

Panorama des poxvirus : émergence du monkeypox

Review of poxvirus: emergence of monkeypox

Morand A.¹, Delaigüe S.², Morand JJ.³

¹ Service de pédiatrie, CHU Timone, Marseille, France

² Médecins sans Frontières Téléexpertise, Toronto, Canada

³ Service de dermatologie, HIA Sainte-Anne, Toulon, France

Résumé. Un panorama des infections à poxvirus est dressé : la variole, éradiquée, fait toujours l'objet d'une surveillance du fait d'un risque potentiel de réintroduction accidentelle ou volontaire par le bioterrorisme ; le monkeypox virus et le cowpox virus sont considérés comme émergents avec un fort risque de diffusion du fait de l'augmentation des transports internationaux, de la mode des nouveaux animaux de compagnie et de la perte de la protection vaccinale antivariolique ; le molluscum contagiosum bien qu'à l'origine d'infections bénignes, est particulièrement fréquent chez l'enfant et constitue chez l'adulte un marqueur de risque d'infection sexuellement transmissible ou peut révéler, en cas de profusion, un Sida.

Mots clés : poxvirus, monkeypox, variole, vaccine, cowpox, Orf, *Molluscum contagiosum*.

Correspondance : Morand JJ <morandjj@aol.com>

Abstract. This article reviews the different types of poxvirus infections. Smallpox, although eradicated, must continue to be monitored because of the potential risk of accidental or voluntary (by bioterrorism) reintroduction. Monkeypox and cowpox viruses are considered to be emergent today ; their high risk of dissemination is due to the increase in international transport as well as trends for new animals as pets and the loss of vaccinal protection against smallpox. Molluscum contagiosum (molluscipoxvirus) causes mild infections, is particularly frequent in children ; in adults it is a marker of the risk of sexually transmitted infections and can, in cases with profuse lesions, reveal AIDS.

Key words: poxvirus, monkeypox, smallpox, vaccinia, cowpox, orf, molluscum contagiosum.

Les infections à poxvirus (PXV) doivent être bien connus du praticien exerçant notamment dans les pays à ressources faibles car il s'agit d'agents viraux à haut risque épidémique : la variole (VARV), éradiquée, fait toujours l'objet d'une surveillance du fait d'un risque potentiel de réintroduction accidentelle ou volontaire par le bioterrorisme ; le monkeypox virus (MXV) ou le cowpox virus (CXV) sont considérés comme émergents avec un fort risque de diffusion du fait de l'augmentation des transports internationaux, de la mode des nouveaux animaux de compagnie, volontiers exotiques, et de la perte de la protection vaccinale antivariolique [1-4].

Le *molluscum contagiosum virus* (MCV) se distingue car il est à l'origine d'infections bénignes spécifiquement cutanées. Particulièrement fréquent chez l'enfant, il constitue chez l'adulte un marqueur de risque d'infection sexuellement transmissible et peut révéler, en cas de profusion, un sida.

La famille des *Poxviridae* se compose de 2 sous-familles : les *Entomopoxvirinae*, concernant les insectes, et les *Chordopoxvirinae* touchant les vertébrés dont 4 des 8 genres sont pathogènes pour l'homme : les orthopoxvirus (OPXV), les parapoxvirus (PPXV), les yatapoxvirus et les molluscipoxvirus (tableau 1). Les poxvirus, sont des grands virus (200-400 nm), encapsulés à ADN bicaténaire contenant un génome de grande taille (130-300 kb), intégré dans une capsid ; ils se répliquent dans le cytoplasme, sans intégration du génome à l'ADN

cellulaire. La variole et le MCV ont un réservoir naturel humain ; les autres PXV ont un réservoir naturel animal. Les PXV entraînent une activation de l'immunité cellulaire puis humorale. Ces virus, dont le nom « pox » signifie pustule, ont un tropisme pour le tégument.

Monkeypox

Le monkeypox (MXV), décrit la première fois en 1958 à Copenhague chez des primates en captivité (*Macaca cynomolgus*), a été rapporté seulement en 1970 chez un enfant de 9 mois dans l'ex-Zaïre (désormais République démocratique du Congo, RDC) [5]. Dès les années 80 et la déclaration d'éradication de la variole par l'OMS après les grandes campagnes de vaccination mondiale, des épidémies étaient observées en RDC et faisaient par la suite l'objet d'une surveillance. Elles concernaient surtout les jeunes garçons en forêt qui ne bénéficiaient pas de la protection vaccinale anti-variolique et qui se contaminaient au contact des singes qu'ils chassaient. Des hôtes animaux intermédiaires étaient identifiés (rongeurs dont le rat de Gambie, écureuil). La maladie essaimait au Libéria, en Côte d'Ivoire, au Sierra Leone, au Nigeria, au Bénin, au Cameroun, au Gabon et au Sud Soudan avec l'apparition d'une transmission interhumaine et d'une nouvelle souche virale [6-21]. Or en 2003, une mini-épidémie pauci-symptomatique concernant une dizaine d'enfants aux USA était causée par la

Tableau 1. Poxvirus infectant l'être humain.

Table 1. Poxviruses that infect humans.

Genre	Espèce	Distribution géographique	Hôte	Réservoir
Orthopoxvirus	<i>Variola virus</i>	Éradication mondiale	Homme	Homme
	<i>Monkeypox virus</i>	Afrique	Homme, primates	Écureuil, rat Gambie, opossum, gerbille
	<i>Cowpox virus</i>	Eurasie	Homme, vache, chat, éléphant	Rongeurs
	<i>Vaccinia virus</i>	Monde	Homme, bétail	Rongeurs
Parapoxvirus	<i>Orf virus</i>	Monde	Homme, mouton, chèvre	?
	<i>Pseudocowpox virus</i>	Monde	Homme, bétail	?
Yatapoxvirus	<i>Tanapox virus</i>	Afrique	Homme, primates	Moustiques, rongeurs
Molluscipoxvirus	<i>Molluscum contagiosum virus</i>	Monde	Homme	Homme



Figure 1. Monkeypox chez un enfant au Sierra Leone (coll. MSF, téléexpertise).
Figure 1. Monkeypox in a child in Sierra Leone (coll. MSF, teleconsultation).



Figure 3. Atteinte acrale de monkeypox (coll. MSF, téléexpertise).
Figure 3. Acral monkeypox lesions (coll. MSF, teleconsultation).



Figure 2. Papules ombiliquées monomorphes typiques de monkeypox (coll. MSF, téléexpertise).

Figure 2. Monomorphic umbilicated papules, typical of monkeypox (coll. MSF, teleconsultation).



Figure 4. Atteinte muqueuse de la varicelle (coll. JJ Morand).
Figure 4. Mucous varicella lesions (coll. JJ Morand).

