



Gilbert Greub^{1,2}, Vincent Barras³

La variole: un passé dévastateur, une vaccination salvatrice et de possibles risques futurs

Aujourd'hui, la variole est une maladie éradiquée mais l'inquiétude reste présente. Au cours des siècles passés, la variole a été l'un des pires fléaux avec une mortalité et des séquelles majeures chez les survivants. Elle a donc été considérée comme arme de bioterrorisme et a d'ailleurs été utilisée comme telle par les colons européens en Amérique du Nord. Cet article présente l'histoire de la variole, de son passé dévastateur à son éradication par la vaccination, et questionne une possible réapparition des suites du réchauffement climatique et de la fonte du permafrost.

Un passé dévastateur

Le virus de la variole est probablement apparu en Afrique, et ce il y a plus de 4000 ans avant J.-C. (tab.1). En effet, les plus vieilles traces de la maladie ont été observées sur des visages momifiés d'Égypte qui présentent des lésions pustuleuses typiques de la variole [1]. Depuis l'égypte, le virus se serait disséminé en Inde et en Chine puis vers le VI^e siècle après J.-C. en Europe [2,3]. D'ailleurs, parmi 1867 anciens échantillons humains, plusieurs échantillons provenant de corps de l'époque viking se sont révélés positifs [3].

Totalement inconnue dans le Nouveau Monde, la variole a été introduite par les conquistadors espagnols et portugais et a presque entièrement décimé la population locale, jouant de ce fait un rôle majeur dans la chute de l'empire aztèque [2]. En Amérique du Nord, elle a été introduite par les premiers colons, et a également contribué à décimer la population native. La présence de variole dans les Amériques a aussi été la conséquence de la traite des esclaves provenant d'Afrique où la maladie était alors endémique (cf. tab. 1 pour un résumé chronologique).

Il est important de souligner que non seulement la variole était associée à une mortalité majeure avec plus de 400 000 décès annuels en Europe au XVIII^e siècle, mais causait également une morbidité significative, puisque près d'un tiers des survivants deve-

naient aveugles [4]. De plus, les survivants présentaient des cicatrices majeures sur le corps qui défiguraient le visage. En raison de sa grande mortalité, la variole est aujourd'hui considérée comme une arme de bioterrorisme et a d'ailleurs été utilisée comme telle [2,5].

Les poxvirus

Le virus de la variole est classé parmi les «poxvirus». Contrairement à la plupart des virus ADN qui ont une capsid de structure icosaédrique, les poxvirus sont de grands virus qui présentent une capsid de nature complexe. Ces virus sont enveloppés et ont un seul génome linéaire de taille variable avec des répétitions inver-

sées à chaque bout [6]. Leur taille est d'environ 170 à 200 nm de large et 300 à 450 nm de long [7]. Comme la plupart des virus ADN, son génome est considéré comme relativement stable génétiquement. Ce virus comportait tout de même deux variantes «*Variola minor*» et «*Variola major*» dont la mortalité était semble-t-il relativement différente, de l'ordre de 1% environ et de 40% [2]. Contrairement à d'autres *poxviridae* zoonotiques comme le monkeypox, qui peut occasionnellement causer des infections humaines peu sévères, ce virus était strictement de transmission interhumaine. Le génome de diverses souches de la variole a été séquencé, démontrant que ce virus est plus proche du



Figure 1: Possible réapparition de la variole des suites du réchauffement climatique et de la fonte du permafrost.

Ce dessin de Debra Bühlmann montre bien l'importance de prendre des mesures préventives lors de la découverte d'anciens corps et souligne le risque en termes de biosécurité, risque impossible à mitiger si le virus se retrouve dans l'eau et infecte secondairement des êtres humains exposés à cette eau. Il souligne aussi l'inquiétude justifiée de la population quant au réchauffement climatique qui est associé à divers nouveaux risques microbiologiques, dont la variole illustrée ici, mais également l'extension des zones où se trouvent divers arthropodes vecteurs (tiques, moustiques).

