

# Utilisation du virus de la variole comme arme biologique



## Estimation de l'impact épidémiologique et place de la vaccination

*Ce document a été préparé à la suite d'une demande de la Direction générale de la santé en date du 04 octobre 2001. Il a été élaboré par les Dr D. Lévy-Bruhl et N. Guérin et a bénéficié des commentaires des Dr R. Netter, A. Chippaux, J.C. Desenclos et J. Drucker. Il est susceptible d'être modifié en fonction de l'évolution de la situation et des données disponibles*

*Version à la date du 25/10/2001*





# Sommaire

<b>1. Introduction</b> .....	<b>5</b>
<b>2. La variole</b> .....	<b>7</b>
2.1. Agent responsable .....	7
2.2. Tableau clinique .....	7
2.3. Confirmation biologique .....	8
2.4. Transmission .....	8
<b>3. La vaccination préventive</b> .....	<b>11</b>
3.1. Les vaccins .....	11
3.2. L'évolution de la lésion vaccinale .....	11
3.3. Réponse immunitaire à la vaccination .....	12
3.4. Efficacité vaccinale .....	12
3.5. Durée de la protection conférée par la vaccination .....	12
3.6. Complications de la vaccination .....	13
3.6.1. Infections cutanées .....	13
3.6.2. Autres complications .....	13
3.6.3. Fréquence des complications .....	14
3.6.4. Létalité des complications .....	15
3.7. Contre-indications de la vaccination .....	15
<b>4. Estimation de l'impact épidémiologique d'une exposition au virus de la variole</b> .....	<b>17</b>
4.1. Transmissibilité de la variole .....	17
4.2. Contexte socio-démographique .....	17
4.3. Proportion de la population susceptible .....	18
4.4. Nature et rapidité de la mise en œuvre des actions de contrôle .....	18
4.5. Implications pour la France .....	18
<b>5. Evaluation des risques liés à différentes stratégies vaccinales</b> .....	<b>21</b>
5.1. Identification des différentes stratégies vaccinales .....	21
5.2. Evaluation des risques liés aux différentes stratégies vaccinales .....	22
<b>6. Analyse des différentes situations</b> .....	<b>27</b>
Situation 1 : menace potentielle .....	27

Situation 2 : menace plausible .....	27
Situation 3 : au moins 1 cas hors de France .....	27
Situation 4 : au moins 1 cas en France .....	28
<b>7. Documents consultés .....</b>	<b>31</b>
<b>Annexes 1. Chronologie des signes cliniques et infectiosité de la variole - Forme typique.....</b>	<b>33</b>
<b>Annexes 2. Guide pour l'investigation épidémiologique - Variole .....</b>	<b>35</b>
<b>Annexes 3. Procédure relative au signalement à l'autorité sanitaire de certaines maladies.....</b>	<b>41</b>



## 1. Introduction

L'éradication mondiale de la variole a été prononcée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1980 et depuis lors aucun cas nouveau n'a été enregistré. Tous les pays du monde ont abandonné, au plus tard au début des années 80, la vaccination anti-variologique. Seuls 2 laboratoires au monde, l'un en URSS, l'autre aux Etats-Unis étaient autorisés à conserver des stocks de virus de la variole. La possibilité que du matériel viral ait pu être extrait de ces sites, en particulier à partir de la Fédération de Russie, et l'éventualité de l'utilisation du virus varioleux en tant qu'arme biologique, a conduit à ne pas détruire ces stocks de virus de la variole. Les événements actuels renforcent l'inquiétude quant à la possibilité d'un acte terroriste utilisant la variole comme arme. En effet un aérosol de virus varioleux pourrait contaminer initialement une population importante, compte tenu de la stabilité des virus orthopox en aérosol et de la modestie de la dose infectante. Dans ce contexte, la susceptibilité immunologique importante de la population française, liée à l'abandon de la vaccination, rendrait possible la survenue de cas secondaires à partir des cas initialement contaminés, même si la mise en œuvre stricte et immédiate de mesures de contrôle autour des cas devrait en théorie prévenir la transmission.

Plusieurs pays, dont la France ont conservé des stocks de vaccins anti-variologiques et une capacité de production du vaccin traditionnel. Une analyse de la balance bénéfique/risque de différents scénarios de vaccination, prenant en compte le risque épidémique et les effets secondaires du vaccin a été effectuée.





## 2. La variole

La variole menaçait toute la population avant l'ère de la vaccination. Le virus était ubiquitaire et sa contagiosité était suffisante pour en faire une maladie quasi obligatoire. Deux formes cliniques, liées à des souches différentes, existaient, la variole majeure et une forme beaucoup moins grave, la variole mineure ou alastrim. Ces deux formes ne pouvaient être différenciées que sur leurs aspects cliniques au cours d'épidémies, mais leur différenciation virologique est maintenant possible. La variole majeure était une maladie éruptive grave, qui tuait 30 % ou plus des malades non vaccinés, alors que la variole mineure avait un taux de létalité qui ne dépassait pas 1 %.

### 2.1. Agent responsable

Le virus de la variole appartient au groupe des orthopoxvirus, famille des Poxviridae. Ce groupe comprend, outre le virus de la variole, 3 virus transmissibles à l'homme : le virus de la vaccine utilisé dans le vaccin, le cowpox, et le monkeypox (variole du singe). Ces 4 espèces ont des réactions croisées sérologiques, à la fois dans les tests in vitro et dans l'expérimentation animale et ne peuvent être différenciées les unes des autres que sur des milieux de cultures spécifiques. Les techniques de PCR et de restriction génétique (RFLP) permettent maintenant une caractérisation plus rapide de l'espèce.

### 2.2. Tableau clinique

L'infection débute après l'implantation du virus dans l'oropharynx ou la muqueuse respiratoire et la dose infectante minimale n'est pas connue avec précision, mais sûrement très réduite, quelques virions seulement. Après une incubation de 12 à 14 jours (extrêmes 7-17 jours), le malade présente fièvre élevée, malaise, prostration avec céphalées et douleurs dorsales. A noter que la durée de la phase d'incubation ne semble pas dépendante de la souche (mineure ou majeure) ni du statut vaccinal antérieur (jamais vacciné ou anciennement vacciné). Cette phase pré-éruptive dure environ 2 à 3 jours et est suivie de l'apparition d'une éruption maculo-papuleuse débutant sur la muqueuse de la bouche et du pharynx, le visage et les bras puis atteignant en une seule poussée centrifuge le tronc et les membres inférieurs. Ces lésions évoluent vers des vésicules puis des pustules. La concentration virale est très élevée dans la salive pendant la première semaine de l'éruption, qui correspond à la période où le malade est le plus contagieux. Bien qu'on puisse parfois isoler du virus dans les écouillons prélevés dans le rhinopharynx 5 à 6 jours avant le début de l'éruption, la transmission ne survient pas à cette période (Smallpox and its eradication (S&E), WHO 1988, p 189). En dehors de lésions cutanées, des muqueuses et de l'hyperplasie des cellules réticulaires, les autres organes sont rarement atteints. Les surinfections bactériennes ne sont pas fréquentes, et la mort, qui survient habituellement au cours de la deuxième semaine de l'éruption, résulte probablement d'une toxémie liée à la circulation d'immuns complexes et d'antigènes solubles de la variole. La létalité était surtout importante aux 2 extrêmes de la vie.

Les formes atypiques hémorragiques peuvent prêter à confusion avec un purpura fulminans ou une leucémie aiguë. La varicelle est de loin la maladie la plus fréquemment confondue avec la variole, en particulier les formes frustes de celle-ci ou de variole mineure. De même, les varicelles graves de l'adulte, avec éruption extensive peuvent être prises pour des varioles. Cependant, les caractéristiques de l'éruption permettent de différencier les 2 maladies : L'éruption de la variole, contrairement à celle de la varicelle, évolue en une seule poussée

centrifuge, prédominant sur la face et les extrémités des membres, pouvant toucher la paume des mains et la plante des pieds et les pustules sont profondément enchâssées dans le derme.

Plus de 90 % des cas de variole sont cliniquement caractéristiques, mais deux autres formes sont difficiles à reconnaître, la forme hémorragique et la forme maligne. Les formes hémorragiques étaient toujours mortelles, à tous les âges et dans les deux sexes, et les femmes enceintes y sont particulièrement réceptives. La forme maligne était moins constamment mortelle.

La variole mineure est moins grave, avec une éruption plus clairsemée. Une forme atténuée de variole majeure se voit également chez les personnes ayant une immunité résiduelle après vaccination antérieure.

On connaît mal l'influence des différents types d'immunodépression sur l'évolution de la variole. La maladie a été éradiquée avant l'identification du virus de l'immunodéficience humaine, à une époque où les méthodes de laboratoire permettant de mesurer l'immunité à médiation cellulaire étaient limitées. Il est cependant probable que certains cas de variole hémorragique ou maligne aient été liés à des déficits de la réponse immunitaire. La vaccination anti-variolique des personnes immunodéprimées aboutit parfois à une dispersion prolongée de la lésion initiale, une virémie persistante et une infection virale secondaire de nombreux organes. Un tel cas a été rapporté après vaccination d'un soldat infecté par le VIH et il est vraisemblable que des mécanismes analogues sont mis en œuvre après l'infection naturelle.

## 2.3. Confirmation biologique

La confirmation biologique se fait à partir du recueil du liquide de la pustule, ou au besoin en ouvrant une pustule. L'infection à orthopoxvirus peut être confirmée au laboratoire rapidement, par examen au microscope électronique des fluides des vésicules, des pustules ou des croûtes. En cas de suspicion de variole, la confirmation au laboratoire serait nécessaire au moins pour les cas initiaux. Les échantillons devraient être recueillis par une personne récemment vaccinée ou revaccinée le jour même, portant masque et gants.. Les nouvelles méthodes de biologie moléculaire (PCR et RFLP) permettent de différencier le virus de la variole des autres orthopoxvirus en quelques heures. L'examen devrait se faire dans un laboratoire de haute sécurité par des personnels formés et entraînés

## 2.4. Transmission

La variole se transmet essentiellement de personne à personne par contact direct, à partir de gouttelettes émises depuis le rhinopharynx des malades ou par l'échange, lors de contact direct, d'objets contaminés. La contamination à partir des lésions cutanées joue un rôle accessoire. En effet, bien que les croûtes contiennent des quantités importantes de virus, les données épidémiologiques et virologiques ont montré qu'elles ne sont pas particulièrement infectantes, les virus étant enchâssés à l'intérieur d'une coque fibreuse. Des modalités de transmission indirecte par voie aérienne au sein d'établissements hospitaliers ou par l'intermédiaire de vêtements ou du linge contaminé par des croûtes de malade ont été décrites. Le cadavre d'un malade décédé de variole constituait également une source possible de contamination.

