

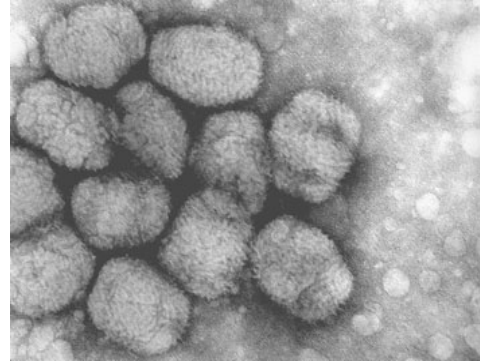


FACT SHEET

Variole

Agent pathogène: virus de la variole

La variole est une maladie infectieuse due au virus variolique. Ce virus du genre orthopox appartient à la famille des poxvirus. Font également partie de cette famille les virus de la variole du singe, de la vache et du chameau, ainsi que les virus de la vaccine qui sont peu pathogènes pour l'homme. Ces derniers sont utilisés pour la vaccination contre la variole. Les orthopoxvirus sont tous génétiquement très proches; la séquence nucléotidique du virus de la variole du chameau, p. ex., est identique à 85 % à celle du virus de la variole. Les orthopoxvirus présentant en outre une morphologie souvent très proche, il est difficile de les différencier au microscope électronique. Mesurant 260 nanomètres sur 150, ils font partie des plus grands virus connus. Leur génome est constitué d'une chaîne d'ADN comprenant 200 000 paires de bases, portant l'information génétique d'environ 200 protéines. L'ADN génomique est contenu dans une capsule protéinique, la capsid, elle-même insérée dans une enveloppe formée de protéines membranaires. Les orthopoxvirus se reproduisent dans le cytoplasme de la cellule-hôte; lorsqu'ils la quittent, ils provoquent la lyse (éclatement par rupture de la membrane). Il existe différentes souches virales, définies comme appartenant à la variole majeure (*Variola major*) ou à la variole mineure (*Variola minor*) en fonction du tableau clinique.



Illus.: Virus de la variole

Source: © 2003 - 2007, Sutter County, California

Occurrence

Une campagne de vaccination de l'OMS a permis d'éradiquer la variole de la surface du globe. Le dernier cas de variole naturelle a été observé en 1977 en Somalie; un cas de variole mortelle a été enregistré en 1978 en Angleterre, à la suite d'une contamination en laboratoire. Depuis, les virus de la variole ne sont plus conservés que dans deux laboratoires (CDC d'Atlanta aux Etats-Unis, et Vektor en Russie). La variole faisait autrefois partie des maladies infectieuses les plus virulentes. Elle sévissait dans le monde entier et son issue était mortelle dans 30 % des cas. Au 18^e siècle, le décès d'un enfant sur dix en Europe était encore imputable à la variole. C'est seulement en 1798, avec la découverte par Edward Jenner que l'inoculation du virus de la variole de la vache pouvait protéger l'homme contre l'infection, que naquit l'espoir de vaincre enfin la maladie. Vers 1950, soit 150 ans après l'introduction du vaccin, on dénombrait encore 50 millions d'infections. Vers 1967, lorsque l'OMS a lancé sa campagne mondiale en vue d'éradiquer la variole, le nombre d'infections à la surface du globe s'élevait encore à 10 à 15 millions. Après sa campagne de vaccination, l'OMS a déclaré en 1979 que la variole était éradiquée dans le monde entier.

Transmission

Les sujets non immunisés étaient plus vulnérables aux virus varioliques, l'homme étant le seul réservoir naturel de cet agent pathogène. Ces virus ne pouvaient pas infecter les animaux et n'étaient pas transmis par des insectes. La transmission interhumaine s'effectuait le plus souvent par les aérosols émis lors de la toux ou par contact direct avec une personne infectée pendant la phase fébrile et durant la première semaine après l'apparition des érythèmes typiques de la maladie. En outre, l'infection pouvait être transmise par des vêtements ou du linge de lit contaminés, le risque de contamination étant toutefois plus faible par cette voie. Les patients qui avaient contracté la forme la plus fréquente et la plus sévère de la variole (*Variola major*) étaient souvent si marqués par la maladie que la contamination était limitée aux personnes en contact étroit avec les malades. L'évolution de la maladie était plus bénigne dans le cas de la variole mineure et la diffusion du virus beaucoup plus étendue. Durant la phase d'éradication, il a été constaté que le virus pouvait également être transporté par les systèmes de ventilation et infecter ainsi des personnes se trouvant dans des pièces éloignées.