Tableau 2. Caractéristiques cliniques comparées de la varicelle et des poxviroses.*Table 2. Comparison of some clinical characteristics of varicella and the poxviruses.*

	Varicelle	Monkeypox	Variole	Cowpox
Incubation (jours)	10-21	4-14	7-17	7-12
Durée de l'éruption cutanée	10-21 jours	14-28 jours	14-28 jours	6-8 semaines
Signes généraux	+ / ++	+ / ++	+++ / +	+ / -
Fièvre (°C)	38-39	38,5-40,5	> 40	38-39
Adénopathies	+ / -	+++	+	+ / -
Lymphangite	0	0	0	+
Apparence des lésions	Lésions superficielles, contours irréguliers	Lésions ombiliquées enchâssées dans le derme : macule, papule, pustule, vésicule et croûte		Macule inflammatoire évoluant vers papule ombiliquée, vésicule, voire pustule avec centre nécrotique
Type d'éruption/distribution des lésions	Généralisée prurigineuse/ centripète en plusieurs poussées : lésions d'âge différent sur un même territoire cutané	Généralisée/centrifuge en une seule poussée : lésions de même âge		Localisée : visage, cou, épaules
Lésions palmoplantaires	+	++	++	0
Mode de transmission	Aérosol, cutané (peau lésée/saine)	Cutané (peau lésée/saine), aérosol	Aérosol, cutané (peau lésée/saine), fomites	Cutané (peau lésée/saine)
Transmission interhumaine	+++	+	+++	0

transmission accidentelle de MXV de rongeurs importés illégalement du Ghana à des chiens de prairie dans une animalerie américaine [22-24].

En Afrique, après une incubation moyenne de 8 jours puis un exanthème fébrile peu visible, le sujet développe des lésions très proches cliniquement de celles de la variole. Il s'agit de papules monomorphes de nombre variable (jusqu'à plus de cent), d'extension plutôt centrifuge, d'évolution ombiliquée. L'atteinte du visage et des extrémités est assez caractéristique (*figures 1, 2, 3*). Il existe de fréquentes adénopathies notamment cervicales, sensibles ou douloureuses. On peut observer une atteinte oculaire à type de kérato-conjonctivite, une atteinte buccale ou génitale. Les complications à type de surinfection cutanée, respiratoire ou digestive, favorisent la mortalité estimée autour de 10 %. Une atteinte neurologique à type de méningo-encéphalite a aussi été rapportée.

Le tanapoxvirus, yatapoxvirus décrit au Kenya en 1957, pourrait être transmis par la piqûre d'un moustique après contact avec un singe infecté. La lésion, proche de celle du monkeypox, est volontiers unique, précédée de signes généraux (fièvre, céphalées) durant 2 à 4 jours. En cas de

lésions multiples, elles prédominent aux membres inférieurs avec présence d'adénopathies [25, 26].

Le diagnostic de MXV est clinique et en dehors de la variole, il n'y a pas de confusion possible en dehors des formes débutantes ou pauci-symptomatiques. La varicelle (*tableau 2*) est bien différente avec ses vésicules entourées d'un halo érythémateux évoluant en plusieurs poussées de façon plutôt centripète, expliquant le polymorphisme des lésions d'âge différent. L'atteinte muqueuse notamment du palais y semble plus fréquente (*figure 4*) mais l'atteinte des extrémités (cuir chevelu, paumes et plantes), bien que caractéristique de la varicelle (contrairement à ce qui est énoncé dans certains ouvrages récents [27]) y est moins profuse que pour le monkeypox (*figure 5*). Les *molluscum contagiosum* sont très proches des lésions de MXV mais il n'y a pas de fièvre et la diffusion est moindre ; ils prédominent soit aux pubis et organes génitaux chez l'adulte soit au visage et au tronc chez l'enfant. La cryptococcose et l'histoplasmose cutanée (*figure 6*) surtout chez le sidéen pourraient simuler une poxvirose en raison de l'évolution volontiers ombiliquée des papules mais le tableau est d'apparition moins brutale et persiste de façon chronique jusqu'aux complications viscérales. Pour être complet il ne faut pas oublier comme diagnostic différentiel



Figure 5. Varicelle profuse de l'adulte : notez l'atteinte palmaire (coll. JJ Morand)
Figure 5. Profuse adult varicella : note the lesions on the palm (coll. JJ Morand).



Figure 6. Histoplasmose américaine (coll. Philippe Normand, IMTSSA).
Figure 6. Histoplasmosis (coll. Philippe Normand, IMTSSA).



Figure 7. Syphilis secondaire à Djibouti (coll. Fabrice Marrot).
Figure 7. Secondary syphilis, in Djibouti (coll. Fabrice Marrot).

la « grande simulatrice » ou syphilis secondaire (*figure 7*) (d'ailleurs la syphilis était nommée « grande vérole » et la variole « petite vérole » !) et le pian, tréponématose endémique qui sévit dans la même zone géographique (*figure 8*).

Le diagnostic biologique (*tableau 3*) est rarement fait en pratique sur le terrain dans les pays à ressources faibles. Les techniques sont communes aux divers poxvirus : la sérologie non disponible en pratique courante est d'interprétation difficile en raison de réaction croisée. L'histologie est d'accès plus facile mais elle n'est pas caractéristique sauf si l'on peut visualiser le virus au microscope électronique. L'idéal est d'utiliser des techniques de PCR ou d'identifier le virus sur culture cellulaire dans des laboratoires de référence [28-31].



Figure 8. Pian en République centrafricaine (coll. Fabien Cardinale).
Figure 8. Yaws, in the Central African Republic (coll. Fabien Cardinale).

