

Variole

Mise à jour de la fiche
12/2023

Agent pathogène

Descriptif de l'agent pathogène

Nom :

Virus de la variole (VARV)

Synonyme(s) :

Smallpox virus

Type d'agent _____ Virus

Groupe(s) de classement _____ ■ 4

Descriptif de l'agent :

Virus à ADN double brin appartenant à la famille des *Poxviridae*, sous famille des *Chordopoxvirinae*, genre Orthopoxvirus (auquel appartiennent également le virus de la vaccine (VACV) et les virus Camelpox (CMLV), Cowpox (CPXV) et Monkeypox (MPXV)).

Cette fiche ne traite que du virus de la variole. Il existe une autre fiche traitant du **Monkeypox** ¹.

¹ https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Monkeypox

Réservoir et principales sources d'infection

Type de réservoir _____ ■ Homme

Réservoir exclusivement humain.

Principale(s) source(s) :

Sécrétions respiratoires, lésions cutanées, produits de laboratoire (collections ou virus de synthèse).

Vecteur :

Pas de vecteur

Viabilité et infectiosité

Viabilité, résistance physico-chimique :

Le virus de la variole peut rester viable durant une période prolongée selon les conditions d'humidité et de température : dispersé par aérosol, il reste infectieux de quelques heures à 2 jours. Il survit dans des croûtes durant 8 semaines dans des conditions expérimentales (température ambiante de 25,8-26,4°C et une humidité relative de 85-90 %) ou sur des surfaces inanimées jusqu'à 42 jours (en conditions de laboratoire) **1, 2, 3**.

Les poxvirus sont sensibles à l'action des détergents usuels, le formaldéhyde, les agents oxydants et à une température supérieure à 40°C. La plupart des antiseptiques et désinfectants usuels sont actifs en moins d'une minute sur le VACV, notamment les dérivés alcooliques, le glutaraldéhyde, l'acide peracétique, le peroxyde d'hydrogène, l'hypochlorite de sodium et les dérivés iodés. L'ozone et le chlorure de benzalkonium nécessitent des temps d'exposition de l'ordre d'une heure **1**.

Infectiosité :

L'infectiosité est considérée comme élevée, avec un taux de reproduction initiale (R0) de l'ordre de 5. Des études expérimentales ont montré qu'une seule particule infectieuse pouvait suffire à infecter un animal sensible au virus.

Données épidémiologiques

Population générale

Dans le monde, le dernier cas de variole naturelle a été diagnostiqué en octobre 1977 en Somalie. Les derniers cas de variole dans le monde ont été diagnostiqués en 1978 (souche provenant d'un laboratoire de l'université de Birmingham, Angleterre) **4, 5**.

En France, la dernière grande épidémie de variole est survenue en 1870-71, durant la guerre contre la Prusse au cours de laquelle plus de 20 000 décès ont été recensés dans les rangs de l'armée française. La dernière épidémie de variole majeure (variole "classique"), de novembre 1954 à mai 1955, amenée d'Indochine en Bretagne par un soldat, a été à l'origine de 98 cas (dont 20 morts) et 250 000 vaccinations.

Cette maladie a été déclarée éradiquée de la surface du globe par l'OMS en 1980, après quoi les stocks de virus ont été détruits à l'exception, officiellement, de deux souches conservées dans des laboratoires de sécurité aux États-Unis d'Amérique et en Russie. La réapparition de la variole ne pourrait résulter que d'un accident de laboratoire, de l'échappement d'un virus issu de la biologie de synthèse par génétique inverse ou d'un acte criminel (bioterrorisme). Ce risque de réintroduction du virus de la variole à partir des collections ou d'un virus de synthèse est considéré comme non nul mais très faible. En France, les mesures pour réduire ce risque ont été définies en 2019 par le Conseil National Consultatif pour la Biosécurité. Le risque d'une réintroduction naturelle est considéré comme encore plus faible. Dans les deux cas, l'absence d'immunité vis-à-vis de cette maladie, en raison de l'arrêt de la vaccination, constitue un risque épidémique.

