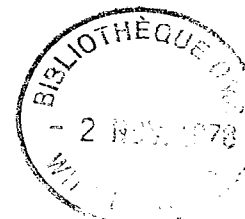




INFECTIONS HUMAINES A POXVIRUS  
A LA SUITE DE L'ABANDON DE LA VACCINATION ANTIVARIOLIQUE<sup>a</sup>

par

J. G. Breman<sup>b</sup> et I. Arita<sup>c</sup>



RESUME

Le dernier cas mondial de variole s'est produit en Somalie en octobre 1977. Il semblerait que la transmission de cette maladie soit désormais interrompue, mais il faut attendre encore 18 mois avant que la planète puisse être déclarée exempte de variole. Au cours de cette période, la surveillance sera poursuivie de manière intensive en Afrique orientale et dans les pays voisins, tandis que des activités spéciales de ce type seront menées dans de nombreux autres. On réduira le nombre de laboratoires qui détiennent des virus varioliques et on assurera un confinement maximum de stocks.

Les poxvirus animaux, notamment celui de la variole du singe (monkeypox) ne semblent pas constituer un problème de santé publique, mais nécessitent encore des recherches. La surveillance des maladies humaines dues à des poxvirus va se poursuivre dans certaines régions du Zaïre où des cas humains de monkeypox se sont produits et où l'on a trouvé des virus du whitepox. La différenciation en laboratoire des virus du whitepox de ceux de la variole, de même que la mise au point d'épreuves sérologiques pour différencier les divers orthopoxvirus demeurent d'importante priorité.

L'abandon de la vaccination systématique une fois la variole éradiquée éliminera les complications inutiles de la vaccination et constituera une économie d'argent. Rien ne prouve que les épidémies de variole ou de maladies dues à d'autres orthopoxvirus se produiront une fois que l'on aura mis un terme à la vaccination systématique. On conservera indéfiniment le virus de la vaccine mais il est peu probable qu'on ait à utiliser ces stocks.

INTRODUCTION

Aucun cas de variole n'a été enregistré où que ce soit dans le monde depuis la découverte du dernier cas à Merka Town, en Somalie, en octobre 1977.<sup>1</sup> Peut-on en déduire que c'en est vraiment fait de la variole ou celle-ci va-t-elle réapparaître un jour ? Peut-on tenir pour vraie l'hypothèse de base selon laquelle il n'existe pas d'hôte animal du virus de la variole ? D'autres poxvirus ne risquent-ils pas d'occuper la niche écologique laissée vacante par la variole, de s'adapter à l'homme et de compromettre le Programme mondial ?

<sup>a</sup> Document présenté au Troisième Symposium de Microbiologie de Munich - "Histoire naturelle des zoonoses virales nouvellement apparues ou en réapparition", 7-8 juin 1978.

<sup>b</sup> Médecin, service de l'Eradication de la variole, Organisation mondiale de la Santé, Genève.

<sup>c</sup> Chef du service de l'Eradication de la variole, Organisation mondiale de la Santé, Genève.

Compte tenu de ce que l'éradication mondiale de la variole est désormais imminente, il n'est pas inutile de passer rapidement en revue les points suivants qui sont liés au Programme mondial et à la période de postéradication :

- 1) Réapparition de la variole dans les populations humaines à partir de foyers latents.
- 2) Danger pour l'homme des souches de virus varioliques conservées en laboratoire.
- 3) Risque de présence de virus varioliques sur des objets inertes et "réactivation".
- 4) Etat des connaissances sur le monkeypox humain.
- 5) Importance du virus du whitepox.
- 6) Possibilité de réservoirs animaux de virus varioliques.
- 7) Dangers pour l'homme résultant des autres poxvirus animaux.
- 8) Rôle de la surveillance, de la vaccine et de la vaccination.

#### LE PROGRAMME MONDIAL D'ERADICATION DE LA VARIOLE

L'un des principes les plus intangibles au nom duquel a été mis en oeuvre le Programme mondial d'éradication de la variole pose que l'homme est le seul hôte naturel et le seul vecteur du virus variolique. En outre, presque tous les sujets atteints de la variole font une maladie bien caractérisée cliniquement. Il n'existe pas d'état de porteur. Les malades ne sont contagieux qu'entre le début de la maladie et la chute des dernières croûtes, soit pendant une période d'environ quatre semaines; après quoi, ils sont immunisés contre une seconde infection. La vaccination peut conférer une protection qui est pratiquement de 100 %. Dans ces conditions, l'éradication de la variole est du domaine du possible.

Quand l'Organisation mondiale de la Santé a lancé, en 1967, son programme intensif d'éradication mondiale de la variole, on comptait 33 pays où cette maladie était à l'état endémique (figure 1). La population totale de ces pays dépassait 1200 millions de personnes et l'on estime que deux millions de cas se produisirent cette année-là.<sup>2</sup> Avant 1967, ces pays s'étaient efforcés d'endiguer ou d'éliminer la variole, mais les progrès étaient lents.

Au cours de la mise en oeuvre du Programme, l'OMS a collaboré de diverses manières avec les Etats Membres. Elle a envoyé sur le terrain des épidémiologistes et des administrateurs, organisé la fourniture de vaccins thermostables et mis sur pied une production nationale, établi un contrôle de qualité de ces vaccins, fourni des services de diagnostic en laboratoire des cas suspects, patronné des séminaires de formation, facilité l'obtention de fonds et joué un rôle de catalyseur à bien d'autres égards.

Le Programme a été couronné de succès. La figure 2 montre le nombre de pays qui déclaraient un ou plusieurs cas chaque année. Plus de sept mois se sont écoulés depuis que le dernier cas a été signalé dans le monde. La surveillance se poursuit de manière active et intensive en Somalie et continuera pendant encore 18 mois jusqu'à ce que la variole ait disparu de la planète.

#### RISQUE DE REAPPARITION DE LA VARIOLE DANS LES POPULATIONS HUMAINES A PARTIR DE FOYERS LATENTS

Les risques actuels et futurs d'infection variolique dépendent de la certitude que l'on peut avoir quant à l'interruption effective de la transmission. Ces risques dépendent à leur tour du degré d'efficacité de la surveillance dans les pays qui n'ont pas notifié de cas.

Lorsque le Programme a débuté, on s'est aperçu que dans de nombreux pays, moins de 5 % des cas de variole étaient notifiés par déclaration systématique.<sup>3,4</sup> Il a donc fallu instituer une surveillance active consistant à faire rechercher les cas de variole par des agents spécialement formés. En allant de maison en maison, et en recherchant la présence de cicatrices faciales (surtout chez les écoliers et les enfants nés depuis le dernier cas déclaré), en effectuant des prélèvements sur les sujets fébriles ou présentant une éruption, en vérifiant

les registres des établissements de soins et en ayant recours à un système de récompenses faisant l'objet d'une large publicité, on a grandement amélioré l'efficacité du dépistage. Cette approche dynamique s'est révélée extrêmement efficace au cours des dernières années du Programme, car dès lors que l'incidence de la variole a été ramenée à une valeur très faible, le taux de dépistage a avoisiné 100 %. Pour chaque pays, lorsqu'il est apparu que la transmission était interrompue, on a commencé des préparatifs en vue de le certifier exempt de variole.

