fleuve. Et les deux années ont connu d'importantes inondations dans la région [180].

La maladie a été fortuitement découverte au cours d'enquêtes sur la schistosomiase et la filariose. C'était alors une maladie nouvelle de distribution restreinte et dont l'apparition des épidémies était dans une époque d'inondations. On peut alors déduire qu'il s'agit d'une zoonose liée à une perturbation écologique majeure [181].

L'infection a commencé chez la majorité des cas par une courte maladie fébrile (entre 3 à 4 jours) accompagnée parfois de maux de tête et de dos ainsi qu'une prostration prononcée [182].

Les lésions ressemblaient à des boutons d'une évolution identique au virus de la variole mais sans pustulation et en générale se n'étaient qu'une seule et unique lésion localisée au niveau de la partie supérieure du bras, le cou, le tronc ou le visage [183].

L'évolution lente de la lésion, sa grande taille, sa nature ferme et solide et l'absence de pustulation sont tous des caractéristiques distinctives du TPXV [184].

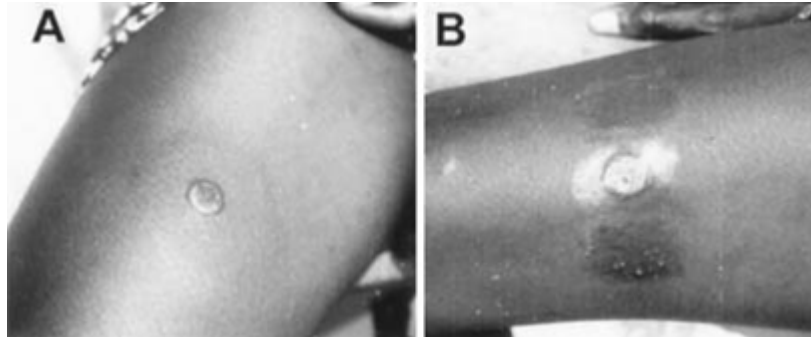


Figure 19: lésion cutanée provoquée par le TPXV [184]



Conclusion



Plusieurs espèces de PXV sont pathogènes pour l'homme et présentent parfois un risque élevé pour sa santé.

En revanche, les PXV présentent plusieurs caractéristiques spécifiques qui peuvent être exploités pour rendre service au domaine de la recherche et à l'homme.

Les PXV ont été les premiers virus à être utilisés comme vaccins : grâce au virus de la vaccine, le monde a pu éradiquer la variole qui avait entraînée des ravages à l'humanité.

Ainsi, le grand génome de cette famille et sa réplication cytoplasmique ont permis de bien comprendre le déroulement du cycle virale et l'ensemble des réactions entre le virus et son hôte.

En plus, la facilité de manipulation génétique et la tolérance aux insertions que présentent les PXV a favorisé la réalisation des insertions génétiques de grands fragments d'ADN et la suppression d'autres inutiles afin de produire, et en grande quantité des protéines recombinantes et des vecteurs vaccinaux recombinants.



Résumés



Résumé

Titre : Infections humaines aux Poxvirus.

Auteure : CHATIBI Hajar.

Rapporteur : SEKHSOKH Yassine.

Mots clés : lésions cutanées, la variole, Monkeypoxvirus, Cowpoxvirus, virus de la vaccine, l'ORF, *Molluscum contagiosum*.

Les poxvirus est une famille qui regroupe des virus à ADN double brin, de grande taille, et qui se caractérisent par une réplication exclusivement cytoplasmique et un tropisme aux muqueuses épithéliales.

Plusieurs poxvirus sont responsables d'infections humaines dont la gravité diffère selon l'espèce en question.

Parmi les poxvirus qui infecent l'homme, deux espèces ont un réservoir strictement humain : le virus de la variole et le *Molluscum contagiosum*, tandis que les autres : le Monkeypoxvirus, le Cowpoxvirus, l'Orf, et le Tanapoxvirus représentent des zoonoses dont le réservoir est animal et l'homme est infecté accidentellement.

Le virus de la variole est le poxvirus le plus grave dont les épisodes épidémiques ont été enregistrées au monde entier avec un taux de mortalité élevé au cours de plusieurs siècles jusqu'à la déclaration de son éradication par l'OMS en 1980 grâce à la découverte du vaccin antivariolique et son utilisation à l'échelle mondiale.

Le *Molluscum contagiosum* est le poxvirus le plus fréquent en dermatologie mais présente une infection souvent bénigne qui régresse spontanément.

Les infections humaines aux autres poxvirus sont moins fréquentes et se manifestent par des lésions cutanées dont l'évolution est généralement favorable sauf si le statut immunitaire se trouve déficient ou s'il y a présence d'un facteur de risque tel qu'un eczéma atopique.

Abstract

Title : Human infections with Poxvirus.

Author: CHATIBI Hajar.

Supervising professor: SEKHSOKH Yassine.

Key words: skin lesions, Smallpoxvirus, Monkeypoxvirus, Cowpoxvirus, *Vaccinia virus*, ORF virus, *Molluscum contagiosum*.

Poxviruses represent a family of double-stranded DNA viruses, characterized by exclusive cytoplasmic replication and tropism for epithelial mucosa.

Depending on the species, various poxviruses trigger human infections with different severity degree.

Among the poxviruses that infect humans, two species have a strictly human reservoir: the *Smallpox virus* and the *Molluscum contagiosum*.

Others, such as: Monkeypoxvirus, Cowpoxvirus, Orf, and Tanapoxvirus represent zoonoses which reservoir is animals. However, humans might be accidentally infected.