Variole

Il n'y a pas de réservoir naturel animal du virus de la variole (VARV) connu. La maladie serait apparue de façon sporadique, dans les villages du néolithique (où l'avènement de la domestication favorisait une plus grande proximité animale), à partir d'un ancêtre commun des orthopoxvirus actuels notamment de la variole bovine ou cowpox, du camelpox ou du monkeypox. Considérant son taux moyen de mutation, le VARV se serait autonomisé il y a environ 4000 ans. Des traces de cicatrices varioleuses ont été observées sur les visages de momies égyptiennes. Le virus aurait essaimé vers l'Inde puis la Chine pour ensuite s'étendre en Europe au Moyen Âge et être transporté vers le Nouveau Monde lors de sa conquête [32, 33]. Le VARV découvert dans une momie d'enfant du milieu du XVII^e siècle trouvée dans la crypte de l'église dominicaine du Saint-Esprit de Vilnius (Lituanie) a été séquencé et a permis l'élaboration d'un arbre phylogénique des 49 souches modernes et anciennes connues à ce jour. En novembre 2012, le virus a été détecté dans le corps gelé d'une femme morte dans les années 1730, en Sibérie. Le dernier cas endémique mondial a été rapporté en Somalie en 1977. Les dernières épidémies sont décrites en Yougoslavie en 1972 (175 cas, 35 décès), en France en 1952 (Marseille : 42 cas, 4 décès). La campagne de vaccination mondiale de l'OMS, débutée en 1967, a abouti à l'officialisation de l'éradication du VARV en 1980. Or en août 1978, une photographe de l'École de Médecine de l'Université de Birmingham décédait de variole ainsi que son père peu après, sa mère survivant à la maladie... Son bureau se situait juste au-dessus du laboratoire de recherche sur la variole dont le responsable mourrait également quelques semaines après par infection accidentelle par le VARV qu'il manipulait ! Cela motivait la destruction des divers stocks mondiaux de virus hormis officiellement dans deux laboratoires un aux USA (CDC, Atlanta) et un en Russie (Centre national de recherche en virologie et biotechnologie, VECTOR, Koltsovo). Le risque de réémergence naturelle, accidentelle ou intentionnelle (terrorisme, guerre) du VARV est réel et le virus pourrait infecter une part importante de la population mondiale du fait d'une faible couverture vaccinale trente ans après l'arrêt de la vaccination [34, 35]. Il semble ainsi que la variole ait été la première arme biologique au monde : durant le siège de Fort Pitt, au cours de la guerre de sept ans (1754-1763), les Britanniques auraient distribué des couvertures contaminées par des varioleux à des tribus indiennes alliées aux Français mais les historiens ne s'accordent pas sur la véracité des faits.

Le VARV est transmis par l'inhalation de gouttelettes provenant des muqueuses oropharyngées et par contact direct avec les lésions cutanées ou par l'intermédiaire de fomites (vecteurs passifs de transmission d'une maladie). L'infectivité est majeure pendant la première semaine après l'apparition des lésions muqueuses mais persiste jusqu'à la chute des croûtes. L'infection est immunisante et il n'y a pas de porteurs sains. Malgré un taux d'attaque secondaire de 60 %, la diffusion de la variole dans une population est lente comparée à la varicelle. L'incubation moyenne est de 12 jours (7-17 jours). La variole débute par un syndrome pseudo-grippal maximal pendant 2 à 4 jours, associant fièvre (38,5-40,5 °C), malaise, céphalées, nausées, vomissement, et douleurs musculaires. Des macules érythémateuses oropharyngées et linguales rapidement

Tableau 3. Techniques utilisées pour le diagnostic biologique (d'après 2).

Table 3. Laboratory techniques for diagnosis.

Isolement du virus sur cultures de cellules	Biopsie cutanée, écouvillonnage de la lésion, croûte	Cellules : Vero, BSC-1, BHK-21, MRC-5, HEL Plages de lyse : infection virale
Microscopie électronique	Biopsie cutanée, écouvillonnage sec de la lésion, croûte ou culture cellulaire infectée	Présence de virions : confirmation orthopoxvirus
Histologie et immunohistochimie	Biopsie de la lésion	Hyperplasie épidermique, dégénérescence ballonnisante, corps d'inclusions, détection d'antigènes spécifiques
PCR : <i>polymerase chain reaction</i> ; qPCR : <i>polymerase chain reaction</i> quantitative	Écouvillonnage de la lésion placée dans un milieu de transport viral : pustule, croûte, culture cellulaire infectée : extraction d'ADN	Rapide, sensible, spécifique : 1. qPCR (TaqMan) : gène <i>14-kDa</i> 2. PCR (gènes <i>A56R</i> , <i>C18L</i> , <i>G1L</i>) et séquençage (gènes ou génome) 3. Analyse phylogénétique après isolement
Sérologie	Prélèvement sanguin : séparation du sérum	Recherche IgM et IgG immunité croisée entre orthopoxvirus

**Figure 9.** Monkeypox sévère avec atteinte muqueuse en République démocratique du Congo (coll. MSF, téléexpertise).**Figure 9.** Severe monkeypox with mucosal involvement in the Democratic Republic of the Congo (coll. MSF, teleconsultation).**Figure 10.** Varicelle en République de Côte d'Ivoire : notez les vésiculo-pustules ombiliquées superficielles et les lésions d'âge différent (coll. JJ Morand).**Figure 10.** Varicella in the Republic of Côte d'Ivoire : note the superficial umbilicated vesiculopustular lesions of different ages (coll. JJ Morand).

ulcérées précèdent de 24 heures l'éruption cutanée maculaire qui survient en une seule poussée centrifuge. Les macules deviennent des papules enchâssées à J2, puis des vésicules fermes à J4, puis des pustules à J6. L'ombilication survient à ce stade ou un peu avant avec une recrudescence thermique. Les lésions s'ulcèrent puis deviennent croûteuses entre J12-J30, laissant des cicatrices atrophiques indélébiles. Les lésions touchent le visage et les membres notamment les zones palmo-plantaires. La forme mineure (*variola minor* ou alastrim) se caractérisait par des manifestations cutanées isolées et une mortalité inférieure à 1 %. La forme majeure (*variola major*), associant des manifestations cutanées étendues et une atteinte pulmonaire était létale dans 20 à 60 % des cas (80 % chez les enfants). La forme hémorragique (2 %), mortelle dans 98 % des cas, se manifestait par des hémorragies multiples (sous-conjonctivales, cutanées, muqueuses et gastro-intestinales) liées à une thrombopénie et une coagulation intra-vasculaire disséminée.

Le principal diagnostic différentiel est le monkeypox (figure 9) et lorsque l'endémie s'est modifiée notamment en RDC avec des formes plus profuses, de transmission inter-humaine et potentiellement mortelles, l'hypothèse d'une résurgence de la variole a vraiment été envisagée. La lésion élémentaire de la varicelle est bien différente, plus superficielle, vésiculo-pustuleuse et surtout l'infection comporte des lésions d'âge différent (figure 10) bien qu'on puisse observer tout de même un certain polymorphisme des lésions tant dans le monkeypox que dans la variole.

Vaccin

Le virus de la vaccine (VACV) est un orthopoxvirus qui se rapproche du cowpox (également utilisé lors des premières vaccinations). Il est à l'origine de zoonoses en augmentation croissante en Amérique du Sud notamment au Brésil (virus d'Araçatuba, de Cantagalo, de Passatampo...) d'ailleurs transmissibles aux trayeurs sous forme de dermatites palmaires polymorphes et d'ulcérations douloureuses fébriles avec adénopathies. Il est également difficile à distinguer d'autres poxvirus notamment le buffalopox (BPXV) en Inde et le horsepoxvirus (HSPV) en Mongolie [36-38].

