

# Vie et mort de la variole, de l'Antiquité au monkeypox

*The life and death of smallpox, from Antiquity  
to monkeypox*

par Patrick BERCHE\*

## Introduction

La variole ou petite vérole est l'une des pires calamités de l'humanité. Avec un taux de létalité de 30 % en moyenne, on a déploré plus de 300 millions de décès par variole au cours du seul XX<sup>e</sup> siècle. On l'a appelé *variola* (*varius* tacheté, *varus* petite pustule). Les Anglais l'ont surnommé *small pox* (petite vérole, *variola major*), par opposition à *great pox* (grosse vérole) qui désigne la syphilis avec de plus grandes ulcérations cutanées. Le virus *smallpox* à l'origine de la variole identifié au début du XX<sup>e</sup> siècle s'avère strictement inféodé à l'homme et sans réservoir animal. L'analyse de l'histoire de la variole donne une vision panoramique unique de l'évolution d'une grave maladie virale depuis plus de deux mille ans.

## La variole

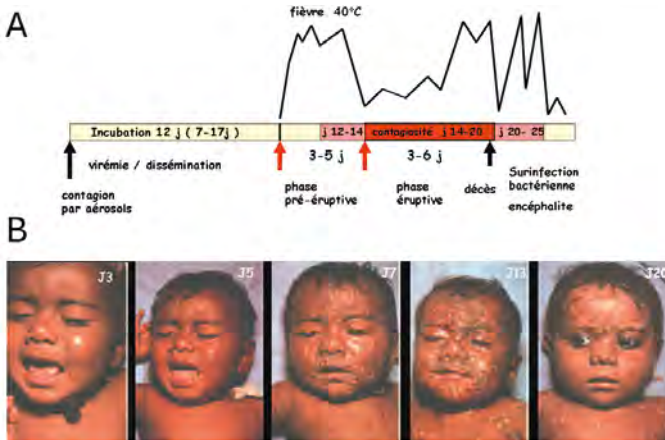
Comment mieux décrire les signes cliniques de la variole ou petite vérole qu'en se rapportant à ceux de la variole de Louis XV. Le 26 avril 1774, le roi

---

Conférence lors de la séance de la SFHM du 13 décembre 2024.

\* patrick.berche@gmail.com

se réveille incommodé, courbaturé, souffrant de céphalées, sans appétit. Le 28 avril, il est fiévreux et les maux de tête s'exacerbent. L'éruption apparaît le 29 avril avec des rougeurs sur le visage. Le 30 avril, des vésicules bientôt confluentes apparaissent sur le visage et l'éruption s'étend à tout le corps dégageant une odeur nauséabonde caractéristique, le *foetor*, tandis que la fièvre baisse, suscitant l'espoir d'une guérison entre le 4 et le 7 mai. La phase finale commence le 8 mai avec la reprise de la fièvre et le délire. Il expire le 10 mai 1774<sup>1</sup>. Suite à une exposition contagieuse, la variole survient après une incubation de 10-14 jours. On distingue trois formes cliniques de variole majeure : la *variole ordinaire* avec une éruption pustuleuse (90 % des cas, létalité 30 %) (Fig. 1), incluant 10-15 % de variole confluent (létalité 50-75 %), celle de Louis XV ; la *variole plate* (6-7 % des cas, létalité 97 %), avec une éruption restant au stade vésiculeux ; la *variole hémorragique* (2-3 % des cas, létalité 96 %), parfois sans éruption et d'évolution foudroyante, avec hémorragies cutanées et muqueuses<sup>2,3</sup>.



**Fig. 1** - A. Courbe de température suivant l'évolution de la variole ; B. évolution de l'éruption de la variole majeure sur 20 jours chez un enfant (OMS).

Vers 1890, on a décrit des épidémies de variole à faible létalité de 1-2 % (*variola minor* ou *alastrim*). La maladie se résume à une éruption vésiculeuse discrète avec fièvre et malaise, sans signes toxiques. D'abord rapportée en Floride en 1896<sup>4</sup>, puis en 1904 en Afrique du Sud<sup>5</sup> et dans les pays voisins, elle côtoie la variole majeure avant de prédominer. Sa plus forte contagiosité est liée à la mobilité des patients capables de se déplacer, contrairement à ceux cloués au lit par la variole majeure. Elle confère une forte protection

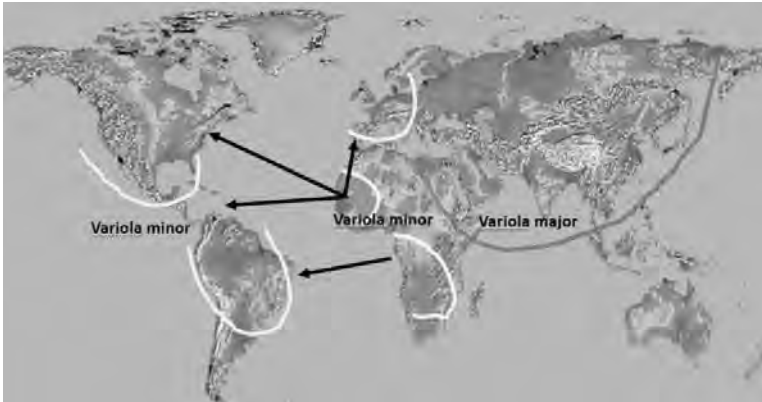


Fig. 2 - Distribution de la variole majeure et de l'alastrim au XX<sup>e</sup> siècle.

contre la variole majeure qui est demeurée majoritaire en Asie et au Moyen-Orient (Fig. 2).

Les sources historiques indiquent l'existence de la variole il y a près de trois mille ans, dans les vallées fluviales densément peuplées de la Chine et de l'Inde, surtout dans la vallée du Gange. En Inde, la première description de la maladie a été faite par Sushruta dans le *Sushruta Samhita*, un traité de médecine et de chirurgie en sanscrit datant du I<sup>er</sup>-II<sup>e</sup> siècle A.D.<sup>6</sup>. La variole désignée *masūrikā*, est une maladie beaucoup moins grave que celle connue aujourd'hui. La première description d'une maladie grave parfois mortelle apparaît dans les écrits du médecin indien Vagbhata, au début du VII<sup>e</sup> siècle, dans le traité ayurvédique *Ashtāngahridaya samhita*<sup>7</sup>. Un siècle plus tard, Shree Madhava-Kara écrivit dans un ouvrage, le *Madhava Nidana*, un chapitre sur le *masūrikā*<sup>8</sup>. La première description clinique indubitable de la variole date du IV<sup>e</sup> siècle en Chine. Ko Hung [Ge Hong], médecin et philosophe taoïste, fait une description claire et détaillée des symptômes et de sa prévalence dans son livre *Zhouhou beiji fang* (« Manuel des prescriptions d'urgence ») écrit vers 340 de notre ère<sup>9</sup>. À partir du II<sup>e</sup> siècle de notre ère, la variole serait devenue l'une des principales endémies dans les vallées fluviales de Chine, frappant surtout les enfants en bas âge.