The smallpox virus is the most severe poxvirus with many worldwide-recorded epidemic episodes and a high mortality rate over centuries.

The WHO confirmed that the discovery of the smallpox vaccine was the key to eradicate this virus in 1980.

In dermatology, the common poxvirus is *Molluscum contagiosum*. It often presents a benign infection that regresses spontaneously.

Human infections with other poxviruses are less frequent and are manifested by skin lesions. The evolution is generally favorable except for when the immune status is deficient or when there is a risk factor such as atopic eczema.

ملخص

العنوان : التعففات البشرية الناتجة عن الفيروسات الجدرية.

المؤلفة : شطبي هاجر.

الأستاذ المؤطر: سخسوخ ياسين.

الكلمات الأساسية : تعفن جلدي, مرض الجدري, جدري القردة, جدري البقر, فيروس الوقس, فيروس الأرف.

الفيروسات الجدرية تتميز باحتواءها على حمض نووي مزوج وحجمها الكبير, إضافة إلى أن مرحلة التكاثر تتم بشكل كلي على مستوى سيتوبلازم الخلية, وينتج عن الإصابة بهذه الفيروسات ظهور تعففات على مستوى الجلد.

بعض الفيروسات الجدرية لها القدرة على إصابة الإنسان, إلا أن خطورة الإصابة تختلف حسب نوع الفيروس المسبب لها.

من بين الفيروسات الجدرية القادرة على إصابة الإنسان نجد فيروس الجدري و المليساء المعدية اللذان لهما خزان بشري, أما الأنواع الأخرى : جدري القردة, جدري البقر, فيروس الوقس و الأرف فلها خزان حيواني و تصيب الإنسان بالصدفة.

يبقى فيروس الجدري هو أخطر نوع, إذ أن نسبة الوفيات جراء الإصابة به يمكن أن تصل إلى 30 بالمائة , وقد كان من الفيروسات الأكثر فتكا بالبشرية على مر العصور إلى غاية إبادته من طرف المنظمة العالمية للصحة سنة 1980 بعد اكتشاف التلقيح و استخدامه على نطاق عالمي.

المليساء المعدية في وقتنا الحلي هي أكثر الأنواع انتشارا بين البشر إلا أن الإصابة بهذا الفيروس لا تشكل خطرا كبيرا على الإنسان.

الإلتهابات البشرية الناتجة عن الفيروسات الجدرية تبقى محدودة, والإلتهابات الجلدية الناتجة عنها غالبا ما تكون خفيفة إلا في حال كان المصاب ضعيف المناعة.



***B**ibliographie
et webographie*



- [1] Wollters kluwer. Williams & Wilkins. Fields virology 6th ed. 2013.P 21-59.
- [2] <https://basicmedicalkey.com/poxviruses-2/> Consulté le 22/03/2022
- [3] A.Mercer,A.Schmidt, and Weber..*Poxviruses*.2007
- [4] Moss, B. Poxvirus entry and membrane fusion. *Virology*, 2006.P 48–54.
- [5] Dawson, I. M., and A. S. McFarlane. Structure of an animal virus. *Nature (London)*.1948.P 464-466.
- [6] Peters, D. Morphology of resting vaccinia virus. *Nature (London)*.1956.P 1453-1455.
- [7] Moss B. Poxviridae. In: Fields virology. 6th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2013. p. 2129.
- [8] Esposito, J.J. and Fenner, F.Poxviruses. In: *Fields Virology* .2001.
- [9] Smith, G. L., Vanderplassen, A. & Law, M. The formation and function of extracellular enveloped vaccinia virus. *J Gen Virol*.2002.P 2915-2931.
- [10] Easterbrook, K. B. Controlled degradation of vaccinia virions in vitro: an electron microscopic study. *J. Ultrastruct.Res.* 1966.P 484-496.
- [11] Essani, K., and S. Dales.. Biogenesis of vaccinia: evidence for more than 100 polypeptides in the virion. *Virology* 1979.P 385-394.
- [12] Oie, M., and Y. Ichihashi. Characterization of vaccinia polypeptides. *Virology*.1981.P 263-276.
- [13] Dales, S. The uptake and development of vaccinia virus in strain L cells followed with labeled viral deoxyribonucleic acid. *J. Cell Biol*.1963.P 51-72.

- [14] Stern, W., and S. Dales. Biogenesis of vaccinia: concerning the origin of the envelope phospholipids. *Virology*.1974.P 293-306.
- [15] Hiller, G., H. Eibl, and K. Weber. Characterization of intracellular and extracellular vaccinia virus variants: N1-isonicotinoyl-N2-3-methyl-4-chlorobenzoylhydrazine inter-feres with cytoplasmic virus dissemination and release. *J.Virol*.1981. P 903-913.
- [16] Niles, E. G., and J. Seto. Vaccinia virus gene D8 encodes a virion transmembrane protein. *J. Virol*. 1988.P 3772-3778.
- [17] Boulter, E. A. Protection against poxviruses. *Proc. R.Soc. Med*.1969.P 295-297.
- [18] Appleyard, G., A. J. Hapel, and E. A. Boulter. An antigenic difference between intracellular and extracellular rabbitpox virus. *J. Gen. Virol*.1971.P 9-17.
- [19] Knipe, D. M. & Howley, P. M. *Fields Virology*, Fifth Edition. *Editions Lippincott-Williams and Wilkins*. 2007. P 3177
- [20] Aravind L, Makarova KS, Koonin E. Holliday junction resolvases and related nucleases : Identification of new families, phyletic distribution and evolutionnarry trajectories. *Nucleic Acids* 2000.P 3417-3432
- [21] Banham A, Smith GL. Vaccinia virus gene B1R encodes a 34-kDa serine /threonine protein kinase that localizes in cytoplasmic factories and is packaged into virions. *Virology* 1992.P 803-812.
- [22] Baroudy BM, Moss B. Sequence homologies of diverse length tandem repetitions near ends of vaccinia virus genome suggest unequal crossing over. *Nucleic acids res* 1982.P 5673-5679.
- [23] Baroudy BM, Venkatesan S, Moss B. Structure and replication of vaccinia virus telomeres. *Cold spring harb symp quant biol*.1982.P 723-729.

