

# Vie et mort de la variole

P. BERCHE<sup>1</sup>

## RÉSUMÉ

La variole est un fléau connu depuis l'Antiquité. Elle est causée par un poxvirus très contagieux transmis par voie aérienne, le *smallpox* virus. La maladie, strictement humaine, existe sous deux formes : la *variola major* (varirole asiatique) avec une mortalité de 20-45 %, et une forme atténuée *variola minor* (alastrim), avec une mortalité de 1-2 %, qui n'est apparue, au regard médical, que récemment en Europe et en Amérique, vers la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. La première pandémie de varirole a été la « peste antonine » qui a balayé l'Empire romain au II<sup>e</sup> siècle de notre ère. Ensuite, la varirole est devenue endémique dans l'Ancien Monde, provoquant des épidémies saisonnières et régionales en Europe, touchant principalement les jeunes enfants jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle. La découverte du Nouveau Monde en 1492 et la traite des esclaves africains ont favorisé, dès 1518, la contamination par la varirole des populations autochtones amérindiennes qui ont été décimées au cours des siècles suivants. En l'absence de tout traitement efficace, des méthodes préventives ont été développées à partir du XVIII<sup>e</sup> siècle. On a d'abord eu recours à la variolisation, un procédé assez dangereux consistant à inoculer par voie intradermique une petite quantité de virus provenant de patients convalescents. Au début du XIX<sup>e</sup> siècle, Edward Jenner a popularisé la pratique de l'inoculation du cowpox, une maladie bénigne de la vache. Cette procédure s'est avérée très efficace et sûre, ce qui a entraîné le déclin de la varirole au cours du XIX<sup>e</sup> siècle. Au XX<sup>e</sup> siècle, une campagne de vaccination de dix ans menée par l'Organisation mondiale de la Santé a permis d'éradiquer officiellement la varirole de la planète en 1980. Durant ce siècle, cette maladie a été responsable de 300 à 500 millions de décès dans le monde. L'approche moléculaire a permis de découvrir que le virus de la varirole est apparu il y a 3 000 à 4 000 ans en Afrique de l'Est et qu'il est étroitement apparenté au virus *taterapox* des gerbilles africaines et au virus *camel痘* qui cause la varirole des camélidés. Aujourd'hui, la varirole reste une menace potentielle pour l'espèce humaine sans immunité, par suite d'un accident ou d'une utilisation malveillante du virus comme arme biologique.

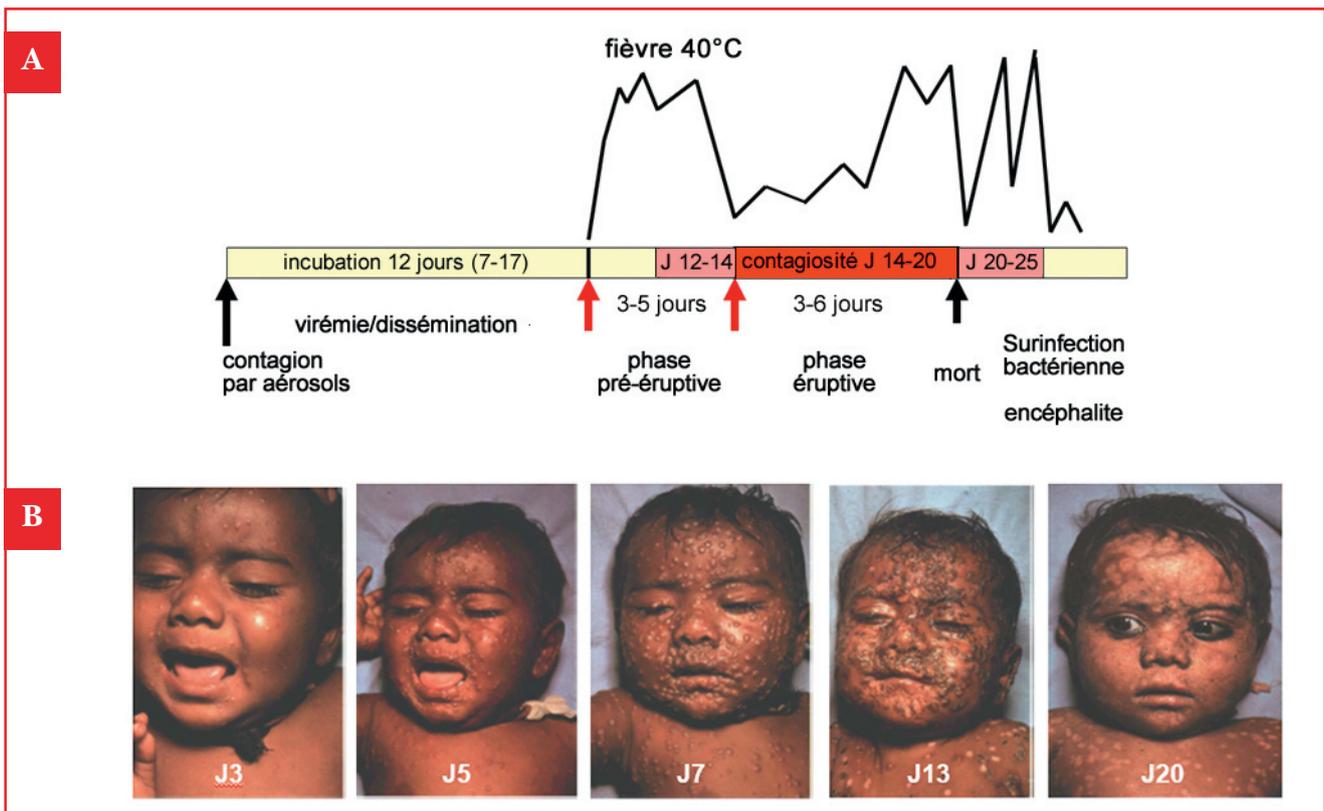
**MOTS-CLÉS :** varirole, vérole, vaccine, vaccination, Edward Jenner, *variola major*, *variola minor*, alastrim, variolisation, poxvirus, peste antonine, *cowpox*, *smallpox*, *camel痘*, *taterapox*.

## I. - INTRODUCTION

La varirole est une antique maladie apparue il y a des millénaires, lors de l'établissement des premiers agriculteurs au nord-est de l'Afrique dont provient le fléau. Les virus *smallpox* sont très contagieux et transmis par voie respiratoire à une distance d'environ 1 m autour des patients. Un patient contamine en moyenne trois sujets-contacts. La maladie tient son nom du latin *varius*, qui signifie « tacheté », ou de *varus* (pustule cutanée). On l'appellera par la suite *vérole* ou *petite vérole* pour la distinguer de la *grosse*

*vérole*, la syphilis. Le terme anglo-saxon est « *smallpox* », provenant de *small pokes* (*pokes* : poussées, pichenettes, petits coups), terme apparu en Angleterre à la fin du XV<sup>e</sup> siècle pour discerner cette maladie de la syphilis connue comme « *great pokes* ». La varirole a disparu en 1980 à la suite d'une campagne de vaccination menée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (1-2).

<sup>1</sup> Professeur émérite de l'Université de Paris ; patrick.berche@u-paris.fr



**Fig 1.-** La variole majeure : évolution de l'infection (A) et cinétique de l'éruption cutanée (B) (d'après [2]).

La variole majeure (*variola major*) est une maladie très grave, avec une forte mortalité (20-45 %) (1-3). Elle survient après une incubation de 12 jours en moyenne (7-17 jours) suivant une contamination aérienne. Son début est brutal, avec une fièvre très élevée (40 °C), des frissons, des maux de tête, des douleurs dorsales, des nausées et de fréquents vomissements (Figure 1A). Cette phase dure 3 à 4 jours avec parfois une éruption précoce (rash) généralisée ou localisée, sans spécificité. Puis survient au 4<sup>e</sup> jour une éruption érythémateuse constituée de taches rouges, sur le visage et aux extrémités des membres (Figure 1B). Cette poussée éruptive coïncide avec une baisse de la fièvre et des autres symptômes. En 2-3 jours, l'éruption s'étend au tronc ainsi qu'au visage et touche le pharynx et la langue (évanthème). Les macules initiales se transforment en papules de 2-3 mm puis, au 3<sup>e</sup> jour, en vésicules de 2-5 mm indurées à la palpation, en grains de plomb, emplis d'une sérosité claire. Au 5<sup>e</sup> jour de l'éruption, les vésicules s'érodent en pustules très inflammatoires de 4-6 mm. C'est à cette phase critique où la fièvre et les douleurs reprennent que peut survenir la mort vers le 8<sup>e</sup>-10<sup>e</sup> jour de la maladie. Passé ce cap, les pustules se dessèchent en formant des croûtes, tandis que la fièvre disparaît entre le 15<sup>e</sup> et le 30<sup>e</sup> jour de l'éruption. Les pustules laissent des cicatrices déprimées blanches et indélébiles chez 65 à 80 % des survivants. Longue est la convalescence, émaillée de nombreuses complica-

tions liées à des surinfections bactériennes cutanées, pulmonaires et oculaires, et parfois à un sepsis généralisé. La cécité peut survenir par infection bactérienne (1 % des survivants), de même que des déformations des membres par lésions articulaires ou cutanées (2 % des survivants). Cette variole classique représente 90 % des cas chez les non-vaccinés. C'est surtout une maladie de la petite enfance, advenant dans les premières années de la vie (90 % des cas). On observe que les survivants de la variole sont totalement résistants pendant toute leur vie lors de nouvelles épidémies. Le taux de mortalité semble pouvoir fluctuer en fonction de la vulnérabilité particulière des populations (terrain génétique, état nutritionnel et famine) et de la virulence du virus.