Le Plan gouvernemental de réponse à une réintroduction du virus de la variole (N°10073/SGDSN/PSE/DTS/CD-SF du 27 septembre 2019), classé NRBC, "CONFIDENTIEL DÉFENSE" constitue le document de référence d'aide à la préparation et à la décision en cas de résurgence de la variole.

Milieu professionnel

Absence de données fiables récentes.

En laboratoire :

En août et septembre 1978, deux cas de variole majeure (variole "classique") sont survenus à Birmingham, ayant pour origine un laboratoire de haute sécurité travaillant sur le virus de la variole. Une femme de 40 ans, photographe scientifique travaillant à proximité de ce laboratoire, est morte de variole et a contaminé sa mère qui a survécu. La photographe n'ayant jamais pénétré dans le laboratoire, l'enquête a conclu que la voie aéroportée avait été la voie de contamination la plus vraisemblable **5**.

Sur recommandation de l'OMS, cet 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.

Pathologie

Nom de la maladie

Variole

Transmission

Mode de transmission :

Le VARV se transmet de façon prépondérante par voie respiratoire au contact d'un sujet malade.

La transmission se fait principalement par le biais de gouttelettes contaminées émises lors de la respiration, de l'expression orale ou de la toux, surtout à la phase précoce de l'infection où le virus est présent au niveau des muqueuses respiratoires supérieures.

Elle peut se faire aussi par le biais d'aérosols, sous forme de fines particules en suspension dans l'air véhiculées par les courants aériens ; ce mode de transmission dépend de nombreux facteurs comme la charge virale dans les sécrétions respiratoires, la fréquence expiratoire du sujet contaminant et la fréquence respiratoire du sujet contaminé, la taille et le volume de distribution des particules émises au cours de l'expiration, le temps d'exposition ou la position du sujet exposé par rapport à la source d'émission. Des transmissions par aérosols à longue distance, pouvant dépasser un kilomètre, ont été décrites de façon exceptionnelle.

La transmission par contact direct avec un individu infecté porteur de lésions cutanées ou muqueuses est également possible, que ce soit lors de contacts familiaux ou intimes ou lors de soins prodigués sans mesure de protection individuelle.

La transmission du VARV par des objets ou des surfaces (linges, literie, ustensiles) contaminés par des particules infectieuses issues du malade source (provenant soit des voies respiratoires, soit des lésions cutanées), intervient également dans la dissémination de la variole.

Il n'existe pas de données fiables sur le risque de transmission sexuelle, sanguine et maternofoetale.

Période de contagiosité :

La maladie n'est pas contagieuse pendant la période d'incubation. La contagiosité débute le premier jour de la maladie et se poursuit jusqu'à la chute des croûtes.

La maladie

Incubation :

Avant la disparition de la variole, les observations épidémiologiques ont montré que les épidémies de variole étaient associées à des taux de létalité variables, allant de 1 à 40 %.

À des fins pratiques, deux variétés clinico-épidémiologiques ont été décrites :

- la variole majeure ou variole "classique", avec un taux de létalité de 5 à 40 % ;
- la variole mineure, également dénommée alastrim, avec un taux de létalité de 0,1 à 2 %.

Au début de la maladie, il est cependant impossible de prédire sur la base des signes cliniques de quelle forme il s'agit.

La phase d'incubation de la forme typique de variole majeure dure de 10 à 14 jours, en moyenne 12 jours, avec des extrêmes allant de 7 à 19 jours.

Clinique :

Dans sa forme classique, la variole débute par une **phase prodromique** prééruptive, caractérisée par une fièvre élevée d'installation brutale, associée à des frissons, des céphalées, des douleurs dorsolombaires, avec une altération de l'état général. Elle dure 2 à 3 jours.

