



Virus Mpox : virologie, dynamique évolutive et perspectives thérapeutiques issues de la biodiversité malgache

MAMINIAINA Olivier Fridolin^{1,3*}; RANDRIAMAMISOLONIRINA Natolotriniavo Tendrinarisoa^{2,3};
RAZAFINDRAFARA Mirantsoa Suzanne^{1,2 et 3}; RASAMOEL Patrick de Valois¹

- 1 Centre National de Recherche – FOFIFA-Département de Recherches Zootechniques, Vétérinaires et Piscicoles (FOFIFA-DRZVP) – Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, Madagascar
- 2 Centre National de Recherche – Institut Malgache des Vaccins Vétérinaires (IMVAVET) – Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, Madagascar
- 3 Département d'Enseignement des Sciences et de Médecine Vétérinaires- Faculté de Médecine – Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, Madagascar

Résumé : Le virus Mpox (MPXV), appartenant au genre Orthopoxvirus, est réapparu comme une menace importante pour la santé publique mondiale. À Madagascar, l'introduction récente de souches appartenant au clade Ib survient dans un contexte d'arrêt de la vaccination antivariolique, créant une 'niche immunologique' favorable aux Orthopoxvirus. Cette émergence réactive la mémoire collective de la variole ou *Nendra*, fortement ancrées dans la culture malgache. La détection récente de cas de Mpox à Madagascar met en évidence la nécessité de mieux comprendre les caractéristiques biologiques et évolutives de ce virus dans un contexte écologique particulier marqué par une forte biodiversité. Cette revue synthétise les connaissances actuelles sur la virologie, la dynamique évolutive et les interactions immunologiques du MPXV, tout en discutant les implications épidémiologiques et les perspectives thérapeutiques potentielles.

Le MPXV est un grand virus à ADN double brin possédant un génome d'environ 190–197 kb et une réplication cytoplasmique indépendante du noyau cellulaire. Son génome comporte une région centrale conservée codant les protéines essentielles à la réplication, ainsi que des régions terminales variables contenant de nombreux gènes impliqués dans l'évasion de la réponse immunitaire de l'hôte. Les analyses phylogénétiques distinguent quatre clades principaux (Ia, Ib, IIa et IIb) présentant des différences de virulence, de transmissibilité et de trajectoires évolutives. Des études récentes suggèrent également que la pression mutagène médiée par les enzymes APOBEC3 contribue à l'adaptation du virus à la transmission interhumaine.

Dans ce contexte, le renforcement de la surveillance selon une approche *One Health* et l'exploration des composés bioactifs issus de la biodiversité malgache pourraient ouvrir de nouvelles perspectives pour la découverte d'antiviraux contre le MPXV et d'autres poxvirus émergents.

Mots clés: Virus Mpox ; Orthopoxvirus ; Clade Ib ; Évolution virale ; Mutagenèse APOBEC3 ; One Health ; Antiviraux naturels ;

Abstract: The Mpox virus (MPXV), belonging to the Orthopoxvirus genus, has re-emerged as a major global public health threat. In Madagascar, the recent introduction of clade Ib strains occurs in a context of smallpox vaccination cessation, creating an 'immunological niche' favorable to Orthopoxviruses. This emergence reactivates the collective memory of smallpox or *Nendra*, deeply rooted in Malagasy culture. The recent

outbreak of Mpox in Madagascar highlights the need to better understand the biological and evolutionary characteristics of this virus within a specific ecological context marked by high biodiversity. This review synthesizes current knowledge on MPXV virology, evolutionary dynamics, and immunological interactions, while discussing epidemiological implications and potential therapeutic perspectives.

MPXV is a large double-stranded DNA virus with a genome of approximately 190–197 kb and a cytoplasmic replication independent of the cell nucleus. Its genome features a conserved central region encoding essential replication proteins, and variable terminal regions containing numerous genes involved in host immune evasion. Phylogenetic analyses distinguish four main clades (Ia, Ib, IIa, and IIb) with differences in virulence, transmissibility, and evolutionary trajectories. Furthermore, recent evidence suggests that APOBEC3-mediated mutagenic pressure is a key driver in the virus's adaptation to sustained human-to-human transmission.

In this context, strengthening surveillance through a One Health approach and exploring bioactive compounds from Malagasy biodiversity could open new perspectives for the discovery of antivirals against MPXV and other emerging poxviruses.

Keys words: Mpox virus; Orthopoxvirus; Clade Ib; Viral evolution; APOBEC3 mutagenesis; One Health; natural antivirals, Madagascar;

Digital Object Identifier (DOI): <https://doi.org/10.5281/zenodo.21798426>

1 Introduction

La variole, ou ‘ petite vérole ’, causée par le virus Variola, est l'une des maladies infectieuses les plus dévastatrices de l'histoire de l'humanité (Karagoz *et al.*, 2023 ; Yadav *et al.*, 2025). Au cours du XX^{ème} siècle, elle a été responsable de plus de 300 millions de décès, illustrant une virulence sans équivalent parmi les maladies infectieuses connues (Henderson, 2011). Par sa forte létalité ainsi que par les séquelles physiques et sociales qu'elle imposait aux survivants, cette maladie a profondément marqué les sociétés humaines (Marie, 2020). Des données archéologiques et paléovirologiques suggèrent d'ailleurs qu'elle a circulé pendant plusieurs millénaires, comme en témoignent les lésions pustuleuses observées sur la momie du pharaon Ramsès V (Hopkins, 2002) et la détection d'ADN viral dans des restes humains momifiés datant du XVII^{ème} siècle (Duggan *et al.*, 2016).

À Madagascar, la variole était connue sous le nom de « *Nendra* » et demeure profondément ancrée dans la mémoire collective. Le terme ‘ *Soki-nendra* ’ désigne les lésions faciales sévères et les cicatrices déformantes persistant après la guérison, témoignant de l'impact esthétique, social et psychologique durable de la maladie au sein des communautés. Cette mémoire collective se reflète également dans plusieurs proverbes malgaches, tels que ‘ *Magnova tsy mahay karaha nendra* ’, qui souligne le caractère radical et irréversible des transformations causées par la variole, ou encore ‘ *Nendra tsy mamela tarehy, fa sisa hita eo amin'ny hoditra* ’, rappelant les stigmates laissés par la maladie sur la peau.

La crainte des cicatrices varioliques était cependant universelle. En Europe, au XVIII^{ème} siècle, un dicton britannique affirmait que ‘ *Si tu veux une femme sans cicatrices sur le visage, épouse une laitière* ’ (Fabiani, 2020). Cette croyance reposait sur une observation empirique selon laquelle les trayeuses, régulièrement exposées aux lésions de la variole bovine ou cowpox (*cowpox virus*, CPXV) présentes sur les trayons des vaches, semblaient protégées contre la variole humaine. Elles développaient une forme bénigne de la maladie conférant une immunité croisée durable et les protégeant des formes graves et défigurantes de la variole (Duncan *et al.*, 1993 ; Riedel, 2005). À partir de cette observation, le Dr Edward Jenner posa, à la fin du XVIII^{ème} siècle, les fondements de la vaccination moderne, marquant une révolution majeure dans l'histoire de la médecine et de l'immunologie (Razafindrafara *et al.*, 2024). Cette avancée conduisit au programme mondial d'éradication de la variole lancé par l'Organisation mondiale de la Santé en 1967 et couronné par la certification officielle de son éradication en 1980, constituant le premier et unique succès complet de l'humanité dans l'élimination d'une maladie infectieuse à l'échelle mondiale (Strassburg, 1982).

Si la vaccination antivariolique représente l'une des interventions de santé publique les plus efficaces jamais réalisées, son interruption après 1980 a progressivement modifié l'immunité collective des populations. L'arrêt de la vaccination systématique a en effet créé une niche immunologique globale, privant les générations post-vaccinales de l'immunité croisée protectrice contre les autres Orthopoxvirus (Rimoin *et al.*, 2010). Ce phénomène a favorisé l'émergence et l'expansion de virus zoonotiques apparentés, parmi lesquels le Monkeypox virus (MPXV).

Cette émergence s'inscrit dans une continuité historique directe avec celle de la variole. En tant qu'Orthopoxvirus zoonotique, le MPXV est étroitement apparenté au virus Variola, avec lequel il partage environ 97 % d'identité de séquence génomique (Shchelkunov *et al.*, 2002). Décrit pour la première fois chez des macaques captifs au Danemark en 1958 (von Magnus *et al.*, 1959), le MPXV a longtemps été considéré comme une zoonose rare limitée aux régions forestières d'Afrique centrale et occidentale. Le premier cas humain a été rapporté en République démocratique du Congo en 1970 (Ladnyj *et al.*, 1972). Depuis lors, des flambées récurrentes ont été observées, culminant avec l'épidémie multinationale sans précédent de 2022 associée au clade IIb, puis avec l'émergence de variants hautement transmissibles, notamment le clade Ib en Afrique de l'Est (Jiang *et al.*, 2025 ; Srivastava *et al.*, 2024).

À Madagascar, le Mpox a été confirmé pour la première fois à la fin de l'année 2025 dans plusieurs régions, notamment Boeny, Analamanga et Vakinankaratra. Au 20 janvier 2026, 133 cas confirmés avaient été recensés, avec un taux de positivité de 11,5 %. Les analyses virologiques ont montré que les cas observés dans le pays étaient associés au clade Ib (IPM, 2026 ; WHO, 2026). Cette situation est d'autant plus préoccupante que Madagascar abrite également plusieurs autres poxvirus responsables de l'ecthyma contagieux, de la dermatose nodulaire cutanée et de la variole aviaire. Ce contexte crée un paysage virologique complexe qui justifie l'adoption d'une approche intégrée *One Health* pour mieux comprendre les interactions entre les populations humaines, la faune sauvage et les animaux d'élevage.

Par ailleurs, Madagascar ne constitue pas uniquement un territoire exposé à cette menace émergente ; il représente également un réservoir exceptionnel de biodiversité susceptible d'offrir de nouvelles pistes thérapeutiques et antivirales. L'exploration raisonnée de cette biodiversité, à l'interface des savoirs traditionnels et des approches biomédicales modernes, apparaît ainsi comme une opportunité stratégique pour répondre aux défis posés par le Mpox et les autres poxviroses émergentes.

Dans ce contexte, une question centrale se pose : l'histoire de la variole humaine peut-elle servir de modèle pour mieux comprendre et faire face à l'émergence actuelle du Mpox ? Afin d'apporter des éléments de réponse, cette revue intitulée « *Mpox à Madagascar : virologie, dynamique évolutive et perspectives thérapeutiques issues de la biodiversité malgache* » examine les connaissances actuelles sur le virus, son évolution et sa situation épidémiologique à Madagascar, tout en explorant les perspectives thérapeutiques offertes par la biodiversité malgache. En articulant l'approche ' *One Health* ' et la recherche translationnelle, cette synthèse vise à mettre en évidence le potentiel de la pharmacopée malgache comme source d'innovation face aux limites des traitements conventionnels et comme levier de souveraineté sanitaire face à cette menace émergente.