Pour qu'un pays puisse être certifié exempt de variole, il doit avoir été indemne de cette maladie pendant au moins deux ans. Une documentation suffisante sur les antécédents de variole et les activités d'éradication doit être rassemblée. En outre, les pays doivent fournir la preuve du fait qu'ils sont indemnes de la variole en se livrant à des enquêtes rigoureuses sur le terrain comportant notamment le prélèvement de spécimens sur des patients fébriles et porteurs d'éruption. Le contrôle des pustules faciales est effectué dans les pays où sévit la variole majeure afin de dépister tout cas qui aurait pu se produire depuis la déclaration du dernier cas. En bref, le pays doit prouver que son système de surveillance est apte à déceler tout cas qui se déclarerait sur son territoire.

Ainsi, plusieurs pays ont retrouvé des cas de variole longtemps après avoir été supposés indemnes de la maladie (tableau 1). La période était généralement de 6 à 34 semaines. Chaque fois, les cas ont pu être rapportés à des flambées antérieures de variole humaine. L'infection a pu être rapidement endiguée et ne s'est pas propagée davantage.<sup>5</sup>

Depuis 1973, 46 pays ont été certifiés exempts de variole (figure 3). Leur population dépasse 1100 millions de personnes. La surveillance se poursuit dans ces pays et aucun cas de réapparition de la variole n'a été signalé dans un pays qui en avait été certifié indemne.

Même les meilleurs programmes n'ont jamais pu immuniser plus de 80 % de la population (comme on a pu le voir grâce au contrôle des cicatrices de vaccination). Ce qui signifie qu'il y a au moins 200 millions de personnes qui ne sont pas protégées et qui vivent dans des secteurs où la variole était encore récemment à l'état endémique. En dépit de cela, la variole n'a pas réapparu. En outre, le cas de l'Australie, de la Nouvelle-Zélande et de Madagascar où les chances d'importation sont faibles en raison de leur isolement géographique, a confirmé qu'un territoire peut rester indemne de variole pendant plusieurs décennies.

Le rôle des centres de santé en cas de persistance de la transmission conduit à une autre considération d'ordre théorique concernant la surveillance. L'expérience a montré qu'au cours d'une épidémie donnée de variole, quiconque est atteint d'une infection cliniquement déclarée, est repéré par le service national de santé. En général les taux d'atteinte secondaire ont varié entre 35 et 45 % parmi les contacts sensibles proches.<sup>6,7</sup> Si l'on part de 100 cas indicateurs de variole au sein d'une population partiellement immunisée, il faudra un nombre assez important de personnes pour que l'épidémie se poursuive sur deux ans. Par exemple, si l'on part d'un taux d'atteinte de 45 à 50 % et que chaque cas donne naissance à un autre cas parmi 10 nouveaux contacts proches, dont 8 sont immunisés, on aura 5000 cas à la fin de la période de 2 ans. Il serait étonnant dans ces conditions que les autorités sanitaires nationales, celles des pays voisins, voire les instances internationales, n'aient pas connaissance de l'épidémie au cours de cette période.

#### INFECTIONS HUMAINES DUES A DES ACCIDENTS DE LABORATOIRE

Actuellement, la seule source connue de virus de la variole susceptible de présenter un risque d'épidémies futures est constituée par les laboratoires qui détiennent des stocks de ces virus. Depuis mai 1975, l'OMS consulte tous les pays et territoires du monde à propos du maintien de stocks de virus varioliques en laboratoire. La littérature mondiale publiée à partir de 1950 a été passée en revue. Des contacts ont été pris avec les laboratoires cliniques qui auraient pu travailler sur la variole dans le passé. Soixante-quinze laboratoires détenant des virus varioliques ont été répertoriés. Six d'entre eux sont des centres collaborateurs OMS pour la recherche sur les poxvirus.

La Trentième Assemblée mondiale de la Santé (1977) a recommandé que seuls les centres collaborateurs de l'OMS soient habilités à détenir des virus varioliques et ce, dans des conditions assurant un maximum de sécurité. Soixante et un laboratoires ont volontairement détruit ou transféré leurs stocks.

Quatorze laboratoires détiennent actuellement des virus varioliques (figure 4). Le but de l'OMS est de ramener ce nombre à quatre laboratoires au maximum en 1980. Les mesures de sécurité applicables à ces laboratoires ont été énoncées par un groupe réuni à l'initiative de l'OMS en 1977. L'importance d'un contrôle rigoureux est apparue à Londres en 1973, où deux personnes sont décédées de la variole après avoir été contaminées par quelqu'un qui avait contracté la variole dans le laboratoire où il travaillait.<sup>8</sup>

#### PRESENCE DU VIRUS VARIOLIQUE SUR DES OBJETS INERTES ET "REACTIVATION"

La question de savoir s'il existe d'autres sources potentielles de flambées épidémiques de variole a récemment été minutieusement passée en revue par Dumbell.<sup>9</sup>

Une certaine inquiétude s'est manifestée quant à la viabilité des virus présents sur des objets inertes et il a été signalé en 1968 que des croûtes conservées à la température ambiante sur une étagère d'un laboratoire européen contenaient encore des virus viables au bout de treize ans.<sup>10</sup> Des expériences plus récentes, au cours desquelles on a mesuré la diminution de la virulence dans des conditions climatiques tropicales, ont montré que des croûtes infectées, contenant entre  $10^4$  et  $10^7$  virions par gramme, voyaient leur titre diminuer de 1 log à 35°C et 65 % d'humidité.<sup>11</sup> Compte tenu du climat qui règne dans les régions tropicales, on estime que la teneur des croûtes en virus descend en trois semaines à une valeur à partir de laquelle l'infectiosité disparaît. En outre, l'expérience acquise au cours des onze années passées montre qu'il n'y a jamais eu aucun cas "spontané" de variole qui ne puisse être rattaché du point de vue épidémiologique à d'autres cas humains ou à un accident de laboratoire.

On appelle variolisation la pratique qui consiste à inoculer un peu de substance prélevée sur les lésions cutanées de malades atteints de variole à des personnes en bonne santé afin de les protéger contre la maladie. Pour évaluer les dangers inhérents à cette pratique, on a recueilli des échantillons auprès de variolisateurs en Afghanistan, en Ethiopie et au Pakistan au cours des dix dernières années. Sur 21 spécimens, 17 n'ont pas présenté de croissance virale bien que l'examen au microscope électronique ait révélé chez plusieurs d'entre eux la présence de nombreuses particules de poxvirus (tableau 2). Un contrôle répété n'a pas permis de trouver de virus viable neuf mois après le prélèvement de croûtes sur un malade. L'Afghanistan, où des virus de la variole ont été isolés de croûtes provenant de variolisateurs, est parvenu à se maintenir indemne de la variole depuis l'enregistrement des derniers cas, c'est-à-dire depuis quatre ans. L'expérience a montré que, dans les pays où elle était encore pratiquée, la variolisation a cessé dès qu'ont disparu les flambées épidémiques de variole.

Razzell a soulevé la question de savoir si le virus de la variole pouvait rester à l'état latent dans des cadavres humains<sup>12</sup> en rappelant qu'un certain nombre d'épidémies de variole s'étaient produites au dix-huitième siècle en Angleterre, des personnes non averties ayant été contaminées dans des cimetières par des cadavres que l'on avait exhumés. La documentation que l'on possède à ce sujet n'est guère probante et il faut se souvenir qu'à cette époque la variole était endémique au Royaume-Uni. Par ailleurs, les méthodes modernes d'investigation n'ont pas permis de recueillir d'éléments qui prouvent que la variole ait pu se transmettre de cette manière dans les pays où elle se trouvait à l'état quiescent au cours des dernières décennies.