La **phase éruptive** se caractérise par un énanthème qui apparaît initialement sur la langue et les muqueuses oropharyngées. Puis, 2 à 4 jours après le début de la fièvre, un exanthème maculeux apparaît sur le visage et s'étend en une seule poussée en 24 heures sur le tronc et les jambes. Au 2^e jour de l'éruption, les macules se transforment en papules de 2 à 3 mm de diamètre, puis aux 3^e-5^e jours se forment les vésicules, dont l'aspect est celui d'une perle de verre, dure au palper. Leur contenu se trouble en 24-48 heures. Au 7^e jour, toutes les lésions sont pustuleuses, profondément enchâssées dans le derme. À cette période, la fièvre peut réapparaître et persister jusqu'à la formation des croûtes, sans que cela corresponde à une surinfection. À partir du 11^e jour de l'éruption, les pustules s'ombiliquent, s'aplatissent et des croûtes se forment à la fin de la 2^e semaine. La décrustation débute, se poursuit jusqu'au 30^e jour, laissant une zone dépigmentée et des cicatrices indélébiles chez 65 à 80 % des survivants **6, 7**.

Les causes de décès sont mal connues. Elles sont probablement multiples : dénutrition, déshydratation par atteinte muqueuse, surinfections bactériennes broncho-pulmonaires et cutanées et, dans les formes hémorragiques ou malignes, défaillance multiviscérale.

Dans la forme mineure (alastrim) de la variole, qui a été prédominante aux États-Unis et en Europe au cours du XX^e siècle avant la disparition de la variole, la maladie est tout aussi sinon plus contagieuse que dans la forme majeure mais les manifestations systémiques sont peu marquées et la maladie se limite le plus souvent à une éruption vésiculeuse discrète. La létalité est inférieure à 2 %.

Diagnostic :

Le diagnostic est celui d'une éruption vésiculopustuleuse fébrile. En l'absence d'alerte sur une possible recirculation du VARV, les principales étiologies à évoquer devant une éruption vésiculopustuleuse fébrile sont :

- Le mpox et les autres orthopoxviroses ;
- La varicelle et le zona disséminé de l'immunodéprimé ;
- L'herpès disséminé.

Le diagnostic virologique repose sur des méthodes de biologie moléculaire (PCR en temps réel) qui permettent d'identifier le virus au niveau du genre Orthopoxvirus et de l'espèce en un temps réduit.

La caractérisation phylogénique de l'isolat est réalisée par l'analyse de la séquence du génome viral par des techniques de séquençages haut débit réalisées au laboratoire du Centre national de référence (CNR) des orthopoxvirus.

Le diagnostic virologique est initialement du ressort du laboratoire de l'établissement sanitaire de référence (ESR) suivi d'une confirmation par le CNR des orthopoxvirus.

Pour limiter le recours inutile aux tests de diagnostic de variole, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis ont mis au point un algorithme de diagnostic différentiel d'une forme classique de la variole. Cet algorithme est accessible en ligne (<https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/diagnosis-evaluation.html>) et permet efficacement de classer le patient comme étant à haut, moyen ou faible risque d'être atteint de variole **8, 9**.

Traitement :

Traitements spécifiques

Trois antiviraux pourraient être utilisés pour le traitement de sujets atteints de variole certaine (cliniquement typique et/ou virologiquement confirmée) : le técovirimat, le brincidofovir et le cidofovir, dans cet ordre décroissant de priorisation. Leurs indications et modalités d'utilisation sont détaillées dans le rapport du Haut-Conseil de la Santé publique (HCSP) de décembre 2022 **R1**.

Des immunoglobulines intraveineuses spécifiques du virus de la vaccine pourraient également être utilisées chez les personnes ayant une contre-indication aux antiviraux, notamment la femme enceinte et l'enfant de moins de 3 ans.

L'utilisation en curatif de plasma immun pourrait aussi être envisagée, dans une utilisation réservée aux personnes immunodéprimées, principalement les patients d'onco-hématologie sous chimiothérapie, transplantés de cellules souches ou d'organe solide.

Traitement symptomatique

Dans la variole, le traitement précoce et intensif des symptômes a pour objectif de maintenir ou restaurer une hémodynamique correcte, de corriger les anomalies hydro-électrolytiques, de pallier les défaillances d'organes, de traiter des infections et/ou pathologies associées, de prendre en charge les douleurs. Toutes ces mesures thérapeutiques symptomatiques sont indispensables pour améliorer le pronostic et le confort du patient. Ces mesures thérapeutiques symptomatiques font l'objet de fiches techniques à l'annexe 3 du rapport du HCSP de décembre 2022 **R1**.