2 Virologie fondamentale et dynamique moléculaire

2.1 Taxonomie et écosystème des Poxviridae

La famille des Poxviridae comprend 22 genres caractérisés par un tropisme cutané et muqueux marqué (épithéliotropisme), provoquant des lésions pustuleuses. L'arrivée du Mpox porte à quatre le nombre de genres de Poxvirus circulants à Madagascar. Ce genre Orthopoxvirus (comprenant le virus Mpox ou MPXV) coexiste désormais avec trois genres endémiques : les Parapoxvirus (Agent d'Ecthyma contagieux ou *Bay vava*), les Capripoxvirus (responsable de Dermatose nodulaire ou *Drodoro* chez les zébus) et les Avipoxvirus (provoquant la Variole aviaire ou *Tety*). Le tableau 1 suivant présente des informations sur ces Poxvirus circulants à Madagascar.

Tableau 1. Principaux Poxvirus circulants à Madagascar (chez l'homme et les animaux domestiques)

Virus	Famille / Genre	Hôtes ciblés	Impact et contexte épidémiologique à Madagascar
Mpox virus (MPXV)	<i>Orthopoxvirus</i>	Humains, primates non-humains, rongeurs	- Urgence de santé publique. - Surveillance accrue suite à l'alerte mondiale de 2022-2024.
Vaccinia virus (VACV)	<i>Orthopoxvirus</i>	Bovins, Humains	- Historiquement associé à la vaccination antivariolique. - Risques de circulation zoonotique persistants en milieu rural.
Lumpy Skin Disease virus (LSDV)	<i>Capripoxvirus</i>	Bovins (<i>Bos indicus</i> / Zébus)	- Majeur. - Agent de la Dermatose Nodulaire Contagieuse Bovine (DNCB). - Menace critique pour la filière bovine et l'économie rurale.
Orf virus (ORFV)	<i>Parapoxvirus</i>	Ovins, Caprins, Humains	- Endémique dans les élevages de petits ruminants (<i>Ecthyma contagieux</i>). - Risque de transmission professionnelle (zoonose).
Avipoxvirus	<i>Chordopoxvirus</i>	Gallinacés (Poulets, dindes), oiseaux sauvages	- Prévalence élevée en aviculture traditionnelle. - Cause majeure de pertes économiques dans la filière avicole villageoise.

Au sein du genre *Orthopoxvirus*, la nomenclature des espèces de virus est basée sur l'animal hôte chez lequel elles ont été isolées pour la première fois. Cependant, ce nom ne représente pas nécessairement leur réservoir naturel ni l'ensemble de leurs hôtes (Silva *et al.*, 2021).

2.2 Architecture moléculaire : ultrastructure et morphologie du virion

Le MPXV appartient à la catégorie des virus à ADN 'géants'. Il présente une morphologie complexe, classiquement décrite comme ovoïde ou en forme de brique, avec des dimensions comprises entre 200 et 250 nm (Li *et al.*, 2023a). Son architecture interne est organisée autour d'un cœur central biconcave (core), abritant un génome à ADN linéaire double brin d'environ 190-197 kb (Shchelkunov *et al.*, 2002). Ce cœur est flanqué de deux structures protéiques denses, appelées corps latéraux. L'ensemble est protégé par une couche palissadique et une membrane interne complexe, comme le montre la figure 1 suivante.

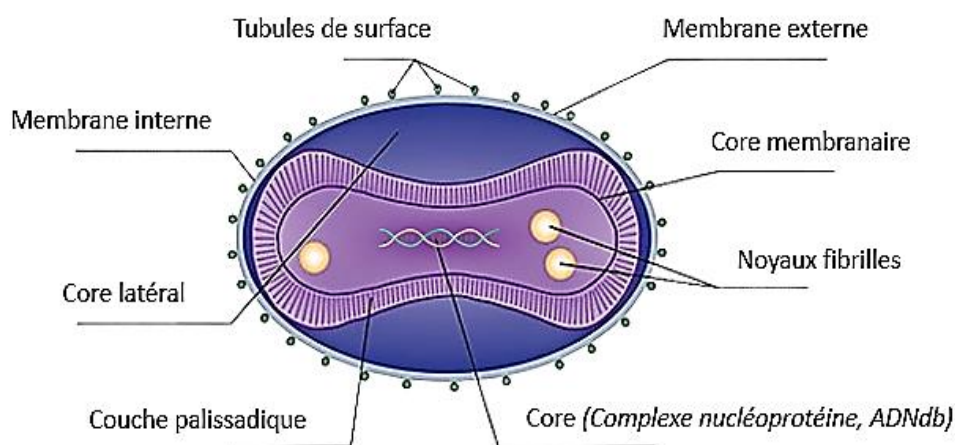


Figure 1. Ultrastructure d'un virion de Mpox mature enveloppé extracellulaire (EEV) adapté selon (Li *et al.*, 2023a).

Le MPXV existe sous deux formes infectieuses distinctes : Le virion mature intracellulaire (IMV): protégé par une membrane unique, il est très stable et responsable de la persistance dans l'environnement et de la transmission

entre hôtes ; et le virion enveloppé extracellulaire (EEV) : possédant une membrane lipoprotéique supplémentaire acquise lors de sa sortie de la cellule, il est essentiel à la pathogenèse car il permet une dissémination systémique rapide en échappant à la surveillance immunitaire (Moss, 2012).

2.3 Organisation génomique et mécanismes d'évasion immunitaire

Le génome du MPXV est une molécule d'ADN double brin (ADNdb) linéaire d'environ 197kb (Shchelkunov *et al.*, 2002). Il présente une architecture compartimentée, où la fonction des gènes est fortement corrélée à leur position. Afin d'uniformiser l'étude des Orthopoxvirus, les gènes sont désignés sous la nomenclature Orthopoxvirus Gene XXX (OPGXXX – Figure 2B) (Viralzone, 2022), ce qui permet d'identifier les orthologues à travers les différentes espèces de MPXV (Senkevich *et al.*, 2021). Mais dans la nomenclature historique par l'équipe de Goebel en 1990 (Goebel *et al.*, 1990), établie à partir du génome de la vaccine (souche Copenhagen), les gènes sont nommés de A à P selon leur position sur les fragments de restriction (Figure 2A).

La région centrale du génome, hautement conservée (entre les ORF OPG048/C10L et OPG129/A25R), regroupe les gènes essentiels à la structure virale et au cycle réplcatif fondamental. En effet, la séquence nucléotidique de cette région centrale du génome du MPXV présentait une identité de 96,3 % avec celle du VARV (Shchelkunov *et al.*, 2001). Elle inclut notamment OPG105 (A10L protéine majeure du core ou du complexe nucléoprotéine (Figure 2B) et OPG134 (A27L, protéine de l'enveloppe virale), ainsi que les gènes impliqués dans la réplication de l'ADN, tels que l'ADN polymérase OPG088 (E9L), l'hélicase-primase OPG055 (D5R) et le facteur de processivité OPG100 (A20R), assurant une duplication fidèle du matériel génétique (Senkevich *et al.*, 2021).

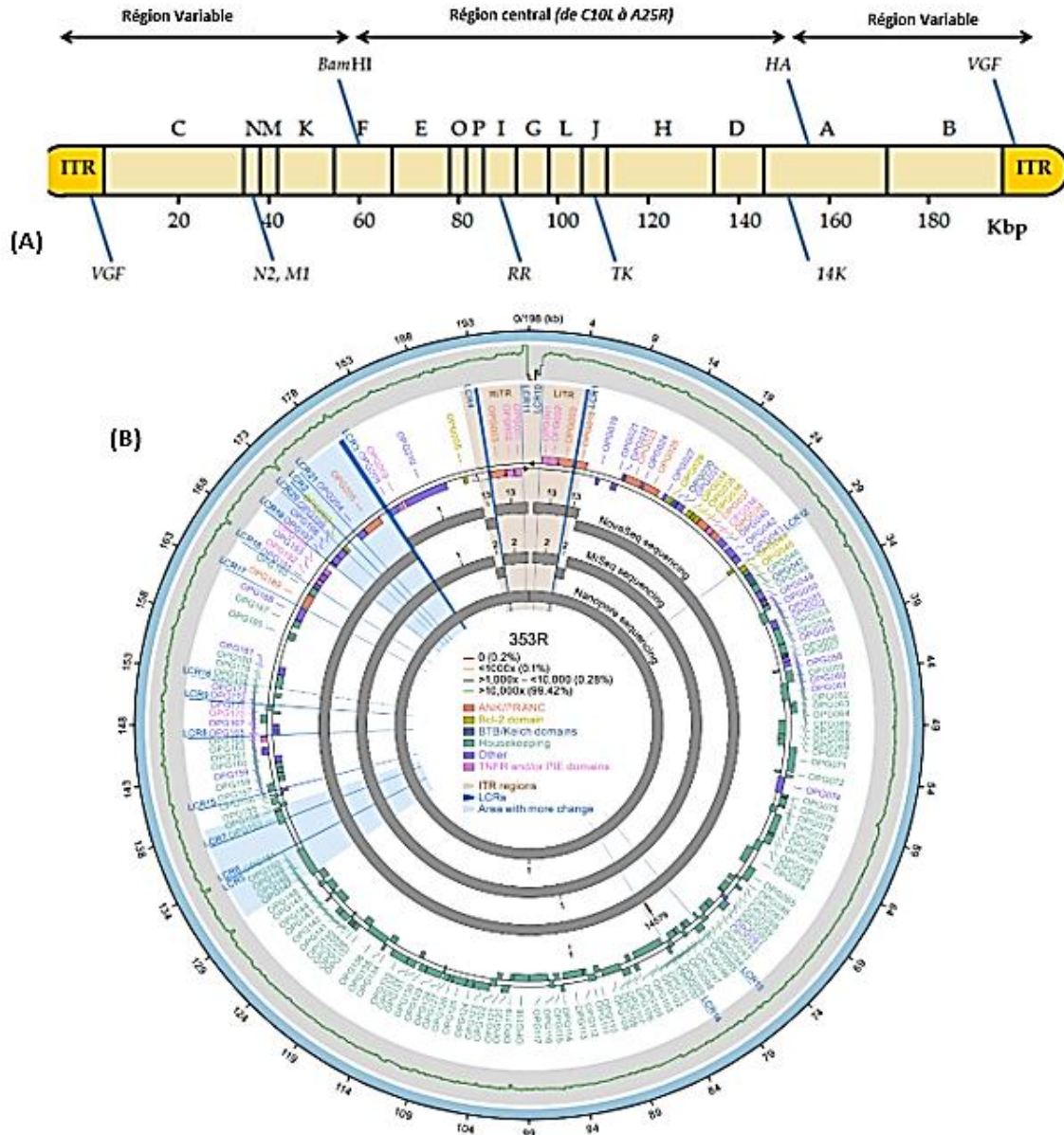


Figure 2. (A) Structure générale de MPXV (Goebel *et al.*, 1990) et (B) Assemblage de novo de la séquence génomique du virus de la variole du singe (MPXV) de la lignée B.1 du sous-clade IIb (Monzón *et al.*, 2024)

À l'inverse, les régions terminales variables, situées à proximité des répétitions terminales inversées (ITR), abritent les gènes accessoires spécialisés dans la modulation et la neutralisation des défenses de l'hôte. Parmi les effecteurs clés, OPG182 (B16R) agit comme un récepteur leurre pour l'interféron de type I, tandis que OPG027 (C7L) et OPG179 (B13R/SPI-2) inhibent et modulent respectivement l'activation des lymphocytes T et les voies immunitaires comme le TNF, l'IL-17 et le NF- κ B ainsi que l'activation des inflammasomes et la pyroptose (Cambaza, 2025). Le virus prévient également l'apoptose via OPG041 (F1L) et utilise la protéine de surface OPG093 (H3L) pour moduler les antigènes de surface, notamment par la protéine la reconnaissance par les anticorps neutralisants (Senkevich *et al.*, 2021).