1 Directeur de l'Institut de microbiologie de l'Université de Lausanne, Lausanne

2 Médecin-cadre au sein du service des maladies infectieuses, CHUV, Lausanne

3 Directeur de l'Institut d'histoire de la médecine, Université de Lausanne, Lausanne

Date	Evènements	Références
4000 ans avant J.-C.*	Apparition probable de la maladie en Afrique de l'Est et dissémination en Inde et en Chine	2, 6
1157 avant J.-C.	Evidence de la maladie sur des momies (dont la momie de Ramsès V)	1
600–1050 avant J.-C.	Présence de traces d'ADN du virus de la variole sur environ 2 % des corps de l'ère viking	3
1096–1291	Les croisades ramènent la variole en Europe	2, 4, 13
1520	Fin de l'empire aztèque	4, 13
1723	Début de la variolisation en Europe	8
1763	1 ^{re} utilisation de la variole comme arme de bio-terrorisme contre les Amérindiens	5, 13
1796	Début de la vaccination par E. Jenner	2
1840	Interdiction de la variolisation en Europe au vu de ses effets secondaires parfois sévères avec une mortalité résiduelle de l'ordre de 1 %	2, 13
1967	Début du programme d'éradication de l'OMS	9
1977	Eradication de la variole (dernier cas documenté en Somalie)	9
1978	Cas accidentel de variole (laboratoire anglais)	9, 13
2012	Documentation de l'ADN du virus de la variole à partir du corps d'une femme sibérienne datant d'environ 300 ans	10
2020	Documentation de la variole chez des sujets de l'époque viking	3

Tableau 1: Eléments-clés dans l'histoire de la variole

*J.-C. = Jésus-Christ; tableau adapté des références 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 13

camelpox et d'une souche africaine infectant des gerbilles (de petits rongeurs) que du monkeypox infectant d'autres primates [6], ce qui suggère qu'un évènement initial zoonotique aurait pu avoir lieu en Afrique il y a quelques milliers d'années.

Prévenir par la variolisation

Très vite, il a été évident que les gens ayant eu une variole étaient protégés d'une réinfection, comme c'est le cas pour d'autres virus tels que les oreillons par exemple. Ainsi, il semble que dès le IV^e siècle de notre ère, les survivants de la variole aient été utilisés pour s'occuper des personnes infectées. A cette époque, différents traitements pour soigner la variole avaient été tentés sans aucun effet. Ce n'est que lorsque des personnes étaient

inoculées avec le virus de la variole (une pratique appelée «variola») qu'il a été possible de réduire de manière significative la mortalité liée à la variole [2]. L'infection se pratiquait par l'inoculation du virus à l'aide de lancettes dans le tissu sous-cutané. Cette pratique, effectuée depuis des siècles en Inde et en Chine, et peut-être aussi en Afrique, a été introduite en 1723 en Europe par l'épouse de l'ambassadeur britannique présent à Constantinople où la variolisation se pratiquait [8]. Edward Jenner, le père de la vaccination, a d'ailleurs bénéficié de la variolisation lui-même alors qu'il était un enfant. Agé de 8 ans, il a été inoculé en Angleterre en 1757, n'a développé qu'une forme très modérée de variole, et est devenu immun.

Pocken: verheerende Vergangenheit, rettende Impfung und mögliche künftige Risiken

Dieser Artikel gibt einen Überblick über die verheerenden Auswirkungen der Pocken in der Vergangenheit und ihre Ausrottung dank der Impfung. In den vergangenen Jahrhunderten galten die Pocken aufgrund der damit verbundenen hohen Sterblichkeit als biologische Waffe und wurden als solche von europäischen Siedlern während des Krieges gegen indigene Völker in Amerika eingesetzt. Sollte es zu einem Wiederauftreten der Pocken kommen, beispielsweise infolge einer versehentlichen oder vorsätzlichen Freisetzung aus einem der bekannten Laborbestände oder einem nicht verzeichneten Bestand oder als Folge von globaler Erwärmung und Permafrostschmelze, bestünde die Gefahr einer Pandemie durch eine aerosolübertragene Krankheit mit einer weit höheren Mortalität als bei SARS-CoV-2, wenn man die zeitliche Verzögerung zwischen den möglichen ersten Fällen und dem Seuchenalarm, die relativ wenigen verfügbaren Impfstoffdosen sowie die fehlende Immunität bei fast 70 % der derzeitigen Bevölkerung berücksichtigt. Obwohl die Pocken ausgerottet sind, besteht also noch immer Grund zur Besorgnis.