La variole a été décrite par Galien lors de la Peste Antonine qui a sévi au II<sup>e</sup> siècle A.D. dans tout l'Empire romain. L'évêque Eusèbe de Césarée décrira en 302 une épidémie ressemblant à la variole<sup>10</sup>, de même qu'en 622, le prêtre copte Aaron à Alexandrie dans un ouvrage médical en grec, intitulé *Syntagma*<sup>11,12</sup>. Cependant la plus remarquable description de la variole est celle du célèbre médecin perse Rhazès, responsable de l'hôpital de Bagdad.

Dans son traité *De variolia et morbillis*, il décrit une maladie contagieuse, surtout infantile, qu'il distingue de la rougeole, jusqu'ici confondue avec la variole<sup>13</sup>. Les observations de Rhazès sont confirmées par le Perse Avicenne au XI<sup>e</sup> siècle, le catalan Arnaud de Villeneuve qui décrit la « picote »<sup>14</sup>. et l'Andalou Ibn al-Khatib au XIV<sup>e</sup> siècle. À la Renaissance, Girolamo Fracastoro décrit les symptômes et l'éruption de la variole, avec ses pustules, ses *échaubouloures*, « qui mettent le mal dans les yeux »<sup>15</sup>. Pour lui, il s'agit d'une maladie infantile bénigne qui touche presque tous les enfants.

### **Le berceau historique en Asie**

D'après les sources historiques, le berceau de la variole serait situé dans les zones densément peuplées de l'embouchure de grands fleuves depuis des millénaires, en Chine et en Inde, notamment dans la vallée du Gange. La variole s'étend aux pays voisins en Extrême-Orient, épargnant les populations nomades vivant au nord de la Grande Muraille. En 585, la variole est introduite au Japon et sera à l'origine d'épidémies régulières tous les 10 à 15 ans à partir du X<sup>e</sup> siècle. À cette époque, l'ensemble de l'Asie est touché par la variole avec une augmentation en fréquence et en gravité à partir du XVIII<sup>e</sup> siècle<sup>2</sup>.

Au début de l'ère chrétienne, la variole se propage en Europe en cheminant avec les armées et les commerçants lors des conquêtes romaines et arabes, suivant les routes maritimes et terrestres. L'Égypte du delta du Nil est devenue une colonie romaine au temps de César. Cette région très peuplée est périodiquement touchée par diverses épidémies dévastatrices, du fait de son exposition par voie maritime au sous-continent indien où sévit la variole endémique. Ce pays aurait été touché sporadiquement par la variole, sans épidémies rapportées, comme en témoignent les observations de trois momies présentant des éruptions ulcéreuses évocatrices de variole, notamment la célèbre momie royale de Ramsès V (XX<sup>e</sup> dynastie), mort entre 25 et 35 ans en 1147-1144 av. J.-C<sup>16</sup>.

### **Les épidémies de l'Antiquité : la Peste d'Athènes et la Peste Antonine**

Pendant la désastreuse Guerre du Péloponnèse contre Sparte, la cité d'Athènes et sa région sont frappées en 430 av. J.-C par une très grave épidémie qui décime la population. L'historien Thucydide, témoin oculaire, rapporte que la maladie a débuté en Éthiopie, puis en Égypte et en Libye, avant d'atteindre le port du Pirée et la cité d'Athènes (250 000 habitants), entraînant une mortalité considérable qui n'épargna pas le stratège Périclès. L'historien décrit ainsi la maladie :

« Au début, on éprouvait de violentes chaleurs de la tête ; les yeux étaient rouges et enflammés. À l'intérieur, le gosier et la langue ne tardaient pas à s'injecter de sang ; la respiration était irrégulière, l'haleine fétide. [...]. À l'extérieur, le corps ne paraissait ni très chaud au toucher ni livide ; *il était rougeâtre, parsemé de taches, couvert de petites pustules et d'ulcères* [...]. La plupart des malades, conservant encore quelque vigueur, ne succombaient que le 7<sup>e</sup> ou le 9<sup>e</sup> jour, dévorés par le feu intérieur<sup>17</sup>. »

La « peste » persistera dans des régions éparées de la Grèce et de la Méditerranée orientale jusqu'à son extinction en 426 av. J.-C. L'hypothèse d'une épidémie de variole a été évoquée par certains historiens, sans certitude absolue<sup>18</sup>.

Au II<sup>e</sup> siècle A.D., sous le règne de Marc-Aurèle, éclate une épidémie d'une ampleur jusqu'ici inconnue. L'épidémie éclate en 166 en Égypte, au Moyen-Orient et en Asie Mineure en provenance de la Mer Rouge. On a incriminé la campagne contre les Parthes du général Avidius Cassius, qui prend leur capitale Séleucie en 166, un nœud commercial avec l'Orient. Au cours de la mise à sac de la cité, la légende raconte que les soldats auraient profané le temple d'Apollon « à la longue chevelure » entraînant l'apparition d'un nuage toxique qui contaminera les troupes romaines. Cela aurait entraîné la colère et la malédiction d'Apollon. Le fléau atteint Rome en 166. Sur le million d'habitants que compte alors l'*Urbs*, au moins 300 000 personnes l'auraient contracté, avec une forte mortalité. Ce fléau frappe un empire romain prospère, en paix et en pleine expansion démographique, avec 75 millions d'habitants, dont près de 80 % vivent à la campagne et 20 % dans les cités surpeuplées de plusieurs dizaines de milliers d'habitants. La pestilence emporte le co-empereur Lucius Verus en 169. Le mal sévit à travers tout l'empire, surtout dans les cités. La première vague dure jusqu'en 172, avec un taux de létalité de 15-20 %. Une seconde vague affecte Rome en 191, sous le règne de Commode, avec un taux de létalité plus élevé, estimé à 30-50 %. La Peste Antonine aurait entraîné une chute de 10-20 % de la population de l'Empire romain, soit environ 7-8 millions de morts<sup>19,20</sup>. C'est la première pandémie à s'être étendue à l'ensemble du vaste Empire romain.

L'illustre médecin Claude Galien fut un témoin oculaire de cette « grande pestilence ». À Aquilée où sont stationnées les troupes romaines, il soigne de nombreuses victimes et laissera des observations éparées<sup>21,22</sup>. Il décrit notamment cette « maladie nouvelle » chez un jeune homme qu'il soigne à

Rome. Cela commence par une soudaine indisposition avec une forte fièvre, une gorge douloureuse, une toux brève et des douleurs dorsales. La fièvre s'atténue en quelques jours, au moment des premiers signes de l'éruption. Ce sont des taches rougeâtres visibles sur la face, puis sur tout le corps de la tête aux pieds. Les rougeurs se transforment en vésicules, puis en pustules qui cicatrisent en quelques jours donnant des croûtes qui tombent « comme des écailles » en laissant des stigmates indélébiles. Le malade est incapable de se lever avant le 12<sup>e</sup> jour et finira par guérir. D'après ces symptômes, il fait peu de doute pour la plupart des historiens que la Peste Antonine est bien une épidémie de variole.

