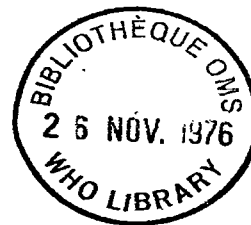




L'ERADICATION DE LA VARIOLE¹

par

Frank Fenner²



HISTORIQUE

La variole est l'une des maladies humaines les plus anciennes. On a signalé des cas en Chine et en Inde il y a plus de 3000 ans, et la variolisation, c'est-à-dire la tentative de conférer une protection par l'inoculation délibérée de virus variolique, est une pratique qui remonte à au moins six siècles avant notre ère. La maladie apparut en Europe vers l'an 600 et - si l'on fait abstraction des cas décrits dans l'Antiquité en Chine et en Inde - elle fut décrite pour la première fois avec précision vers l'an 900 par Rhazes, médecin à l'hôpital de Bagdad.

La variole fut introduite en Amérique centrale en 1520 par un esclave noir appartenant à un rival de Cortes. On prétend que 3 millions et demi d'Indiens moururent de l'épidémie qui se déclara alors, et il est probable que la maladie joua un rôle tout aussi important que l'armée espagnole ou le christianisme dans la destruction des civilisations d'Amérique centrale.

Entre le 16^{ème} siècle et le début du 20^{ème} siècle, la variole était une maladie courante dans la plupart des pays européens et en Amérique du Nord. Pas plus tard qu'en 1930, l'Angleterre et le Pays de Galles enregistrèrent 12 000 cas de variole et les Etats-Unis 48 000; mais, depuis 1950 environ, la variole endémique a disparu d'Europe et d'Amérique du Nord, encore que des flambées limitées aient continué de se produire à la suite d'importations de cas, généralement en provenance du sous-continent indien. Jusque vers les années 1965, la situation en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud était tout simplement catastrophique, car il s'y produisait chaque année d'importantes épidémies qui faisaient des millions de malades et des centaines de milliers de morts. Il nous est difficile de nous faire une idée de la gravité de cette maladie qui sévissait en Angleterre avant l'introduction de la vaccination - et qui ravageait encore la plupart des pays pauvres jusqu'à une période très récente - mais ce que Lord Macaulay dit de la situation à la fin du 17^{ème} siècle nous en donne un aperçu. La variole était alors "le plus terrible de tous les anges de la mort. Les ravages de la peste avaient été beaucoup plus rapides, mais cette maladie n'avait touché nos rivages qu'une ou deux fois de mémoire d'homme; la variole, elle, était toujours présente, remplissant les cimetières, planant constamment au-dessus de ceux qu'elle n'avait pas encore frappés, laissant sur ceux dont elle avait épargné la vie les traces hideuses de son pouvoir, transformant l'enfant nouveau-né en un être étranger devant lequel la mère reculait d'horreur et faisant du regard et du sourire de la fiancée un objet de répulsion pour son amant. Vers la fin de l'année 1694, ce fléau sévissait plus impitoyablement que jamais. L'infection finit par s'étendre jusqu'au palais et frappa la jeune et belle Reine" (Elisabeth I).

¹ Cet exposé, préparé à la suite de la quatrième réunion officieuse du groupe d'experts du monkeypox organisée à Genève en février 1976, a été fait : 1) à la John Curtin School of Medical Research, le 24 mars 1976 et 2) à l'Australian Society for Microbiology (Perth) en juillet 1976.

² Directeur, Centre for Resource and Environmental Studies, The Australian National University, Canberra.

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.

Le programme OMS d'éradication de la variole

En 1967, l'OMS lançait un programme mondial d'éradication de la variole remonte à Jenner lui-même, qui écrivait en 1801 : "Il est maintenant établi sans conteste que la suppression de la variole, le plus terrible fléau de l'humanité, viendra de cette pratique (la vaccination)". Pourtant, plus d'un siècle plus tard, rares étaient les pays, et plus rares encore les continents, qui avaient vaincu cette maladie. Quant à l'éradication mondiale - idée insoutenable avant la deuxième moitié du 20ème siècle -, les résultats avaient été décevants avec la fièvre jaune et le paludisme, les deux maladies auxquelles on s'attaqua tout d'abord. Toutefois, malgré des difficultés apparemment insurmontables encore au début des années 1970, le dernier cas de variole fut enregistré en Amérique du Sud en 1971, en Indonésie en 1972, en Afrique occidentale et centrale en 1972 et dans le sous-continent indien en octobre 1975. Le seul pays où la variole sévit encore de façon endémique est l'Ethiopie, mais uniquement dans quatre provinces d'accès particulièrement difficile (figure 1).

Sur la base de quels facteurs l'OMS décida-t-elle de lancer une campagne d'éradication de la variole dans le monde entier ? Tout d'abord, il s'agissait d'une maladie très grave pour l'homme, dont le taux de mortalité variait suivant les régions de 1% à 40% - ce dernier chiffre étant courant dans le sous-continent indien. D'autre part, les efforts pour empêcher la maladie de prendre pied dans les pays exempts de variole exigeaient le maintien d'un réseau complexe de surveillance sanitaire et un système de vaccination périodique des voyageurs appelés à se rendre dans les régions endémiques.

Deuxièmement, la variole était considérée comme une maladie spécifiquement humaine. C'est là un point extrêmement important, car la première tentative proclamée d'éradication d'une maladie importante chez l'homme - la fièvre jaune - échoua parce qu'il existait un énorme réservoir animal. La fièvre jaune avait été reconnue au début du siècle comme une maladie virale transmise de l'homme à l'homme dans les villes par le moustique Aedes aegypti. Très peu de temps après, l'éradication de la fièvre jaune était chose faite à La Havane (Cuba) et à Panama, ce qui permit la construction du Canal. En 1916, la Commission sanitaire internationale de la toute nouvelle Fondation Rockefeller entreprit l'éradication mondiale de la fièvre jaune. Les premiers efforts furent couronnés de succès spectaculaires et la fièvre jaune disparut de tous les centres d'infection connus en Amérique du Nord et du Sud grâce à l'application de mesures de lutte contre Aedes aegypti. Mais, en 1935, il fallut admettre que l'objectif de l'éradication totale était impossible à atteindre; en effet, le Dr Fred Soper avait identifié ce que l'on appela ensuite la fièvre jaune de brousse - une maladie survenant uniquement en milieu rural, n'ayant rien à voir avec Aedes aegypti et où les hôtes vertébrés jouant le rôle de réservoir étaient des primates vivant dans la brousse.