Populations à risque particulier

Terrain à risque accru d'acquisition :

Sujets non vaccinés (cf. infra).

Terrain à risque accru de forme grave :

Il existe peu de données fiables sur ce sujet pour la variole. Par analogie avec les autres orthopoxviroses, il est vraisemblable que les sujets à risque d'évolution vers une forme grave soient les enfants, les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés, incluant l'infection à VIH non contrôlée.

Cas particulier de la grossesse :

Les femmes enceintes sont à risque de forme grave.

Immunité et prévention vaccinale

Immunité naturelle

La variole est une maladie immunisante. Les survivants d'une variole sont protégés à vie en l'absence d'immunodépression intercurrente.

Prévention vaccinale

Vaccin disponible _____ oui

Les vaccins qui seraient utilisés en cas de résurgence de la variole sont des vaccins dits de "troisième génération". Il s'agit de vaccins vivants contenant le virus modifié de la vaccine Ankara. Ils sont fabriqués par le laboratoire Bavarian Nordic (Danemark). Ils sont indiqués dans la prévention de l'infection par le VARV et le MPXV chez l'adulte.

L'efficacité de ces vaccins n'a pas été établie dans la variole, en l'absence de circulation du VARV. Leur immunogénicité a été établie sur le virus de la vaccine. L'efficacité de ces vaccins en vaccination de post-exposition évaluée dans le Mpox est estimée à environ 80 % pour l'ensemble des sujets contacts et pour les partenaires sexuels.

Le schéma vaccinal de primovaccination comprend deux doses de 0,5 mL, administrées par voie sous-cutanée, avec un intervalle d'au moins 28 jours entre les deux doses. Les personnes précédemment vaccinées contre la variole pourraient recevoir une dose de rappel unique de 0,5 mL.

La stratégie vaccinale en cas de réémergence de la variole a fait l'objet de recommandations de la HAS en décembre 2022 **R2**.

Pour les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas d'infection à orthopoxvirus en France il est recommandé de ne pas recourir à une vaccination à titre systématique mais de la rendre accessible aux personnes qui souhaiteraient être vaccinées et de mettre en place une vaccination réactive, si un cas était hospitalisé dans un ESR **R1**.

Consultez le calendrier vaccinal 2023 ²

² <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/publication-du-nouveau-calendrier-des-vaccinations-2023>

Immunité vaccinale :

En raison de l'absence de circulation du virus de la variole depuis plus de 50 ans et de l'arrêt de la vaccination antivariolique en France (1979 pour la primo-vaccination, 1984 pour les rappels), la quasi-totalité de la population est à risque d'acquisition du VARV s'il circulait à nouveau. Seuls seraient protégés les sujets complètement vaccinés, c'est-à-dire les sujets nés avant 1979 ayant reçu une vaccination complète dans l'enfance. La durée de la protection conférée par la vaccination serait longue (au moins 40 ans) **10, 11** mais il n'existe pas de données fiables permettant d'évaluer la couverture vaccinale de la population française née avant 1979 **2**.

Seraient également protégés les sujets vaccinés plus récemment dans le cadre des campagnes de vaccination des personnels de santé et les personnes vaccinées en 2022 avec un vaccin de 3^e génération à l'occasion de l'épidémie de Mpox (moins de 100 000 personnes).

Que faire en cas d'exposition ?

R1

Définition d'un sujet exposé

En milieu professionnel, on définit comme ayant eu un contact à risque les personnes ayant eu un contact non protégé avec la peau lésée ou des fluides biologiques d'un cas de variole symptomatique, notamment lors d'actes de soin ou lors d'un contact avec des textiles (vêtements, linge) utilisés par le malade.

Principales professions concernées :

- Personnels soignants prenant en charge des patients infectés ;
- Personnels de laboratoire manipulant des prélèvements biologiques provenant de patients infectés.