### **La variole du Moyen Âge et à la Renaissance**

Après la Peste Antonine, il n'existe pas d'informations précises sur la variole en Occident avant le VI<sup>e</sup> siècle. On a trop peu de données historiques pour incriminer la variole dans la Peste de Cyprien, une grave épidémie survenue au III<sup>e</sup> siècle. En 570, l'évêque Marius d'Avenches décrit une grave épidémie avec diarrhée et une éruption (qu'il appelle *variola*), laquelle ravagea l'Italie et la France et qui touchait le bétail. Puis, Grégoire de Tours rapporte une grave épidémie en 580 en Gaule : « La septième année du règne du roi Childebart, il y eut une grande mortalité parmi le peuple : diverses maladies très dangereuses, accompagnées de pustules et d'ampoules, causèrent la mort d'une grande quantité de gens<sup>23</sup> ». À la suite de la conquête arabe au VII<sup>e</sup> siècle, la variole s'installe à l'état endémique dans les zones conquises, depuis l'Égypte jusqu'à l'Espagne. La maladie sévit dans toute la Chrétienté à partir du VI<sup>e</sup> siècle et serait devenue endémique à partir du XIII<sup>e</sup> siècle. À la Renaissance, Girolamo Fracastoro dans son traité sur la contagion publié en 1546 rapporte que la variole se transmet par contagion directe au contact des patients, mais aussi par l'intermédiaire des fomites, ou même par l'air. Il décrit une maladie touchant surtout les enfants qui en réchappaient la plupart du temps<sup>24</sup>. La maladie semble beaucoup moins grave qu'au XVIII<sup>e</sup> siècle. Dans les données sur la mortalité de la population au XVI<sup>e</sup> siècle, la variole est d'ailleurs peu mentionnée<sup>25</sup>.

Au XVII<sup>e</sup> siècle, la variole succède à la peste, à la lèpre et à la syphilis en tête des fléaux du continent européen. C'est une période de troubles profonds qui bouleversent l'Europe. L'activité militaire est incessante, depuis les Guerres de Religion du XVI<sup>e</sup> siècle jusqu'à la guerre de Trente Ans au siècle suivant. En 1614, une grave épidémie de variole balaie une grande partie de l'Europe et du Proche-Orient. La maladie s'est alors propagée au Nouveau Monde et en Russie, où elle fut à l'origine d'épidémies dévastatrices.

### ***Variola Rex* au siècle des Lumières**

Le XVIII<sup>e</sup> siècle a été la pire période d'exacerbation de la variole<sup>26</sup>. On a parlé de *Variola Rex* tant la maladie dominait alors en termes de mortalité sur tous les continents. On estime que ce fléau entraînait 200 000-600 000 décès annuels en Europe, soit 10-20 % de la mortalité globale de la population. On relève 50 000 à 60 000 décès annuels en France et près de 45 000 en Angleterre<sup>27</sup>. La grande majorité des décès (90 %) concerne les nourrissons et les jeunes enfants. Certains ont avancé le chiffre de 60 millions de morts sur le Vieux Continent lors du XVIII<sup>e</sup> siècle. Les survivants restaient souvent défigurés ou parfois aveugles<sup>28</sup>. La variole aurait été la cause d'un tiers des cécités en Europe. La maladie est endémique en zones urbaines, avec des recrudescences saisonnières à l'automne. À la campagne, on observe des épidémies localisées, touchant adultes et enfants, avec des intervalles de plusieurs années sans aucun cas. La variole a pris la vie de nombreux monarques de toutes les cours d'Europe<sup>a</sup>.

Comment expliquer cette recrudescence de la variole et l'augmentation de sa létalité à partir du XVII<sup>e</sup> siècle ? S'agit-il de causes épidémiologiques, telles que les guerres incessantes des XVI<sup>e</sup> et XVII<sup>e</sup> siècles, ou encore la croissance démographique et l'urbanisation. S'agit-il de l'apparition de nouveaux virus plus virulents ? À partir du début du XIX<sup>e</sup> siècle, la pratique de la vaccination antivariolique va radicalement modifier l'épidémiologie et la létalité de ce fléau, d'abord en Europe et aux États-Unis.

### **La variole dans le Nouveau Monde**

La découverte de l'Amérique a soudainement exposé à des germes inconnus les populations autochtones d'origine asiatique, isolées de l'Ancien Monde depuis plus de 13 000 ans. Il en résultera un génocide non programmé qui décima une grande partie de la population native du Nouveau Monde<sup>29</sup>. La variole a été l'une des plus meurtrières des maladies importées. En l'espace d'un quart de siècle, les populations natives d'Hispaniola (Haïti) et d'autres îles de la Caraïbe, ainsi que du Mexique, sont décimées par des vagues mortifères de variole et d'autres maladies (grippe, rougeole, scarlatine, coqueluche...). En retour, les Espagnols ramèneront la syphilis en Europe.

a. Marie II d'Angleterre (1694), Joseph I<sup>er</sup> d'Autriche (1711), Louis I<sup>er</sup> d'Espagne (1724), Léopold d'Anhalt-Köthen (1728), Pierre II de Russie (1730), Ulrika Eleonora de Suède (1741), Louis XV (1774), Maximilien III de Bavière (1777).

### La variole et la *Conquista*

La variole jouera un rôle déterminant dans la chute de l'Empire aztèque au Mexique. En raison du déclin rapide de la population amérindienne, on commence à partir de 1502 à importer à Hispaniola des esclaves africains par la traite négrière organisée par les Portugais. Ces esclaves importent diverses maladies africaines, comme la fièvre jaune et le paludisme, ainsi que la variole, en plus des transferts depuis l'Europe. Dès 1507, on aurait signalé une première intrusion limitée de la variole dans l'île d'Hispaniola<sup>30</sup>. Dix ans plus tard, une épidémie importée par un navire portugais chargé d'esclaves africains éclate en décembre 1518 à Hispaniola, puis gagne toutes les îles de la Caraïbe. Environ un tiers des autochtones aurait succombé en quelques semaines, sans soins ni nourriture<sup>31</sup>.

En 1519, le conquistador Hernán Cortés conquiert le Mexique à la tête d'une troupe de 500 soldats. Le 23 avril 1519, ce dissident rebelle débarque sur la côte du Mexique et fonde la *Villa de la Rica Vera Cruz*, future Veracruz. En novembre, il prend la capitale Tenochtitlan après plusieurs semaines de siège. Lancé à sa poursuite, Panfilo de Narvèz débarque en avril 1520 et aurait amené un esclave africain en incubation de variole. Plusieurs soldats sont contaminés et le mal se propage aux populations indiennes. Le 30 juin 1520, Cortés est chassé de Tenochtitlan par une insurrection aztèque. Une grave épidémie de variole éclate un an plus tard dans la capitale, décimant la population. Cortés reprend sans combat la capitale à l'agonie le 13 août 1521<sup>30</sup>. Les victimes aztèques de la variole sont illustrées dans la figure 3.