Il existe des formes de variole gravissimes, avec des éruptions vésiculeuses confluentes (mortalité 50-75 %), des formes hémorragiques (3 %) où la mort survient avant l'éruption (100 % de mortalité), ou encore des formes toxiques (2-5 %) avec une éruption papuleuse (95 % mortalité, 65 % chez les vaccinés). Chez la femme enceinte, la variole entraîne un accouchement prématuré avec avortement. Au contraire, il existe des formes bénignes (alastrim ou *variola minor*) se résumant à une éruption vésiculeuse discrète avec une faible mortalité (1-2 %) (2). Le spectre clinique de la maladie est illustré dans la Figure 2.

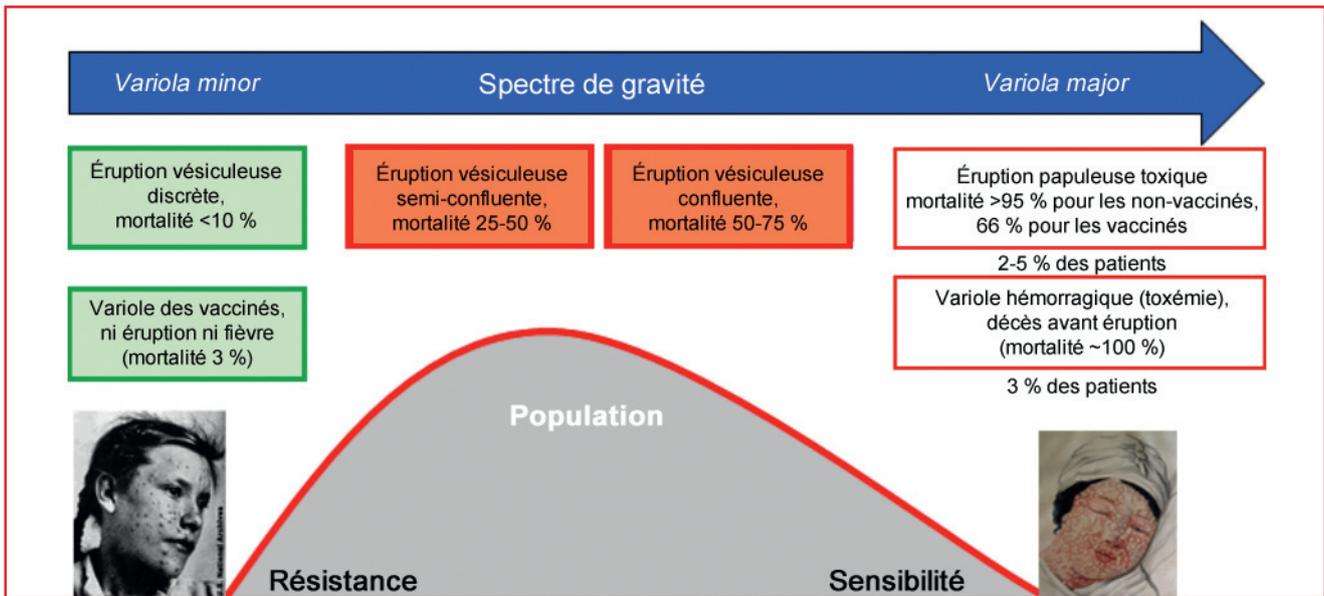


Fig 2.- Spectre clinique de la variole (d'après [2]).

Jusqu'en 1890, la *variola major* était endémique à travers le monde. À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, des cas d'alastrim (mot venant du portugais *alastrar*, qui signifie « ce qui se répand rapidement et fortement ») ont été rapportés, d'abord parmi les Cafres en Afrique du Sud, appelé *Kaffir milk-pox* (4), puis en Floride en 1896. Durant le XX<sup>e</sup> siècle, l'alastrim s'est propagé et est devenu prépondérant au Royaume-Uni, aux États-Unis, au Brésil, en Afrique, puis en Europe et en Australie. Cela correspond à une chute de la mortalité de cette maladie. La *variola major* est restée majoritaire en Asie et au Moyen-Orient (Figure 3). La forte contagiosité de l'alastrim est expliquée par la mobilité des patients faiblement affectés par la maladie, qui peuvent facilement se déplacer, alors que ceux souffrant de variola majeure sont incapables de se mouvoir (2,5).

## II. - LA VARIOLE DANS L'ANTIQUITÉ : LA PESTE ANTONINE

Des descriptions cliniques de la variole apparaissent dans les écrits médicaux anciens de Chine, d'Inde et de l'Égypte pharaonique. Le plus ancien patient connu mort de variole serait le pharaon Ramsès V qui mourut à l'âge de 40 ans en 1157 avant notre ère. Sa momie montre un rash de vésicules et de pustules qui ressemblent à celles de la variole (Figure 4).

La variole, inconnue d'Hippocrate et des Grecs, serait apparue à Rome au I<sup>er</sup> siècle avant notre ère, à la suite des conquêtes de l'Orient par Pompée et de l'Égypte par César. L'Empire romain créé par Auguste a amené une prospérité « universelle » du fait d'une agriculture et d'un commerce très florissant,

avec de larges espaces de libre circulation propices à la propagation des épidémies jusque-là régionales. Suivra une période d'annexion d'immenses provinces faisant qu'à l'époque de Marc-Aurèle au II<sup>e</sup> siècle, l'Empire unifié par la *Pax Romana* s'étendait depuis l'Angleterre jusqu'à la Nubie, sur trois continents, l'Europe, l'Afrique et l'Asie. L'Empire romain atteint alors son apogée avec une population qui est passée de 60 millions d'âmes à la mort d'Auguste en l'an 14, à environ 75 millions sous le règne de Marc-Aurèle. Approximativement 80 % de la population vivaient à la campagne et 20 % s'entassaient dans de nombreuses villes peuplées de plusieurs dizaines de milliers d'habitants, à Rome, Alexandrie, Antioche, Pergame, Éphèse, Carthage, Séleucie, Ctésiphon... Contrastant avec la prospérité des classes aisées, la population des villes vivait dans des conditions souvent misérables.

L'Empire romain connut en 165 sous le règne de Marc-Aurèle (161-180) un phénomène épidémique d'une magnitude jamais observée jusqu'alors, frappant brutalement l'ensemble des provinces d'un Empire à l'acmé de sa prospérité. Il demeure connu sous le nom de *peste antonine*, du nom de la dynastie d'empereurs romains, les Antonins, qui régnèrent pendant un siècle (96-192). Dès l'an 165, la peste atteint l'Égypte, le Moyen-Orient et l'Asie Mineure en provenance de la mer Rouge. La légende rapporte que les troupes romaines se seraient contaminées à la suite de la mise à sac de Séleucie sur le Tigre en Babylonie en 166. La variole s'est ensuite propagée en Syrie, Chaldée, Mésopotamie, Lycie et Cilicie ainsi que dans toutes les provinces de l'Empire romain. L'*Urbs* est frappée en 166. Une première vague traverse l'Empire d'est en ouest et diffuse de façon saccadée dans tout l'ouest de l'Europe jusqu'en

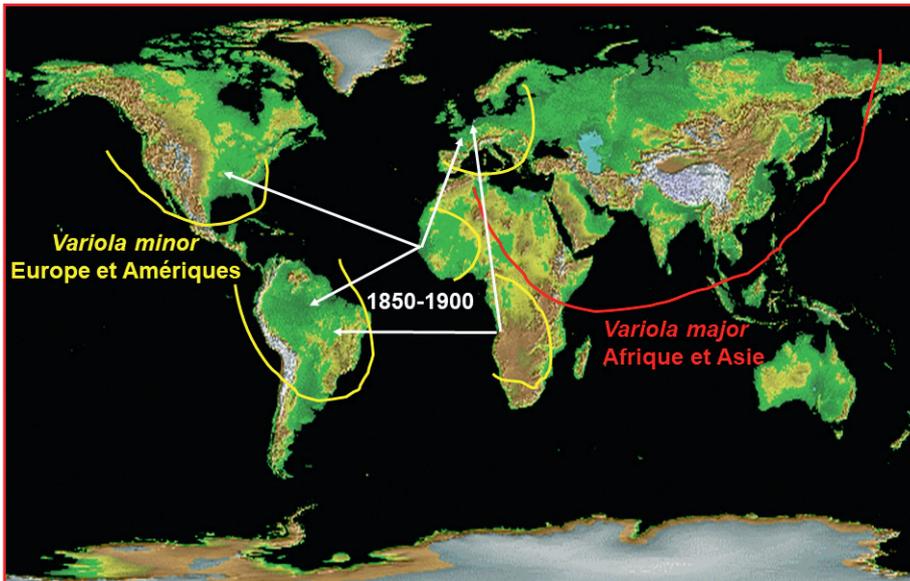


Fig 3.- Distribution mondiale de la *variola major* et de la *variola minor*.