- [24] Beaud G, Beaud R, Leader DP. Vaccinia virus gene H5R encodes a protein that is phosphorylated by the multiisubstrate vaccinia virus B1R protein kinase. *J Virol.*1995.P 1819-1826.
- [25] Challberg MD, Englund PT. Purification and properties of the deoxyribonucleic acid polymerase induced by vaccinia virus. *J Biol Chem.*1979.P 7812-7819
- [26] Culyba MJ, Harrisson JE, Hwang Y Bushman FD. DNA cleavage by the A22R resolvase of vaccinia virus. *Virology.*2006.P 466-476
- [27] Culyba MJ, Harrisson JE, Hwang Y Benhamou OM, Bushman FD. DNA branch nuclease activity of vaccinia A 22 resolvase of vaccinia virus. *Virology.*2007.P 466-476
- [28] Baroudy BM, Moss B. Sequence homologue of diverse length tandem repetitions near ends of vaccinia virus genome suggest unequal crossing over. *Nucleic Acids res* 1982.P 5673-5679
- [29] Baroudy BM, Venkatesan S, Moss B. Structure and replication of vaccinia virus telomeres. *Cold spring harb sym quant biol.*1982.P 723-729
- [30] Condit, R.C., Moussatche, N. and Traktman, P. In a nutshell: structure and assembly of the vaccinia virion. *Adv. Virus Res.*2006.P 31–124.
- [31] Emerson, G.L., Li, Y., Frace, M.A., Olsen-Rasmussen, M.A., Khristova, M.L., Govil, D., Sammons, S.A., Regnery, R.L., Karem, K.L., Damon, I.K. and Carroll, D.S. The phylogenetics and ecology of the orthopoxviruses endemic to North America. *PLoS One.*2009.P 7666.
- [32] Baxby D, Bennett M. Poxvirus zoonoses. *J Med Microbiol.*1997.P 17–20, 28–33.
- [33] Leavell UW, McNamara MJ, Muelling R, Talbert WM, Rucker RC, Dalton AJ. Orf. Report of 19 human cases with clinical and pathological observations. *JAMA.*1968.P 657–64.

- [34] Gaskell RM, Gaskell CJ, Evans RJ, Dennis PE, Bennett AM, Udall ND, et al. Natural and experimental pox virus infection in the domestic cat. *Vet Rec.* 1983.P 164–70.
- [35] Allworth MB, Hughes KL, Studdert MJ. Contagious pustular dermatitis (orf) of sheep affecting the ear following ear tagging. *Aust Vet J.*1987.P 61–62.
- [36] Jezek Z, Grab B, Dixon H. Stochastic model for interhuman spread of monkeypox. *Am J Epidemiol.*1987.P 1082–92.
- [37] Barquet N, Domingo P. Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of death. *Ann Intern Med.*1997.P 35–42.
- [38] Klainer AS. Smallpox. *Clin Dermatol.*1989.P 19–22.
- [39] Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z. *Smallpox and its eradication.* Geneva: WHO.1988.
- [40] Smith KJ, Yeager J, Skelton H. Molluscum contagiosum: its clinical, histopathologic, and immunohistochemical spectrum. *Int J Dermatol.*1999.P 664–72.
- [41] Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimustreated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.*2004.P 73-4.
- [42] Baxby D, Bennett M. Poxvirus zoonoses. *J Med Microbiol.*1997.P 46
- [43] Damon I. Poxviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editores. *Fields virology.* Philadelphia, PA: Lippincott- Raven.2006. p. 2947–76.
- [44] Weber DJ, Rutala WA. Risks and prevention of nosoco-mial transmission of rare zoonotic diseases. *Clin Infect Dis.*2001.P 446-56.
- [45] Lederman ER, Green GM, DeGroot HE, Dahl P, Goldman E, Greer PW, et al. Progressive ORF virus infection in a patient with lymphoma: successful treatment using imiquimod. *Clin Infect Dis.*2007.P 44

- [46] Gottlieb SL, Myskowski PL. Molluscum contagiosum. *Int J Dermatol*.1994.P 453–61.
- [47] Blackford S, Roberts DL, Thomas PD. Cowpox infection causing a generalized eruption in a patient with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*.1993.P 628–9.
- [48] Damon IK. Status of human monkeypox: clinical disease, epidemiology and research. *Vaccine*.2011. P 29
- [49] Cawley EP, Wheeler CE. The etiology of Milker’s nodules. *AMA Arch Dermatol*.1957.P 249–59.
- [50] Ruffer MA, Ferguson AR. Note on an eruption resembling that of variola in the skin of a mummy of the twentieth dynasty (1200-1100 BC). *J Pathol Bacteriol*.1911.P 1–3.
- [51] Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and Its Eradication. World Health Organization, Geneva, Switzerland.1998.
- [52] Behbehani AM. The smallpox story: life and death of an old disease. *Microbiol Rev*.1983.P 455–509.
- [53] Sabbatini S, Fiorino S.The Antonine Plague and the decline of the Roman Empire. The role of the Pathian and Marcomanni Wars between 164 and 182 AD in spreading contagion. *Le Infezioni in Medicina*.2009.P 261–275.
- [54] Lascaratos J, Tsiamis C. Two cases of smallpox in Byzantium. *Int J Dermatol*.2002.P 792–795.
- [55] Mann CC. *New Revelations of the Americas Before Columbus*. Vintage Books, New York, NY.2007.P 1491
- [56] Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*.2005. P 21–25.

