

Fiche N°1

Le « Plan national de réponse à une menace de variole »

La problématique de la variole est très spécifique. Il s'agit en effet d'une maladie dont le dernier cas mondial est survenu en 1977 et que l'OMS a considérée, en 1978, comme étant totalement éradiquée. A la suite de cette éradication, l'OMS a demandé à tous les pays qui détenaient ce virus de détruire leurs souches ou de les confier à l'un des 2 seuls laboratoires désormais autorisés à conserver des souches de variole : l'un aux Etats-Unis, l'autre en Russie.

Aujourd'hui, la possibilité que des virus aient été obtenus par des personnes disposant des moyens de les cultiver dans le but de s'en servir à des fins terroristes est considérée comme plausible bien qu'aucun élément formel n'ait permis de confirmer formellement cette hypothèse. Dès lors que ce risque existe, il est impératif de se préparer à la réapparition de cette maladie. Cette préparation est rendue doublement nécessaire :

- 1- Cette maladie, disparue depuis plus de 25 ans du monde, et depuis plus de 40 ans de France, est une maladie désormais inconnue des médecins. Or il s'agit d'une maladie très contagieuse puisque chaque cas est potentiellement à l'origine de 5 à 10 cas secondaires et personne en France n'a plus été vacciné depuis le début des années 80 (les dernières vaccinations contre la variole ont été réalisées en 1984).
- 2- La survenue d'un cas de variole, 25 ans après son éradication, aurait nécessairement une origine malveillante, laissant présager la survenue d'autres cas.

Le « Plan national de réponse à une menace de variole » prévoit donc et détermine pratiquement les mesures qui seraient mises en œuvre face à la réapparition de cette maladie, ou qui sont d'ores et déjà prises en prévision d'une réapparition. En effet, parmi ces mesures, certaines ont déjà été mises en œuvre. Il s'agit des mesures de prévention, de renforcement de la surveillance et de la constitution de stocks de vaccins et du matériel nécessaire à la vaccination.

S'agissant de la prévention, la première mesure prise en France dès le 22 septembre 2001, a consisté à interdire formellement la détention, la mise en œuvre, l'importation et l'exportation de toute souche des virus de la famille du virus de la variole. De plus, la variole a été inscrite dans la liste des maladies dont la survenue doit être signalée sans délai à l'autorité sanitaire par tout médecin qui la constate. A cet effet une information sur la maladie a été faite aux médecins par l'intermédiaire de la lettre circulaire indiquant cette obligation de déclaration et via un dossier très complet sur la variole sur le site Internet du ministère de la santé de la famille et des personnes handicapées.

S'agissant d'intervention : Nous disposons désormais d'un stock de vaccin suffisant pour l'ensemble de la population résidant en France.

Le principe retenu est que la vaccination de la population ne serait mise en œuvre qu'en dernier recours, mais elle doit cependant être prévue dès maintenant car une telle décision nécessiterait une mobilisation générale extrêmement rapide. Le plan français, qui au point de vue de la stratégie est très similaire aux autres plans nationaux étrangers (fiche N°13), détaille donc à la fois les différents stocks constitués par l'Etat (vaccin et matériels), les stratégies de réponse adoptées en fonction des différents niveaux d'alerte envisagés, tant au niveau de la prise en charge des cas que de l'identification et de la vaccination de leur entourage.

Le plan de réponse à une menace de variole est un plan appelé à évoluer en fonction des données nouvelles dont nous disposerions. Il fait actuellement le point sur chaque mesure prévue. L'organisation pratique de ces mesures reste parfois encore à définir au niveau de chaque zone, région ou département : ce sera fait dans les prochaines semaines. Ce plan ne prévoit pas, pour l'instant, la vaccination volontaire (avec des doses de vaccin individuelles), compte tenu de l'évaluation du rapport actuel bénéfices /risques de la vaccination.

Source : Ministère de la Santé
8, avenue de Ségur, 75007 Paris

Rédaction : Février 2003

Fiche N° 2

Stratégie de réponse graduée

Cinq niveaux d'alerte ont été définis. Pour chacun de ces niveaux, la réponse a été envisagée, correspondant à une stratégie graduée. Cette stratégie est la suivante :

- **Aucun cas dans le monde (niveau actuel)** :
Vaccination d'une équipe nationale d'intervention pluridisciplinaire capable de mener toutes les actions nécessaires dont l'enquête épidémiologique, la prise en charge médicale, les investigations judiciaires, la vaccination des sujets contacts, la mise en place de mesures de sécurité et de confinement. Ceci représente environ 150 professionnels de santé ;
- **Menace avérée (en l'absence de cas de variole)** : *Ce niveau serait atteint, par exemple, soit grâce aux informations obtenues par les services de renseignement, soit si quelqu'un était arrêté, où que ce soit dans le monde, en possession d'échantillons du virus de la variole.*
Vaccination d'au moins une équipe hospitalière dédiée dans chaque zone (la France métropolitaine étant divisée en 7 zones, dites zones de défense, regroupant chacune plusieurs régions), en plus de l'équipe nationale d'intervention pluridisciplinaire qui comprend déjà l'équipe hospitalière dédiée de la zone Paris - Ile de France. Les équipes zonales représentent environ 600 à 900 professionnels de santé ;
- **Survenue d'un cas de variole dans le monde (en dehors du territoire national)** : vaccination des intervenants de première ligne (en plus des équipes zonales dédiées) soit jusqu'à 2 millions de personnes en ne comptant que les professionnels de santé, ce chiffre pouvant atteindre 4 millions en intégrant l'ensemble des intervenants de première ligne -secours, sécurité, etc.- (selon une première estimation) ;
- **Apparition d'un cas sur le territoire national** : vaccination des équipes zonales et des intervenants de première ligne si cela n'a pas déjà été fait, mais également de l'ensemble des sujets contacts du cas et des personnes exposées.
- **Survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire français** : plusieurs stratégies sont envisagées. La vaccination en anneau autour des cas et le confinement des cas seraient maintenus autant que possible. Le recours à la vaccination de l'ensemble de la population est prévu mais ne serait considéré qu'en cas d'impossibilité de contrôler l'épidémie par la vaccination en anneau et le confinement.