La transmissibilité de la variole est importante mais moindre que pour d'autres maladies infectieuses aiguës telles que la rougeole. Dans une population de densité moyenne entièrement susceptible, le nombre de cas secondaires induit par un cas de variole était estimé autour de 5, alors qu'il est estimé à 16 pour la rougeole. Cette transmissibilité modérée est confirmée par le fait que la transmission de la maladie se faisait essentiellement dans l'entourage proche du

malade (contacts familiaux, proches ayant rendu visite au malade, personnel soignant). A titre d'exemple, les épidémies scolaires importantes et la transmission lors de voyage en bus ou en train constituaient des exceptions. Ces observations sont dues au fait que la transmission du virus variolique ne survient qu'exceptionnellement avant la phase de l'éruption. A ce stade, les sujets sont le plus souvent alités en raison de la fièvre élevée de la phase pré-éruptive de la maladie, limitant considérablement le nombre de leurs contacts. Le malade est le plus contagieux pendant les 7 à 10 premiers jours suivant le début de l'éruption. Quand se forment les croûtes, l'infectiosité diminue rapidement (S & E, Chapitre 4),(voir également **annexe 1**).

La contagiosité de la maladie est fonction de sa sévérité. Les formes classiques survenant chez les sujets sans antécédents de vaccination et les formes mortelles contaminaient, au sein des familles, plus de sujets contacts que les formes moins typiques survenant chez des sujets précédemment vaccinés et que les formes qui guérissaient. Cependant, cette plus faible infectiosité des formes moins sévères est en partie contre-balançée par une plus grande mobilité de ces malades en dehors de leur domicile, responsable d'une dissémination virale dans la communauté. Ceci explique pourquoi la variole majeure a été éliminée dans certains pays avant la variole mineure (S & E, p 189-90).

La distribution par âge des cas varie selon la réceptivité de la population. Durant l'ère pré-éradication, les cas survenaient essentiellement chez les enfants, les adultes étant protégés par l'immunité induite par la vaccination ou des antécédents de variole. Cependant les épidémies survenant dans des populations non immunes touchaient de manière égale toutes les tranches d'âge.

Les variations saisonnières sont identiques à celles de la rougeole et de la varicelle, la prédominance se situant à la fin de l'hiver et au début du printemps. Ce schéma concorde avec l'observation d'une durée de survie des orthopoxvirus sous forme d'aérosol inversement proportionnelle à la fois à la température et l'humidité.

Le succès de l'éradication a confirmé l'absence de transmission à l'homme à partir d'un vecteur animal.





### 3. La vaccination préventive

La vaccination préventive a été obligatoire en France de 1901 à 1978 en primo-vaccination au cours des 2 premières années de vie, et les rappels recommandés dans la 11<sup>ème</sup> et 21<sup>ème</sup> années jusqu'en 1984. Une vaccination ou revaccination datant de moins de trois ans était exigée pour les voyageurs à destination de pays d'endémie.

La législation a été modifiée en deux étapes :

- L'obligation de la primo-vaccination a été suspendue par la loi n° 79-520 du 2 juillet 1979, qui maintenait l'obligation de la revaccination et imposait l'immunisation de certaines catégories professionnelles plus exposées au virus (art L.10 du code de la santé publique : personnes exerçant dans un établissement public ou privé de prévention ou de soins) ;
- La loi n°84-404 du 3 mai 1984 suspend ces deux obligations.

Cependant le législateur a prévu que «En cas de guerre, de calamité publique, d'épidémie ou de menace d'épidémie, la vaccination ou la revaccination antivariolique peut être rendue obligatoire par décret ou par arrêtés préfectoraux pour toute personne, quel que soit son âge», article L.3111-8 du code de la santé publique 2001.

Actuellement, dans l'hypothèse du respect du calendrier vaccinal, les personnes âgées de moins de 23 ans, soit près de 30 % de la population française, n'ont jamais été vaccinées, les personnes de 24 à 32 ans n'ont reçu qu'une primo-vaccination et les personnes de plus de 32 ans ont reçu au moins un rappel.

#### 3.1. Les vaccins

Les vaccins sont des vaccins vivants atténués, préparés à partir de différentes souches de virus de la vaccine. La souche disponible en France est la souche Lister, dite « historique ».

Le vaccin se présente sous forme lyophilisée, titrant au moins 108 UPF/ml et le solvant est un liquide glyceriné. Le vaccin est d'une stabilité remarquable et se conserve pendant une très longue durée, voire indéfiniment, à -20°C. La vaccination est effectuée par scarification à travers une goutte de vaccin ou par piqûres multiples. Aux Etats Unis puis lors des campagnes de masse de l'OMS, la multipuncture à l'aide d'une aiguille bifurquée (15 impacts) a été utilisée. La vaccination par injecteur sous pression a également été utilisée par l'OMS. En France, la vaccination à l'aide d'un vaccinostyle a été préférée. Un dispositif de multipuncture reposant sur une bague en plastique hérissée de 9 pointes a été également utilisé.

#### 3.2. L'évolution de la lésion vaccinale

La vaccination s'effectue préférentiellement au bras. Les zones de frottement ou humides doivent être évitées.

Après primo-vaccination, une lésion locale apparaît dans les 3 jours qui suivent. Cette lésion prend l'aspect, du 7<sup>ème</sup> au 14<sup>ème</sup> jour, d'une pustule entourée d'une aréole rouge et infiltrée, parfois accompagnée d'une adénite régionale. Une croûte se forme à partir du 14<sup>e</sup> jour, elle tombe autour du 21<sup>ème</sup> jour, laissant une cicatrice gaufrée indélébile. Les signes généraux sont inconstants, sous forme de fièvre au cours de la deuxième semaine d'évolution.

La surveillance des lésions post-vaccinales permet de s'assurer de la qualité des vaccinations.

Après revaccination, la réaction est soit identique à celle d'une primo-vaccination, soit accélérée, réaction pustuleuse atténuée ou écourtée du 3<sup>ème</sup> au 7<sup>ème</sup> jour, soit encore précoce, sous forme de réaction érythémateuse, infiltrée prurigineuse, du 1<sup>er</sup> au 3<sup>ème</sup> jour. L'absence de réaction peut être imputée soit à un échec de la vaccination soit à une immunité résiduelle, qu'il s'agisse d'une revaccination ou d'une primo-vaccination précoce d'un nourrisson encore porteur d'immunité maternelle.

### 3.3. Réponse immunitaire à la vaccination

Des anticorps neutralisants et inhibant l'hémagglutination (IH) apparaissent à partir du 10<sup>ème</sup> jour suivant la primo-vaccination et sont présents chez tous les vaccinés dès le 15<sup>e</sup> jour. Les anticorps fixant le complément (CF) se développent chez à peine un sur deux. Comme la réponse immunitaire à la vaccination se développe 4 à 8 jours plus tôt que celle survenant après l'infection naturelle, la primo-vaccination dans les 3 à 4 jours suivant le contact atténue ou même évite le développement de la maladie (Henderson et al, JAMA, 1999). Les anticorps neutralisants sont les plus durables et sont encore décelables 20 ans après. Les anticorps IH et CF ne sont plus décelables au bout de 6 mois. La réponse en anticorps après revaccination est plus rapide, dans les 7 jours, et les titres sont généralement plus élevés.

### 3.4. Efficacité vaccinale

Les vaccins anti-variole ont été utilisés sans avoir fait l'objet d'essai clinique contrôlé. Cependant l'impact épidémiologique de la vaccination à la suite de son introduction au début du 19<sup>ème</sup> siècle et l'éradication finale du virus représentent la meilleure preuve de son efficacité. Des études menées dans le sous-continent indien comparant les taux d'attaque secondaires chez les contacts de cas en fonction de leur statut vaccinal ont abouti à des niveaux de protection conférés par une vaccination même ancienne variant entre 91 et 97 %. (S & E, p 591). Le statut vaccinal était déterminé sur la base de la présence d'une cicatrice, sans que l'on puisse déterminer le délai depuis la vaccination. De même la qualité des souches de vaccin utilisées n'a pu être déterminée. Il est probable que ces études sous-estimaient la protection conférée par une vaccination récente avec une souche de bonne qualité et l'expérience acquise lors de l'élimination a permis d'établir que les personnes correctement vaccinées étaient complètement protégées durant au moins 3 ans.

### 3.5. Durée de la protection conférée par la vaccination

Avant le lancement du programme d'éradication de la variole en 1967, on considérait une revaccination tous les 3 à 10 ans comme essentielle. Cependant, avec l'utilisation de vaccins plus immunogènes et mieux contrôlés après cette date, il est apparu qu'un niveau de protection d'au moins 80 % persistait pendant au moins 20 ans. Dans le contexte de l'époque, il est cependant difficile d'imputer cette protection au seul vaccin, le rôle de rappels naturels lorsque le virus de la variole circulait encore ne pouvant être apprécié. Il a été démontré que la vaccination a un effet protecteur très durable sur les formes mortelles de la maladie, les varioles survenant chez des sujets antérieurement vaccinés étant moins sévères que chez les sujets susceptibles.

Par ailleurs, peu de données existent sur la durée de persistance des anticorps. Les anticorps neutralisants sont réputés refléter le niveau de protection, bien que cela n'ait jamais été validé sur le terrain. Ces anticorps diminuent substantiellement durant les 5 à 10 ans suivant la vaccination. Cependant, dans une étude qui a porté sur des sujets vaccinés à la naissance, à 8 ans et à 18 ans, les anticorps neutralisants se sont maintenus à un niveau stable pendant 30 ans.