L'évolution de ces gènes accessoires est dominée par une dynamique de perte génique progressive. La plupart auraient été acquis précocement au cours de l'évolution des Chordopoxvirinae, mais aucun Orthopoxvirus moderne ne conserve l'ensemble de ce répertoire. Cette plasticité est particulièrement visible entre les clades de MPXV (Shchelkunov *et al.*, 2002)

2.4 Cycle réplcatif cytoplasmique : de l'entrée à l'expression temporelle des gènes

A l'instar de tous les Poxviridae, le MPXV se distingue par une autonomie fonctionnelle quasi totale, accomplissant l'intégralité de son cycle réplcatif dans le cytoplasme de l'hôte (Figure 3). Cette singularité biologique impose au virus de transporter ses propres enzymes de transcription, s'affranchissant ainsi de la machinerie nucléaire cellulaire (Alakunle *et al.*, 2024).

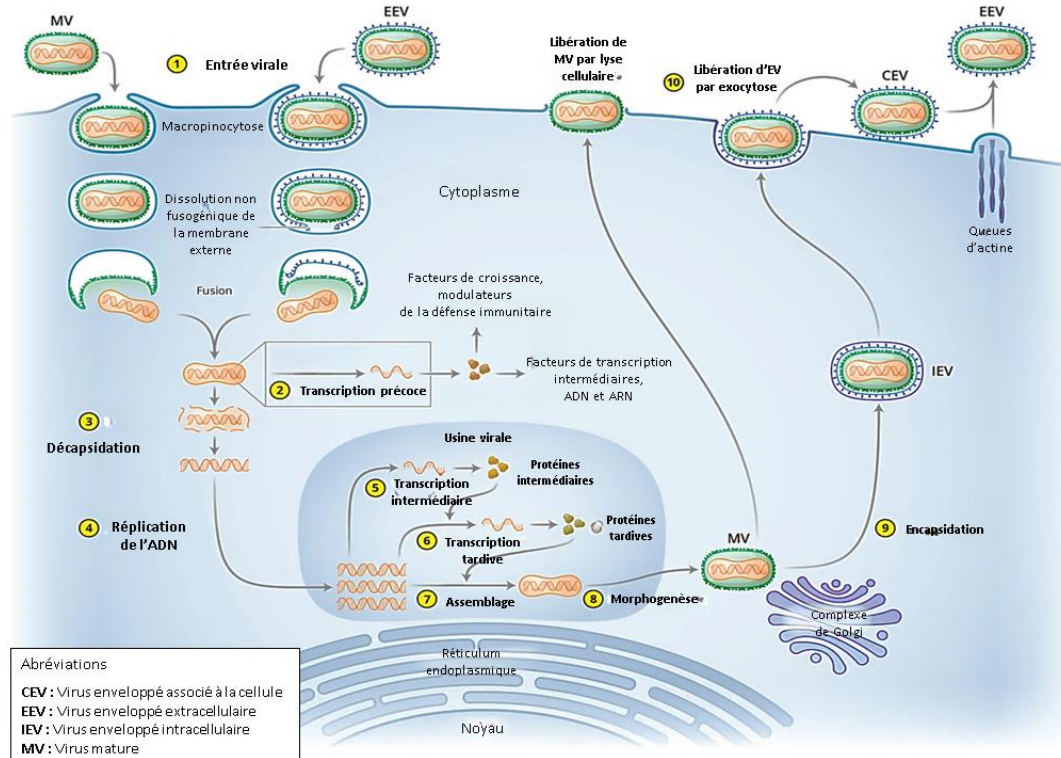


Figure 3. Cycle de réplication de MPXV (Kumbhakar *et al.*, 2025)

2.4.1 Adsorption, entrée et décapsidation biphasique

Le processus débute par l'attachement du virion aux glycosaminoglycanes (GAG) de la membrane plasmique, une étape médiée par des protéines membranaires telles que OPG108 (H3L) et OPG120 (D8L). L'entrée s'effectue soit par fusion directe, soit par macropinocytose, libérant le noyau viral (core) dans le cytosol.

Une fois dans le cytoplasme, le virus amorce une décapsidation biphasique hautement régulée. La décapsidation primaire commence mais le génome reste encore confiné dans une structure protéique stabilisée par la protéine de liaison à l'ADN OPG044 (L4R). Durant cette phase, l'activité transcriptionnelle intra-particulaire permet la synthèse et l'exportation des ARNm précoces. Ces complexes transcriptases virales formés par l'ARN hélicase OPG067 (18R) et les huit sous-unités de l'ARN polymérases de l'MPXV (OPG088 -L6R, OPG134 -A25R, OPG134 -A25R, OPG140 -A31L, OPG050 -F4L, OPG086 -L4R, OPG124 -A5R, OPG102 -E7R et OPG073 -G6R) ont été pré-paquetées dans le core du virus. Ils assurent la transcription des ARNm précoces (Deng *et al.*, 2025 ; Grimm *et al.*, 2019). Une fois transcrit, ils sont exportés à travers les pores du core. Ces transcrits codent, en général, pour des effecteurs d'évasion immunitaire, notamment OPG057 (E3L), qui sature l'environnement cellulaire pour inhiber la voie de l'interféron avant l'exposition du génome (Yadav *et al.*, 2025).

Au cours de la décapsidation secondaire, la libération finale de l'ADN viral dépend de la synthèse *de novo* de facteurs précoces comme la protéine OPG041 (C19L) et du détournement du système ubiquitine-protéasome de l'hôte (Figure 3). Ce désassemblage libère l'ADN dans des zones de réplication spécialisées nommées usines virales (Kumbhakar *et al.*, 2025). Cette libération est synchronisée avec la production massive de protéines de masquage OPG051 (E5R) et OPG011 (D8L) pour éviter la détection par les capteurs d'ADN innés tels que la voie cGAS-STING (Talbot-Cooper *et al.*, 2022 ; Zhu *et al.*, 2025).

2.4.2 Cascade transcriptionnelle et réplication génomique

L'expression génique du MPXV suit une régulation temporelle stricte, divisée en phases précoce, intermédiaire et tardive, chacune étant coordonnée par le complexe transcriptase virale au sein des usines virales (Deng *et al.*, 2025).

La phase précoce est prioritairement dédiée au sabotage des défenses innées de l'hôte. À ce stade, le virus exprime la protéine OPG049 (F3L), un inhibiteur clé de la protéine kinase R (PKR), prévenant ainsi l'arrêt de la synthèse protéique cellulaire (Chang *et al.*, 1992). Simultanément, le MPXV déploie aussi la protéine de contrôle du complément (OPG003/188 - C3L) qui protège les virions d'une lyse prématurée par le système immunitaire (Pugh *et al.*, 2014).

La transition vers la phase intermédiaire marque le début de la réplication du génome (Figure 3). Ce processus est orchestré par une holoenzyme ADN polymérase complexe opérant au cœur des usines virales. Le noyau catalytique est formé par l'orthologue OPG071 (E9L), dont la processivité est assurée par le complexe hétérodimérique composé de OPG090 (A20R) et de l'uracile-ADN glycosylase OPG084 -D4R (Deng *et al.*, 2025 ; Li *et al.*, 2023b). Le déroulement de la double hélice est assuré par l'hélicase-primase OPG055 (F8L), tandis que la stabilité des brins simples ainsi générés est maintenue par la protéine de liaison SSB OPG062 -I3L (Deng *et al.*, 2025).

Enfin, l'expression des gènes tardifs produit les protéines de structure essentielles à la morphogénèse. Parmi celles-ci, les protéines de capsid et de cœur OPG108 (E13L) et OPG112 (A4L) sont synthétisées pour permettre l'encapsidation des néo-génomes (Banik *et al.*, 2023 ; Deng *et al.*, 2025).

2.4.3 Assemblage, maturation et stratégies de libération

La phase finale de morphogénèse transforme les génomes néo-synthétisés en particules infectieuses via un processus de maturation membranaire complexe. Les virions intracellulaires matures (IMV), formes les plus stables et abondantes, sont initialement assemblés dans les usines virales et assurent la transmission interhumaine après la lyse de la cellule hôte (Alakunle *et al.*, 2024).

Parallèlement, le MPXV optimise sa dissémination systémique par un mécanisme d'enveloppement au niveau du réseau trans-Golgi (Figure 3), orchestré par la protéine OPG095 (F13L). Cette étape génère des virus enveloppés extracellulaires (EEV - Figure 3) qui sont acheminés vers la périphérie cellulaire via le réseau de microtubules pour être libérés par exocytose (Rampogu *et al.*, 2023). Une fois à la surface, le virus induit une polymérisation explosive de l'actine via des effecteurs comme OPG148 (A42R). Ce mécanisme crée des queues d'actine qui propulsent physiquement les virions vers les cellules adjacentes (Kumbhakar *et al.*, 2025). Cette propulsion intercellulaire rapide permet au MPXV d'échapper aux anticorps neutralisants et d'accélérer la colonisation des tissus cutanés bien avant la résolution clinique de l'infection (Masirika *et al.*, 2024).

3 Épizoo-épidémiologie et évolution génétique

3.1 Historique des émergences : des premières détections (1958) à la pandémie globale (2022-2024)

L'histoire du Mpox est celle d'une transition d'une zoonose confinée à une urgence de santé publique de portée internationale. À vrai dire, le virus a été identifié pour la première fois en 1958 chez des singes de laboratoire au Danemark (Magnus *et al.*, 1959), bien que les rongeurs en soient les véritables réservoirs (Curaudeau *et al.*, 2023). Le premier cas humain, détecté en 1970 en République Démocratique du Congo (RDC), a marqué le début d'une endémicité longue de plusieurs décennies en Afrique centrale et de l'Ouest (Bremant *et al.*, 1980).

Cependant, l'année 2022 a constitué un tournant majeur avec l'émergence du Clade IIb, se propageant rapidement hors de ses zones habituelles via des réseaux de transmission interhumaine globale. Dès lors, le monde a basculé dans une pandémie sans précédent, totalisant plus de 100 000 cas dans 120 pays. À Madagascar, cette menace est devenue une réalité concrète fin 2025, avec l'identification de cas suspects et confirmés dans plusieurs régions avec le sous clade Ib (IPM, 2026 ; WHO, 2026).

3.2 Divergence génétique de MPXV et répartition géographique

L'histoire évolutive du MPXV montre une divergence fondamentale entre la lignée ancestrale du Clade Ia (Afrique Centrale-RDC, 1970) et le Clade IIa de l'Afrique de l'Ouest (Figure 4). Le Clade I est historiquement plus sévère (*Case Fatality Rates* ou CFRs >10%) par rapport au clade II, associé à une létalité plus faible (CFRs 1–3%). Tandis que le clade II (Afrique de l'Ouest) est globalement moins létal (CFRs < 1 %).