Une vaccination salvatrice

Bien que pratiquée dans de nombreux pays, la variolisation était tout de même entachée d'une morbidité significative. Ainsi, la vaccination à l'aide de l'inoculation du virus *Vaccinia* (appelé aussi cowpox) a été une avancée majeure en médecine. En l'occurrence, Edward Jenner a démontré que l'inoculation du «cowpox», qui s'avère être un virus similaire affectant les bovins, pouvait protéger de la variole de manière effective [2]. Il était alors connu que des personnes travaillant au contact des vaches et présentant des lésions pustuleuses aux mains ne faisaient qu'une forme locale de la variole, mais Jenner fut le premier à émettre l'hypothèse que cette inoculation du cowpox protégeait de la variole [8]. Bien que la notion même de virus au sens microbiologique du terme n'existait pas à l'époque, ce fut la première démonstration qu'une infection préalable par un virus analogue mais moins virulent peut protéger d'une infection subséquente par un virus hautement pathogène. C'est donc cette inoculation d'un virus moins adapté à l'homme (i.e. moins virulent pour l'homme) et la protection qu'elle confère contre la variole qui représente la contribution réelle de Jenner. Il fallut ensuite attendre



200 ans pour que la variole puisse être éradiquée par la vaccination. Ce délai est lié à de multiples facteurs (culturels, sociaux, politiques), mais ce délai s'explique aussi par des facteurs techniques: manque de doses disponibles, fait lié notamment à la faible prévalence du cowpox chez les bovidés; difficulté de disséminer cette souche peu virulente de par le monde. Ainsi, ce n'est que dans la deuxième partie du XX^e siècle qu'une véritable campagne de vaccination internationale à l'aide de vaccins stables sous forme lyophilisée pu être entreprise, aboutissant à l'éradication de cette maladie en 1987 [9]. Il s'agit aujourd'hui de la seule maladie humaine éradiquée par la méthode de la vaccination. Ceci est notamment dû au fait qu'il n'y avait pas de réservoir autre que l'espèce humaine de ce virus, que les cas peuvent être aisément détectés au vu de la gravité de la maladie et de sa présentation clinique typique (tab. 2).

Un futur incertain

Aujourd'hui, la variole est une maladie éradiquée mais l'inquiétude reste présente. En effet, il se pourrait que la maladie puisse réapparaître, par exemple suite à une dissémination accidentelle ou volontaire à partir d'un des deux stocks connus (Atlanta, USA et Novosibirsk, Russie) ou d'un stock non répertorié [5]. De plus, bien qu'improbable,

1	Absence de réservoir autre que l'espèce humaine
2	Les cas peuvent être aisément détectés en raison de la gravité de la maladie
3	Présentation clinique typique
4	Pas de phase de latence asymptomatique
5	Pas de récurrence ou d'infections chroniques
6	Un vaccin efficace est disponible
7	Ce virus ADN a un génome très stable, qui empêche d'échapper à la réponse immune induite par le vaccin
8	Volonté politique vu la mortalité et la morbidité associée
9	Relative stabilité géopolitique entre 1967 et 1987

Table 2: Eléments contributifs à l'éradication de la variole
Partiellement adapté des références 2, 4, 6 et 13.