Fig 4.- Momie du Pharaon Ramsès V mort à l'âge de 40 ans en 1157 avant notre ère (Musée du Caire).

172, au moins. À Rome, le co-empereur Lucius Verus en succombe en 169. On relève un taux de mortalité de 15-20 %. Une seconde vague affecte Rome en 191, avec un taux de mortalité plus élevé, de 30-50 %. La peste antonine a touché, avec prédilection, les régions côtières les plus exposées aux échanges maritimes, fauchant une génération entière, en particulier les enfants et les jeunes adultes. À Rome, qui comptait plus d'un million d'habitants au II<sup>e</sup> siècle, au moins 300 000 l'auraient contracté dont la moitié aurait péri. On estime que cette pandémie a entraîné une baisse de 10 à 20 % de la population de l'Empire romain estimée à 75 millions d'âmes, soit environ 7-8 millions de morts (6,7).

L'illustre Galien de Pergame en fut le témoin oculaire à Rome. Dans le V<sup>e</sup> livre de son ouvrage *Méthodes de traitement*, il décrit cette maladie « nouvelle » qui frappe un jeune homme qu'il soignait à Rome (8). D'abord saisi d'une fièvre brutale avec une toux brève qui s'aggrave, le malade s'est couvert de vésicules devenant des pustules noires depuis la tête jusqu'aux pieds. Au 9<sup>e</sup> jour, il crache des pellicules provenant d'ulcérations profondes de la gorge et de la trachée-artère. Les pustules se transforment en quelques jours en croûtes qui tombent « comme des écailles » et cicatrisent, laissant des stigmates indélébiles. Ce patient finit par guérir. D'après les symptômes, il fait peu de doute que la peste antonine soit en réalité la variole. Dans son traité *Sur la bile noire*, Galien pense que la maladie est due à un excès de bile noire qui explique les symptômes des victimes (fièvre, éruption vésiculaire puis pustuleuse, conjonctivite, ulcérations profondes de la gorge, selles sanglantes noirâtres...) (9). La fièvre contribuerait selon lui à putréfier le

sang des victimes. Ce fléau, que Galien appelle la *grande peste*, a interrompu l'expansion économique et démographique de l'Empire qui vacille sans, toutefois, s'effondrer. Par la suite, celui-ci subira les assauts d'autres pandémies avec une mortalité de grande ampleur, telles que la peste de Saint-Cyprien de cause inconnue au III<sup>e</sup> siècle, et la peste de Justinien due à la bactérie *Yersinia pestis* au VI<sup>e</sup> siècle dans l'Empire byzantin.

Après Galien, la variole a été décrite dans le livre *Kunnash* (10) par le médecin copte Aaron d'Alexandrie (VII<sup>e</sup> siècle) et dans des textes médicaux indiens du début du VIII<sup>e</sup> siècle. Le médecin perse Rhazes (865-925) a fait, en 910, une description remarquable de la variole qu'il distingue clairement de la rougeole dans son *Traité de la rougeole et de la variole* (11). Ainsi décrit-il sa phase prodromique :

« L'éruption de la variole est précédée par une fièvre continue, de la douleur dorsale, des démangeaisons au nez, des frayeurs nocturnes [...]. Ce sont ensuite le picotement que le malade éprouve dans tout le corps, la turgescence de la face, avec des périodes d'intermittence ; l'animation du teint et la vive rougeur des pommettes, la rougeur des yeux, la pesanteur de tout le corps, une grande pléthore s'annonçant par des pandiculations, des bâillements, de la douleur à la gorge et à la poitrine, avec un peu de dyspnée et de toux, la sécheresse de la bouche, l'épaississement de la salive, la raucité de la voix, la céphalalgie, la pesanteur de la tête, l'inquiétude, le trouble, la lipothymie, l'anxiété [...], la chaleur de tout le corps, l'animation de sa couleur, son éclat et sa rougeur, particulièrement celle des gencives. »

Suit l'éruption. Ces observations seront reprises par Avicenne (XI<sup>e</sup> siècle) et Ibn Khatib (XIV<sup>e</sup> siècle), qui mentionnent la contagiosité de la maladie que l'on peut prévenir par l'isolement des patients. Au XIII<sup>e</sup> siècle, Arnaud de Villeneuve, en France, décrit les symptômes de la variole qu'il nomme la « picote », terme usité jusqu'au XVI<sup>e</sup> siècle.

### III. - LA VARIOLE ENDÉMIQUE DE L'ANCIEN MONDE

La variole semble s'être implantée dans toute la Chrétienté à partir du VI<sup>e</sup> siècle (2). On la retrouve en Afrique du Nord, en Espagne et en l'Europe du VI<sup>e</sup> au VIII<sup>e</sup> siècle, lors de la conquête arabe marquée par la prise de Tripoli en 647, l'invasion de l'Espagne en 710, puis de la Gaule mérovingienne en 731. Marius d'Avenches en 570 et Grégoire de Tours en 580 témoignent de la présence de la variole en Gaule. En 572, on rapporte qu'une armée éthiopienne (abyssinienne) partie du Yémen pour attaquer la Mecque, la Ville Sainte, fut décimée par une maladie entraînant une éruption avec des pustules.

La variole persiste à l'état endémique en Europe pendant tout le Moyen Âge jusqu'à l'époque contemporaine, sévissant particulièrement au XVIII<sup>e</sup> siècle. La maladie évoluait de façon saisonnière dans les cités, touchant chaque hiver préférentiellement les jeunes enfants jusqu'au XX<sup>e</sup> siècle, comme cela a été documenté en Angleterre sur plusieurs siècles (12-14). Quand elles frappaient des populations insulaires pour la première fois, les épidémies étaient très meurtrières, à l'image de celle survenue en Islande en 1241 qui a entraîné la perte d'un tiers de la population de l'île (2). La variole aurait été responsable de 10 % de la mortalité globale jusqu'au XVIII<sup>e</sup> siècle. À cette époque, on dénombre en Europe 200 000 à 600 000 décès annuels de variole, dont 45 000 en Angleterre et 60 000 en France. Ainsi, la variole endémique qui fauche les jeunes enfants a sélectionné au fil des siècles une population plus résistante envers l'antique maladie.

### IV. - LA VARIOLE EN AMÉRIQUE : LE GÉNOCIDE

À la fin du XV<sup>e</sup> siècle, la découverte de l'Amérique va exposer à des germes inconnus les populations amérindiennes d'origine asiatique, isolées de l'Ancien Monde depuis plus de 13 000 ans. Il en résultera un génocide non programmé qui fera disparaître une très grande partie de la population native du Nouveau Monde. La variole sera une des maladies importées des plus meurtrières. En l'espace d'un quart de siècle, les populations natives d'Hispaniola, de la Jamaïque, de Porto Rico, d'Antigua, de la Mar-



Fig 5.- Victimes aztèques de la variole.

Dessin dans le texte du Franciscain Bernardino de Sahagún (*Histoire de la conquête du Mexique*), livre XII du Codex Florentin (1555–1576).

tinique, de Barbade, de Cuba, du Mexique ont été décimées par des vagues mortifères de variole et d'autres épidémies (grippe, rougeole, scarlatine, coqueluche...), mais aussi par les sévices de l'esclavage et les massacres des conquistadors (15). Un holocauste ! Lors de la découverte du Nouveau Monde, la population du continent est estimée, selon certaines sources, à 54 millions d'individus, majoritairement regroupés dans le sud du Mexique (17,2 millions), en Amérique centrale (5,6 millions) et dans les Andes (15,7 millions). On a observé une chute vertigineuse de la population estimée en 1548 à 2,7-4,5 millions, puis en 1595 à 1,1-1,7 million (16), jusqu'à 800 000 en 1800.

Comment la variole est-elle parvenue dans le Nouveau Monde ? Certes, la maladie existait en Espagne à l'époque de la *Conquista* et a pu être apportée par les conquistadors dans les îles des Caraïbes. Cependant, on ne rapporte pas d'épidémies avant 1518. À partir de 1503, le dépeuplement des Caraïbes a entraîné l'importation d'esclaves africains dans les territoires conquis, une traite d'abord organisée par les Portugais. La variole serait arrivée en 1518 à Hispaniola (Saint-Domingue), amenée par un navire portugais chargé d'esclaves noirs infectés. L'épidémie éclata et gagna Porto Rico, Cuba et toutes les îles des Caraïbes, tuant 50 % de la population indigène. À cette époque, le dissident Hernán Cortés débarqua le 21 avril 1519 sur les plages de Cempoala (État de Veracruz). Après avoir brûlé ses vaisseaux, il s'appretait à conquérir en deux ans l'Empire aztèque avec moins de 600 soldats. Envoyé pour l'arrêter, Pánfilo de Narváez arriva en avril 1520 à San Juan de Ulúa, près de Veracruz. À bord de ses navires, il y aurait eu un esclave africain en incubation de variole (17). C'est lui qui aurait ensemencé l'ensemble du continent américain ! La maladie va dévaster les populations indigènes (Figure 5), épargnant relativement

les Espagnols, plus résistants (18). Les Aztèques y virent la volonté de Dieu et la supériorité de la religion catholique des conquérants. Bien avant l'arrivée de Francisco Pizarro au Pérou en 1532, la variole s'était répandue dans l'Empire inca dès 1525, emportant l'empereur Huayna Capac en 1527. La population du Pérou chuta en quelques décennies de plus de 85 %, décimée par la férocité des conquérants et les multiples épidémies. La variole atteignit le Río de la Plata en 1560, puis le Brésil en 1562 (2).