Le Clade I trouve son origine dans le Bassin du Congo qui est historiquement associée à une virulence élevée (*Case Fatality Rates* ou CFRs >10%). Elle se subdivise en Clade Ia (endémique dans son lieu d'origine) et le Clade Ib (Figure 4). Ce dernier qui a été identifié en 2024, montre une adaptation accrue à la transmission interhumaine soutenue (Srivastava *et al.*, 2024). À l'inverse, le sous-clade Ib, identifié en septembre 2023 au Sud-Kivu (RDC), marque un tournant évolutif majeur. Ce virus a acquis une capacité de transmission interhumaine soutenue, principalement via les réseaux sexuels et les contacts physiques étroits. Il se caractérise par une délétion génétique critique du gène OPG032 (D14L), une modification qui a provoqué des 'faux négatifs' lors des premiers diagnostics PCR, le gène ciblé ayant disparu du génome viral (Masirika *et al.*, 2024).

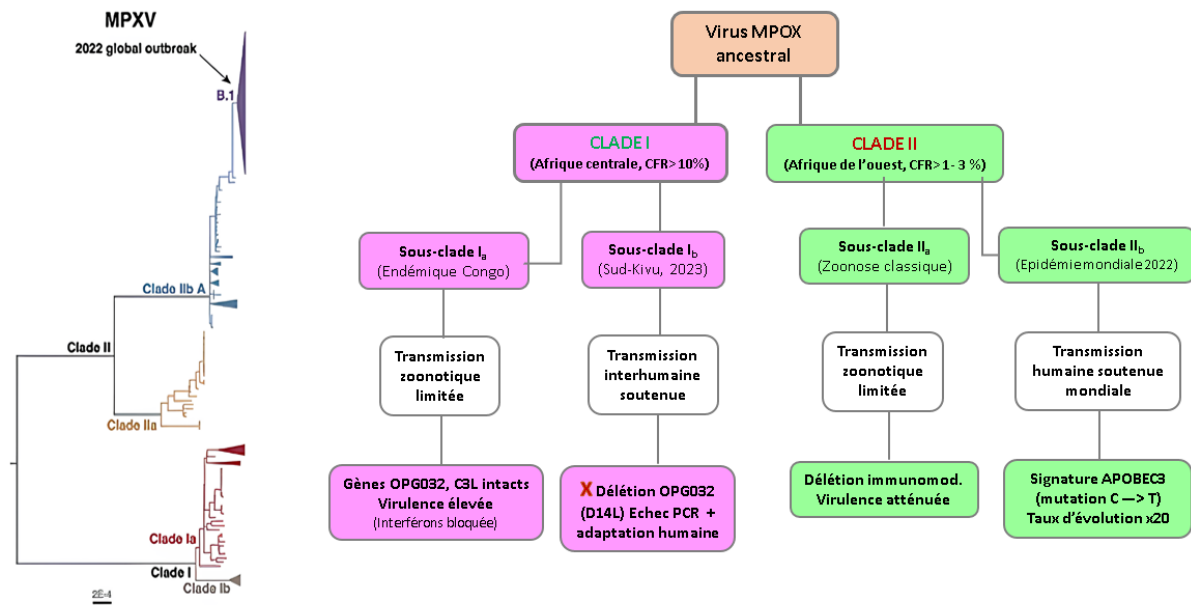


Figure 4. Analyse phylogénétique, fondée sur les données de surveillance mondiale transmises à l'OMS sur le MPXV (WHO, 2026); (B) Évolution génétique et adaptation humaine du MPXV

Le Clade II a suivi une trajectoire d'adaptation humaine parallèle mais distincte après une microévolution accélérée pilotée par l'enzyme humaine APOBEC3. Alors que le sous-clade IIa reste localisé en Afrique de l'Ouest avec un profil zoonotique classique, le sous-clade IIb est le moteur de l'épidémie sur les cinq continents en 2022 : Europe (Danemark 1958/2022, UK, France), Amérique (USA, Brésil), Asie (Chine, Inde) et Océanie (Yadav *et al.*, 2025). Ce succès adaptatif repose sur un mécanisme biologique précis : l'interaction avec l'enzyme humaine APOBEC3. Cette enzyme du système immunitaire inné tente de neutraliser le virus en provoquant des mutations de type C → T (Cytosine vers Thymine). Ce phénomène est appelé la 'signature mutationnelle APOBEC3' car il laisse une trace génétique caractéristique de l'intervention humaine sur le génome viral. Au lieu d'être inactivés, les clades Ib et IIb ont survécu à ces modifications (Figure 4), accélérant ainsi leur taux d'évolution jusqu'à 20 fois la vitesse normale, signe d'une circulation humaine intense et prolongée (Isidro *et al.*, 2022 ; O'Toole *et al.*, 2023).

Sur le plan fonctionnel, ces mutations et délétions modifient profondément la virulence et l'échappement immunitaire. Le Clade I (Ia/Ib) conserve généralement plus de gènes modificateurs de la réponse de l'hôte que le Clade II, ce qui lui permet de mieux bloquer les interférons humains et explique sa dangerosité accrue (Yan *et al.*, 2026).

Des mutations spécifiques identifiées dans le clade IIb, telles que OPG002 (S54F) ou les répétitions dans la protéine B16R, suggèrent une optimisation de l'évasion face aux signaux inflammatoires (TNF-alpha) et aux cellules tueuses naturelles (NK). Cette plasticité génétique transforme un virus dans le cycle sylvatique opportuniste en un pathogène global capable de franchir les barrières d'espèces avec une efficacité inédite, justifiant les alertes internationales répétées de l'OMS (Pal *et al.*, 2025).

4 Émergence, Transmission et Mécanismes d'adaptation moléculaire du MPXV

L'évolution MPXV représente un cas d'étude majeur en virologie de l'émergence. Son passage d'un cycle sauvage restreint à une propagation interhumaine soutenue repose sur une dynamique complexe entre écologie de terrain et microévolution génomique.

4.1 Origines écologiques et le Paradoxe du réservoir

Bien que la dénomination historique « *Monkeypox* » suggère une origine simienne, il est scientifiquement crucial de rectifier cette étymologie. Le nom Mpox dérive de sa découverte initiale chez des macaques de laboratoire au Danemark en 1958 (von Magnus *et al.*, 1959). Le singe n'est en aucun cas le réservoir naturel du virus, mais une « victime collatérale » au même titre que l'être humain (Kinganda-Lusamaki *et al.*, 2025). Le MPXV est une pathologie inféodée à la faune sauvage des forêts tropicales d'Afrique centrale et de l'Ouest (Masirika *et al.*, 2024; Yadav *et al.*, 2025). Les véritables réservoirs sont des petits rongeurs forestiers, notamment le rat géant de Gambie (*Cricetomys sp.*), le loir africain (*Graphiurus lorraineus*) et l'écureuil arboricole ou *Funisciurus sp.* (Chastel, 2009). C'est chez ces derniers que le virus a été isolé dans la nature et les primates agiraient comme des hôtes secondaires du MPXV (Mandja et Gonzalez, 2025 ; Naga *et al.*, 2025).

4.2 Emergence et saut d'espèce (Spillover)

Le passage de la faune sauvage à l'homme (zoonose) du MPXV s'opère initialement par un contact étroit avec les fluides biologiques ou les lésions cutanées d'animaux infectés, particulièrement lors de la chasse ou de la manipulation de viande de brousse (Lu *et al.*, 2023). Ce saut d'espèce, autrefois sporadique, est aujourd'hui exacerbé par la pression démographique et l'incursion humaine dans les écosystèmes forestiers, ainsi que par l'érosion de l'immunité croisée mondiale depuis l'arrêt de la vaccination antivariolique dans les années 1980 (Atasoy *et al.*, 2024).

Sur le plan cellulaire, la réussite de ce saut d'espèce repose sur l'exploitation de mécanismes d'adsorption hautement conservés au sein du genre *Orthopoxvirus*. Le MPXV s'amarre aux glycosaminoglycanes (GAGs), notamment l'héparane sulfate, qui agissent comme des récepteurs ubiquitaires à la surface des cellules de mammifères (Shi *et al.*, 2022). Cette faible spécificité des récepteurs d'entrée lève un verrou biologique majeur, facilitant la colonisation des tissus humains dès l'inoculation initiale et permettant au virus de s'affranchir des restrictions habituelles de la barrière d'espèce (McFadden, 2005).

Le premier cas humain identifié en 1970 en République Démocratique du Congo a marqué la sortie d'un « confinement forestier » millénaire, initiant une phase d'adaptation progressive à l'hôte humain, culminant récemment avec l'émergence du Clade Ib (Probert *et al.*, 2025).

4.3 Mécanismes moléculaires de l'adaptation humaine

Une fois le saut d'espèce franchi, le MPXV optimise sa réplication chez l'humain. Contrairement aux virus à ARN, le MPXV (virus à ADN) possède un système de correction d'épreuves limitant les mutations ponctuelles. Pour échapper au système immunitaire humain, le virus tend à supprimer certains gènes accessoires situés dans les régions terminales inversées (ITR) du génome. Ces délétions ciblent principalement les gènes immunomodulateurs en réduisant la signature moléculaire. Ainsi, le virus diminue sa visibilité vis-à-vis des récepteurs de l'immunité innée (Yadav *et al.*, 2025). Cette stratégie de « simplification » génomique permet au MPXV de passer d'un pathogène zoonotique accidentel à un agent infectieux de mieux en mieux adapté à la transmission interhumaine durable (Lu *et al.*, 2023).

4.4 Surveillance génomique : le rôle de GISAID dans le suivi des variants

Dans ce contexte de mutation continue, la surveillance génomique est devenue le pilier de la riposte. C'est ici que la plateforme GISAID joue un rôle déterminant. Elle permet le partage en temps réel des séquences génomiques mondiales, facilitant l'identification des mutations sur les gènes critiques comme OPG071 (E9L) ou OPG095 (F13L).

Pour Madagascar, l'intégration des données de séquençage local dans GISAID est une priorité stratégique. De fait, cela permet : de tracer l'origine des souches introduites sur la Grande Île (Importation vs Transmission locale) ; de vérifier si les mutations observées pourraient affecter l'efficacité des futurs phytoligands malgaches identifiés par docking moléculaire et de comparer les séquences locales avec les variants d'intérêt mondiaux pour adapter les protocoles de diagnostic.

5 Physiopathologie des lésions et dynamique de la relation hôte-parasite

5.1 Évolution biologique de Mpox et physiopathologie lésionnelle

L'évolution de l'infection par le MPXV suit une cinétique biologique rigoureuse qui débute par une phase prodromique non spécifique, traduisant la virémie systémique. Cette période se manifeste par une fatigue intense, une perte d'appétit, des céphalées et une fièvre supérieure à 38,5°C (Titanji *et al.*, 2024 ; McCollum et Damon, 2013). Bien que le Mpox partage ce tableau initial avec la varicelle, il s'en distingue biologiquement par l'apparition d'une lymphadénopathie.

Tableau 2. Diagnostic différentiel des éruptions cutanées et Mpox.