Le plan national de réponse à une menace de variole détaille chacune des mesures qui seraient mises en place en cas d'alerte, quel que soit le « niveau » de cette alerte et que cette alerte ait été ou non précédée des niveaux précédents. Il prévoit également la mise en œuvre de ces mesures. De plus, la vaccination contre la variole ayant été arrêtée en 1984, la stratégie retenue en matière de vaccination ne fait pas de différence entre les personnes ayant été antérieurement vaccinées et celles qui ne l'ont jamais été (le degré de protection des personnes vaccinées depuis plus de 20 ans étant très incertain).

L'équipe nationale d'intervention pluridisciplinaire (voir [fiche N°3](#)), est composée de personnel de santé mais également de personnels non médical (policiers, gendarmes, magistrats...). Le personnel médical de cette équipe nationale est l'équipe hospitalière dédiée de la zone Paris - Ile de France. Cette équipe hospitalière représente près de 150 personnes qui devront être vaccinées dès maintenant. Dans cette équipe nationale sont inclus 5 médecins infectiologues par zone hors Paris - Ile de France (soit 30 médecins répartis sur le territoire) qui seront le « bras » déconcentré de cette équipe nationale. Ces médecins font également partie des équipes zonales qui sont prévues dès maintenant mais qui ne seraient vaccinées qu'en cas de menace spécifique.

Source : Ministère de la Santé
Direction Générale de la Santé
8, avenue de Ségur, 75007 Paris
Rédaction : Février 2003

Fiche n°3

Equipe nationale d'intervention contre la variole

Face au risque de réapparition de la variole, une stratégie de réponse a été élaborée par les autorités sanitaires, sur la base des avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (avis des 5 et 16 novembre 2001) et des travaux interministériels menés sous l'égide du Secrétariat Général de la Défense Nationale. Cette stratégie inclut la vaccination graduée de certaines catégories de personnels amenés à prendre en charge les cas de variole.

En l'état actuel de la menace, il a été décidé de vacciner une équipe nationale d'intervention contre la variole, pluridisciplinaire, qui serait amenée à prendre en charge le(s) tout premier(s) cas suspect de variole qui surviendrait(en)t sur le territoire français (avant le relais par les équipes zonales).

Rôle de l'équipe :

L'équipe nationale d'intervention contre la variole devra être opérationnelle 24h/24 et sera en charge de :

- confirmer ou infirmer la suspicion de variole,
- prendre en charge le ou les cas suspects et/ou confirmés de variole, du domicile jusqu'à la fin de l'hospitalisation,
- investiguer autour du cas suspect et/ou confirmé de variole, en liaison avec des épidémiologistes.

Une enquête judiciaire sera également vraisemblablement mise en œuvre, dès la survenue de ce cas, par les personnes prévues à cet effet dans l'équipe nationale.

Composition :

L'équipe nationale d'intervention contre la variole sera pluridisciplinaire, constituée de personnels sanitaires (en pratique, ceux constituant l'équipe hospitalière de la zone de Paris), auxquels il faut ajouter des épidémiologistes ainsi que des personnels du ministère de la justice, des policiers et des militaires (dont des gendarmes) et des personnels administratifs. De plus, au niveau de chaque zone, une équipe de médecins référents en infectiologie sera mise en place et sera vaccinée au titre de l'équipe nationale. Au total, cette équipe nationale multidisciplinaire sera constituée de plus d'une centaine de personnes, incluant¹ :

- 55 cliniciens : 10 infectiologues ou internistes, 10 réanimateurs, 5 pédiatres, ainsi que 5 infectiologues dans chacune des 6 autres zones de défense (hors Paris).
- 15 infirmiers, 15 aides-soignants,
- 10 brancardiers,
- 10 personnels de SMUR et, le cas échéant, des ambulanciers privés travaillant avec le SAMU (transport entre le domicile et l'hôpital), soit 10 personnes,
- 10 manipulateurs radio,
- 10 personnels de laboratoire amenés à manipuler les prélèvements cutanéomuqueux des patients,
- 5 épidémiologistes,
- 10 personnels administratifs représentant les autorités sanitaires,
- des personnels du ministère de la justice,
- des policiers, pompiers,
- des militaires, dont des gendarmes.

¹ Le nombre de personnes dans chaque catégorie est estimé afin de permettre la prise en charge à tout moment de l'année du ou des cas 24h/24.

Modalités de recrutement :

Les personnels de cette équipe sont recrutés sur la base du volontariat, dans le respect le plus strict des critères d'inclusion. Ces critères incluent :

- l'existence d'au moins une vaccination antérieure contre la variole, authentifiée par une cicatrice vaccinale ou figurant dans le carnet de vaccination,
- l'absence de contre-indication à la vaccination chez le sujet à vacciner ou dans son entourage (voir Fiche N°4).

Afin d'éviter tout risque d'accident d'inoculation de la vaccine aux malades hospitalisés, les personnels sanitaires de cette équipe, qui pourraient transmettre le virus de la vaccine jusqu'à la chute de la croûte de la lésion vaccinale (soit 3 semaines environ), devront respecter des mesures de prophylaxie appropriée.

Cadre juridique :

La constitution et la vaccination de cette équipe sont prévus par un décret pris en application des articles L.3111-8 et L.3111-9 du code de la santé publique, permettant l'indemnisation par l'Etat des conséquences éventuelles de la vaccination *chez le sujet vacciné ou dans son entourage* (lorsque cette vaccination est rendue obligatoire). Ce décret est co-signé par les ministres de la santé, de l'intérieur, de la défense et de la justice. Sur la base de ce décret, l'équipe nationale d'intervention contre la variole sera constituée sous l'autorité des préfets de zone, dès la publication d'un arrêté signé par le ministre de la santé, fixant la liste des personnes composant cette équipe (prévue en mars 2003).

Equipes hospitalières zonales et intervenants de première ligne

Sur ce même principe, une équipe hospitalière sera constituée au niveau de chaque zone de défense. Celle-ci sera vaccinée dès lors qu'il y aura une menace avérée de survenue de cas de variole.

