



IMPLICATIONS EPIDEMIOLOGIQUES DU TYPAGE DES ISOLATS DE VARIOLE

par

K. R. Dumbell & Farida Huq
Department of Virology, St. Mary's Hospital Medical School
Paddington, Londres, W.2



INTRODUCTION

Les attaques de variole ont une gravité variable, cette gravité étant d'ailleurs influencée par de multiples facteurs. En 1904, de Korte a décrit une forme particulière et bénigne de variole qu'il a appelée "amaas", et depuis cette date on a reconnu qu'il existait deux variétés épidémiologiques de variole. Ce sont la variole majeure, ou variole asiatique, et la variole mineure ou alastrim. Ces deux formes donnent une immunité croisée complète, l'une contre l'autre, et toutes deux sont prévenues par une vaccination récente. La principale différence entre ces deux formes n'est pas dans l'importance de l'éruption, mais dans les chiffres globaux de mortalité chez les sujets non vaccinés. Le taux de mortalité de la variole majeure peut être de 20-40 %, tandis que l'on signale un taux inférieur à 1 % pour la variole mineure (Dixon, 1962).

On pourrait s'attendre à ce que les virus entraînant ces deux affections soient très voisins et cela s'est avéré tellement vrai qu'il a fallu attendre 1956 pour trouver une différence entre les 2 types. Dinger (1956) a été le premier à faire une observation de ce genre; il a ensuite été suivi de près par Helbert qui a montré en 1957 que les virus des deux types de variole avaient aussi un pouvoir pathogène différent pour l'embryon de poulet. Nizamuddin & Dumbell ont décrit une épreuve beaucoup plus simple en 1961. Lorsque l'on inocule la membrane chorioallantoïde d'embryons de poulet (MCA) et qu'on les fait incuber à 38,3°C, le virus de la variole majeure entraîne la formation de pustules plus petites et moins nombreuses qu'à la température optimale de 35°C, tandis que le virus de la variole mineure n'entraîne aucune pustule à la température plus élevée. Nizamuddin & Dumbell ont vérifié cette observation pour 24 souches de variole, mais leurs 10 souches de variole mineure provenaient de deux épidémies survenues en Europe. Il a ensuite été confirmé que 23 souches de virus de variole mineure provenant du Brésil ne poussaient pas sur la membrane chorioallantoïde de poulet dans les oeufs incubés à 38,3°C (Downie et coll., 1963). Il a été plus difficile de réaliser des expériences sur des isolats de variole provenant d'Afrique orientale. Bedson, Dumbell & Thomas (1963) ont montré qu'un groupe de souches de variole provenant de Tanzanie occupaient une position intermédiaire; elles entraînaient la formation de pustules sur la membrane chorioallantoïde de poulet à 38,3°C, mais elles étaient incontestablement plus sensibles à cette température que les souches classiques de variole majeure originaires de l'Inde ou du Pakistan.

On espérait que des études de ce type montreraient pourquoi des virus très similaires présentent une telle différence de pouvoir pathogène pour l'homme. On avait surtout besoin de connaître les caractères supplémentaires susceptibles d'être mis en évidence au laboratoire et qui pourraient permettre de distinguer les virus de la variole majeure et de la variole mineure.

Dumbell, Huq & Wells ont trouvé un nouveau caractère pour lequel les virus de la variole majeure sont différents de ceux de la variole mineure. Leurs résultats seront publiés en détail dans un autre article; il suffira donc d'en donner ici une très brève description. Ce caractère est lié à l'hémadsorption par les cultures de cellules de peau et de muscles d'embryons humains qui ont été inoculées avec assez de virus varioliques pour infecter toutes les cellules puis incubées à 40°C pendant 48 heures. On peut obtenir trois résultats différents. L'hémadsorption peut être confluyente ou presque confluyente. Le virus fait alors partie du groupe A. Le groupe C contient les virus

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

variologiques qui n'entraînent aucune hémadsorption. Le troisième groupe de virus (groupe B) correspond à l'hémadsorption partielle : on voit quelques foyers d'hémadsorption dans chaque champ microscopique mais la majorité des cellules n'hémadsorbent pas.