La dynamique de l'épidémie était plutôt lente; l'intervalle entre deux générations de cas durait deux à trois semaines. Lors d'une flambée naturelle du virus, un sujet infecté (cas primaire) pouvait contaminer jusqu'à cinq autres personnes. Ces données datent de l'époque où il existait encore une immunité essentielle contre la variole dans la population. On n'observe plus aujourd'hui d'infections d'origine naturelle et la vaccination n'est plus pratiquée. C'est pourquoi la population serait à présent beaucoup plus vulnérable au virus. Des experts estiment que le taux de contamination serait de dix nouvelles infections par cas primaire.

Pathogenèse (symptomatologie)

On distingue deux formes principales de la variole classique: la variole majeure et la variole mineure. Les deux formes provoquent des lésions cutanées, mais l'évolution de la variole mineure est beaucoup plus bénigne et le taux de létalité ne dépasse pas 1 %, alors que la variole majeure tue jusqu'à 30 % des malades. En outre, il existe deux autres formes plus rares de variole: la variole hémorragique, caractérisée par l'apparition d'hémorragies au niveau de la peau et des muqueuses, et la variole dite "Flat-type", une forme maligne qui entraîne l'apparition de pustules velvétiques plates. Dans les deux cas, le taux de mortalité est élevé. Une forme modifiée de la maladie se manifeste parfois chez des personnes vaccinées contre la variole.



Illus.: Variole généralisée

www.gapinfo.de/gesundheitsamt/alle/seuche/infekt/viru/pocken/mb/bild.htm

Le temps d'incubation pour la variole dure normalement de 12 à 14 jours (extrêmes 7-17 jours). Pendant cette phase, on n'observe pas de dissémination des virus. Durant cette période, les patients se sentent en bonne santé et ne sont pas contagieux. Après la phase d'incubation, des symptômes grippaux apparaissent subitement: fièvre, malaise, maux de tête, douleurs dorsales et parfois maux de ventre et vomissements. Après deux ou trois jours, la température corporelle diminue et le patient se sent mieux. On voit souvent apparaître ensuite un enanthème sous forme de petites taches rougeâtres sur la langue, sur le palais, dans la bouche et l'oropharynx, qui se transforme 24 heures après en éruption pustulaire. Avec les lésions des muqueuses, de plus grandes quantités de virus sont libérées dans la bouche et le pharynx, et le risque de contagion devient élevé pour l'entourage du malade. Dans le même temps, les rougeurs caractéristiques de la peau se manifestent, d'abord au niveau du visage, des mains et des avant-bras, avant de se généraliser à l'ensemble du

corps. La distribution centrifuge de lésions compactes sur la face et les extrémités des membres est une des caractéristiques de la variole. Les atteintes palmo-plantaires sont elles aussi typiques de la maladie. Les lésions se développent de façon synchrone sur toutes les parties du corps, d'abord sous forme de taches roses, puis de papules saillantes qui deviennent vésiculeuses puis pustuleuses. Entre le 8^e et le 14^e jour après l'apparition des symptômes, les pustules se transforment en croûtes; lors de leur chute, ces croûtes laisseront de profondes lésions dépigmentées qui formeront les cicatrices typiques de la variole. Les causes de l'issue fatale de l'infection sont les manifestations hémorragiques primaires (hémorragies cutanéomuqueuses avant la formation des pustules) ou secondaires (hémorragies due à la formation en masse de pustules), ainsi qu'une détérioration générale du système immunitaire, liée à un empoisonnement du sang et à la formation de complexes immuns (complexe virus et anticorps). Il n'est pas rare qu'une complication comme une bronchopneumonie, associée à une pneumonie bactérienne secondaire, ou une encéphalite virale se déclare alors chez le patient. Les patients qui survivent à la variole en gardent souvent de profondes cicatrices. La cécité est également une complication fréquente de la variole.