À partir du Mexique, la variole se propage vers l'isthme de Panama, puis la région des Andes atteignant l'Empire inca vers 1525, bien avant l'arrivée des Espagnols. L'Inca Huayna Capac en serait mort entre 1524 et 1528.



**Fig. 3 - Aztèques mourant de la variole.**  
Dessin dans le texte du Franciscain Bernardino de Sahagún (*History of the Conquest of Mexico*, book XII of the *Florentine Codex* (1555-1576),

Sa disparition déclenche une guerre civile entre deux de ses fils Huàscar et Atahualpa. Le conquistador Francisco Pizarro arrive sur les côtes du Pérou en 1532. Avec seulement 180 soldats, il s'empare de l'Inca Atahualpa à Cajamarca et asservit son empire affaibli par la guerre civile, les dissensions et les épidémies. Il saisit ainsi les immenses richesses en or et en argent des Incas. En plus de la férocité des conquistadors, la variole est considérée comme la principale cause de la chute en quelques décennies de plus de 85 % de la population inca<sup>31</sup>.

La variole s'est ensuite propagée en Colombie et au Venezuela, puis jusqu'au Chili qui est touché pour la première fois en 1554. La colonie portugaise du Brésil est frappée pour la première fois par la variole en 1555, à la suite de l'établissement d'une colonie huguenote et de la traite négrière<sup>32</sup>.



**Fig. 4** - Extension de la variole dans le Nouveau monde (XV<sup>e</sup>- XVIII<sup>e</sup> siècle) indiquant les dates de premières épidémies.

Suivront de nombreuses épidémies importées par des esclaves africains et des immigrants. Dans l'État de Bahia, les épidémies auraient tué plus de la moitié des indigènes. À partir de 1588, celles-ci surviennent par vagues successives et aucune partie du continent sud-américain n'est épargnée. Au XVIII<sup>e</sup> siècle, la variole poursuit sa course tragique incontrôlée et devient endémique en Amérique du Sud, touchant surtout les enfants en bas âge (Fig. 4).

### **Le génocide des Indiens et la traite négrière**

À l'arrivée des Espagnols, la population du Nouveau Monde comptait environ 54 millions en 1492, incluant 25 millions au Mexique, 16 millions au Pérou et 2-3 millions en Amérique du Nord<sup>33-35</sup>. La férocité des conquistadors, les guerres, les famines et les épidémies, telles que la rougeole, la varicelle, la coqueluche, la grippe et surtout la variole, ont fait disparaître en quelques décennies les peuples indiens de la Caraïbe, remplacés par les



**Fig. 5** - *Les chemins de la traite négrière qui a déporté entre 1536-1867, 12,5 millions, dont 10,7 millions arrivent vivants (15 % mortalité).*

colons espagnols et les esclaves africains et leurs descendants. En 1548, la population amérindienne du Mexique aurait chuté à 2,7-4,5 millions, puis à 1,1-1,7 million en 1595<sup>35</sup>. On attribue les très forts taux de mortalité par variole à une sensibilité génétique plus grande des Amérindiens exempts de variole depuis plus de 13 000 ans.

L'autre événement tragique de la colonisation de l'Amérique a été la traite négrière (Fig. 5). Les esclaves africains ont importé à de nombreuses reprises la variole qui sévissait en Afrique. Dans le golfe de Guinée, les Portugais s'établissent en 1486 sur la petite île tropicale de Sao Tomé au large du Gabon<sup>36</sup>, qui deviendra un centre d'exportation d'esclaves vers l'Amérique. On observait de nombreux cas de variole dans les camps côtiers où l'on parquait les esclaves, et aussi à bord des navires lors des traversées transatlantiques. Pour les plantations des Antilles puis celles du sud des Treize Colonies, les esclaves venaient du Sénégal et de la Gambie<sup>37</sup>. Entre 1536 et 1867, on estime que 12,5 millions d'esclaves ont été déportés d'Afrique par les Portugais, les Espagnols, les Anglais, les Français et les Néerlandais. Seulement 10,7 millions seraient arrivés vivants du voyage transatlantique (15 % de mortalité)<sup>37,38</sup>. La population servile aux États-Unis était estimée à 4 millions en 1860, juste avant la Guerre de Sécession.

### **La mondialisation de la variole suit la colonisation**

À la fin du XVI<sup>e</sup> siècle, les Espagnols s'établissent dans le sud-ouest des États-Unis actuels, en Californie, au Nouveau-Mexique et au Texas. À partir de 1638, la colonie espagnole de la haute vallée du Rio Grande est frappée par de multiples épidémies de variole qui ont décimé certains peuples

indiens, notamment les Pueblos, les Apaches et les Navajos<sup>39</sup>. L'extension de la variole en Amérique du XVI<sup>e</sup> au XVIII<sup>e</sup> siècle est illustrée dans la figure 4.

L'intrusion de la variole sur la côte est de l'Amérique du Nord au début du XVII<sup>e</sup> siècle se fera de façon très différente de celle qui a prévalu aux Antilles et au Mexique un siècle auparavant. La population indienne d'Amérique du Nord était beaucoup plus clairsemée, estimée à environ 3 millions d'âmes<sup>40,41</sup>. La variole a suivi la colonisation européenne qui commence en mai 1607 par la fondation d'un établissement à Jamestown en Virginie sur les terres des Indiens Powhatans. En 1612-1613, puis en 1617-1619, les Indiens Pawtucketts et d'autres tribus de la côte du Massachusetts sont décimés par des épidémies de variole avec une mortalité de 90 %<sup>42</sup>. En décembre 1620, une centaine de *Pilgrims*, des dissidents anglais réfugiés à Leyde ont débarqué du *Mayflower* pour fonder la colonie de *Plymouth Rock* dans le Massachusetts. En 1633, la variole atteignit cette petite colonie tuant vingt personnes et laissant de nombreux visages grêlés. Le fléau s'est propagé aux villages indiens du voisinage, habités par les Connecticuts et les Narragansetts qui sont décimés. Le même scénario se répéta en Louisiane colonisée par les Français en 1682, depuis la vallée du Mississippi jusqu'aux Grandes Plaines et aux Grands Lacs. Le fléau a remonté le Mississippi et ses affluents jusqu'au Saint-Laurent. Par la suite, les ports des Treize Colonies de la côte est seront régulièrement touchés par des épidémies importées, notamment Boston, New York, Jamestown et Charleston. Les longs répités entre les épidémies sont expliqués par la disparition des germes mortifères qui ne peuvent se maintenir dans des cités de quelques milliers d'habitants. La population indienne est ainsi anéantie en quelques décennies<sup>43</sup>.