Parmi les autres mécanismes qui pourraient donner naissance à des orthopoxvirus susceptibles d'être à l'origine d'épidémies humaines, on peut citer la transformation, la réactivation ou la recombinaison. Ces modifications ont été étudiées par Fenner<sup>13</sup> et Dumbell.<sup>9</sup>

On pensait au début que le virus de la vaccine dérivait de celui de la variole par passages successifs sur l'animal ou de bras à bras et l'on n'excluait donc pas la possibilité que le virus de la vaccine puisse se retransformer en virus variolique à l'instar des pneumocoques, lesquels, comme l'a noté Griffith,<sup>14</sup> sont à même d'échanger leurs caractères génétiques. Cette théorie a connu un regain de faveur en 1936 lorsqu'on a observé que les virus de fibromes pouvaient être transformés en virus de myxomes, ces deux types étant des poxvirus sans rapport avec le virus vaccinal. On s'est aperçu toutefois qu'il s'agissait d'un mécanisme de "réactivation", c'est-à-dire du "sauvetage" d'un poxvirus inactivé par la chaleur par un autre virus en multiplication rapide, et non pas d'une "transformation".<sup>15</sup> Par ailleurs, les tentatives de Herrlich

et al. en vue de transformer par diverses méthodes expérimentales des virus varioliques en virus de la vaccine ont toutes échoué.<sup>16</sup> Il semble donc qu'il soit extrêmement improbable en pratique que le virus de la variole puisse être réactivé sur le terrain. En outre, s'il est vrai que les poxvirus se recombinaient et mutent, comme l'a dit Dumbell, "il est impossible de trouver une ascendance quelconque à un recombinant doté des propriétés du virus de la variole, ni de trouver un modèle naturel de recombinaison chez les poxvirus".<sup>9</sup>

## LE MONKEYPOX

C'est von Magnus qui a fait état le premier de l'isolement d'un poxvirus simien en 1959.<sup>17</sup> La souche provenait de singes Cynomolgus élevés dans un laboratoire de Copenhague et parmi lesquels s'était déclarée une épidémie de type variolique, d'où le nom de monkeypox. Pour déterminer l'incidence réelle des poussées de monkeypox parmi les singes en captivité, une enquête a été menée dans vingt-sept laboratoires de onze pays en 1968, et des contacts ont été pris avec 51 laboratoires de vingt-cinq pays en 1970. Jusqu'en 1969 on a répertorié dix épisodes de monkeypox au cours desquels on a isolé le virus chez des primates sous-hominiens en captivité et sur leurs organes.<sup>18,19</sup> Dans un cas, le virus de monkeypox a été isolé d'un fourmilier qui avait partagé pendant quelque temps la cage d'un singe infecté. Aucune de ces épidémies n'a entraîné d'infection humaine.

Le virus de monkeypox est un orthopoxvirus dont les propriétés biologiques sont assez différentes de celles du virus variolique (tableau 3).<sup>20</sup> Il a été considéré comme une curiosité de laboratoire jusqu'en 1970, époque à laquelle le premier cas humain a été découvert dans la province de Basankusu, dans la région équatoriale du Zaïre.<sup>21</sup> Ce cas était déconcertant dans la mesure où il était cliniquement indiscernable de la variole et s'était produit dans un secteur indemne de la maladie depuis six mois.

Entre 1970 et mai 1978, 33 cas de monkeypox humain ont été signalés en Afrique occidentale et centrale. Un bilan de 21 de ces cas avait déjà été effectué.<sup>22</sup> Vingt-cinq cas se sont produits au Zaïre, quatre au Libéria, deux au Nigéria, un en Côte d'Ivoire et un autre au Sierra Leone (figure 5). Comme le premier, la plupart de ces cas évoquaient la variole.

Vingt-six des cas étaient des enfants âgés de neuf ans ou moins. Cinq personnes sont décédées, soit un taux de mortalité de 15 %, c'est-à-dire analogue à celui de la variole en Afrique occidentale et centrale. Parmi les sujets décédés, on en comptait quatre âgés de trois ans ou moins et un âgé de sept ans. Seuls quatre malades étaient porteurs d'une cicatrice de vaccination; ils étaient respectivement âgés de 35, 30, 24 et 8 ans. Tous ont indiqué qu'ils avaient subi une primovaccination plusieurs années auparavant, ce qui témoigne de la diminution de l'immunité avec le temps. Tous les cas sauf un se sont produits dans de petits villages forestiers peuplés de chasseurs qui sont en contact étroit et fréquent avec toutes sortes d'animaux domestiques ou sauvages.

On a observé un certain regroupement des cas, à la fois au sein des familles et par zones géographiques. La région de l'Equateur, qui constitue l'une des neuf régions du Zaïre, a connu quatorze cas entre 1970 et février 1978, et l'on en a signalé neuf dans le seul secteur de Bumba. A quatre reprises, les deux cas princeps présumés se sont produits dans la même famille, le délai entre l'apparition des cas ayant été de 0 à 3 jours. Un autre malade qui vivait à côté d'un de ces groupes de familles a contracté la maladie dans les 24 heures qui ont suivi. Dans deux autres familles, les seconds cas se sont produits respectivement neuf et douze jours après le premier. Ainsi, il est possible qu'il y ait eu une transmission secondaire, et il n'est même pas exclu que les malades aient pu être exposés à la source primitive d'infection (autre que le premier cas) à d'autres moments.

On a évalué le potentiel de propagation interhumaine du monkeypox en déterminant le nombre de parents ou de membres de la collectivité sensibles (c'est-à-dire non porteurs d'une cicatrice de vaccination antivariolique) ayant été en contact étroit avec des malades souffrant d'une affection évolutive. Sur 55 de ces contacts sensibles, deux seulement (3,6 %) ont contracté la maladie. Ainsi le taux d'atteinte secondaire est vraiment faible et il est improbable qu'une propagation de personne à personne puisse se poursuivre à ce taux dans un pareil environnement. On n'a pas signalé de cas de propagation tertiaire de monkeypox humain.

Des enquêtes spéciales à la recherche de cicatrices de vaccination et de cicatrices faciales ont été menées en 1975 en Côte d'Ivoire, au Libéria, au Nigéria et au Sierra Leone parmi les populations vivant à proximité de secteurs où des cas de monkeypox humain s'étaient déclarés. On a constaté que le taux d'immunisation était relativement faible chez les groupes d'âge les plus jeunes puisque 55 % des 2125 enfants âgés de 0 à 4 ans et 29 % des 8047 écoliers contrôlés n'étaient porteurs d'aucune cicatrice de vaccination, ce qui indique qu'ils étaient probablement sensibles à l'infection par le monkeypox.<sup>23,26</sup> Les contrôles porte à porte et l'examen des dossiers des postes de santé du secteur n'ont permis de relever aucune trace de monkeypox ni de variole dans cette population. C'est une preuve de plus qu'il n'y a pas eu poursuite de la transmission du monkeypox humain.