## 3.6. Complications de la vaccination

### 3.6.1. Infections cutanées :

#### *Eczéma vaccinal*

Il peut survenir chez les personnes vaccinées mais aussi chez leurs contacts non vaccinés qui présentent un eczéma actif ou quiescent. Immédiatement après la vaccination, ou dans les 5 jours qui suivent le contact, une éruption vaccinale apparaît aux endroits eczémateux ou qui l'ont été. Ces sites sont très inflammatoires, et l'éruption peut s'étendre en peau saine. Des signes généraux d'accompagnement sévères, fièvre élevée et lymphadénopathies généralisées surviennent généralement. Le traitement par immunoglobulines semblait réduire la mortalité.

#### *Vaccin progressive*

La vaccin progressive survient chez des personnes immunodéprimées. La lésion vaccinale ne guérit pas, des lésions secondaires apparaissent n'importe où sur le corps. La méthisazone a paru un traitement partiellement efficace, mais la létalité restait élevée.

#### *Vaccin généralisée*

Dans la vaccin généralisée, plusieurs lésions se développent dans des sites autres que le site vaccinal. Les lésions ont cependant toutes la même évolution que la lésion vaccinale normale. Bien que le malade puisse avoir de la fièvre et un malaise, les suites sont généralement simples.

#### *Inoculation accidentelle*

C'était l'effet secondaire le plus fréquemment observé. A partir de la lésion vaccinale, des lésions peuvent apparaître à la suite de grattage, les localisations les plus fréquentes étant les paupières, la vulve et le périnée. Des panaris étaient également observés. Les lésions guérissent en même temps que la lésion vaccinale. Des infections accidentelles peuvent survenir chez les contacts par transmission à partir de sujets vaccinés.

### 3.6.2. Autres complications

#### *Encéphalites et encéphalopathies post-vaccinales*

Ce sont les complications les plus graves chez les personnes n'ayant pas de contre-indications connues à la vaccination. L'encéphalopathie survient surtout chez les enfants de moins de deux ans. Les signes surviennent 6 à 10 jours après la vaccination avec fièvre, convulsions, suivies d'hémiplégie et d'aphasie. La guérison complète est rare et les enfants survivant présentent le plus souvent des séquelles mentales et paralytiques.

L'encéphalite post-vaccinale affecte surtout les enfants de plus de deux ans. Elle débute 11 à 15 jours après la vaccination. La mort survient dans 10 à 35 % des cas, les survivants peuvent avoir des paralysies résiduelles ou un retard mental. La guérison peut intervenir, les signes et symptômes disparaissant en 2 semaines.

L'incidence des encéphalopathies postvaccinales et des encéphalites est très variable selon les études. Elle dépend également des souches utilisées.

Historiquement, le taux de ces complications était plus important en Europe qu'aux Etats Unis où la souche New-York-City Board of Health (NYCB) était utilisée. Cependant, la souche Lister,

utilisée en Europe depuis 1960, présentait des taux de complications moindres que les souches antérieurement utilisées en Europe, proches des taux observés avec la souche NYCB (tableau 1)

**TABLEAU 1 : Incidence des encéphalopathies postvaccinales et des encéphalites après primo-vaccination, selon les vaccins, les études et les pays**

Pays et année	Encéphalopathie chez les moins de 2 ans/million de vaccinés	Encéphalite chez les plus de 2 ans/ million de vaccinés
Autriche 1948-1953	103	1219
Angleterre 1951-1960 (souche Lister)	<b>14</b>	<b>30</b>
Allemagne Bavière 1945-1953	51	121
Allemagne Düsseldorf 1948	0	209
Allemagne Hambourg 1939-1958	93	449
Pays Bas 1924-28	39	232
Pays Bas 1940-43	50	348
Pays Bas 1959-63	33	—
Pays Bas 1964-71 (souche Lister)	<b>11</b>	—
Etats Unis National 1969	7	2
Etats Unis 10 états 1970	42	9

Source : S & E, p 307

### 3.6.3. Fréquence des complications

#### *Complications les plus fréquentes*

Deux études destinées à mesurer la fréquence de ces effets secondaires par tranche d'âge et selon qu'il s'agissait de primo-vaccination ou de revaccination ont été menées aux Etats-Unis en 1968, une étude nationale et une étude effectuée dans 10 états. Le protocole de l'étude effectuée dans les 10 états était plus rigoureux et les estimations fournies par cette étude sont considérées comme les plus fiables. Nous avons utilisé les données de cette dernière étude, sauf lorsque le nombre de sujets était trop faible pour estimer l'incidence d'événements indésirables très rares comme la vaccine progressive et les encéphalites vaccinales. Nous avons alors utilisé les données de l'étude nationale. Elles figurent en gras dans le tableau ci-dessous.

**TABLEAU 2 : Taux de complications associées à la vaccination variolique rapportées par tranche d'âge (cas/million de vaccinations)**

Age et Nb de vaccinations	Inoculation accidentelle	Vaccine généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccine progressive	Encéphalite vaccinale*
<i>Primo-vaccination</i>					
< 1 an	507,0	394,4	14,1	<b>0</b>	42,3
1-4 ans	577,3	233,4	44,2	<b>0,4</b>	9,5
5-19 ans	371,2	139,7	34,9	<b>1,8</b>	8,7
>20 ans	606,1	212,1	30,3	<b>6,9</b>	<b>3,5</b>
<i>Revaccination</i>					
<1 an	—	—	—	—	—
1-4 ans	109,1	—	—	—	—
5-19	47,7	9,9	2,0	0	0
>20 ans	25,0	9,1	4,5	6,8	4,5

— : effectif insuffisant pour calculer des taux

\* inclut les encéphalopathies survenant chez les nourrissons

Source : Lane et al, *J Infect Dis* 1970;122:303-9 et Lane et al, *NEJM* 1969.

### Complications inhabituelles

La vaccination antivariolique, à base d'un virus vivant, est contre-indiquée pendant la grossesse. Cependant, le vaccin variolique n'est pas apparu tératogène. Bien que moins de 50 cas d'infection fœtale par le virus de la vaccine aient été rapportés, le virus peut causer des infections fœtales le plus souvent après primo-vaccination de la mère. En cas d'infection fœtale, l'enfant est mort-né ou décède peu après la naissance.

#### 3.6.4. Létalité des complications

Des données de létalité sont fournies dans l'ouvrage de référence «Smallpox and its eradication », page 299-307. Elles figurent dans le tableau ci-dessous. Cependant, en ce qui concerne la vaccine progressive, les données anglaises et américaines présentées, conduisent à une létalité de 58 % alors que dans le chapitre 6 sur la variole de l'ouvrage Vaccine, il est dit qu'un tiers des patients atteints succombaient. Nous utiliserons dans notre analyse la valeur moyenne de 45 %.

**TABLEAU 3 : Létalité des complications de la vaccination antivariolique**

Eczéma vaccinal	6 %
Vaccine progressive	30 à 60 %, moyenne 45 %
Vaccine généralisée	Bon pronostic
Encéphalite vaccinale	9 à 57 %, moyenne 30 %

S & E, p 303-7.

Le taux de séquelles neurologiques permanentes chez les sujets ayant survécu à une encéphalite post-vaccinale est estimé à 25 %.

### 3.7. Contre-indications de la vaccination

Dans les pays non endémiques, quatre contre-indications principales sont habituellement retenues (S & E, p 307-308) :

**Déficits immunitaires** : agammaglobulinémie, hypogammaglobulinémie, cancers affectant le système réticulo endothélial et sujets immunodéprimés. Ces personnes, si elles sont vaccinées, ont un risque important de développer une vaccine progressive, fréquemment mortelle.

**Eczéma** : les personnes ayant un eczéma actif ou des antécédents d'eczéma risquent de développer un eczéma vaccinal, complication grave et parfois mortelle. En cas de vaccination d'un sujet dont un membre de la famille est atteint d'eczéma, le sujet vacciné doit être isolé du sujet eczémateux pendant toute la durée de l'évolution de la lésion vaccinale

**Grossesse** : par principe, les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées par un virus vivant atténué. Le vaccin anti-variolique présente un faible risque de vaccine fœtale.

**Maladies du système nerveux central** : Ces maladies sont souvent considérées comme des contre-indications, dans l'espoir de diminuer le risque d'encéphalite post-vaccinale. Il n'est pas évident que cette restriction soit justifiée.

En situation endémique ou épidémique, le risque lié à la variole doit être comparé au risque d'effet secondaire. Avant l'éradication, l'OMS ne reconnaissait aucune contre-indication.





## 4. Estimation de l'impact épidémiologique d'une exposition au virus de la variole

L'ampleur d'une épidémie provoquée par une source de virus de la variole résultant d'une action terroriste en France est difficile à préciser. Elle dépend du nombre de personnes contaminées par la source initiale et de la dynamique de la transmission du virus à partir des cas index. Le nombre de personnes contaminées à partir d'une source unique de virus de la variole dépend des modalités de dissémination. Cependant, à partir des informations disponibles à ce jour, la contamination, à partir du largage par air d'un aérosol contenant du virus, d'un nombre important de personnes ne peut être exclue. D'une part le virus, une fois dispersé par aérosol peut survivre en restant infectieux, selon les conditions de température et d'humidité, de quelques heures à 2 jours. D'autre part, la dose infectante est extrêmement faible, quelques virus suffisant à provoquer une infection.

Le nombre de cas secondaires engendrés par un cas index est fonction de différents facteurs tels que la transmissibilité de la maladie, le contexte socio-démographique local, la proportion de la population susceptible et la nature et la rapidité de la mise en œuvre de mesures de contrôle.

### 4.1. Transmissibilité de la variole

La variole est une maladie très contagieuse. Cependant, le nombre de cas secondaires est limité par le fait que les sujets infectés ne sont contagieux qu'à la phase d'état, à un stade de la maladie où, dans le cas d'une variole typique, les sujets présentent une symptomatologie suffisamment prononcée pour limiter leur contact. Ceci est confirmé par l'analyse des dernières épidémies européennes, survenues entre 1950 et 1971, au cours desquelles plus de la moitié des cas secondaires se sont contaminés à l'hôpital (personnel de soins, autres malades ou visiteurs) (*S & E, p 1076*).