La technique de variolisation était utilisée dès l'Antiquité en Inde, au Tibet et en Chine puis par les Ottomans. Elle résultait de la constatation d'une immunisation des varioleux survivants et

était basée sur l'inoculation sous-cutanée d'extraits de croûtes ou pustules de malades à des sujets indemnes. L'importation de cette technique dans nos contrées a été initiée au XVIII^e siècle par le docteur Timoni et lady Mary Montagu, la femme de l'ambassadeur d'Angleterre en Turquie. La vaccination anti-variologique utilisant le virus vivant de la variole entraînait plus de complications y compris le risque de développer une authentique variole [39] d'où l'idée de la « vaccination » par protection croisée. Le 14 mai 1796, Edward Jenner inoculait un jeune garçon de huit ans, avec le contenu de vésicules de la main d'une trayeuse qui avait contracté la vaccine transmise par une vache. Même si ce n'est pas la première expérimentation de ce type, c'est ce médecin anglais qui, par ses publications, la fit connaître.

Diverses souches de vaccine (VACV) (produits par scarifications de génisse ou de mouton) ont été ensuite utilisées : la souche Lister (isolée au Vaccine Institute de Cologne en 1880), en Europe, Afrique, Asie et Océanie ; la souche New York City Board of Health (NYCBH) aux États-Unis (Dryvax remplacé désormais par l'ACAM 2000) [40] ; la souche Temple of Heaven en Chine ; la souche EM63, dérivée de la souche NYCBH en ex-URSS et en Inde. En France, les deux vaccins disponibles dans le stock national ont été produits avec la souche Lister (vaccin glycérolisé Pourquier devant être reconstitué avec un solvant glycérolisé ; vaccin Sanofi-Pasteur congelé et stabilisé par de l'albumine humaine, utilisable directement). La scarification utilisant un vaccinostyle a été remplacée par l'injection avec une aiguille bifurquée beaucoup plus économe en vaccin. Ces vaccins de première génération qui ont permis l'éradication de la variole, conféraient une immunité contre celle-ci dans 90 % des cas (acquise à J12 de l'injection) mais aussi une immunité croisée contre les autres OPXV. En France, l'obligation vaccinale a été levée en 1979 pour la primo-vaccination et en 1984 pour les rappels de l'adulte.

Typiquement survenait au site d'inoculation une macule suivie au septième jour d'une pustule centimétrique infiltrée entourée d'une auréole rouge parfois accompagnée d'une adénite régionale (figure 11), d'une croûte à J14 tombant autour de J30 et laissant une cicatrice indélébile qui témoignait de la bonne pratique vaccinale. Les complications du vaccin pouvaient comporter une dermohypodermite sur le site d'inoculation, des adénopathies, un syndrome grippal, un tableau d'encéphalite ou de myocardite, des atteintes oculaires



Figure 11. Réaction vaccinale pustulo-nécrotique au site d'inoculation (coll. HIA Ste-Anne).

Figure 11. Vaccine reaction with necrotic pustules on the inoculation site (coll. HIA Ste-Anne).



Figure 12. Diffusion de la vaccine chez un jeune militaire (coll. HIA Ste-Anne).

Figure 12. Vaccine diffusion in a young soldier (coll. HIA Ste-Anne).

mais surtout une dissémination cutanée virale (figure 12) lors de dermatite atopique (*eczema vaccinatum*) ou d'immunodépression, équivalent du syndrome de Kaposi-Juliusberg (figure 13) [41-43].

Les vaccins de seconde génération, produits à partir des souches vaccinales « historiques » adaptées en culture cellulaire, pouvant être mono- ou polyclonaux, ont une meilleure qualité microbiologique mais le risque d'effets secondaires est le même. Les vaccins de troisième génération, produits en culture cellulaire utilisant la souche Modified Vaccinia Ankara (MVA) non répliquante dans les cellules humaines, sont donc théoriquement sans contre-indication.

En pratique la vaccination, qui protège en post-exposition dans les quatre jours qui suivent la contamination, ne concerne plus que les membres volontaires notamment militaires d'équipe d'intervention contre la variole et certains chercheurs des laboratoires P4 : les contre-indications restent essentiellement



Figure 13. Syndrome de Kaposi-Juliusberg par dissémination varicelloïde chez un enfant atopique (coll. JJ Morand).

Figure 13. Eczema herpeticum by varicelloid dissemination in an atopic child (coll. JJ Morand).

Tableau 4. Contre-indication d'utilisation du vaccin antivariolique pour les personnels de laboratoire et de santé exposés professionnellement aux orthopoxvirus.

Table 4. Contraindications to use of smallpox vaccine for laboratory and healthcare workers occupationally exposed to orthopoxviruses.

Contre-indication	Primo-vaccination	Sujet déjà vacciné antérieurement	Personnes à risque au contact direct du vacciné (conjoint, enfants)
Antécédent ou poussée actuelle de dermatite atopique	++	++	+/-
Dermatoses acantholytiques (maladie de Darier, Hailey-Hailey, pemphigus...), dermatoses chroniques diffuses (eczéma, psoriasis, bulloses...), infections à <i>herpesviridae</i> (herpès, zona)	++	++	+/-
Immunosuppression acquise ou génétique	+++	+++	+
Grossesse, allaitement	++	++	+ / -
Allergie grave aux composants vaccinaux	++	+++	
Cardiopathie sévère, coronaropathie	+	++	

les dermatoses diffuses (l'acantholyse ou la spongiose épidermique favorisant la diffusion cutanée du virus), l'immunosuppression et la grossesse (tableau 4) [44].

Cowpoxvirus

Le cowpoxvirus (CPXV) est un orthopoxvirus ou « variole » de la vache se manifestant par la formation de pustules sur leurs pis. Le pseudocowpoxvirus (PCPXV) est un parapoxvirus infectant le bétail responsable également de lésions des mamelles (paravaccin). Le camelpox touche les chameaux et dromadaires et peut induire rarement des lésions cutanées bénignes des mains des chameliers.

L'homme est le plus souvent infecté par l'intermédiaire du chat. Des épidémies de CPXV en 2008/2009 et 2010 ont concerné plus d'une quarantaine de cas humains en France (21 cas rapportés par l'Institut de veille sanitaire) et en Allemagne (18 cas rapportés par European Center for Disease Prevention and Control) : des rats importés d'une animalerie localisée en République tchèque, étaient à l'origine de l'infection humaine [45-53].