Des épisodes dramatiques sont survenus pendant la guerre franco-indienne opposant la France et l'Angleterre en Amérique du Nord. En 1757, le gouverneur anglais du Fort William Henry au sud du lac George (NY) se rendit au marquis de Montcalm. Après le départ de la garnison anglaise, les Indiens alliés des Français déterrèrent les cadavres d'Anglais morts de variole pour les scalper, et se contaminèrent par le virus. La maladie gagna la ville de Québec et sa région. Pire, au printemps de 1763 lors du siège de Fort Pitt (sur le site de l'actuel Pittsburgh) par les tribus indiennes de l'Ohio (Delaware, Shawnee et Mingo), dirigées par le chef Ottawa Pontiac, le capitaine Siméon Ecuyer, officier mercenaire suisse commandant le fort assiégé, sauva la garnison en distribuant aux Indiens Delaware deux couvertures et un mouchoir de varioleux hospitalisés à l'intérieur du fort. Mi-juillet, les assiégeants furent frappés par une épidémie mortelle et la place resta aux mains des Anglais (19). D'autres épisodes de tentatives de propagation de variole par les Anglais auront lieu contre les troupes américaines pendant la Guerre d'Indépendance américaine lors des sièges de Boston et de Québec en 1775-1776 (20). Par la suite, de nombreuses et graves épidémies de variole sont survenues dans les tribus indiennes durant tout le XIX<sup>e</sup> siècle (21).

## V. - LA VARIOLISATION

L'idée d'imiter la nature en combattant le mal par le mal prend son origine dans des pratiques populaires répandues en Inde et en Afrique depuis des siècles (22). Elle reposait sur l'observation que les survivants de variole étaient totalement résistants aux nouvelles vagues épidémiques. La variolisation est mentionnée dans un texte sanscrit très ancien du manuel de médecine ayurvédique intitulé *Sacteya Grantham*, de Dhanwantari (-1000). Elle se pratiquait par diverses méthodes. On prélevait des pustules de variole à maturité ou des squames de croûtes brutes desséchées ou pulvérisées par broyage, en prenant soin de choisir des patients en voie de guérison de variole non confluent. L'inoculation pouvait se faire par scarification cutanée ou par insufflation intranasale pratiquée sous la dynastie Song (960-1280). On cherchait à induire une forme atténuée de variole

pour déclencher une forte protection. La variolisation sera pratiquée au XVI<sup>e</sup> siècle, sous la dynastie des Ming. Elle fut introduite à la cour impériale au XVII<sup>e</sup> siècle, après la mort prématurée à 23 ans de l'empereur mandchou Shunzhi, en 1661. Le procédé décrit en 1695 par le médecin chinois Zhang Lu s'est propagé vers l'Empire ottoman au XVII<sup>e</sup> siècle (1).

À Constantinople, la variolisation était pratiquée depuis la fin du XVII<sup>e</sup> siècle pour protéger les petites filles de Circassie vendues par leurs parents pour peupler les harems du Moyen-Orient. Le procédé « à la turque » avec perforation de l'épiderme par une aiguille et introduction du pus de varioleux fut publié par deux médecins, Giacomo Pylarini et Emanuele Timoni. Ce procédé fut popularisé en Angleterre par Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762) (Figure 6), l'épouse de l'ambassadeur d'Angleterre auprès de la Sublime Porte à Constantinople. Elle avait perdu son frère mort de variole en 1713 et avait elle-même survécu, à l'âge de 26 ans, à une variole qui l'avait défigurée en 1715. Elle eut connaissance d'un procédé consistant à insérer dans une petite plaie un fil imprégné du pus d'une pustule variolique et elle prit la décision de faire varioliser son fils en 1718, puis sa fille à son retour à Londres en 1721. Lady Montagu popularisa « l'inoculation » ou « l'insertion » en Angleterre, en convainquant la princesse de Galles de varioliser ses deux filles en 1721 (23). Ce sera un succès. L'autorisation royale fut accordée après des expériences d'innocuité sur six détenus (trois hommes et trois femmes), à la prison londonienne de Newgate. Le 29 août 1721, cinq avaient présenté des signes mineurs et le dernier, aucun signe. L'une des inoculés dut prendre soin d'un garçon de dix ans souffrant de variole et en resta indemne. D'autres essais d'innocuité seront réalisés avec succès sur cinq enfants abandonnés à l'hospice.

Ces événements vont favoriser la pratique en Angleterre de la variolisation (24-26), surtout dans l'aristocratie jusqu'en 1740. Les futurs inoculés étaient préparés par une diète sévère de 2-4 semaines. Ils présentaient en général une variole bénigne durant 10-15 jours et resteront protégés pour la vie. Cependant, le procédé n'est pas inoffensif, car une variole grave peut survenir en moyenne une fois sur 300 inoculations, avec un taux de mortalité de 20-45 %. De plus, les inoculés doivent être isolés, car ils sont contagieux. La technique de l'inoculation sera améliorée en 1767 par Robert Sutton, chirurgien apothicaire dans le Suffolk, par un procédé qu'il gardera longtemps secret. Il supprime la préparation harassante et contraignante en inoculant le levain varioleux par voie intradermique, réduisant ainsi la gravité de la variole. Il administre conjointement un breuvage à base de mercure et d'antimoine. Son fils Daniel Sutton opère « l'insertion » dans une maison avec 50 lits à Chelmsford près de Londres. Il inocule



**Fig 6.-** De gauche à droite : Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762), peinte par Charles Jervas en 1716 (National Gallery of Ireland, Dublin) ; Cotton Mather (1663-1728) ; Edward Jenner (1749-1823) avec un livre ouvert sur l'image d'une vache (Wellcome Collection Gallery).

jusqu'à 440 patients par jour. En 1769, les Sutton auraient variolisé 70 000 personnes (27). On voit apparaître des hôpitaux spécialisés, tel le *London Smallpox and Inoculation Hospital* ouvert en 1746. Le nombre d'inoculés en Angleterre de 1766-1800 est estimé à 200 000. Si la variolisation protégeait très efficacement contre la variole, la maladie ne déclinait pas pour autant, car le nombre des inoculés demeurait faible. À la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, l'inoculation était surtout réalisée en Grande-Bretagne et aux colonies sur les populations indigènes où elle a donné d'excellents résultats.

En France, la variolisation est accueillie avec beaucoup de réticence. Jusqu'en 1750, l'inoculation reste en veilleuse sur le continent. Il faut attendre l'année 1754 pour voir le premier inoculé en France, un enfant de 4 ans. En 1756, le duc d'Orléans fait inoculer ses enfants par le célèbre Dr Tronchin. En 1768, Marie-Thérèse d'Autriche fait varioliser, à Schönbrunn, ses deux fils et les archiduchesses Thérèse et Marie-Antoinette, future reine de France. La même année, Catherine II de Russie accepte à son tour de se faire inoculer. En 1758, le total des inoculés en France n'est que de 200. De 1765 à 1787, on tente un essai d'inoculation massive en Franche-Comté qui inclut 33 619 sujets. On confirme que le risque de développer une variole est de 1/300 avec un risque

létal de 1/7. Le 8 juin 1763, le Parlement de Paris interdit les inoculations urbaines hors d'établissements spécialement dédiés. Il faut pratiquer l'inoculation à la campagne avec un isolement de 40 jours. Le procédé recueille le soutien des encyclopédistes, comme Jean d'Alembert et Charles de La Condamine, lequel a écrit : « La Nature nous décimait, l'art nous millésime » (28). En 1766, le médecin et mathématicien suisse Daniel Bernoulli montre que l'inoculation augmente l'espérance de vie de 30 à 34 ans. Sur 1 300 enfants survivants à la naissance, l'inoculation permettrait un gain de 80 vies à 24 ans (644 vs 564). Une démonstration claire, mais incomprise par le public (29).

Fin avril 1774, Louis XV est atteint d'une variole confluente qui va l'emporter le 10 mai. Son grand-père, le Grand Dauphin, en était mort en 1711, ainsi qu'une de ses filles, Louise-Élisabeth en 1752. Trois autres de ses filles, Adélaïde, Victoria et Sophie, qui s'étaient relayées à son chevet, en ont survécu au prix d'une forme bénigne. Certes, ce n'était pas le premier souverain à mourir de la variole<sup>2</sup>, mais la mort du roi marque un tournant, car le jeune roi Louis XVI décide le mois suivant de se faire inoculer, avec ses deux frères, le comte d'Artois et le comte de Provence au château de Marly. On choisit soigneusement la source du levain, une fillette dont les parents,

<sup>2</sup> La reine Élisabeth 1<sup>re</sup> d'Angleterre en réchappe de justesse en 1562. En meurent la reine Marie II (1694), l'empereur du Saint-Empire Joseph I<sup>er</sup> (1711), le roi Louis I<sup>er</sup> d'Espagne (1724), le prince Léopold d'Anhalt-Köthen (1728), le tsar de Russie Pierre II à 14 ans (1730), la reine Ulrike-Eleonore de Suède (1741), Maximilien III Joseph, prince-électeur de Bavière (1777).

modestes blanchisseurs, avaient fait l'objet d'une enquête de moralité dûment circonstanciée. Le succès de cette inoculation lève le doute dans l'esprit du public sur l'intérêt du procédé. À la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, le total des inoculés en France aurait été de 60 000 à 70 000, surtout dans les milieux aisés.