Caractéristique	Mpox (<i>Orthopoxvirus</i>)	Varicelle (<i>Herpèsvirus</i>)	Variole (<i>Orthopoxvirus</i>)	Rougeole (<i>Morbillivirus</i>)	Gale (<i>Scabiose</i>)
Agent causal	Virus Monkeypox (MPXV)	Virus Varicelle-Zona (VZV)	Virus de la Variole (VARV)	Virus de la Rougeole	<i>Sarcoptes scabiei</i>
Fièvre (Phase prodromique)	Importante (1 à 3 jours avant l'éruption)	Légère à modérée (apparaît avec l'éruption)	Très élevée et brutale	Élevée avec toux, rhume, conjonctivite	Absente
Lymphadénopathie (ganglions)	Caractéristique clé (souvent volumineux)	Rare ou absente	Absente	Absente	Absente
Évolution des lésions	Synchrone (toutes au même stade sur une zone)	Asynchrone	Synchrone	Maculopapules confluentes	Sillons, papules, nodules
Localisation typique	Centrifuge (visage, extrémités, paumes/plantes)	Centripète (tronc, cuir chevelu, visage)	Centrifuge (visage, mains, pieds)	Visage puis extension descendante	Espaces interdigitaux, poignets, organes génitaux
Douleur / Prurit	Souvent très douloureux	Très prurigineux (démangeaisons)	Douloureux	Peu prurigineux	Prurit intense, nocturne
Paumes et Plantes	Souvent atteintes	Très rarement atteintes	Toujours atteintes	Épargnées	Nourrissons et enfants

Ce gonflement des ganglions lymphatiques, localisé généralement au niveau du cou, des aisselles ou de l'aîne, survient souvent avant l'exanthème. En outre, le diagnostic différentiel s'appuie sur la synchronisation de l'évolution cutanée : contrairement aux poussées successives de la varicelle, les lésions du Mpox progressent simultanément vers les mêmes stades morphologiques (Bunge *et al.*, 2022).

5.2 Invasion et établissement du sanctuaire viral

Juste après l'infection, le MPXV cible les cellules dendritiques et les macrophages cutanés (Pashazadeh Azari *et al.*, 2024 ; Islam *et al.*, 2023). La relation hôte-parasite s'établit par une neutralisation immédiate des signaux d'alerte cellulaire via ces arsenaux de protéines non structurales (NS). En effet, le virus déploie une stratégie multicible pour paralyser le système interféron (IFN) de son hôte (Salaudinn *et al.*, 2025). Notamment, il utilise ces protéines NS comme OPG014 (11L) pour séquestrer l'IFN α/β extracellulaire et OPG016 (D13L) comme bouclier contre l'IFN α/β (Deng *et al.*, 2025). En parallèle, l'inhibition de la détection de l'ADN viral, synthétisé par la

polymérase virale OPG055 (F8L), empêche l'activation de la voie cGAS-STING utilisant la protéine NS OPG051 (Yang *et al.*, 2023 ; Deng *et al.*, 2025). Cette évasion est complétée par l'action de OPG011 (D8L) et OPG089 (H1L), qui déphosphoryle STAT1 pour rompre la signalisation JAK-STAT, transformant ainsi les kératinocytes en usines de réplication sans alerter l'hôte (Najarro *et al.*, 2001). Pour contrer l'arrêt de la traduction cellulaire par la protéine kinase PKR, le MPXV utilise OPG025 (C3L), OPG028 (C6R) et OPG049 (F3L) pour masquer les ARN viraux (Chang *et al.*, 1992 ; Teferi *et al.*, 2017 ; Davies *et al.*, 1992).

5.3 Dynamique immunologique de la progression des lésions cutanées

L'évolution clinique des lésions cutanées de Mpox suit une séquence stéréotypée qui reflète l'équilibre précaire entre l'expansion virale et les contre-attaques successives du système immunitaire de l'hôte (Li *et al.*, 2023a). Ces lésions évoluent à travers plusieurs stades distincts qui se succèdent au cours de l'infection.

Elles débutent sous forme de macule, qui est de simples taches plates et décolorées sur la peau. Rapidement, ces macules progressent pour devenir des papules, des lésions élargies et fermes au toucher. Cette transformation marque l'inflammation et l'infiltration cellulaire dans le derme, déclenchée par la réplication virale (Thornhill John *et al.*, 2022).

L'étape suivante voit ces lésions surélevées se remplir d'un liquide clair, marquant le stade vésicules. Les lésions évoluent ensuite vers le stade de pustules, où le liquide devient opaque (Figure 5A). Cette transformation résulte d'une lyse ciblée des kératinocytes, déclenchant une réaction inflammatoire locale et une exsudation de plasma sanguin qui sature les espaces intercellulaires (Venturi *et al.*, 2024).



Figure 5. Un patient présentant des lésions cutanées dues à la variole du singe : (A) stade pustule et (B) croûte (Schnirring, 2025) et (C) Un homme avec des cicatrices de variole sur son visage (Frank, 2010)

En effet, l'identification du MPXV comme agent pathogène étranger mobilise un afflux massif de cellules immunitaires, notamment des lymphocytes, dont la migration vers le site de l'infection exacerbe l'inflammation et participe directement à la formation de la cloque. Ce liquide vésiculaire, devenu un milieu riche en particules virales, en débris cellulaires et en médiateurs pro-inflammatoires, constitue la manifestation biologique de la bataille opposant la réplication virale à la contre-attaque du système immunitaire pour contenir l'infection (Lum *et al.*, 2022).

Finalement, les pustules sèchent et forment des croûtes dures (Figure 5B). Le processus se termine par la desquamation et la guérison, lorsque les croûtes tombent, laissant place à une nouvelle peau, accompagnée parfois de cicatrices ou d'une dépigmentation résiduelle, appelé *soki-nendra* par les malgaches.

5.4 Origine des cratères lésionnels (*Soki-nendra*) et complications

L'aspect ombiliqué, appelé localement *Soki-nendra*, est la signature pathognomonique du conflit. Ce cratère central résulte d'une nécrose ischémique intense au cœur de la lésion. Tandis que la protéine non structurale NS OPG095 (F13L) facilite la lyse cellulaire au centre, les bords de la pustule sont maintenus surélevés par l'infiltration leucocytaire. Le centre s'effondre car il est ancré au derme papillaire par des filaments de fibrine, créant cette dépression caractéristique appelé « ombilication » (Zaucha *et al.*, 2001). L'hôte tente de limiter cette destruction en mobilisant des métalloprotéinases pour remodeler la matrice. Toutefois, les mécanismes d'évasion immunitaire

perturbent ces processus de réparation, favorisant ainsi les complications telles que les surinfections bactériennes ou les atteintes oculaires (McCollum et Damon, 2014).

5.5 Propulsion par l'actine et évasion de la réponse humorale

Un aspect crucial de la relation hôte-parasite réside dans la capacité du MPXV à se propager sans être exposé aux anticorps. La protéine non structurale membranaire OPG129 (A36R) recrute les kinases Src/Abl de l'hôte pour induire une polymérisation de l'actine au niveau de l'extrémité barbue (*barbed-end*) (Newsome *et al.*, 2006). Cette propulsion mécanique pousse le virion enveloppé (EEV) directement dans la cellule voisine. Immunologiquement, ce passage cellule-à-cellule limite l'exposition du virus aux anticorps circulants et contribue ainsi à l'échappement à la neutralisation humorale (Seet *et al.*, 2003). En réponse, l'hôte active plusieurs mécanismes antiviraux. Le récepteur Fc cytosolique TRIM21 peut reconnaître les complexes virus-anticorps qui pénètrent dans le cytoplasme et les cibler pour une dégradation protéasomale, tout en activant des voies de signalisation antivirales (McEwan *et al.*, 2013). Par ailleurs, l'immunité cellulaire joue également un rôle important. Les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ contribuent à l'élimination des cellules infectées et au contrôle de la propagation virale dans les tissus (Kennedy *et al.*, 2009).

5.6 Épuisement lymphocytaire et persistance virale

Comme décrit pour plusieurs *Orthopoxvirus*, le MPXV est susceptible d'interférer avec la présentation antigénique et de moduler les réponses lymphocytaires T (Seet *et al.*, 2003). Ils peuvent également manipuler les voies apoptotiques afin d'altérer la dynamique des cellules immunitaires infiltrantes (Yi *et al.*, 2024). Chez l'hôte, cette dysrégulation s'accompagne d'une réponse inflammatoire locale caractérisée par un infiltrat de cellules immunitaires, incluant des lymphocytes T et les macrophages, contribuant à l'immunopathologie cutanée observée dans le Mpox (Venturi *et al.*, 2024).

6 Perspectives thérapeutiques et préventives

6.1 Stratégies Vaccinales contre le Mpox

La vaccination demeure la stratégie la plus efficace pour prévenir les maladies infectieuses comme le Mpox (Wang *et al.*, 2024 ; Zhang *et al.*, 2025a). En effet, l'infection par un *Orthopoxvirus* confère une protection immunologique croisée contre l'exposition ou la réexposition à tout autre membre du genre qui a été mis en évidence pour la première fois par les expériences d'Edward Jenner en 1798-1799 entre le VARV et VACC (Essbauer *et al.*, 2010). En plus, si on se fie avec les mémoires des anciens, aucun individu n'était infecté deux fois par la variole humaine (Frank, 2010).

Actuellement, quatre vaccins principaux ont été approuvés à l'échelle mondiale pour la prévention du MPXV et de la VARV : ACAM2000®, MVA-BN®, LC16m8®, et OrthopoxVac® (Yan *et al.*, 2026). Selon la classification de l'OMS, l'ACAM2000® est catégorisé comme un vaccin de deuxième génération, tandis que le MVA-BN® (ou Jynneos®) et le LC16m8® sont classés comme des vaccins de troisième génération (WHO, 2024). L'OrthopoxVac®, développé récemment par génie génétique, est désigné comme un vaccin de quatrième génération (Shchelkunova et Shchelkunov, 2023). Ce dernier représente une avancée majeure, car il est conçu par la délétion ciblée de gènes associés à la virulence, garantissant une sécurité maximale tout en conservant une forte immunogénicité (Shchelkunova et Shchelkunov, 2023). L'approbation de ces différentes plateformes souligne la disponibilité de stratégies d'intervention actives pour le contrôle du Mpox (Yan *et al.*, 2026).

La prévention repose aujourd'hui sur des vaccins de troisième génération, tels que le MVA-BN®, basés sur des virus vivants non répliquatifs. Le tableau 3 suivant résume les caractéristiques de ces vaccins.

Tableau3. Caractéristiques des quatre générations de vaccins contre le Mpox (Pal *et al.*, 2025 ; Yan *et al.*, 2026).

Génération du vaccin	Nom du Vaccin	Type de Technologie	Statut de Réplication	Caractéristiques et Avantages
2 ^{ème}	ACAM2000®	Virus de la vaccine vivant	Répliquatif	Administré par scarification ; très immunogène mais risques d'effets secondaires (myocardites).

3 ^{ème}	MVA-BN® Jynneos®	Virus vivant atténué (souche Ankara)	Non- réplicatif	Standard actuel de sécurité ; recommandé pour les immunodéprimés et les atopiques.
3 ^{ème}	LC16m8®	Virus vivant atténué	Réplicatif	Faible virulence ; utilisé pour une protection à large spectre avec moins d'effets indésirables que la 2e génération.
4 ^{ème}	OrthopoxVac®	Virus recombinant (génie génétique)	Réplicatif atténué	Délétion de gènes de virulence ; profil de sécurité optimisé par ingénierie moléculaire.