Enfin, les personnels qui pourraient être amenés, en raison de leur activité professionnelle ou bénévole², à être en contact avec des cas de variole, seront vaccinés dès la survenue d'un cas de variole confirmé à l'extérieur du territoire national. Au total, le nombre d'intervenants de première ligne serait de 2 millions de personnes pour les professionnels de santé auxquels il faut ajouter les autres personnels (secours, sécurité, etc.), soit près de 4 millions de personnes.

Source : Ministère de la Santé
Direction Générale de la Santé
8, avenue de Ségur, 75007 Paris
Rédaction : Février 2003

² Médecins généralistes, pédiatres, équipes d'urgence, pompiers, ambulanciers, personnels des services funéraires, personnels conditionnant les déchets et les linges contaminés, les personnels des laboratoires amenés à manipuler des prélèvements cutanéomuqueux ou oropharyngés de patients suspects ou contaminés, personnels des Directions départementales des affaires sanitaires et sociales et des Cellules Interrégionales d'Epidémiologie auxquels se joindraient les militaires, les policiers, des juristes.

Fiche n°4

Contre-indications à la vaccination contre la variole

Le vaccin contre la variole présente des risques d'effets secondaires qui peuvent être limités en respectant un certain nombre de contre-indications. Dans le cas des personnes recrutées dans l'équipe nationale d'intervention contre la variole, le respect le plus strict des contre-indications, chez la personne vaccinée mais également chez une personne de son entourage, est recommandé.

Ces contre-indications sont les suivantes :

A/ Affections cutanées

- eczéma ou dermatite atopique en évolution / antécédent d'eczéma ou de dermatite atopique
- toxidémie grave (maladie de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) / allergie connue à un des composants du vaccin (vert brillant, phénol, érythromycine)
- psoriasis étendu en poussée / antécédent de psoriasis étendu quelle qu'en soit l'ancienneté
- autres dermatoses potentiellement érythrodermiques en poussée : Maladie de Darier, pityriasis rubra pilaire, pemphigus foliacé, lichen plan bulleux / antécédents de ces pathologies
- contre-indications temporaires de la vaccination = contre-indications retenues jusqu'à résolution de l'affection cutanée puis vaccination en dehors de la zone lésée : brûlures, impétigo, varicelle, zona, herpès, acné sévère (acné conglobata), pyodermite, psoriasis limité à quelques plaques, incision chirurgicale non cicatrisée, pathologie oculaire (conjonctive et cornée) entraînant des lésions prurigineuses ou une inflammation

B/ Déficits immunitaires congénitaux ou acquis/maladies du système immunitaire

- sujets séropositifs pour le VIH / patients atteints de SIDA
- agammaglobulinémie
- hypogammaglobulinémie
- autres déficits immunitaires non iatrogènes
- granulomatose septique chronique
- antécédent de maladie de Hodgkin
- maladies auto-immunes

C/ Affections malignes évolutives

- lymphome
- leucémie
- toute affection maligne localisée ou généralisée

D/ Traitements susceptibles d'avoir un effet immunosuppresseur

- corticothérapie par voie systémique (orale ou parentérale), à dose élevée, c'est-à-dire supérieure à 1,5 mg/kg/j pendant plus de 2 mois ou quelle que soit la dose pendant plus de 6 mois.

Les corticoïdes inhalés ne sont pas une contre-indication.

Les corticoïdes à usage topique devront être arrêtés temporairement.

- anti-néoplasiques (agents alkylants, anti-métabolites, alcaloïdes, antibiotiques cytotoxiques..)
- immunomodulateurs (cyclosporine, tacrolimus, mycophénolate...)
- transplantation d'organes
- transplantation médullaire datant de moins d'un an ou réaction du greffon contre l'hôte

E/ Maladies du système nerveux central neurovégétatives, infectieuses ou tumorales évolutives

F/ Femme enceinte

G/ Enfants de moins d'un an

H/ Maladie infectieuse aiguë en cours

Fiche N° 5

Variole : le virus et la maladie

La variole est due à une infection par un virus qui appartient au groupe des Orthopoxvirus.

L'incubation (période entre l'entrée du virus dans l'organisme jusqu'à l'apparition des premiers symptômes) dure en moyenne 10 à 14 jours avec des extrêmes de 7 à 19 jours. La personne atteinte n'est pas contagieuse durant cette phase et ne présente aucun symptôme particulier.

La maladie commence par une première phase qui dure environ 2 à 3 jours Elle est caractérisée par une altération franche et brutale de l'état général, une fièvre très marquée, un malaise, une prostration, des douleurs dorsales. Dans un deuxième temps, apparaît **la phase éruptive** qui débute par une éruption de la muqueuse buccale et oropharyngée, et par une éruption prédominant au visage et aux bras. Cette éruption gagne en une seule poussée le tronc et les membres inférieurs. Ces lésions évoluent ensuite en vésicules à partir du 3^{ème} jour puis en pustules au 5^{ème} jour (cf. photos) qui, en se desséchant, laissent place à des croûtes noirâtres 8 à 9 jours après le début de l'éruption. Ces croûtes tombent en trois à quatre semaines, laissant des cicatrices indélébiles. **La période de contagiosité s'étend de l'apparition de la fièvre jusqu'à la chute des croûtes.** La transmissibilité du virus est maximale pendant les 7 à 10 premiers jours suivant l'éruption, plus rarement à l'apparition des signes cliniques et avant la phase éruptive. Elle cesse à la chute des croûtes.

Le mode de transmission se fait essentiellement par contact inter humain direct, par l'intermédiaire des sécrétions oropharyngées (salive, postillons...), la concentration de virus dans la salive étant très importante, ou par l'échange d'objets contaminés (linge et la literie), et plus rarement par contact direct avec les lésions cutanées par l'intermédiaire des pustules et des croûtes (où le virus est présent).

La variole pouvait se présenter sous des **formes cliniques** différentes :

Formes classiques ou habituelles : la variole majeure ou forme classique et la variole mineure (ou alastrim). Les symptômes sont identiques dans les deux formes, mais moins marqués dans la forme mineure. Celle-ci serait due à des souches de virus moins virulentes. La mortalité de la forme mineure était inférieure à 1 %, alors que celle de la forme majeure était de 5 à 30 % en fonction des épidémies.