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, les épidémies de variole deviennent plus fréquentes et plus intenses. On signale une épidémie à Québec en 1702-1703<sup>44</sup>, puis de graves épidémies frappent Boston<sup>45</sup>, Norfolk, Charleston et Williamsburg. Les mesures prises (fermeture des écoles, quarantaines, isolements à domicile, fuite), échouent à enrayer ces épidémies. C'est à cette occasion qu'est initiée la variolisation dans les Treize Colonies en 1721. La variole va sévir pendant la guerre de Sept Ans (1756-1763), puis pendant la Guerre d'Indépendance des États-Unis (1775-1783). Enfin, la côte pacifique du Nord-Ouest de l'Amérique du Nord ne sera touchée qu'à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle<sup>46</sup>.

La variole existait sur la côte est de l'Afrique depuis le début de notre ère du fait des voies maritimes commerciales avec l'Inde et la Chine, ainsi que sur tout le pourtour méditerranéen suivant la conquête arabe du VII<sup>e</sup> siècle. L'Afrique australe, peuplée de Bushmen, de Hottentots et de Bantous, est demeurée exempte de variole jusqu'aux premières implantations des

Hollandais à Cape Town en 1652. En 1713, une épidémie de variole a frappé les enfants des familles de colons, épargnant les adultes. En revanche, les Hottentots de tous âges sont décimés avec disparition de clans entiers<sup>47</sup>. Suivront d'autres épidémies au Cap, importées depuis Ceylan, l'Inde ou l'Europe jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle. L'Afrique sera un des continents où la variole endémique a persisté le plus longtemps lors de la campagne mondiale d'éradication au XX<sup>e</sup> siècle, avec les derniers cas de variole naturelle dans la Corne de l'Afrique.

L'Australie colonisée en 1787 connut sa première épidémie de variole en 1789, touchant les aborigènes près de Sydney<sup>48</sup>. Suivront des épidémies importées et espacées au cours du XIX<sup>e</sup> siècle, sans passage à l'endémicité du fait de la faible population dispersée sur un très vaste continent. La maladie a fait aussi de graves incursions au XIX<sup>e</sup> siècle dans les îles d'Océanie, notamment l'île de Palau en Micronésie, dans les Carolines en 1854 (2 000 morts sur 5 000 habitants), l'île de Guam en 1856 (5 000 morts sur 15 000 habitants)<sup>49</sup>, l'île de Ua Pou dans les archipels des Marquises et d'Hawaï, jusqu'à l'île de Pâques en 1863. Ces épidémies disparaissent en quelques mois sans se maintenir à l'état endémique. La variole a concouru, avec les autres fléaux infectieux, à l'effondrement de la population de l'Océanie<sup>50</sup>.

### **La lutte contre la variole, l'inoculation et la vaccine**

La variolisation ou *inoculation* est ressentie comme une innovation majeure lors de son introduction en Europe et en Amérique du Nord en 1721. En réalité, ce procédé empirique était pratiqué en Asie et en Afrique depuis des siècles. Bien que non dépourvu de risques, il confère une protection individuelle très efficace contre une maladie tellement redoutée. Cependant, les inoculés sont contagieux et doivent être isolés. À l'époque, cette méthode est considérée surtout comme une thérapeutique<sup>51</sup>. Ce procédé a surtout ouvert la voie à la découverte de la vaccination par Edward Jenner, médecin de campagne « inoculateur ».

L'inoculation a été popularisée en Angleterre par Lady Mary Wortley Montagu (Fig. 6), épouse de l'ambassadeur auprès de la Sublime Porte. En 1718, elle décide de faire inoculer à Istanbul son fils de cinq ans. À son retour à Londres en 1721, elle fait inoculer sa fille de quatre ans. Elle convainc la princesse de Galles de faire de même pour ses enfants<sup>52</sup>. Cet événement a contribué à une acceptation de l'inoculation par les médecins et le grand public. En 1762, le procédé est simplifié par Robert Sutton. On estime qu'il y a eu 200 000 inoculés en Angleterre entre 1766 et 1800<sup>53</sup>,

pour une population de 10,5 millions d'habitants. Toutefois, cela n'a en rien fait baisser la fréquence et la mortalité à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, du fait du nombre limité d'inoculés par rapport à la population. En France, le nouveau procédé est accueilli avec beaucoup de réticence. La mort tragique du roi Louis XV marque un tournant, car le jeune roi Louis XVI décide en juin de se faire inoculer par le procédé de Sutton, avec ses deux frères, le comte de Provence et le comte d'Artois, et la comtesse d'Artois. À la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, le total des inoculés en France aurait été de 60 000 à 70 000, surtout dans les milieux aisés.

Cotton Mather (Fig. 6), pasteur puritain érudit de Boston, apprend en 1706 de son esclave *coromantee* Onesimus qu'il ne craint pas la variole, car dans son pays natal, la *Gold Coast* (Ghana), il a été inoculé dans l'enfance avec une goutte de pus de varioleux déposée sur une scarification cutanée<sup>54</sup>. En 1716, Mather a connaissance des articles de Timoni et de Pylarini sur l'inoculation pratiquée à Istanbul. Lors d'une épidémie de variole en avril 1721, Mather convainc un chirurgien, Zabdiel Boylston, d'inoculer son plus jeune fils et deux esclaves noirs qui guérissent en une semaine. Il propose ensuite d'inoculer tous les volontaires qui se présenteraient. L'épidémie finalement a cessé en février 1722 faisant 5 889 victimes, soit près de 50 % de la population de Boston, entraînant 844 morts (létalité 14 %). Parmi les 287 patients inoculés, seuls six (2,4 %) meurent de variole<sup>55</sup>. De crainte d'être pendu, le courageux médecin doit se cacher pendant quelques semaines. On tente aussi d'incendier la maison du pasteur ! Ainsi débute l'inoculation en Amérique, la même année qu'en Angleterre. La



Fig. 6 - Lady Wortley Montagu (1689-1762) et Cotton Mather (1663-1728).

pratique gagnera peu à peu certaines villes des Treize Colonies, dont Boston et Philadelphie. Au cours de la guerre d'Indépendance, George Washington la rendra obligatoire pour les nouvelles recrues de l'armée continentale au début de l'année 1777.

### La vaccine d'Edward Jenner

Edward Jenner (1749-1823) (Fig. 7), médecin de campagne à Berkeley (Gloucestershire), pratique l'inoculation et remarque que les personnes ayant contracté le *cowpox*, une maladie bénigne provenant de la traite des vaches, sont résis-

tantes à l'inoculation. Il collige les cas de *cowpox* humain, confirmant la résistance à la variole naturelle. En mai 1796, une épizootie apparaît dans la ferme d'un propriétaire. Une jeune femme, Sarah Nelmes, présente des pustules de *cowpox* sur les mains et les bras (Fig. 9). Il décide d'inoculer le 14 mai 1796 James Phipps, un enfant de huit ans avec une



**Fig. 7 -** (A) Edward Jenner (1749-1823) (Wellcome Collection Gallery) ; (B) pustules de *cowpox* (gravure de 1811) ; (C). Pustules de *cowpox* du bras de Sarah Nelmes d'après la publication de Jenner (1798), gravure de Pearce (National Library of Medicine, Bethesda, Maryland).

lancette imprégnée de la « matière » des pustules. En quelques jours, des vésicules apparaissent au point d'inoculation et il guérit (Fig. 7). Le 1<sup>er</sup> juillet 1796, Jenner teste l'efficacité du procédé en l'inoculant avec du pus de varioleux. L'enfant est devenu réfractaire à l'inoculation de la variole. Jenner collige ainsi 23 cas avec inoculation du *cowpox*. Il publie ses résultats à compte d'auteur à Londres dans un petit livre de 75 pages qui paraît le 17 septembre 1798<sup>56</sup>.