Plus de 200 souches de virus variolique ont été examinées par au moins deux des méthodes ainsi décrites. Ces souches ont été isolées à partir de cas survenus en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud et de certaines attaques de variole survenues en Europe et résultant d'importations connues. La plupart des souches ont été isolées entre 1960 et 1970 mais la collection contient aussi certaines souches plus anciennes et plus récentes. Toutes les expériences ont été faites avec des stocks de virus qui avaient été passés une à neuf fois sur membrane chorio-allantoïde de poulet; la plupart d'entre elles étaient au second ou troisième passage sur l'oeuf. Les souches de virus étaient conservées dans du glycérol tamponné à -20°C .

RESULTATS

Quatorze souches de variole provenant de six attaques de variole majeure survenues en Grande-Bretagne entre les années 1946 et 1962 ont toutes été identifiées comme appartenant au groupe A. On disposait de cinq isolats provenant de l'attaque de 1962. L'un d'entre eux provenait de la région de Cardiff et était du groupe A; les quatre autres provenaient de cas survenus à Londres et dans les Midlands et tous étaient du groupe B. Cela démontre qu'il y a eu au moins deux virus distincts dans l'attaque de 1962, ce qui est en accord avec les preuves épidémiologiques (Ministry of Health, Smallpox 1961-1962). Toutes les attaques de 1962 ont eu pour origine des personnes qui arrivaient du Pakistan, et l'on pourrait se demander si les souches du groupe B y étaient connues. Seize isolats provenant de cas survenus à Karachi et Lahore ont été étudiés, 15 d'entre eux appartenaient au groupe A, et un au groupe B. Il n'y avait aucun doute quant à la virulence du virus responsable du foyer de variole survenu en 1962 dans les Midlands où 6 des 14 personnes atteintes sont décédées. Le fait de placer un isolat dans le groupe B n'implique donc pas obligatoirement une réduction de sa virulence. En fait, ce groupage particulier semble être sans rapport avec le pouvoir pathogène de la souche pour l'homme car, parmi les 25 isolats d'alastrim certains obtenus du Brésil, 5 appartenaient au groupe B, les 20 autres au groupe C (tableau 1). Il est aussi intéressant de noter que les 5 souches du groupe B étaient parmi les 11 isolats provenant des provinces du nord-est, Pernambuco, Paraíba et Bahia. Tous les isolats provenant des provinces du centre, São Paulo et Minas Gerais, étaient du groupe C de même que tous les isolats provenant des attaques d'alastrim survenues en Europe en 1953, 1954 et 1966. Il semble bien qu'une souche de variole du groupe B peut être virulente ou non, et qu'une minorité de souches provenant aussi bien de l'alastrim d'Amérique du Sud que de la variole majeure asiatique appartiennent à ce groupe.

La situation était très différente en Afrique. La majorité des isolats d'un certain nombre de pays africains appartenaient au groupe B. Cela figure dans le tableau 1. Si l'on met à part le Kenya, le groupe B contient plus de 90 % de tous les isolats africains examinés. La situation différente des isolats provenant du Kenya peut être expliquée par l'importation fréquente de variole de source asiatique qui a eu lieu dans le passé (Seymour-Price et coll., 1960).

Un type "africain" de virus variolique

La prédominance des souches du groupe B parmi les isolats provenant de Tanzanie et d'Afrique orientale a soulevé la question de savoir si les particularités notées par Bedson et coll. (1963) dans les isolats tanzaniens se retrouvaient aussi dans les isolats d'Afrique occidentale.

Les résultats sont résumés dans les tableaux 2 et 3, et l'on peut voir que, dans ces épreuves aussi, les isolats provenant d'Afrique orientale et de Tanzanie semblent appartenir à la même famille.