il n'est pas totalement exclu qu'un stock du virus de la variole (sous forme lyophilisée ou congelée) soit encore présent dans les sous-sols d'un institut de microbiologie, malgré les efforts de l'OMS pour identifier et détruire tout stock résiduel. Il se pourrait également que le réchauffement climatique ramène le corps pétrifié par la glace d'une personne infectée il y a plusieurs siècles (figure 1), que ce soit suite à la

fonte des glaciers ou du permafrost. Ce scénario a été d'ailleurs relayé cet été dans le journal «Le Temps» (<https://www.letemps.ch/sciences/rechauffement-climatique-source-probable-virus>). L'hypothèse est étayée par la découverte d'ADN de la variole à partir d'un corps d'une femme sibérienne datant d'environ 300 ans [10] et par le fait que l'équipe de JM Claverie a pu cultiver un ancien virus datant de plus de

Allegro®

Richtige Therapiewahl durch interferenzfreie Glukosemessung

Durch die innovative GLU Teststreifen Technologie werden über 8000 Interferenzeinflüsse wie Medikamente ausgeschlossen.

Gemessene Parameter:
GLU HbA1c Lipidprofil CRE CRP PT/INR uACR

Erfahren Sie mehr dazu am Seminar am SVA Kongress 2020 in Davos!

Melden Sie sich noch heute via QR Code an oder besuchen Sie uns am Stand 202!

nova
biomedical
novabiomedical.com



Seminar am SVA Kongress
2020 in Davos
7. November 2020





30 000 ans à partir du permafrost [11]. Même si ce virus appelé *Pithovirus sibericum* est apparemment non pathogène pour l'être humain (puisqu'il ne se multiplie qu'au sein des amibes libres du genre *Acanthamoeba*, et pas en culture sur des cellules mammaires), il représente une preuve irréfutable de la très longue viabilité des virus ADN présents dans le permafrost. Ainsi, outre une réapparition de la variole, on peut aussi craindre l'apparition d'autres virus inconnus, qui ont peut-être été extrêmement pathogènes dans un passé lointain.

En cas de réapparition de la variole, il faut craindre une pandémie d'une maladie transmissible par aérosols et grevée d'une mortalité bien supérieure que celle du SARS-CoV-2, compte tenu du délai entre les éventuels premiers cas et l'alerte, le relatif peu de doses de vaccins disponibles, et l'absence d'immunité chez près de 70% de la population actuelle. Enfin, la niche écologique laissée vacante par l'éradication de la variole pourrait être un jour comblée par le saut d'espèce d'un autre poxvirus, comme suggéré par des cas sporadiques d'infec-

tions humaines par des monkeypox [12]. Heureusement que ces scénarios sont fort peu probables, que la population mondiale est de mieux en mieux préparée à faire face à de telles pandémies et que les recherches en virologie ont permis d'identifier quelques traitements prometteurs, dont le cidofovir.