Contrairement à l'inoculation, le procédé de la vaccination est vite accepté par la communauté médicale et la population et se répand rapidement en Angleterre, avec ses avantages majeurs : protection contre la variole, pas d'isolement, pas de régime, pas de contagion. La réaction locale est



**Fig. 8** - « *La vaccine* » or « *Le préjugé vaincu* »  
 (vaccination de bras à bras, tableau de Louis Boilly (1807)  
 (Wellcome Institute for the History of Medicine, Londres).

beaucoup plus modérée que celle de l'inoculation. En peu de temps, le procédé diffusera en France et dans le monde entier. En moins de deux ans, près de 12 000 personnes sont vaccinées et bientôt plus de 100 000 en Angleterre.

Une difficulté de la vaccination est la source du levain vaccinal. Le *cowpox* est une maladie sporadique assez rare chez les vaches. En son absence, Jenner propose d'utiliser la lymphe des pustules de la *grease*, une variole des chevaux (*horsepox*, « eau aux jambes » ou gourme). Dans sa publication, il l'a utilisé avec succès dans sept des 23 cas. Un autre moyen de conserver le levain vaccinal proposé par Jenner est la vaccination de bras à bras (Fig. 8), évitant sa « dégénérescence » et permettant un envoi de la vaccine par des personnes vaccinifères. Jenner mourra en 1823 couvert d'honneurs et de reconnaissance.

Dès le début, Jenner avait envisagé d'éradiquer la variole par la vaccine. La vaccination de bras à bras permettra de diffuser la vaccine dans le monde entier, notamment dans tout l'empire espagnol, aux Antilles, en Amérique du Sud et aux Philippines, grâce à l'expédition royale philanthropique de vaccination de Francisco Balmis et José Salvany de 1803 à 1813<sup>57</sup>. À partir des années 1860, ce procédé à l'origine de risques infectieux sera remplacé par la vaccination animale à partir de génisses vaccinifères, selon un procédé mis au point à Naples<sup>58</sup>. Son efficacité est illustré dans la figure 9. La vaccine animale associée à des procédés de conservation (addition de glycérol, dessiccation), vont beaucoup faciliter la diffusion mondiale de la vaccine.



**Fig. 9 - Efficacité de la vaccination contre la variole :**  
*Photographie à Leicester en 1900 de deux enfants en contact le même jour avec un cas index, l'un vacciné indemne, l'autre non vacciné malade (The New Sydenham Society, London: 1904).*

### **La campagne d'éradication de la variole**

En 1958, la XI<sup>e</sup> Assemblée mondiale de l'ONU vote en faveur du projet de résolution présenté par le Pr Viktor Zhdanov au nom de l'Union soviétique, projet soutenu par la suite par les États-Unis. La XII<sup>e</sup> Assemblée adopte à l'unanimité cette résolution en mai 1959 et décide d'entreprendre un programme d'éradication mondiale de la variole. La tâche de l'OMS est de coordonner le programme, la surveillance et l'expertise technique. L'objectif est de vacciner 80 % de la population dans les pays où la variole est endémique. Cette vaccination de masse ne parvient pas à stopper la circulation du virus. Il persiste un faible nombre de chaînes continues de transmission, surtout en zones urbaines, à l'origine de résurgences. À la suite des observations sur le terrain de William Foege, montrant l'efficacité de la vaccination des sujets contacts des varioleux et de l'isolement<sup>59</sup>, l'OMS va utiliser cette stratégie de vaccination « en anneau » à partir de 1969. Dès lors, la variole recule fortement. Le dernier cas de variole majeure est enregistré au Bangladesh, dans le village de Kuralia (île de Bhola), le 16 octobre 1975, chez une petite fille de deux ans, Rahima Banu. Le dernier refuge de la variole est la Corne de l'Afrique, où sévit surtout la variole mineure. L'ultime cas de variole naturelle survient le 27 octobre 1977 en Somalie, un jeune cuisinier, Ali Maow Maalin, souffrant d'alastrim. L'annonce officielle de l'éradication de la variole est faite le 8 mai 1980.

### Le virus *smallpox*

Le virus fait partie de la vaste famille des poxvirus et son génome à ADN a été séquencé en 1993 (186 kb codant 187 protéines)<sup>60</sup>. Il est très proche des virus *taterapox* et *camelapox*. Le virus *taterapox* a été isolé chez la gerbille africaine à sole plantaire nue (*Tatera kempii*). Ce rongeur nocturne qui pullule à certaines saisons est porteur sain et seul hôte connu<sup>61</sup>. L'aire de répartition de cette gerbille s'étend depuis l'Afrique de l'Ouest jusqu'à l'Éthiopie. Le virus *camelapox* (CMPV) lui a été isolé en 1970 chez des camélidés (dromadaires et chameaux). Le spectre de la variole des camélidés va d'infections locales inapparentes à des infections systémiques graves, avec une forte mortalité<sup>62</sup>. Le virus est peu pathogène pour l'homme. Le virus *smallpox* est donc d'origine africaine, provenant d'un ancêtre cowpox-like, commun avec les virus *taterapox* et le *camelapox*. On a proposé que, du fait de changements climatiques, des camélidés domestiqués aient été importés et élevés dans la Corne de l'Afrique il y a 3 500-4 500 ans, avant de disséminer jusqu'en Égypte aux VI<sup>e</sup>-VII<sup>e</sup> siècles av. J.-C., et de se répandre dans d'autres régions du continent africain. C'est là qu'un virus ancestral de rongeurs pourrait s'être adapté aux humains et aux camélidés parmi les élevages concentrant des dizaines de milliers d'animaux dans cette zone. Ceci aurait engendré les virus *camelapox*, *smallpox* et *taterapox*, qui seraient apparus au même moment dans cette zone géographique<sup>63</sup>.

Le séquençage de l'ADN ancien ouvre la voie à une nouvelle histoire de la variole à partir des données génétiques du virus provenant des prélèvements de dépouilles de varioleux (os et dents). Les sources historiques rapportent l'existence d'une grave maladie stéréotypée dans ses symptômes cliniques depuis la Peste Antonine au II<sup>e</sup> siècle de notre ère, une variole ressemblant à celle du XX<sup>e</sup> siècle. De plus, on constate la forte recrudescence des épidémies mortelles de variole à partir des XVII<sup>e</sup> et XVIII<sup>e</sup> siècles. Y a-t-il des variations de virulence comme le suggère l'émergence du virus de la variole mineure ? Considérant le faible taux de mutations de l'ADN du virus, on pourrait s'attendre à une certaine homogénéité de l'ADN des isolats de virus *smallpox*. Qu'en est-il en réalité ?