Le troisième facteur qui incita l'OMS à envisager l'éradication mondiale de la variole fut la conviction que l'infection ne se produisait que sous forme aiguë, suivie du décès ou de la guérison totale du malade, qui était alors immunisé pour le restant de ses jours, et sans qu'il y ait le moindre signe de recrudescence. Pour se rendre compte de l'importance de ce facteur, il faut considérer le cas de la maladie qui pose le plus de problèmes dans le diagnostic différentiel de la variole, à savoir la varicelle. Celle-ci est due à un virus herpétique; lorsque l'atteinte aiguë disparaît, le virus persiste de nombreuses années à l'état occulte, probablement dans des cellules de ganglions de la racine postérieure ou de nerfs crâniens. Des années après la guérison, le virus peut être réactivé et provoquer un zona. Le fait important du point de vue épidémiologique est que des enfants réceptifs peuvent contracter la varicelle après avoir été en contact avec des malades atteints d'un zona. Il n'est pas possible d'éradiquer une maladie virale entraînant une maladie récurrente présentant un tel schéma d'infectiosité.

Enfin, avec le virus de la vaccine, dont les préparations sont d'origines diverses mais qui est étroitement apparenté au virus du cowpox et à celui de la variole, les autorités de la santé publique disposaient d'un instrument très efficace de vaccination prophylactique contre la variole.

Nous allons maintenant examiner de plus près, un peu dans le désordre, la situation en 1976. Nous ne nous arrêterons pas longtemps sur le taux de létalité encore qu'il y ait des

différences dans la virulence des différentes souches de virus variolique (tableau 1). Malgré les antibiotiques dont on dispose aujourd'hui et la qualité des soins infirmiers, la variole, en particulier dans le sous-continent indien, était encore, jusqu'à ce que le dernier cas se produise en octobre 1975, une maladie très grave dont le taux de mortalité pouvait atteindre 40 % parmi les personnes non vaccinées.

Vaccination de masse

L'efficacité et la qualité du vaccin ont posé un problème très important pour le programme de l'OMS, fondé au départ sur la vaccination de masse. Dans ce type de programme, il faut évidemment être sûr que le vaccin est pleinement actif au moment où il est injecté dans le bras du sujet; or, ce fait était souvent négligé. Le vaccin lyophilisé, qui garde un niveau d'activité acceptable pendant au moins un mois à 37°C, s'est révélé indispensable, notamment en zone tropicale. Mais si des méthodes pratiques avaient été mises au point vingt ans auparavant pour la préparation du vaccin, on s'est aperçu, lorsque le programme a débuté en 1967, que 10 à 15 % au maximum du vaccin alors utilisé dans les pays endémiques était lyophilisé et remplissait les conditions requises. Une aide fut donc apportée aux établissements de production de vaccins et des centres de référence furent créés en vue de contrôler systématiquement la qualité du vaccin. En 1969, plus de 95 % du vaccin utilisé répondait aux critères. A l'heure actuelle, les deux tiers des doses nécessaires chaque année dans les zones endémiques - plus de 200 millions de doses - sont produits dans des pays en développement. D'autre part, l'introduction de l'aiguille bifurquée en 1968 a facilité l'organisation des programmes de vaccination. Grâce à cette aiguille et à la technique des piqûres multiples, l'efficacité de la vaccination s'est améliorée et on a pu réaliser une économie de vaccin d'environ 50 %.

Outre l'amélioration du vaccin et de la technique vaccinale, il fallait un système simple permettant de contrôler les résultats de la campagne systématique de vaccination de masse. On mit au point des méthodes d'enquête par sondage qui permettaient, pour évaluer le programme, de n'examiner qu'une petite partie de la population. Pour pouvoir être bien appliquées par les travailleurs sur le terrain, ces méthodes doivent être simples. Dans le cadre de l'évaluation, on recherche chez les sujets retenus dans l'échantillon des marques varioliques sur le visage et la trace d'une cicatrice vaccinale. Chez les enfants de moins de cinq ans, on détermine si l'enfant a subi ou non une primovaccination au cours des 21 jours précédents et, si cela a été le cas, on recherche le signe d'une "prise". Chez les enfants, les cicatrices sur le visage sont d'une importance toute particulière car elles constituent un registre permanent de la morbidité variolique dans la région. Par exemple, dans une zone considérée comme exempte de variole depuis trois ans, de telles marques chez un enfant de 1 ou 2 ans signifient qu'il peut y avoir des foyers de variole non repérés dans la région. La prévalence des cicatrices vaccinales permet de faire une évaluation assez sûre de l'état immunitaire de la population, l'expérience ayant montré que, dans les pays endémiques, entre 85 et 95 % des cas de variole surviennent chez des sujets ne présentant pas de cicatrice vaccinale. Ainsi, lorsqu'on détermine l'état d'immunité, on ne se soucie pas de l'ancienneté de la cicatrice vaccinale et on assigne un objectif opérationnel simple aux équipes : par exemple, un minimum de 80 % des individus dans chaque groupe d'âge doit présenter une cicatrice vaccinale. Les taux de prise sont déterminés uniquement à partir du succès de la primovaccination, en raison des difficultés d'interprétation de la réponse à la revaccination. Si plus de 95 % des sujets ont réagi à la primovaccination, le vaccin et la technique sont considérés tous deux comme satisfaisants.

Infectiosité récurrente

On n'a pas réussi à déterminer s'il pouvait y avoir recrudescence de la variole, avec des épisodes récurrents d'infectiosité, en présence de nombreux cas primaires de variole. Toutefois, l'histoire de la variole dans les pays d'Europe, en Amérique du Nord et en Australie au cours de ce siècle incite fortement à croire que la récurrence n'a pas été un phénomène important du point de vue épidémiologique. Toutes les flambées nouvelles enregistrées dans ces pays ont pu être expliquées par des contacts avec des cas importés de variole primaire. Le même schéma est apparu au fur et à mesure de la disparition de la maladie en Amérique du Sud, en Asie et en Afrique et, à mon avis, ce risque peut être écarté.

Réservoir animal

La menace la plus sérieuse pour le programme d'éradication était et est encore la possibilité qu'il existe un réservoir animal de variole.

L'OMS a créé un petit groupe d'experts chargé de lui donner des avis sur ce problème. Le groupe, réuni pour la première fois à Moscou, a tenu récemment à Genève sa quatrième et sans doute sa dernière réunion, au cours de laquelle il s'est penché sur la question de la stratégie post-éradication.

D'après la théorie épidémiologique, particulièrement bien développée pour la rougeole, la variole humaine a dû trouver son origine chez un hôte animal au moment de l'apparition des premiers grands villages, il y a tout au plus 6000 ans et probablement plus récemment. Etant donné que les données disponibles sont beaucoup plus précises pour la rougeole que pour la variole, je prendrai le cas de cette première maladie.