Détection (diagnostic)

Du point de vue clinique, il est important de pouvoir différencier la variole d'une varicelle (Varicella-Zoster Virus), du virus infectieux de l'Herpes Simplex ou d'une infection bénigne par la famille des poxvirus (variole de la vache, vaccine, parapoxvirus), voire de la scarlatine. Ce diagnostic différentiel peut être posé cliniquement par un médecin expérimenté en observant la distribution et les caractéristiques des pustules. La mise en évidence directe des virus de la variole à partir de matériel prélevé (pustules) peut être effectuée au moyen d'une microscopie électronique, les orthopoxvirus pourront alors être facilement différenciés des virus de l'herpes et des parapoxvirus, mais pas des autres orthopoxvirus (p. ex. vaccine). Des méthodes de biologie moléculaire validées (PCR en temps réel, PCR et séquençage) sont nécessaires pour poser un diagnostic sûr. La culture du virus au comportement de croissance typique sur les cellules d'embryons de poulet peut également être utile, mais elle doit être effectuée dans des laboratoires spécialement équipés (laboratoires NSB 4). Il est certes possible d'identifier les virus de la variole à l'aide des anticorps, mais ils ne peuvent guère être différenciés des autres orthopoxvirus. La sérologie, c'est-à-dire la mise en évidence d'anticorps dans le sang d'un patient, n'est pas appropriée pour le diagnostic rapide, car les anticorps apparaissent relativement tard et qu'il se produit alors une forte réaction croisée avec d'autres orthopoxvirus.

Thérapie

Il n'existe pas pour l'instant de thérapie causale efficace contre l'infection variolique. Seuls les symptômes peuvent être traités. La thérapie de soutien repose sur l'administration d'électrolytes et de substituts sanguins, ainsi que, le cas échéant, sur une antibiothérapie des infections bactériennes secondaires. L'efficacité de diverses substances (cidifovir, p. ex.) contre les orthopoxvirus a été testée, avec des résultats prometteurs dans certains cas. L'efficacité de ces approches thérapeutiques dans un cas réel n'est toutefois pas connue. L'administration thérapeutique d'anticorps spécifiques (immunoglobuline Vaccinia) peut éventuellement influencer favorablement sur l'évolution de la maladie.

Prophylaxie

Pour empêcher la propagation de la variole, l'intervention doit être axée sur la vaccination des personnes vulnérables et sur l'isolement des patients. Il est important à cet égard de tenir compte du fait que les personnes infectées ne sont pas contagieuses au stade initial de la maladie. La phase infectieuse commence avec l'apparition de la fièvre et dure jusqu'à la chute des dernières croûtes. Les cas de suspicion de variole doivent être isolés physiquement et toutes les personnes ayant des contacts avec le patient doivent être identifiées et vaccinées. Les expériences faites lors de la période d'éradication ont montré qu'un système de surveillance rigoureux pouvait interrompre la chaîne de transmission dans la mesure où il est à même de réagir rapidement aux nouveaux cas de variole, où l'on dispose de l'infrastructure nécessaire à l'isolement des patients et qu'il est possible de pratiquer la vaccination systématique des cas-contacts. Les modèles épidémiologiques de propagation de la maladie montrent toutefois que vu la situation immunologique qui prévaut actuellement en Europe, la vaccination systématique de l'ensemble de la population ou au moins de celle se trouvant dans les régions touchées serait nécessaire pour endiguer une épidémie. La Suisse dispose de réserves de vaccins suffisantes pour l'ensemble de sa population. Il s'agit toutefois d'un vaccin ancien, constitué à partir de virus de la vaccine vivants et congelés depuis des décennies. Ce vaccin peut donner lieu à des complications parfois sévères chez les sujets immunodéficients, les femmes enceintes, les nourrissons de moins d'un an et les personnes ayant tendance à faire de l'eczéma. En général, on escompte 10 à 100 complications sévères et un décès pour un million de personnes vaccinées. La tolérance et l'immunogénicité des vaccins antivarioliques de la troisième génération sont testées actuellement avec des virus atténués; l'objectif étant de remplacer un jour les anciennes réserves de vaccins. On part aujourd'hui du principe que la vaccination offre pendant au moins 5 ans, probablement même pendant 10 ans, une bonne protection contre une infection variolique.