On propose donc de considérer qu'il y a une variété de virus variolique endémique dans de nombreuses régions d'Afrique et que l'on peut distinguer grâce à trois épreuves de laboratoire des virus variologiques d'Amérique du Sud et de ceux d'origine asiatique qui ont été importés en

Grande-Bretagne. Cette souche africaine est relativement peu virulente pour l'embryon de poulet; elle est plus sensible que la souche de variole majeure à une température de 38,3°C lors de la culture sur MCA de poulet et figure dans le groupe B à l'épreuve d'hémadsorption.

DISCUSSION

Les sources des poussées de variole

On peut utiliser la possibilité de distinguer un certain nombre de types différents à l'intérieur d'une espèce particulière de micro-organisme pour retracer la source des attaques. La variole ne fait pas exception à cette règle, quoi qu'il y ait peu d'exemples à citer. On a déjà signalé ci-dessus que le typage des souches de variole a révélé au moins deux virus différents dans l'attaque de variole survenue en Grande-Bretagne en 1962. Cela est conforme aux preuves épidémiologiques. On sait qu'il y a eu cinq importations distinctes de variole en Grande-Bretagne à cette époque. La source exacte des cas survenus au sud du Pays de Galles n'a jamais été démontrée, quoique certaines preuves portent à croire que tous les cas provenaient d'une importation unique; les cas survenus dans les Midlands provenaient sans aucun doute d'une importation distincte (Smallpox 1961-1962, Her Majesty's Stationery Office, 1963).

Il y a eu des cas de variole à Londres en 1963 pour lesquels trois sources étaient possibles (Report of Committee of Enquiry). On a présenté par ailleurs des preuves (Dumbell, 1974) qui relient le virus responsable de l'attaque à une seule des trois possibilités, à savoir une souche commune de variole majeure. Les deux autres sources possibles étaient deux virus que l'on ne peut pas distinguer du virus variolique par les épreuves de laboratoire, mais qui ont été isolées de singes apparemment sains (Gispen & Brand-Saathof, 1972). Cela aurait porté un coup à la campagne d'éradication de la variole, si l'un ou l'autre de ces virus avait été impliqué dans des cas de variole humaine.

On disposait de dix isolats provenant de trois attaques d'alastrim survenues en Europe. Quatre des isolats provenaient de l'attaque survenue à Rochdale (Innes, 1953), quatre provenaient de l'attaque survenue à La Haye (Blomhert, 1955) et deux de l'attaque survenue dans les Midlands en Angleterre (Gordon et coll., 1966). Dans l'étude actuelle, on n'a trouvé aucune différence entre ces dix isolats et ceux qui proviennent du centre du Brésil pour les trois épreuves de laboratoire pratiquées. Cette observation ne prouve rien en elle-même, mais il y en a une autre: les nombreux isolats provenant d'Afrique qui ont été examinés étaient différents de la variole sud-américaine, et pourtant certains d'entre eux provenaient de cas que l'on avait baptisés avec certitude variole mineure.

Variole majeure et variole mineure

Les différences entre les virus de variole majeure et de variole mineure qui ont été décrits (Ginger, 1956; Helbert, 1957; Nizamuddin & Dumbell, 1961) étaient basées sur des isolats de variole mineure provenant des deux attaques survenues à Rochdale et à La Haye, et sur une souche supplémentaire provenant du Soudan et qui avait été utilisée par Helbert. Les différences entre les groupes de virus comparés comporteront donc certainement des différences dues à l'origine géographique aussi bien que des différences de pouvoir pathogène. Il est donc possible que certaines des différences décrites puissent être dues plus à la région d'endémicité d'où provenait le virus qu'à son degré de pathogénicité. L'étude actuelle montre que les résultats différents obtenus lors de ces épreuves sont caractéristiques de la variole que l'on trouve dans différentes régions du monde. On a aussi pensé (Shafa, communication personnelle) que la séparation des souches de variole en deux catégories distinctes de variole majeure et mineure constitue une simplification abusive. Des observations récentes réalisées au cours de la campagne d'éradication de la variole correspondent mieux à l'idée d'un spectre de virus varioliques de pouvoir pathogène différent allant d'un minimum au Brésil jusqu'à un maximum au Bangladesh. On espère encore éclaircir la relation existant entre le type déterminé par le laboratoire et le pouvoir pathogène des virus varioliques pour l'homme.