Le virus de la rougeole ne possède pas de réservoir animal, l'infection est suivie d'une immunité permanente et il n'y a pas d'excrétion récurrente. La découverte du fait que l'infection persistante du cerveau par le virus de la rougeole entraîne une panencéphalite sclérotante subaiguë n'a pas d'incidence sur la situation épidémiologique; rien n'indique en effet que des sujets atteints de cette maladie aient jamais excrété le virus de la rougeole après l'atteinte rougeoleuse aiguë. Pour que le virus se maintienne dans une collectivité, il faut qu'il y ait en permanence des êtres humains réceptifs. Compte tenu d'une période d'incubation de 12 jours environ et du fait que l'excrétion virale atteint son maximum au début de la maladie, il faudrait au moins 30 nouveaux sujets réceptifs chaque année pour assurer la persistance du virus si les cas étaient également répartis dans le temps. Il en faudrait évidemment beaucoup plus pour maintenir l'endémicité. Bartlett a calculé que dans les villes quelque 2500 cas par an étaient le minimum nécessaire pour empêcher une interruption de la transmission. Vérifiant ce chiffre avec des données en provenance de villes anglaises et américaines, il a constaté que ces interruptions se produisaient lorsqu'il y avait moins de 4000 à 5000 cas par an. Pour ce nombre de cas, la ville comptait au minimum 250 000 habitants. Les collectivités insulaires offrent un terrain plus intéressant encore pour étudier les effets du nombre d'habitants. Black a analysé les données provenant de dix-neuf collectivités insulaires sur une période d'environ 15 ans (tableau 2). La rougeole a disparu pendant certaines périodes dans toutes les îles peuplées de moins d'un million d'habitants et l'incidence de la maladie apparaît dans les tableaux. Guam et les Bermudes, qui font exception, abritent d'importantes populations temporaires de militaires ou de touristes et les liaisons aériennes entre ces deux îles et les grandes villes sont fréquentes; elles sont donc insuffisamment isolées pour qu'on puisse les comparer avec d'autres populations insulaires ayant le même apport de sujets réceptifs.

Ceci indique que ni la rougeole, ni la variole n'auraient pu exister parmi les premiers hommes, c'est-à-dire à une époque où l'être humain était un animal à la vie relativement longue qui vivait en petits groupes familiaux.

Le virus de la variole possède une grande spécificité d'espèce et, s'il n'affecte pas la plupart des animaux de laboratoire, certains singes peuvent être atteints de lésions de la peau et d'une affection semblables à la variole. On a noté que l'infection pouvait être transmise d'un animal à l'autre par contact à l'intérieur d'une même cage, mais que le nombre de lésions de la peau diminuait avec chaque passage successif et qu'il y avait eu interruption de la transmission deux fois lors du troisième passage et une fois lors du huitième passage. Ces expériences ont renforcé la conviction que l'existence d'un réservoir simien de virus de la variole était improbable.

Les virus appartenant au groupe dont fait partie le virus variolique, celui des orthopoxvirus, sont relativement fréquents chez les mammifères (tableau 3). On s'est particulièrement intéressé à deux de ces virus, car ils pourraient être des réservoirs de la variole humaine : le virus monkeypox et le virus whitepox.

Monkeypox

La maladie à laquelle on a donné le nom de monkeypox a été identifiée pour la première fois lors d'une flambée de maladie éruptive généralisée survenue en 1958 à Copenhague chez des singes cynomolgus; entre cette date et 1968, quatre autres flambées se sont produites en Europe et cinq aux Etats-Unis chez des animaux provenant d'Asie ou d'Afrique et destinés à la préparation de vaccin antipoliomyélitique. Dans six des dix flambées, on a trouvé un orthopoxvirus présentant des propriétés caractéristiques. Lors d'études sérologiques approfondies faites en 1970 sur des singes en provenance de Malaisie et des Philippines, l'examen de plus de 2000 sérums n'a pas permis de révéler la présence d'anticorps anti-poxvirus.

En 1970 est apparue chez l'être humain la première d'une série d'infections éruptives dans des régions d'Afrique exemptes de variole depuis deux ans ou plus. Depuis août 1970, 20 cas se sont produits. La maladie ressemblait fortement à la variole dans la plupart des cas et quatre des malades sont morts. Deux malades seulement avaient été vaccinés.

Les cas, éparés de la Sierra Leone jusqu'au sud du Zaïre (figure 2), se sont produits dans 15 petits villages d'une zone de forêt tropicale dense; un cas est survenu dans une ville de 40 000 habitants. Douze cas étaient des cas uniques; dans un cas, trois germains ont été infectés en même temps et, dans deux cas, il a pu y avoir transmission de l'infection d'un homme à l'autre puisque la maladie est apparue chez de proches parents à des intervalles de 9 et 12 jours respectivement. Le taux de transmission à des contacts réceptifs à l'intérieur du foyer (6 %) était beaucoup moins élevé que celui que l'on constate généralement pour la variole (35 %).

Le virus monkeypox diffère à bien des égards du virus de la variole (tableau 4). Les cas humains de monkeypox récemment décelés n'étaient pas les premiers à se produire et il est vraisemblable que les cas antérieurs avaient été masqués par le fait que la variole était auparavant très fréquente. Mais des isolats obtenus auparavant lors de plus de 500 flambées présumées de variole dans ces régions ont révélé la présence de souches typiques de virus variolique, ce qui donne à penser qu'à tout le moins les poussées de monkeypox sont rares. Ceci, associé au fait que 13 malades n'ont pas réussi à transmettre le virus à plus d'une centaine de personnes non vaccinées avec lesquelles ils étaient en contact, indique qu'il pourrait s'agir d'infections fortuites sans signification épidémiologique.

Les recherches épidémiologiques faites à propos des cas de monkeypox chez l'homme n'ont pas permis de découvrir la source de la maladie. Il n'est sans doute pas sans intérêt de savoir qu'en Afrique, contrairement à la Malaisie et aux Philippines, la viande de singe est très appréciée et est régulièrement consommée par la population des forêts tropicales; il a cependant été difficile de faire la preuve d'un contact avec des singes dans plusieurs des cas survenus en Afrique. Les examens sérologiques faits sur des singes, des oiseaux et des rongeurs en Afrique centrale et occidentale ont révélé la présence d'anticorps neutralisants vis-à-vis des orthopoxvirus dans des sérums de singes et de rongeurs - mais la réactivité croisée entre différents orthopoxvirus limite le caractère significatif de ce phénomène. Une épreuve spéciale d'immunofluorescence a cependant révélé la présence d'anticorps spécifiques du virus monkeypox dans les sérums de deux singes *Cercopithecus* adultes capturés en Côte d'Ivoire. Il reste toutefois à savoir si les singes ne sont comme l'homme que des sentinelles face au virus monkeypox ou bien s'ils en constituent le réservoir naturel primaire.