L'origine du monkeypox humain est encore inconnue. Des études épidémiologiques ont mis en cause certains animaux sauvages, mais seuls quelques spécimens ont été prélevés pour des cultures de virus. Les premières études montrent que la prévalence des anticorps neutralisant les orthopoxvirus est faible chez les mammifères capturés en Afrique occidentale et centrale. Sur 372 sérums prélevés lors d'une enquête, dix se sont révélés positifs; sept provenaient de primates sous-hominiens (quatre chimpanzés du Sierra Leone, deux singes de Côte d'Ivoire et un singe du Libéria). Une autre enquête sérologique n'a pas permis de déceler de titres significatifs d'anticorps sur plus de 2000 sérums prélevés chez des primates sous-hominiens d'origine asiatique et africaine, aucun de ces animaux ne provenant de secteurs où des cas humains de monkeypox s'étaient déclarés.<sup>19</sup> Toutefois, des études récentes menées dans le voisinage de cas humains de monkeypox ont montré que la prévalence des anticorps neutralisant les poxvirus atteignait 23 % (50/215) chez les primates sous-hominiens.<sup>28,29</sup>

On ignore encore quels peuvent être l'hôte et le vecteur naturels du virus du monkeypox, mais des travaux récents ont montré que les singes capturés à proximité de cas de monkeypox humains sont porteurs d'anticorps antimonkeypox spécifiques.<sup>29,30</sup> Ce n'est que depuis peu que l'on a mis au point des épreuves sérologiques permettant de distinguer les anticorps dirigés contre les différents orthopoxvirus.<sup>30,32</sup> Ces épreuves seront d'une grande utilité dans les études épidémiologiques actuellement menées au Zaïre, ainsi que dans celles qu'il est prévu d'effectuer.

#### WHITEPOX

Bien que les tentatives en vue d'isoler le virus du monkeypox d'animaux capturés à proximité de cas humains de monkeypox aient échoué, quatre souches virales de whitepox ont pu être identifiées.<sup>22</sup> Ces souches sauvages de whitepox provenaient du tissu rénal d'un chimpanzé, d'un singe sauvage et de deux rongeurs capturés au Zaïre.<sup>33,34</sup> Deux souches de virus du whitepox avaient déjà été isolées antérieurement sur des cultures de routine de cellules rénales de *Cynomolgus*, dans un laboratoire où aucun cas de maladie à poxvirus ne s'était déclaré dans l'élevage de singes.<sup>35</sup>

L'importance du virus du whitepox tient au fait que les méthodes biologiques et chimiques actuelles ne permettent pas de le distinguer de celui de la variole (tableau 3).<sup>20</sup>

Le virus du whitepox peut également provoquer une éruption généralisée chez les singes *Cercopithecus aethiops* après inoculation sous-cutanée ou intrapéritonéale de  $10^7$ - $10^8$  UFF/ml (J. H. Nakano, communication personnelle, 1976).

Toutefois les données épidémiologiques donnent à penser que le virus du whitepox doit être différent du virus de la variole, et cela pour deux raisons : 1) aucune infection à virus de type variolique ne s'est produite soit au Zaïre au cours de la période de sept ans qui a suivi l'enregistrement du dernier cas, soit dans d'autres secteurs où l'éradication de la variole avait été menée à bien et 2) on peut penser que le système de surveillance est suffisamment sensible pour opérer le dépistage de ces cas puisqu'aussi bien un grand nombre de cas de monkeypox ont été dépistés. Néanmoins, la découverte de ce virus dans la nature est troublante et justifie la poursuite des études en laboratoire et des enquêtes sur le terrain.

#### POSSIBILITES DE RESERVOIRS ANIMAUX DU VIRUS VARIOLIQUE

Une mise au point consacrée à la variole des singes sauvages a fait état de plusieurs rapports selon lesquels la "variole" sévirait dans les populations simiennes depuis 1767.<sup>18</sup> Il semble toutefois que tous ces documents soient apocryphes si ce n'est celui qui relate l'épisode confirmé par Gispén en 1949. Des orangs-outans vivant en captivité dans un zoo de Djakarta, à proximité duquel s'était produite une flambée de variole, ont fait des infections de type variolique qui pourraient être en rapport avec l'épidémie de Djakarta. Un animal est mort et on en a isolé un virus rappelant le virus de la variole.<sup>36</sup>

On a pu maintenir artificiellement le virus de la variole chez Macaca irus pendant six générations, après quoi la transmission s'est arrêtée.<sup>37</sup>

Un poxvirus appartenant peut-être au groupe des orthopoxvirus, mais qui est discernable de celui de la variole, a été isolé sur une gerbille sauvage en bonne santé, capturée en 1968 au nord du Bénin (anciennement le Dahomey).<sup>38</sup> C'est le seul isolement de poxvirus sur 7497 animaux sauvages contrôlés, représentant au moins 101 espèces différentes, capturés en Afrique occidentale entre 1964 et 1971.

Là encore, les données épidémiologiques infirment la possibilité que le virus variolique puisse se maintenir dans des réservoirs animaux. Aucun cas de variole n'a été décelé depuis plusieurs décennies dans des régions qui connaissaient antérieurement une forte endémicité variolique et où d'importants troupeaux de primates sous-hominiens vivent en contact fréquent avec l'homme, comme c'est le cas aux Philippines et en Amérique centrale.

#### AUTRES AFFECTIONS ANIMALES A POXVIRUS PROVOQUANT DES MALADIES CHEZ L'HOMME

Parmi les orthopoxvirus (tableau 4),<sup>20</sup> et en plus du virus de la variole, du monkeypox et de la vaccine, on peut encore ranger le virus du cowpox au nombre de ceux qui sont pathogènes pour l'homme. Toutefois la transmission du cowpox est extrêmement rare d'un sujet humain à l'autre. Baxby a bien étudié la gamme importante d'animaux susceptibles de servir d'hôtes et de réservoirs aux poxvirus.<sup>39</sup> Nombre de ces poxvirus, tels que les virus de type cowpox (notamment ceux de l'éléphant, des carnivores et du buffle), et aussi du raton-laveur et du chameau, ne semblent pas avoir d'importance épidémiologique, car les infections humaines sont extrêmement rares, ou du moins mal documentées.

#### SURVEILLANCE, VACCINE ET VACCINATION

Bien que le Programme mondial d'éradication de la variole touche à sa fin, la surveillance des poxvirus va se poursuivre, en particulier là où des cas de maladies humaines à virus du monkeypox et du whitepox ont été découverts. Des études spéciales ont déjà commencé au Zaïre pour mieux définir l'épidémiologie et l'écologie du virus du monkeypox et d'autres poxvirus animaux.

Les possibilités en matière de diagnostic des maladies à poxvirus devront être maintenues dans l'avenir. La recherche, portant notamment sur la différenciation entre le virus de la variole et le virus du whitepox et entre les anticorps antivarioliques et les anticorps dirigés contre les autres poxvirus ainsi que sur les comparaisons entre virus variolique et virus du monkeypox, conserve toute son importance et sera soutenue par l'OMS lorsque la situation l'exigera. Le programme de recherche et de surveillance fera l'objet d'une autre évaluation dans deux ans, lorsque l'éradication aura été confirmée.