La topographie habituelle de l'atteinte généralement localisée, siège sur les mains, le cou ou le visage. Des signes généraux (fièvre, céphalées, myalgies, asthénie) peuvent être présents la première semaine. Initialement la lésion est maculaire érythémateuse douloureuse avec un œdème périphérique important puis devient ulcéronécrotique infiltrée d'un diamètre de 1 à 3 cm ; des lésions secondaires peuvent alors apparaître (figure 14). Une adénopathie satellite et une lymphangite sont fréquemment observées. La cicatrisation se fait ensuite en une à plusieurs semaines mais laisse des séquelles. Des atteintes muqueuses (oculaire, génitale et/ou

**Figure 14.** Cowpox avec lésions secondaires (coll. HIA Ste-Anne).**Figure 14.** Cowpox with secondary lesions (coll. HIA Ste-Anne).

buccale) ont été rapportées. Des formes cutanées extensives et des complications respiratoires ou oculaires, parfois fatales, sont décrites chez l'immunodéprimé ou l'atopique mais restent exceptionnelles.

Orf virus

L'Orf virus (ORFV) atteint les ovins et les caprins (entraînant des lésions du museau évocatrices d'un ecthyma) et est responsable du nodule du trayeur, survenant chez les vétérinaires, les éleveurs laitiers ou les employés d'abattoirs [54]. L'ORFV est responsable de petites épidémies annuelles, fréquentes en France à l'automne suite aux abattages lors des pratiques religieuses de la fête de l'Aïd el-Kébir [55]. Typiquement il s'agit d'une lésion unique, siégeant sur un doigt (mais décrite aussi sur les avant-bras, le visage, le cou), survenant quelques jours (3 à 5) après la contamination, se traduisant initialement par une macule érythémateuse prurigineuse devenant une papule de couleur variable, sensible mais non douloureuse, puis s'élargissant en cible ou cocarde en une à 2 semaines, se transformant en nodule, surmonté d'une vésicule, pustule ou bulle puis s'effondrant et s'ulcérant pour régresser en 4 à 6 semaines (figure 15). Il n'y a pas de cicatrice habituellement. Le principal diagnostic différentiel dans la forme nodulaire digitale typique est le botriomycome (figure 16).

Des formes multiples même profuses, géantes ou compliquées d'atteintes muqueuses (simulant un érythème

**Figure 15.** Orf (coll. HIA Ste-Anne).**Figure 15.** Orf (coll. HIA Ste-Anne).



Figure 16. Botriomycome digital (coll. JJ Morand).

Figure 16. Digital pyogenic granuloma (coll. JJ Morand).

polymorphe majeur) ou de signes généraux avec adénopathies, sont rapportées chez des patients immunodéprimés ou atopiques [56, 57].

Il existe un vaccin destiné à l'animal et il est conseillé de renouveler ce vaccin tous les 6-8 mois. C'est une maladie immunisante chez l'homme, même si des recontaminations sont possibles avec des lésions de moindre importance. Des thérapeutiques locales à type de cidofovir ou d'imiquimod crème ont été utilisées [58, 59]. Le diagnostic est clinico-épidémiologique. L'histologie retrouve un aspect de ballonnisation de l'épiderme avec dans le derme, un infiltrat lymphoplasmocytaire, la possibilité de granulomes histiocytaires et une prolifération vasculaire dermique favorisée par l'intégration dans le génome viral d'un homologue du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). L'étude ultrastructurale montre la présence de nombreuses particules virales dans les cytoplasmes.

Le deerpox et le sealpox sont des parapoxvirus touchant le cerf rouge de Nouvelle-Zélande et les phoques, se traduisant par une symptomatologie très proche de l'orf [60, 61].

Molluscipoxvirus

Il existe quatre sous-types de *Molluscum contagiosum* virus (MCV). Le MCV-1 (98 %), mondialement distribué, est le plus fréquent chez les enfants. MCV-3 et MCV-4 sont présents en Asie et en Australie ; MCV-2 est le plus souvent retrouvé chez les patients atteints du VIH. De réservoir strictement humain, le MCV est transmis par contact interhumain direct. Le MCV a un tropisme cutané exclusif et ressemble en cela à des poxvirus



Figure 17. Molluscum contagiosum chez un enfant djiboutien (coll. JJ Morand).

Figure 17. Molluscum contagiosum in a child in Djibouti (coll. JJ Morand).



Figure 18. Papule ombiliquée typique de Molluscum contagiosum (coll. JJ Morand).

Figure 18. Umbilicated papule typical of Molluscum contagiosum (coll. JJ Morand).

animaux comme le *Yaba monkey tumour virus*, yatapoxvirus du singe. Le temps d'incubation est variable de quelques semaines à plusieurs mois. Sa survenue chez l'enfant est fréquente d'autant plus s'il existe une atopie avec xérose cutanée. La topographie des lésions prédomine aux zones d'eczéma (parfois d'application des dermocorticoïdes), le visage est volontiers touché (figure 17). Chez l'adulte, la transmission se fait volontiers lors de sports de contact (molluscum gladiatorium) ou de rapports sexuels ; le pubis est alors touché avec un risque d'auto-inoculation lors de rasage (figure 18). Un bilan d'IST est alors licite, le MCV constituant un marqueur de risque au même titre que la gale (figure 19). La transmission peut aussi être indirecte notamment lors d'un tatouage (figure 20) ; le virus a été retrouvé en PCR sur des jouets. Si le visage est concerné chez l'adulte, il faut rechercher une immunodépression (sida). La lésion élémentaire de MC est typiquement une petite papule de couleur chair, ferme, hémisphérique, à surface lisse, de 1 à 5 mm de diamètre, d'évolution ombiliquée centrale (figure 21) (mieux visible au dermoscope, figure 22, ou après cryothérapie), avec parfois émission d'une substance blanchâtre à la pression. On peut observer des lésions de grande taille ou pseudo-tumorales notamment chez l'immunodéprimé, des lésions pédiculées, furonculoïdes, impétiginisées ou eczématisées (signe prédictif de disparition). Le nombre de lésions est généralement inférieur à 20 chez l'immunocompétent où la guérison spontanée se fait en quelques mois [62-68]. Les diagnostics différentiels cliniques sont surtout la cryptococcose et l'histoplasmosse car leur chronicité, leur présence chez la



Figure 19. La dermoscopie permet parfois de mieux visualiser l'ombilication (coll. JJ Morand).

Figure 19. Dermoscopy sometimes enables better visualization of umbilication (coll. JJ Morand).



Figure 20. Survenue de Molluscum contagiosum sur un tatouage (coll. JJ Morand).