Le monkeypox reste une énigme. Des isolats ont été obtenus à partir de reins de primates venus d'Asie et d'Afrique dans des colonies de laboratoire entre 1958 et 1965, lors d'une épidémie survenue au zoo de Rotterdam en 1964, et chez des êtres humains malades en Afrique occidentale et centrale entre 1970 et 1975. La recherche d'anticorps dans 2000 sérums de singes d'Asie n'a révélé la présence d'aucun anticorps anti-orthopoxvirus, mais on a noté une fréquence relativement plus élevée de ces anticorps chez plusieurs espèces de primates et certains rongeurs d'Afrique occidentale. On n'a recherché d'anticorps spécifiques du monkeypox que dans quelques sérums de singes d'Afrique occidentale où l'on avait décelé la présence d'orthopoxvirus, et trois résultats positifs ont été enregistrés. Mais d'après le tableau épidémiologique, le monkeypox est chez l'homme une zoonose rare (20 cas identifiés sur 200 millions de personnes au cours de cinq années), cliniquement impossible à distinguer de la variole mais dont la capacité de transmission à l'homme est limitée.

Virus "whitepox"

Il faut souligner toutefois une série de cas assez troublants d'isolements de virus. En septembre 1964, lors du traitement systématique de tissus rénaux de singes cynomolgus d'Asie, des orthopoxvirus ont été isolés à deux reprises en Hollande. Des virus monkeypox ont été isolés à partir de matériel analogue avant et après cette date. Mais, sur la membrane chorio-allantoïde et dans toutes les autres épreuves de laboratoire, ces deux isolats ressemblaient au virus de la variole. Les personnes travaillant sur le terrain ont donné à ces isolats ainsi qu'à d'autres isolats analogues le nom de virus "whitepox" parce que, contrairement au virus monkeypox, ils provoquent de petites pustules blanches et denses sur la membrane chorio-allantoïde. Cette découverte serait restée un fait exceptionnel si quatre isolements n'avaient été faits à partir de quelque 500 échantillons de tissus rénaux de primates et de rongeurs du Zaïre entre 1971 et 1973. Les animaux en question étaient un chimpanzé, un singe "sala" et deux rongeurs - Mastomys, le rat commun du Zaïre, et un rongeur semblable à l'écureuil.

Tous ces isolats ressemblaient à tous égards au virus "whitepox sauvage" isolé en Hollande; ils ressemblent également de très près au virus de la variole (tableau 4), encore que les diverses souches puissent être distinguées des souches de virus variolique. Expérimentalement, le virus whitepox inoculé à un singe Cercopithecus a provoqué une maladie généralisée accompagnée d'éruptions.

Les seules caractéristiques qui pourraient confirmer qu'ils sont identiques au virus variolique ou sont différents de lui sont la pathogénicité et la transmissibilité à l'homme, qu'il n'est pas possible de vérifier. Ces virus restent donc une énigme et une menace; à mon avis, seuls le temps et une surveillance épidémiologique continue permettront de résoudre le problème. On en vient inévitablement à se demander si un ou plusieurs de ces isolats n'ont pas été des contaminants de laboratoire - risque toujours présent dans des laboratoires qui manipulent des virus résistants. La chose était possible au laboratoire de Moscou mais, en Hollande, les reins de singe étaient traités pour la préparation de vaccin antipoliomyélitique, loin de tout laboratoire manipulant des poxvirus. Au laboratoire de Moscou, trois échantillons provenaient d'animaux dont le sérum contenait des anticorps neutralisants et, dans le premier cas, où le fait n'a pas pu être vérifié, un nouvel isolement fait un mois plus tard a donné un résultat positif. Il ne semble donc pas qu'il se soit agi de contaminants de laboratoire.

Etant donné que la variole a été éliminée d'Afrique centrale et occidentale, il faut être extrêmement prudent avec tout matériel provenant d'un autre cas suspect. On peut être sûr qu'il se produira d'autres cas de maladie semblable à la variole. Si le virus monkeypox est alors isolé, il n'y aura pas lieu de s'inquiéter. Mais si l'on trouve un virus semblable aux virus whitepox sauvages, l'OMS se trouvera alors aux prises avec un problème majeur. Notre comité réuni à Genève a recommandé tout d'abord qu'à l'avenir les isolements faits à partir de cas suspects de variole (excepté ceux d'Ethiopie, où la maladie est encore endémique) ne soient faits que dans des laboratoires spéciaux à haute sécurité utilisés uniquement à cette fin et, ensuite, que le matériel soit fractionné et soumis à des épreuves séparées dans deux laboratoires (vraisemblablement l'institut de recherche pour les préparations virales à Moscou et les laboratoires CDC à Atlanta (Géorgie, Etats-Unis d'Amérique).

La question d'un possible réservoir animal de la variole reste posée et il est probable que seules des observations approfondies poursuivies plusieurs années après la disparition de la variole permettront de résoudre le problème. Jusqu'à présent, le monkeypox humain est la seule zoonose semblable à la variole que l'on trouve dans les pays où l'éradication de la variole est chose faite.

De la vaccination de masse à la surveillance intensifiée

J'aimerais conclure cet exposé par un examen des moyens grâce auxquels le programme d'éradication de la variole est parvenu à l'éradication confirmée de cette maladie en Amérique du Sud, en Asie et dans la plus grande partie de l'Afrique.

Dès le début du programme, il est apparu que la vaccination de masse, tout en servant à retarder la transmission, réussissait rarement à l'interrompre. Ainsi, dans le centre de Java, une enquête par sondage soigneusement préparée a révélé en 1969 que plus de 95 % des 23 000 000 d'habitants de la province présentaient des cicatrices vaccinales. Or, pendant cette même année, près de 1700 cas se sont produits, 85 % d'entre eux chez des sujets n'ayant jamais été vaccinés avec succès. En bref, on peut dire que l'infection a continué à se transmettre essentiellement parmi les personnes non immunisées, lesquelles représentaient moins de 5 % de la population. La solution logique eut été de vacciner ces 5 % restants, mais les problèmes logistiques et le coût d'une telle opération auraient été trop considérables.

L'expérience des flambées importées de variole en Europe a montré depuis longtemps que même dans des groupes de population beaucoup moins bien vaccinés que ceux d'Indonésie, la variole se propage généralement assez lentement, infectant ceux qui ont été en contact étroit avec un malade. Même des programmes limités de vaccination ne touchant que les personnes immédiatement exposées se sont révélés efficaces dans l'interruption des poussées. Etant donné que, dans les régions d'endémicité, on enregistre surtout des séries de poussées varioliques, il semblait logique de modifier la stratégie du programme pour passer de la vaccination de masse à l'endiguement de ces poussées. C'est pourquoi la stratégie du programme et l'évaluation des progrès ont été centrées non pas sur la vaccination de x millions de personnes, mais sur le dépistage et l'endiguement des cas de variole et sur la réduction à zéro de l'incidence de la maladie.