Correspondance

gilbert.greub@chuv.ch

Références

1. AJ Zuckermann. Paleontology of Smallpox. *Lancet* 324:1454; 1984.
2. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005 Jan;18(1):21–5.
3. Mühlemann B, Vinner L, Margaryan A, Wilhelmson H, de la Fuente Castro C, Allentoft ME, de Barros Damgaard P, Hansen AJ, Holtsmark Nielsen S, Strand LM, Bill J, Buzhilova A, Pushkina T, Falys C, Khartanovich V, Moiseyev V, Jørkov MLS, Østergaard Sørensen P, Magnusson Y, Gustin I, Schroeder H, Sutter G, Smith GL, Drosten C, Fouchier RAM, Smith DJ, Willerslev E, Jones TC, Sikora M. Diverse variola virus (smallpox) strains were widespread in northern Europe in the Viking Age. *Science*. 2020 Jul 24;369(6502):eaaw8977.
4. Barquet N, Domingo P. Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of death. *Ann Intern Med*. 1997 Oct 15; 127(8 Pt 1):635–42.
5. Barras V, Greub G. History of biological warfare and bioterrorism. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jun;20(6):497–502.
6. Smithson C, Imbery J, Upton C. Re-Assembly and Analysis of an Ancient Variola Virus Genome. *Viruses*. 2017 Sep 8;9(9):253.
7. Flint J, Racaniello VR, Rall GF, Skalka AM. Principles of Virology. Fourth Edition, 2015. ASM books; John Wiley & Sons, Ltd.
8. Moulin AM, Chuvin P, L'Islam au péril des femmes. Une Anglaise en Turquie au 18^e siècle, Paris 1981.
9. Fenner F, Henderson D, Smallpox and its eradication, Geneva, WHO, 1988
10. Biagini P, Thèves C, Balaesque P, Gérard A, Cannel C, Keyser C, Nikolaeva D, Gérard P, Duchesne S, Orlando L, Willerslev E, Alekseev AN, de Micco P, Ludes B, Crubézy E. 2012. Variola virus in a 300-year old Siberian mummy. *N Engl J Med* 367:2056–2058.
11. Legendre M, Bartoli J, Shmakova L, Jeudy S, Labadie K, Adrait A, Lescot M, Poirot O, Bertaux L, Bruley C, Couté Y, Rivkina E, Abergel C, Claverie JM. Thirty-thousand-year-old distant relative of giant icosahedral DNA viruses with a pandoravirus morphology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Mar 18;111(11):4274–9
12. Simpson K, Heymann D, Brown CS, Edmunds WJ, Elsgaard J, Fine P, Hochrein H, Hoff NA, Green A, Ihekweazu C, Jones TC, Lule S, MacLennan J, McCollum A, Mühlemann B, Nightingale E, Ogoina D, Ogunleye A, Petersen B, Powell J, Quantick O, Rimoin AW, Ulaeto D, Wapling A. Human monkeypox – After 40 years, an unintended consequence of smallpox eradication. *Vaccine*. 2020 Jul 14;38(33):5077–5081.
13. Smith GL, McFadden G. Smallpox: anything to declare? *Nat Rev Immunol*. 2002 Jul;2(7):521–7

SULM – Schweizerische Union für Labormedizin | USML – Union Suisse de Médecine de Laboratoire

Die «pipette – Swiss Laboratory Medicine» ist das offizielle Organ der SULM. Sie thematisiert regelmässig die aktuellen Entwicklungen der Labormedizin. Die «pipette» richtet sich u.a. an klinische Chemiker, Mikrobiologen, Genetiker, Hämatologen, Endokrinologen, Allergologen, Immunologen, biomedizinische Analytikerinnen, medizinische Praxisassistentinnen und Hausärzte.



La «pipette – Swiss Laboratory Medicine» est la publication officielle de l'USML. Régulièrement, les derniers développements en médecine de laboratoire y sont thématiques. La «pipette» s'adresse entre autres aux chimistes cliniques, microbiologistes, généticiens, hématologues, endocrinologues, allergologues, immunologues, analystes de biomédecine, assistants médicaux et médecins généralistes.

SULM – Schweizerische Union für Labormedizin | USML – Union Suisse de Médecine de Laboratoire

Angeschlossene Fachgesellschaften

BAG	Bundesamt für Gesundheit – Abteilung KU	SGKC/SSCC	Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie
CSCQ	Schweizerisches Zentrum für Qualitätskontrolle	SGM	Schweizerische Gesellschaft für Mikrobiologie
FAMH	Die medizinischen Laboratorien der Schweiz	SGMG	Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik
FMH	Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte	SGRM	Schweizerische Gesellschaft für Rechtsmedizin
H+	Die Spitäler der Schweiz	SSAI/SGAI	Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie
KHM	Kollegium für Hausarztmedizin	SGH/SSH	Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie
labmed	Schweizerischer Berufsverband der biomedizinischen Analytikerinnen und Analytiker	SVA	Schweizerischer Verband Medizinischer Praxis-Fachpersonen
MQ	Verein für medizinische Qualitätskontrolle	SVDI	Schweizerischer Verband der Diagnostica- und Diagnostica-Geräte-Industrie
pharmaSuisse	Schweizerischer Apothekerverband		
SGED	Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie		