Figure 20. Occurrence of Molluscum contagiosum on a tattoo (coll. JJ Morand).

personne vivant avec le VIH et même leur association [69] peuvent être trompeuses ; la confusion avec le monkeypox, bien que les lésions soient similaires, est improbable en raison de la fièvre importante qui accompagne le MXV. Bien entendu lors d'élément unique ou de topographie localisée, toutes les tumeurs papuleuses peuvent être envisagées et une biopsie est parfois nécessaire. L'histologie est caractéristique, elle objective une acanthose marquée avec invagination piriforme (masse lobulée, bien limitée d'épithélium), de nombreuses inclusions virales intracytoplasmiques d'abord éosinophiles puis basophiles, remplissant le cytoplasme, plus nombreuses vers l'ombilication centrale (figures 23 et 24) [70].

Il n'y a pas de consensus thérapeutique [62, 71] : sachant que la guérison spontanée est la règle, il importe de ne pas être iatrogène. Les techniques mécaniques ont notre préférence lorsque les lésions sont peu nombreuses et sous réserve d'utiliser un anesthésique local chez l'enfant ; la cryothérapie est la méthode la plus simple mais elle laisse volontiers une hypochromie chez le sujet génétiquement pigmenté. Le curetage entraîne un saignement et peut se compliquer de réactions chéloïdiennes chez les sujets prédisposés. Le laser est



Figure 21. La dissémination pubienne de Molluscum contagiosum peut être facilitée par le rasage (coll. JJ Morand).

Figure 21. Pubic dissemination of Molluscum contagiosum can be facilitated by shaving (coll. JJ Morand).



Figure 22. L'atteinte génitale ou pubienne de Molluscum contagiosum (à différencier de condylomes) est un marqueur de risque d'IST (coll. JJ Morand).

Figure 22. Genital or pubic involvement of Molluscum contagiosum (to be differentiated from condyloma) is a marker of STI risk (coll. JJ Morand).

une alternative mais la pulvérisation de particules virales impose une aspiration optimale des fumées. La photothérapie dynamique est souvent mal tolérée et ses modalités sont complexes pour une pathologie bénigne. Les agents chimiques comme le phénol à 10 % et l'acide trichloacétique détruisent les lésions mais ont une certaine toxicité et peuvent induire des cicatrices. L'hydroxide de potassium, la podophylotoxine, l'acide salicylique, l'acide rétinoïque, le peroxyde de benzoyle, la cantharidine sont utilisées diversement avec une tolérance satisfaisante mais des résultats non probants. De même les immunomodulateurs comme l'imiquimod, la cimétidine sont peu efficaces. Le cidofovir (analogue nucléosidique inhibant spécifiquement l'ADN polymérase virale), en crème (1-3 %) ou

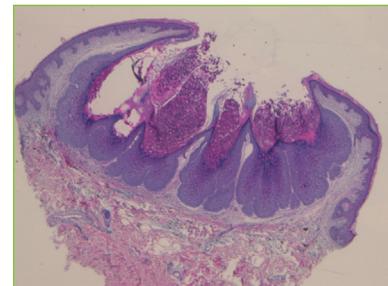


Figure 23. Histologie de Molluscum contagiosum (HESx25, coll. HIA Ste-Anne).

Figure 23. Molluscum contagiosum histology (HESx25, coll. HIA Ste-Anne).

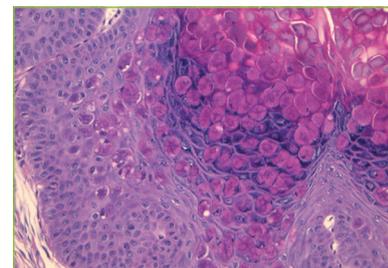


Figure 24. Effet cytopathogène et inclusions virales de Molluscum contagiosum (HESx200, coll. HIA Ste-Anne).

Figure 24. Cytopathogenic effect and viral inclusions of Molluscum contagiosum (HESx200, coll. HIA Ste-Anne).

en perfusion intraveineuse (3-5 mg/kg/semaine x 4 à 9) a été utilisé avec succès dans les formes profuses ou géantes de l'immunodéprimé notamment VIH mais la forme systémique présente un risque de néphrotoxicité et de neutropénie [72-74]. Le traitement des MC chez le sidéen est fondé surtout sur la thérapie anti-rétrovirale avec d'ailleurs la survenue parfois d'un syndrome de restauration immunitaire [75].

Conclusion

Ce panorama historique et clinique des poxviroses pathogènes pour l'espèce humaine, est riche d'enseignements et d'interrogations. Après les attentats du 11 septembre 2001 et les attaques aux bacilles du charbon aux États-Unis en 2001, l'usage de la variole en tant qu'arme biologique constitue un risque bien réel. La conservation de souches virales actives rend possible le détournement du virus par des organismes terroristes ou son utilisation par des dictatures à des fins de guerre biologique. Le réchauffement climatique notamment du permafrost ne rend pas absurde la réactivation naturelle de virus antiques conservés dans ces conditions extrêmes.

La mise en circulation délibérée d'un aérosol de virus variolique entraînerait une vaste dissémination, compte tenu de la grande stabilité du virus dans l'environnement et de la faible dose infectante. La mortalité induite serait de 30 à 50 % chez les malades non vaccinés. Le risque de développer la maladie chez les sujets contacts serait de 95 % chez les non-vaccinés, de 12 % chez les anciens vaccinés (plus de 10 ans), et de 4 % chez ceux à jour de leur vaccination. En France, le plan national de réponse à une menace de variole, institué par le décret n° 2003-313 du 3 avril 2003, actualisé en 2006, prévoit diverses mesures en cas d'attaque bioterroriste (plan Biotox), graduées selon le niveau d'alerte, pouvant conduire à la vaccination de l'ensemble de la population. En 2016, le stock actuel détenu par l'OMS était de 2,4 millions de doses en Suisse, et 32 millions dans des pays donateurs. À cela s'ajoutent les stocks nationaux, gérés par chaque pays, qui représentent 600 à 700 millions de doses à l'échelle mondiale.

L'émergence par ailleurs du monkeypox [76], sa capacité de mutation avec transmission interhumaine désormais possible, sa similitude clinique forte avec la variole en dehors des formes hémorragiques rapidement mortelles, pourraient faire de cette infection virale « la variole du futur » d'autant plus que les nouvelles générations n'ont aucune protection vaccinale croisée. Enfin les avancées virologiques montrant la capacité d'intégration de gènes au sein du génome viral notamment de l'Orf virus [77], les interrogations portant sur l'origine d'épidémies animales par des souches de vaccine ou apparentées, ancestrales endémiques ou issues des pratiques vaccinales du siècle dernier, l'utilisation de ces poxvirus en génie génétique, sont tout de même particulièrement inquiétantes...

Il importe donc pour le médecin tropicaliste de rester vigilant, de savoir reconnaître ces infections virales précocement (d'où l'intérêt de sites de télé-expertise notamment celui de MSF [78]) afin de demeurer une sentinelle des épidémies.