La variolisation va aussi se répandre en Amérique au début du XVIII<sup>e</sup> siècle, en suivant un chemin complètement différent. Un pasteur puritain érudit de Boston, Cotton Mather (1683-1728) (Figure 6), est très sensibilisé à la variole et à d'autres maladies infectieuses dont sont morts plusieurs de ses nombreux enfants (30). Boston était à cette époque frappé régulièrement par des épidémies de petite vérole qui emportaient beaucoup de jeunes enfants. En 1706, son esclave coromantee Onesimus lui explique qu'il ne craint pas la variole, car il a été inoculé dans son enfance dans son pays natal, la *Gold Coast* (Ghana). En 1716, Mather, qui a lu deux articles parus deux ans auparavant dans les *Philosophical Transactions* (31,32), est convaincu qu'il faut inciter les médecins de Boston à adopter cette pratique pour prévenir les épidémies mortelles de variole. Lorsqu'une épidémie éclate le 22 avril 1721, Mather envoie un résumé des publications de Timoni et Pylarini à tous les médecins de la ville. Aucune réponse, ce qui souligne la position hostile de l'ensemble du corps médical. Il réussit alors à persuader un chirurgien, Zabdiel Boylston (1679-1766), de pratiquer l'inoculation sur son plus jeune fils et sur deux esclaves noirs, puis sur tous les volontaires qui se présenteraient. Tous guérirent en une semaine. L'épidémie qui cesse le 26 février 1722 a fait 5889 victimes, soit près de 50 % de la population de Boston, entraînant 844 (14 %) morts, ce qui correspondait aux trois-quarts des décès de l'année 1721. Parmi les 287 patients inoculés par Boylston, seuls six (2,4 %) moururent. Le courageux médecin dut se cacher pendant quelques semaines, de crainte d'être pendu. On tenta d'incendier la maison du pasteur ! Ainsi débuta l'inoculation en Amérique, la même année qu'en Angleterre. La pratique gagna peu à peu certaines villes des Treize Colonies. Entre 1752 et 1792, on estime le nombre des inoculés à 23 362 dans la région de Boston, une cité de 19 000 âmes à l'époque.

## VI. - LA VACCINE ET EDWARD JENNER

En 1772, Edward Jenner (Figure 6), un jeune médecin, installé à Berkeley (Gloucestershire), pratiquait l'inoculation par le procédé des Sutton (33-35). Au cours de ses tournées campagnardes dans le comté, il constate que certains individus semblent réfractaires à l'inoculation, ne faisant qu'une légère réaction quasi indétectable. Interrogés, beaucoup se souviennent avoir contracté le *cowpox* au cours de leur vie. En novembre 1789, apparaissent dans la région

des cas humains d'une sorte de variole bénigne, qu'on appelle *swinepox*. Craignant une épidémie de variole qui sévissait alors dans sa région, il décide d'inoculer le levain de cette variole bénigne à son fils Edward et à deux jeunes servantes. Quelques mois après, il leur inocule le levain de la variole et constate qu'ils sont devenus réfractaires. Quelque temps plus tard, une épidémie de *cowpox*, variole bénigne de la vache, survient dans la région. Cette maladie, assez répandue en Europe, évoluait par petites épidémies dans le bétail en Angleterre, en France, en Allemagne ou encore au Danemark... La maladie peut être transmise à l'homme donnant une infection bénigne qu'on appelle la « vaccine » (du latin *vacca*, vache), affectant souvent les trayeurs de lait de vache. Jenner reprend l'idée d'inoculer le *cowpox* pour protéger contre la variole. En 1796, il examine une jeune fille, Sarah Nelmes, qui présente des pustules sur les mains, contractées en trayant la vache Blossom atteinte de *cowpox*. Il utilisa le pus de ces pustules pour vacciner un garçon de huit ans, James Phipps, le 14 mai 1796. Le 1<sup>er</sup> juillet, il lui inocule le levain de la variole : aucune réaction. Jenner rapporte ce cas à la Royal Society, mais le président James Banks rejette le papier pour insuffisance de données. Jenner publie alors un livre de 75 pages à compte d'auteur à Londres, le 17 septembre 1798 (36). Il y décrit 22 cas supplémentaires vaccinés par le *cowpox* et devenus réfractaires quelques mois plus tard à la variolisation ou à une exposition directe à des varioleux. Son livre connut un grand succès et il sera rapidement traduit en français. Jenner devint un homme célèbre.

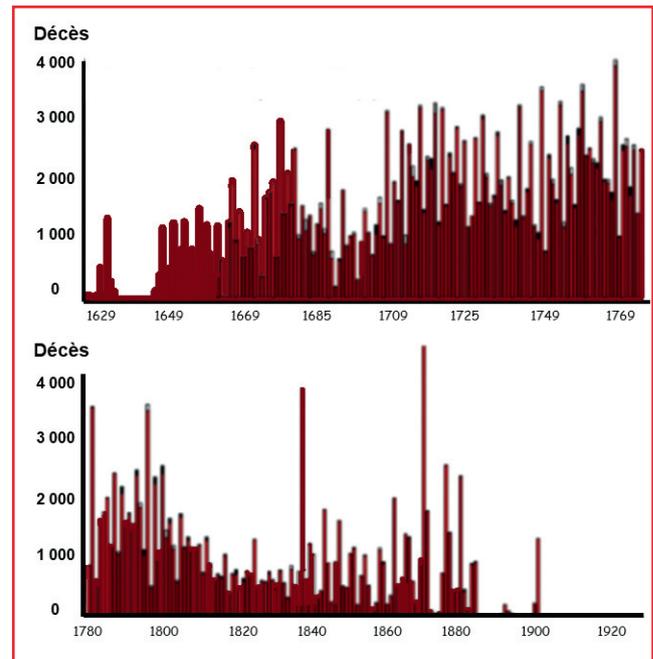
La vaccination est une extension de l'idée de variolisation mais présente de nombreux avantages. Elle confère la même immunité que l'inoculation avec des effets secondaires bénins. Le procédé est simple et présente une relative innocuité par rapport à la variolisation, car les accidents graves (encéphalite vaccinale et vaccine généralisée) sont très rares (1-4/100 000, mortalité de 1/million) (37). De plus, fait important, les inoculés ne sont pas contagieux. Au début, la vaccination dépend de la disponibilité du levain de *cowpox* au hasard des épizooties dans le bétail. C'est pourquoi Jenner commença à pratiquer la vaccination de bras à bras, pour conserver une source de levain vaccinal en mettant en place une chaîne de production souvent à partir de très jeunes enfants vaccinés en série. La vaccination de bras à bras au Royaume-Uni fut utilisée jusqu'en 1880. Les vaccinés sont très bien protégés, mais peuvent faire une forme très atténuée sans éruption ni fièvre.

En 1800 survint un malheureux incident qui aurait pu compromettre l'expansion du procédé de la vaccine. Des cas de *cowpox* apparaissent chez des vaches dans une laiterie de Londres et William Woodville, directeur du *London Smallpox and Inoculation Hospital*, décide de vacciner six patients au milieu des vario-

leux de son hôpital. Il publie ses résultats en prétendant que le cowpox peut induire une mortalité de 1/500, presque au même taux que la variolisation (1/600) et conclut que la méthode de Jenner n'est pas souhaitable par rapport à la variolisation. Jenner dénoncera l'incompétence de Woodville et démontrera qu'il avait contaminé le levain vaccinal avec le virus de varioleux. Dès lors, la vaccination va connaître un grand succès en Angleterre. Des campagnes furent menées dans de nombreuses villes. En 1803, on compte déjà après 18 mois près de 13 000 vaccinées en Angleterre. En 1807, on y dénombre 165 000 vaccinés et bientôt ce sont plusieurs centaines de milliers d'enfants qui seront vaccinés (38).

Dès 1800, le procédé franchit la Manche. Le duc de La Rochefoucauld-Liancourt, de retour d'exil en Angleterre, va promouvoir la vaccination « jennérienne ». Le fluide vaccinal est envoyé de Londres et entreposé dans la maison du Saint-Esprit près de l'Hôtel de Ville de Paris, déclaré « Hospice d'inoculations », où l'on recueille des enfants abandonnés. Assez rapidement, on crée partout des comités médicaux pour faire profiter les pauvres des bienfaits de la vaccination. On établit en 1809 des dépôts de vaccine dans toutes les grandes villes de l'Empire français. Le roi de Rome, fils unique de Napoléon, est vacciné à l'âge de 52 jours. Le procédé se répand sur l'ensemble du continent et la vaccination jennérienne devient légale et obligatoire en Dalmatie, en Bavière (1807), au Danemark (1810), au Hanovre, en Norvège et en Suède (1816), en Grande-Bretagne (1853), Allemagne (1874) et Italie (1888). En France, la vaccination est rendue obligatoire dans l'armée française le 21 novembre 1888, puis le 15 février 1902 pour l'ensemble de la population dès la première année de vie avec revaccinations à 10 et 21 ans. Cette obligation sera définitivement abrogée en 1984.