Doit-on continuer à vacciner ? Une fois l'éradication mondiale certifiée, il serait difficile de justifier une vaccination systématique de tous les individus, s'il n'y a plus de danger de variole. Les complications de la vaccination, pour rares qu'elles soient, n'en sont pas moins réelles et la mort par encéphalite postvaccinale se produit dans un cas sur un million de primo-vaccinations.<sup>40,41</sup>

Dans de nombreux pays qui sont exempts de variole, on a cherché à développer et à renforcer en permanence le système de surveillance afin de déceler rapidement et d'endiguer tout cas importé de variole ou d'autres maladies tropicales rares et dangereuses.

Une fois l'éradication mondiale réalisée, l'OMS fera en sorte que 200 à 300 millions de doses de vaccin antivariolique puissent être distribuées en cas d'urgence. Certains pays pourront également exprimer le souhait de conserver des souches d'ensemencement de virus vaccinal et des stocks de vaccin antivariolique. Selon toute probabilité, on n'aura pas à se servir de ce vaccin.

Dans quelle mesure l'arrêt de la vaccination risque-t-il de prédisposer certaines populations à la variole ou à d'autres infections dues aux poxvirus mentionnés plus haut ?

Jusqu'ici 16 pays (l'Australie, l'Autriche, la Belgique, le Canada, le Chili, le Danemark, les Etats-Unis d'Amérique, la Finlande, le Japon, la Nouvelle-Zélande, la Norvège, les Pays-Bas, le Portugal, la République fédérale d'Allemagne, le Royaume-Uni et la Suède) ont abandonné la vaccination systématique après en avoir soigneusement pesé les risques et les avantages. Il n'y a eu jusqu'ici aucun cas de réapparition de variole indigène, bien qu'il y ait eu, entre 1951 et 1974, 52 cas de variole importés dans les pays développés, la variole ne s'est réinstallée dans aucun de ces pays, malgré un faible taux d'immunité dans certains cas.<sup>42,43</sup>

On estime que l'économie annuelle mondiale résultant de l'abandon de la vaccination systématique dépassera 1 milliard de dollars des Etats-Unis, somme correspondant à la fabrication et à l'administration des vaccins, au traitement des complications vaccinales, aux heures de travail perdues et à la quarantaine internationale.

Bien entendu, le personnel de laboratoire travaillant sur des virus varioliques ou d'autres poxvirus devra être vacciné. Quelques autres, notamment ceux qui sont en contact avec les cas humains de monkeypox, devront également être vaccinés.

## CONCLUSIONS

Il semble que la transmission de la variole à travers le monde ait été interrompue. Afin de confirmer cette observation, une surveillance active se poursuit à proximité des derniers foyers connus situés dans la corne de l'Afrique et dans d'autres pays qui seront certifiés indemnes de variole d'ici 18 mois. Pendant ce temps, le nombre de laboratoires détenant des virus varioliques sera réduit et le confinement de ces souches assuré dans les meilleures conditions possibles. Les poxvirus animaux, et notamment le monkeypox, ne semblent pas constituer une menace pour le Programme d'éradication mondial de la variole; néanmoins, la surveillance sur le terrain et les études en laboratoire se poursuivront.

L'abandon de la vaccination systématique dans les secteurs exempts de variole où le risque épidémiologique est faible permettra d'éliminer les complications vaccinales et de faire des économies. Rien ne prouve qu'une recrudescence de la variole ou d'autres infections à poxvirus se produira à la suite de l'arrêt de la vaccination antivariolique. Des stocks de virus de la vaccine seront conservés indéfiniment, encore qu'il soit peu probable qu'on ait à en faire usage.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS, Relevé épidémiologique hebdomadaire, N° 18, p. 125 (1978)
2. Henderson, D. A. (1976) The Eradication of Smallpox. Scientific American, 235: N° 4, 25-33
3. Foster, S. O. (1971) Persistence of smallpox facial scarring in West african populations. Unpublished manuscript (Bureau of Smallpox Eradication, Center for Disease Control, Atlanta, Georgia 30333, USA)
4. Henderson, R. H. et al. (1973) Assessment of vaccination coverage, vaccination scar rates, and smallpox scarring in five areas of West Africa. Bull. Org. mond. Santé, 48, 183-194
5. Henderson, D. A. (1976) Victoire sur la variole : L'exemple de quatre pays où des cas de variole sont passés inaperçus pendant de longues périodes. Document OMS WHO/SE/76.85
6. Rao, A. R. et al. (1968) Epidemiological studies in smallpox. A study of intrafamilial transmission in a series of 254 infected families. Indian J. Med. Res., 56: 1826-1854
7. Foster, S. O. & Smith, E. A. (1970) The epidemiology of smallpox in Nigeria. J. Nigeria Med. Assoc., 7: 41-45
8. Report of the Committee of Inquiry into the Smallpox Outbreak in London in March and April 1973. Her Majesty's Stationery Office, London (1974)
9. Dumbell, K. R. A consideration of some potential sources for future outbreaks of smallpox. Manuscrit non publié (Document de travail 9, présenté à la Consultation OMS sur la certification mondiale de l'éradication de la variole, Genève, 1977)
10. Wolff, H. L. & Croon, J. J. A. B. (1968) The survival of smallpox virus (Variola Minor) in natural circumstances. Bull. Org. mond. Santé, 38, 492-493
11. Huq, F. (1977) Viabilité des virus de la variole présents dans les croûtes à différentes températures et degrés d'humidité. Document OMS WHO/SE/77.93
12. Razzell, P. Smallpox extinction - a note of caution. New Scientist, 1 July 1976, p. 35
13. Fenner, F. Is there an animal reservoir of smallpox ? The problem of monkeypox, whitepox viruses, and other non-human poxviruses. Manuscrit non publié (Document de travail 10, présenté à la Consultation OMS sur la certification mondiale de l'éradication de la variole, Genève, 1977)
14. Griffith, F. (1928) The significance of pneumococcal types. J. Hyg., 113, 113-159
15. Fenner, F. et al. (1959) Reactivation of heat-inactivated poxviruses: a general phenomenon which includes the fibroma-myxoma virus transformation of Berry and Dadrick. Nature, 183, 1340-1341
16. Herrlich, A. et al. (1963) Experimental studies on transformation of the variola virus into the vaccinia virus. Archiv. Ges. Virusforsch., 12, 579-599
17. von Magnus, P. et al. (1959) A pox-like disease in Cynomolgus monkeys. Acta Path. et Microbiol. Scandinavica, 46, 156-176