Sincèrement, si ces vaccins ont prouvé leurs efficacités, leur déploiement à Madagascar se heurte à des défis logistiques et financiers majeurs. Dès lors, la dépendance vis-à-vis des stocks internationaux souligne l'urgence de développer une souveraineté sanitaire. Par là même, l'approche *One Health* doit intégrer une capacité de réponse vaccinale ou préventive adaptée aux réalités locales, en tenant compte de la mémoire immunologique résiduelle des populations ayant connu la 'Nendra'.

6.2 Limites des traitements conventionnels

Le paysage thérapeutique contre le Mpx repose sur un nombre restreint de molécules (Tableau 4), dont la plupart ont été initialement développées pour contrer la variole humaine dans un contexte de biosécurité. Le Tecovirimat (TPOXX®) demeure aujourd'hui le traitement de référence. Ce dernier agit de manière ciblée en inhibant la protéine de l'enveloppe (OPG052 - F13L du VARV ou OPG041 - C19L du MPXV, bloquant ainsi l'interaction entre les particules virales et la machinerie de sortie de la cellule hôte, ce qui interrompt la dissémination systémique du virus (De Laurentis Clare *et al.*, 2022 ; Russo *et al.*, 2021).

Toutefois, l'utilisation de ces antiviraux de synthèse présente des limites majeures pour des pays comme Madagascar. En effet, outre leur coût prohibitif et les défis logistiques d'approvisionnement, l'émergence de résistances virales est une préoccupation croissante, particulièrement avec le Tecovirimat dont la barrière génétique à la résistance est relativement basse. Par ailleurs, la complexité moléculaire du MPXV, capable de neutraliser la réponse interféron et d'échapper à la vigilance immunitaire, rend les traitements symptomatiques souvent insuffisants pour prévenir les complications sévères ou les cicatrices défigurantes.

Par conséquent, face à cet arsenal chimique restreint et difficile d'accès, la perspective d'explorer des phytomolécules issues de la biodiversité malgache devient non seulement une alternative scientifique, mais une nécessité de santé publique. En d'autres termes, il s'agit d'identifier des composés naturels capables d'offrir des mécanismes d'action complémentaires, notamment en ciblant les protéines immunomodulatrices pour restaurer la réponse innée de l'hôte (Tableau 4).

Tableau 4. Arsenal thérapeutique conventionnel et molécules antivirales pour le traitement du Mpx (Bertholom, 2024)

Molécule	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Références
Tecovirimat (TPOXX®)	- Inhibiteur de la protéine OPG041 (C19L). - Bloque la sortie des virions extracellulaires (EV)	Orale ou Intraveineuse	(De Laurentis Clare <i>et al.</i> , 2022 ; Russo <i>et al.</i> , 2021)
Cidofovir (Vistide®)	- Inhibiteur de l'ADN polymérase (OPG071). - Analogue nucléotidique	Intraveineuse uniquement	(Poppens <i>et al.</i> , 2024)

Brincidofovir (Tembexa®)	- Pro-drogue du Cidofovir. - Inhibe la synthèse de l'ADN viral	Orale	(Zhang <i>et al.</i> , 2025b)
Immunoglobulines (VIGIV)	- Anticorps polyclonaux antivarioliques. - Neutralisation du virus	Intraveineuse	(Thet <i>et al.</i> , 2022)
Trifluridine (Lonsurf®)	Analogue de la thymidine (inhibe la synthèse d'ADN)	Topique (ophtalmique)	(Shitara <i>et al.</i> , 2024)

6.3 Valorisation de la biodiversité malgache : potentiels candidats issus de la pharmacopée locale

Face à ces impasses, la biodiversité malgache, avec son taux d'endémisme exceptionnel, constitue un réservoir de molécules antivirales encore inexploré. En effet, les études ethnobotaniques suggèrent que plusieurs familles de plantes utilisées traditionnellement contre les affections cutanées possèdent des métabolites secondaires capables d'interférer avec le cycle viral (Jean-Pierre, 2012). Fondamentalement, la stratégie de recherche se concentre sur le ciblage des protéines non structurales clés (réplication et immunomodulatrices) des Poxvirus. En d'autres termes, il s'agit d'identifier des phytoligands capables de « désarmer » le virus pour restaurer l'immunité naturelle du patient. Le tableau 5 suivant présente une synthèse des principales cibles moléculaires du MPXV impliquées dans la réplication, l'évasion immunitaire et l'assemblage viral, ainsi que les grandes classes de métabolites secondaires issues de la biodiversité malgache susceptibles d'interagir avec ces protéines. Cette mise en perspective souligne le potentiel stratégique de la pharmacopée locale dans le développement d'approches antivirales ciblées.

Tableau 5. Corrélation prospective entre les cibles moléculaires critiques du MPXV et les familles de métabolites secondaires de la biodiversité malgache

Cibles Moléculaires	Rôle dans l'infection	Phytoligands potentiels	Candidats issus de la flore malgache
Protéine E3L (OPG057)	Blocage de la réponse Interféron	Polyphénols & Flavonoïdes	<i>Cinnamosma fragrans</i>
ADN Polymérase (OPG071 - E9L)	Réplication du génome viral	Alcaloïdes indoliques	<i>Catharanthus roseus</i>
Protéine de capsid (OPG105 - D13L)	Assemblage du virion	Terpénoïdes et Gédunine	Famille des Meliaceae
Protéine de sortie (OPG095 - F13L)	Propagation intercellulaire	Anthocyanes et Tanins	<i>Harungana madagascariensis</i>
Profilin-like protein OPG148_ - A42R)	Création des queues d'actine qui propulsent les virions vers les cellules adjacentes	Curcumine, Gingerol,...	<i>Curcuma longa</i> et les familles de Zingiberaceae

6.4 Criblage phytochimique et perspectives de recherche translationnelle

L'avenir de la lutte contre le Mpox à Madagascar repose sur le criblage virtuel (*Screening In Silico*) à haut débit, en utilisant ces protéines clés. En procédant ainsi, nous pouvons simuler l'affinité de milliers de molécules issues des plantes médicinales malgaches avant de passer aux tests biologiques (*in vitro* et *in vivo*). Par conséquent, l'utilisation de modèles de substitution non zoonotiques, comme la Variole Aviaire ou la *Lumpy Skin Disease*, à la rigueur l'*Echtyma contagieux*, permet une validation expérimentale sécurisée (*in vitro*) dans nos laboratoires nationaux.

En guise de conclusion, la transition de la bioinformatique vers la recherche translationnelle, constitue la clé de cette lutte contre la maladie Mpox. Autrement dit, en transformant les savoirs ancestraux sur la *Nendra* en solutions

biomoléculaires modernes, Madagascar peut non seulement protéger sa population, mais aussi contribuer à l'arsenal thérapeutique mondial contre les Orthopoxvirus.

7 Conclusion

Le Mpox constitue aujourd'hui un défi émergent pour la santé publique mondiale, notamment avec l'apparition de nouveaux variants adaptés à la transmission interhumaine. À Madagascar, l'introduction récente du clade Ib souligne l'importance du renforcement de la surveillance épidémiologique et génomique dans une approche *One Health*. Par ailleurs, la richesse de la biodiversité malgache offre des perspectives prometteuses pour l'identification de nouvelles molécules antivirales. La combinaison des approches virologiques, génomiques et phytochimiques pourrait ainsi contribuer au développement de stratégies innovantes pour la prévention et le contrôle du Mpox et d'autres poxviroses émergentes.

Contributions des auteurs

Conception et Rédaction : Maminiaina O.F. ; Relecture et révision du manuscrit : Maminiaina O.F.; Randriamamisolonirina, N.T; Razafindrafara M.S, Rasamoel, PdV. ; Encadrement de l'étude : Maminiaina O.F.

REFERENCES

- [1] Alakunle, E., Kolawole, D., Diaz-Cánova, D., Alele, F., Adegboye, O., Moens, U. et Okeke, M.I. (2024). A comprehensive review of monkeypox virus and Mpox characteristics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1360586.
- [2] Atasoy, M., El Naggat, R., Rohaim, M. et Munir, M. (2024). Zoonotic and Zooanthroponotic Potential of Monkeypox. *Advances in experimental medicine and biology*, 1451, 75-90.
- [3] Banik, A., Ahmed, S.R., Shahid, S. B., Ahmed, T., Tamanna, H.K. et Marma, H. (2023). Therapeutic Promises of Plant Metabolites against Monkeypox Virus: An In Silico Study. *Advances in Virology*, 9919776.
- [4] Bertholom, C. (2024). Retour sur l'épidémie d'infection par le virus Monkeypox: Le virus Monkeypox (MPV). *Option/Bio*, 35, 15-17.
- [5] Breman, J.G., Kalisa, R., Steniowski, M.V., Zanolto, E., Gromyko, A.I. et Arita, I. (1980). Human monkeypox, 1970-79. *Bull World Health Organ*, 58, 165-82.
- [6] Bunge, E.M., Hoet, B., Chen, L., Lienert, F., Weidenthaler, H., Baer, L. R. et Steffen, R. (2022). The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 16, e0010141.
- [7] Cambaza, E.M. (2025). A Review of the molecular understanding of the Mpox Virus (MPXV): Genomics, Immune Evasion, and Therapeutic Targets. *Zoonotic Diseases*, 5, 3.
- [8] Chang, H.W., Watson, J.C. et Jacobs, B.L. (1992). The E3L gene of vaccinia virus encodes an inhibitor of the interferon-induced, double-stranded RNA-dependent protein kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89, 4825-4829.
- [9] Chastel, C. (2009). Le monkeypox humain. *Pathologie Biologie*, 57, 175-183.
- [10] Curaudeau, M., Besombes, C., Nakouné, E., Fontanet, A., Gessain, A. et Hassanin, A. (2023). Identifying the most probable mammal reservoir hosts for Monkeypox Virus based on ecological niche comparisons. *Viruses*, 15, 727.
- [11] Davies, M.V., Elroy-Stein, O., Jagus, R., Moss, B. et Kaufman, R.J. (1992). The vaccinia virus K3L gene product potentiates translation by inhibiting double-stranded-RNA-activated protein kinase and phosphorylation of the alpha subunit of eukaryotic initiation factor 2. *Journal of Virology*, 66, 1943-1950.
- [12] De Laurentis Clare, E., Kiser, J. et Zucker, J. (2022). New perspectives on antimicrobial agents: Tecovirimat for treatment of human Monkeypox Virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66, e01226-22.