La vaccination de bras à bras avait de nombreux inconvénients, notamment ceux de transmettre diverses maladies méconnues chez les donneurs, telle la syphilis. De plus, le procédé était d'utilisation délicate, car les lymphes provenant de pustules de jeunes enfants étaient parfois inefficaces ou contaminées. En 1864, Ernest Chambon et Georges Lanoix introduisent en France une méthode décrite en Italie dès 1804, permettant la production du levain de la vaccine entretenue chez des génisses (39). De Naples, Lanoix ramène en train une génisse « vaccinifère » qui lui permet, à son tour de vacciner, quelques enfants et d'ensemencer une autre génisse qu'il installe à Saint-Mandé en banlieue parisienne. C'est ainsi que sera fondé l'Institut de la vaccine. Très rapidement, cette méthode remplacera la vaccination de bras à bras. On pouvait ainsi obtenir des souches vaccinales stables et sans risque infectieux. Les génisses vaccinifères étaient transportées sur les lieux même de la vaccination, dans les rues, les casernes,



**Fig 7.-** Nombre annuel de décès liés à la variole, à Londres, du début du XVII<sup>e</sup> siècle jusqu'au début du XX<sup>e</sup> siècle (d'après [12]).

La vaccination fut obligatoire en Angleterre en 1853.

les hôpitaux et même chez les marchands de vin. On améliora encore le procédé par dessiccation de la pulpe vaccinale (1897), en la conservant dans la glycérine au froid (1899), en combinant dessiccation-congélation (1917), enfin en la lyophilisant dans les années 1950, ce qui ouvrait à l'utilisation dans les pays tropicaux. La généralisation de la vaccination fit décliner fortement la variole au cours du XIX<sup>e</sup> et du début du XX<sup>e</sup> siècle en Europe et aux États-Unis, contribuant à l'augmentation de l'espérance de vie dans les pays occidentaux. Cela est éclairé par les données de mortalité de la variole collectée à Londres de 1629 à 1920 (Figure 7) (12). En revanche, la maladie restait endémique dans la plupart des pays du tiers-monde. La remarquable efficacité de la vaccine est illustrée sur la Figure 8, montrant deux enfants de la même classe qui ont été en contact le même jour avec le même cas index à Leicester en 1900, l'un est vacciné et l'autre pas (40).

## VII. - LES DERNIERS SOUBRESAITS DE LA VARIOLE DANS LE MONDE

En Europe, la France a été en proie à une épidémie de variole dans la décennie précédant la guerre de 1870. Selon les rapports de l'Académie de médecine, le nombre de varioleux et de décès par variole avait doublé sur le territoire entre 1860 et 1869, touchant 75 départements, les plus atteints étant le Morbihan, l'Hérault, l'Aisne, la Meurthe et l'Allier.

La différence de mortalité d'un département à l'autre dépendait étroitement des taux de vaccination. À partir de 1869, l'épidémie s'est aggravée et a sévi à Paris à la fin de 1869. On a préconisé la revaccination et l'isolement des varioleux comme seuls moyens préventifs. Lors de la guerre franco-allemande de 1870, la variole a frappé l'armée française avec 23 469 morts, soit 125 000 à 200 000 malades selon le taux de létalité choisi, ce qui représente un corps d'armée tout entier. Cela fait presque autant de morts par variole que ceux dénombrés dans l'armée allemande au combat (28 282 morts), laquelle n'eut que 297 morts de variole. Parmi les prisonniers français détenus en Allemagne, 14 187 contractèrent la variole dont 1963 décédèrent. L'épidémie se propagea aussi dans la population allemande à partir des camps de prisonniers français (41,42). Au total, l'épidémie fit 170 000 morts en 1871-1872 en Europe. L'épidémie s'est ensuite répandue à travers toute l'Europe, touchant la Belgique, la Suisse, l'Italie, l'Angleterre, l'Irlande, la Russie puis les États-Unis, le Japon, le Chili, Hawaï, l'Australie, Bornéo, Ceylan et l'Inde. Les dernières épidémies de variole mineure ont été observées aux États-Unis en 1930 (49 000 cas et 173 décès) et en 1939 avec 9875 cas.

Au décours de la Seconde Guerre mondiale, on relève une forte incidence de la variole dans les pays du tiers-monde jusqu'en 1970. En 1944, on comptait 1 million de cas de variole en Inde avec 230 849 décès et près de 69 pays déclaraient la maladie à cette époque. En Europe, on dénombrait après la guerre uniquement des épidémies de variole majeure importée, aux conséquences limitées. En France, de novembre 1954 à mai 1955, on a déploré une épidémie de variole majeure à Vannes et à Brest, amenée d'Indochine par un soldat (98 cas, 20 morts ; 250 000 vaccinés) (43). En 1962, au Pays de Galles, un voyageur venant du Pakistan déclenche une épidémie avec 25 cas de variole (6 décès ; 900 000 vaccinés). En 1963, un marin suédois ramène la variole d'Extrême-Orient à Stockholm (40 cas). En 1970 est survenue une épidémie à l'hôpital de Meschela (Allemagne), importée par un patient revenant de l'étranger (19 cas nosocomiaux chez les patients et le personnel) (44). Enfin, il y a eu une dernière épidémie en 1972 en Yougoslavie, déclenchée par un pèlerin musulman de retour au Kosovo et venant du Moyen-Orient (175 cas, 35 décès), ce qui a conduit à une vaccination de masse de la population de ce pays. Toutes ces épidémies ont entraîné des campagnes de vaccinations systématiques pour arrêter leur propagation (2).

De 1966 à 1976, une campagne mondiale de vaccination a été organisée par l'OMS en utilisant la vaccination en anneau (*ring vaccination*), procédé défini en 1971 par le travail pionnier de William Foege (45). En 1967, 131 789 cas de variole étaient signalés par



**Fig 8.- Efficacité de la vaccination antivariolique.**

Photographie de deux enfants en contact le même jour avec un cas index, l'un vacciné et indemne, l'autre non-vacciné et malade (d'après [40]).

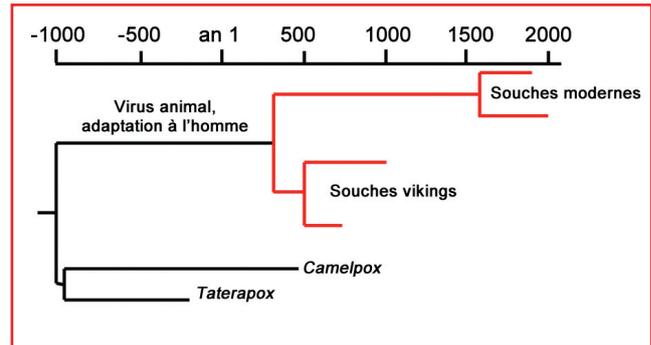
31 pays et en octobre 1977 le dernier cas fut rapporté en Somalie (2). En septembre 1978, deux nouveaux cas de *variola major* sont survenus à Birmingham à la suite d'un accident dans un laboratoire de haute sécurité travaillant sur le virus de la variole. Une jeune femme de 40 ans, Janet Parker, photographe travaillant près de ce laboratoire, est morte de variole et a contaminé sa mère qui surviva (46). Sur recommandation de l'OMS, ce terrible accident a déclenché la destruction des nombreuses collections de souches virales disséminées dans les laboratoires un peu partout dans le monde, et la constitution de deux stocks officiels de virus, à Atlanta et à Moscou. Le 8 mai 1980, l'OMS annonce officiellement l'éradication de la variole (2, 47). Le bilan de la variole au XX<sup>e</sup> siècle est estimé à 300-500 millions de morts jusqu'au dernier cas en 1977.

## VIII. - DÉCOUVERTE ET ORIGINE DU VIRUS DE LA VARIOLE

On sait aujourd'hui que les virus de la variole (*smallpox*) et de la vaccine sont de très gros virus visibles au microscope optique (contrairement à la plupart des autres virus), capables de se multiplier dans le cytoplasme des cellules infectées. Dès 1887, l'Écossais John Brown Buist (1846-1915) fut l'un des premiers à avoir observé, après coloration des cellules inflammatoires dans du pus variolique ou du levain vaccinal, des corpuscules intracytoplasmiques (48) et pensa qu'il s'agissait de spores de microcoques, alors que d'autres évoquèrent des protozoaires ou des champignons. La nature virale fut soupçonnée en 1903 par Sydney Copeman, qui tenta les premières cultures sur œuf de poule (49), puis démontrée en 1906 par Antonio Negri par ultrafiltration (50).



**Fig 9.-** Le virus *smallpox* observé au microscope électronique (d'après [72]).



**Fig 10.-** Relations phylogéniques entre les virus *smallpox*, *camel-pox* et *taterapox* selon leurs séquences génomiques.

L'adaptation à l'homme a probablement nécessité un hôte animal intermédiaire inconnu. Les souches modernes se sont diversifiées il y a 300-400 ans avec l'apparition des souches de *variola minor* (d'après [63]).