18. Arita, I. & Henderson, D. A. (1968) Smallpox and monkeypox in non-human primates. Bull. Org. mond. Santé, 39, 277-283
19. Arita, I. et al. (1972) Outbreaks of monkeypox and serological surveys in non-human primates. Bull. Org. mond. Santé, 46, 625-631
20. Fenner, F. (1977) The eradication of smallpox. Prog. med. Virol., 23, 1-21
21. Ladnyj, I. D., Ziegler, P. & Kima, A. (1972) A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. Bull. Org. mond. Santé, 46, 593-597
22. Arita, I. & Henderson, D. A. (1976) Monkeypox and whitepox viruses in West and Central Africa. Bull. Org. mond. Santé, 53, 347-353
23. Netter, R. (1975) Investigation on smallpox and monkeypox at Abengourou, Ivory Coast, from 16 to 28 May 1975. Document OMS MP/75.3 (SME)
24. Netter, R. (1975) Survey on monkeypox in Aba, East Central State of the Republic of Nigeria, 27 May - 11 June 1975. Document OMS MP/75.2 (SME)
25. Ladnyi, I. (1975) Survey on human monkeypox in Liberia, October 1975. Document OMS MP/75.5 (SME)
26. Ladnyi, I. (1975) Survey on human monkeypox in Sierra Leone, September 1975. Document OMS MP/75.4 (SME)
27. Foster, S. O. et al. (1972) Human monkeypox. Bull. Org. mond. Santé, 46, 569-576
28. Breman, J. G. et al. (1977) Human poxvirus disease after smallpox eradication. Amer. J. trop. Med. Hyg., 26, 273-281
29. Breman, J. G., Bernadou, J. & Nakano, J. H. (1977) Poxvirus in West African non-human primates: serological survey results. Bull. Org. mond. Santé, 55, 605-612
30. Gispen, R., Brand-Saathof, B. & Hekker, A. C. (1976) Monkeypox specific antibodies in human and simian sera from the Ivory Coast and Nigeria. Bull. Org. mond. Santé, 53, 355-360
31. Hutchinson, H. D. et al. (1977) Differentiation of variola, monkeypox and vaccinia antisera by radioimmunoassay. Bull. Org. mond. Santé, 55, 613-623
32. Esposito, J. J., Obijeski, J. F. & Nakano, J. H. (1977) Serological relatedness of monkeypox, variola and vaccinia viruses. J. Med. Virol., 1, 35-47
33. Marennikova, S. S. et al. (1972) Poxviruses isolated from clinically ill and asymptotically infected monkeys and a chimpanzee. Bull. Org. mond. Santé, 46, 613-620
34. Marennikova, S. S., Shelukhina, E. M. & Shenkman, L. S. (1976) "White-wild" (variola-like) poxvirus strains from rodents in Equatorial Africa, Acta. Virol., 20, 80-82
35. Gispen, R. & Brand-Saathof, B. (1972) "White" poxvirus strains from monkeys. Bull. Org. mond. Santé, 46, 585-592
36. Gispen, R. (1949) Smallpox reinfections in Indonesia. Ned. T. Geneesk., 93, 3687
37. Noble, J. & Rich, J. A. (1969) Transmission of smallpox by contact and by aerosol routes in Macaca irus. Bull. Org. mond. Santé, 40, 279-286

38. Lourie, B. et al. (1975) Isolation of poxvirus from an African rodent. J. Inf. Dis., 132, 677-681
39. Baxby, D. (1977) Poxvirus Hosts and Reservoirs - Brief Review. Archiv. Virol., 55, 169-179
40. Lane, J. M. et al. (1969) Complications of smallpox vaccination, 1968. National surveillance in the United States, New Eng. J. Med., 281, 1201-1208
41. Lane, J. M. et al. (1970) Complications of smallpox vaccination, 1968. Results of ten statewide surveys. J. Inf. Dis., 122, 303-309
42. Mack, T. M. (1972) Smallpox in Europe, 1950-1971. J. Inf. Dis., 125, 161-169
43. OMS, Dossiers du service de l'Eradication de la variole (1978)

TABLEAU 1. RECAPITULATION DES EPISODES AU COURS DESQUELS DES FOYERS DE VARIOLE SONT PASSES INAPERÇUS PENDANT DE LONGUES PERIODES

Pays	Période pendant laquelle le foyer est passé inaperçu (semaines)	Nombre de cas	Date de la découverte	Date du dernier cas
Brésil	15	18	2 mars 1971	5 mars 1971
Botswana				
N° 1	13	19	7 mars 1973	15 avril 1973
N° 2	27	5 (11-15) <sup>a</sup>	20 septembre 1973	14 septembre 1973
N° 3	10	6	21 novembre 1973	15 novembre 1973
Indonésie	34 <sup>b</sup>	163	14 décembre 1971	23 janvier 1972
Nigéria	22	84	21 mars 1970	10 mai 1970

<sup>a</sup> Cinq cas ont été décelés mais on pense que six à dix autres cas se sont effectivement produits.  
<sup>b</sup> Intervalle de temps entre l'apparition du dernier cas sur l'île principale de Java et la découverte de la flambée épidémique. Quatre semaines seulement se sont écoulées depuis l'apparition du dernier cas aux Célèbes, c'est-à-dire très loin au nord-est.

TABLEAU 2. RECAPITULATION DES DONNEES RELATIVES AUX SPECIMENS PROVENANT DE VARIOLISATEURS

Pays	Nombre d'échantillons étudiés	Résultats de laboratoire		Nombre d'isollements de virus de la variole	Période écoulée entre le moment du prélèvement et celui de l'épreuve
		Résultats positifs en ME	Résultats positifs en gélose		
Afghanistan	4	NE	NE	4	4 mois et 9 mois <sup>C</sup>
	5	4	4	0	6-10 ans <sup>C</sup>
Ethiopie	1	NE	NE	0	Inconnue
Pakistan	10	9 <sup>A</sup>	7	0 <sup>B</sup>	6 mois-4 ans <sup>C</sup>
	1	NE	NE	0	1 an
	21	13/15	11/15	4/21	

ME = examen au microscope électronique.  
 NE = non effectué.  
 A = un spécimen contenait le virus varicelle-zona.  
 B = un spécimen contenait le virus de la vaccine.  
 C = période inconnue pour 2 spécimens.

TABLEAU 3. COMPARAISON DE CERTAINS ORTHOPOXVIRUS  
(tiré de Fenner, référence 20)

Caractéristiques	Variole	Whitepox (primates)	Whitepox (rongeurs)	Monkeypox	Vaccine
Isolés de	homme	rein de singe	rein de rongeur	homme	homme
Pustules	petites, blanches	petites, blanches	petites, blanches	petites, roses	grandes, blanches
Température plafond, °C	37,5-38,5	38,5	38,5	39	41
Croissance dans :					
peau de lapin	-	-	-	+	+
cellules RK13	-	-	-	+	+
cellules Pek	+	+	+	-	+
Pouvoir pathogène :					
souris	faible	faible	faible	élevé	élevé
embryon de poulet	faible	faible	faible	élevé	élevé
Hémagglutination	faible	faible	faible	élevé	élevé
Antigène spécial	var.	var.	var.	Mo.	var. + vac.
Polypeptides	var.	var.	var.	Mo.	vac.; variable
Hôtes :					
homme	+	inconnu	inconnu	+	+
singe	+	+	inconnu	+	+
souris	-	inconnu	inconnu	+	+
autres	-	inconnu	mastomys	fourmilier	bovins
var. = variole; vac. = vaccine; Mo. = monkeypox.					