- [57] Eyler JM. Smallpox in history: the birth, death, and impact of a dread disease. *J Lab Clin Med.*2003.P 216–220.
- [58] Geddes AM.The history of smallpox. *Clin Dermatol.*2006.P 152–157
- [59] Sinclair R, Boone SA, Greenberg D et al. Persistence of category A select agents in the environment. *Appl Environ Microbiol.*2008.P 555–563.
- [60] Baxby, D. Poxvirus hosts and reservoirs. *Archives of virology.*1977. P : 169-1 79.
- [61] Dumbell, K.R., Bedson, H.S. & Nizamuddin, M. Thermo-efficient strains of variola major virus. *Journal of general virology*, 1967. P 379-381.
- [62] Brown, W.C. The differential diagnosis of smallpox in recent epidemics in the Cape colony. *South African medical journal.*1896.P 103-1 10.
- [63] Carini, A. A propos d'une tpidtmie trk btnigne de variole. *Bulletin de la Sociiti de Pathologie exotique.*1911.P 35-37.
- [64] Christie, A.B. *Infectious diseases : epidemiology and clinical practice*, 3rd ed., Edinburgh, Churchill Livingstone.1980.
- [65] Collier, L.H. The development of a stable smallpox vaccine. *Joirrnal of hgiene.*1955.P: 76-101.
- Dick, G. Smallpox: a reconsideration of public health policies. *Progress in medical virology.*166.P 1-29.
- [66] Downie, A.W., McCarthy, K. & Macdonald, A.Viraemia in smallpox. *Lancet.*1950. P: 513-514.
- [67] Downie, A.W., St. Vincent, L., Meiklejohn, G., Ratnakannan, N.R., Rao, A.R., Krishnan, G.N.V. & Kempe, C.H. Studies on the virus content of mouth washings in the acute phase of smallpox. *Bulletin of the World Health Organization*, 1961.P 49-53.

- [68] Fenner, F. Smallpox, "the most dreadful scourge of the human species". Its global spread and recent eradication. *Medical journal of Australia*.1985.P 728-735, 841-846.
- [69] Fenner, F. & Burnet, F.M. A short description of the poxvirus group (vaccinia and related viruses).*Virology*.1957.P 305-314.
- [70] Fenner, F., Dumbell, K.R., & Wittek, R.The orthopoxviruses, Orlando, Academic Press.1987.
- [71] Fraser, S.M.F. Leicester and smallpox : the Leicester method. *Medical history*.1980.P: 315-332.
- [72] Klainer AS. Smallpox. *Clin Dermatol* 1989.P:19-22.)
- [73] Frey SE, Couch RB, Tacket CO, et al. Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002.P 346
- [74] Lane JM, Ruben FL, Neff JM, et al. Complications of smallpox vaccination, 1968: national surveillance in the United States. *N Engl J Med* 1969.P: 1201 – 8.
- [75] <https://www.cdc.gov/od/oc/media/%20spvaccin.htm> consulté le 11/06/2021
- [76] Frey SE, Newman FK, Cruz J, et al. Dose-related effects of smallpox vaccine. *N Engl J Med*.2002.P : 1275 – 80.
- [77] Baker, R.O., Bray, M., Huggins, J.W. Potential antiviral therapeutics for smallpox, monkeypox and other orthopoxvirus infections. *Antiviral Res.* 2003.P 13–23.
- [78] Kern, E.R., Hartline, C., Harden, E., Keith, K., Rodriguez, N., Beadle, J.R., Hostetler, K.Y. Enhanced inhibition of orthopoxvirus replication in vitro by alkoxyalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002.P 991–995.

- [79] Lebeau, I., Andrei, G., Dal Pozzo, F., Beadle, J.R., Hostetler, K.Y., De Clercq, E., van den Oord, J., Snoeck, R. Activities of Alkoxyalkyl Esters of Cidofovir (CDV), Cyclic CDV, and (S)-9-(3-Hydroxy-2-Phosphonylmethoxypropyl)Adenine against Orthopoxviruses in Cell Monolayers and in Organotypic Cultures. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006.P :2525–2529.
- [80] Manus, J.-M. La FDA approuve le premier traitement de la variole arme de guerre. *Revu Francophone Des Laboratoires*, 2018(505), 11
- [81] Huggins, J., Goff, A., Hensley, L., Mucker, E., Shamblin, J., Wlazlowski, C., Johnson, W., Chapman, J., Larsen, T., Twenhafel, N., et al. Nonhuman primates are protected from smallpox virus or monkeypox virus challenges by the antiviral drug ST-246. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009.P 2620–2625.
- [82] Yang, G., Pevear, D.C., Davies, M.H., Collett, M.S., Bailey, T., Rippen, S., Barone, L., Burns, C., Rhodes, G., Tohan, S., et al. An orally bioavailable antipoxvirus compound (ST-246) inhibits extracellular virus formation and protects mice from lethal orthopoxvirus Challenge. *J. Virol.* 2005. P : 13139–13149.
- [83] Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. The history of smallpox and its spread around the world, Chapter 5. In: Frank F, ed. *Smallpox and its eradication*. Geneva: World Health Organization.1988.P 209–244.
- [84] Berche P. *L’histoire des microbes*. Paris: John Libbey Eurotext. 2007.P 206.
- [85] Miller G. *The adoption of inoculation for smallpox in England and France*. Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press. 1957.
- [86] Razzell P. *The conquest of smallpox*. Firlie: Caliban. 1977.
- [87] Dreyer N, Gabriel JP. Daniel Bernouilli et la variole. *Bulletin de la Soci_ete des Enseignants Neuchatelois de Sciences. Math_ematiques*. 2010.