### 4.2. Contexte socio-démographique

Le nombre de cas secondaires induits par un cas index dans une population non immune, estimé à 5, correspond à une valeur moyenne dans une population de densité moyenne. Dans des régions de haute densité (zone urbaine, régions très peuplées), ce nombre est plus élevé. Ceci a été confirmé par les faits lors de la campagne mondiale d'éradication. (*S & E, p 196-7*). La valeur de 5 cas secondaires induits par un cas index correspond à une couverture vaccinale théorique permettant d'interrompre la circulation du virus de 80 %. Des couvertures vaccinales inférieures à 80 % ont permis d'éliminer la maladie dans des zones peu densément peuplées alors que des couvertures vaccinales très élevées n'ont pas permis d'interrompre la circulation du virus dans des zones plus densément peuplées. Le nombre de cas secondaires engendré par un cas index, en l'absence de mesures de contrôle autour du cas, dépend en particulier de la densité de la population, des caractéristiques socioculturelles déterminant la fréquence et l'intensité des contacts du malade avec son environnement et de la proportion des contacts non immuns. Ceci explique la grande variabilité des estimations de ce paramètre figurant dans la littérature ou utilisées dans des travaux de modélisation.

### 4.3. Proportion de la population susceptible

Comme indiqué plus haut, il est probable que la grande majorité de la population française est actuellement susceptible à la maladie. Les personnes âgées de plus de 20 ans qui ont été vaccinées ont un certain degré de protection qui atténuerait la sévérité de la maladie. Cependant, ces varioles moins sévères contribueraient à la transmission. Les personnes âgées de plus de 40 ans, à condition d'avoir reçu les 3 vaccinations préconisées à 1, 10 et 20 ans, pourraient encore bénéficier, dans une proportion inconnue, d'une protection complète.

### 4.4. Nature et rapidité de la mise en œuvre des actions de contrôle

Le constat de la nécessité d'une couverture vaccinale très élevée pour interrompre la transmission de la maladie dans des zones fortement peuplées avait conduit l'OMS au début des années 70 à mettre en œuvre des stratégies de lutte en complément de la vaccination de routine. La rareté des formes asymptomatiques et la spécificité des signes cliniques permettait d'identifier relativement facilement les foyers résiduels de transmission par une recherche active des cas. La transmissibilité limitée permettait, à condition d'agir vite, d'interrompre les chaînes de transmission grâce à l'isolement des cas, la recherche active de leurs contacts, leur vaccination et leur suivi pour vérifier qu'ils ne développent pas la maladie. Il est indubitable que c'est la mise en œuvre de ces stratégies de contrôle qui a permis, au moins dans les régions de forte densité, d'atteindre l'élimination, le niveau d'immunité dans la population générale qui aurait été nécessaire pour permettre à lui seul l'élimination, proche de 100 % pour les régions les plus peuplées, étant impossible à atteindre en pratique.

### 4.5. Implications pour la France

Il n'est pas possible d'estimer la valeur du paramètre caractérisant le nombre moyen de cas secondaires induits par un cas index dans une population susceptible, pour la France, à partir de données françaises ou provenant de pays pour lesquels il est permis de penser que les modalités de transmission de la maladie sont comparables. En effet, les épidémies survenues avant l'éradication dans les pays industrialisés sont associées à un contexte où une proportion importante mais non documentée de sujets ayant été en contact avec les cas était immune, que l'immunité provienne d'antécédents de maladie ou de vaccination. De plus, lors de ces épidémies, des interventions étaient mises en œuvre rapidement (vaccination autour des cas, isolement des cas) et il n'est pas possible de faire la part de l'impact du niveau d'immunité préexistant et celui des mesures de contrôle dans la dynamique de l'épidémie. Il est probable qu'un acte de malveillance ciblerait initialement des populations urbaines. La conjonction d'une densité de population importante et d'un niveau de susceptibilité initialement élevé induirait probablement, en l'absence de mesures de contrôle autour des cas, un nombre élevé de cas secondaires dans les premières générations de cas. Dans un tel contexte, ce nombre a été estimé par le *groupe de travail sur la bio-défense civile* (Henderson et al, JAMA, 1999) comme pouvant atteindre 10 à 20 cas secondaires par cas index. Cependant, la mise en œuvre des stratégies de réponse de type isolement des cas et vaccination autour des cas apparaît tout à fait faisable dans le contexte d'un pays développé comme la France. Elles nécessitent pour être efficaces un diagnostic très rapide du cas index. Les dernières épidémies françaises, qui sont survenues dans les années 50, sont de toute évidence des conséquences d'un retard important du diagnostic. Une modélisation récente de l'impact de ces interventions sur la dynamique d'une épidémie liée à l'utilisation de la variole comme arme biologique a confirmé que les estimations du nombre total de cas et de la durée de l'épidémie étaient très sensibles à la rapidité de la mise en œuvre d'une réponse appropriée (Meltzer et al, EID 2001, à paraître).

Au total, dans le cas d'une contamination initiale limitée à un nombre restreint de personnes et dans l'hypothèse où le diagnostic de variole serait posé très rapidement pour chacun de ces cas, permettant la mise en œuvre précoce des mesures de contrôle, l'épidémie pourrait être contenue et le nombre total de cas secondaires limité. Si ces conditions n'étaient pas remplies, ce qui pourrait être le cas pour une action terroriste inopinée sur le territoire national, une épidémie s'étendant sur plusieurs générations de cas est prévisible.

Ce constat justifie d'étudier l'intérêt de différents scénarios de vaccination, dont celui qui consisterait en la vaccination préventive de l'ensemble de la population française.





## 5. Evaluation des risques liés à différentes stratégies vaccinales

Plusieurs situations, en fonction de la plausibilité de la menace d'une épidémie de variole en France, ont été considérées. Pour chacune d'entre elles, plusieurs stratégies de vaccination sont envisageables.

### 5.1. Identification des différentes stratégies vaccinales

- Situation 1 (correspondant à la situation à la mi-octobre 2001) : une menace potentielle existe mais aucune information n'existe sur la possession de virus par des groupes terroristes
- Situation 2 : il existe des informations ou des faits rendant plausible une action terroriste utilisant le virus de la variole
- Situation 3 : au moins un cas confirmé a été diagnostiqué **en dehors** du territoire national
- Situation 4 : au moins un cas confirmé a été diagnostiqué **sur** le territoire national

Plusieurs stratégies possibles de vaccination ont été identifiées.

*Stratégie 1 : vaccination ou revaccination de l'ensemble de la population française.*

Nous avons considéré dans cette stratégie, que l'ensemble de la population devrait être vaccinée, les données disponibles concernant la persistance de la protection au delà de 20 ans ne permettant pas de garantir une protection même chez les sujets ayant été revaccinés 2 fois.

*Stratégie 2 : vaccination des groupes à risque (personnel de soins, de secours et apparentés).*

Une seconde stratégie de vaccination préventive pourrait consister à identifier des populations à risque particulier de contamination, en cas de reprise de la circulation du virus de la variole. Le personnel de soins constitue une catégorie de la population qui serait particulièrement exposée. Lors des 2 dernières épidémies françaises survenues en 1952 à Marseille et 1955 en Bretagne, respectivement 15 sur 42 malades et 18 sur 74 malades étaient des membres du personnel hospitalier. Une stratégie de vaccination ciblée sur ce groupe à risque pourrait être envisagée. Plusieurs options de définition de la population-cible à vacciner dans le cadre de cette stratégie peuvent être envisagées.

- Option 1 : La stratégie vaccinale pourrait inclure l'ensemble de cette population, à savoir le personnel de santé susceptible d'être au contact des cas ou de matériel contaminé : médecins libéraux et hospitaliers, autres personnels hospitaliers de soins, personnels de laboratoires, personnel de lingerie et mortuaire hospitalier, personnel de secours tels que les ambulanciers ainsi que les professionnels de santé publique impliqués dans la lutte contre les maladies infectieuses.

Des options de vaccination ciblées sur des sous-groupes à plus haut risque peuvent être également considérées :

- Option 2 : vaccination d'équipes dédiées à la prise en charge des cas dans un nombre limité de structures hospitalières (un centre hospitalier par département, en privilégiant les CHU et CHR), incluant le personnel de laboratoire et mortuaire.

- Option 3 : vaccination de l'ensemble des personnels de soins de première ligne amenés à être au contact des premiers cas suspects, avant que la confirmation du diagnostic ait pu être faite : médecins généralistes, pédiatres, personnel des urgences hospitalières...

Dans le cadre de la situation 4, deux stratégies additionnelles ont été considérées :

- **Stratégie 3 : vaccination des sujets contact d'un cas**
- **Stratégie 4 : vaccination régionale autour des cas**

Au delà des problèmes liés à la disponibilité d'une quantité suffisante de vaccin et de matériel de vaccination, de considérations de coûts et de logistique, l'appréciation de la balance bénéfico-risque des différentes stratégies dépend essentiellement de l'estimation de la fréquence et de la sévérité des effets secondaires de la vaccination.

## 5.2. Evaluation des risques liés aux différentes stratégies vaccinales

*Estimation du nombre d'effets secondaires graves et de décès qu'entraînerait la vaccination ou la revaccination de l'ensemble de la population française (stratégie 1)*

Ce calcul a été effectué à partir des données suivantes :

- Données de population, source INSEE, Recensement 1999, France entière, en complétant les données pour les enfants de moins d'un an par le chiffre de natalité 2000, soit 760 000 naissances.
- Etat vaccinal de la population française : Données de statistiques vaccinales (vaccination antivariolique) de l'INSERM pour 1963, 1964, 1966, 1967. L'estimation à partir de ces données des antécédents vaccinaux de la population française figure au tableau 4.