Si une épidémie de variole se déclarait, la population devrait être appelée à se faire vacciner, à éviter les lieux de rassemblements et à respecter les consignes de comportement émises par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Le cas échéant, les jardins d'enfant, les écoles et d'autres établissements devraient être provisoirement fermés. Le personnel médical ainsi que d'autres personnes ayant des contacts avec des personnes ou du matériel infectés devraient se protéger de manière appropriée, en portant des gants, des lunettes, des masques respiratoires (FFP-3) ou des tenues de protection spéciales à capuche ventilée. Les vêtements et linge de lit contaminés devraient être incinérés ou traités en autoclave. La stérilisation de locaux ou d'objets peut être réalisée à l'aide de formaldéhyde ou d'acide acétique perchlorique.

Les virus de la variole en tant que toxiques biologiques de combat

Bien que le virus de la variole ait été éradiqué dans le monde entier, il est considéré comme l'un des toxiques de combat viraux potentiels les plus dangereux, car la majeure partie de la population mondiale n'est plus vaccinée contre ce virus et que l'immunité conférée par la vaccination pourrait avoir diminué chez les sujets vaccinés. Comme le virus n'apparaît plus naturellement, il faudrait se le procurer auprès d'une autre source. Trois possibilités pourraient être envisagées: premièrement, les échantillons congelés, qui ont été oubliés lors de l'élimination des stocks restants et sont encore conservés dans des armoires de congélation. Comme le virus sévissait dans le monde entier avant son éradication, on pourrait envisager que les échantillons contenant le virus n'aient pas été détruits en totalité. Comme deuxième source possible, les anciens entrepôts russes de toxiques biologiques de combat peuvent entrer en ligne de compte. Ceux-ci ont certes dû être détruits aux termes de la convention sur les armes biologiques, mais la destruction des stocks ayant mis au chômage un nombre élevé de chercheurs, il est possible que quelques échantillons aient été subtilisés. La troisième source, considérée comme la plus probable actuellement, est la resynthèse des virus de la variole. Il a déjà été démontré à plusieurs reprises qu'un virus pouvait être entièrement fabriqué de manière synthétique, et cela est sans aucun doute également le cas pour celui

de la variole. Certes, le génome du virus de la variole est relativement grand, mais sa séquence génétique complète est disponible sur Internet et les méthodes de biologie moléculaire sont devenues très accessibles grâce à leur mise sur le marché.

Les virus de la variole peuvent se multiplier sans problèmes sur des cultures cellulaires et peuvent être concentrés par centrifugation puis lyophilisés. Le virus n'est certes pas très résistant au rayonnement UV, mais il peut être stabilisé par l'ajout de différentes substances. Sous forme séchée, il reste infectieux pendant une longue période. Le virus peut être diffusé sous forme d'aérosols - à travers le système de ventilation d'un bâtiment, p. ex. Un grand nombre de personnes pourraient être infectées de cette manière, qui contamineraient à leur tour, dès les premiers accès de fièvre, d'autres personnes.

Pour maîtriser le virus, la mise en œuvre de programmes de vaccination très lourds est nécessaire. Très peu de pays disposent de réserves de vaccin pour l'ensemble de la population. Les mesures de protection perturberaient considérablement la vie publique et l'économie. A l'heure actuelle, on peut envisager l'apparition du virus de la variole à la suite d'un attentat terroriste. La fabrication de toxiques de combat viraux est, il est vrai, assez complexe et requiert un certain savoir-faire et des infrastructures sophistiquées (laboratoire NSB 3/NSB 4, incubateurs, accès aux méthodes de biologie moléculaire). Toutefois, par la commercialisation de ces méthodes et l'accès à l'information sur Internet, il est devenu beaucoup plus simple de produire des organismes génétiquement modifiés.

La contagiosité relativement forte de ces virus, l'efficacité de leur diffusion par aérosols, leur assez grande stabilité environnementale, leur haute pathogénicité et le manque d'options thérapeutiques font que les virus de la variole sont classés parmi les armes biologiques potentielles les plus redoutables.

Bibliographie

WHO online publication on smallpox; <http://www.who.int/topics/smallpox/en/>

CDC online published Smallpox Fact Sheet: <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/>

Eurosurveillance online publication; BOSSI P., et al. Bichat - Recommandations sur la prise en charge clinique des patients atteints de variole liée ou non à un acte bioterroriste. Eurosurveillance, 2004; Vol 9 issue 12; http://ec.europa.eu/health/ph_threats/Bioterrorisme/clin_gui_smallpox_fr.pdf

Behbehani A. M., The Smallpox Story: Life and Death of an Old Disease. Microbiological Reviews, 1983; 455-509