- [88] Razzell P. The conquest of smallpox. Firlie: Caliban, 1977.
- [89] Jenner, E. An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae; a Disease Discovered in some of the Western Counties of England, Particularly Gloucestershire, and Known by the Name of The Cow Pox, London. Reprinted in: Camac, C.N.B. ed. Classics of medicine and surgery, New York, Dover, 1959.P 213–240
- [90] Haygarth J. Sketch of a plan to exterminate the casual small-pox from Great Britain. London: Johnson. 1793.
- [91] Carl A. Darstellung des dritten Jahrgangs der zu Brunn gestiftetenBlatternimpfanstalt. Brno. Article : The rediscovery of smallpox . 1799.
- [92] Hermann Meyer. Rosina Ehmman and Geoffrey L. Smit. Bundeswehr Institute of Microbiology.2020.
- [93] Fenner, F.; Hendersan, D.A. Arita, I.; Jezek, Z.; Ladnyi, I.D. Smallpox and its eradication. In: History of international public health; no. 6. World Health Organization, Geneva, Switzerland.1988
- [94] Eitzen, E.M.; Jr, Takafuji, E.T. Historical overview of biological warfare. In: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, editors. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Washington, DC: Office of the Surgeon General, Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center.1997. P 415–423.
- [95] Gao, J., Gigante, C., Khmaladze, E., Liu, P., Tang, S., Wilkins, K., Zhao, K., Davidson, W., Nakazawa, Y., Maghlakelidze, G., et al. Genome Sequences of Akhmeta Virus, an Early Divergent Old World Orthopoxvirus. Viruses 2018.P 252.
- [96] Sklenovská N, Van Ranst M. Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans. Front Public Health. 2018.P:241.
- [97] Ladnyj I, Ziegler P, Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in

- Basankusu territory, democratic republic of the Congo. Bull World Health Organ 1972.P 593–7
- [98] Wenner HA, Bolano CR, Cho CT, Kamitsuka PS. Studies on the pathogenesis of monkey-pox. iii. Histopathological lesions and sites of immunofluorescence. Arch Ges Virusforsch.1969.P 179–97.
- [99] Stagles MJ, Watson AA, Boyd JF, More JAR, Mcseveney D. The histopathology and electron microscopy of a human monkey-pox lesion. Trans R Soc Trop Med Hyg 1985.P:192–202.
- [100] WHO. Human monkey-pox in Kasai Oriental, Zaire (1996–1997). Wkly Epidemiol Rec 1997.P:101–4.
- [101] Centers for disease control and prevention. Human monkey-pox in Kasai Oriental, Zaire (1996–1997). MMWR. 1997.P 304–7
- [102] Meyer H, Perrichot M, Stemmler M, Emmerich P, Schmitz H, Vara F, et al. Outbreaks of disease suspected of being due to human monkey-pox virus infection in the Democratic Republic of Congo in 2001. J Clin Microbiol 2002.P: 2919–21
- [103]Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multistate outbreak of monkeypox--Illinois, Indiana, and Wisconsin, 2003. P 537-40
- [104] Monkey-pox, human, prairie dogs — USA (Wisconsin, Illinois, Indiana) ProMed Mail, in “promed-edr@promedmail.org”, 8 juin 2003-07-30 no 20030608.1412.
- [105] Yong SEF, Ng OT, Ho ZJM, Mak TM, Marimuthu K, Vasoo S, Yeo TW, Ng YK, Cui L, Ferdous Z, Chia PY, Aw BJW, Manuis CM, Low CKK, Chan G, Peh X, Lim PL, Chow LPA, Chan M, Lee VJM, Lin RTP, Heng MKD, Leo YS. Imported Monkeypox, Singapore. Emerg Infect Dis. 2020 Aug.P:1826-1830