CONCLUSIONS

L'étude du comportement au cours d'épreuves de laboratoire de 200 souches de variole provenant d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud a montré le caractère particulier de la souche africaine qui diffère de la variole majeure existant en Inde et au Pakistan et de la variole mineure endémique jusqu'à une date récente en Amérique du Sud.

Les différences entre les virus de la variole majeure et de la variole mineure qui avaient été signalées précédemment ne proviennent peut-être pas entièrement de leur pouvoir pathogène différent mais reflètent peut-être leur origine dans différentes régions où la variole était endémique de longue date.

REMERCIEMENTS

Le travail décrit a été financé par des fonds de l'Organisation mondiale de la Santé que l'auteur souhaite vivement remercier.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bedson, H. S., Dumbell, K. R. & Thomas, W. R. G. (1963) Lancet, ii, 1085
- Blomhert, G. (1955) Ned. T. Geneesk., 99, 681
- Dinger, J. E. (1956) Docum. Med. geogr. trop., 8, 202
- Dixon, C. W. (1962) Smallpox, J. & A. Churchill, Londres
- Downie, A. W. et al. (1963) Docum. Med. geogr. trop., 15, 25
- Dumbell, K. R. (1974) Lancet, ii, 585
- Gispen, R. & Brand-Saathof, B. (1972) Bull. Org. mond. Santé, 46, 585
- Gordon, C. S. et al. (1966) Lancet, i, 1311
- Helbert, D. (1957) Lancet, i, 1012
- Innes, J. (1953) Publ. Hlth (Lond.), 66, 136
- Korte, W. E. de (1904) Lancet, i, 1273
- Ministry of Health Reports on Public Health and Medical Subjects (1963) N° 109, Smallpox 1961-1962, Her Majesty's Stationery Office
- Nizamuddin, Md. & Dumbell, K. R. (1961) Lancet, i, 68
- Report of the Committee of Enquiry into the Smallpox Outbreak in London in March and April 1973, Her Majesty's Stationery Office, 1974
- Seymour-Price, Muriel, Cachia, C. & Fendall, N. R. E. (1960) E. Afr. med. J., 37, 670

TABLEAU 1. RESULTATS DES EPREUVES D'HEMADSORPTION REALISEES
SUR DES CULTURES CELLULAIRES D'EMBRYONS HUMAINS INFECTEES A 40° C

Source de virus	Nombre d'isolats dans le groupe		
	A	B	C
6 attaques de variole majeure survenues en Grande-Bretagne 1946-1959	14	0	0
Grande-Bretagne 1962 - Sud du Pays de Galles	1	0	0
Grande-Bretagne 1962 - Midlands	0	4	0
Pakistan - Karachi et Lahore	15	1	0
Brésil - São Paulo et Minas Gerais	0	0	14
Brésil - Bahia, Paraíba et Pernambuco	0	5	6
Sierra Leone et Guinée	0	6	0
Niger et Haute-Volta	0	5	0
Togo	0	6	0
Nigéria	0	10	0
Zaïre	2	12	0
Tanzanie	2	20	0
Kenya	25	18	0

TABLEAU 2.

Source de virus	Nombre de souches ayant une différence de titre sur M.C.A. à 35° et 38,3° de	
	0,5 ou moins	plus de 0,6
Tanzanie	5	15
Afrique orientale	4	26
Varirole majeure	10	0

TABLEAU 3.

Source de virus	Nombre de souches donnant une période moyenne de survie après inoculation de 100 000 UFP ^a sur M.C.A. de	
	moins de 5 jours	5 jours et plus
Tanzanie	3	8
Afrique orientale	3	8
Varirole majeure	10	1

^a UFP = unité de formation de pustules

* * *