Deux autres formes cliniques, rares mais particulièrement graves, ont été décrites : la forme hémorragique, toujours fatale, et la forme maligne caractérisée par une éruption sans formation de pustules, dont la mortalité était proche de 100 %.

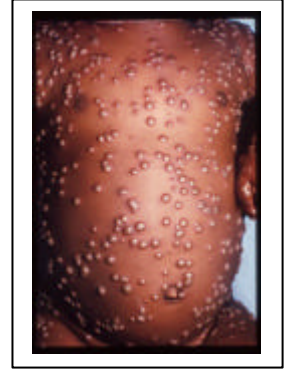
Le principal diagnostic à éliminer devant une variole est représenté par la varicelle mais d'autres maladies peuvent également mettre le diagnostic en défaut. **Le diagnostic de certitude** est obtenu par la recherche du virus dans des prélèvements cutanés de vésicules ou de pustules.

Mis à part le **traitement** symptomatique (prévention des surinfections bactériennes), il n'existe pas actuellement de traitement curatif qui ait fait ses preuves. Administré jusqu'à 4 jours après l'exposition au virus, le vaccin entraîne une immunité protectrice et peut éviter l'infection ou en diminuer la gravité.

La Direction générale de la santé a élaboré un document permettant de sensibiliser les professionnels de la santé aux aspects cliniques de la maladie. Ce document d'information est disponible sur le site Internet du Ministère de la santé, dans la rubrique « Biotox ». Ce dossier illustré a pour but de former l'ensemble des médecins aux signes cliniques de la variole, afin le cas échéant, de pouvoir porter précocement le diagnostic et de pouvoir ainsi participer au signalement en urgence de la survenue d'un cas aux autorités sanitaires.

Site Internet : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/biotox/index_variole.htm

Variole
(photographies issues de la photothèque du CDC d'Atlanta, E-U)



Source : Ministère de la Santé
8, avenue de Ségur, 75007 Paris
Rédaction : Février 2003

Fiche N°6

Le vaccin contre la variole

Les vaccins

Le vaccin contre la variole contient un virus vivant de la vaccine, virus apparenté au virus de la variole. Plusieurs souches de virus de la vaccine ont été utilisées au cours du programme d'éradication :

- la souche *Lister/Elstree*: souche la plus utilisée dans le monde, notamment dans les vaccins utilisés en Europe, et plus spécifiquement en France dans le vaccin antivariolique purifié et stabilisé liquide (Aventis Pasteur) et le vaccin antivariolique lyophilisé de l'Institut vaccinal du Docteur Pourquier. C'est également la souche utilisée dans le vaccin détenu pour l'OMS, par le Centre collaborateur OMS pour le vaccin antivariolique de Bilthoven aux Pays-Bas,
- la souche *New York City Board of Health* (NYCBOH) : utilisée notamment sur le continent Nord-Américain (vaccin Dryvax de Wyeth-Lederle).

Le titre infectieux des vaccins ne devait pas être inférieur à 10^8 PFU (pock forming unit)/ml.

Cadre juridique de la vaccination

La vaccination préventive a été obligatoire en France de 1901 à 1978 en primo-vaccination au cours des deux premières années de vie, et les rappels recommandés dans la 11^{ème} et 21^{ème} 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. L'obligation de vaccination a été suspendue par les lois n° 79-520 du 2 juillet 1979 et n°84-404 du 3 mai 1984. 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, on estime que 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 première vaccination et les personnes de plus de 32 ans ont reçu au moins un rappel. Voir aussi fiche n° 3 pour les aspects juridiques de la vaccination des équipes nationale et zonales.

Réponse à la vaccination

Les anticorps neutralisants induits par le vaccin apparaissent 8 à 10 jours après vaccination primaire et en 7 jours ou moins après revaccination. Ils semblent persister environ 20 ans (donnée discutée). Après administration du vaccin, le virus de la vaccine se réplique localement avec formation d'une lésion au site d'administration : on parle alors de "prise vaccinale". Après une première vaccination, la lésion locale apparaît dans les 3 jours qui suivent. Cette lésion prend l'aspect, du 7^{ème} au 14^{ème} jour, d'une pustule entourée d'une aréole rouge et infiltrée, parfois accompagnée d'une adénite¹ régionale. Une croûte se forme à partir du 14^{ème} jour, elle tombe autour du 21^{ème} jour, laissant une cicatrice gaufrée indélébile. La surveillance des lésions post-vaccinales permet de s'assurer de la qualité de la vaccination. A la fin de la 1^{ère} semaine des symptômes à type de fièvre, malaise et lymphadénite régionale peuvent apparaître. Ces symptômes disparaissent en 2 à 3 jours. Après revaccination des personnes vaccinées dans les dix dernières années, la réaction était généralement atténuée.

Efficacité de la vaccination

L'impact épidémiologique de la vaccination sur l'épidémie de la variole au début du 19^{ème} siècle et l'éradication finale du virus représentent les meilleures preuves 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 antérieure variant entre 91 et 97 %. Le statut vaccinal était déterminé sur la base de la présence d'une

¹ Adénite, lymphadénite : Inflammation des ganglions lymphatiques du territoire concerné.

cicatrice, sans que l'on puisse déterminer le délai depuis la vaccination. L'expérience acquise lors de l'éradication de la maladie a permis d'établir que les personnes correctement vaccinées étaient complètement protégées durant au moins 3 ans².

Présentation et statut réglementaire du vaccin contre la variole

Les vaccins actuellement disponibles en France sont conditionnés en flacons contenant de 150 à 500 doses vaccinales par flacon.

A ce jour, ils ne sont pas mis à la disposition du public. Ils seront utilisés dans le contexte d'une vaccination obligatoire (pour l'équipe nationale d'intervention, pour les équipes zonales, ou même lors d'une vaccination de masse), dans le cadre d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Source : Ministère de la Santé
Direction Générale de la Santé
8, avenue de Ségur, 75007 Paris
Rédaction : Février 2003

² Utilisation du virus comme arme biologique : estimation de l'impact épidémiologique et place de la vaccination. InVS, octobre 2001.