TABLEAU 4. MEMBRES DU GENRE ORTHOPOXVIRUS  
(tiré de Fenner, référence 20)

Virus	Hôte
Varirole	Homme
Varirole bovine (cowpox)	Bovins
Buffalopox	Buffles
Camelpox	Chameaux
Rodent-pox de Turkménie	Rongeurs sauvages
Ectromélie	Souris
Monkeypox	Singes
Whitepox	Singes et rongeurs
Vaccine	Dérivé du cowpox

FIG. 1. 1967 - CAS DE VARIOLE POUR 100 000 PERSONNES

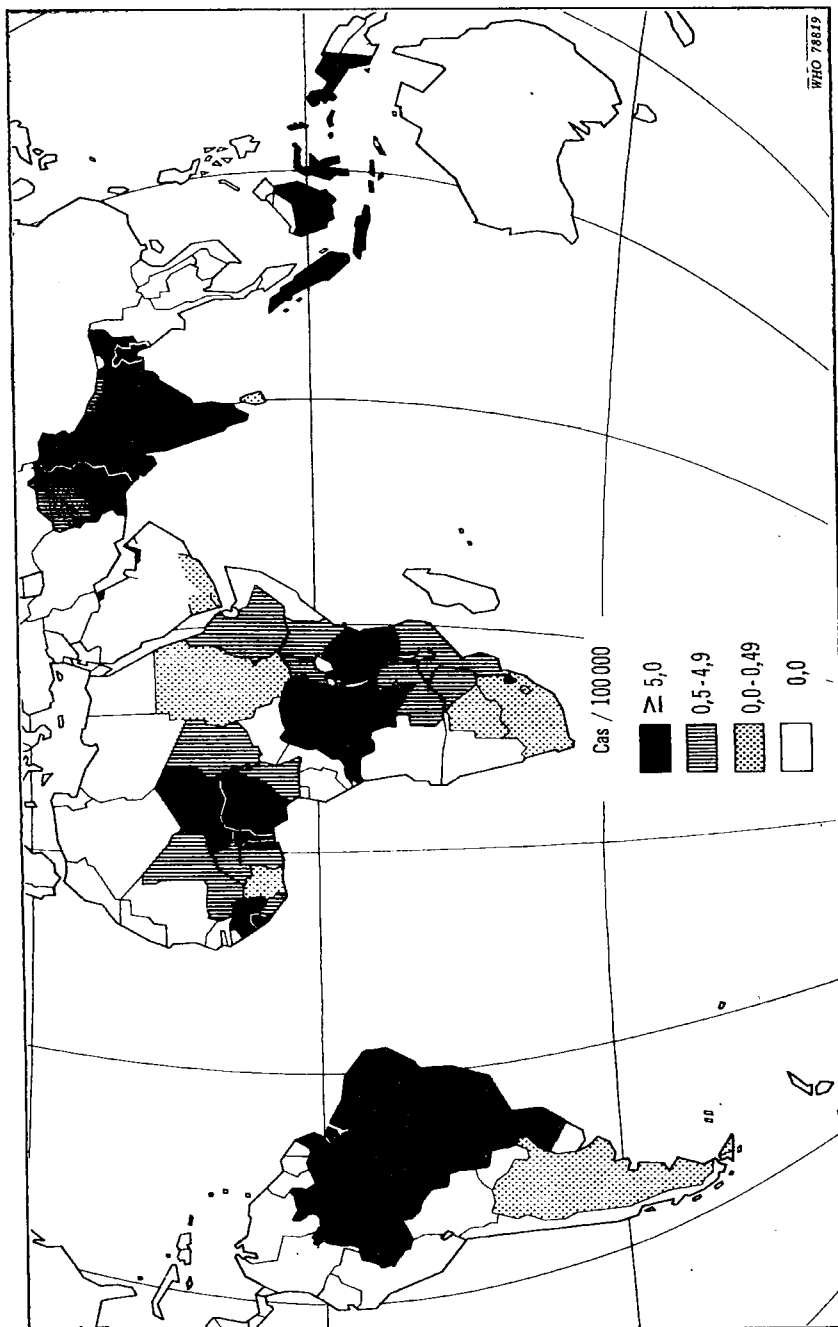


FIG. 2. MONDE : NOMBRE DE PAYS AVANT NOTIFIÉ LA VARIOLE, PAR MOIS, 1967-1968

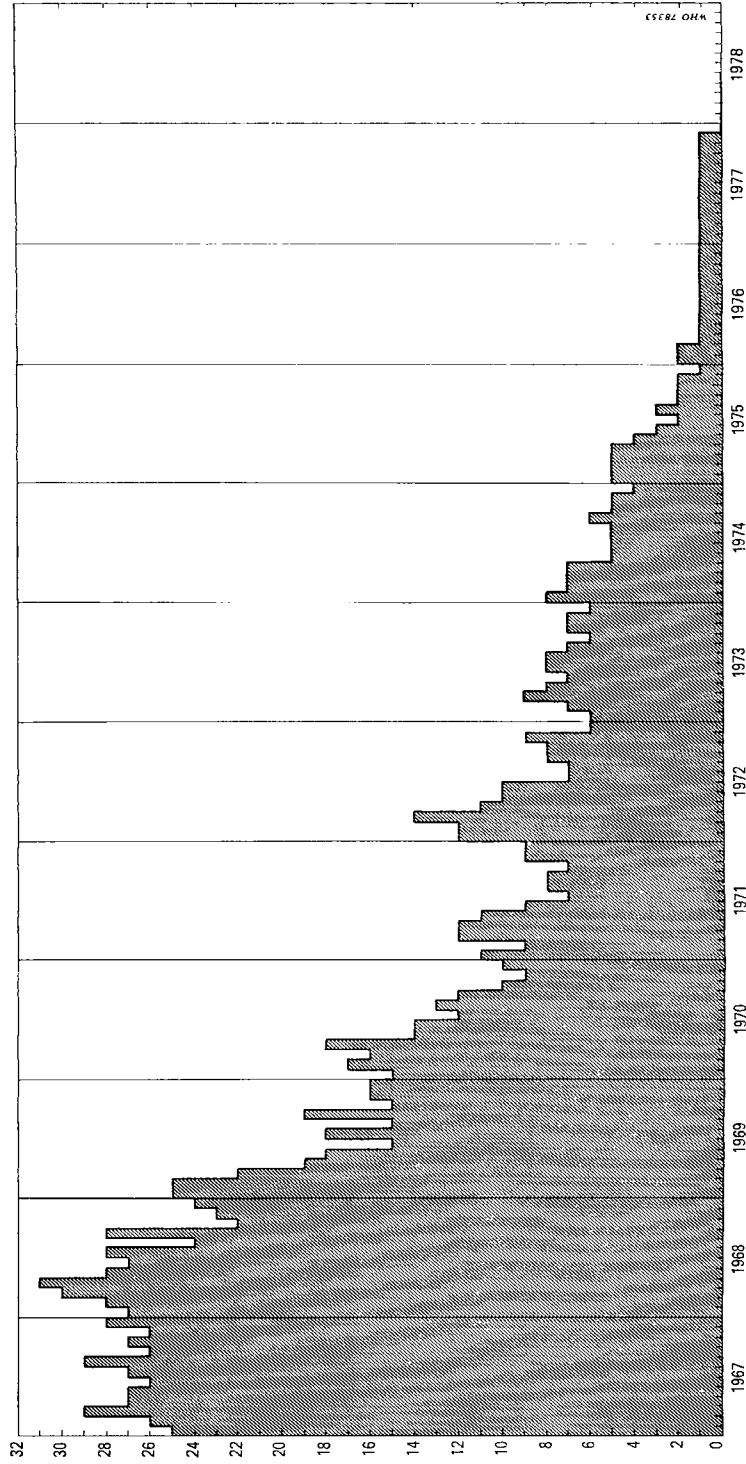
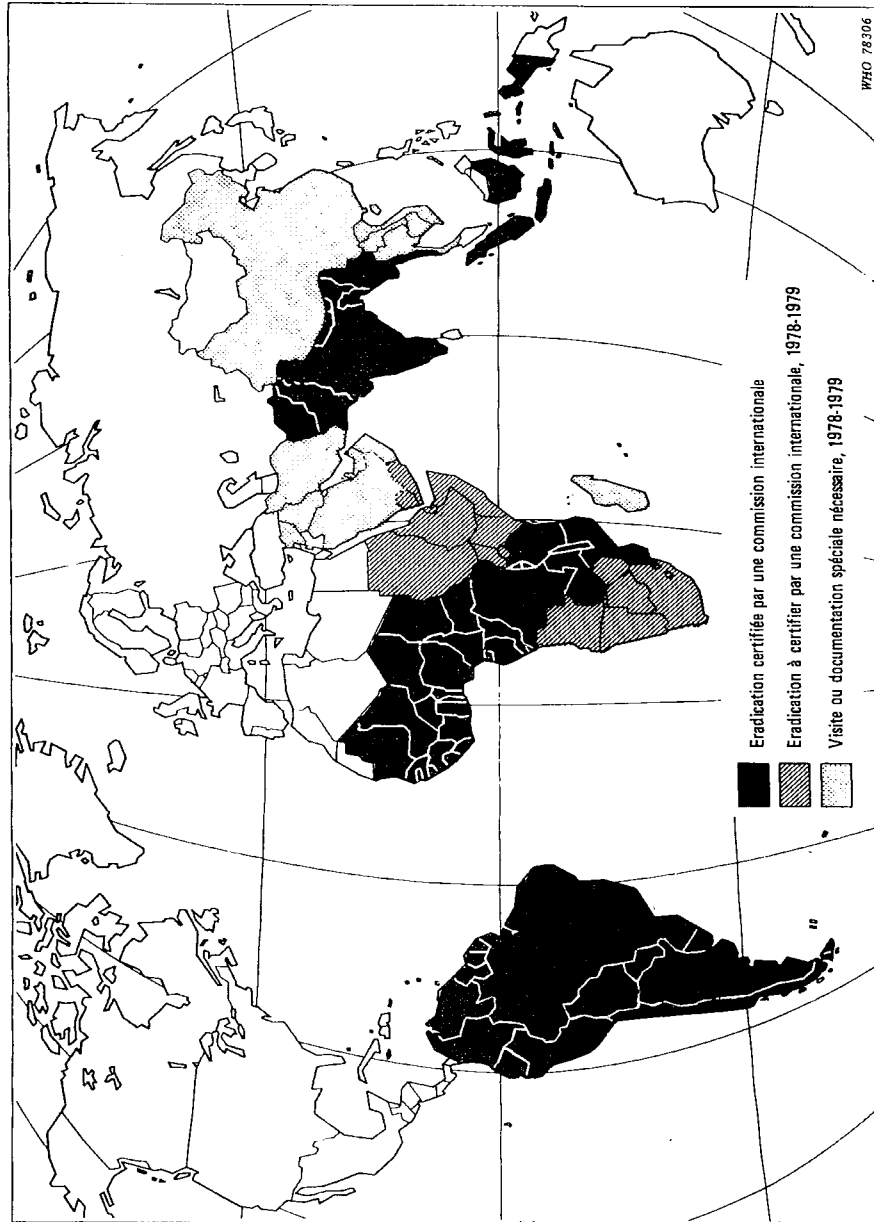