Remerciements à MSF (Médecins sans frontières) pour l'utilisation des cas de télé-expertises de monkeypox.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Diven DG. An overview of poxviruses. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 : 1-16.
2. Duraffour S, Ferraris O, Nicolas Peyrefitte C. Cowpox et monkeypox. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses. 2016 ; 13 : 1-10 [Article 8-050-M-10]
3. Breman JG, Nakano JH, Coffi E, Godfrey H, Gautun JC. Human poxvirus disease after smallpox eradication. *Am J Trop Med Hyg* 1977 ; 26 : 273-81.
4. Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 16262-7.
5. Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E. À human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull World Health Organ* 1972 ; 46 : 593-7.
6. Jezek Z, Szczeniowski M, Paluku KM, Mutombo M. Human monkeypox : clinical features of 282 patients. *J Infect Dis* 1987 ; 156 : 293-8.
7. Meyer A, Esposito JJ, Gras F, et al. Première apparition au Gabon du monkey pox chez l'homme. *Med Trop* 1991 ; 51 : 53-7.
8. Heymann DL, Szczeniowski M, Esteves K. Reemergence of monkeypox in Africa : a review of the past six years. *Br Med Bull* 1998 ; 54 : 693.
9. Hutin YJ, Williams RJ, Malfait P, et al. Outbreak of human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997. *Emerg Infect Dis* 2001 ; 7 : 434.
10. Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4 : 199.
11. Fleischauer AT, Kile JC, Davidson M, et al. Evaluation of human-to-human transmission of monkeypox from infected patients to health care workers. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 689.
12. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 1742.
13. Nalca A, Rimoin AW, Bavari S, Whitehouse CA. Reemergence of monkeypox : prevalence, diagnostics and countermeasures. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 1765.
14. Likos AM, Sammons SA, Olson VA, et al. À tale of two clades : monkeypox viruses. *J Gen Virol* 2005 ; 86 : 2661.
15. Chen N, Li G, Liszewski MK, et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. *Virology* 2005 ; 340 : 46.
16. Nakazawa Y, Mauldin MR, Emerson GL, et al. À phylogeographic investigation of African monkeypox. *Viruses* 2015 ; 7 : 2168-84.
17. Learned LA, Reynolds MG, Wass DW, et al. Extended interhuman transmission of monkeypox in a hospital community in the Republic of the Congo, 2003. *Am J Trop Med Hyg* 2005 ; 73 : 428-34.
18. Formenty P, Muntasir MO, Damon I, et al. Human monkeypox outbreak caused by novel virus belonging to Congo Basin clade, Sudan, 2005. *Emerg Infect Dis* 2010 ; 16 : 1539-45.
19. McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis* 2014 ; 58 : 260-7.
20. McCollum AM, Nakazawa Y, Ndongala GM, et al. Human Monkeypox in the Kivus, a Conflict Region of the Democratic Republic of the Congo. *Am J Trop Med Hyg* 2015 ; 93 : 718-21.
21. Nolen LD, Osadebe L, Katomba J, et al. Extended Human-to-Human Transmission during a Monkeypox Outbreak in the Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis* 2016 ; 22 : 1014-21.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update : multistate outbreak of monkeypox-Illinois, Indiana, Kansas, Missouri Ohio, and Wisconsin, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003 ; 52 : 642.
23. Reynolds MG, Davidson WB, Curns AT, et al. Spectrum of infection and risk factors for human monkeypox, United States, 2003. *Emerg Infect Dis* 2007 ; 13 : 1332.
24. Sale TA, Melski JW, Stratman EJ. Monkeypox : an epidemiologic and clinical comparison of African and US disease. *J Am Acad Dermatol* 2006 ; 55 : 478-81.
25. Jezek Z, Arita I, Szczeniowski M, et al. Human Tanapox in Zaire : clinical and epidemiological observations on cases confirmed by laboratory studies. *Bull World Health Organ* 1985 ; 63 : 1027-35.