Fiche N°7

Les vaccins contre la variole : les effets secondaires

La vaccination antivariolique est à l'origine d'un certain nombre de complications dont certaines mettent en jeu la vie du patient ou sont responsables de graves séquelles. Les chiffres, disponibles dans la littérature, évaluant la fréquence des effets secondaires décrits il y a entre 25 et 60 ans, sont sans doute sous-évalués en raison d'un certain nombre d'éléments:

- La pharmacovigilance en Europe comme aux Etats Unis n'était pas structurée à cette époque comme elle l'est aujourd'hui, et par conséquent, les déclarations d'effets secondaires étaient approximatives et non exhaustives.
- Il existait une immunité de population dans la population pour laquelle il existe des données chiffrées d'effets secondaires, puisque la vaccination était obligatoire, ce qui n'est plus le cas en France depuis plus de 20 ans. La population française actuelle est sans doute plus vulnérable.
- La proportion de personnes dans la population générale présentant une diminution de leurs défenses immunitaires est plus importante actuellement (personnes âgées, personnes souffrant d'un cancer, thérapeutiques immunosuppressives, personnes séropositives pour le VIH...).

Les effets secondaires les plus fréquemment décrits sont (cf. photos):

Inoculation accidentelle : (1/2000 primo-vaccinations). A partir de la lésion vaccinale, des lésions peuvent apparaître à la suite de grattage à distance du site d'administration, ou chez les sujets contacts par transmission. Les localisations les plus fréquentes sont la face, les paupières, le nez, la bouche, la vulve et le périnée. Ces lésions secondaires guérissent généralement en même temps que la lésion vaccinale.

Eczema vaccinatum : (1/25000 primo-vaccinations, 1/250 000 rappels, mortalité 10 à 40%)

Il s'agit d'une complication grave observée chez les personnes vaccinées ou chez les sujets contacts non vaccinés atteints ou ayant des antécédents d'eczéma. On observait alors une éruption aux endroits du corps atteints par l'eczéma.

Vaccinia necrosum : (1 à 2 cas par million de vaccinés, que ce soit des primo-vaccinations ou des rappels, qui conduisent à près de 100% de létalité) ; elle n'apparaissait que chez les personnes atteintes d'un déficit immunitaire. Chez ces personnes, la lésion vaccinale ne guérissait pas, des lésions secondaires apparaissant parfois ailleurs sur le corps, et l'ensemble des lésions s'étendait progressivement jusqu'à la mort du patient 2-5 mois plus tard.

Vaccine généralisée : (1/5000 primo-vaccinations, 1/100 000 rappels) ; elle s'observait chez des personnes par ailleurs en bonne santé et était caractérisée par l'apparition, 6-9 jours après la vaccination, d'une éruption généralisée couvrant parfois la totalité du corps. Le pronostic était bon.

Encéphalite post-vaccinale : (12,5 cas/ million de primo-vaccinations dont 15 % de décès, 0,25 mort par million de rappel). Elle s'observait sous 2 formes:

- la première forme s'observait le plus souvent chez l'enfant de moins de 2 ans et se caractérisait par un début brutal accompagné de convulsions. La guérison était souvent incomplète, avec des séquelles à type d'atteinte cérébrale et une paralysie.
- la deuxième forme s'observait le plus souvent chez l'enfant de plus de 2 ans, débutait brutalement par un tableau comportant fièvre, vomissements, céphalées et malaise, suivi de symptômes tels que perte de conscience, amnésie, confusion, agitation, convulsions et comas. Le taux de létalité était proche de 35%, le décès survenant généralement en moins d'une semaine.

La liste des contre-indications médicales à la vaccination contre la variole a été définie par un groupe d'experts (fiche N°4), dans le but d'éviter au maximum la survenue de ces effets secondaires. Les contre-indications concernent les personnes à vacciner et leur entourage proche (personnes vivant sous le même toit).

Selon cette liste, une première identification des personnes devant composer l'équipe dédiée nationale a mis en évidence près de 40% de contre-indications. Ceci corrobore les résultats d'une étude

américaine récente chez des militaires qui évalue le poids des contre-indications à 40% de la population à vacciner (entourage compris).

Le gouvernement israélien a d'autre part annoncé qu'il avait procédé en octobre 2002 à la vaccination de 15 000 intervenants d'urgence. Cette vaccination a conduit à observer quatre effets secondaires graves, dont deux accidents d'inoculation. Ceux-ci sont survenus pour l'un chez un enfant de militaire qui a développé une vaccine, pour l'autre chez une épouse de chirurgien qui prenait un traitement immunosuppresseur et qui présente des séquelles importantes après 3 semaines d'hospitalisation.

Effets secondaires de la vaccination contre la variole



Inoculation accidentelle



Eczema vaccinatum



Vaccinia necrosum



Vaccine généralisée

(photographies issues de la photothèque du CDC d'Atlanta, E-U)

Source : Ministère de la Santé
8, avenue de Ségur, 75007 Paris
Rédaction : Février 2003

Fiche N°8

Variole : les vaccins disponibles

Actuellement, les autorités sanitaires françaises disposent de deux types de vaccin contre la variole :

- le vaccin fabriqué jusque dans les années 1980 par l'Institut vaccinal du Docteur Pourquier (vaccin Pourquier) ;
- le vaccin produit par le laboratoire pharmaceutique Aventis Pasteur (vaccin Aventis).

La souche vaccinale utilisée pour la fabrication de ces deux vaccins est la souche historique Elstree ou Lister, qui a fait la preuve de son efficacité pendant la période d'éradication.

Le vaccin Pourquier, conservé depuis plus de 20 ans par les autorités sanitaires, a été récemment contrôlé par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le titrage des lots conservés ainsi que leur qualité microbiologique sont considérés comme satisfaisants.

Le vaccin Aventis a été obtenu par la mise en production récente et le conditionnement, à la demande des autorités sanitaires françaises, d'un reliquat de pulpe vaccinale, dans des conditions de sécurité microbiologique et de titrage tout à fait satisfaisantes.

Nombre de doses disponibles (approximation en fonction des conditions d'utilisation):

Type de vaccin	Nombre d'ampoules	Contenance/ampoule	Equivalent en doses
Pourquier	419333	155 microlitres	54 513 000
	2000	500 microlitres	800 000
Aventis-Pasteur	33 329	220 microlitres à répartir en deux flacons	17 000 000
Total			72 millions

Ces deux types de vaccin ont une efficacité comparable.