- [106] Chen N., Li G., Liszewski M. K., et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. *Virology*. 2005.P 46–63
- [107] McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis*. 2014.P 260-7.
- [108] Weaver JR, Isaacs SN. Monkeypox virus and insights into its immunomodulatory proteins. *Immunol Rev*. 2008.P :96-113
- [109]Hutson CL, Carroll DS, Gallardo-Romero N, Drew C, Zaki SR, Nagy T, Hughes C, Olson VA, Sanders J, Patel N, Smith SK, Keckler MS, Karem K, Damon IK. Comparison of Monkeypox Virus Clade Kinetics and Pathology within the Prairie Dog Animal Model Using a Serial Sacrifice Study Design. *Biomed Res Int*. 2015.
- [110]Nasir, I.A.; Dangana, A.; Ojeamiren, I.; Emeribe, A.U. Reminiscing the recent incidence of monkeypox in Nigeria: Its ecologic-epidemiology and literature review. *Port Harcourt Med. J*. 2018.P 1–9.
- [111] Lepine P. Variole – Vaccine in *Techniques de laboratoire en virologie humaine*. Paris: Masson & Cie; 1964.
- [112] MacNeil, A.; Abel, J.; Reynolds, M.G.; Lash, R.; Fonnies, R.; Kanneh, L.D.; Robert, W.; Lungay, V.K.; Goba, A.; Moses, L.M.; et al. Serologic evidence of human orthopoxvirus infections in Sierra Leone. 2011. P : 1–5.)
- [113] Meyer H, Ropp SL, Esposito JJ. Gene for a type inclusion body protein is useful for a polymerase chain reaction assay to differentiate orthopoxviruses. *J Virol Methods*.1997.P : 217–21.
- [114] CDC. Interim guidance for use of smallpox vaccine, Cidofovir, and Vaccinia Immune Globulin (VIG) for prevention and treatment in the setting of outbreak of monkey-pox infections. Guidelines and resources, CDC June 12, 2003.P 1–6.

- [115] De Clercq E. Vaccinia virus inhibition as a paradigm for the chemotherapy of pox infections. *ClinMicrobiol rev* 2001.P:382–97.
- [116] De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antiviral Research* .2002.P 1–13.
- [117] Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. *Smallpox and its Eradication*.1988.P :1645-1646.
- [118] Baxby D. Human poxvirus infection after the eradication of smallpox. *Epidemiol Infect* 1988.P 321-34.
- [119] Baxby D, Gaskell RM, Gaskell CJ, Bennett M. Ecology of orthopox viruses and use of recombinant vaccinia vaccines *Lancet* .1986.P 850-1.
- [120] Hruby DE. Present and future applications of vaccinia virus as a vector. *Vet Parasitol* .1988.P: 281-92.
- [121] Fenner F, Wittek R, Dumbell KR. *The orthopoxviruses*. San Diego: Academic Press; 1989. p. 152.
- [122] Hight AS, Kurst J. *Viral infections*. In: Champion RH, Burton JL, Edling FJG, editors. *Textbook of dermatology*. 5th ed. London: Blackwell Scientific Publications. 1992. P 872-3.
- [123] Chung CS, Hsiao JC, Chang YS, Chang YS. A27L protein mediates vaccinia virus interaction with cell surface heparan sulfate. *J Virol*.1998.P 1577-85.
- [124] Minich WB, Behr M, Loos U. Expression of a functional tagged human thyrotropin receptor in HeLa cells using recombinant vaccinia virus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.1997.P 282-90.
- [125] Moss B. Genetically engineered poxviruses for recombinant gene expression, vaccination, and safety. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996. P 93-8.

- [126] Breman JG, Henderson DA. Poxvirus dilemmas: monkeypox, smallpox, and biologic terrorism. *N Engl J Med.*1998.P 556-9.
- [127] Lane, J.M., Ruben, F.L., Neff, J.M., Millar, J.D. Complications of smallpox vaccination, 1968. *N. Engl. J. Med.* 281 (22).1969.P 1201–1208.
- [128] Pelkonen PM, Tarvainen K, Hynninen A, et al. Cowpox with severe generalized eruption, Finland. *Emerg Infect Dis* .2003.P 1458–1471.
- [129] Czerny CP, Eis-Hubinger AM, Mayr A, et al. Animal poxviruses transmitted from cat to man: current event with lethal end. *Zentralbl Veterinarmed B.*1991.P 421–431.
- [130] Baxby D, Bennett M. Cowpox: a re-evaluation of the risks of human cowpox based on new epidemiological information. *Arch Virol.*1997.P 1–12
- [131] Yang G, Pevear DC, Davies MH, et al. An orally bioavailable antipoxvirus compound (ST-247) inhibits extracellular virus formation and protects mice from lethal orthopoxvirus challenge. *J Virol* .2005. P:13139–13149
- [132] Wienecke R, Wolff H, Schaller M, et al. Cowpox virus infection in an 11-yearold girl. *J Am Acad Dermatol.*2000.P 892–894.
- [133] Moss B. Poxviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001. P 2849–2883
- [134] Nitsche A, Pauli G. Sporadic human cases of cowpox in Germany. *Euro Surveill* 2007.P 12
- [135] Wolfs TF, Wagenaar JA, Niesters HG, Osterhaus AD. Rat-to-human transmission of Cowpox infection. *Emerg Infect Dis.*2002.P :1495–1497.

- [136] Baxby D, Bennett M, Getty B. Human cowpox 1979–93: a review based on 54 cases. *Br J Dermatol.*1994.P 598–707.
- [137] Postma BH, Diepersloot RJA, Niessen GJCM, Droog RP. Cowpox-virus-like infection associated with rat bite. 1991.P 733.
- [138] Baxby D, Bennett M, Getty B. Human cowpox 1969-93: a review based on 54 cases. *Br J Dermatol.*1994.P :598-607
- [139] Baxby D, Bennett M. Cowpox: a reevaluation of the risks of human cowpox based on new epidemiological information. *Arch Virol.*1997.P :1-12.
- [140] Martina BEE, Van Doornum G, Dorrestein GM, et al. Cowpox virus transmission from rats to monkeys, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.*2006.P:1005–1007
- [141] Meyer H, Ropp SL, Esposito JJ. Gene for A-type inclusion body protein is useful for a polymerase chain reaction assay to differentiate orthopoxviruses. *J Virol Methods.*1997.P 217–221.
- [142] DeClercq E, Neyts J. Therapeutic potential of nucleoside/nucleotide analogues against poxvirus infections. *Rev Med Virol.*2004.P :289–300
- [143] Haig DM, Mercer AA. Ovine diseases *Orf. Vet Res* 1998.P :311-326.
- [144] Haig DM, McInnes CJ. Immunity and counter-immunity during infection with the parapoxvirus orf virus. *Virus Res.* 2002.P:3-16.
- [145] Bayindir Y, Bayraktar M, Karadag N, et al. Investigation and analysis of a human orf outbreak among people living on the same farm. *New Microbiol.* 2011.P:37-43.
- [146] Joseph RH, Haddad FA, Matthews AL, Maroufi A, Monroe B, Reynolds M. Erythema multiforme after orf virus infection: a report of two cases and literature review. *Epidemiol Infect.* 2015.P :385-390.

