

L'ERADICATION DE LA VARIOLE

C. CHASTEL [1]

En 1967, l'O.M.S. décidait de mettre en jeu tous les moyens nécessaires en vue d'éliminer cette terrible maladie de la surface de la terre.

Dix ans plus tard, elle avait réussi ! En effet, en octobre 1977, le Somalien Ali Maow Maalin, de Merca près de Mogadiscio, en Somalie méridionale, guérissait de la variole et c'était le dernier cas recensé d'une des plus anciennes maladies infectieuses de l'homme. L'O.M.S. vient de fêter le dixième anniversaire de cet évènement sensationnel.

Pour aboutir à ce remarquable résultat, il a fallu dépenser 112 millions de dollars et mobiliser pendant 10 ans, 687 responsables de l'O.M.S. et 200.000 membres des services de santé nationaux des pays où la maladie était encore largement endémique en 1967. A cette date, l'O.M.S. estimait à une dizaine de millions le nombre de cas annuels et la mortalité à 1 ou 2 millions.

Le 8 mai 1980, l'O.M.S. annonçait l'éradication officielle de la variole. La "longue traque de la variole", selon le titre du livre que Pierre Darmon (1986) a consacré à cette épopée, était terminée.

En fait cette lutte avait commencé dès l'aube de la médecine, par les divers procédés historiques

de "variolisation", c'est-à-dire de prévention du mal par une forme atténuée et provoquée du même mal, puis la "vaccine" ou vaccination antivariolique grâce à un virus apparenté, celui du "cow-pox" de la vache qui s'est montré l'arme décisive, bien que datant de 1796 !

Toutes ces méthodes ont eu leurs succès, leurs échecs et leurs limites, leurs protagonistes plus ou moins désintéressés et leurs détracteurs tout aussi acharnés, leurs précurseurs frustrés et leurs suiveurs plus chanceux. L'histoire de la lutte contre la variole, c'est en fait l'histoire de l'humanité, avec toutes ses faiblesses et toutes ses grandeurs. Nous verrons quelques noms émerger de la mêlée, lady Montagu qui est créditée de l'introduction de la variolisation en Europe (1721), Jenner qui reste malgré ses détracteurs l'inventeur de la vaccine et surtout le promoteur de cette méthode (1796), Chambon et Lacroix qui réintroduisirent en France la vaccine animale (1864), Saint-Yves Ménard et Chambon qui inventèrent le vaccin desséché (1897), Camus et Fasquelle qui obtinrent le vaccin lyophilisé pouvant se conserver dans les conditions climatiques les plus dures (1917), etc.

Essayons de reprendre les choses depuis le début.

I - LES ORIGINES DE LA VARIOLE OU PETITE VEROLE

La variole est clairement mentionnée dans les textes chinois et hindous plus de mille ans avant J.-C., mais curieusement on n'en trouve pas de trace chez les auteurs classiques de la Grèce et de Rome. Elle n'est pas décrite dans les écrits hippocratiques concernant une maladie qui aurait dû pourtant attirer l'attention d'observateurs aussi

avertis que les médecins de l'École de Cos, par ses signes cutanéomuqueux, parfois monstrueux, son caractère épidémique évident et sa forte mortalité. On ne trouve rien non plus la concernant dans l'ancien et le nouveau testaments.

[1] Extrait de : CHASTEL C. Histoire des virus de la variole au SIDA, un volume, 1992, Société Nouvelle des éditions Boubée, 9 rue de Savoie, 75006 Paris, France, avec l'aimable autorisation de l'auteur.

En ce qui concerne l'Egypte, les choses ne sont pas beaucoup plus claires. Il existe au musée du Caire, une momie pharaonique, celle de Ramsès V (XX^e dynastie) qui serait mort en 1157 av. J.-C., à 40 ans. Son corps porte des stigmates non douteux d'une éruption "pustuleuse" qui pourrait être variolique. Les lésions ont 1 à 5 mm de diamètre et sont disséminées à la face inférieure du visage, sur la nuque, les épaules, les bras, la partie inférieure de l'abdomen et le scrotum.

Des prélèvements ont pu être réalisés et étudiés, en 1980, par Donald R. Hopkins, du "Center for Disease Control" d'Atlanta, mais ils ont porté sur des fragments de peau minuscules adhérant aux bandelettes et correspondant plutôt à des zones cutanées apparemment saines. Toutes les méthodes virologiques et immunologiques mises en jeu, y compris la microscopie électronique, n'ont pas permis d'y démontrer la présence du poxvirus de la variole ! Aucun prélèvement en peau malade n'ayant été autorisé, le doute demeure et Ramsès V a tout aussi bien pu mourir d'une varicelle grave. D'ailleurs, lorsque l'on examine la photo du visage de Ramsès V publiée par Bucaille (1987) on est assez perplexe sur la nature exacte de cette éruption.

L'épidémie d'Athènes, en 430 av. J.-C., rapportée par Thucydide, reste également une énigme épidémiologique. Bien que quelques caractères puissent faire penser à la variole, il pourrait aussi s'agir du typhus exanthématique ou de la peste. En effet, elle a été introduite à Athènes à partir de son avant-port du Pirée, où un bateau infecté provenant d'Afrique du Nord l'avait importée, ce qui est une voie classique de dissémination à la fois de la peste et de la variole.

En fait, il faut arriver à 570 après J.-C. pour commencer à reconnaître plus clairement la maladie, d'une part dans les écrits de Marius, évêque d'Avranches, et d'autre part dans le Coran, à propos du siège de la Mecque.

Il y a donc deux possibilités historiques, ou bien la variole était connue en Europe et en particulier en France, dès 570 après J.-C., ou bien il faut attendre les invasions arabes de l'Egypte, du Maghreb, puis de l'Espagne, en 710, et enfin de la France, en 731, et admettre que la maladie a été importée chez nous dans les pas des "cavaliers d'Allah".

En ce qui concerne la première version, on doit reconnaître que le texte de Marius ne comporte aucune description clinique permettant de reconnaître formellement la variole. Toutefois, dix ans plus tard, cette maladie est beaucoup plus nettement reconnaissable dans la relation d'une

épidémie par Grégoire de Tours (v. 538-594), et l'on peut admettre qu'il s'agissait de deux poussées épidémiques de la même maladie, ce rythme pluriannuel n'étant pas incompatible avec ce que l'on sait de l'épidémiologie de la variole.

La deuxième version est beaucoup plus poétique, à défaut d'être plus exacte. En 570, une armée éthiopienne partie du Yémen, conduite par le général et zéléateur chrétien Abraha Ashram et équipée de moyens lourds sous forme d'éléphants de combat, assiégeait la Mecque, avec la ferme intention de détruire la Ka'aba, le reliquaire sacré de la pierre noire donnée par l'ange Gabriel à Abraham. Dieu, d'après le Coran, envoya des volées d'oiseaux qui firent pleuvoir sur les troupes éthiopiennes des pierres qui en atteignant les assiégeants leur firent bosses, plaies et pustules. Mais, ces dernières étaient contagieuses, décimèrent rapidement les chrétiens et tuèrent leur chef Abraha. On ignore comment ces pierres avaient pu être contaminées, mais il s'agirait alors du premier exemple de guerre bactériologique, et même aérotransportée. On notera que 570 serait aussi pour certains la date de la naissance du prophète de l'islam, Mahomet.

L'étape suivante aurait été réalisée par les conquérants arabes introduisant la variole, au VII^e siècle, en Europe. Mais, il se produira aussi un deuxième choc entre les civilisations chrétiennes et musulmanes, lors des croisades (1096-1254) qui précipiteront sur les routes de l'orient le monde chrétien, à la reconquête du saint sépulcre. Lorsque les croisés, gueux ou seigneurs, rejoindront leurs foyers en Occident, ils y véhiculeront à nouveau la variole qui fut ainsi réintroduite périodiquement en Europe et d'où elle ne disparaîtra qu'au milieu des années 50 pour la France, et en 1972 pour la Yougoslavie.

C'est au grand médecin perse Rhazès, que l'on doit, en 910 après J.-C., une description clinique complète de deux maladies éruptives à virus, souvent confondues à l'époque, la rougeole et la variole, avec en particulier une étude précise des symptômes permettant de les distinguer l'une de l'autre.

Pendant tout le Moyen-Age, la variole a continué à frapper, mais c'est surtout aux XVI^e, XVII^e et XVIII^e siècles qu'apparurent des relations historiques permettant de se faire une idée des ravages qu'elle exerçait. Au XVI^e siècle, elle gagna l'Angleterre et en octobre 1562, la reine Elizabeth I^{ère} échappa de peu au fléau : comme beaucoup de ses contemporains, elle en restera chauve et le visage horriblement grêlé, ce qui ne

l'empêchera pas d'avoir une vie amoureuse agitée jusqu'à un âge avancé !

La découverte de l'Amérique et sa conquête par les Espagnols et les Portugais devait introduire, et réintroduire périodiquement, le mal auprès des populations indiennes extrêmement réceptives, car n'ayant jamais rencontré la variole.

En 1517, la variole atteignit les Indiens d'Hispaniola où elle provoqua une véritable hémorragie, puis elle gagna le Canada où elle décima les Hurons et les Iroquois (1634-1640). C'est au Canada que l'on observa son utilisation comme agent de guerre bactériologique, d'abord par les français contre les hurons auxquels ils avaient fait parvenir un "capot empoisonné", c'est-à-dire une capote infectée, d'après la relation d'un jésuite, le père Lejeune (1640), et plus tard par les Anglais cherchant à exterminer le peuple canadien, une des victimes de l'impérialisme britannique dont les agents firent également distribuer des couvertures infectées (1763). En fait, on retrouvera souvent des vêtements infectés à l'origine d'épidémies naturelles étant donné la très grande résistance du virus variolique à la désinfection (il persistait dans les croûtes de varioleux qui infectaient leurs vêtements).

Dès le XVI^e siècle, toutes les langues d'Europe ont un mot pour désigner la maladie. Il faut dire qu'elle tuait bon an mal an environ 400.000 personnes, le plus souvent les enfants des quartiers les plus miséreux. Elle était aussi responsable d'environ un tiers des aveugles, car elle atteignait aussi les yeux. En français ancien on trouve : vérole, vairole et variole - en italien : vairola - en espagnol : viruelas, tous mots dérivant du latin *varius* avec le sens : tacheté, bariolé. L'équivalent en anglais est smallpox, et en allemand : pocken.

Tout le monde était atteint, le peuple qui faisait généralement la maladie dans l'enfance et où on l'admettait comme une sorte de fatalité, mais aussi les grands et les familles royales qui étaient plutôt atteintes à l'âge adulte, leurs conditions de vie leur épargnant, dans une certaine mesure seulement, d'être infectés plus tôt. La mortalité était au moins de 15 % et souvent plus. De très nombreux aristocrates, princes et souverains régnants moururent de la variole. Parmi eux, la reine Mary II d'Angleterre (1494) morte à 32 ans, et en France, le Grand Dauphin (1711) et Louis XV (1774).

La mort de ce dernier mérite d'être relatée, car il aurait eu deux fois dans sa vie la variole et son décès eut d'importantes conséquences pour la

prophylaxie de cette maladie en France. La première atteinte est datée du 26 octobre 1728, à l'âge de 18 ans, et se manifesta seulement par quelques boutons sur le visage. Le lendemain il était considéré comme hors de danger et il pouvait assister, le 7 novembre, au *te Deum* chanté à l'occasion de sa guérison, tandis que toutes les cloches du diocèse de Paris carillonnaient en signe d'allégresse populaire. Ceci montre bien les craintes qu'inspirait la variole.

Que s'était-il passé alors ? Était-ce une forme particulièrement bénigne de variole (ce qui est possible) ou, plus probablement, une varicelle légère. Pasteur Vallery-Radot, dans la préface du livre de E. Jaloux (1936) pense que ce n'était pas la variole, ce qui expliquerait la deuxième atteinte en 1774 qui allait emporter le souverain. A 64 ans, celui-ci était probablement affaibli par "un besoin infatigable de distractions, de chasses et de plaisirs". Ne dit-on pas qu'il avait contracté sa variole au contact d'une fillette malade ! Il avait été aussi frappé de nombreux deuils familiaux.

Le 17 avril 1774, alors qu'il se trouvait avec Madame Dubarry à Trianon, il éprouva des frissons et des maux de tête. Les jours suivants, il demeura couché. Un soir, Lemonnier, médecin ordinaire du roi, remarqua quelques papules rosées sur son visage, un peu saillantes : c'était la variole, et le roi, en remarquant d'autres sur son corps ne s'y trompa pas : "c'est donc la petite vérole !" (Jaloux, 1936). Le silence gêné de son entourage le conforta dans ses vues pessimistes : "j'ai la petite vérole, dit-il ; on en revient pas à mon âge !" Le 4 mai, la comtesse Dubarry quittait précipitamment Versailles !... Le roi, ayant demandé si elle était là, et s'étant entendu répondre qu'elle était partie à Rueil, dit simplement : "Ah ! déjà !" Cependant, malgré les risques de contagion qui étaient bien connus à l'époque, ses médecins et ses domestiques, hommes ou femmes, ne l'abandonnèrent pas, bien que la maladie eût pris rapidement une allure effroyable. "L'odeur qui se dégageait de son corps était telle qu'il fallait tenir toutes les portes et les fenêtres ouvertes" (Jaloux, *op. cit.*). Il mourut le 10 mai 1774. On ne fit pas l'autopsie qui était pourtant de règle chez les rois de France, avant l'embaumement. Lemonnier s'y opposa, disant que dans ce cas tous les assistants seraient morts dans les huit jours...

Cette mort tragique eut une heureuse conséquence. Elle permit de convaincre la Cour de se faire "inoculer", c'est-à-dire d'avoir recours à la variolisation. Parmi les mesures prises immédiatement, on interdit à Louis XVI de communiquer avec aucun des ministres qui

avaient approché le feu roi avant sa mort (Cabanus, 1926) et l'on décida d'inoculer la famille royale. D'après le rapport de Monsieur de Lassonne devant l'Académie royale des Sciences, celle-ci fut pratiquée à Marly. On inocula, avec succès, le roi, le comte de Provence, futur Louis XVIII, et le comte d'Artois, futur Charles X, ainsi que la princesse. Comme

inoculateurs, personnages Oh ! combien importants, on choisit Jouberton, inoculateur à la mode, et Richard, premier médecin des Camps et Armées de Sa Majesté, Inspecteur des Hôpitaux militaires. La réussite de l'opération favorisa la diffusion de cette très ancienne méthode en France.

II - L'INOCULATION OU VARIOLISATION

Il s'agit d'une pratique paramédicale très ancienne, ayant probablement vu le jour en Inde, adoptée ensuite par les Chinois anciens et les Perses, à partir desquels elle se répandit auprès des Georgiens, Circassiens et autres Caucassiens, et enfin en Turquie où elle était pratiquée courageusement aux XVI^e, XVII^e siècles, à Constantinople.

Ce n'est qu'au début du XVIII^e siècle qu'elle fut connue de deux médecins de formation occidentale, Emmanuel Timoni et Jacopo Pylarini

qui exerçaient tous les deux à Constantinople. De là, elle gagna la Grande-Bretagne grâce aux efforts conjugués de la "Royal Society" de Londres, alors la plus haute autorité scientifique de ce pays mais dont l'action s'avéra relativement inefficace, et surtout d'une aristocrate remarquable par son énergie, qui de plus était très bien introduite à la Cour de Saint-James, Lady Mary Wortley Montagu, épouse de l'Ambassadeur de sa gracieuse majesté auprès de la Sublime-porte.

III - QUELLES ETAIENT LES ORIGINES DE CETTE "VARIOLISATION" OU ENCORE "INOCULATION" ?

Dans l'Inde ancienne, l'inoculation de la variole était réalisée pour provoquer une forme bénigne de la maladie, en vue de protéger le patient d'une attaque plus sévère. Elle se faisait par piqûre ou par scarification de la peau, ou encore à l'aide d'un chiffon imprégné de virus et placé sur le mollet.

Les Chinois eux, pratiquaient l'inoculation en plaçant des croûtes varioliques desséchées et finement broyées, ou encore un tampon de pus varioleux et de musc, dans la narine du sujet qu'ils désiraient préserver de la maladie. Ils administraient le produit virulent dans la narine droite pour les garçons et dans la narine gauche pour les filles. La poudre variolique était insufflée au moyen d'un petit tube d'argent, et certains de ces instruments sont très finement ouvragés. Une autre mesure préventive préconisée par les Chinois consistait à faire porter des vêtements provenant d'une personne infectée et nous avons déjà vu l'efficacité de ce mode de contamination chez les Indiens d'Amérique...

En Arabie, l'inoculation était très courante et se pratiquait au moyen d'une aiguille ordinaire,

appliquée sur la peau. On l'appelait "quethâ al djiri", ce qui veut dire "couper la variole" (Cabanus, *op. cit.*).

Les Circassiens et les Georgiens, nous dit Voltaire dans son "Dictionnaire Philosophique" étaient de grands fournisseurs des harems des sultans Ottomans, lesquels appréciaient beaucoup la beauté de leurs filles. Ainsi les faisaient-ils inoculer dans une partie cachée du corps, afin de ne pas risquer de les voir défigurées par l'horrible maladie, ce qui n'aurait pas manqué de gâcher la marchandise. C'est ainsi que la pratique de l'inoculation aurait pénétré en Turquie et en Grèce.

A Constantinople, au XVIII^e siècle, l'inoculation était entre les mains de vieilles femmes et deux de ces empiriques ont laissé un nom dans l'Histoire, la vieille de Philippolis et la Thessalienne qui avaient chacune leur propre méthode.

La Philippolis préparait son patient par un régime émollient, fait de purgations et d'abstinence sévère pendant cinq à six jours, avec isolement

dans une pièce bien chauffée. Elle repérait pendant ce temps un bel enfant se trouvant au dixième jour de son éruption. Elle piquait alors une pustule, en recueillait le pus sur du verre qu'elle mettait ensuite au chaud, en contact avec sa poitrine. Elle se rendait alors chez son patient et lui inoculait le pus au moyen d'une aiguille d'argent, exactement dans la même région que celle de l'enfant d'où provenait le pus. Le point d'inoculation était alors recouvert d'une coque de gland, maintenue par une bande, le tout étant retiré au bout de cinq à six heures. Normalement l'éruption survenait chez l'inoculé au septième jour.

La Thessalienne, elle, faisait plutôt dans le mystique et elle avait placé délibérément son commerce sous la protection des prêtres grecs alors tout puissants à Constantinople. Afin de mieux frapper l'imagination de ses clients, l'inoculation de pus variolique s'accompagnait de force prières, invocations à la Vierge, dans une ambiance feutrée uniquement éclairée par des cierges. De plus, elle inoculait en croix en plusieurs points, piquant au front, avant de le faire au menton et enfin sous les deux aisselles. Les résultats étaient aussi bons que ceux de la Philippiolis.

Mais pour faire sortir l'inoculation de son contexte oriental et un peu magique, il fallait l'esprit d'observation de deux médecins italiens nés sous le soleil des îles grecques, plus le dynamisme d'une lady peu ordinaire...

Le docteur Emmanuel Timoni (on trouve aussi Timone) fut le premier médecin occidental à pratiquer la variolisation, en 1701, à l'occasion d'une très forte épidémie qui ravageait Constantinople. Timoni était né à Chios, de parents italiens. Diplômé des Universités de Padoue et d'Oxford, il était devenu membre de la "Royal Society" en 1703. Il était médecin de l'Ambassade d'Angleterre à Constantinople. En décembre 1713, il adressa une lettre en latin concernant la variolisation au docteur John Woodward de cette Société qui la communiqua à ses savants collègues en mai 1714. La lettre fut traduite, lue et commentée en juin 1714. La "Royal Society", vivement intéressée, demanda un complément d'informations...

En mai 1716, le consul britannique à Smyrne (Izmir), en Turquie, envoya à la "Royal Society" une lettre et une brochure du docteur Jacopo Pylarini (on trouve également Pylarino) sur la variolisation et imprimée à Venise, en 1715. Pylarini, diplômé de l'Université de Padoue en Médecine et en Droit, était natif de Céphalonie, et servait au consulat vénitien de Smyrne. Il avait

vu pratiquer la variolisation pendant l'épidémie de 1701. Le travail de Pylarini confirmait les observations de Timoni et fut publié par la "Royal Society", de janvier à mars 1717, dans les "Philosophical Transactions". La même année était soutenue à Montpellier la première thèse française sur le sujet par J.N.B. Boyer qui avait voyagé en Orient durant sa jeunesse. Elle n'eut aucun écho en France, à l'époque, ce qui n'empêcha pas son auteur de devenir plus tard Doyen de la Faculté de Médecine de Paris.

Toutes les descriptions de ces médecins sont en accord avec ce qui vient d'être dit à propos des pratiques de la Thessalienne et de la Philippiolis, mais malgré les efforts de diffusion de ces connaissances par la "Royal Society", l'impact en Grande-Bretagne fut pratiquement nul, et la variolisation fut considérée par le corps médical plutôt comme une acrobatie que comme une pratique préventive utile.

Ce que les savants de l'époque ne réussirent pas, fut réalisé par Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762), pendant et après son séjour à Andrinople et à Constantinople, de 1716 à 1718, alors qu'elle accompagnait son mari, lord Edward, ambassadeur d'Angleterre. Cette grande dame, pas mal excentrique, avait quelques bonnes raisons de s'intéresser à la prévention de la variole. Son frère en était mort. Elle-même en avait été cruellement atteinte et conservait sur le visage des cicatrices disgracieuses difficilement supportables pour une jeune femme. Dans l'affaire, elle avait aussi perdu ses cils ce qui donnait à son regard un éclat particulièrement ardent ! Elle ne pouvait que s'intéresser en Turquie à la variolisation. Ecrivant le 1er avril 1717, d'Andripole, à son amie Sarah Criswell de Nottingham, elle lui fit part de son enthousiasme, de sa ferme intention de faire inoculer son jeune fils et d'introduire la méthode en Grande-Bretagne. Toutefois sa description est fautive sur un point : elle parle d'inoculation dans la veine ce que ne faisait sûrement pas les vieilles inoculatrices grecques.

En mars 1718, alors que son mari était en mission auprès du grand vizir, à Sophia (et peut-être profitant de cette absence !), elle fit varioliser le jeune Edward junior, 6 ans, malgré l'opposition active du chapelain de l'ambassade qui clamait que la méthode ne pouvait avoir quelque chance de réussir que chez les infidèles ! Il est vraisemblable comme l'indique Behbehani, que dans cette opération, elle avait été inspirée par le docteur Timoni et soutenu par le chirurgien de l'ambassade, le docteur Charles Maitland. Ils furent deux à instrumenter : Maitland avec sa lancette pour un bras, et une vieille femme

grecque pour l'autre bras, usant d'une aiguille émoussée et rouillée, ce qui fut plus douloureux. Le succès fut complet et Lady Mary convainquit alors aisément le marquis de Châteauneuf, secrétaire de l'ambassade de France, de faire inoculer ses trois enfants.

Lorsqu'elle retourna en Angleterre, lady Mary informa son amie la princesse de Galles, futur reine du roi George II, et elle profita de son appui pour intensifier ses efforts de propagande en faveur de la "nouvelle" méthode. Ultérieurement le couple royal fut si complètement convaincu qu'en 1721, lors d'une nouvelle poussée épidémique à Londres, il encouragea l'inoculation "volontaire", à la prison de Londres, de six criminels, trois hommes et trois femmes jeunes, avec promesse de les libérer en cas de succès. L'opération, pour ne pas dire l'expérience, réalisée par le docteur Maitland, fut contrôlée par le "Royal College of Physicians" et la "Royal Society". Les prisonniers recouvrèrent leur liberté non sans avoir, pour certains, subi plusieurs réinoculations. L'un deux résista même à trois essais : un petit malin qui avait déjà eu la petite vérole...

Maitland continua, malgré sa retraite, une carrière d'inoculateur, toujours soutenu par Lady Mary qui lui demanda en 1721 d'inoculer sa fille. Mais dès 1722, des cas de contagion trouvant leur source chez les inoculés, puis des décès d'autant plus remarquables qu'ils frappaient des enfants d'aristocrates, déclenchèrent rapidement une forte opposition en Grande-Bretagne, à la fois du clergé et de la profession médicale. En chaire, il ne s'agissait plus que d'une "pratique diabolique" puisqu'elle s'opposait à une éventuelle clémence divine. Lady Mary fut l'objet d'attaques de plus en plus violentes auxquelles sa condition d'aristocrate ne permettait de répondre que de façon anonyme dans les journaux qui s'étaient, bien sûr, emparés du débat.

Malgré ses détracteurs, lady Mary, que Penso ne mentionne même pas dans son ouvrage "La conquête du Monde Invisible" (1981), restera dans l'Histoire comme celle qui réellement introduisit et popularisa la variolisation en Europe.

Vers la même époque (1721) et de l'autre côté de l'Atlantique, une épidémie importée des Antilles éclata à Boston, dans le Massachusetts. Là, quelques échos des débats de la "Royal Society" et la traduction de la lettre de Timoni, étaient parvenus à une autre figure originale de la variolisation, le révérend Cotton Mather. Celui-ci avait déjà été informé par son esclave Onesimus, originaire du Fezzan, en Lybie, de la pratique variolisatrice utilisée couramment en Afrique du

Nord. La lecture des documents de la "Royal Society" l'incita à s'attaquer au mal par cette méthode. Toutefois, son entreprise souleva aussi l'opposition du clergé et de certains médecins de la ville, surtout après la survenue d'accidents mortels tout à fait comparables à ceux qui avaient été observés en Grande-Bretagne.

En Europe, la variolisation continuait une belle carrière, enrichissant les uns et agaçant les autres, car les inoculateurs à la mode n'étaient rien moins que désintéressés. Lorsqu'en 1768, le docteur Dimsdale fut invité à venir inoculer la Grande Catherine de Russie et que l'opération eut pleinement réussi, il reçut 20.000 livres et le titre de "Baron de l'Empire Russe" !

En France, la méthode pénétra relativement tardivement, malgré l'appui de Voltaire et de La Condamine, l'"Apôtre de l'inoculation" (Cabanès, *op. cit.*) dont le mémoire date de 1754. L'indifférence et l'opposition étaient à peu près générales. Venant des Pays-Bas où elle avait été introduite en 1748 par Tronchin, et après un détour par Genève (1749), elle ne fut pratiquée publiquement à Paris qu'en 1756, par le même Tronchin, lorsqu'il inocula deux enfants, le duc de Chartres et Mademoiselle de Montpensier. Elle souleva beaucoup d'opposition qui ne désarma temporairement qu'au moment du décès de Louis XV.

A Londres, la reprise des épidémies en 1746 avait conduit à la création du "Smallpox and Inoculation Hospital", dont les patients une fois leur aventure terminée devaient quitter l'établissement de nuit pour échapper à la vindicte publique (Darmon, *op. cit.*).

Le bilan général de l'inoculation, avec le recul du temps, et surtout après l'introduction de la vaccine par Jenner (1796) apparaît mitigé. En aucun cas, l'inoculation ne pouvait représenter une méthode de lutte efficace contre la variole. Trop peu de gens, plutôt "bien nés", pouvaient en profiter ; elle n'était généralement pratiquée qu'en période de crise épidémique et surtout elle contribuait à entretenir l'endémie variolique, tout en présentant des risques certains, avec une mortalité globale de 2 à 5 %.

Néanmoins, malgré ses défauts, l'inoculation avait préparé le terrain, scientifiquement et psychologiquement, à la vaccination par le cowpox. Les gestes seront voisins, les oppositions et les enthousiasmes tout aussi irrationnels ; les inoculateurs deviendront des vaccinateurs...

IV - LA VACCINE OU NOUVELLE INOCULATION [LA VACCINATION JENNERIENNE]

On est rarement le premier... Tous les novateurs ont eu des précurseurs et ceci est probablement également vrai pour Edward Jenner (1749-1823).

Les anciens hindous connaissaient, semble-t-il, le moyen de protéger leurs contemporains de la variole en leur transmettant celle de la vache ou "cowpox". Dhamvontari, dans son livre sacré, le "Sataya graham", l'un des vedas, parle déjà de la vaccine.

Les Chinois savaient également qu'il existait des rapports entre la variole et le cowpox. Ils recommandaient pour se protéger de la première d'ingérer des pustules écrasées provenant du pis de vaches atteintes de cette maladie.

Plus près de nous, vers 1780, Rabaut-Pommier, un pasteur de Massilargues dans l'Hérault, avait appris des vachers de la région que lorsque ces derniers avaient contracté auprès des vaches une maladie voisine de la variole appelée la "picote" (= le cowpox), ils étaient protégés contre la variole. Il aurait ainsi eu l'idée d'inoculer la picote à l'homme pour le protéger de la variole. En 1781, il en aurait parlé à deux Anglais venus passer l'hiver sous le soleil de Montpellier, Ireland, un marchand de Bristol et Pew (ou Pugh), un médecin. C'est ainsi que l'idée serait parvenue jusqu'à Jenner. Cabanès, (*op. cit.*) fait remarquer que rien n'est moins sûr et qu'en tout état de cause, Rabaut-Pommier n'a jamais pratiqué son invention. D'ailleurs Chauvelot, à l'occasion du 200^e anniversaire de la naissance de Jenner, en 1949 indique que certains paysans du Midi faisaient appel à des "pierres à picote" ou variolites, pour se protéger de la petite vérole, et que l'on a retrouvé de telles pierres dans des sépultures préhistoriques datant de l'âge de la pierre polie. Ce qui fait que Rabaut-Pommier aurait eu lui-même des prédécesseurs au Néolithique...

Voyons plutôt comment l'idée est venu à Jenner lui-même.

On a encore tendance en France, à opposer le "génial" Louis Pasteur à l'"empirique" Jenner. Reconnaître les mérites de ce dernier, n'enlève rien à la gloire de Pasteur qui ne manqua pas d'être influencé par le concept de vaccine lorsqu'il eut découvert le principe d'atténuation à propos du choléra des poules et du charbon bactérien, et faire de Jenner un empirique est tout à fait injuste. Il avait une très solide formation

scientifique, il avait été l'assistant d'un maître éminent, John Hunter, et il était doué d'un esprit d'observation très aigu, et pas seulement dans l'exercice de son art, la Médecine.

Edward Jenner est né à Berkeley, près de Bristol. Il perdit très tôt ses parents, à l'âge de 5 ans, et c'est son frère aîné qui s'occupa de son éducation.

En 1757, une épidémie de variole atteignit le Gloucestershire, et Jenner fut variolisé à 8 ans par un apothicaire. Il faillit en mourir et conserva toute sa vie une certaine méfiance pour cette méthode. A 13 ans sa famille décida qu'il serait médecin et, pendant 7 ans, il fut d'abord l'apprenti d'un apothicaire barbier, près de Bristol. Puis, à 20 ans, il gagna Londres où il put compléter sa formation auprès de John Hunter (1729-1793), brillant chirurgien et expérimentateur fameux, qui "allait élever la chirurgie du rang de technique à celui de science" (Lyons et Petrucelli, 1979). Hunter est considéré comme le fondateur de la Pathologie et de la Chirurgie expérimentale, et comme un pionnier de l'Anatomie comparée. Il s'est toutefois trompé sur un point : il croyait que la gonococcie et la syphilis avaient une origine identique. S'étant inoculé la première, il attrapa la seconde, le patient dont il s'était servi étant doublement infecté. Quoi qu'il en soit, avec un tel maître et dans l'ambiance prestigieuse du St George Hospital où celui-ci exerçait, la formation du jeune Edward ne pouvait qu'être sérieuse.

En plus de ses connaissances médicales, Jenner était un fin naturaliste. En même temps que la médecine, il étudia des questions aussi diverses que les moeurs du coucou, la température corporelle du hérisson ou les migrations des oiseaux, ce qui fut à l'origine de nombreuses publications scientifiques. C'est à propos du coucou qu'il montra ses dons d'observateur. Il remarqua que le jeune coucou, dès son éclosion dans le nid parasité se servait d'une dépression de son dos, située entre les deux moignons de ses ailes, pour se glisser sous les oeufs de ses frères adoptifs, les charger comme dans une cuiller, et les faire basculer par-dessus le bord du nid, afin de bénéficier seul des soins attentifs, et aveugles, de ses parents de circonstance. Cette observation est restée classique.

A la fin de son résidanat au St George Hospital, en 1772 (il avait 24 ans), Jenner préféra s'installer à Berkeley, dans son Gloucestershire natal plutôt

que d'entreprendre une carrière londonienne brillante en association avec Hunter qui le lui avait proposé. En 1778, il devint membre de la "Royal Society" pour son article sur l'histoire naturelle du coucou. Ayant étudié parallèlement les lésions rhumatismales de l'endocarde et l'angine de poitrine, et ayant inventé un onguent mercuriel pour les yeux, il fut reçu docteur en Médecine en juillet 1792.

En ce qui concerne le cowpox, Jenner acquit pour la première fois la notion qu'il pouvait protéger de variole, en 1770. Il était apprenti chez un médecin de Sodbury et celui-ci eut à traiter une éruption pustuleuse chez une vachère. Celle-ci déclara que "her infection must not smallpox because she had had cowpox", et cette notion semblait familière chez les fermiers de la région (comme apparemment chez ceux de Montpellier). Cette affirmation fit une impression durable sur Jenner qui en parla à Hunter. Celui-ci suggéra d'abandonner les spéculations au profit de l'expérimentation.

Jenner observa par la suite que beaucoup de ses patients qui avaient contracté le cowpox, résistaient lors des épidémies de variole. D'autres firent des constatations analogues : Fewester en Grande-Bretagne (1765) et Bose en Allemagne (1769), mais ils tentèrent en vain d'attirer l'attention des sociétés savantes sur leurs observations. Durant l'épidémie de 1774, un fermier de Dorsetshire, Benjamin Josty inocula à sa femme Elisabeth et à ses enfants du cowpox provenant directement de son troupeau. Lui-même l'avait contracté dans l'enfance et se savait résistant. Mais, sa femme fit une complication septique et il fallut appeler le médecin de famille qui entra dans une grande colère. Benjamin se fit huer et injurier par ses voisins ; on lui jeta des pierres. Il arrêta là ses intéressants essais...

Au cours d'une nouvelle épidémie, en 1778, Jenner commença à étudier systématiquement chez les fermiers la protection conférée par le cowpox, et en 1787, il s'intéressa à une autre variole animale, le "horsepox" or "grease" des chevaux, dont on pensait qu'elle était à l'origine du cowpox. Jenner multiplia les observations, jusqu'à inoculer son fils en 1789 avec du pus provenant d'une variole du porc (swinepox ou pigpox) dont la nourrice d'Edward junior avait été atteinte. Un an plus tard, il variolisait son fils lequel résista parfaitement démontrant à l'occasion que toutes ces maladies animales étaient très voisines.

Mais l'expérience princeps eut lieu le 14 mai 1796, à Berkely. Ce jour-là, avec la permission des parents, Jenner inocula Philipps, 8 ans, avec

le pus d'une lésion typique de cowpox prélevée sur la main d'une fermière, Sarah Nelmes, également de Berkeley. James présenta une discrète lésion, fut variolisé deux mois plus tard sans problème, et bien qu'étant atteint de tuberculose osseuse, il vécut jusqu'à un âge avancé, non sans avoir été variolisé une vingtaine de fois pour bien montrer qu'il était immunisé (et même hyperimmunisé) !

Cette expérience de 1796 fut décrite en détail par Jenner, en même temps que 13 autres cas individuels atteints de horsepox ou de cowpox, et qui avaient résisté à l'infection naturelle ou à une variolisation ultérieure. Cet article fut soumis pour publication à la "Royal Society", mais *rejeté* par les "referees" (des lecteurs désignés pour juger de la valeur d'un travail) parce que les faits ne paraissaient pas assez solidement étayés. Jenner heureusement ne se découragea pas et, après avoir répété ses observations et avoir vacciné plusieurs enfants avec succès, il reprit sa plume. Il publia, à compte d'auteur, en juin 1798, une monographie de 64 pages, chez Sampson Law, à Londres. C'est le fameux "An enquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease discovered in some of the western countries of England particularly Gloucestershire, and known by the name of cowpox". On remarquera au passage la longueur de titre, bien dans le style de l'époque ; actuellement on exige des titres plus courts, les referees sont tout aussi féroces, mais il n'est pas assuré que le système permette la publication de travaux vraiment originaux !

Ce premier livre fut suivi de trois autres sur le même sujet, en 1799, 1800 et 1801. Une seconde édition de "An inquiry..." parut en 1800, puis une troisième qui fut traduite en plusieurs langues en 1801.

Mais Jenner eut à subir les attaques et les sarcasmes de ses détracteurs. Les caricaturistes s'emparèrent de l'affaire, représentant des vaches qui se développaient au point d'inoculation ou des enfants dont le visage se transformait en tête de veau ou à qui poussaient des cornes, du fait de la vaccination. Parmi les médecins opposés à Jenner, il y avait des variolisateurs fameux devenus vaccinateurs intéressés, et qui voulaient s'attribuer la découverte de la vaccine. Parmi eux, le docteur William Woodville (1752-1805), directeur du "Smallpox and Inoculation Hospital" de Londres, et le docteur George Pearson (1751-1828), encore plus virulent. En 1805, on exhiba à Londres Benjamin Jesty et son fils, pour prouver que Jenner était un imposteur..., mais bien que son humeur s'en ressentit, Jenner ne se découragea pas. Ce qu'il y a de grave dans les

agissements de Woodville, c'est qu'il vaccina au "Smallpox Hospital", en plein milieu des varioleux. Dès cette époque des souches vaccinales furent contaminées de variole, et l'on vit survenir des éruptions pustuleuses généralisées chez les vaccinés qui n'étaient rien d'autres que d'authentiques varioles (1799). Alerté par Jenner, Woodville vaccina en isolant ses patients, mais les attaques continuèrent.

Cependant, le Parlement de Londres vota à Jenner des gratifications de soutien : 10.000 livres en 1802 et 20.000 en 1807. On imagine la rage de Woodville et de Pearson, que vint soutenir la voix du révérend Thomas Robert Malthus pour les mêmes raisons religieuses qui avaient fait vilipender en chaire la variolisation : on n'avait pas le droit de s'opposer à la volonté divine !

Il y eut aussi de nombreux soutiens officiels ou privés, sous la plume du docteur John Baron, son biographe et ami, et du docteur Matthews Baillie, son rapporteur devant la commission du Parlement. Cependant Jenner avait commis l'erreur de croire que la vaccine conférait une protection définitive et il faudra de nombreuses années pour reconnaître cette erreur. L'apparition de varioles après vaccination fera couler beaucoup d'encre et se disputer maints esprits distingués. La nécessité de revaccination pour entretenir l'immunité ne sera admise que tardivement en France. L'Académie de Médecine de Paris, par l'intermédiaire de son comité de la vaccine, s'opposera au principe des revaccinations jusqu'en 1849...

A partir de 1800, cependant la vaccination qui était réalisée couramment de bras à bras, avait gagné l'Europe méridionale et elle fut introduire en France par Woodville et par le docteur Aubert, un Français qui était allé s'initier à la nouvelle méthode auprès de Woodville. Elle gagna ensuite la Hollande, la Prusse et la Russie d'Europe. La vaccination fut ensuite exportée non sans mal, vers l'Amérique du Sud, les Philippines et la Chine, grâce à l'expédition de Balmis sur la "Maria-Pinta" (1803-1805). Durant la traversée de l'Atlantique, 22 orphelins furent vaccinés successivement, de bras à bras, afin d'assurer l'arrivée de pustules fraîches jusqu'à San Juan de Porto Rico (février 1804). Vers l'Est, le Moyen-Orient, l'Inde, Ceylan et la Réunion furent approvisionnés dès 1802. Les Etats-Unis avaient reçu le précieux vaccin en 1800 et le Japon fut le dernier pays à bénéficier de la vaccine (1849).

En France, le consulat et l'empire furent toujours favorables à la nouvelle méthode. Plusieurs préfets firent des efforts méritoires pour aider les

médecins vaccinateurs qui, malgré un travail harassant, n'étaient le plus souvent payés que de bonne paroles... ou à qui l'on remettait solennellement des "Médailles de la variole", soigneusement tarifiées en fonction du nombre de vaccinés : bronze, argent, or... D'ailleurs, Napoléon était un grand admirateur de Jenner et lorsque ce dernier lui demanda de libérer des prisonniers de guerre anglais, la requête ne fut pas rejetée. En 1811, l'empereur autorisa la vaccination du roi de Rome.

Mais lorsque la vaccine utilisée en France eut perdu progressivement de son efficacité, à force de passer de bras en bras, et qu'un certain nombre de cas de syphilis eurent été observés à la suite de cette pratique, on chercha à retourner à la source, c'est-à-dire au cowpox, mais sans grand succès.

La solution fut l'introduction en France de la "vaccine animale" de Négri qui se pratiquait à Naples.

A l'occasion du Congrès de Médecine qui se tenait à Lyon, en 1864, les auditeurs français apprirent de la bouche d'un congressiste italien, le docteur Palasciano, que la vaccine animale avait été mise au point en 1804 par Troja et Galbiati pour éviter les syphilis vaccinales ; on avait réadapté le vaccin "humanisé" à la génisse et la méthode donnait entière satisfaction. La lymphé bovine fut donc introduite en France, mais dans des circonstances qui ne manquent pas de pittoresque :

"Le 6 décembre 1864, à 8 heures, les membres du Congrès de Médecine en chapeaux-tubes et en jaquettes, attendaient sur le quai de la gare de Lyon-Perrache, l'arrivée d'une génisse napolitaine et de son vacher d'occasion. En effet, un étudiant en médecine français, Gustave Lacroix, ramenait en France cette génisse à laquelle le docteur Negri venait d'inoculer à Naples la vaccine. C'est à l'instigation de son condisciple et ami, Ernest Chambon, que Lacroix avait accompli ce voyage afin de promouvoir en France la vaccination antivariolique à base de vaccine animale, la vaccination de bras à bras s'étant avérée dangereuse par les surinfections qu'elle entraînait" (Mahaut, 1964). Cette équipée fameuse fut suivie de la fondation, à Saint-Mandé de l'Institut de vaccine animale.

Un autre progrès avait été accompli précédemment lorsqu'en 1850, le docteur Cheyne, en Grande-Bretagne, avait utilisé la glycérine comme stabilisateur du vaccin. Ceci permettait un stockage prolongé et le "vaccin

glycériné" pouvait être transporté à distance, dans des tubes.

En 1897, Chambon et Saint-Yves Ménard imaginèrent le "vaccin sec" qui était desséché sur des pointes d'ivoire. La dessiccation était réalisée dans une cloche à vide, au moyen de chlorure de calcium ou d'acide sulfurique.

En 1912, l'usage des réfrigérateurs permit un stockage plus prolongé des vaccins, mais surtout, en 1917, Lucien Camus et André Fasquelle, imaginèrent la dessiccation dans le vide à basse température de la pulpe vaccinale, ce que nous appelons aujourd'hui cryosublimation ou lyophilisation. Ce procédé permettait de conserver le vaccin antivariolique en tubes scellés et assurait enfin son usage pratique dans les pays tropicaux, comme l'ont rappelé, en 1971, R. Fasquelle et A. Fasquelle. La lyophilisation, développée par Flosdorf et Mudd, en 1935 commençait une belle carrière en Virologie pour la conservation des virus, des antigènes et des anticorps de référence, ou des vaccins antiviraux.

Toutes ces améliorations successives firent que la variole déclina fortement pendant la seconde moitié du XIX^e siècle, pour s'éteindre progressivement en Europe et aux U.S.A. à partir du premier quart du XX^e siècle. Toutefois, de nombreuses régions du monde, parmi les plus miséreuses et les plus peuplées, avec en tête l'Inde, l'Indonésie, l'Amérique du Sud et l'Ethiopie,

restaient profondément infectées et étaient périodiquement à l'origine de l'importation de nouveaux cas et d'épidémies.

En France, des recrudescences épidémiques accompagnèrent la guerre de 1870-1877, pendant laquelle elle atteignit également la population civile et les militaires, les troupes françaises n'ayant pas été revaccinées, à la différence des troupes allemandes, et aussi celle de 1939-1945. L'épidémie de Paris en 1942, trouvait son origine chez un soldat allemand rentrant du front russe. Les dernières épidémies furent bretonnes, touchèrent en très peu de temps, Vannes, puis Brest (1954-1955). Il y eut de nombreuses contaminations intra-hospitalières et c'était la première fois que l'on utilisait la microscopie électronique pour faire le diagnostic ce qui n'empêcha pas quelques retards dans la prise en compte des premiers cas. Il y eut 94 cas enregistrés et 20 décès (Mahaut, *op. cit.*). Mais, après 1955, plus aucun cas ne fut déclaré.

Cette amélioration épidémiologique était la conséquence lointaine de l'acharnement de Jenner dont Penso (*op. cit.*) a pu écrire "qu'il ne peut plus être considéré comme l'inventeur de la vaccination antivariolique. Cependant, il l'a expliquée en termes scientifiques, l'a arrachée à l'observation empirique, l'a réglementée, en faisant une pratique médicale et prophylactique universelle".

V - L'ERADICATION GLOBALE DE LA VARIOLE (1967-1977)

Cette période absolument essentielle dans l'histoire de la lutte contre la variole puisque c'est un aboutissement exaltant, risque d'apparaître au lecteur comme moins intéressante, plus administrative, plus "bilan d'opération" que les précédentes. C'est qu'effectivement elle fut conduite un peu comme une opération militaire avec son général en chef coordonnant les offensives à partir du siège de l'O.M.S. à Genève, ses généraux sur le terrain et ses troupes opérant en brousse, à l'affût du moindre cas suspect ou du plus petit début d'épidémie.

L'arme existait, le vaccin antivariolique, mais c'était moins une méthode d'immunisation qui était en cause, qu'une *stratégie d'ensemble* qu'il convenait de définir ou de redéfinir.

Un premier programme d'éradication, concernant l'ensemble des Amériques fut proposé à l'O.M.S.

en 1950, par l'énergique docteur Fred L. Soper directeur du "Pan American Sanitary Bureau", qui avait acquis en Amérique du Sud une grande expérience des campagnes d'éradication des maladies transmissibles et qui s'était illustré précédemment au Brésil, en 1933 en découvrant la "fièvre jaune de jungle", un maillon essentiel de l'épidémiologie de cet autre fléau de l'humanité. Grâce à une stratégie de "vaccination de masse" la transmission de la variole fut interrompue, en 1958, dans la zone des Caraïbes, en Amérique centrale et dans un certain nombre de pays d'Amérique du Sud, mais pas dans tous malgré l'ampleur des efforts déployés.

En 1958, le docteur V.M. Zhdanov, un distingué virologue russe, académicien et vice-ministre de la Santé de son pays, proposa à l'O.M.S. d'adopter le principe d'une éradication mondiale de la variole, grâce à des programmes intensifs

de vaccination et de revaccination de masse, capables d'atteindre 80 % de la population du globe dans les cinq ans. Le but à atteindre était d'interrompre, grâce à cette "couverture vaccinale", la transmission du virus et de faire disparaître la maladie puisqu'aucun réservoir naturel n'était connu en dehors de l'homme lui-même.

Les résultats de cette première campagne mondiale furent décevants. La transmission dans certaines régions ne fut jamais interrompue même lorsque la couverture vaccinale atteignit ou même dépassa (officiellement) 80 %. Les stocks de vaccin s'avèrent insuffisants et les budgets avaient été calculés de façon trop étroite. Dans beaucoup d'endroits, notamment en Afrique, la variolisation continuait à être pratiquée. Le découragement et le pessimisme s'installèrent d'autant plus facilement que d'autres programmes d'éradication, soutenus étalemment par l'O.M.S., essuyaient aussi de graves revers, comme celui du paludisme ou celui de la fièvre jaune et de son vecteur, le moustique *Aedes aegypti*.

Lorsqu'en 1967, l'O.M.S. se lança dans un nouveau programme d'éradication globale, elle estimait que 10 à 12 millions de cas survenaient chaque année (pour 131.697 cas officiellement déclarés cette année là) et que ceux-ci entraînaient la mort de 1 à 2 millions de personnes.

Avec beaucoup de réalisme un nouveau programme fut élaboré qui devait intéresser une population totale supérieure à un milliard d'hommes. Un budget de 2,5 millions de dollars avait été voté pour 1966 par la 18^e Assemblée mondiale de la Santé. Tout fut repensé par les experts de l'O.M.S., le type de vaccin, la technique vaccinale et la place de la vaccination dans une stratégie d'ensemble à visée plus épidémiologique.

Comme la plupart des zones d'endémie étaient situées en région tropicale, on retint le vaccin lyophilisé comme le plus apte à supporter efficacement les températures élevées généralement rencontrées dans ces pays où aucun système de réfrigération n'était habituellement disponible. Pour son administration, on eut largement recours à des injections sans aiguille sous pression, ou "ped-o-jets", sortes de pistolet à air comprimé injectant à très grande vitesse le vaccin dans le derme du vacciné, en principe sans douleur. Cet appareillage permettait de vacciner rapidement de nombreux sujets, mais il avait aussi des inconvénients. Les premiers modèles étaient assez lourds et fragiles, et ils nécessitaient de ce

fait une maintenance très astreignante en pratique de brousse. Aussi, beaucoup de vaccinations furent-elles réalisées par le système de l'aiguille bifurquée (laboratoires Wyeth, Philadelphie, U.S.A.) avec laquelle on réalisait de multiples piqûres à travers une petite goutte de vaccin. Peu coûteuses, elles étaient faciles à décontaminer et à stériliser, pouvant resservir indéfiniment. L'O.M.S. distribua 40 millions de ces aiguilles et Behbehani estime que 2.400 millions de doses de vaccins furent utilisées pendant le programme final d'éradication.

Enfin, on changea de stratégie, reconnaissant que l'objectif de vacciner et revacciner 80 % de la population était irréaliste, du moins dans certains pays comme ceux du sous-continent indien, en Indonésie, ou dans la corne orientale de l'Afrique, etc. La vaccination devait s'accompagner d'une *surveillance épidémiologique* très serrée, avec recherche minutieuse de tous les cas, village par village, maison par maison, et la vaccination des foyers épidémiques ainsi décelés, menée localement avec énergie. Pour assurer ce dépistage, rien qu'en Inde, il fallut recruter jusqu'à 100.000 auxiliaires de santé, et ceux-ci n'étaient pas toujours bien reçus, tant s'en faut, dans beaucoup de villages !

Dans le déroulement des opérations, Behbehani distingue trois phases successives :

Pendant la *phase I*, de 1967 à 1972, l'éradication fut achevée en Amérique du Sud, en Indonésie et dans la plupart des pays d'Afrique. Pendant la *phase II*, de 1973 à 1975, ce fut "le plus gros morceau" qui fut abordé avec l'Inde, le Pakistan et le Bangladesh. Le dernier cas indien fut recensé dans le Bihar, le 17 mai 1975. Le sous-continent indien qui était toujours à l'origine d'importations de cas de variole dans les pays voisins, et jusqu'en Europe, était enfin libre de variole 173 ans après l'introduction à Bombay de la vaccination jennérienne. Pendant la *phase III*, enfin, l'O.M.S. pourchassa la variole dans la corne de l'Afrique : Djibouti, l'Éthiopie et la Somalie, en coordination avec les pays voisins, Soudan et Kenya. Les conditions de travail y étaient particulièrement pénibles : climat rude, populations nomades farouches, insécurité larvée, etc. Dans l'Ogaden, le dernier cas observé le fut en août 1976 et l'ultime cas mondial fut déclaré guéri le 26 octobre 1977.

Dès août 1973, l'O.M.S. avait commencé les certifications d'éradication de la variole dans certaines régions du monde, comme l'Amérique du Sud. Pour cela, elle exigeait, d'une part, que soient écoulés deux ans depuis la constatation des derniers cas et, d'autre part, que soit mis en

place un système de surveillance adéquat. D'après ces principes, le 26 octobre 1979, deux ans après la variole d'Ali Maow Maalin, fut déclaré "jour zéro de la variole", 178 ans après que Edward Jenner eut proclamé en 1801, sa foi en une éradication prochaine de la maladie : "il est maintenant devenu incontestable que l'extinction de la petite vérole, l'un des fléaux les plus redoutables de l'espèce humaine, doit être le résultat final de cette nouvelle pratique" (la vaccination).

En décembre 1979, la commission d'éradication de l'O.M.S. annonça que le monde était entré dans l'"aire de la postéradication" et qu'il n'était plus nécessaire de vacciner, en dehors des

chercheurs qui continuaient à exercer leurs activités sur le virus de la variole et d'autres poxvirus. Le membre français de cette commission était notre collègue le docteur R. Netter, du Laboratoire National de la Santé à Paris.

Le 8 mai 1980, au cours d'une cérémonie officielle à Genève, l'Assemblée mondiale de la Santé, confirmait cet éclatant succès. De 1967 à 1976, c'est-à-dire pendant la période la plus active, mais aussi la plus difficile des opérations, le Général en Chef des opérations fut le docteur Donald H. Henderson, remplacé à partir de 1976 par le docteur Isao Irita, pour la phase III, dans la corne de l'Afrique.

VI - QUE SAVAIT-ON, AU MOMENT DE L'ERADICATION, DES VIRUS DE LA VARIOLE ET DE LA VACCINE ET QU'EN SAIT-ON MAINTENANT ?

La très grande famille des Poxviridae comprend des virus de vertébrés formant la sous-famille des Chordopoxvirinae, et des virus d'invertébrés rassemblés dans la sous-famille des Entomopoxvirinae dont le premier représentant fut isolé d'un insecte par Vago, en 1963.

Les virus de la variole, de la vaccine et du cowpox, beaucoup plus anciennement connus, appartiennent à la première sous-famille et plus spécialement au genre *Orthopoxvirus*, le seul qui nous intéresse ici.

Ce sont de gros virus munis d'une enveloppe lipoprotéique, ayant grossièrement la forme de petites briques ou savonnets, de 350 sur 200 sur 100 nm. Leur structure est complexe, puisque le virion ne comprend pas moins de 80 protéines différentes lorsqu'on les sépare par électrophorèse bidimensionnelle, et que le génome est un A.D.N. linéaire à deux brins d'un poids moléculaire d'environ 120 millions de daltons. Ils se multiplient dans le cytoplasme des cellules infectées où ils déterminent l'apparition d'inclusions volumineuses, les corps de Guarnieri, qui représentent des accumulations de virions ayant plus ou moins complètement achevé leur maturation. Les virions sont associés à de multiples activités enzymatiques, ce qui est exceptionnel chez les virus, et on y aurait décelé un peu d'A.R.N., ce qui est franchement hérétique !

Le plus complètement étudié et le mieux connu des orthopoxvirus est le *virus de la vaccine*.

Bien que sa filtrabilité n'ait été établie que relativement tardivement, en 1905 par Negri, il fut l'un des premiers virus à être cultivé en cultures cellulaires, par Steinhardt et collaborateurs dès 1913 et par Maitland et Maitland, en 1928.

Il se multiplie également bien sur membrane chorio-allantoïdienne (M.C.A.) de l'oeuf de la poule embryonné, comme l'ont montré Goodpasture et collaborateurs, en 1932, y déterminant l'apparition de grosses pustules (pock) caractéristiques, faciles à distinguer de celles de la variole et du cowpox. Burnet, en 1936 a précisé les modalités d'utilisation de l'inoculation sur la M.C.A., en vue de titrer le virus, c'est-à-dire de quantifier son pouvoir infectieux en dénombrant les pustules formées, chacune d'elles correspondant à une unité infectieuse.

C'est également l'un des premiers virus à avoir été vu en microscopie électronique par Green et collaborateurs, en 1942, et à être obtenu sous forme suffisamment purifiée, par Parker et Rivers, en 1935, pour que l'on puisse en réaliser l'analyse chimique. En 1946, Stone a montré que l'hémagglutinine du virus de la vaccine diffère de celle des autres virus en ce qu'elle n'est pas située à la surface du virion (comme c'est le cas pour le virus de la grippe), mais qu'elle est distincte de lui et associée à un phospholipide soluble, ce qui fut confirmé en 1965, par Neff et collaborateurs.

Plus de 20 antigènes différents ont été mis en évidence dans le virus de la vaccine par séroneutralisation, immunoprécipitation, fixation du complément, etc. Certains sont communs avec d'autres poxvirus et Baxby, en 1977, au

moyen de la séroneutralisation, a distingué trois groupes sérologiques parmi les orthopoxvirus :

Classification sérologique des virus du genre Orthopoxvirus
(d'après D. Baxby, 1977)

Virus :	GROUPES					
	A		B		C	
Vaccine	[Homme]	Buffalopox	[Buffle]	Cowpox	[Vache, rongeurs]	
Variole	[Homme]	Camelpox	[Chameau]	Monkeypox	[Singes]	
Alastrim	[Homme]	Ectromélie	[Souris]	Elephantpox	[Eléphant]	
Whitepox	[Singes]	MK 10	[Singe]			
Lenny	[Homme]					

Il est intéressant de noter, que dans cette arche de Noé virologique les virus de la vaccine, de la variole et de l'alastrim [une forme bénigne de la variole] se retrouvent dans le même groupe A, et sont nettement séparés du virus du cowpox (groupe C).

Cette constatation pose le problème de l'origine réelle du virus de la vaccine. Par la structure de son génome, il est beaucoup plus proche du virus de la variole que de celui du cowpox dont il est sensé provenir. Ceci est vrai, que l'on utilise le découpage de son A.D.N. au moyen des enzymes de restriction, comme l'ont fait Muller et collaborateurs, en 1977 et Mackett et Archard, en 1979, ou que l'on emploie l'hybridation moléculaire selon Chemos et Surgai.

Il y a tout lieu de penser que le virus de la vaccine est le fruit d'une recombinaison génétique entre les virus de la variole et du cowpox qui se serait produite par mélange accidentel, dès les premières vaccinations, et notamment du fait des négligences de Woodville au "Smallpox and Inoculation Hospital", à Londres vers 1800.

Le virus de l'ectromélie infectieuse, ou "mousepox", détermine chez la souris une infection systémique, avec éruption très proche de la variole humaine. Entre les mains de Fenner, elle s'est avérée être un modèle expérimental très intéressant pour l'étude de la physiopathologie de la variole. Quant aux virus de monkeypox et du whitepox, nous aurons l'occasion d'en reparler un peu plus loin.

En tant que virus-vaccin vivant, le virus de la vaccine n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études concernant sa pureté ou sa stabilité génétique, et encore moins de son éventuel pouvoir oncogène chez l'homme, malgré son emploi universel.

Devant les besoins immenses représentés par les campagnes mondiales d'éradication, ce vaccin vivant a été produit en masse, le plus souvent chez l'animal (une génisse ou une jeune bufflesse réputées saines) et récolté sous forme de "lymphe vaccinale", c'est-à-dire du pus des pustules, purifié sommairement et stabilisé par la glycérine. Ce n'est qu'au cours des dernières années de l'utilisation de cette vaccination que l'on a commencé à s'intéresser sérieusement à des vaccins produits en cultures cellulaires : ils n'ont d'ailleurs jamais été employés sur une large échelle du seul fait de leur prix de revient élevé. De ce fait, la lymphe vaccinale classique a prévalu partout et elle a certainement pu être contaminée par des virus exogènes de la génisse sans que rien n'en paraisse et malgré les recherches négatives de Netter et Lapayre. Nous avons l'exemple du virus du nodule des trayeurs, un autre poxvirus bovin rapporté par Pourmaki et collaborateurs en 1964. Il y a surtout les rétrovirus bovins qui ne sont pas décelés par les méthodes virologiques courantes...

De même, les différentes tumeurs cutanées développées sur des cicatrices vaccinales anciennes, notamment sur peau claire, dont nous avons rapporté quelques exemples après d'autres n'ont pas, à notre avis, attiré suffisamment l'attention sur les potentialités oncogènes du virus de la vaccine, et ceci, malgré les importants travaux de Duran-Reynals et collaborateurs. N'oublions pas que ce virus appartient à une famille d'agents pathogènes dont certains sont des oncogènes connus : virus du fibrome du lapin, virus du *molluscum contagiosum* de l'homme, virus yaba du singe, etc., et qu'il manifeste un pouvoir transformant lorsqu'on l'inocule à des cellules embryonnaires de souris, selon Kozirowska et collaborateurs.

Actuellement, grâce au génie génétique, le virus de la vaccine commence une nouvelle carrière dans la prophylaxie des maladies infectieuses. Mais dans ces nouvelles fonctions, il ne travaillera plus pour lui-même, il interviendra comme "virus-vecteur", exprimant chez le sujet vacciné, en plus de ses propres antigènes, ceux d'autres virus ou d'autres agents pathogènes. Un premier exemple de cette nouvelle technologie est le vaccin recombinant construit par Smith et collaborateurs, en 1983 qui exprime l'antigène de surface (vaccinant) du virus de l'hépatite B. Depuis, d'autres séquences génomiques virales ont été introduites artificiellement dans l'A.D.N. du virus de la vaccine : ceux de la rage, de la stomatite vésiculaire, de la grippe, de l'herpès et tout récemment du Sida. Ceci devrait conduire à plus de rigueur que dans le passé, du moins peut-on l'espérer, dans le contrôle de la stabilité génétique et de l'innocuité réelle de ce nouveau type de vaccin.

Quant au *virus de la variole*, il était beaucoup moins bien connu au moment où l'éradication s'achevait. En effet, le travail de recherche sur ce virus dangereux posait des problèmes particuliers de sécurité.

On savait toutefois qu'il existait en réalité deux virus de la variole ou, plus exactement, deux variants d'un même virus : celui de la *variola major* ou variole "asiatique" qui entraînait lors des épidémies une mortalité de 15 à 45 % et celui de la *variola minor* ou *alastrim*, encore appelée variole "africaine", qui ne tuait que 1 % des sujets atteints.

Les plus récentes études (1986) portant sur le génome et sur un certain nombre de marqueurs biologiques de ces virus, réalisées par Dumbell et Huq, ont confirmé les différences existant entre les génomes des virus de *variola major* et de l'*alastrim*, mais elles ne sont pas parvenues à rattacher à ce dernier variant les souches soi-disant d'*alastrim* isolées en différents points de l'Afrique entre 1960 et 1977, qui sont plutôt de type *variola major*.

Après l'éradication globale, un certain nombre de laboratoires dans le monde ont continué à héberger des souches de virus de la variole, et, à partir de 1977, certains se sont dépêchés d'achever certaines études sur le virus avant que l'O.M.S. n'exige, à juste titre, la destruction de ces stocks pour des raisons évidentes de sécurité. Ceci devait avoir des conséquences fâcheuses, mais aussi d'autres plus positives.

Ainsi, dans le Département de Microbiologie médicale de l'Université de Birmingham, Grande-

Bretagne, on travaillait activement, au cours de l'été 1978, sur le virus de la variole (la souche "Abid" de *variola major*). Le laboratoire engagé dans ce travail et dirigé par le docteur Henry S. Bedson, devait fermer à la fin de l'année. En effet, une inspection de l'O.M.S. avait montré, peu de temps auparavant, qu'il ne répondait par du tout aux normes de sécurité exigées pour pouvoir continuer à travailler sur ce virus après l'éradication. On y manipulait pourtant d'importantes quantités de virus variolique.

Une photographe du Département d'Anatomie, Mrs Parker, travaillait à l'étage situé au-dessus du laboratoire de Bedson. Elle présenta en juillet 1978, une variole qui fut confirmée en microscopie électronique par le docteur Bedson lui-même, et elle mourut au début de septembre 1978. La mère de la photographe contracta à son chevet une forme bénigne de variole dont elle guérit. Son père fut hospitalisé pour un état fébrile de courte durée probablement non variolique, mais mourut plus tard d'une crise cardiaque. L'épidémie s'arrêta là.

Le docteur Bedson, un virologue réputé, en plein désespoir, se donna la mort en septembre 1978. L'enquête révéla qu'une conduite de service existait entre le local où Mrs Parker travaillait et le laboratoire où l'on manipulait la souche Abid. Il fut donc admis, non sans d'épiques controverses dans le "Lancet" et dans "Science", que le virus avait été véhiculé par l'air circulant dans la conduite, jusqu'à sa victime. On notera, malheureusement, que ce même laboratoire avait déjà été à l'origine, de février à mai 1966, d'une épidémie à Birmingham, avec 73 cas et un décès, et que la première victime avait été le photographe qui avait précédé Mrs Parket dans son emploi, comme l'ont rapporté Gordon et collaborateurs.

La réalité de la transmission de la variole par l'air avait été prouvée quelques années plus tôt, en 1970, lorsqu'une épidémie intrahospitalière était survenue dans un hôpital allemand, à Meschede. Les études expérimentales réalisées à l'occasion de l'enquête épidémiologique par Wekrle et collaborateurs avaient montré que lorsque l'Hôpital était chauffé, ceci créait des courants d'air relativement importants et que le trajet d'une fumée émise à partir de la chambre du premier cas correspondait très exactement à la distribution des cas secondaires sur les trois paliers du bâtiment d'hospitalisation. D'autres épidémies du même type avaient d'ailleurs été observées précédemment en Allemagne et en Pologne.

L'accident tragique de Birmingham eut au moins un avantage : il entraîna la limitation du nombre des laboratoires ayant en leur possession le virus

de la variole qui sont passés de 76 en 1976 à seulement deux actuellement, et il s'agit de laboratoires de sécurité, approuvés par l'O.M.S.

VII - L'APRES-ERADICATION ET LES PROBLEMES QU'ELLE POSE

S'être débarrassé d'une maladie aussi meurtrière que la variole est un exploit magnifique de l'homme face aux facteurs hostiles de son environnement. Mais ce succès, avant même qu'il soit achevé, conduisait déjà à un certain nombre d'interrogations. Qu'allait-il en résulter ? N'allait-on pas ouvrir la voie à un autre poxvirus qui prendrait la place laissée vide dans cette formidable "niche écologique" que représente 5 milliards d'humains (depuis début juillet 1987). Le virus de la variole ne pouvait-il pas renaître de ses cendres ?

Pour que réapparaisse la variole, il y avait trois possibilités :

1. Que certains laboratoires abritant encore le virus, le laissent accidentellement s'échapper ;
2. Que des poxvirus des animaux mutent ou se recombinent entre eux pour régénérer le virus de la variole ou quelque chose d'encore plus apocalyptique ;
3. Que l'on utilise délibérément le virus de la variole, conservé frauduleusement, dans une optique de guerre biologique ou terroriste.

Ces trois scénarios avaient, et ont encore, d'autant plus de chances d'être crédibles que l'on ne vaccine plus les populations civiles et que celles qui l'ont été avant l'éradication perdent chaque jour un peu plus de leur immunité protectrice.

Voyons plus en détail ce que ces menaces représentent réellement.

L'échappée accidentelle du virus, à partir du laboratoire le conservant légalement ou illégalement (dans des conditions de sécurité insuffisantes dans ce dernier cas), apparaît comme une éventualité très peu probable. La manipulation du virus lui-même ne se justifie plus dans la mesure où l'on est parvenu à cloner les gènes viraux dans des plasmides bactériens et que ce matériel permet de résoudre n'importe quel problème de recherche ou de diagnostic, concernant les infections à poxvirus. Si un nouvel accident du type de celui de Birmingham se

produisait, une épidémie naissante aurait toutes les chances d'être jugulée rapidement. D'après Jezek et collaborateurs, dix ans après le dernier cas mondial, l'O.M.S. continue sa surveillance et coordonne les investigations concernant les cas suspects ou les simples rumeurs concernant la variole. Vu l'impact des médias sur notre vie quotidienne, un accident de ce type ne pourrait pas passer inaperçu très longtemps. De plus, jusqu'à ces dernières années, l'O.M.S. maintenait un stock de vaccins suffisant pour vacciner 300 millions de personnes et il existe des stocks nationaux.

Le problème des poxvirus animaux est beaucoup plus complexe et préoccupant. Le monde animal, notamment celui des singes et des rongeurs, est très riche en poxvirus capables d'infecter occasionnellement l'Homme. C'est plus particulièrement vrai pour le monkeypox et pour le whitepox.

Le virus du monkeypox a été isolé accidentellement en 1958, par Von Magnus et collaborateurs, au Danemark, chez des singes *M. cynomolgus*, importés de Singapour, et qui présentaient des éruptions pustuleuses généralisées. Plus tard, des épizooties dues au même virus sont apparues en Europe et aux U.S.A. chez des singes importés d'Asie ou d'Afrique pour les besoins de la recherche.

Le premier cas humain de monkeypox fut identifié au Zaïre en 1970, neuf mois après que la variole ait été éradiquée de la région, par Ladnyj et collaborateurs. Cliniquement, il fut pris pour de la variole, mais le virus fut identifié par le laboratoire O.M.S. de Moscou comme étant celui du monkeypox. Au point de vue géographique, la maladie a été reconnue depuis au Cameroun, en République centrafricaine, au Liberia, au Nigeria, en Côte-d'Ivoire, au Bénin et en Sierra Leone. L'entretien du virus dans la nature serait assuré par des singes, des écureuils, des porcs-épics et des pangolins.

Au point de vue épidémiologique, on peut observer des cas secondaires par contagion interhumaine, mais jamais de cas tertiaires, à la

différence de ce qui se passait pour la variole ou l'alastrim. Le virus peut aisément être distingué des autres poxvirus, du moins par un laboratoire spécialisé.

L'aspect clinique, dans les 282 cas répertoriés par Jezek et collaborateurs est celui d'une variole floride, avec toutefois une plus grande fréquence des adénopathies. Chez les malades précédemment vaccinés, la mortalité est nulle, alors qu'elle atteint 11 % chez les non-vaccinés et même 15 % s'il s'agit de jeunes enfants.

Le virus du whitepox est plus énigmatique, mais peut être potentiellement plus dangereux. Isolé initialement aux Pays-Bas à partir de cultures de rein de singe importés de Malaisie, mais ayant été en contact avec des singes africains, il fut ensuite retrouvé par le laboratoire O.M.S. de Moscou chez des rongeurs et des singes africains dont un chimpanzé (souche Chimp 9) provenant du Zaïre. Toutes les souches, lorsqu'elles sont inoculées sur la M.C.A. déterminent l'apparition de pustules blanchâtres qui lui ont fait donner son nom de "whitepox". Inoculé à des singes cercopithèques, ce virus provoque une maladie généralisée avec éruption. Au laboratoire, il est impossible de distinguer le virus du whitepox de celui de la variole, comme l'ont montré Marennikova et collaborateurs en 1978. Toutefois, aucun cas humain n'a jusqu'à présent été identifié. On ne sait pas s'il s'agit d'un virus autonome ou de contaminations de laboratoire, toutes les souches que l'on connaît ayant été isolées dans un laboratoire où l'on continuait à travailler sur le virus de la variole.

En dehors de ces virus de singes, il existe quantité d'autres poxvirus de mammifères

(camelpox, gerbilpox, tanapox, ratpox, racoonpox) qui ont plus ou moins fait parler d'eux au cours des dernières années. Le tanapox entraîne chez l'homme l'apparition de nodules sous-cutanés. Le cowpox, dont le réservoir est constitué par des rongeurs en Grande-Bretagne et en U.R.S.S., peut infecter le chat domestique, lequel peut infecter à son tour l'homme, d'où les observations récentes de Pether et collaborateurs et de Willemse et Egberink.

Rien n'empêcherait donc ces agents de muter ou de se recombiner. Pour les mêmes raisons que précédemment, ces virus font l'objet d'une surveillance attentive et une épidémie qui se développerait à partir d'un virus qui aurait "dérapé", pourrait en principe être arrêtée par les moyens dont nous disposons.

Quant à la *guerre biologique*, il n'y a pas de doute que certains pays y pensent ou y ont déjà pensé. Il apparaît toutefois que comme arme d'extermination l'Homme a déjà imaginé beaucoup plus pernicieux et, il faut le dire, bien plus efficace (armes atomiques ou chimiques). Une épidémie provoquée, mais mal contrôlée, pourrait atteindre indifféremment amis et ennemis. L'exemple de la myxomatose du lapin (due à un autre poxvirus), introduite en Australie puis en France, pour lutter contre des populations de ce sympathique animal nous a montré que les poxvirus ne représentent pas des armes très faciles à contrôler. Espérons qu'un peu de sagesse fera reculer d'éventuels apprentis sorciers dans ce domaine. De plus, nous possédons, comme pour une épidémie accidentelle, des moyens de prophylaxie efficace.

*
* *