- [13] Deng, Y., Navarro-Forero, S. et Yang, Z. (2025). Temporal expression classes and functions of vaccinia virus and mpox (monkeypox) virus genes. *mBio*, 16, e03809-24.
- [14] Duggan, A.T., Perdomo, M.F., Piombino-Mascali, D., Marciniak, S., Poinar, D., Emery, M.V., Buchmann, J.P., Duchêne, S., Jankauskas, R., Humphreys, M., Golding, G. B., Southon, J., Devault, A., Rouillard, J.M., Sahl, J.W., Dutour, O., Hedman, K., Sajantila, A., Smith, G.L., Holmes, E.C. et Poinar, H.N. (2016). 17(th) Century Variola virus reveals the recent history of Smallpox. *Curr Biol*, 26, 3407-3412.
- [15] Duncan, S.R., Scott, S. et Duncan, C.J. (1993). The dynamics of smallpox epidemics in Britain, 1550-1800. *Demography*, 30, 405-23.
- [16] Essbauer, S., Pfeffer, M. et Meyer, H. (2010). Zoonotic poxviruses. *Veterinary Microbiology*, 140, 229-236.
- [17] Fabiani, J.N. (2020). La plus grande tueuse de tous les temps. Blogue Historia. Available from: <https://www.historia.fr/la-m%C3%A9decine-toute-une-histoire/la-plus-grande-tueuse-de-tous-les-temps>.
- [18] Frank, S. (2010). Histoire de la variole « Le monstre tacheté » – de 1600 à 1977. Conférence du Dr Frank Snowden / 02.01.2010 - Professeur Andrew Downy Orrick d'histoire et d'histoire de la médecine, Université de Yale. [<https://brewminate.com/the-history-of-smallpox-the-speckled-monster-from-1600-to-1977/>].
- [19] Goebel, S.J., Johnson, G.P., Perkus, M.E., Davis, S.W., Winslow, J.P. et Paoletti, E. (1990). The complete DNA sequence of vaccinia virus. *Virology*, 179, 247-266.
- [20] Grimm, C., Hillen, H.S., Bedenk, K., Bartuli, J., Neyer, S., Zhang, Q., Hüttenhofer, A., Erlacher, M., Dienemann, C., Schlosser, A., Urlaub, H., Böttcher, B., Szalay, A. A., Cramer, P. et Fischer, U. (2019). Structural basis of Poxvirus transcription: Vaccinia RNA Polymerase Complexes. *Cell*, 179, 1537-1550.e19.
- [21] Henderson, D.A. (2011). The eradication of smallpox – An overview of the past, present, and future. *Vaccine*, 29, D7-D9.
- [22] Hopkins, D.R. (2002). The greatest killer: smallpox in history, University of Chicago press.
- [23] IPM (2026). Circulation du virus Mpox à Madagascar : communiqué officiel de la Ministre de la Santé. Blog Pasteur Network. Available from: <https://www.pasteur.mg/en/circulation-du-virus-mpox-a-madagascar-communique-officiel-de-la-ministre-de-la-sante/>.
- [24] Isidro, J., Borges, V., Pinto, M., Sobral, D., Santos, J.D., Nunes, A., Mixão, V., Ferreira, R., Santos, D., Duarte, S., Vieira, L., Borrego, M.J., Nuncio, S., De Carvalho, I.L., Pelerito, A., Cordeiro, R. et Gomes, J. P. 2022. Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nature Medicine*, 28, 1569-1572.
- [25] Islam, M A., Mumin, J., Haque, M.M., Haque, M.A., Khan, A., Bhattacharya, P. et Haque, M.A. (2023). Monkeypox virus (MPXV): A Brief account of global spread, epidemiology, virology, clinical features, pathogenesis, and therapeutic interventions. *Infectious Medicine*, 2, 262-272.
- [26] Jean-Pierre, N. (2012). Plantes médicinales du Nord de Madagascar - Ethnobotanique antakarana et informations scientifiques. Jardins du monde. Available from: <https://www.ethnopharmacologia.org/prelude2020/pdf/biblio-hn-42-nicolas.pdf>.
- [27] Jiang, L., Xu, A., Guan, L., Tang, Y., Chai, G., Feng, J., Wu, Y., Li, M., Zhang, C., Liu, X., Xu, X., Liu, Q., Song, L., Tong, Y., Blundell, R. et Fan, H. (2025). A review of Mpox: Biological characteristics, epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment, and prevention strategies. *Exploration*, 5, 20230112.
- [28] Karagoz, A., Tombuloglu, H., Alsaeed, M., Tombuloglu, G., Alrubaiash, A.A., Mahmoud, A., Smajlović, S., Ćordić, S., Rabaan, A.A. et Alsuhaimi, E. (2023). Monkeypox (Mpox) virus: Classification, origin, transmission, genome organization, antiviral drugs, and molecular diagnosis. *Journal of Infection and Public Health*, 16, 531-541.
- [29] Kennedy, R.B., Ovsyannikova, I.G., Jacobson, R. M. et Poland, G.A. (2009). The immunology of smallpox vaccines. *Curr Opin Immunol*, 21, 314-20.

- [30] Kinganda-Lusamaki, E., Ayoub, A., Mbala-Kingebeni, P., Ahuka-Mundeke, S., Muyembe-Tamfum, J.-J., Delaporte, E. et Peeters, M. (2025). De l'émergence du mpox en République démocratique du Congo aux urgences sanitaires globales. *Med Sci*, 41, 666-675.
- [31] Kumbhakar R.G., Zucker J.E. et Spach D.H. (2025). Mpox Web site - National STD Curriculum. Available from: <https://www.std.uw.edu/go/comprehensive-study/mpox/core-concept/all#citations>.
- [32] Ladnyj, I.D., Ziegler, P. et Kima, E. (1972). A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull World Health Organ*, 46, 593-7.
- [33] Li, H., Huang, Q.-Z., Zhang, H., Liu, Z.-X., Chen, X.-H., Ye, L.-L. et Luo, Y. (2023a). The land-scape of immune response to monkeypox virus. *eBioMedicine*, 87, 104424.
- [34] Li, Y., Shen, Y., Hu, Z. et Yan, R. (2023b). Structural basis for the assembly of the DNA polymerase holoenzyme from a monkeypox virus variant. *Science Advances*, 9, eadg2331.
- [35] Lu, J., Xing, H., Wang, C., Tang, M., Wu, C., Ye, F., Yin, L., Yang, Y., Tan, W. et Shen, L. (2023). Mpox (formerly monkeypox): pathogenesis, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 458.
- [36] Lum, F.-M., Torres-Ruesta, A., Tay, M.Z., Lin, R.T., Lye, D.C., Rénia, L. et Ng, L.F. (2022). Monkeypox: disease epidemiology, host immunity and clinical interventions. *Nature Reviews Immunology*, 22, 597-613.
- [37] Magnus, P.V., Andersen, E.K., Petersen, K.B. et Birch-Andersen, A. (1959). A pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 46, 156-176.
- [38] Mandja, B.-A. M. et Gonzalez, J.-P. (2025). Monkeypox disease epidemiology and virus ecology: From neglected to high consequence infectious disease. In: Rodriguez-Morales, A.J. (ed.) *Current Topics in Viral Outbreaks*. London: IntechOpen.
- [39] Marie, P. (2020). La petite vérole, fléau de l'ancien régime. Blog Plume d'histoire. Available from: <https://plume-dhistoire.fr/a-propos/>.
- [40] Masirika, L.M., Udaheureka, J.C., Schuele, L., Ndishimye, P., Otani, S., Mbiribindi, J.B., Marekani, J.M., Mambo, L.M., Bubala, N.M., Boter, M., Nieuwenhuijse, D.F., Lang, T., Kalalizi, E.B., Musabyimana, J.P., Aarestrup, F.M., Koopmans, M., Oude Munnink, B.B. et Siangoli, F.B. (2024). Ongoing Mpox outbreak in Kamituga, South Kivu province, associated with monkeypox virus of a novel Clade I sub-lineage, Democratic Republic of the Congo. *Eurosurveillance*, 29, 2400106.
- [41] Mccollum, A.M. et Damon, I.K. (2013). Human Monkeypox. *Clinical Infectious Diseases*, 58, 260-267.
- [42] Mcewan, W.A., Tam, J.C., Watkinson, R.E., Bidgood, S.R., Mallery, D.L. et James, L.C. (2013). Intracellular antibody-bound pathogens stimulate immune signaling via the Fc receptor TRIM21. *Nat Immunol*, 14, 327-36.
- [43] MCFADDEN, G. 2005. Poxvirus tropism. *Nat Rev Microbiol*, 3, 201-13.
- [44] Monzón, S., Varona, S., Negrodo, A., Vidal-Freire, S., Patiño-Galindo, J. A., Ferressini-Gerpe, N., Zaballo, A., Orviz, E., Ayerdi, O., Muñoz-Gómez, A., Delgado-Iribarren, A., Estrada, V., García, C., Molero, F., Sánchez-Mora, P., Torres, M., Vázquez, A., Galán, J.-C., Torres, I., Causse Del Río, M., Merino-Díaz, L., López, M., Galar, A., Cardenoso, L., Gutiérrez, A., Loras, C., Escibano, I., Alvarez-Argüelles, M.E., Del Río, L., Simón, M., Meléndez, M.A., Camacho, J., Herrero, L., Jiménez, P., Navarro-Rico, M.L., Jado, I., Giannetti, E., Kuhn, J.H., Sanchez-Lockhart, M., Di Paola, N., Kugelman, J. R., Guerra, S., García-Sastre, A., Cuesta, I., Sánchez-Seco, M. P. et Palacios, G. (2024). Monkeypox virus genomic accordion strategies. *Nature Communications*, 15, 3059.
- [45] MOSS, B. 2012. Poxvirus cell entry: how many proteins does it take? *Viruses*, 4, 688-707.
- [46] Naga, N.G., Nawar, E. A., Mobarak, A.L.A., Faramawy, A. G. et Al-Kordy, H.M.H. (2025). Monkeypox: a re-emergent virus with global health implications – a comprehensive review. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*, 11, 2.
- [47] Najarro, P., Traktman, P. et Lewis John, A. (2001). Vaccinia virus blocks gamma interferon signal transduction: Viral VH1 Phosphatase Reverses Stat1 Activation. *Journal of Virology*, 75, 3185-3196.
- [48] Newsome, T.P., Weisswange, I., Frischknecht, F. et Way, M. 2006. Abl collaborates with Src family kinases to stimulate actin-based motility of vaccinia virus. *Cell Microbiol*, 8, 233-41.