Ce changement de stratégie signifiait qu'il fallait mettre au point des réseaux de notification pour permettre le dépistage précoce des poussées et créer des équipes épidémiologiques spécialisées chargées d'enquêter sur les flambées et de prendre des mesures d'endiguement. L'élément clé de la mise en place de ces réseaux a été la création d'équipes nationales et/ou régionales de surveillance qui se rendent régulièrement dans tous les postes sanitaires dont elles sont responsables pour veiller à ce que des rapports sur la variole soient transmis chaque semaine et pour inciter les notables laïques et religieux, les enseignants, etc. à signaler les cas aux postes sanitaires. Les visites régulières des équipes et leur action concrète lorsque des cas étaient signalés ont considérablement facilité la coopération. Pour le programme anti-variolique, la notification systématique des cas de maladie, si souvent décriée, a été l'élément fondamental de la surveillance. Sans être optimale elle a suffisamment bien fonctionné pour qu'à la fin de 1973 la transmission soit interrompue dans 25 des 30 pays où la maladie était jadis endémique.

Là où les travailleurs sanitaires se sont fréquemment rendus dans les villages, le dépistage n'a pas posé de problème important. C'est ce qui s'est passé en Inde, et, dans une moindre mesure, au Pakistan. La plupart des poussées de variole survenues dans ces pays ont été décelées dans les quatre à six semaines qui ont suivi l'apparition du premier cas et elles ont pu être enrayerées avant que la maladie ne se propage au-delà des environs immédiats.

Les conflits militaires et les bouleversements sociaux ont néanmoins posé d'énormes problèmes, notamment en Inde, au Bangladesh et en Ethiopie.

Inde et Bangladesh

C'est ainsi qu'après 18 mois sans variole, le Bangladesh a été réinfecté en février 1972 par des réfugiés qui revenaient d'Inde. Bien que des mesures d'urgence aient été prises et que l'on ait affecté du personnel supplémentaire à la lutte antivariolique, plus de 10 000 cas se sont déclarés en 1972. En Inde, les Etats du sud étaient exempts de variole mais, au début de 1973, d'importantes épidémies se sont produites le long d'une bande transversale presque continue dans le nord de l'Inde. Or, chose assez paradoxale peut-être, les services de santé de ces régions étaient beaucoup plus développés que dans la plupart des zones d'endémicité où la transmission avait déjà été interrompue; de même, les transports et les communications posaient moins de problèmes; le nombre de travailleurs affectés à la lutte contre la variole par habitant y est cinq à dix fois plus élevé, et rares sont les zones où moins de 80 % de la population présentent des cicatrices vaccinales. Les échecs dans ces régions sont sans doute dus au fait que, pendant des années, on s'est peu soucié d'organiser des activités de surveillance; en effet, l'équipe de lutte antivariolique s'occupait surtout de vaccination de masse.

C'est la raison pour laquelle les responsables du programme d'éradication de la variole ont institué et intensifié la surveillance, et le résultat heureux a été que le dernier cas de variole identifié en Asie a été signalé le 16 octobre 1975 (figure 3). Des programmes de recherche et de surveillance de foyers cachés de variole sont en cours et se poursuivront jusqu'à ce que l'éradication de la variole puisse être certifiée. Les activités de recherche sont analogues en Inde, au Bangladesh, au Népal et au Pakistan et comportent plusieurs aspects : premièrement, des travailleurs sanitaires de toutes catégories participent à la surveillance dans toutes les habitations et tous les villages de chacun de ces pays à des intervalles allant de un à plusieurs mois suivant le risque de persistance des foyers de variole. Pour encourager la notification des cas qui pourraient se produire, une récompense de \$35 à \$125 est offerte au villageois qui signale un cas, et une somme analogue récompense le travailleur sanitaire qui reçoit le rapport et y donne suite. Une large publicité a été faite à cette forme d'encouragement et des enquêtes par sondage sont organisées systématiquement en vue de contrôler l'efficacité des efforts déployés pour rendre publique cette information. Deuxièmement, dans chaque centre de santé et chaque hôpital, des "registres de cas présumés" ont été créés : on y inscrit chaque notification de cas suspect et le personnel sanitaire local inscrit les résultats de l'enquête qui suit. Troisièmement, on recueille des échantillons pour examen en laboratoire dans tous les cas où le diagnostic est douteux, ainsi que parmi les malades atteints de varicelle là où des flambées ont entraîné un décès. Les laboratoires nationaux et les laboratoires OMS de référence d'Atlanta et de Moscou participent à l'analyse de ces échantillons. Quatrièmement, des recherches spéciales menées par du personnel directement affecté à cette tâche sont en cours dans des régions dont les autorités nationales et les autorités sanitaires de l'OMS jugent l'infrastructure sanitaire insuffisante, dans les régions regroupant de vastes populations de migrants, ainsi que dans les régions considérées, pour d'autres raisons, comme tout particulièrement exposées à la variole. De nombreuses régions telles que le Sikkhim, les monts Chittagong et des régions reculées de la partie orientale de l'Inde ont déjà fait l'objet de recherches actives dans le cadre de programmes planifiés d'une durée de plusieurs semaines, mais jusqu'à présent aucun foyer occulte n'a été découvert.

Ethiopie

La forme de variole qui sévit de façon endémique en Ethiopie n'entraîne qu'une faible mortalité - 1 % environ - et la pratique de la variolisation, autrefois très répandue, commence seulement à être remplacée par la vaccination dans les régions reculées.

En 1975, l'Ethiopie a notifié un total de 3880 cas de variole, soit 12 % de moins qu'en 1974. Toutefois, il faut tenir compte du fait que la notification a été plus complète en 1975 que les années précédentes puisque les effectifs affectés au programme d'éradication du paludisme sont passés de moins de 100 en janvier à plus de 500 en octobre, cependant que les pouvoirs publics apportaient une aide supplémentaire à cette action.

En février 1975, on a commencé à évaluer et compter le nombre de villages infectés dans lesquels un ou plusieurs cas s'étaient déclarés au cours des six semaines précédentes - un système d'évaluation déjà utilisé en Asie. La première évaluation a révélé l'existence de quelque 60 villages notoirement infectés. Il y avait aussi de vastes régions considérées comme infectées mais où les troubles politiques ou le manque de personnel empêchaient toute surveillance. Au cours de l'année, les effectifs ont plus que quintuplé et les troubles se sont apaisés dans bien des régions.

On a découvert de nombreux autres villages infectés, surtout dans des régions montagneuses pratiquement inaccessibles du plateau central où la variolisation était courante; la vaccination y suscitait la méfiance sinon l'hostilité et les villageois refusaient fréquemment d'informer les équipes des cas de variole et allaient même, dans certains cas, jusqu'à cacher les malades. Même lorsque des poussées de variole étaient découvertes, il fallait généralement plusieurs semaines pour persuader 60 à 80 % des sujets contacts d'accepter de se faire vacciner. C'est ce qui explique que les flambées de variole aient persisté pendant des semaines, voire des mois.