A la demande de la Direction générale de la santé et de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, une étude expérimentale sur le singe, réalisée par le Centre de Recherche du Service de santé des armées en 2002, a permis de valider le mode d'injection par aiguille bifurquée pour ces deux types de vaccins. Cette aiguille bifurquée permet de délivrer une dose unitaire de vaccin de 1 microlitre avec la même efficacité que le mode d'injection historique, soit la scarification pour le vaccin Pourquier (qui nécessitait une administration de 10 microlitres) ou par une bague pour le vaccin Aventis multipuncture (qui utilisait une dose unitaire de 50 microlitres).



La validation de l'utilisation de cette aiguille bifurquée a permis d'accroître considérablement le stock de vaccins détenus par les autorités sanitaires (simplement en utilisant 1 microlitre par dose de vaccin là où, auparavant, il en fallait entre 10 et 50 microlitres)

Il fallait également pouvoir disposer d'aiguilles bifurquées (à usage unique) en assez grand nombre : les autorités sanitaires françaises ont passé une commande de 60 millions d'aiguilles bifurquées dont une partie nous a déjà été livrée et dont le stock augmente, actuellement de 5 à 6 millions d'unités par mois (sans compter les aiguilles qui nous sont livrées avec le vaccin Aventis).

Au total, la France dispose déjà de près de 55 millions de doses de vaccin Pourquier. Elle a déjà reçu près de 6 des 17 millions de doses de vaccin acheté auprès de Aventis Pasteur (le stock sera complété fin mai 2003). Un stock d'environ 10 millions d'aiguilles bifurquées est déjà constitué qui s'élèvera à près de 60 millions d'aiguilles en mai 2003. Cela signifie qu'à cette date, nous serons en mesure de vacciner, le cas échéant, l'ensemble de la population résidant sur le territoire avec une aiguille bifurquée par personne. Aujourd'hui, une réutilisation avec re-stérilisation des aiguilles serait nécessaire.

Ces stocks de vaccins et d'aiguilles ont été transférés dans deux sites militaires sécurisés, dans la partie nord et sud de la France. Leur répartition dans l'éventualité de leur usage est en cours d'organisation logistique, avec l'aide des préfets de zone de défense civile.

Source : Ministère de la Santé
8, avenue de Ségur, 75007 Paris
Rédaction : Février 2003

Fiche N°9

Définition des cas de variole, signalement et notification à l'autorité sanitaire

La survenue d'un cas de variole devra conduire en urgence au signalement de celui-ci à l'autorité sanitaire, afin que soient mises en place au plus vite, toutes les mesures permettant de limiter au maximum les risques d'extension de l'épidémie. Ces mesures sont essentiellement de deux ordres :

- isolement et prise en charge des cas suspects ou confirmés de variole au sein de services dédiés, par du personnel formé et vacciné contre la variole,
- enquête épidémiologique afin notamment d'identifier et de vacciner les sujets contacts du cas.

Les modèles étudiés (ainsi que l'expérience acquise lors de la phase d'éradication de la variole) ont en effet montré que tout retard à la mise en œuvre de ces actions de vaccination concentrique et d'isolement des cas avait un impact important en termes de propagation de l'épidémie. Il est donc impératif de disposer le plus rapidement possible de toute information concernant un cas de variole.

A cette fin, la Direction générale de la santé a élaboré un décret¹ prévoyant le signalement en urgence et la notification à l'autorité sanitaire, des cas suspects ou confirmés de variole et autres orthopoxviroses. La nature et les modalités de ce signalement sont précisés dans la circulaire DGS/SD5 n° 2002/558 du 15 novembre 2002. Celle-ci a été diffusée à toutes les Directions départementales des affaires sanitaires et sociales, à l'ensemble des centres hospitaliers ainsi qu'à l'ensemble des professionnels de santé.

La définition des cas a été précisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) :

- un **cas certain** est un cas qui a été confirmé biologiquement,
 - un **cas suspect** répond aux critères suivants :
1. en l'absence d'autre cas : éruption caractéristique de la variole,
 2. en présence d'autre(s) cas, chez un sujet sans lien épidémiologique avec un cas suspect ou certain : syndrome pseudo-grippal suivi d'une éruption maculo-papuleuse,
 3. en présence d'autre(s) cas, chez un sujet avec un lien épidémiologique avec un cas certain : tout syndrome pseudo-grippal.

Tout cas suspect ou confirmé de variole devra donc être signalé sans délai, par tout médecin ou tout biologiste responsable de laboratoire, à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS). Celle-ci mettra en œuvre immédiatement une enquête épidémiologique, avec l'appui de la Cellule Interrégionale d'Epidémiologie (CIRE) et de l'InVS. L'enquête a pour objectifs de :

- valider le signalement : s'assurer que le diagnostic d'orthopoxvirose a été confirmé biologiquement (et celui de varicelle écarté) par le laboratoire référent de la zone,
- identifier d'éventuels autres cas et rechercher la source potentielle de l'exposition (contacts avec un sujet infecté, prélèvements environnementaux si suspicion d'aérosolisation),
- définir le mode de transmission et la population exposée,
- mettre en place immédiatement les mesures de contrôle destinées à prévenir la transmission à partir du cas, notamment l'identification et la vaccination des sujets contacts.

Les sujets contacts sont définis en fonction du niveau d'exposition au risque de contamination (sujets contacts A à risque élevé et sujets contacts B à risque faible). En effet, c'est en fonction de ce niveau d'exposition que le médecin vaccinateur décidera de prendre en compte, ou non, les contre-indications à la vaccination, quand elles existent.

Source : Ministère de la Santé
8, avenue de Ségur, 75007 Paris
Rédaction : Février 2003

¹ Décret n°2002-1089 du 7 août 2002 modifiant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire des données individuelles à l'autorité sanitaire et modifiant les articles D.11-1 et D.11-2 du code de la santé publique

Fiche N° 10

Prise en charge des malades atteints ou susceptibles d'être atteints par la variole

Le succès de la lutte contre une épidémie de variole, compte tenu du caractère très contagieux de cette maladie, repose en grande partie sur la rapidité d'intervention et sur le confinement des cas (pour limiter au maximum les cas secondaires).