26. Stich A, Meyer H, Kohler B, Fleischer K. Tanapox : first report in a European traveler and identification by PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002 ; 96 : 178-9.
27. Morand JJ. La varicelle comporte-t-elle une atteinte palmo-plantaire ? *Ann Dermatol Venerol* 2012 ; 139 : 227-8.
28. Bayer-Garner IB. Monkeypox virus : histologic, immunohistochemical and electron- microscopic findings. *Cutan Patbol* 2005 ; 32 : 28.
29. Karem KL, Reynolds M, Braden Z, et al. Characterization of acute-phase humoral immunity to monkeypox : use of immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay for detection of monkeypox infection during the 2003 North American outbreak. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005 ; 12 : 867.
30. Olson VA, Laue T, Laker MT, et al. Real-time PCR system for detection of orthopoxviruses and simultaneous identification of smallpox virus. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 1940-6.
31. 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 ; 194 : 229-34.
32. Babkin IV, Babkina IN. The Origin of the Variola Virus. *Viruses* 2015 ; 7 : 1100-12.
33. Garin D. Orthopoxvirus : variole et vaccine. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses. 2014 : 8-050-J-10.
34. Henderson DA, Arita I. The smallpox threat : a time to reconsider global policy. *Biosecure Bioterror* 2014 ; 12 : 117-21.
35. Kerrod E, Geddes AM, Regan M, Leach S, Surveillance. Control Measures during Smallpox Outbreaks. *Emerging Infect Dis* 2005 ; 11 : 291-7.
36. Essbauer S, Pfeffer M, Meyer H. Zoonotic poxviruses. *Vet Microbiol* 2010 ; 140 : 229-36.
37. Trindade GS, Emerson GL, Carroll DS, Kroon EG, Damon IK. Brazilian vaccinia viruses and their origins. *Emerg Infect Dis* 2007 ; 13 : 965-72.
38. Singh RK, Hosamani M, Balamurugan V, et al. Buffalopox : an emerging and re-emerging zoonosis. *Anim Health Res Rev* 2007 ; 8 : 105-14.
39. Yutu JA, Jing M, Guang XH. Outbreaks of smallpox due to variolation in China, 1962-1965. *Am J Epidemiol* 1988 ; 128 : 39-45.
40. Greenberg RN, Kennedy JS. ACAM2000 : a newly licensed cell culture based live vaccinia smallpox vaccine. *Expert Opin Investig Drugs* 2008 ; 17 : 555-64.
41. Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination, 1968 : results of ten statewide surveys. *J Infect Dis* 1970 ; 122 : 303-9.
42. Moussatché N, Tuyama M, Kato SE, et al. Accidental infection of laboratory worker with vaccinia virus. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 724-6.
43. Miller JR, Cirino NM, Philbin EF. Generalized vaccinia 2 days after smallpox revaccination. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 1649-50.
44. Petersen BW, Harms TJ, Reynolds MG, Harrison LH. Use of Vaccinia virus Smallpox Vaccine in Laboratory and Health care personnel at risk for occupational Exposure to Orthopoxviruses. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016 ; 65 : 257-62.
45. Baxby D, Bennett M, Getty B. Human cowpox 1969-93 : a review based on 54 cases. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 598-607.
46. Pelkonen PM, Tarvainen K, Hynninen A, et al. Cowpox with severe generalized eruption, Finland. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 1458-61.
47. Kurth A, Wibbelt G, Gerber HP, et al. Rat-to-elephant-to-human transmission of cowpox virus. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14 : 670-1.
48. Campe H, Zimmermann P, Glos K, et al. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, Germany. *Emerg Infect Dis* 2009 ; 15 : 777-80.
49. Ninove L, Domart Y, Vervel C, et al. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France. *Emerg Infect Dis* 2009 ; 15 : 781-4.
50. Strenger V, Muller M, Richter S, et al. A 17-year-old girl with a black eschar. Cowpox virus infection. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 91-4.
51. Elsendoorn A, Agius G, Le Moal G, et al. Severe ear chondritis due to cowpox virus transmitted by a pet rat. *J Infect* 2011 ; 63 : 391-3.
52. McCollum AM, Austin C, Nawrocki J, et al. Investigation of the first laboratory-acquired human cowpox virus infection in the United States. *J Infect Dis* 2012 ; 206 : 63-8.
53. Duraffour S, Mertens B, Meyer H, et al. Emergence of Cowpox : Study of the Virulence of Clinical Strains and Evaluation of Antivirals. *PLoS ONE* 2013 ; 8 : e55808.
54. Robinson AJ, Peterson GV. Orf virus infection of workers in the meat industry. *N Z Med J* 1983 ; 96 : 81-5.
55. 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 ; 19 : 102-5.
56. Yirrell DL, Vestey JP. Human orf infections. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1994 ; 3 : 451-9.
57. Leavell UW, McNamara MJ, Muelling R, et al. Orf : report of 19 human cases with clinical and pathological observations. *JAMA* 1968 ; 204 : 657-64.
58. McCabe D, Weston B, Storch G. Treatment of orf poxvirus lesion with cidofovir cream. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22 : 1027-8.
59. Erbagci Z, Erbagci I, Almila Tuncel A. Rapid improvement of human orf (ecthyma contagiosum) with topical imiquimod cream : report of four complicated cases. *J Dermatol Treat* 2005 ; 16 : 353-6.
60. Nollens HH, Gulland FM, Jacobson ER, et al. Parapoxviruses of seals and sea lions make up a distinct subclade within the genus Parapoxvirus. *Virology* 2006 ; 349 : 316-24.
61. Roess AA, Galan A, Kitces E, et al. Novel deer-associated parapoxvirus infection in deer hunters. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2621-7.
62. Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. Molluscum contagiosum virus infection. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 877-88.
63. Osio A, Deslandes E, Saada V, Morel P, Guibal F. Clinical characteristics of molluscum contagiosum in children in a private dermatology practice in the greater Paris area France : a prospective study in 661 patients. *Dermatology* 2011 ; 222 : 314-20.
64. Molina L, Romiti R. Molluscum contagiosum on tattoo. *An Bras Dermatol* 2011 ; 86 : 352-4.
65. Thompson AJ, Matinpour K, Hardin J, Hsu S. Molluscum gladiatorum. *Dermatol Online J* 2014 ; 20 : 6.
66. McCollum AM, Holman RC, Hughes CM, et al. Molluscum contagiosum in a pediatric American Indian population : incidence and risk factors. *PLoS One* 2014 ; 9 : e103419.
67. Olsen JR, Piguot V, Gallacher J, Francis NA. Molluscum contagiosum and associations with atopic eczema in children : a retrospective longitudinal study in primary care. *Br J Gen Pract* 2016 ; 66 : e53-8.
68. Bansal S, Relhan V, Roy E, Garg VK, Khurana N. Disseminated molluscum contagiosum in a patient on methotrexate therapy for psoriasis. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2014 ; 80 : 179-80.
69. Annam V, Inamadar AC, Palit A, Yelikar BR. Co-infection of molluscum contagiosum virus and cryptococcosis in the same skin lesion in a HIV-infected patient. *J Cutan Patbol* 2008 ; 35(Suppl 1):29-31.
70. Smith KJ, Yeager J, Skelton H. Molluscum contagiosum : its clinical, histopathologic, and immunohistochemical spectrum. *Int J Dermatol* 1999 ; 38 : 664-72.
71. Basdag H, Rainer BM, Cohen BA. Molluscum contagiosum : to treat or not to treat? Experience with 170 children in an outpatient clinic setting in the northeastern United States. *Pediatr Dermatol* 2015 ; 32 : 353-7.
72. Kose O, Ozmen I, Arca E. An open, comparative study of 10 % potassium hydroxide solution versus salicylic and lactic acid combination in the treatment of molluscum contagiosum in children. *J Dermatolog Treat* 2012 ; 24 : 300-4.
73. Fery-Blanco C, Pelletier F, Humbert P, Aubin F. Disseminated molluscum contagiosum during topical treatment of atopic dermatitis with tacrolimus : efficacy of cidofovir. *Ann Dermatol Venerol* 2007 ; 134 : 457-9.
74. Foissac M, Goehringer F, Ranaivo IM, et al. Efficacité et tolérance du cidofovir par voie intra-veineuse dans le traitement de molluscums contagiosus géants chez un patient immunodéprimé. *Ann Dermatol Venerol* 2014 ; 141 : 620-2.
75. Drain PK, Mosam A, Gounder L, et al. Recurrent giant molluscum contagiosum, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) after initiation of antiretroviral therapy in an HIV-infected man. *Int J STD AIDS* 2014 ; 25 : 235-8.
76. Kalthan E, Dondo-Fongbia JP, Yambele S, et al. Epidémie de douze cas de maladie à virus monkeypox dans le district de Bangassou en République Centrafricaine en décembre 2015. *Bull Soc Patbol Exot* 2016 ; 109 : 358-63.
77. Fleming SB, Lyn M, Mercer W, Mercer AA. Molecular genetic analysis of Orf virus : a poxvirus that has adapted to skin. *Viruses* 2015 ; 7 : 1505-39.
78. Delaigue S, Morand JJ, Olson D, et al. Teledermatology in Low-Resource Settings : The MSF Experience with a Multilingual Tele-Expertise Platform. *Front Public Health* 2014 ; 14 : 233.