Pour rappel : La variole est une maladie qui a disparu. S'il n'est pas nul, le risque d'une résurgence de cette maladie est faible et il existe un plan gouvernemental de réponse à une réintroduction du virus de la variole. L'exposition professionnelle au virus de la variole n'existe aujourd'hui que pour les personnels susceptibles de manipuler le virus dans les deux laboratoires de sécurité qui conservent le virus depuis l'arrêt de sa circulation dans l'espèce humaine. Les autres situations d'exposition professionnelle à ce virus sont purement hypothétiques.

Conduite à tenir immédiate

S'assurer de la mise en place des mesures d'isolement du cas dès la suspicion diagnostique (cf annexe 4 du rapport du HCSP) **R1**.

Mettre en œuvre le plus rapidement possible la vaccination des personnes ayant eu des contacts à risque, une fois le diagnostic confirmé chez le sujet source (cf *infra*).

Evaluation du risque

Selon les caractéristiques de la source et le type d'exposition

En contexte de soins, seuls les malades atteints de variole symptomatique peuvent être à l'origine de la transmission du virus de la variole.

Type d'exposition :

En milieu de soins, on définit comme ayant eu un contact à risque les personnes :

- ayant eu un contact avec un malade atteint de variole symptomatique confirmée sans protection des voies aériennes,
- ayant eu un contact avec la peau lésée ou des fluides biologiques d'un malade atteint de variole symptomatique confirmée, notamment lors d'actes de soin,
- ayant manipulé des objets ou des textiles (vêtements, linge) utilisés par un malade atteint de variole symptomatique confirmée.

Spécificité de l'exposition au laboratoire :

La manipulation d'échantillons biologiques suspects de contenir du VARV doit être réalisée dans un laboratoire assurant au minimum un niveau de confinement 3.

Les prélèvements considérés à risque important de contamination à partir d'un patient suspect ou confirmé de variole sont :

- les prélèvements cutanéomuqueux,
- les prélèvements de la sphère ORL, prélèvements respiratoires.

Les prélèvements considérés à risque faible de contamination à partir d'un patient suspect ou confirmé de variole sont :

- sang, sérum,
- urines,
- liquide cébrospinal,
- selles.

Selon les caractéristiques du sujet exposé

Sujets à risque de forme grave : immunodéprimés, femmes enceintes.

Prise en charge du sujet exposé

Mesures prophylactiques

Une vaccination post-exposition avec un vaccin de 3^e génération doit être proposée aux personnes ayant eu des contacts à risque et n'ayant jamais reçu de vaccin antivariolique. Elle doit être mise en œuvre le plus rapidement possible après l'exposition, idéalement dans un délai de 24 heures en cas de variole symptomatique confirmée chez le sujet source.

Pour rappel, le Haut-Conseil de Santé Publique recommande pour les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas d'infection à orthopoxvirus en France (ESR-N, ESR-R, centre hospitalier universitaire (CHU), centre hospitalier général (CHG)...), notamment ceux qui seraient en contact direct avec les patients ou leurs produits biologiques **R1** :

- de ne pas recourir à une vaccination à titre systématique mais de la rendre accessible aux personnes qui souhaiteraient être vaccinées ;
- de mettre en place une vaccination réactive, si un cas était hospitalisé dans un ESR ;
- de vacciner immédiatement après un accident d'exposition un sujet n'ayant pas été vacciné (post-exposition) ;
- d'organiser le système d'approvisionnement de vaccins garantissant la possibilité de vacciner les personnes dans un délai de 24 heures après que la décision de vaccination a été prise.

Suivi médical

Les personnes exposées n'ont pas besoin d'être isolées tant qu'elles sont asymptomatiques.

Dès le début des symptômes (fièvre), il faut mettre en place des mesures barrières (isolement, port de masque), réaliser un test diagnostique et assurer la prise en charge si le diagnostic est confirmé.

En cas de grossesse :

Les vaccins de 3^e génération ne sont pas formellement contre-indiqués chez les femmes enceintes. Leur utilisation se fait au cas par cas après évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque.

Pour l'entourage du sujet exposé

Pas de mesures spécifiques, la variole n'étant pas contagieuse avant l'apparition des premiers signes cliniques.