La circulaire du 3 mai 2002 relative aux mesures spécifiques à prendre en cas d'afflux massif de victimes demande à tout établissement hospitalier de spécifier dans des annexes toutes mesures à prendre en cas d'accidents NRBC (nucléaire, radiologique, biologique ou chimique). Ces annexes décrivent notamment, dans le cas de la variole, les conditions d'accueil pré-hospitalier, l'identification des patients suspects ou atteints de variole, ainsi que les services où seront hospitaliser ces malades.

Le diagnostic de cette maladie repose, surtout en tout début d'épidémie (compte tenu des premiers signes peu spécifiques de la maladie), sur l'identification biologique de l'agent responsable (par amplification génique ou, éventuellement, par microscopie électronique). Des appareils à PCR (pour l'amplification génique) ont été fournis aux établissements de santé de référence pour leur permettre de réaliser ce diagnostic. Ces établissements de référence au nombre de 9 (Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Hospices civils de Lyon, CHUs de Bordeaux, de Lille, de Rennes, de Rouen, de Nancy, de Strasbourg), répartis sur le territoire national ont, de plus, un rôle d'expertise et de soutien auprès de l'ensemble des établissements de santé de leur zone. C'est donc à ces établissements référents qu'il serait fait appel devant tout cas suspecté d'être infecté par le virus de la variole.

La prise en charge repose sur un isolement le plus précoce possible des malades et des mesures de précaution importantes pour le personnel appelé à approcher un patient ou à analyser les prélèvements biologiques.

Chaque zone de défense identifie les hôpitaux appelés à recevoir et traiter des personnes atteintes ou suspectes de variole selon un cahier des charges axé sur les points suivants:

- Le service d'hospitalisation doit être complètement isolé des autres unités d'hospitalisation notamment en terme de ventilation. Un système pavillonnaire doit être préféré autant que possible.
- Un service de réanimation doit être réservé aux patients atteints de variole.
- Les personnels prenant en charge ces malades doivent impérativement être vaccinés.
- La prise en charge des tout premiers cas de variole sur le territoire national est réalisée par les membres de l'équipe dédiée nationale, puis par ceux des équipes zonales.
- Les circuits à l'intérieur de l'hôpital sont clairement identifiés pour les patients suspects de variole et autant que possible différents des circulations des autres patients notamment immunodéprimés.
- Des locaux spécifiques seront réservés au personnel en contact avec ces malades pour s'habiller ou se déshabiller

La procédure de prise en charge lors des hospitalisations a été définie, des fiches pratiques ont été rédigées et seront mises à disposition des établissements de santé. Cette prise en charge repose sur les éléments suivants:

- Les examens complémentaires seront tous effectués au lit du malade
- Les actes diagnostiques ou thérapeutiques sont limités à ceux indispensables au traitement de la variole.
- Traitement spécifique des déchets hospitaliers, décontamination particulière de l'instrumentation non jetables.
- Les visites au patient seront également limitées.

Enfin des mesures funéraires particulières seront mises en œuvre pour les patients décédés de variole.

Fiche N°11

Prise en charge des sujets contacts (personnes exposées au virus)

La stratégie globale de contrôle d'une épidémie de variole repose sur l'isolement des cas de variole (donc contagieux) et la vaccination en anneau autour des cas, c'est à dire la vaccination des personnes exposées au virus de la variole, également appelées sujets contacts. Cette vaccination doit être réalisée dans les quatre jours qui suivent l'exposition afin d'empêcher de contracter la maladie ou d'en atténuer la gravité.

Deux catégories de sujets contacts ont été définies en fonction du degré d'exposition au virus: les sujets de catégorie A, à risque élevé et les **sujets de catégorie B** à risque faible. Ces catégories répondent à une définition épidémiologique précise approuvée par le Comité technique des vaccinations :

- **Sujet contact A (risque élevé) :**
 1. toute personne ayant eu un contact face-à-face proche avec le malade (< 2 mètres ou dans la même pièce), depuis le début de la fièvre jusqu'à la chute des croûtes,
 2. toute personne ayant été exposée à une source confirmée de virus, comme lors d'une aérosolisation par exemple.
 3. personnel ayant été en contact étroit avec des éléments de literie du malade atteint de variole, ayant participé à l'élimination des déchets médicaux infectieux non conditionnés de façon sécurisée, ayant participé à la désinfection des locaux ayant abrité le malade, ou ayant participé à la prise en charge des corps.
 4. personnel de laboratoire ayant été exposé à des prélèvements biologiques du malade susceptibles de contenir du virus (prélèvements oropharyngés ou cutanéomuqueux) ou bien victime d'accident d'exposition en manipulant d'autres prélèvements biologiques susceptibles de contenir du virus.
- **Sujet contact B (risque faible) :** ce sont des personnes qui ne répondent pas à la définition de la catégorie A mais qui cependant auront été potentiellement exposées :
 1. toute personne ayant partagé les mêmes transports collectifs que des cas de variole mais chez qui on ne peut exclure un contact proche.
 2. toute personne ayant séjourné dans des pièces partageant le même système de ventilation que des pièces où sont passés des cas contagieux,
 3. toute personne appartenant à l'entourage proche des contacts A (entourage proche: personnes vivant sous le même toit, flirts).

La **recherche active des sujets contacts** est mise en œuvre en urgence dès le signalement d'un cas suspect ou confirmé et fait l'objet d'une enquête épidémiologique rigoureuse. La **vaccination de ces sujets contacts** sera organisée et réalisée **dans les quatre jours suivant l'exposition**. La vaccination de ces sujets contacts sera rendue obligatoire par arrêté préfectoral.

La vaccination des sujets contacts tiendra compte, en fonction du degré d'exposition, de l'existence ou non de contre-indications médicales selon un arbre décisionnel et une liste établis par un comité d'experts et validés par le Comité technique des vaccinations :

- ✓ pour les sujets contact A (à risque élevé), aucune contre-indication médicale ne sera retenue.
- ✓ Pour les sujets contacts B (à risque faible), une liste de contre-indications médicales est à respecter.