Grâce au personnel et aux moyens de transport supplémentaires ainsi qu'à l'aide accrue des administrations locales, on a pu persuader peu à peu les villageois de collaborer au programme. A l'heure actuelle, la plupart des flambées sont décelées lors de la première ou de la deuxième génération de cas. On peut désormais vacciner les habitants d'un village infecté en deux à cinq jours en n'essayant que de très rares refus, si bien que les cas de la troisième génération sont rares. Le nombre de villages infectés n'a cessé de diminuer, quoiqu'à un rythme moins rapide qu'on ne l'espérait au début, en raison de la propagation de l'infection par la variolisation dans le district de Hararghe.

A travers la plus grande partie de l'Ethiopie, les équipes de surveillance sont maintenant en mesure de mener un programme planifié de vaccination et de recherche des foyers non repérés de variole. Quelques zones isolées où la surveillance n'est actuellement pas possible ont fait l'objet d'enquêtes et la population a été vaccinée au cours des neuf derniers mois. Des cas de variolé pourraient s'y produire mais une évaluation définitive ne sera possible que lorsque ces zones seront d'accès plus facile.

Certification de l'éradication

Pour confirmer l'éradication de la variole, il faut avoir pratiqué pendant deux années au moins une surveillance active après le dernier cas connu de variole pour être certain qu'il ne subsiste pas de foyer occulte. L'expérience montre que huit mois est le délai maximum pendant lequel un pays a été considéré comme exempt de variole alors qu'il existait en fait un foyer non décelé. Les 24 mois consacrés à la surveillance constituent donc une marge de sécurité.

A ce jour, des commissions internationales spéciales ont fait le point des programmes menés dans deux grandes zones géographiques - l'Amérique du Sud (août 1973) et l'Indonésie (avril 1974). Dans les deux cas, après examen approfondi des activités menées dans le cadre des programmes et après des visites sur le terrain à des fins de vérification, les commissions ont certifié que la variole avait bien été éliminée. D'autres programmes de certification sont envisagés (figure 4).

Sort du virus variolique une fois l'éradication réalisée

Lorsque la variole aura cessé d'être transmise de l'homme à l'homme, les stocks de virus conservés par les laboratoires de recherche et de diagnostic seront le seul réservoir apparent de virus variolique. Si l'on ne connaît que deux ou trois cas d'infection acquise en laboratoire, la flambée qui s'est produite à Londres en 1972 montre cependant que le danger est réel.

Pour minimiser les risques d'infection, il faudrait que le virus variolique soit conservé par quelques laboratoires seulement où les normes de sécurité et les précautions prises puissent garantir que le virus ne s'échappera pas par inadvertance. On s'emploie actuellement à établir un registre international des laboratoires possédant des stocks de virus variolique.

Au total, pas plus de 15 à 20 laboratoires ne devraient en définitive conserver des stocks de virus variolique, et plus rares encore devraient être ceux qui feront des expériences avec le virus.

Enfin, il ne faut pas se dissimuler que, lorsque la variole aura été éliminée et la vaccination interrompue, le virus variolique pourrait devenir une arme "bactériologique" ou tout au moins être brandi comme tel. Il est intéressant de noter qu'il ne figure pas comme arme bactériologique dans un récent rapport publié dans la revue "Ambio" par l'Institut international de Stockholm pour la Recherche sur la Paix, mais la situation à cet égard devrait, à mon avis, changer. Même s'il existe un vaccin très efficace et si les mesures de santé publique sont adéquates, une maladie capable de se propager rapidement chez l'homme et d'entraîner un taux de mortalité allant jusqu'à 40 % constitue une terrible menace. Il me semble donc que, pour se prémunir contre toute malveillance, la plupart des pays souhaiteront conserver des stocks de vaccin lyophilisé et maintenir la capacité d'en produire davantage, longtemps après cet extraordinaire triomphe de la médecine préventive et 175 ans après que Jenner en eut entrevu la possibilité.

TABLEAU 1. VARIOLE : TAUX DE LETALITE

Région	Année	Nombre de cas	Nombre de décès	Pourcentage
Bangladesh	1973-74	4 196	868	20
Pendjab	1971	1 674	249	15
Afrique occidentale	1967-69	5 628	540	10
Ouest de Java	1969	11 966	930	8
Ethiopie	1972-74	21 250	243	1
Brésil	1969	6 795	37	0,5
Botswana	1971-72	1 092	2	0,2

TABLEAU 2. ENDEMICITE DE LA ROUGEOLE DANS DES ILES DE 500 000 HABITANTS OU MOINS AYANT TOUTES ETE EXPOSEES AU MOINS QUATRE FOIS A LA ROUGEOLE PENDANT LA PERIODE 1949-1964^a

Ile	Nombre d'habitants	Apport démographique annuel ^b	Pourcentage de mois où il y a eu des cas de rougeole (1949-1964)
Hawaï	550 000	16 700	100
Fidji	346 000	13 400	64
Samoa	118 000	4 400	28
Guam	63 000	2 200	80
Tonga	57 000	2 040	12
Bermudes	41 000	1 130	51

^a Données modifiées de F. L. Black (1966).
^b Nombre de naissances en 1956, moins nombre de décès néonataux.

TABLEAU 3. LES ORTHOPOXVIRUS CHEZ LES MAMMIFERES

Genre Orthopoxvirus	
Virus	Hôte
Varirole	Homme
Cowpox	Bovins
Buffalopox	Buffle
Camelpox	Chameau
Turkmenia rodent-pox	Rongeurs sauvages
Ectromélie	Souris
Monkeypox	Singes
"Whitepox"	Singes, rongeurs
Vaccine	Dérivé du cowpox

TABLEAU 4. COMPARAISON DE QUELQUES ORTHOPOXVIRUS

	Varirole	Whitepox (primates)	Whitepox (rongeurs)	Monkeypox	Vaccine
Origine de l'isolement	Homme	Rein de singe	Rein de rongeur	Homme Singes	Homme
Pustules	Petites et blanches	Petites et blanches	Petites et blanches	Petites et roses	Grandes et blanches
Température maximale	37,5-38,5°	38,5°	38,5°	39°	41°
Croissance dans					
1. le derme de lapin	-	-	-	+	+
2. les cellules RK13	-	-	-	+	+
3. les cellules PEK	+	+	+	-	+
Pathogénicité					
1. Souris	Faible	Faible	Faible	Elevée	Elevée
2. Embryon de poulet	Faible	Faible	Faible	Elevée	Elevée
Hémagglutination	Faible	Faible	Faible	Elevée	Elevée
Antigène spécial	Var.	Var.	Var.	Mo	Var. + Vac.
Polypeptides	Var.	Var.	Var.	Mo	Vac.; variable
Gamme d'hôtes					
1. Homme	+	+	+
2. Singe	+	+	..	+	+
3. Souris	-	+	+
4. Autres	-	..	Mastomys	Tamanoir	Vache