C'était l'époque où les cultures cellulaires commençaient à être mises en œuvre. On cultiva en 1913 le virus de la vaccine (51), puis on le produisit en masse sur œuf de poule embryonnée en 1929 (52). On montra l'infectivité directe des inclusions (53), puis le virus fut visualisé au microscope électronique en 1938 (Figure 9) (54).

L'analyse de l'ADN du génome de ce virus (190 kilobases) a mis au jour son appartenance à la famille des Orthopoxvirus, qui sont très répandus dans de nombreuses espèces animales depuis les invertébrés jusqu'aux primates (55). Les plus proches parents du virus *smallpox* sont le virus *camel-pox*, un pathogène du chameau, et le virus *taterapox* isolé chez une espèce particulière de rongeurs sauvages, la gerbille africaine, *Gerbilliscus kempi*, qui vit en lisière des forêts tropicales et des savanes sèches, depuis la Guinée jusqu'à l'Éthiopie (56,57). On pense que les gerbilles auraient contaminé les élevages de dromadaires importés qui étaient concentrés dans la corne de l'Afrique, contaminant ainsi les humains. Les études phylogénétiques montrent que le virus *smallpox* aurait divergé il y a 16 000-68 000 ans du virus *taterapox* des rongeurs africains et il y a 6 000 ans du virus *camel-pox*, et son adaptation à l'espèce humaine serait assez récente, remontant à 3 000 à 4 000 ans en Afrique de l'Est (58). La forte mortalité de la variolo est aussi en faveur d'une origine assez récente. On a avancé l'hypothèse que l'introduction des camélidés domestiqués en Afrique à cause des changements climatiques, d'abord dans la corne de l'Afrique puis en Égypte et dans le reste de l'Afrique au VI<sup>e</sup>-VII<sup>e</sup> siècle avant notre ère, aurait pu favoriser l'émergence d'un virus *smallpox* adapté à l'espèce humaine. L'implantation durable de ce virus est liée à la densité humaine. On a déterminé qu'il faut environ 200 000 personnes pour que le virus puisse se maintenir à l'état endémique, ce qui explique qu'il ait pu s'implanter durablement dans les civilisations antiques,

en Égypte et au Moyen-Orient, et déclencher des épidémies meurtrières dans l'Empire romain. Le virus *smallpox* de l'alastrim serait un mutant atténué apparu il y a à peine 400-800 ans en Afrique de l'Ouest (59). Quant au virus du *cowpox*, on pense qu'il a été transmis aux bovins par les chats, hôtes intermédiaires, infectés par des rongeurs sauvages qui sont le réservoir naturel.

Les progrès de la biologie moléculaire permettent aujourd'hui de retracer l'origine des agents pathogènes par l'analyse de leur génome retrouvé dans des ossements humains et animaux préservés depuis plusieurs milliers d'années. En 2012, on a pu détecter le virus dans le corps gelé d'une femme morte dans les années 1730 en Sibérie (60). On a aussi obtenu la séquence génomique du virus provenant d'une momie d'un enfant lituanien du XVII<sup>e</sup> siècle (61) et deux échantillons conservés dans un musée tchèque et issus d'individus ayant vécu aux XIX<sup>e</sup> et XX<sup>e</sup> siècles (62). Récemment, en réanalysant les séquences *in silico* de génomes humains complets provenant d'ossements de 2870 individus qui ont vécu dans l'Ancien et le Nouveau Monde depuis 31 000 ans jusqu'à nos jours, on a détecté la présence de séquences du virus *smallpox* chez 26 individus vikings, inhumés au Danemark, en Suède et en Russie entre 603 et 1050 de notre ère (63). Tous ces virus sont très similaires aux virus contemporains. L'histoire archéobiologique est illustrée dans la figure 10 (64). Enfin, les études génomiques ont montré la plasticité du génome du virus *smallpox* et le rôle de la perte de gènes (65) et des redondances pendant la phase d'adaptation des virus à l'hôte (*gene accordions*), en dépit du faible taux de mutations (66). Les virus de l'alastrim sont apparus récemment en Afrique. Leurs génomes sont identiques à 98 % à ceux des virus de la *variola major*, sauf quelques mutations et remaniements. Les souches d'alastrim sont des variants atténués par des mutations ponctuelles, délétions et insertions (67).

## IX. - LA VARIOLE AUJOURD'HUI

L'histoire de la variole est un exemple archétypal du contrôle d'une maladie létale à la suite d'une campagne mondiale de vaccination. Cette éradication a été rendue possible parce que le virus est strictement humain et qu'il n'existe aucun réservoir sauvage, ce qui évite la résurgence du virus. Certes, il existe d'autres poxvirus proches du virus *smallpox*, tels que le *monkeypox*, un virus des primates peu contagieux et responsable depuis 1970 d'épidémies humaines limitées en Afrique centrale et occidentale, incluant une petite épidémie sans conséquence sérieuse en 2003 aux États-Unis d'Amérique transmise par des rongeurs sauvages (cricétome des savanes ou « rat de Gambie ») importés du Ghana (68).

Une éventuelle résurgence de la variole reste aujourd'hui un sujet préoccupant (69). Le risque de réintroduction du virus chez des humains sans immunité pourrait survenir par accident à partir des stocks officiels ou clandestins de virus congelés (70). Les

stocks localisés au *Center for Disease Control and prevention* d'Atlanta (450 souches) et au *Vector Center* à Koltsovo en Sibérie (120 souches) (71), centre de référence transféré depuis Moscou en 1982. Depuis 1986, l'OMS demande sans succès la destruction totale de tous les stocks de virus (72). Il existe d'autres risques à partir des cadavres de varioleux préservés dans le permafrost. Mais le danger majeur vient de la capacité actuelle de synthétiser *in vitro* le virus, comme cela a été récemment publié avec un virus très proche, le virus *horsepox* responsable de la variole du cheval (73,74). Le virus de la variole fait partie des armes biologiques les plus redoutées du fait de sa grande contagiosité par voie aérienne et de son taux de mortalité considérable. Une attaque utilisant le virus de la variole aurait des conséquences catastrophiques sur une population non vaccinée. Différents pays, dont la France, ont élaboré des stratégies de vaccination en cas d'accident (Plan Biotox) qui permettraient de limiter la diffusion du virus dans la population.

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Behbehani AM. The smallpox story: life and death of an old disease. *Microbiol Rev* 1983 ; **47** (4) : 455-509.
- (2) Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. History of International Public Health. WHO, Geneva, Switzerland 1988: n°6
- (3) Koplan JP, Foster SO. Smallpox: clinical types, causes of death, and treatment. *J Infect Dis* 1979 ; **140** (3) : 440-1.
- (4) De Korte WE. Amaas, or kaffir milk-pox. *Lancet* 1904 ; **163** (4210) : 1273-6.
- (5) Alcamí A. Was smallpox a widespread mild disease? *Science* 2020 ; **369** (6502) : 376-7.
- (6) Littman RJ, Littman ML. Galen and the Antonine plague. *Am J Philol* 1973 ; **94** : 243-55.
- (7) Gilliam JF. The plague under Marcus Aurelius. *Am J Philol* 1961 ; **82** (3) : 225-51.
- (8) Galen C. Method of Medicine (Vol II: Book 5, p. 2-117, trad. Johnston I & Horsley GH). *Harvard University Press*, Cambridge (MA) ; 2011.
- (9) Galien C. De la bile noire (trad. Barras V, Birchler T & Morand A-F). *Gallimard*, Paris ; 1998.
- (10) Meyerhof M. The "Book of Treasure", an early arabic treatise on medicine *Isis* 1930 ; **14** (1) : 55-76.
- (11) Rhazès. Traité de la variole et la rougeole (Chap. 3, p.17) (trad. Leclerc L & Lenoir A). *JB Baillière*, Paris ; 1866.
- (12) Krylova O, Earn DJ. Patterns of smallpox mortality in London, England, over three centuries. *PLoS Biol* 2020 ; **18** (12) : e3000506.
- (13) Creighton C. A history of epidemics in Britain (2<sup>nd</sup> ed., vol.2). *Frank Cass & Co.*, London ; 1965.
- (14) Duncan SR, Scott S, Duncan CJ. The dynamics of smallpox epidemics in Britain, 1550-1800. *Demography* 1993 ; **30** (3) : 405-23.
- (15) Reséndez A. The other slavery : The Uncovered Story of Indian Enslavement in America. *Houghton Mifflin Harcourt*, Boston (MA) ; 2016.
- (16) Denevan WM. The pristine myth: the landscape of the Americas in 1492. *Ann Assoc Am Geogr* 1992 ; **82** (3) : 369-85.
- (17) Bernal Diaz del Castillo Histoire véridique de la conquête de la nouvelle Espagne (trad. Jourdanet D). *Lahure*, Paris ; 1877.