FIG. 3.

PLAN POUR LA CERTIFICATION MONDIALE DE L'ÉRADICATION DE LA VARIOLE D'ICI LA FIN DE 1979



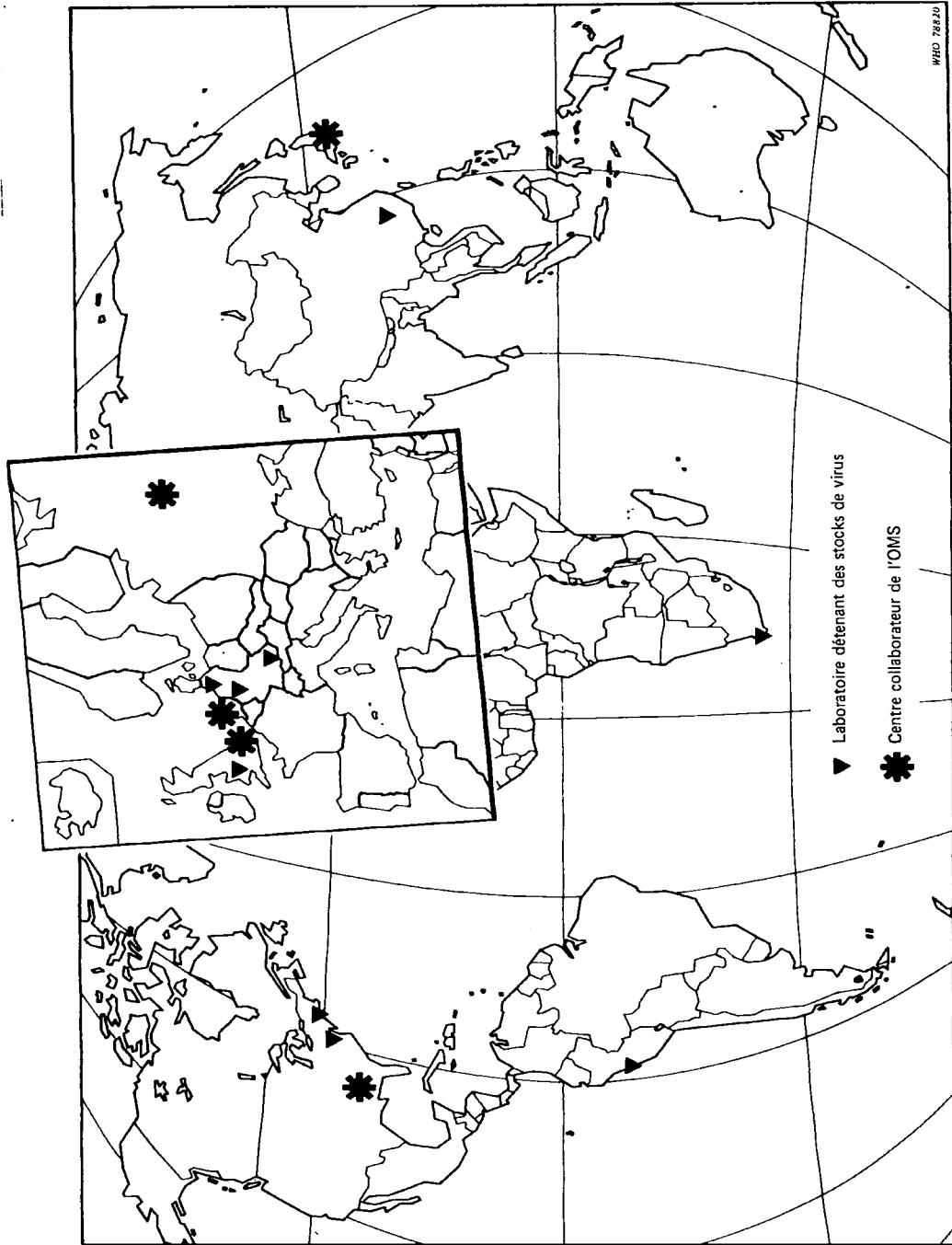


FIG. 5. LOCALISATION DE 33 CAS HUMAINS DE MONKEYPOX, 1970-1978 (MAI)