FIG. 1. INCIDENCE DE LA VARIOLE, JUIN 1974-1975

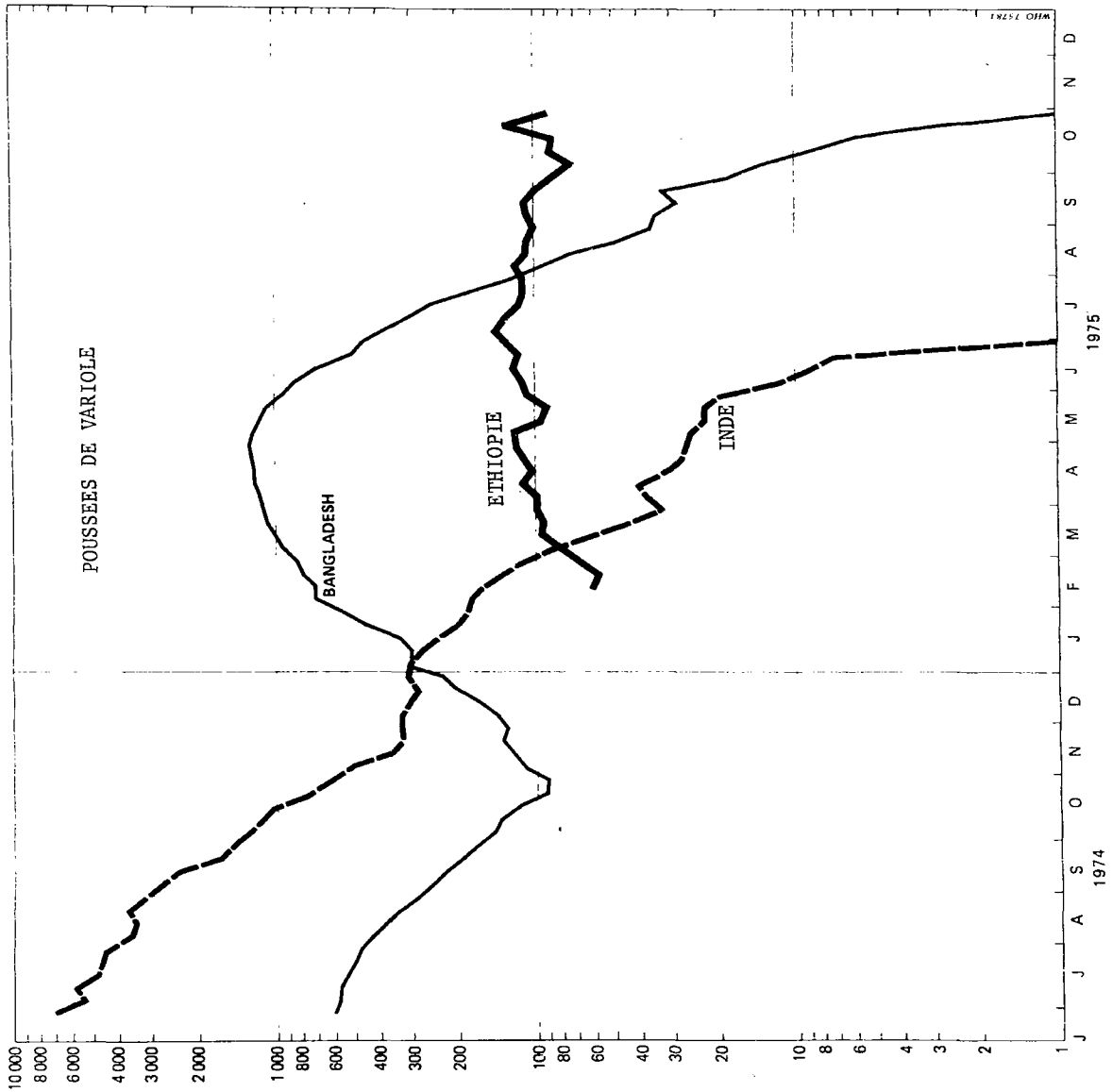


FIG. 2. AFRIQUE : ENDROITS OU SE SONT PRODUITS DES CAS HUMAINS
DE MONKEYPOX, 1970-1975

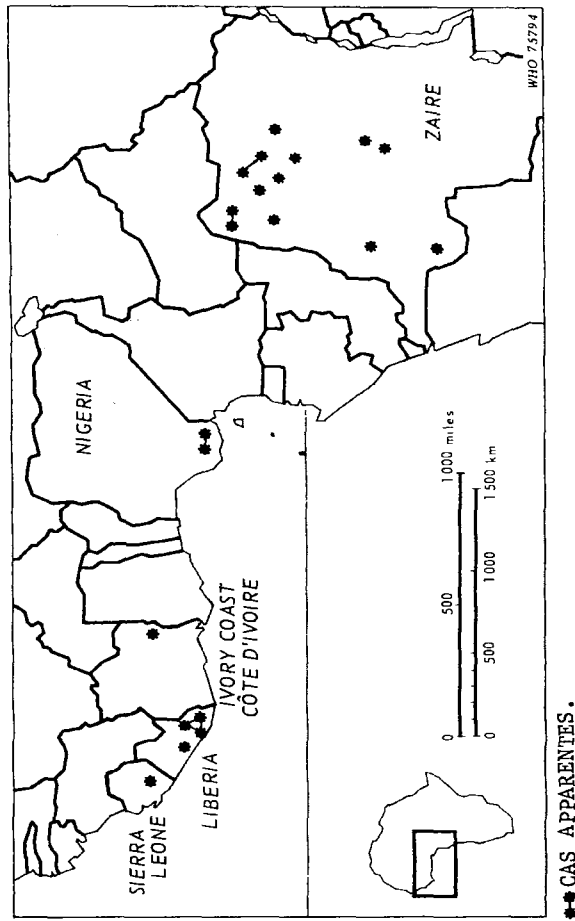