- [147] Robinson AJ, Petersen GV. Orf virus infection of workers in the meat industry. *N Z Med J.* 1983.P :81-85.
- [148] Rajkomar V, Hannah M, Coulson IH, Owen CM. A case of human to human transmission of orf between mother and child. *Clin Exp Dermatol.*2016.P :60– 3
- [149] Stead JW, Henry CM, Simpson RH. Rare case of autoinoculation of orf. *Br J Gen Pract.* 1992.P :395-396.
- [150] Nougairede A, Fossati C, Salez N, et al. Sheep-to-human transmission of orf virus during Eid al-Adha religious practices, France. *Emerg Infect Dis.* 2013.P :102-105.
- [151] Zhao H, Wilkins K, Damon IK, Li Y. Specific qPCR assays for the detection of orf virus, pseudocowpox virus and bovine papular stomatitis virus. *J Virol Methods.* 2013.P :229-234.
- [152] Hosamani M, Scagliarini A, Bhanuprakash V, McInnes CJ, Singh RK. Orf: an update on current research and future perspectives. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009.P :879-893.
- [153] Duchateau NC, Aerts O, Lambert J. Autoinoculation with orf virus (ecthyma contagiosum). *Int J Dermatol.* 2014.P 53.
- [154] Al-Qattan MM. Orf infection of the hand. *J Hand Surg [Am].* 2011.P :1855-1858.
- [155] Tan ST, Blake GB, Chambers S. Recurrent orf in an immunocompromised host. *Br J Plast Surg.* 1991.P :465-467.
- [156] Kilic SS, Puel A, Casanova JL. Orf infection in a patient with Stat1 gainof-function. *J Clin Immunol.* 2014.
- [157] Dupre A, Christol B, Bonafe JL, Lassere J. Orf and atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1981.P :103-104.

- [158] Bora DP, Venkatesan G, Bhanuprakash V, et al. TaqMan real-time PCR assay based on DNA polymerase gene for rapid detection of orf infection. *J Virol Methods*. 2011.P :249-252.
- [159] Haig DM. Subversion and piracy: DNA viruses and immune evasion. *Res Vet Sci*. 2001.P :205-219.
- [160] Becker TM, Blount JH, Douglas J, Judson FN. Trends in molluscum contagiosum in the United States, 1966-1983. *Sex Transm Dis*.1988.P :88-92.
- [161] Porter CD, Blake NW, Archard LC, Muhlemann MF, Rosedale N, Cream JJ. Molluscum contagiosum virus types in genital and non-genital lesions. *Br J Dermatol* 1989.P :37-41.
- [162] Yamashita H, Uemura T, Kawashima M. Molecular epidemiologic analysis of Japanese patients with molluscum contagiosum. *Int J Dermatol* 1996.P :99-105.
- [163] Jezek Z, Khodakevich LN, Wickett JF. Smallpox and its posteradication surveillance. *Bull World Health Organ*.1987. P :425-34.
- [164] Brown ST, Nalley JF, Kraus SJ. Molluscum contagiosum. *Sex Transm Dis*.1981.P :227-34.
- [165] Gottlieb SL, Myskowski PL. *Molluscum contagiosum*. *Int J Dermatol* 1994.P :453–61.
- [166] Whitaker SB, Wiegand SE, Budnick SD. Intraoral molluscum contagiosum. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*.1991.P :334-6.
- [167] Vannas S, Lapinleimu K. Molluscum contagiosum of the skin, caruncle, and conjunctiva. *Acta Ophthalmol*.1967.P :314-21.
- [168] Funt TR. Solitary molluscum contagiosum: clinical histological study of nine cases. *Cutis* 1967.P :339-44.

- [169] Cotton DWK, Cooper C, Barrett DF, Leppard BJ. Severe atypical molluscum contagiosum infection in an immunocompromised host. *Br J Dermatol.*1987.P 871-6
- [170] Kipping HF. Molluscum dermatitis. *Arch Dermatol.*1971.P 103- 106.
- [171] Brandrup F, Asschenfeld P. Molluscum contagiosum-induced comedo and secondary abscess formation. *Pediatr Dermatol.*1989.P :118-21.
- [172] Curtin BJ, Theodore FH. Ocular molluscum contagiosum. *Am J Ophthalmol.*1955.P :302-7.
- [173] Penneys NJ, Matsuo S, Mogollon R. The identification of molluscum infection of immunohistochemical means. *J Cutan Pathol* 1986.P:97-101.
- [174] Thompson CH, Biggs IM, DeZwart-Steffe RT. Detection of molluscum contagiosum virus DNA by in-situ hybridization. *Pathology* 1990.P :181-6.
- [175] Smetana Z, Malik Z, Orenstein A, Mendelson E, Ben-Hur E. Treatment of viral infections with 5-aminolevulinic acid and light. *Lasers Surg Med.*1997.P:351-8.
- [176] Hughs PS. Treatment of molluscum contagiosum with the 585 nm pulsed dye laser. *Dermatol Surg.*1998.P :229-30.
- [177] Trizna Z, Tying SK. Antiviral treatment of diseases in pediatric dermatology. *Dermatol Clin.*1998.P :539-52.
- [178] Jezek Z, Arita I, Szczenowski M, Paluku KM, Ruti K, Nakano JH. Human tanapox in Zaire: clinical and epidemiological observations on cases confirmed by laboratory studies. *Bull World Health Organ.*1985.P :1027-35.
- [179] Allison, A. C. *Comparative Physiology and Pathology of the Skin*, ed. A. J. Rook and G. S. Walton, p. 665. Oxford, Blackwell.1965.