**TABLEAU 4 : Estimation du statut vaccinal de la population française vis-à-vis de la variole**

Année de naissance (âge)	Effectif	%	Couverture vaccinale théorique		Couverture vaccinale réelle estimée
			Primo-vaccination	Revaccination	
1979-2001 (0 à 22 ans)	17876731	29	0 %	0 %	0 %
1972-1978 (23 à 29 ans)	5838621	10	100 %	0 %	50 %
1966-1971 (30-34 ans)	4382967	7	100 %	100 %	65 %
Avant 1966 (35 ans et plus)	32718106	54	100 %	100 %	90 %

- Taux de complications : Les données stratifiées en fonction de l'âge et selon qu'il s'agisse d'une primo ou d'une revaccination utilisées proviennent des 2 études américaines effectuées en 1968, présentées plus haut (§ «Fréquence des complications») et figurent dans les tableaux 1 et 2.
- Données de létalité liée aux effets secondaires : Les données utilisées figurent dans le tableau 3.

Les tableaux 5.1 à 5.3 fournissent les estimations du nombre d'effets secondaires graves et de décès qu'induirait l'administration d'une dose de vaccin à l'ensemble de la population. Ces estimations correspondent à un taux de décès par million de vaccinés de 6 pour la primo-vaccination et 4,7 pour la revaccination.

**TABLEAU 5.1. : Effets indésirables attendus des primo-vaccinations antivarioliques dans la population générale**

Nb de vaccinations		Inoculation accidentelle	Vaccine généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccine progressive	Encéphalite vaccinale
< 1 an	760000	385	300	11	0	32
1-4 ans	2977543	1719	695	132	1	28
5-19 ans	11842842	4396	1658	414	21	103
20-22 ans	2296346	1392	487	70	16	8
23-29 ans	2919311	1769	619	88	20	10
30-34 ans	1534038	930	325	46	11	5
35 ans et +	3271811	1983	694	99	23	11
<b>Total</b>	<b>25601890</b>	<b>12574</b>	<b>4778</b>	<b>860</b>	<b>92</b>	<b>199</b>

**TABLEAU 5.2. : Effets indésirables attendus des revaccinations antivarioliques dans la population générale**

Nb de Revaccinations		Inoculation accidentelle	Vaccine généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccine progressive	Encéphalite vaccinale
23-29 ans	2919311	73	27	13	20	13
30-34 ans	2848929	71	26	13	19	13
35 ans et +	29446295	736	268	133	200	133
<b>Total</b>	<b>35214535</b>	<b>880</b>	<b>320</b>	<b>158</b>	<b>239</b>	<b>158</b>

**TABLEAU 5.3. : Nombre de décès attendus après vaccination antivariolique dans la population générale**

		Inoculation accidentelle	Vaccine généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccine progressive	Encéphalite vaccinale
Nb de décès	Primo	0	0	52	41	60
	Revac	0	0	10	108	48
<b>Total</b>	<b>317</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>61</b>	<b>149</b>	<b>107</b>

Sur la base de ces calculs, le nombre de séquelles post-encéphalites serait de 89.

#### Validité des estimations

Ces estimations sont à considérer avec prudence de par l'hétérogénéité des données disponibles dans la littérature concernant la fréquence des complications post-vaccinales. Cette variabilité est le reflet de méthodologies différentes et de qualité des études diverses. Cependant, nos estimations, basées sur une étude dont le protocole permettait une bonne exhaustivité de la recherche des cas, constituent vraisemblablement des ordres de grandeur acceptables. La létalité pour la primo-vaccination de 6 par millions de vaccinés est comparable à celle estimée en France par Martin-Bouyer et coll (5,8 décès par million de vaccinés) pour la période 1968 à 1977 sur plus de 4 millions de primo-vaccinations. Elle est supérieure à celle estimée à partir de l'étude nationale américaine effectuée en 1968 (1 décès par million de primo-vaccinations). Cette enquête avait abouti à des taux de complications très inférieurs à ceux retrouvés dans l'enquête effectuée dans les 10 états, considérée comme de meilleure qualité (S& E, p 303). La valeur qui paraît la moins fiable dans l'étude menée sur les 10 états est le taux de 4,5 encéphalites post-vaccinales par million d'adultes revaccinés, calculée sur la base de 2 cas pour 440.000 sujets. Dans l'enquête nationale, aucun cas n'a été identifié parmi 3,8 millions

d'adultes revaccinés. Le nombre total de décès qui surviendrait en France, sur la base d'un taux d'encéphalites post-vaccinales chez les adultes revaccinés de 1 cas (au lieu de 4,5) par million de sujets revaccinés resterait élevé (280 décès).

Les données de l'ensemble des études peuvent avoir sur-estimé la fréquence des effets secondaires, en l'absence de possibilité d'exclure les événements morbides survenus dans les suites d'une vaccination par simple association temporelle. Il est possible qu'elles sous-estiment la fréquence des complications qui seraient observées si le stock de vaccin actuellement disponible en France était utilisé. En effet, si les contrôles de qualité réguliers effectués sur ces vaccins par l'AFSSAPS ont permis de s'assurer de leur activité biologique, l'apparition de produits de dégradation neurotoxiques ne peut être exclue.

*Estimation du nombre d'effets secondaires graves et de décès qu'entraînerait la vaccination ou la revaccination de l'ensemble des personnels de soins, de secours et apparentés (Stratégie 2, option 1)*

- Les estimations de l'importance du personnel de soins ont été faites grâce à l'annuaire des statistiques sanitaires et sociale 2000. Selon les estimations faites pour certaines autres catégories de personnel pour lesquelles nous n'avons pas trouvé de données d'effectif et selon la définition des groupes à risque retenue, nous avons estimé le nombre de personnes à vacciner entre 1,2 et 1,5 millions.
- En l'absence de données spécifiques de couverture vaccinale dans ces populations, nous avons considéré deux hypothèses de couverture vaccinale dans ces populations, 40 % et 75 %, prenant en compte une estimation approximative de la proportion de personnels nés après l'abrogation de la vaccination et le caractère incomplet de la couverture vaccinale du personnel de santé même durant la période d'obligation vaccinale.

Les estimations du nombre d'effets secondaires graves et de décès liés à la vaccination de cette population figurent dans les tableaux 6 et 7, selon les hypothèses considérées.

**TABLEAU 6.1. : Vaccination du personnel de soins et apparentés - Estimation du nombre d'effets indésirables attendus - Hypothèse haute**

Nb de vaccinations	Inoculation accidentelle	Vaccin généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccin progressive	Encéphalite vaccinale
Primovaccination	545	191	27	6	3
Revaccination	15	5	3	4	3
<b>Total</b>	<b>560</b>	<b>196</b>	<b>30</b>	<b>10</b>	<b>6</b>

Population à vacciner 1 500 000, couverture actuelle en primo-vaccination : 40 %

**TABLEAU 6.2. : Vaccination du personnel de soins et apparentés - Estimation du nombre de décès attendus - Hypothèse haute**

		Inoculation accidentelle	Vaccin généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccin progressive	Encéphalite vaccinale
Nb de décès	Primo	0	0	1,6	2,8	0,9
	Revac	0	0	0,2	1,8	0,8
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>2</b>

Population à vacciner 1 500 000, couverture actuelle en primo-vaccination : 40 %

**TABLEAU 7.1. : Vaccination du personnel de soins et apparentés - Estimation du nombre d'effets indésirables attendus - Hypothèse basse**

Nb de vaccinations	Inoculation accidentelle	Vaccine généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccine progressive	Encéphalite vaccinale
Primo	182	64	9	2	1
Revaccination	23	8	4	6	4
<b>Total</b>	<b>205</b>	<b>72</b>	<b>13</b>	<b>8</b>	<b>5</b>

Population à vacciner 1 200 000, couverture actuelle en primo-vaccination : 75 %

**TABLEAU 7.2. : Vaccination du personnel de soins et apparentés - Estimation du nombre de décès attendus - Hypothèse basse**

		Inoculation accidentelle	Vaccine généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccine progressive	Encéphalite vaccinale
Nb de décès	Primo	0	0	0,5	0,9	0,3
	Revac	0	0	0,2	2,8	1,2
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>2</b>

Population à vacciner 1 200 000, couverture actuelle en primo-vaccination : 75 %



## 6. Analyse des différentes situations

*Situation 1 (correspondant à la situation à la mi-octobre 2001) : une menace potentielle existe mais aucune information n'existe sur la possession de virus par des groupes terroristes*

Il paraît inapproprié, au vu de l'estimation du nombre attendu d'effets secondaires graves, de proposer la vaccination ou la revaccination de l'ensemble de la population française, tant que le risque réel de complications de la vaccination ne peut être mis en balance avec le risque théorique d'exposition au virus de la variole. De plus, même dans l'hypothèse de la mise en œuvre en France d'une action terroriste, elle ne pourra intéresser d'emblée l'ensemble du territoire national. La durée d'incubation de la maladie, de près de 2 semaines, même dans l'hypothèse d'une épidémie de grande ampleur, devrait permettre d'identifier les régions les plus à risque, où une large action de vaccination pourrait être mise en œuvre.

De même, tant que le risque de contamination par le virus de la variole reste théorique, la vaccination du personnel de soins, qui pourrait entraîner entre 5 et 10 décès, n'apparaît pas justifiée.

La priorité, à ce stade, réside dans la planification des modalités de mise en œuvre éventuelle de la vaccination et des mesures de contrôle autour d'un cas que nécessiterait un renforcement de la menace ou sa concrétisation (situation 2 ou au delà). Dans ce cadre, une sensibilisation du corps médical et des acteurs de santé publique sur les caractéristiques de la maladie et les mesures à prendre devant un cas suspect ou confirmé de variole serait utile. Une proposition de guide pour l'investigation épidémiologique à mener dans de telles circonstances figure en **annexe 2**.

*Situation 2 : Il existe des informations ou des faits rendant plausible une action terroriste utilisant le virus de la variole.*

La stratégie de vaccination de l'ensemble de la population (stratégie 1) resterait inappropriée, même dans l'hypothèse où une quantité suffisante de vaccin serait disponible. Elle exposerait de façon disproportionnée les sujets vaccinés à un risque de complications vaccinales sévères, en l'absence de possibilité de définir géographiquement la population susceptible d'être affectée par une action terroriste.

La mise en œuvre d'une vaccination permettant de protéger le personnel de santé pourrait être discutée (**stratégie 2**). Cependant cette stratégie mise en œuvre au niveau national et pour l'ensemble des personnels de soins (**option 1**), consommerait une proportion importante des stocks de vaccins actuellement disponibles qui pourraient s'avérer nécessaires dans le cadre d'une réponse localisée à une action terroriste (voir ci-dessous stratégies 3 et 4). De plus, la balance bénéfice/risque au niveau individuel pour la grande majorité de ce personnel qui ne sera pas concerné par l'épidémie reste en défaveur de la vaccination. Une stratégie à privilégier pourrait consister en la vaccination sélective d'équipes hospitalières sélectionnées, dans les principaux centres hospitaliers (un centre hospitalier par département), qui pourraient prendre en charge les éventuels premiers cas suspects ou confirmés de variole (**option 2**). Ces équipes pourraient également jouer le rôle de référents impliqués dans la sensibilisation de l'ensemble du personnel de soins et seraient susceptibles de fournir une expertise clinique en cas de besoin.

*Situation 3 : Un ou plusieurs cas de variole ont été confirmés en dehors du territoire national.*

Les réserves émises, dans le cadre de la situation 2, concernant la pertinence des stratégies 1 et 2, option 1, pourraient s'appliquer également. Cependant il paraît souhaitable dans cette situation d'étendre la stratégie de vaccination préventive, au delà des équipes hospitalières



dédiées, à l'ensemble des praticiens et des personnels de soins de première ligne susceptibles d'avoir à examiner ou d'être en contact avec des patients atteints de variole, avant que le diagnostic ait pu être confirmé (médecins généralistes, pédiatres, personnel des urgences...) (**stratégie 2 option 2+3**). Dans cette situation, la priorité devra être donnée à la planification rigoureuse des modalités de mise en œuvre des stratégies de réponse autour des cas, afin qu'elles puissent être appliquées sans retard en cas de passage en situation 4.

*Situation 4 : Un ou plusieurs cas de variole ont été confirmés sur le territoire national.*

Il est difficile de proposer des scénarios en matière de vaccination tant la conduite à tenir dépendrait de la spécificité de la situation, et en particulier des informations disponibles sur l'appréciation du nombre de sujets exposés à la source de contamination et des stocks de vaccins disponibles. Cependant quelques points méritent d'être soulignés :

- En cas d'attaque unique, au moment où les premiers cas seront symptomatiques, la source de virus sera totalement inactivée, le virus ne survivant pas une fois dispersé dans l'atmosphère et exposé aux rayons lumineux, au delà de 2 jours.
- Il est vraisemblable qu'un acte de malveillance ciblerait initialement des populations urbaines. Le niveau de couverture vaccinale nécessaire à la prévention de la circulation virale serait alors très élevé et ne pourrait être atteint rapidement.
- Une vaccination très large autour des tous premiers cas, pour laquelle une demande sociale très forte existera très vraisemblablement ferait courir le risque d'une consommation d'une proportion importante des doses de vaccins disponibles pour des personnes qui, avec le recul du temps, une fois que tous les cas index seront apparus et que les premières chaînes de transmission se seront produites, n'apparaîtront pas présenter un risque particulier d'exposition. Ces doses risquent alors de manquer pour la vaccination ciblée autour de chaque cas suspect ou confirmé, lors des générations secondaires de transmission.
- Les personnes ayant des antécédents même anciens de vaccination devraient, dans l'attente de la disponibilité du vaccin, être affectées en priorité à la prise en charge des patients.
- Les mesures autour des cas suspects et confirmés auront un impact sur la dynamique de l'épidémie beaucoup plus marqué et devront être mises en œuvre le plus rapidement possible. Il s'agit essentiellement de l'isolement strict des cas suspects ou confirmés, si possible en chambre à pression négative et de la vaccination et du suivi de la température corporelle de toutes les personnes ayant eu des contacts face-à-face rapprochés avec les cas depuis l'apparition de l'éruption, voire, par précaution, depuis l'apparition de la fièvre (**stratégie 3**).
- Dans l'hypothèse de la survenue de cas de variole, **la stratégie 3 (vaccination des sujets contacts d'un cas) constitue la plus efficace et la plus efficiente des différentes stratégies envisagées**. D'un point de vue purement théorique, il est possible de prévenir la transmission de la maladie par la mise en œuvre immédiate de ces mesures, si pour chaque cas index le diagnostic est suffisamment précoce et la mise en œuvre des mesures de contrôle suffisamment rapide pour éviter toute infection secondaire à partir des cas index. Cependant, ce scénario nécessite un diagnostic très précoce de tous les cas, la disponibilité immédiate des doses de vaccin requises, l'absence de contre-indications à la vaccination...La planification préalable des modalités opérationnelles de la mise en œuvre de ces mesures apparaît être un élément déterminant de l'efficacité de la lutte contre la maladie, dut-elle réapparaître.
- Une stratégie de vaccination du personnel de santé et apparentés (personnel de secours, de lingerie hospitalière, personnel mortuaire) devrait être mise en œuvre le plus rapidement possible. Selon la disponibilité des doses de vaccins, le nombre de cas index, la dispersion géographique de ces cas, les décisions des autorités de santé publique de mobiliser une proportion plus ou moins importante du corps médical dans la lutte contre l'épidémie, cette vaccination pourrait intéresser ou non l'ensemble des professions concernées (**stratégie 2 option 1**) ou consister en la vaccination des équipes dédiées, associée à la vaccination de l'ensemble des personnels de soins de première ligne (**stratégie 2 option 2 +3**).

- La stratégie de vaccination élargie à une région géographique au sein de laquelle des cas ont été confirmés peut être envisagée, sous réserve d'une part de la disponibilité ultérieure de vaccins en quantité suffisante pour la mise en œuvre des vaccinations des sujets contact d'éventuels futurs cas survenant dans d'autres régions, d'autre part d'un contexte épidémiologique en faveur d'une circulation locale importante du virus (**stratégie 4**).
- Ce n'est que si l'épidémie apparaissait ne pas pouvoir être rapidement contenue, que si suffisamment de doses de vaccin étaient disponibles, que toutes les questions logistiques, financières, juridiques et éthiques liées à la vaccination aient été réglées, qu'une stratégie de vaccination de masse devrait être envisagée, sur la base d'une analyse bénéfice-risque actualisée (**stratégie 1**).

Le tableau 8 résume les différentes stratégies préconisées en fonction de l'appréciation du risque d'action terroriste

**TABLEAU 8 : Stratégies préconisées en fonction de l'appréciation du risque d'action terroriste**

<i>Situation 1 : menace potentielle</i>	
Stratégie 1 : vaccination, revaccination de l'ensemble de la population	Balance bénéfique /risque très en défaveur de la vaccination
Stratégie 2 : vaccination des personnels de santé et de secours	Balance bénéfique /risque en défaveur de la vaccination
<i>Situation 2 : menace plausible</i>	
Stratégie 1 : vaccination, revaccination de l'ensemble de la population	Balance bénéfique /risque très en défaveur de la vaccination
Stratégie 2-1 : vaccination des personnels de santé et de secours	Balance bénéfique /risque en défaveur de la vaccination
Stratégie 2-2 : vaccination sélective d'équipes hospitalières dédiées	Stratégie à considérer
<i>Situation 3 : ≥ 1 cas confirmé en dehors du territoire national</i>	
Stratégie 1 : vaccination, revaccination de l'ensemble de la population	Balance bénéfique /risque très en défaveur de la vaccination
Stratégie 2-1 : vaccination des personnels de santé et de secours	Balance bénéfique /risque en défaveur de la vaccination
Stratégie 2-2 : vaccination sélective d'équipes hospitalières dédiées	A considérer
Stratégie 2-3 : vaccination des praticiens de première ligne	A considérer
<i>Situation 4 : au moins un cas confirmé en France</i>	
Stratégie 1 : vaccination, revaccination de l'ensemble de la population	A envisager si la disponibilité en vaccins le permet, si l'épidémie n'est pas contenue, qu'il existe un risque d'extension nationale, en fonction d'une analyse bénéfique/risque actualisée.
Stratégie 2-1 : vaccination des personnels de santé et de secours	} Choix en fonction de la disponibilité du vaccin, de l'étendue de l'épidémie, de la mobilisation de ces corps par les autorités
Stratégie 2-2 + 2.3 : vaccination sélective d'équipes hospitalières dédiées + vaccination des praticiens de première ligne	
Stratégie 3 : vaccination des contacts	IMPERATIVE
Stratégie 4 : vaccination régionale	En fonction de la disponibilité du vaccin et de l'extension locale de l'épidémie



## 7. Documents consultés

Annuaire des statistiques sanitaires et sociales 2000. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques (DREES), Collection Etudes et statistiques. La documentation française ed. Paris.

CIESLAK TJ., CHRISTOPHER GW., KORTEPETER MG., and al. Immunization against Potential Biological Warfare Agents. Clin Infect Dis 2000 ;39 :843-50.

Comité OMS d'experts de l'éradication de la variole. Deuxième rapport. Org mond Santé Ser Rapp Techn N° 493 ; 1972.

Destruction du virus de la variole : Mémoire d'une réunion de l'OMS. Bull Org mond Santé 1995 ;73 :29-32.

Direction générale de la Santé. Guide des vaccinations, édition 1995.

Elimination or reduction of diseases ? Opportunities for Health services Action in Europe. Oxford Medical Publication Alan S Silman & Shane PA Allwright ed

Etude sur la Vaccination antivariolique en France Année 1966. Bull INSERM 1969; 24 :267-76.

FENNER F., HENDERSON DA., ARITA I., JEZEK Z., LADNYI ID. Smallpox and its eradication. World health Organisation Geneva 1988.

FINE PE. Herd Immunity : History, Theory, Practice. Epidemiol Rev 1993 ;15 :265-302.

HENDERSON DA., INGLESBY TV., BARTLETT JG., et al. Smallpox as a Biologic Weapon. Medical and Public Health Management. JAMA 1999 ;281 :2127-37.

HENDERSON DA., MOSS B. Smallpox and Vaccinia. In Plotkin S, Orenstein W. Vaccines, WB Saunders Company, 3rd edition, 1999, pp 74-97.