L'étude comparative des génomes complets de plus de 40 isolats humains du virus de la variole majeure et mineure, échantillonnés au XX<sup>e</sup> siècle, montre l'existence d'une diversité des génomes viraux que l'on regroupe par « clades » selon les continents où sévissait le fléau, l'Afrique de l'Ouest, l'Amérique du Sud et l'Asie<sup>64</sup>. Cela permet de construire un arbre phylogénique du virus *smallpox* qui indique une origine assez récente des isolats modernes. Une autre étude confirme l'existence de deux clades

primaires qui auraient divergé il y a 1 400 à 6 300 ans à partir d'un ancêtre africain provenant de rongeurs. L'un des clades rassemble les virus qui se sont propagés depuis l'Asie entre 400 et 1600 de notre ère, l'autre regroupe des virus qui ont divergé il y a au moins 800 ans, incluant ceux de la variole mineure<sup>65</sup>.

Par la suite, on n'a pu déterminer les séquences de virus *smallpox* provenant de prélèvements humains datant de plusieurs siècles. On a déterminé la séquence du virus à partir des prélèvements d'un enfant âgé de 2-4 ans, décédé entre 1643 et 1665, reposant dans la crypte de l'église du Saint-Esprit à Vilnius<sup>66</sup>. Ces virus se sont récemment diversifiés à partir d'un ancêtre commun apparu entre 1588 et 1645. Deux clades principaux se seraient séparés au XVIII<sup>e</sup> siècle entre 1734 et 1793. La diversification des isolats de virus contemporains serait survenue à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Cela pourrait être le résultat de la pression de sélection de la vaccination qui expliquerait aussi l'extinction de certains génotypes. D'autres études à partir d'échantillons humains trouvés dans des musées tchèques et anglais et de cadavres congelés en Sibérie corroborent ces résultats<sup>67-69</sup>.

En 2020, un nouvel éclairage est survenu de façon inattendue. L'étude des génomes entiers humains provenant d'extraits des os et des dents de 1 867 individus décédés sur une période de 30 000 ans et vivant en Eurasie et en Amérique a permis une analyse informatique des données génomiques brutes. Lors de cette étude, des séquences du virus *smallpox* ont été retrouvées dans 26 échantillons<sup>70</sup>. Treize ont pu être étudiés de façon approfondie, incluant deux individus morts au XIX<sup>e</sup> siècle et onze individus (2 %) morts entre 603 et 1050. Cela correspond à l'Âge des Vikings, une période de 450 ans marquée par une expansion de la population scandinave qui serait passée de 750 000 à un million d'individus. Les onze dépouilles étaient localisées en Europe du Nord, en Russie de l'Ouest et au Royaume-Uni. Le génome complet du virus *smallpox* a pu être reconstitué chez quatre individus, et partiellement chez sept autres. Ces résultats établissent avec certitude la survenue de cas documentés de variole il y a plus de 1 000 ans. Les séquences retrouvées correspondent à un clade aujourd'hui disparu, différent des virus contemporains. L'ancêtre commun le plus proche remonte vers le III<sup>e</sup> siècle. Ces observations confirment les sources historiques en indiquant que le virus *smallpox* était présent en l'Europe dès les premiers siècles de notre ère.

L'analyse des génomes des virus *smallpox* des Vikings montre des différences notables dans les parties terminales de ces génomes. Contrairement aux génomes viraux des Vikings, on retrouve 29 gènes inactivés (délétions ou

mutations) dans le génome des virus modernes. Ces gènes sont impliqués dans la réponse immunitaire innée et la restriction du spectre d'hôte, mais apparemment ils ne sont pas requis pour la pathogénicité de la variole contemporaine. Ceci suggère l'existence pour les virus des Vikings d'un spectre d'hôte plus large, non forcément restreint à l'homme. Comment la perte de gènes peut-elle expliquer l'exacerbation de la virulence ? Il faut garder à l'esprit que la gravité de la variole majeure est liée en grande partie aux dommages causés par les réponses excessives de l'immunité innée de l'hôte. La perte de certains gènes viraux immunomodulateurs pourrait rendre plus virulent le virus smallpox et restreindre son spectre à l'homme. Il est donc possible que le virus de la variole des Vikings ait évolué pendant des siècles comme une zoonose assez courante provoquant une infection modérée chez l'homme, les rongeurs et d'autres espèces. Dans le même sens, on sait que les *Orthopoxvirus* animaux à spectre d'hôte étroit possèdent moins de gènes que ceux à large spectre. Par exemple, on compte 162 gènes fonctionnels dans le virus de la variole majeure contre 209 gènes fonctionnels dans le virus *cowpox*<sup>71</sup>.

Pourquoi le virus *smallpox* a-t-il évolué vers une plus forte virulence chez l'homme aux XVII<sup>e</sup>-XVIII<sup>e</sup> siècles ? Ce virus n'établit pas d'infections persistantes et il n'y a pas de porteurs sains. Seuls les patients sont contagieux surtout pendant la période de l'éruption. De plus les survivants de variole développent une immunité protectrice à vie, de sorte que les virus sont contraints pour survivre d'infecter des individus indemnes, surtout les jeunes enfants en zone d'endémie. L'inactivation de certains gènes peut aussi conférer au virus une capacité de transmission et de réplication plus efficace, à l'origine d'une infection épidémique grave. Les isolats anciens, moins agressifs et moins contagieux, auraient ainsi disparu. Enfin, la vaccination qui s'est développée au cours du XIX<sup>e</sup> siècle a pu contribuer à l'élimination rapide d'anciens clades de ce virus. Ainsi le virus *smallpox* a pu s'adapter à l'espèce humaine en restreignant progressivement son spectre d'hôte et en exacerbant sa virulence.

## Conclusion

L'éradication de la variole en 1980 est un des plus remarquables succès de santé publique. Dès lors, la vaccination contre la variole a été arrêtée dans l'ensemble des pays. Aujourd'hui, on conserve des centaines de souches viables du virus smallpox dans des stocks officiels à Atlanta en Géorgie (États-Unis) et à Koltsovo, en Sibérie, ce qui peut être une menace à la suite d'un accident ou d'un acte malveillant. De plus, il est désormais

possible de synthétiser au laboratoire les poxvirus, comme le horsepox, ou bien de les manipuler génétiquement. À cela, il faut ajouter l'émergence en Afrique à partir des années 1970, d'épidémies humaines dues au virus monkeypox, de faible virulence et peu contagieux. Ces épidémies sont ensuite survenues hors d'Afrique en 2003 aux États-Unis. Récemment, une épidémie à extension mondiale de monkeypox, surtout transmise par voie sexuelle, a sévi en 2022-2023, entraînant 91 328 cas dans le monde dans 110 pays. Il faut donc rester vigilant sur l'évolution de ce virus.