- (18) López de Gómora F. Histoire generale des Indes Occidentales et terres neuves, qui jusques a present ont este decouvertes (trad. Fumée M). *Michel Sonnius*, Paris ; 1577.
- (19) Fenn EA. Pox Americana: the Great Smallpox Epidemic of 1775-1792. *Hill & Wang*, New York ; 2001.
- (20) Berche P. L'histoire secrète des guerres biologiques. Mensonges et crimes d'État. *Robert Laffont*, Paris ; 2009 : 18-20.
- (21) Robertson RG. Rotting Face: Smallpox and the American Indian. *Caxton Press, Caldwell (ID)* ; 2001.
- (22) Singer P, Vann CR. Traditional African medicine and eradication of smallpox. *N Engl J Med* 1981 ; **304** (15) : 914-5.
- (23) Halsband R. New light on Lady Mary Wortley Montagu's contribution to inoculation. *J Hist Med Allied Sci* 1953 ; **8** (4) : 390-405.
- (24) Didgeon J. Development of smallpox vaccine in England in the eighteenth and nineteenth centuries. *Br Med J* 1963 ; **1** (5342) : 1367-72.
- (25) Steams RP, Pasti G Jr. Remarks upon the introduction of inoculation for smallpox in England. *Bull Hist Med* 1950 ; **24** (2) : 103-22.
- (26) Weiss RA, Esparza J. The prevention and eradication of smallpox: a commentary on Sloane (1755) 'An account of inoculation'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015 ; **370** (1666) : 20140378.
- (27) Boylston A. Daniel Sutton, a forgotten 18th century clinician scientist. *J R Soc Med* 2012 ; **105** (2) : 85-7.
- (28) La Condamine CM. Histoire de l'inoculation de la petite vérole, ou recueil de mémoires, lettres, extraits et autres écrits sur la petite vérole artificielle. *Société Typographique*, Amsterdam ; 1773.
- (29) Bernoulli D. Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir. *Mémoires de l'Académie Royale des Sciences*, Paris ; 1760.
- (30) Beall OT, Shryock RH. Cotton Mather: First Significant Figure in American Medicine. *The Johns Hopkins Press*, Baltimore (MD) ; 1954.
- (31) Pylarini G. Nova & tuta variolas excitandi per transplantationem methodus, nuper inventa & in usum tracta. *Philos Trans* 1714 ; **29** (347) : 393-9.
- (32) Timoni E. An account, or history, of the procuring the smallpox by incision, or inoculation ; as it has for some time been practiced at Constantinople. *Philos Trans* 1714 ; **29** (339) : 72-82.
- (33) Macrae J. Jenner, family doctor, naturalist and first immunologist. *Clin Pediatr (Phila)* 1972 ; **11** (1) : 49-56.
- (34) Razzell PE. Edward Jenner: The history of a medical myth. *Med Hist* 1965 ; **9** (3) : 216-29.
- (35) Bazin H. Ce bon docteur Jenner, l'homme qui vainquit la variole. *Josette Lyon*, Paris ; 1997.
- (36) Jenner E. An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae: a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox. *Sampson Low*, London ; 1798.
- (37) Plaut M, Tinkle SS. Risks of smallpox vaccination : 200 years after Jenner. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; **112** (4) : 683-5.
- (38) Hardy A. Smallpox in London: factors in the decline of the disease in the nineteenth century. *Med Hist* 1983 ; **27** (2) : 111-38.
- (39) Buonaguro FM, Tornesello ML, Buonaguro L. The XIX century smallpox prevention in Naples and the risk of transmission of human blood-related pathogens. *J Transl Med* 2015 ; **13** : 33.
- (40) Anonymous. An Atlas of Illustrations of Clinical Medicine, Surgery and Pathology Compiled for the New Sydenham Society (vol. 19). *The New Sydenham Society*, London : 1904.
- (41) Vacher L. L'épidémie de variole en 1870-1871. *Gaz méd Paris* 1875 ; **4** : 470-4.
- (42) Delpech M. Rapport sur les épidémies pour les années 1870, 1871, 1872. *Masson*, Paris ; 1875.
- (43) Goursolas F. Une épidémie de variole en Bretagne 1954-1955. *Hist Sci Med* 2004 ; **38** (1) : 99-108.
- (44) Gelfand HM, Posch J. The recent outbreak of smallpox in Meschede, West Germany. *Am J Epidemiol* 1971 ; **93** (4) : 234-7.
- (45) Foegen WH, Millar JD, Lae JM. Selective epidemiologic control in smallpox eradication. *Am J Epidemiol* 1971 ; **94** (4) : 311-5.
- (46) Anonymous. Report of the investigation into the cause of the 1978 Birmingham smallpox occurrence. *Her Majesty's Stationery Office*, London ; 1980.
- (47) Bazin H. The Eradication of Smallpox. Edward Jenner and the First and Only Eradication of a Human Infectious Disease. *Academic Press*, London & San Diego ; 2000.
- (48) Buist JB. Vaccinia and Variola, a Study of their Life History. *J & A Churchill*. London ; 1887.
- (49) Copeman SM. The inter-relationship of variola and vaccinia. *Proc R Soc (London)* 1902 ; **71** : 121-33.
- (50) Negri A. Sulla filtrazione de viù vaccinicò *Lo Sperimentale* 1905 ; **59** : 679-80.
- (51) Steinhardt E, Israeli C, Lambert RA. Studies on the cultivation of the virus of vaccinia. *J Infect Dis* 1913 ; **13** (2) : 294-300.
- (52) Maitland HB, Maitland MC. Cultivation of vaccinia virus without tissue culture. *Lancet* 1928 ; **212** (5482) : 596-97.
- (53) Woodruff EC, Goodpasture EW. The infectivity of isolated inclusion bodies of fowl-pox. *Am J Pathol* 1929 ; **5** (1) : 1-10.
- (54) Van Rooyen CE. The micromanipulation and microdissection of the molluscum contagiosum inclusion body. *J Pathol* 1938 ; **46** (3) : 425-36.
- (55) Gubser C, Hué S, Kellam P, Smith GL. Poxvirus genomes : a phylogenetic analysis. *J Gen Virol* 2004 ; **85** (1) : 105-17.
- (56) Esposito JJ, Sammons SA, Frace MA, Osborne JD, Olsen-Rasmussen M, Zhang M, et al. Genome sequence diversity and clues to the evolution of variola (smallpox) virus. *Science* 2006 ; **313** (5788) : 807-12.
- (57) Gubser C, Smith GL. The sequence of camelpox virus shows it is most closely related to variola virus, the cause of smallpox. *J Gen Virol* 2002 ; **83** (4) : 855-72.
- (58) Babkin IV, Babkina IN. The origin of the variola virus. *Viruses* 2015 ; **7** (3) : 1100-12.
- (59) Li Y, Carroll DS, Gardner SN, Walsh MC, Vitalis EA, Damon IK. On the origin of smallpox: correlating variola phylogenics with historical smallpox records. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; **104** (40) : 15787-92.
- (60) Biagini P, Thèves C, Balaesque P, Gérard A, Cannet C, Keyser C, et al. Variola virus in a 300-year-old Siberian mummy. *N Engl J Med* 2012 ; **367** (21) : 2057-9.
- (61) Duggan AT, Perdomo MF, Piombino-Mascali D, Marciniak S, Poinar D, Emery MV, et al. 17<sup>th</sup> century variola virus reveals the recent history of smallpox. *Curr Biol* 2016 ; **26** (24) : 3407-12.
- (62) Pajer P, Dresler J, Kabíčková H, Písa L, Aganov P, Fucik K, et al. Characterization of two historic smallpox specimens from a Czech museum. *Viruses* 2017 ; **9** (8) : 200.

- (63) Mühlemann B, Vinner L, Margaryan A, Wilhelmson H, de la Fuente Castro C, Allentoft ME, *et al.* Diverse variola virus (smallpox) strains were widespread in northern Europe in the Viking Age. *Science* 2020 ; **369** (6502) : eaaw8977.
- (64) Spinney L. Smallpox and other viruses plagued humans much earlier than suspected. *Nature* 2020 ; **584** (7819) : 30-2.
- (65) Hendrickson RC, Wang C, Hatcher EL, Lefkowitz EJ. Orthopoxvirus genome evolution: the role of gene loss. *Viruses* 2010 ; **2** (9) : 1933-67.
- (66) Elde NC, Child SJ, Eickbush MT, Kitzman JO, Rogers KS, Shendure J, *et al.* Poxviruses deploy genomic accordions to adapt rapidly against host antiviral defenses. *Cell* 2012 ; **150** (4) : 831-41.
- (67) Shchelkunov SN, Totmenin AV, Loparev VN, Safronov PF, Gutorov VV, Chizhikov VE, *et al.* Alastrim smallpox variola minor virus genome DNA sequences. *Virology* 2000 ; **266** (2) : 361-86.
- (68) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multistate outbreak of monkeypox - - Illinois, Indiana, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003 ; **52** (23) : 537-40.
- (69) Meyer H, Ehmann R, Smith GL. Smallpox in the post-eradication era. *Viruses* 2020 ; **12** (2) : 138.
- (70) Editorial. The spectre of smallpox lingers. *Nature* 2018 ; **560** (7718) : 281.
- (71) Institute of Medicine. Assessment of future scientific needs for live variola virus. *The National Academies Press*, Washington DC: 1999. <https://doi.org/10.17226/6445>.
- (72) Berche P. The threat of smallpox and bioterrorism. *Trends Microbiol* 2001 ; **9** (1) : 15-8.
- (73) Noyce RS, Lederman S, Evans DH. Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. *PLoS One* 2018 ; **13** (1) : e0188453.
- (74) Noyce RS, Evans DH. Synthetic horsepox viruses and the continuing debate about dual use research. *PLoS Pathog* 2018 ; **14** (10) : e1007025.