HENDERSON DA. The looming Threat of Bioterrorism. Science 1999 ; 283 :1279-82.

Lane JM., Ruben FL., Neff JM., Millar JD. Complications of smallpox vaccination 1968:results of ten statewide surveys. J Infect Dis 1970;122:303-9.

LANE JM., RUBEN FL., NEFF JM., MILLAR JD., Complications of smallpox vaccination 1968. National surveillance in the United States, New England Journal of Medicine,281:1201-08

MAFART B., LE CAMUS JL., MIROUZE F., MATTON T. Les dernières épidémies de variole en France. Sem Hop Paris 1999 ;75 :1265-8.

MANDE R., MASSE N., MANCIAUX M. Pédiatrie sociale. 1972 Flammarion Médecins Sciences Paris

MARTIN-BOUYER C., FOULON G., DE SOLAN M., TORGAL J., N'GUYEN K., MARTIN-BOUYER G. Etude des décès imputés à la vaccination antivariolique en France, de 1968 à 1977. Arch Fr Pediatr 1980 ;37 :199-206.

MARTIN-BOUYER G., DEVAUX JP., VEIGA-PIRES H. La Vaccination antivariolique en France, Année 1967 Bull INSERM 1970 ;25 :817-30.

MELTZER MI., DAMON I., LEDUC JW., MILLAR JD. Modeling Potential Responses to Smallpox as a Bioterrorist weapon. Emerging Infect Dis 2001 ;7 :à paraître.

O'TOOLE T. Smallpox : An attack Scenario. *Emerging Infect Dis* 1999 ;5 :540-6.

REY M. La variole et les stratégies antivarioliques en 1978 : mythes et réalités. *Nouvelle Presse medicale* 1978 ;22 1965-70.

REY M. *Vaccinations*. 1980 Masson Paris.

Statistiques vaccinales pour l'année 1963 (Vaccination antivariolique.) *Bull INSERM* 1965 ;20 :393-6.

Statistiques vaccinales pour l'année 1964 (Vaccination antivariolique.) *Bull INSERM* 1966 ;21 :659-62.

Statistiques vaccinales pour l'année 1965 (Vaccination antivariolique.) *Bull INSERM* 1967 ;22 :1017-20.

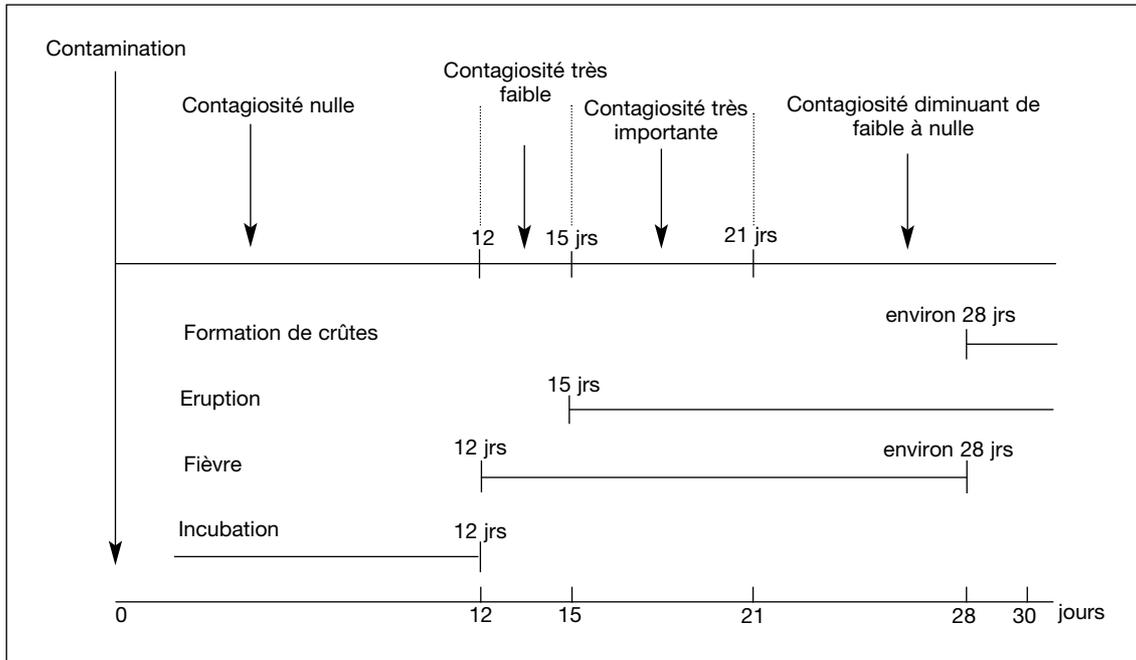
Vaccinia (Smallpox) Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR* 2001 ;50(RR10) :1-25.

Vaccinia, Vaccination, Vaccinology. Jenner, Pasteur and their successors. Ed Plotkin SA, Fantini B. 1996 Elsevier Paris.



## Annexe 1

### Chronologie des signes cliniques et infectiosité de la variole – Forme typique







## **Annexe 2 : Guide pour l'investigation épidémiologique Variole**

### **1. Mémento**

#### **Contexte**

La variole est une maladie éruptive contagieuse grave. Le virus de la variole appartient au groupe des orthopox virus, famille des Poxviridae, qui inclut également, parmi les espèces transmissibles à l'homme, le virus de la vaccine, du cowpox et du monkeypox (variole du singe). La variole menaçait toute la population avant l'ère de la vaccination. Le virus était ubiquitaire et sa contagiosité était suffisante pour en faire une maladie quasi obligatoire. Le dernier cas diagnostiqué en France remonte à 1955. Le dernier cas endémique mondial est survenu en 1977 en Somalie, et l'éradication du virus de la surface du monde a été prononcée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1980.

La vaccination a été interrompue dans tous les pays au plus tard au début des années 80. La durée de la protection en fonction du nombre de doses reçues n'est pas connue mais il est probable que la très grande majorité de la population française est susceptible à l'infection.

Le recul actuellement disponible confirme la totale disparition du virus. Seuls 2 laboratoires au monde, l'un en URSS, l'autre aux Etats-Unis ont été autorisés à conserver des stocks de virus de la variole. La possibilité de détournement de l'expertise et du matériel viral, en particulier à partir de la Fédération de Russie, et l'éventualité de l'utilisation du virus varioleux en tant qu'arme biologique a conduit à ne pas détruire ces stocks.

#### **Transmission**

La variole se transmet essentiellement par contact direct de personne à personne, à partir de gouttelettes émises depuis le rhinopharynx de personnes infectées. La contamination à partir des lésions cutanées joue un rôle accessoire. La maladie est essentiellement contagieuse pendant les 7 à 10 premiers jours suivant l'éruption. Quand se forment les croûtes, l'infectiosité diminue rapidement. Le fait que la contagiosité de la maladie ne survienne que lors de la phase d'état avec une symptomatologie sévère incompatible avec une activité normale, limitait le plus souvent la transmission aux proches (famille ou amis ayant rendu visite au malade) et au personnel de soins. La variole survenant chez un sujet antérieurement vacciné est en règle moins sévère et moins facilement transmissible à l'entourage. Cependant cette moindre contagiosité en cas d'atteinte moins sévère peut être contre-balançée par un nombre plus important de contacts.

#### **Clinique**

Après une incubation de 12 à 14 jours (extrêmes 7-17 jours), le malade présente fièvre élevée, malaise, prostration avec céphalées et douleurs dorsales. L'éruption débute en moyenne 3 jours après le début des signes généraux. L'éruption apparaît sur la muqueuse de la bouche et du pharynx, le visage et les bras puis atteint le tronc et les membres inférieurs. Elle est initialement maculo-papulaire puis vésiculaire, enfin pustulaire. Les caractéristiques de l'éruption permettent de différencier la variole d'une varicelle grave : l'éruption évolue en une seule poussée

centrifuge, prédominant sur la face et les extrémités des membres, pouvant toucher la paume des mains et la plante des pieds et les pustules sont profondément enchâssées dans le derme.

La variole existait sous deux formes cliniques, la variole majeure et une forme beaucoup moins grave, la variole mineure ou alastrim. Ces deux formes ne pouvaient être différenciées que sur leurs aspects cliniques au cours d'épidémies, mais leur différenciation virologique est maintenant possible. Plus de 90 % des cas de variole étaient cliniquement caractéristiques, mais deux formes, le plus souvent mortelles, étaient plus difficiles à reconnaître, la forme hémorragique et la forme maligne. La variole majeure tuait jusqu'à 30 % ou plus des malades non vaccinés, alors que le taux de létalité de la variole mineure ne dépassait pas 1 %.

### **Diagnostic de laboratoire**

Le diagnostic biologique d'infection à orthopoxvirus se fait par étude au microscope électronique d'un prélèvement de vésicule ou de pustule. Une fois le diagnostic d'infection à orthopoxvirus posé, les techniques de PCR et de RFLP (restriction fragment-length polymorphism) permettent maintenant une caractérisation en quelques heures de l'espèce.

Ce diagnostic devrait être effectué dans un laboratoire spécialisé et en milieu de haute sécurité virale (laboratoire classé P3 au minimum, idéalement P4)

### **Variole et acte de malveillance**

En l'absence de circulation du virus, tout cas de variole ne pourrait être que le fait d'une malveillance à partir des souches conservées dans les 2 laboratoires de référence de l'OMS. Une contamination accidentelle à partir de ces stocks de virus paraît une hypothèse extrêmement peu probable.

Dans le cadre d'une action terroriste, la contamination se ferait vraisemblablement par aérosolisation pouvant affecter, en fonction des circonstances du largage, un nombre important de personnes : d'une part le virus, une fois dispersé par aérosol peut survivre en restant infectieux, selon les conditions de température et d'humidité, de quelques heures à 2 jours, d'autre part la dose infectante est extrêmement faible, quelques virus pouvant suffire à provoquer une infection.