- [180] Casey, H. W., Woodruff, J. M., and Butcher, W. I. American Journal of Pathology.1967.P 51- 431.
- [181] Espana, C. A. 2nd Conference on Experimental Medicine and Surgery in Primates 7-12 Sept. (Abstract) and personal communication.1969.
- [182] Hall, A. S., and McNulty, W. P. Journal of the American Veterinary Medical Association, 1967.P 151- 833.
- [183] McNulty, W. P., Lobitz, W. C., Funan Hu, Maruffo, C. A., and Hall, A. S. Archives of Dermatology.1968.P : 97-286.
- [184] Schmidt, L. H. H. Balner and W. I. B. Beveridge. Infections and Immunosuppression in Subhuman Primates.1970. P : 87.
- [185] Fenner's Veterinary Virology (Fourth Edition).2011.P : 151-165
- [186]
https://www.google.com/search?q=cycle+virale+du+virus+de+la+VACCINE&sxsrf=APq-WBvnrGAUeZiusu45o0xFwnIOXj_I1A:1648379881033&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwic743Kleb2AhVMrxoKHSETChwQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1366&bih=625&dpr=1#imgrc=h6OEC03xssf9nM consulté le 27/03/2022
- [187]
https://www.google.com/search?q=r%C3%A9plication+des+poxvirus&tbm=isch&ved=2ahUKEwj-s9Pqlb2AhVVwyoKHTdqC4sQ2cCegQIABAA&oq=r%C3%A9plication+des+poxvirus&gs_lcp=CgNpbWcQAzoHCCMQ7wMQJ1C7BlizPGCTRWgAcAB4AIABowGIAcoXkgEEMC4yMZgBAKABAaoBC2d3cy13aXotaW1nwAEB&sclient=img&ei=RkpAYv74CNWGqwG31K3YCA&bih=625&biw=1366#imgrc=hADiDyGq4NemcM&imgdii=tdKhgGXDFtllqM consulté le 27/03/2022

- [188] https://www.google.com/search?q=monkeypox&tbm=isch&ved=2ahUKEwicjIX6mOb2AhVEIMUKHb7TAQEQ2cCegQIABAA&oq=monke&gs_lcp=CgNpbWcQARgAMgcIIXDvAxAnMgQIABBDMgcIABCxAxBDMggIABCABBCxAzIFCAAQgAQyBAgAEEMyBQgAEIAEMgUIABCABDIFCAAQgAQyBQgAEIAEOgUIABCxA1C3CVi8ImCHNGgAcAB4AIABtAGIAc4HkgEDMC42mAEAoAEBqgELZ3dzLXdpei1pbWfAAQE&sclient=img&ei=cktAYpyLNMTAIAa-p4cI&bih=625&biw=1366#imgrc=RcoZuk9lICmGPM&imgdii=r4-t_9IBOJjp6M
consulté le 27/03/2022
- [189] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34352194/#&gid=article-figures&pid=figure-1-uid-0> consulté le 23/03/2022
- [190] Am Acad.Dermatol.2001.P 1-14.
- [191] https://www.google.com/search?q=molluscum+contagiosum&tbm=isch&ved=2ahUKEwjW5f27vb2AhWDhv0HHd7xCB4Q2cCegQIABAA&oq=moll&gs_lcp=CgNpbWcQARgBMgcIIXDvAxAnMgcIIXDvAxAnMgUIABCABDIFCAAQgAQyBQgAEIAEMgUIABCABDIFCAAQgAQyBQgAEIAEMgUIABCABDIFCAAQgAQ6BAgAEBM6CAgAEAcQHhATOggIABAFEB4QEzoICAAQCB AeEBM6CAgAEIAEELEDOgQIABBDOgsIABCABBCxAxCDAVCaDljuFWD5L2gAcAB4AIB5AKIAYsIkqEHMC40LjAuMZgBAKABAaoBC2d3cy13aXotaW1nwAEB&sclient=img&ei=1XNAYpanKoON9u8P3uOj8AE&bih=625&biw=1366#imgrc=ycEVj-g5afNchM Consulté le 23/03/2022

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*



قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 49

سنة : 2022

التعفنات البشرية الناتجة عن الفيروسات الجدرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة هاجر شطبي

المزودة في 25 دجنبر 1995 بتمارة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : تعفن جلدي؛ مرض الجدري؛ جدري القردة؛
فيروس الوقس؛ جدري البقر

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد ياسين سخوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد أحمد كاوي أستاذ في طب الأطفال
عضو	السيدة سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية
عضو	السيدة مريم الشادلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة