

RECOMMANDATIONS BICHAT* SUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE VARIOLE LIÉE OU NON À UN ACTE DE BIOTERRORISME

P Bossi, A Tegnell, A Baka, F Van Loock, J Hendriks, A Werner, H Maidhof, G Gouvras

Task Force sur les menaces biologiques et chimiques, Direction de la santé publique, Commission européenne, Luxembourg

Correspondance: P Bossi, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, courriel: philippe.bossi@psl.ap-hop-paris.fr

La variole est une infection virale due au virus de la variole. Cette maladie a été déclarée éradiquée de la surface du globe par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1980 après une vaste campagne d'éradication. Le virus de la variole est considéré comme le virus le plus à même d'être utilisé comme arme biologique. Il n'existe officiellement que dans deux laboratoires de la planète. Tout nouveau cas de variole serait le fait soit d'un accident de laboratoire, soit d'une dissémination intentionnelle. La contagiosité d'un aérosol contenant ce virus et la grande stabilité de celui-ci en font une arme biologique potentielle dangereuse. Une détection et un diagnostic précoces sont importants pour limiter la propagation de la maladie. Les patients atteints de la variole doivent être isolés et pris en charge si possible dans une chambre à une pression négative jusqu'à ce qu'ils meurent ou jusqu'à ce que les croûtes tombent. Il n'existe pas de traitement antiviral reconnu pour la variole. La prévention la plus efficace est la vaccination avant l'exposition au virus.

Euro Surveill - 2004; 9 (12)
<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-233.asp>

Introduction

La variole est une infection virale due au virus de la variole qui appartient à la famille des Poxviridae. Cette maladie a été déclarée éradiquée de la surface du globe par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1980 après une vaste campagne d'éradication. Le dernier cas de variole endémique a été observé en 1977 en Somalie [1]. Le dernier cas de variole mortelle est un cas de maladie acquise en laboratoire au Royaume-Uni en 1978 [2].

Variole et bioterrorisme

La variole est considérée comme le virus le plus à même d'être utilisé comme arme biologique. L'utilisation du virus de la variole comme arme biologique est ancienne. En effet, il a été utilisé avec des vêtements provenant de patients contaminés aux XV^{ème} et XVIII^{ème} siècles. Plus récemment, lors de la seconde guerre mondiale, il semblerait que l'armée japonaise ait exploré la possibilité d'utiliser ce virus comme arme biologique en Mongolie et en Chine. Le virus de la variole n'est encore officiellement conservé que dans deux laboratoires : l'un situé aux "Centers for Disease Control and Prevention" à Atlanta, aux Etats-Unis d'Amérique, et l'autre au "State Research Center of Virology and Biotechnology" à Novosibirsk, en Russie. Il n'existe aucune preuve documentée de l'existence d'un stock clandestin du virus. Tout nouveau cas de variole serait le fait soit d'un accident de laboratoire, soit d'une dissémination intentionnelle. La contagiosité d'un aérosol

contenant ce virus et la grande stabilité de celui-ci en font une arme biologique potentielle dangereuse. Cependant, pour certains auteurs, le rôle que pourrait avoir ce virus comme agent de bioterrorisme semble limité de par l'existence d'un vaccin très efficace et facilement administrable. [7,10,11]. De plus, d'autres poxvirus animaux tels le virus monkeypox ou un virus recombinant de la variole pourraient être utilisés comme armes biologiques. Cependant, pour le virus monkeypox, les données disponibles révèlent un potentiel limité de transmission interhumaine et, en outre, une incapacité à maintenir une épidémie pendant une durée indéterminée dans une communauté humaine par transmission humaine uniquement [12]. Cependant, il ne faut pas oublier que ces autres poxvirus peuvent encore être utilisés comme armes biologiques.

Caractéristiques microbiologiques

Le virus de la variole appartient à la famille des Poxviridae, sous-famille des Chordopoxvirinae et au genre des orthopoxvirus auxquels appartiennent également les virus du monkeypox, de la vaccine et du cowpox [3]. C'est un virus à ADN double brin, en forme de brique, linéaire, de 200 nm de diamètre.

Deux souches virales sont connues et associées aux deux variétés de la variole: la variole majeure (*Variola major*) et la variole mineure (*Variola minor* ou *alastrim*) [7].

Transmission virale

La transmission interhumaine demeure le principal mode de transmission de la maladie mais exige un contact étroit [3,4,7]. Les patients ne sont pas contagieux pendant la période d'incubation asymptomatique de 4 à 19 jours (en moyenne 10 à 12 jours) avant l'apparition de la fièvre. La variole est très contagieuse la première semaine de l'éruption (période d'ulcération des lésions de l'éruption). À ce stade, les gouttelettes aérosolisées provenant de lésions de l'oropharynx augmentent les possibilités de transmission interhumaine.

Après inhalation du virus, celui-ci gagne les ganglions lymphatiques régionaux autour de l'appareil respiratoire où il se réplique. Faisant suite à une première virémie, une nouvelle multiplication du virus peut s'effectuer dans d'autres organes lymphoïdes comme la rate, le foie, la moelle osseuse, le poumon ou les ganglions lymphatiques.

Puis, après une seconde virémie, le virus gagne les petits vaisseaux sanguins du derme et de la muqueuse orale et pharyngée et se met à infecter les cellules adjacentes. Le virus reste présent dans les lésions jusqu'à ce que les croûtes tombent et que la guérison ait lieu. À ce stade, lorsque les virus sont encapsulés dans les croûtes sèches et dures, la contagiosité est plus faible qu'au stade initial de la maladie.

Il a été démontré que des contacts étroits entraînaient une transmission efficace de la variole et l'on a estimé qu'environ 30% des sujets de ménages sensibles à la maladie ont été infectés

lorsque la variole était endémique. [13]. Un contact occasionnel est beaucoup moins susceptible de transmettre le virus. Celui-ci est très stable et reste infectieux durant de longues périodes en dehors de l'hôte. Dans certaines conditions favorables, le virus peut rester infectieux pendant un an dans de la poussière ou sur des vêtements [14].

Symptômes cliniques

Variola major

Les souches les plus virulentes de la variole sont responsables de la forme majeure de l'infection (variole classique). Cinq formes cliniques, qui diffèrent dans leur pronostic, sont décrites [3,4,7,15] (TABLEAUX 1 et 2).

Variole ordinaire. Il s'agit de la forme de variole la plus communément observée. Elle est présente dans près de 90% des cas. La phase prodromale (2 à 3 jours) est brutale. Elle est caractérisée par des céphalées sévères et généralisées, une fièvre élevée (>40°C), une prostration extrême et intense, des dorsalgies mal définies, des douleurs thoraciques, des arthralgies, une anxiété intense et parfois des douleurs abdominales. Des convulsions sont parfois notées chez les enfants et un delirium chez les adultes. La fièvre persiste habituellement 2 à 3 jours, rarement 4 jours.

Puis, 24 heures avant l'apparition de l'exanthème, un énanthème constitué de minuscules tâches rouges apparaît au niveau des lèvres, de la langue, du palais et de l'oropharynx. L'atteinte de l'arbre respiratoire est possible à ce stade.

L'exanthème débute par de petites lésions maculopapuleuses rougeâtres au niveau du visage et des avant-bras, puis s'étend progressivement en une poussée centrifuge vers le tronc et les membres inférieurs, avant de se généraliser à l'ensemble du corps en 24 heures. Il existe également une atteinte palmo-plantaire. En 24 à 48 heures, les lésions maculopapuleuses deviennent vésiculeuses (diamètre de 2 à 5 mm) puis pustuleuses. Ces dernières sont arrondies (4 à 6 mm de diamètre), sous tension, et profondément enchâssées dans le derme. Elles persistent 5 à 8 jours, avant de s'ombiliquer et de se transformer en croûtes. Le nombre de pustules varie d'un sujet à l'autre, de quelques unes à plusieurs milliers. Ces lésions peuvent être classées en confluentes, semi-confluentes ou discrètes.

Un second pic de fièvre, moins intense que le premier, peut être observé 5 à 8 jours après l'apparition de l'éruption. Les lésions, contrairement à ce qui est observé au cours de la varicelle, sont généralement synchrones dans leur développement. Cette caractéristique est aussi le principal élément qui permet de distinguer la variole de l'infection liée au virus monkeypox. Le virus monkeypox est aussi un orthovirus que l'on trouve en Afrique. Cliniquement, rien ne permet de distinguer l'infection liée au virus monkeypox de la variole à l'exception de volumineuses adénopathies cervicales et inguinales. Cette maladie est principalement observée chez les singes, mais des cas sporadiques de transmission à l'homme ont été décrits, de même que des cas de transmission interhumaine [12,16]

Au cours de la variole, la formule numération sanguine révèle une lymphocytose ou, du moins une prédominance de lymphocytes, avec de nombreuses cellules mononuclées atypiques et activées. Dans les cas graves, les formes précoces de la maladie peuvent être nombreuses et évoquer une réaction leucémoïde. Une thrombopénie est notée à l'apparition du syndrome hémorragique. La radiographie pulmonaire est normale.

Pendant la maladie, la fièvre peut rester élevée en cas d'apparition d'une infection pyogénique secondaire de la peau. Panophtalmie, cécité, kératite et ulcères cornéens, ostéomyélites, arthrites, orchites et encéphalites sont des

complications rares de la variole (1%-5%). Les bronchites, les pneumopathies varioliques, l'œdème pulmonaire et les pneumonies bactériennes sont assez fréquents. Le décès peut survenir dans les premières 48 heures, avant même l'apparition de tout signe de la variole. Cependant, la plupart des décès rapides sont observés entre le 4ème et le 5ème jour. Mais un grand nombre de patients décèdent entre les 8ème et 15ème jours. Le décès est habituellement dû à la toxémie associée à des complexes immuns et à une hypotension. La mortalité est de 30% chez les sujets non vaccinés et de 3% chez ceux qui ont été vaccinés.

Variole hémorragique. Elle représente la forme la plus virulente de la maladie et est décrite chez 3% des patients. Cette forme est caractérisée par l'apparition d'hémorragies au niveau de la peau et/ou des muqueuses, à un stade précoce de l'infection. Il s'y associe une toxémie intense. Des formes précoces ou tardives sont décrites, en fonction de l'apparition des hémorragies, avant ou après les lésions maculopapuleuses. Cette forme est associée à une grande mortalité, principalement observée avant l'apparition des lésions cutanées : 96% des sujets non vaccinés et 94% des sujets vaccinés.

Variole atténuée. Il s'agit de la forme la plus fréquemment observée chez les sujets vaccinés (25%). Elle peut également être notée chez les sujets non vaccinés (2%). Le début de la maladie est également brutal, mais habituellement, les lésions sont moins nombreuses, plus petites, plus superficielles et évoluent plus rapidement vers la guérison. Fréquemment, il n'est pas noté de pustules.

Variole Flat-type. Cette forme de la maladie est définie par des lésions qui évoluent lentement et qui sont coalescentes. Elle est très rarement observée chez des sujets vaccinés. Elle atteint 2% à 5% des patients et est associée à un syndrome toxinique sévère. Les lésions cutanées sont extensives et confluentes. Les vésicules contiennent très peu de liquide, ne sont pas multiloculées et ne s'ombiliquent pas. Les complications respiratoires et digestives sont fréquentes. La mortalité est de 95% chez les sujets non vaccinés et de 66% parmi les sujets vaccinés.

Variole dite "sine eruptione". Elle survient le plus souvent chez des sujets vaccinés ou chez des enfants ayant encore des anticorps maternels protecteurs. Les patients sont asymptomatiques ou présentent un syndrome pseudo-grippal avec ou sans conjonctivite. Celle-ci peut être l'unique manifestation clinique. Il n'y a pas d'éruption. Habituellement, le diagnostic est effectué rétrospectivement sur des données sérologiques.

Variola minor

La souche virale responsable de cette forme est moins virulente que pour la forme majeure. La sévérité et la mortalité (<1%) de cette forme mineure sont plus faibles que pour la forme majeure.

Le début de la symptomatologie peut être également brutal, associant fièvre élevée (>40°C), céphalées et lombalgies [7]. Il n'y a que rarement une toxémie. La séquence d'apparition, la distribution et la nature des lésions sont identiques à ce qui est rapporté pour la forme majeure. Cependant, l'évolution est habituellement plus rapide. Les lésions cutanées sont plus petites, ne sont pas confluentes et ne s'ombiliquent pas. Des formes hémorragiques ou *sine eruptione* au cours de la forme mineure de la variole ont également été rapportées

Diagnostic

Les définitions des cas suspectés ou confirmés dus à une dissémination intentionnelle figurent au tableau 3.

Un diagnostic suspectant la maladie doit être établi systématiquement sur la base des symptômes cliniques même si la

variole peut être confondue avec de nombreuses maladies éruptives (varicelle, monkeypox, syndrome de Stevens Johnson, rougeole, fièvres hémorragiques, etc.) [3]. L'examen au microscope électronique d'un prélèvement de liquide provenant d'une vésicule ou d'une pustule, voire d'une croûte permet de différencier les divers orthopoxes. Seule la technique par PCR permet de différencier rapidement le virus de la variole des autres orthopoxvirus.

L'identification définitive des souches s'effectue par PCR (Polymerase Chain Reaction) et/ou par RFLP (Restriction Fragment-Length Polymorphisms) [3,4]. La caractérisation définitive du virus de la variole a lieu par ovoculture et culture sur couches monocellulaires [3,4].

Traitement

Tout patient ayant une suspicion de variole doit être hospitalisé et pris en charge, si possible, dans une chambre à une pression négative jusqu'à ce que le patient meure, ou jusqu'à ce que les croûtes tombent (environ 3 semaines) [3-8,17]. Cependant, un nombre restreint seulement de patients infectés pourraient être isolés en raison de la disponibilité limitée de telles chambres. Il a été suggéré de créer, si les patients sont très nombreux, de grandes unités semblables aux hôpitaux de varioleux de l'ancien temps.

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique de la variole. Le cidofovir, qui est un antiviral, est actif sur des isolats du virus de la vaccine *in vitro* [18]. Cependant, il n'existe aucune donnée chez l'homme. Cette molécule, utilisée avec succès dans le traitement des infections à cytomégalovirus, est associée à des effets secondaires rénaux sévères et doit être administrée par voie intraveineuse. Les antibiotiques peuvent être utiles en cas d'infection bactérienne secondaire.

La prévention la plus efficace est la vaccination avant l'exposition au virus [19, 20]. La fréquence des complications est faible mais plus élevée que pour les vaccins les plus courants. En 1968, chez plus de 14 millions de personnes vaccinées aux Etats Unis, les complications les plus sévères ont été l'encéphalite post-vaccinale (n=16 dont 4 décès), la vaccine progressive (n=11 dont 4 décès), l'eczéma vaccinal (n=74) plus 6 cas supplémentaires d'eczéma vaccinal chez des patients ayant eu un contact avec une personne vaccinée, dont un décès) et la vaccine généralisée (n=143) [21]. La fréquence des décès était inférieure à un cas par million de sujet vacciné (n=9). La vaccination n'est pas indiquée chez les femmes enceintes, chez les patients immunodéprimés et chez les patients aux antécédents d'eczéma sévère.

La vaccination peut modifier le cours de la maladie et réduire la mortalité jusqu'à 100% si elle a lieu immédiatement après l'exposition au virus et jusqu'à 50% si elle a lieu dans les quatre jours suivant l'exposition au virus.

Le vaccin utilisé pour l'éradication de la variole s'est avéré très efficace ; il était préparé en utilisant comme substrat de la peau d'animaux vivants. Au cours du programme d'éradication de la variole mis en œuvre par l'Organisation Mondiale de la Santé (1977-1988), plusieurs pays ont produit et utilisé ces produits « de première génération » malgré leur réactogénicité connue, car il était admis que les bénéfices l'emportaient sur les risques. De nos jours, les exigences de qualité à l'égard des vaccins sont devenues plus sévères, d'où l'élaboration et l'essai des vaccins dits "de deuxième génération". Ils sont produits en utilisant la même souche de vaccine que pour les vaccins de la première génération sur le substrat de culture tissulaire, ce qui permet une production plus homogène et un meilleur contrôle de la qualité (par exemple en ce qui concerne les agents adventices). Pour l'Europe, l'EMEA (European Medicine Evaluation Agency) a élaboré récemment des recommandations pour la

mise au point et la production de vaccins de la deuxième génération [22]. Bien que l'on ne dispose pas encore de toutes les données cliniques, les résultats d'une étude randomisée réalisée en double aveugle sur 60 adultes volontaires révèle que leur profil d'immunogénicité et de sécurité ne diffère pas sensiblement des vaccins de la première génération [23]. Il est donc nécessaire d'élaborer une nouvelle (troisième) génération de vaccins contre la variole dont le profil de sécurité serait acceptable. On pourrait obtenir ces vaccins par atténuation ou manipulation génétique (inactivation) des souches vaccinales de vaccins, tout en conservant leurs propriétés immunisantes [24].

En conclusion, le virus de la variole doit être considéré comme un agent pouvant être utilisé à des fins bioterroristes. Une détection et un diagnostic rapides doivent limiter l'extension de la maladie. Il n'existe pas de traitement spécifique contre la variole et des études sont nécessaires pour évaluer les nouvelles générations de vaccins sûrs contre la variole.

Références

1. Arita L. Virological evidence for the success of the smallpox eradication programme. *Nature* 1979; 279: 293-8
2. Report of the investigation into the cause of the 1978 Birmingham smallpox occurrence. London, England: Her Majesty's Stationery Office; 1980
3. Breman J, Henderson D. Diagnosis and management of smallpox. *N Engl J Med* 2002; 346: 1300-8
4. Henderson D, Inglesby T, Bartlett J et al. Smallpox as a biological weapon. Consensus statement. *JAMA* 1999; 281: 2127-37
5. Guide pour l'investigation épidémiologique de la variole. INVS <http://www.invs.sante.fr>
6. <http://www.afssaps.sante.fr/>
7. Fenner F, Henderson D, Arita I, Jezek Z, Ladnyi I. Smallpox and its eradication. 1988; <http://www.who.int/emc/diseases/smallpox/Smallpoxeradication.html>
8. http://www.phls.org.uk/facts/deliberate_releases.htm
9. Biological threats: a health response for Ireland. Comments@health.irlgov.ie
10. Franz D, Jahrling P, Friedlander A et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-411
11. Bozette S, Boer R, Bhatnagar V, Brower J, Keeler E, Morton S, Stoto M. A model for a smallpox-vaccination policy. *N Engl J Med* 2003; 348:416-25
12. Jezek Z, Fenner F. Human monkeypox. *Virology* 1988; 17: 93-5
13. Downie A, Meiklejohn M, St Vincent L, Rao A, Sundara Babu B, Kempe C. The recovery of smallpox from patients and their environment in a smallpox hospital. *Bull WHO* 1965; 33: 615-22
14. Wolf H, Croon J. Survival of smallpox virus (variola minor) in natural circumstances. *Bull WHO* 1968; 38: 492-3
15. McGovern T, Christopher G, Eitzen E. Cutaneous manifestations of biological warfare and related threat agents. *Arch Dermatol* 1999; 135: 311-22
16. Baxby D. Human poxvirus infection after eradication of smallpox. *Epidemiol Infect* 1988; 100: 321-34
17. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products/CPMP guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. July 2002; www.emea.eu.int
18. Bray M, Martinez M, Kefauver D, West M, Roy C. Treatment of aerosolized cowpox virus infection in mice with aerosolized cidofovir. *Antiviral Res* 2002; 54: 129-42
19. Frey S, Couch R, Tacket C et al. Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002; 346: 1265-74
20. Frey S, Newman F, Cruz J et al. Dose-related effects of smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002; 346: 1275-80

21. Bicknell W. The case for voluntary smallpox vaccination. *N Engl J Med* 2002; 346: 1323-5
22. Note for guidance on the development and production of vaccinia virus based vaccines against smallpox. EMEA/CPMP/1100/02
23. Monath TP. The vaccine manufacturer's perspective on development, production and quality, safety and efficacy/effectiveness evaluation of new smallpox vaccines. Abstract. G7+Workshop 'Best practices in Vaccine Production for Smallpox and other Potential Pathogens, September 2002, Langen, Germany.
24. Falkner FG. Highly attenuated vaccinia strains as safe third generation smallpox vaccines.. Abstract. G7+Workshop 'Best practices in Vaccine Production for Smallpox and other Potential Pathogens, September 2002, Langen, Germany.
25. Décision de la Commission du 19 mars 2002. Définitions de cas pour la déclaration des maladies transmissibles au réseau communautaire en application de la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil. *Journal officiel des Communautés européennes*. JO L 86 du 3.4.2002, p. 44
26. Décision de la Commission du 17 juillet 2003 modifiant la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil et la décision 2000/96/CE en ce qui concerne les maladies transmissibles énumérées dans ces décisions et modifiant la décision 2002/253/CE en ce qui concerne les définitions de cas pour les maladies transmissibles. *Journal officiel de l'Union européenne*. JO L 184 du 23.7.2003, pp. 35 à 39.

TABLEAU 1

* **BICHAT**, la Task-force sur les menaces biologiques et chimiques de la Commission européenne a élaboré ces recommandations qui peuvent servir de base aux consignes établies par les autorités nationales et peuvent également être utilisées directement par les cliniciens, les médecins généralistes et les spécialistes lorsqu'ils ont affaire à des patients infectés par une dissémination intentionnelle d'agents biologiques. Réf.: Bossi P, Van Loock F, Tegnell A, Gouvras G. Les recommandations BICHAT sur la prise en charge clinique lors d'un acte de bioterrorisme. *Euro Surveillance* 2004; 9(12)

<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-230.asp>

Note d'ordre rédactionnel : les recommandations cliniques présentées ici ont été revues par la task-force et par deux experts désignés par chaque État membre de l'Union européenne. Cet examen s'est achevé fin février 2003. Les recommandations révisées ont été soumises au comité de sécurité sanitaire, qui les a approuvées en avril 2003 et a accepté leur publication dans une revue de grande diffusion afin de toucher le plus vaste public possible. Le contenu de ces recommandations a encore été amélioré à l'occasion du processus éditorial d'Eurosurveillance.

Présentation clinique et diagnostic de la variole

Présentation clinique

La transmission interhumaine est le principal mode de transmission de la maladie mais exige un contact étroit. La variole est contagieuse au cours de la phase pré-éruptive et jusqu'à ce que toutes les croûtes soient tombées. La période la plus contagieuse est la première semaine de l'éruption (période d'ulcération de la bouche et de l'oropharynx).

Variole majeure (variole classique)

Variole ordinaire (90% des cas).

- La phase prodromale est brutale et caractérisée par les symptômes suivants : céphalées sévères, fièvre élevée (>40°C), prostration, dorsalgies, arthralgies, douleurs thoraciques, anxiété et douleurs abdominales. Ces symptômes subsistent deux à trois jours.

- Un énanthème apparaît ensuite au niveau des lèvres, de la langue, du palais et de l'oropharynx 24 heures avant l'apparition de l'exanthème.

- L'exanthème débute par des lésions maculopapuleuses au niveau du visage et des avant-bras, puis s'étend progressivement en une poussée centrifuge vers le tronc et les membres inférieurs, avant de se généraliser à l'ensemble du corps en 24 heures. Il existe également une atteinte palmo-plantaire.

- En 24 à 48 heures, les lésions maculopapuleuses deviennent vésiculeuses (diamètre de 2 à 5 mm) puis pustuleuses. Ces dernières sont arrondies (4 à 6 mm de diamètre), sous tension, et profondément enchâssées dans le derme. Elles persistent 5 à 8 jours, avant de s'ombiliquer et de se transformer en croûtes.

- Les lésions sont généralement synchrones dans leur développement.

Variole hémorragique. Cette forme est la plus virulente. Elle est caractérisée par des hémorragies au niveau de la peau et/ou des muqueuses à un stade précoce de l'infection ainsi que par une toxémie intense.

Variole atténuée. Il s'agit de la forme la plus communément observée chez les populations vaccinées. La phase prodromale est brutale. Habituellement les lésions sont moins nombreuses, plus petites et plus superficielles et évoluent plus rapidement vers la guérison. Fréquemment, il n'y a pas de pustules.

Variole Flat-type. Cette forme se caractérise par des lésions qui évoluent plus lentement que celles de la forme majeure de l'infection. Elle est associée à un syndrome toxémique sévère. Les lésions cutanées sont extensives et confluentes. Les complications respiratoires et abdominales sont fréquentes.

Variola dite "sine eruptione". Elle survient chez des sujets vaccinés ou chez des enfants ayant encore des anticorps maternels protecteurs. Les patients sont asymptomatiques ou présentent un syndrome pseudo-grippal avec ou sans conjonctivite. Celle-ci peut être l'unique manifestation clinique. Il n'y a pas d'éruption.

Variola minor

Le début de la maladie peut être brutal, associant fièvre élevée (>40°C), céphalées et dorsalgies. La séquence d'apparition, la distribution et la nature des lésions sont similaires à celles rapportées pour la forme majeure. Cependant, l'évolution est généralement plus rapide. Les lésions cutanées sont plus petites, ne sont pas confluentes et ne s'ombiliquent pas.

Diagnostic

- Confirmé par un examen au microscope électronique d'un prélèvement de liquide provenant d'une vésicule ou d'une pustule, voire d'une croûte (permet d'identifier les orthovirus)
- Les tests sérologiques ne permettent pas de différencier les espèces de virus orthopox
- L'identification définitive et la caractérisation du virus de la variole se fait par ovoculture et culture sur couches monocellulaires
- La caractérisation des souches s'effectue par la PCR suivie de la sérologie et/ou de la technique RFLP

Traitement

- Isolation dans une chambre sous une pression négative jusqu'à ce que toutes les croûtes tombent (3 semaines).
- Cidofovir?
- La prévention la plus efficace est la vaccination avant l'exposition au virus.
- La vaccination au cours des quatre premiers jours de la phase d'incubation peut modifier le cours de la maladie.

TABLEAU 2

Fréquence et taux de mortalité pour les différentes formes de Variola major, selon le statut vaccinal

Forme clinique	% de l'ensemble des cas	% de patients selon leur statut vaccinal		Taux de mortalité (%)	
		Vaccinés	Non vaccinés	Vaccinés	Non vaccinés
Variola ordinaire	80	70	89	3	30
Variola atténuée	13	25	2	0	0
Variola Flat-type	4	2	7	66	96
Variola hémorragique	3	3	2	94	96

Nombre total de cas: n = 6942; Nombre de patients vaccinés: n = 3398; Nombre de patients non vaccinés: n = 3544
 Source: Rao au cours d'une épidémie survenue à Madras, en Inde en 1972 [7]

TABLEAU 3

Définitions cliniques des cas suspectés ou confirmés dus à une dissémination intentionnelle

Présentation clinique	
- La maladie se caractérise par une forte fièvre, supérieure à 38 °C, suivie d'une éruption sous forme de vésicules ou de pustules dures au même stade d'évolution, sans autre cause apparente et avec une distribution essentiellement centrifuge. Les manifestations atypiques comprennent des lésions hémorragiques ou des lésions velvétiques plates qui n'ont pas l'aspect de vésicules caractéristiques ou qui ne se transforment pas en pustules.	
Critères de laboratoire pour le diagnostic	
- Isolement du virus de la variola (Variola) à partir d'un échantillon clinique ou identification de l'ADN de Variola par amplification en chaîne par polymérase (PCR) dans un échantillon clinique, puis séquençage.	
- Identification du virus Variola dans un échantillon clinique par microscopie électronique à coloration négative	
Définition des cas	
Possible:	- cas compatible avec la description clinique - cas ayant une manifestation atypique et présentant un lien épidémiologique avec des cas confirmés ou probables
Probable:	- cas compatible avec la description clinique soit avec identification de l'orthopox virus par microscopie électronique ou PCR, soit avec lien épidémiologique avec d'autres cas probables ou confirmés
Confirmé:	- pour un cas initial, cas compatible avec la description clinique et confirmé en laboratoire par microscopie électronique et PCR, puis séquençage.
Au cours d'une épidémie, cas compatible avec la description clinique et ayant un lien épidémiologique et, lorsque cela est possible, confirmé en laboratoire soit par microscopie électronique, soit par PCR.	

Source: [25,26]