## **2. Définition de cas**

Cas certain : cas confirmé biologiquement

Cas suspect

en l'absence d'autre cas : éruption caractéristique de la variole

en présence d'autre cas, chez un sujet **sans** lien épidémiologique avec un cas suspect ou certain: syndrome pseudo-grippal suivi d'une éruption maculo-papuleuse

en présence d'autres cas, chez un sujet **avec** un lien épidémiologique avec un cas certain: tout syndrome pseudo-grippal

Sujet contact :

Toute personne ayant séjourné avec le malade ou ayant eu un contact face-à-face proche avec le malade (< 2 mètres), depuis le début de la fièvre jusqu'à la chute des croûtes

Personnel de laboratoire ayant manipulé des prélèvements biologiques du malade susceptibles de contenir du virus (essentiellement sphère oro-pharyngée et lésions cutanées)

Personnel ayant été en contact étroit avec des éléments de literie du malade, ayant participé à l'élimination des déchets médicaux ou ayant participé à la désinfection des locaux ayant abrité le malade

### 3. Quand et comment signaler ?

La variole ne fait pas partie de la liste des maladies à déclaration obligatoire. Cependant, la suspicion du diagnostic **d'un seul cas**, même en l'absence de confirmation biologique, doit donner lieu à un signalement immédiat aux autorités sanitaires (Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales - DDASS, Institut de Veille Sanitaire - InVS, Direction générale de la Santé - DGS) (Cf. « Procédure DGS relative au signalement à l'autorité sanitaire de certaines maladies »)

### 4. Investigation épidémiologique

#### **Confirmation du cas**

Confirmation du diagnostic devant un cas suspect isolé

Devant des signes cliniques évocateurs, rechercher un séjour récent en forêt équatoriale africaine afin d'éliminer le diagnostic d'infection à monkeypox.

Etudier les caractéristiques de l'éruption et les modalités de son installation afin d'éliminer le diagnostic d'infection varicelleuse grave ou de purpura fulminans.

Confirmer biologiquement le diagnostic (cf diagnostic biologique)

#### **Critères d'intervention**

Face au signalement d'un cas suspect ou confirmé de variole, une investigation doit être mise en œuvre immédiatement par la DDASS, avec l'appui de la Cellule interrégionale d'épidémiologie d'intervention (CIRE) et de l'INVS. L'investigation a pour but de confirmer la nature de la maladie, d'identifier d'éventuels autres cas, de rechercher l'exposition et le mode de transmission, de définir la population exposée et de mettre en place les mesures de contrôle destinées à prévenir la transmission à partir du cas.

#### **Recherche de l'exposition et d'autres cas**

La contamination s'effectue dans la très grande majorité des cas par contact direct avec un cas. Le contact contaminant se sera produit en moyenne 2 semaines avant le début des signes généraux mais devra être recherché dans un période de 1 à 3 semaines. La recherche d'autre cas de variole s'effectuera dans l'entourage du cas mais également en fonction des résultats de la recherche par l'interrogatoire des circonstances d'exposition possibles. Une large information auprès des professionnels de santé devra être effectuée, d'une part pour les sensibiliser à la possibilité de nouveaux cas de variole, d'autre part pour identifier d'éventuels autres cas avérés non diagnostiqués comme tels. Cette investigation est essentielle pour tenter de définir la zone géographique concernée par l'exposition et mettre en œuvre sans retard les mesures de contrôle autour de chaque cas.

### **Mesures de contrôle**

Ces mesures sont impératives car, si elles sont mises en œuvre strictement et rapidement, elles sont susceptibles de prévenir la survenue de cas secondaires.

### **Conduite à tenir pour le cas**

Le malade doit faire l'objet d'un isolement strict, si possible en chambre à pression négative, au minimum pendant les 2 premières semaines de l'éruption.

En l'absence de vaccin disponible immédiatement, le malade devrait être pris en charge par du personnel anciennement vacciné.

Les précautions standard de prévention de transmission d'agents transmissibles par voie aérienne devront être strictement respectées, même après mise en œuvre de la vaccination. Avant vaccination, des mesures de protection renforcées devront être prises par le personnel de soins et toute personne approchant le cas. Les linges et déchets seront placés dans des sacs spéciaux et autoclavés. Les chambres libérées devront être décontaminées.

### **Recherche de sujets contact**

Tous les sujets contact, y compris le personnel de soins, répondant à la définition de sujet contact (cf définition des cas) devront être identifiés et vaccinés, dès que le vaccin est disponible. Cette vaccination devra être effectuée le plus rapidement possible et quel que soit le statut vaccinal antérieur. En effet, la vaccination effectuée dans les 3 à 4 premiers jours suivant l'exposition prévient ou atténue la maladie, selon la précocité de la vaccination et le statut immunitaire antérieur (susceptible ou anciennement vacciné). Tous les sujets contacts, vaccinés ou non, devront être surveillés étroitement pendant 3 semaines, avec mesure au moins quotidienne de la température corporelle, pour vérifier l'absence de survenue de la maladie.

Durant la période de surveillance, il n'est pas nécessaire d'isoler les contacts, qui, même en cas d'infection, ne peuvent transmettre la maladie avant le début des signes. Cependant, l'apparition d'une fièvre dans un délai compatible avec la période d'incubation doit conduire à l'isolement.

## **5. Contacts**

### *Surveillance/ investigations :*

Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice

Département des Maladies Infectieuses

Téléphone : 01 41 79 67 20 (secrétariat) ; Télécopie : 01 41 79 68 72

Daniel Lévy-Bruhl

tél. : 01 41 79 67 41

e.mail : [d.levybruhl@invs.sante.fr](mailto:d.levybruhl@invs.sante.fr)

Isabelle Bonmarin

tél. : 01 41 79 67 97

e.mail : [i.bonmarin@invs.sante.fr](mailto:i.bonmarin@invs.sante.fr)

### *Direction Générale de la Santé*

Bureau de l'alerte et des problèmes émergents

tél. : 01 40 56 51 41

01 40 56 72 87

01 40 56 59 07

*Laboratoire de référence – Prendre contact avant tout envoi !*

Les prélèvements seront expédiés selon les procédures de sécurité maximum.

Centre de recherche du service de santé des armées (CRSSA)

24 avenue des Marquis du Grésivaudan

B.P. 87

38702 LA TRONCHE CEDEX

tél. : 04.76.63.69.26

Fax : 04.76.63.69.17

Nom du responsable : Monsieur le Pharmacien Chimiste en Chef VIDAL





## **Annexe 3 : Procédure relative au signalement à l'autorité sanitaire de certaines maladies\***

### **1. Signalement obligatoire :**

Dans le cadre de la lutte contre les épidémies, un dispositif réglementaire a été mis en place afin de prévenir l'extension de certaines maladies. Ce dispositif est rappelé dans le contexte de risque de malveillance biologique. Il repose sur un signalement sans délai de certaines pathologies.

#### ***Qui doit signaler ces pathologies ?***

Tout médecin ou responsable de service de biologie ou de laboratoire d'analyses de biologie médicale, public ou privé, est tenu de signaler sans délai les maladies énumérées ci dessous.

#### ***Quand, comment et à qui effectuer le signalement sans délai ?***

Le signalement intervient **dès qu'un cas est avéré ou suspecté** et a pour but de permettre la mise en place d'urgence de mesures de prévention individuelle et collective et, le cas échéant, de déclencher des investigations pour identifier l'origine de la contamination ou de l'exposition. Le signalement peut se faire en pratique par téléphone ou par télécopie au **médecin inspecteur de santé publique (MISP)** de la **direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS)** ou au médecin désigné par arrêté du préfet du département. Dans un second temps, une fiche de notification doit être transmise à la DDASS, celle-ci est alors adressée, dans des conditions qui garantissent l'anonymat de la personne concernée, à l'Institut de veille sanitaire aux fins d'analyse épidémiologique.

#### ***Quelles informations complémentaires peuvent être demandées ?***

A la demande du médecin destinataire du signalement, le déclarant est tenu de lui fournir toute information nécessaire à la mise en œuvre des mesures d'investigation et d'intervention, y compris l'identité et l'adresse du patient. Ces informations à caractère confidentiel peuvent être transmises à d'autres professionnels tenus par le respect du secret professionnel lorsque leur intervention est indispensable pour la mise en œuvre des mesures de prévention individuelle et collective. Elles ne sont conservées que le temps nécessaire à l'investigation et à l'intervention.

#### ***Quelles sont les maladies qui doivent donner lieu à un signalement sans délai à l'autorité sanitaire ?***

- Le botulisme ;
- La brucellose ;

\*Base réglementaire : Décret n° 2001-437 du 16 mai 2001 / Décret n° 99-363 du 6 mai 1999 / Décret n° 99-362 du 6 mai 1999

- Le choléra ;
- La diphtérie ;
- Les fièvres hémorragiques africaines ;
- La fièvre jaune ;
- La fièvre typhoïde et fièvres paratyphoïdes ;
- La légionellose ;
- La listériose ;
- La méningite cérébrospinale à méningocoque et méningococcémies ;
- Le paludisme autochtone ;
- Le paludisme d'importation dans les départements d'outre-mer ;
- La peste ;
- La poliomyélite antérieure aiguë ;
- La rage ;
- La suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines
- Les toxi-infections alimentaires collectives ;
- La tuberculose ;
- Le typhus exanthématique.
- Le charbon (cette maladie infectieuse sera prochainement ajoutée par décret à cette liste)
- Autre maladie à signalement : le saturnisme chez les enfants mineurs.

## 2. Signalement de phénomènes inhabituels :

Par ailleurs, **il est demandé** de signaler sans délai et selon les mêmes modalités tout syndrome infectieux ou toxique **aigu et grave**, a fortiori s'il entraîne le décès, présentant l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : symptomatologie inhabituelle, étiologie ou origine difficilement explicable, survenue groupée ou maladies non répertoriées dans la liste, liées à des agents infectieux ou toxiques identifiés inhabituels ou peu fréquents (par exemple les infections à Poxvirus, la ricine, la tularémie...), en particulier qui surviendraient dans des conditions inhabituelles d'exposition.

Direction générale de la santé / Sous-Direction des pathologies et santé / Bureau de l'alerte et des problèmes émergents.



## Notes



## Notes



## Notes



## Notes



## Notes



## Notes