Démarche médico-légale

Déclaration / signalement

Déclaration obligatoire _____ oui

En cas de suspicion clinique forte de variole, le cas doit être notifié en urgence à la cellule de veille d'alerte et de gestion sanitaire de l'ARS.

Liste des maladies à DO

Consultez le site Santé Publique France³

³<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>

Réparation

Accident du travail

Déclaration d'AT selon les circonstances d'exposition

Maladie professionnelle

Tableau Régime Général _____ Non

Tableau Régime Agricole _____ Non

Maladie hors tableau : selon expertise

Eléments de référence

Centre national de référence Orthopoxvirus

Centre national de référence Orthopoxvirus

CNR-LE - orthopoxvirus

Institut de Recherche Biomédicale des Armées

Unité Virologie

1 Place Valérie André, 91220 Brétigny sur Orge

Tél : 06 03 87 58 59

mail : irba-cnropv.accueil.fct@def.gouv.fr

Site : <https://www.defense.gouv.fr/sante/centre-national-reference-orthopoxvirus>

Textes de référence

R1 | Révision du **plan de lutte contre la variole**⁴ (décembre 2022). Avis et Rapport du 16 décembre 2022. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), 2022
⁴<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1279>

R2 | **Doctrine vaccinale de lutte contre les orthopoxvirus**⁵. Recommander les bonnes pratiques. Recollandation. HAS ; 2022 : 104 p.
⁵https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/doctrine_vaccinale_de_lutte_contre_les_orthopoxvirus_recommandation.pdf

Bibliographie

- 1 | Kampf G - Efficacy of biocidal agents and disinfectants against the monkeypox virus and other orthopoxviruses. *J Hosp Infect.* 2022 ; 127 : 101-10.
 - 2 | Lévy Bruhl D, Guerin N - **Utilisation du virus de la variole comme arme biologique**⁶. Estimation de l'impact épidémiologique et place de la vaccination. Santé publique France, 2001.
 - 3 | Huq F - Effect of temperature and relative humidity on variola virus in crusts. *Bull World Health Organ.* 1976 ; 54 (6) : 710-12.
 - 4 | Berche P - Life and death of smallpox. *Presse Med.* 2022 ; 51 (3) : 104117.
 - 5 | Report of the investigation into the cause of the 1978 **Birmingham smallpox occurrence**⁷. Return to an Order of the Honourable The House of Commons dated 22th July 1980. Department of Health, Social Services and Public Health, GOV.UK, 1980.
 - 6 | Breman JG, Henderson DA - Diagnosis and management of smallpox. *N Engl J Med.* 2002 ; 346 (17) : 1300-08.
 - 7 | Henderson DA - Smallpox : clinical and epidemiologic features. *Emerg Infect Dis.* 1999 ; 5 (4) : 537-39.
 - 8 | Seward JF, Galil K, Damon I, Norton SA et al. - Development and experience with an algorithm to evaluate suspected smallpox cases in the United States, 2002-2004. *Clin Infect Dis.* 2004 ; 39 (10) : 1477-83.
 - 9 | Hutchins SS, Sulemana I, Heilpern KL, Schaffner W et al. - Performance of an algorithm for assessing smallpox risk among patients with rashes that may be confused with smallpox. *Clin Infect Dis.* 2008 ; 46 Suppl 3 : S195-203.
 - 10 | Bricaire F, Combadière B, Rouleau E, Bossi P et al. - Evaluation des réponses immunitaires résiduelles chez des sujets volontaires avant et après revaccination contre la variole. *Bull Acad Natl Med.* 2006 ; 190 (4-5) : 1035-46 ; discussion 1046-49.
 - 11 | Kunasekaran MP, Chen X, Costantino V, Chughtai AA et al. - Evidence for Residual Immunity to Smallpox After Vaccination and Implications for Re-emergence. *Mil Med.* 2019 ; 184 (11-12) : e668-e679.
- ⁶<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/rapport-synthese/utilisation-du-virus-de-la-variole-comme-arme-biologique.-estimation-de-l-impact-epidemiologique-et-place-de-la-vaccination>
- ⁷<https://www.gov.uk/government/publications/report-of-the-investigation-into-the-cause-of-the-1978-birmingham-smallpox-occurrence>