FIG. 3. CAS DE VARIOLE ET DATE D'APPARITION DE L'ERUPTION
DANS LE DERNIER CAS CONNU

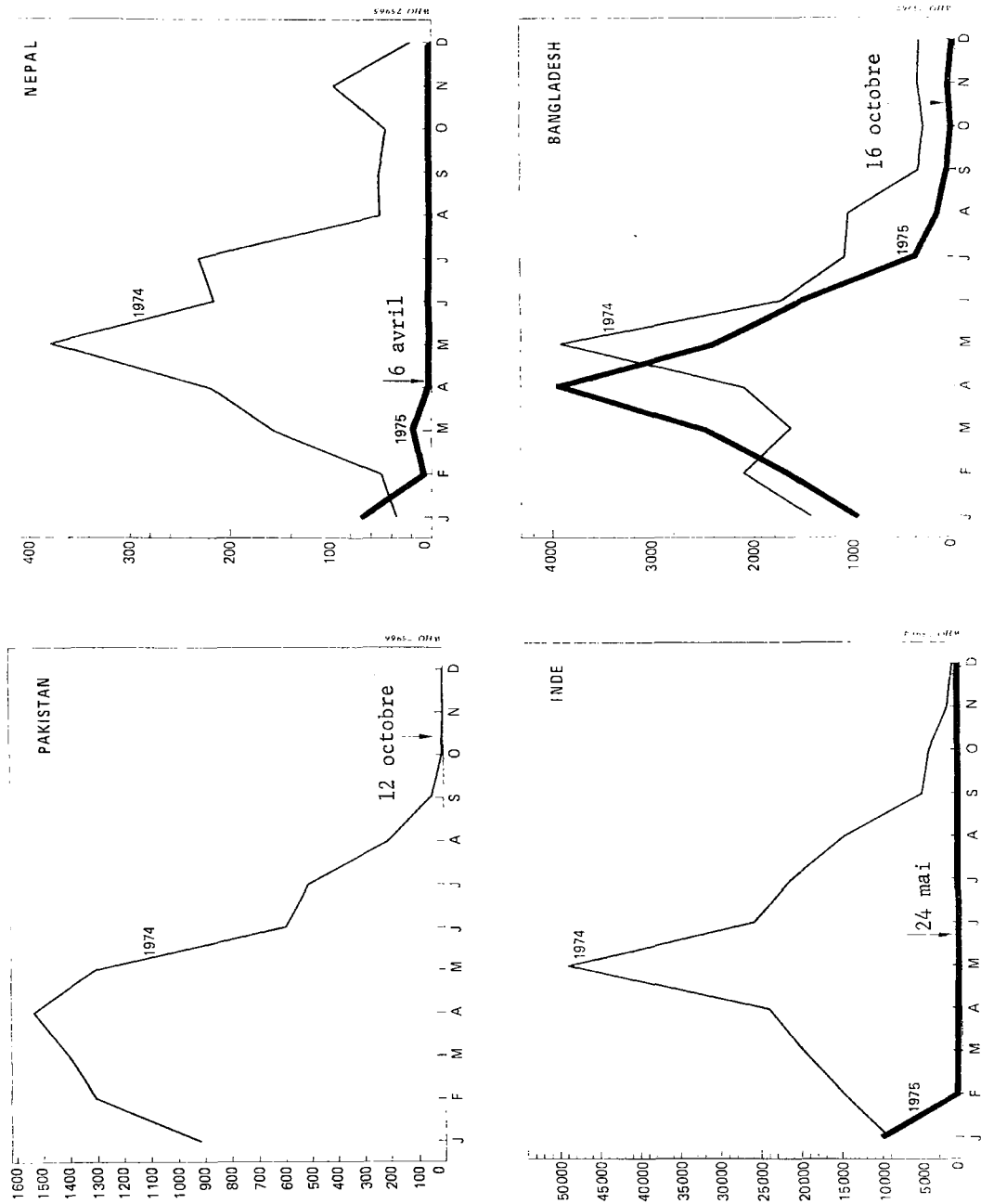
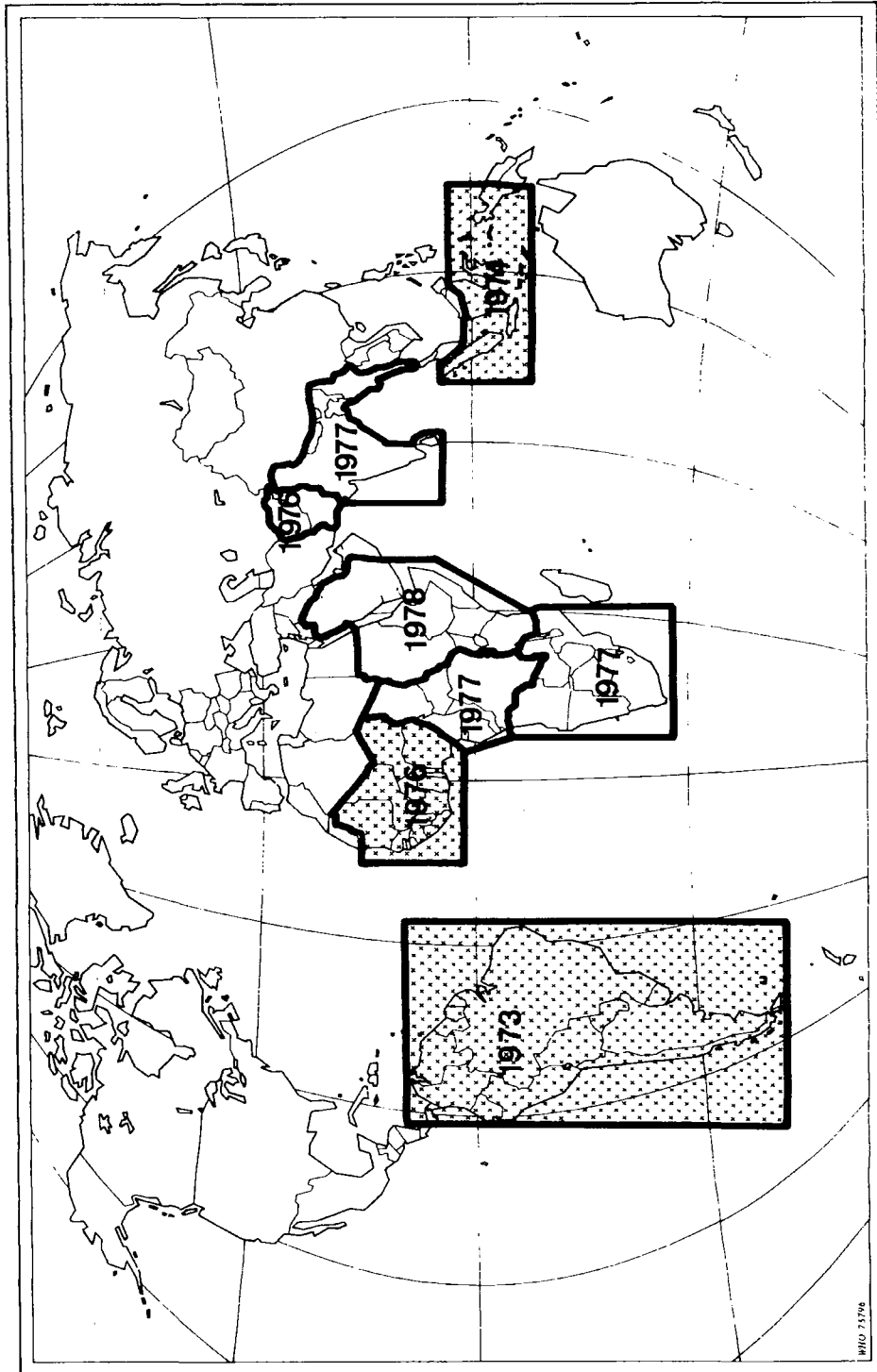


FIG. 4. CERTIFICATION DE L'ERADICATION DE LA VARIOLE



* * *