- [49] O'toole, Á., Neher, R. A., Ndodo, N., Borges, V., Gannon, B., Gomes, J.P., Groves, N., King, D. J., Maloney, D., Lemey, P., Lewandowski, K., Loman, N., Myers, R., Omah, I.F., Suchard, M.A., Worobey, M., Chand, M., Ihekweazu, C., Ulaeto, D., Adetifa, I. Et Rambaut, A. (2023). APOBEC3 deaminase editing in mpox virus as evidence for sustained human transmission since at least 2016. *Science*, 382, 595-600.
- [50] Pal, S., Samanta, S., Bhowmick, B. et Bera, K. (2025). Understanding Mpox pathogenesis: therapeutic potential of marine-derived drugs. *Exploration of Immunology*, 5, 1003213.
- [51] Pashazadeh Azari, P., Rezaei Zadeh Rukerd, M., Charostad, J., Bashash, D., Farsiu, N., Behzadi, S., Mahdiah Khoshnazar, S., Heydari, S. et Nakhaie, M. (2024). Monkeypox (Mpox) vs. Innate immune responses: Insights into evasion mechanisms and potential therapeutic strategies. *Cytokine*, 183, 156751.
- [52] Poppens, M., Ruci, A. et Davis, J. (2024). Cutaneous applications of the antiviral drug Cidofovir: A Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13, 2462.
- [53] Probert, W.S., Espinosa, A. et Hacker, J.K. (2025). Clade I or clade II? Targeting essential viral genes to differentiate monkeypox virus clades by multiplex real-time PCR. *Frontiers in Public Health*, 13, 2025.
- [54] Pugh, C., Keasey, S., Korman, L., Pittman Phillip, R. et Ulrich Robert, G. (2014). Human Antibody Responses to the Polyclonal Dryvax Vaccine for Smallpox Prevention Can Be Distinguished from Responses to the Monoclonal Replacement Vaccine ACAM2000. *Clinical and Vaccine Immunology*, 21, 877-885.
- [55] Rampogu, S., Kim, Y., Kim, S.-W. et Lee, K.W. (2023). An overview on monkeypox virus: Pathogenesis, transmission, host interaction and therapeutics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1076251.
- [56] Razafindrafara, M.S., Randriamamisonirina, N.T., Maminaiaina, O.F. (2024). History and immunological basis of vaccination and immunotherapy. *Int. J. Clin. Biol. Biochem.*, 6, 06-20.
- [57] Riedel, S. 2005. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 18, 21-5.
- [58] Rimoin, A.W., Mulembakani, P.M., Johnston, S.C., Lloyd Smith, J.O., Kisalu, N.K., Kinkela, T.L., Blumberg, S., Thomassen, H.A., Pike, B.L., Fair, J.N., Wolfe, N.D., Shongo, R.L., Graham, B.S., Formenty, P., Okitolonda, E., Hensley, L. E., Meyer, H., Wright, L.L. et Muyembe, J.-J. (2010). Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, 16262-16267.
- [59] Russo, A.T., Grosenbach, D.W., Chinsangaram, J., Honeychurch, K.M., Long, P.G., Lovejoy, C., Maiti, B., Meara, I. et Hruby, D.E. (2021). An overview of Tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 19, 331-344.
- [60] Salauddin, M., Zheng, Q., Murtuza, M.S., Zheng, C. et Hossain, M.G. (2025). Monkeypox immunity: A landscape of host-virus interactions, vaccination strategies, and future research horizons. *Animals and Zoonoses*, 1, 104-111.
- [61] Schnirring, L. (2025). Africa CDC warns of exponential Mpox spread in Guinea [Online]. CIDRAP - Center for Infectious Disease Research & Policy - University of Minnesota. Available from: <https://www.cidrap.umn.edu/mpox/africa-cdc-warns-exponential-mpox-spread-guinea/>.
- [62] Seet, B.T., Johnston, J.B., Brunetti, C.R., Barrett, J.W., Everett, H., Cameron, C., Sypula, J., Nazarian, S.H., Lucas, A. et Mcfadden, G. (2003). Poxviruses and immune evasion. *Annu Rev Immunol*, 21, 377-423.
- [63] Senkevich, T.G., Yutin, N., Wolf Yuri, I., Koonin Eugene, V. et Moss, B. (2021). Ancient Gene Capture and recent gene loss shape the evolution of Orthopoxvirus-host interaction genes. *mBio*, 12, 10.
- [64] Shchelkunov, S.N., Totmenin, A.V., Babkin, I.V., Safronov, P.F., Ryazankina, O.I., Petrov, N.A., Gutorov, V.V., Uvarova, E.A., Mikheev, M.V., Sisler, J.R., Esposito, J.J., Jahrling, P.B., Moss, B. et Sandakhchiev, L.S. (2001). Human monkeypox and smallpox viruses: genomic comparison. *FEBS Letters*, 509, 66-70.

- [65] Shchelkunov, S.N., Totmenin, A.V., Safronov, P.F., Mikheev, M.V., Gutorov, V.V., Ryazankina, O.I., Petrov, N.A., Babkin, I.V., Uvarova, E.A., Sandakhchiev, L.S., Sisler, J.R., Esposito, J.J., Damon, I.K., Jahrling, P.B. et Moss, B. (2002). Analysis of the Monkeypox virus genome. *Virology*, 297, 172-194.
- [66] Shchelkunova, G.A. et Shchelkunov, S.N. (2023). Smallpox, monkeypox and other human Orthopoxvirus infections. *Viruses*, 15, 103.
- [67] Shi, D., He, P., Song, Y., Cheng, S., Linhardt, R.J., Dordick, J.S., Chi, L., Zhang, F. (2022). Kinetic and structural aspects of glycosaminoglycan-monkeypox virus protein A29 interactions using surface plasmon resonance. *Molecules*, 27(18), 5898.
- [68] Shitara, K., Falcone, A., Fakih, M.G., George, B., Sundar, R., Ranjan, S. et Van Cutsem, E. (2024). Efficacy and safety of Trifluridine/Tipiracil-containing combinations in colorectal cancer and other advanced solid tumors: A Systematic review. *The Oncologist*, 29, e601-e615.
- [69] Silva, N.I., De Oliveira, J.S., Kroon, E.G., Trindade, G.D. et Drumond, B.P. (2021). Here, there, and everywhere: The wide host range and geographic distribution of zoonotic Orthopoxviruses. *Viruses*, 13, 43.
- [70] Srivastava, S., Laxmi, Sharma, K., Sridhar, S.B., Talath, S., Shareef, J., Mehta, R., Satapathy, P. et Sah, R. (2024). Clade Ib: a new emerging threat in the Mpox outbreak. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1504154.
- [71] Strassburg, M.A. 1982. The global eradication of smallpox. *American Journal of Infection Control*, 10, 53-59.
- [72] Talbot-Cooper, C., Pantelejevs, T., Shannon, J.P., Cherry, C.R., Au, M.T., Hyvönen, M., Hickman, H.D. et Smith, G.L. (2022). Poxviruses and paramyxoviruses use a conserved mechanism of STAT1 antagonism to inhibit interferon signaling. *Cell Host & Microbe*, 30, 357-372.e11.
- [73] Teferi, W.M., Desaulniers, M.A., Noyce, R. S., Shenouda, M., Umer, B. et Evans, D.H. (2017). The vaccinia virus K7 protein promotes histone methylation associated with heterochromatin formation. *Plos One*, 12, e0173056.
- [74] Thet, A.K., Kelly, P.J., Kasule, S.N., Shah, A. K., Chawala, A., Latif, A., Chilimuri, S.S. et Zeana, C. B. (2022). The use of vaccinia immune globulin in the treatment of severe Mpox. *Virus infection in Human Immunodeficiency Virus/AIDS. Clinical Infectious Diseases*, 76, 1671-1673.
- [75] Thornhill John, P., Barkati, S., Walmsley, S., Rockstroh, J., Antinori, A., Harrison Luke, B., Palich, R., Nori, A., Reeves, I., Habibi Maximillian, S., Apea, V., Boesecke, C., Vandekerckhove, L., Yakubovsky, M., Sendagorta, E., Blanco Jose, L., Florence, E., Moschese, D., Maltez Fernando, M., Goorhuis, A., Pourcher, V., Migaud, P., Noe, S., Pintado, C., Maggi, F., Hansen Ann-Brit, E., Hoffmann, C., Lezama Jezer, I., Mussini, C., Cattelan, A., Makofane, K., Tan, D., Nozza, S., Nemeth, J., Klein Marina, B. et Orkin Chloe, M. (2022). Monkeypox virus infection in humans across 16 countries — April–June 2022. *New England Journal of Medicine*, 387, 679-691.
- [76] Titanji, B.K., Hazra, A. et Zucker, J. (2024). Mpox clinical presentation, diagnostic approaches, and treatment strategies: A Review. *JAMA*, 332, 1652-1662.
- [77] Venturi, C., Guadagno, A., Varesano, S., Ricucci, V., Nigro, N., Di Biagio, A., Bassetti, M., Nozza, P., Drago, F., Parodi, A. et Ciccarese, G. (2024). Histopathologic and transmission electron microscopic findings in monkeypox cutaneous lesions. *Infez Med*, 32, 76-82.
- [78] VIRAL ZONE 2022. Monkeypox virus genome. ViralZone. Available from: <https://viralzone.expasy.org/9959>.
- [79] Von Magnus, P., Andersen, E. K., Petersen, K.B. et Birch Andersen, A. (1959). A pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 46, 156-176
- [80] Wang, X., Gu, Z., Sheng, S., Song, R. et Jin, R. (2024). The current state and progress of Mpox vaccine research. *China CDC Weekly*, 6, 118-125.
- [81] WHO 2024. Mpox (monkeypox) Fact Sheet. (Analyse historique des clades Ia et IIa) [Online].
- [82] WHO 2026. Mpox (monkeypox) outbreak. Global trends. Available from: https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/.

- [83] Yadav, R., Chaudhary, A. A., Srivastava, U., Gupta, S., Rustagi, S., Rudayni, H. A., Kashyap, V.K. et Kumar, S. (2025). Mpox 2022 to 2025 Update: A comprehensive review on its complications, transmission, diagnosis, and treatment. *Viruses*, 17, 753.
- [84] Yan, Y., Sun, Y., Sun, G., Niu, C., Zhao, X., Zhao, M., Liu, T., Zhang, S., Zhai, H., Liu, A., Yu, S., Pan, S., Zhong, W., Zhang, Y. et Li, S. 2026. Monkeypox virus: Epidemiology, virology, diagnosis, vaccine, and therapeutics. *MedComm*, 7, e70525.
- [85] Yang, N., Wang, Y., Dai, P., Li, T., Zierhut, C., Tan, A., Zhang, T., Xiang, J.Z., Ordureau, A., Funabiki, H., Chen, Z. et Deng, L. (2023). Vaccinia E5 is a major inhibitor of the DNA sensor cGAS. *Nature Communications*, 14, 2898.
- [86] Yi, X. M., Lei, Y. L., Li, M., Zhong, L. et Li, S. (2024). The monkeypox virus-host interplays. *Cell Insight*, 3, 100185.
- [87] Zaucha, G.M., Jahrling, P.B., Geisbert, T.W., Swearengen, J.R. et Hensley, L. (2001). The pathology of experimental aerosolized Monkeypox virus infection in Cynomolgus Monkeys. *Laboratory Investigation*, 81, 1581-1600.
- [88] Zhang, X., Liu, D.-A., Qiu, Y., Hu, R., Chen, S., Xu, Y., Chen, K., Yuan, J. et Li, X. (2025a). Recent advances in mpox epidemic: Global features and vaccine prevention research. *Vaccines*, 13, 466.
- [89] Zhang, Y., Wan, Y., Guo, C., Zhu, Z., Qiu, C., Lu, J., Zhou, Y., Zheng, J., Dai, F., Cheng, X., Deng, K., Wang, W., Wang, Y. et Zhang, W. (2025b). Novel derivatives of brincidofovir and (S)-9-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) adenine inhibit orthopoxviruses and human adenoviruses more potently than brincidofovir. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10, 114.
- [90] Zhu, L., Liu, Q., Hou, Y., Huang, B., Zhang, D., Cong, Z., Ma, J., Li, N., Lu, J., Zhang, J., Zhang, L., Chen, T., Wei, Q., Liu, J., Tan, W. et Xue, J. (2025). MPXV infection activates cGAS-STING signaling and IFN-I treatment reduces pathogenicity of mpox in CAST/EiJ mice and rhesus macaques. *Cell Reports Medicine*, 6, 102135.