Le suivi des sujets contacts est alors organisé au niveau de chaque département en fonction des principes suivants :

- Les sujets contacts vaccinés et vivant sous le même toit que des personnes présentant des contre-indications médicales doivent être isolés de leur entourage pendant environ trois semaines, jusqu'à la chute de la croûte vaccinale pour éviter les accidents d'inoculation;
- Les sujets contacts doivent prendre leur température au moins une fois par jour pendant les 18 jours qui suivent l'exposition. En cas d'hyperthermie (fièvre > 38°C), ils devront être hospitalisés dans des établissements dédiés (où la procédure d'isolement sera mise en œuvre).

- Les sujets contacts vaccinés devront se présenter tous les quatre jours sur le lieu de vaccination pour un suivi médical de l'évolution de la lésion vaccinale et un changement du pansement.
- Des systèmes de réponse téléphonique d'urgence seront organisés au niveau de chaque département, sous la responsabilité de la préfecture et de la DDASS, afin de pouvoir répondre aux questions concernant l'organisation de la vaccination, la surveillance médicale, et la conduite à tenir en cas d'hyperthermie ou de complication liée à la vaccination.

Source : Ministère de la Santé
8, avenue de Ségur, 75007 Paris
Rédaction : Février 2003

Fiche N° 12

Organisation de la vaccination collective

La vaccination contre la variole, qu'elle concerne les membres de équipes zonales, les intervenants de première ligne, les sujets contacts (*voir Fiche N°11*) ou même, si la situation l'exigeait, l'ensemble de la population française, doit être mise en œuvre dans des délais très courts. L'organisation de cette vaccination a du être préparée à l'avance.

Au cas où la vaccination de l'ensemble de la population serait envisagée, l'objectif retenu par les autorités sanitaires est de pouvoir vacciner les **60 millions de personnes présentes sur le territoire en 14 jours, avec un délai d'activation de 24 heures.**

Le plan de vaccination collective, s'appuie sur une unité élémentaire opérationnelle appelée "**unité de vaccination de base**". Cette unité est la structure qui permet de réaliser la vaccination de 1000 personnes par jour. Le personnel nécessaire au fonctionnement d'une unité de vaccination de base comporte :

- 20 médecins,
- 60 paramédicaux,
- 20 personnels administratifs,
- des secouristes et pompiers
- des forces de l'ordre.

Ces personnels seraient répartis en 2 équipes se relayant pour assurer une ouverture du site 12 heures par jour.

Le plan de vaccination prévoit donc de déployer 4200 unités de vaccination sur l'ensemble du territoire (soit 4,2 millions de personnes vaccinées chaque jour pendant 14 jours). Les sites de vaccination collective seront identifiés au niveau de chaque zone, région et département. Un même site pourra bien sûr, en fonction des contraintes démographiques et structurelles locales, réunir plusieurs unités de vaccination de base. Un plan de communication est également élaboré au niveau ministériel, et devra être décliné au niveau de chaque département.

Les vaccins sont actuellement stockés dans deux sites centraux protégés. Un **plan de diffusion du vaccin** est prévu afin de permettre l'acheminement des doses en fonction des besoins sur un site central par zone, en moins de 12 heures, en respectant la chaîne du froid (les vaccins sont congelés à moins 20°C). C'est aux préfets de zone qu'il incombera, ensuite, de distribuer le vaccin au sein de leur zone (toujours en respectant la chaîne du froid). Les volumes concernés par la chaîne du froid sont très faible puisque une ampoule de vaccin, contenant 0,3 millilitre de produit, permet de vacciner 200 personnes (soit 5 ampoules de 3cm de hauteur sur 1cm de large pour la vaccination de 1000 personnes).

Une formation de formateurs à la vaccination contre la variole, organisée au mois de mars 2003 prendra en compte tous les aspects médicaux et logistiques de la problématique d'une vaccination collective contre la variole. Une équipe sera formée par zone qui devra ensuite décliner cette formation au niveau des départements, à l'aide des documents pédagogiques qu'elle recevra lors de cette formation, afin de pouvoir former du personnel sanitaire mobilisable le cas échéant pour activer de façon rapidement opérationnelle les unités de vaccination de base réparties sur tout le territoire.

Source : Ministère de la Santé
8, avenue de Ségur, 75007 Paris

Rédaction : Février 2003

Fiche N°13

Les plans étrangers de réponse à une attaque de variole

Depuis novembre 2001, la France participe activement à deux réseaux internationaux de préparation intensive contre le terrorisme NRBC :

Le premier entre dans le cadre européen (Commission européenne), et consiste en une « **Task Force** » permanente de 15 membres (dont 1 français), installée à Luxembourg.

Le second est le « **Groupe d'action mondial pour la sécurité sanitaire** », constitué par les pays du G7 auquel s'est adjoint le Mexique. Il est coordonné par le Canada.

Ces deux réseaux invitent périodiquement les plus hautes autorités de santé à participer à des journées de confrontation de programmes, comme ce fut le cas en décembre 2002 à Mexico.

A cette occasion, les 8 pays participants ont présenté l'état de préparation de leurs programmes de lutte contre la variole, et étudié les voies possibles d'assistance mutuelle.

De manière schématique, tous les pays ont en commun les principes suivants :

- Respect de la doctrine OMS de vaccination en anneau autour des premiers cas ;
- Rapide vaccination des intervenants de première ligne ;
- Constitution d'un stock de vaccin pour toute la population (l'OMS souhaite de son côté, acquérir un stock de 200 millions de doses) ;
- Equipes régionales de vaccination, formées et équipées ;
- Diagnostic de laboratoire rapide dans laboratoires de référence, par PCR (parfois par microscopie électronique) ;
- Aucune vaccination généralisée envisagée dans l'état actuel, « virtuel », de la menace variolique. La variole est toujours considérée comme éradiquée du monde ;
- Seule la vaccination des équipes d'intervenants de première ligne est actuellement envisagée, et mise en œuvre dans quelques pays (Israël, Etats-Unis).

Des spécificités nationales existent, bien sûr, mais les principes généraux de la réponse sont véritablement comparables entre les différents pays. Le plan britannique a été le premier publié complètement, en décembre 2002.

Source : Ministère de la Santé
8, avenue de Ségur, 75007 Paris

Rédaction : Février 2003