### RÉSUMÉ

La variole a été l'une des pires calamités de l'humanité à l'origine de graves épidémies depuis les premiers siècles de notre ère. Avec un taux de létalité de 30 %, on a déploré plus de 300 millions de décès par variole au XX<sup>e</sup> siècle. Ce fléau a facilité l'effondrement des civilisations amériennes au XVI<sup>e</sup> siècle et la colonisation de l'Amérique. Longtemps les seules armes pour prévenir la contagion ont été le confinement et la quarantaine. Que les survivants de variole soient épargnés lors d'une nouvelle épidémie, est à l'origine de l'idée d'inoculer par voie cutanée ou nasale du pus de varioleux en voie de guérison pour prévenir la maladie. Cette *inoculation* (ou variolisation) était très efficace, mais risquée du fait de la contagiosité des variolés et de la survenue parfois d'une variole. En 1798, Edward Jenner, montre l'efficacité préventive du cowpox contre la variole. Cela a abouti à l'éradication de la variole dans le monde en 1980 à la suite d'une campagne mondiale de vaccination sous l'égide de l'OMS. Moins de cinquante ans après sa disparition, on a vu resurgir en 2022 des épidémies à extension mondiale dues à un virus proche, le monkeypox virus. Cette perspective historique donne une vision panoramique unique de l'évolution d'une grave pandémie virale depuis plus de deux millénaires.

### SUMMARY

*Smallpox has been one of mankind's worst calamities, causing severe epidemics since the first centuries of our era. With a case-fatality rate of 30%, over 300 million people died of smallpox in the 20<sup>th</sup> century. This scourge facilitated the collapse of Amerindian civilizations in the 16<sup>th</sup> century and the colonization of America. For a long time, containment and quarantine were the only means of preventing contagion. The fact that smallpox survivors were spared during a new epidemic gave rise to the idea of inoculating the skin or nose with pus from recovering smallpox sufferers to prevent the disease.*

*This inoculation (or variolation) was highly effective, but risky due to the contagiousness of inoculated patients and the occasional outbreak of smallpox. In 1798, Edward Jenner demonstrated the preventive efficacy of cowpox against smallpox. This led to the worldwide eradication of smallpox in 1980, following a global vaccination campaign under the aegis of the WHO. Less than fifty years after its disappearance, in 2022 we saw the resurgence of worldwide epidemics caused by a closely related virus, the monkeypox virus. This historical perspective provides a unique panoramic view of the evolution of a serious viral pandemic over more than two millennia.*

## NOTES

- 1) DARMON P., *La variole, les nobles et les princes. La petite vérole mortelle de Louis XV.* Bruxelles : Éditions complexes, 1989.
- 2) FENNER F., HENDERSON D.A., ARITA I., JEZEK Z., LADNYI I.D., *Smallpox and its eradication*, Geneva: WHO, 1988 (p.1-68).
- 3) RAO A.R., *Smallpox*, Bombay: The Kothari Book Depot, 1972 (p.9-35).
- 4) CHAPIN C.V., Variation in type of infectious disease as shown by the history of smallpox in the United States, 1895-1912, *J Infect Dis*, 1913 ; 13: 171-196.
- 5) DE KORTE W.E., Amaas, or kaffir milk-pox. *Lancet*, 1904 ; 1: 1273-1276.
- 6) WISE T.A., *Review of the history of medicine* (Vol. 11), London: J. Churchill, 1867.
- 7) VOGEL C., *Vāgbhāṣa Ashtāṅgahriḍaya samhitā. The First Five Chapters of Its Tibetan Version*, San Francisco : Franz Steiner, 1965, p.13.
- 8) RAO R.S.K., *Encyclopaedia of Indian Medicine: historical perspective*, Vol.1 (2 ed.). Bombay : Popular Prakashan. 2005, p. 69–70.
- 9) WONG K.C., LIEN-THE W., *History of chinese medicine : being a chronicle of medical happenings in China from ancient times to the present period*, 2<sup>nd</sup> edit., Shanghai : National quarantine Service, 1936, p. 28.
- 10) DIXON C.W., *Smallpox*, 1962, London : J.& A. Churchill, 1962, p. 189.
- 11) MEYERHOF M., The “Book of Treasure”, an early arabic treatise on medicine, *Isis*, 1930 ; 14 (1) : 55-76
- 12) DIETRICH A., Ahrun. In : *Encyclopedie de l'Islam*, 2<sup>nd</sup> ed., suppl. 1-2, Leiden, 1980, le Coptic Encyclopedia, 1991, p. 52-53.
- 13) RHAZES, *Traité de la variole et la rougeole* (trad. Leclerc & Lenoir), Paris : J.B. Baillière, 1866. p.17, 34, 35.
- 14) DE VILLENEUVE A., *S'ensuit le trésor des povres qui parlent des maladies qui peuvent venir au corps humain et des remèdes ordonnez contre icelles*, Paris : M. Lenoir, 1512. p. 53.
- 15) FRACASTOR G., *Les Trois Livres de Jérôme Fracastor sur la contagion, les maladies contagieuses et leur traitement* (Trad. L. Meunier), Paris : Société d'Éditions Scientifiques, 1893 (chap.2 ; p. 86).
- 16) RUFFER M.A., FERGUSON A.R., Note on an eruption resembling that of variola in the skin of a mummy of the twentieth dynasty (1200-1100 BC). *J Pathol Bact*, 1911 ; 15: 1-3.

- 17) THUCYDIDE, *La guerre du Péloponnèse*, livre II, 47, p. 3-48 (trad. J. de Romilly), Paris : Les Belles Lettres, 1962.
- 18) LITTMAN, R.J., LITTMAN, M.L., The Athenian plague : smallpox. *Proc Am Philol Assoc*, 1969 ; 100: 261-275.
- 19) GILLIAM J.F., The plague under Marcus Aurelius. *Am J Philol*, 1961; 82 (3) : 225-251.
- 20) LITTMAN RJ, LITTMAN ML. Galen and the Antonine plague, *Am J Philol*, 1973 ; 94 : 243-255.
- 21) GALEN C., *Methods of Medicine* (Vol II: Book 5, p. 2-117) (trad. Johnston I. & Horsley G.H.). Cambridge (MA) : Harvard Univ. Press, 2011.
- 22) GALIEN C., *De la bile noire* (trad. Barras V., Birchler T. & Morand A.-F.). Paris : Gallimard, 1998.
- 23) GREGOIRE DE TOURS, *Histoire des francs* (livre VI) (trad. F. Guizot), Paris : J.L.J. Brière, 1825, p. 327-328.
- 24) FRACASTORO G., *De Contagione et Contagiosis Morbis*, Venetii : L.A. Iuntae, 1546 (Trad. L. Meunier, Paris, Société d'Édition Scientifiques, 1893).
- 25) CARMICHAEL A.G., Infection, hidden hunger and history. *J Interdiscip Hist*, 1983; 14 : 249-264.
- 26) DARMON P., *La longue traque de la variole*, Paris : Perrin, 1986.
- 27) HOPKINS D.R., *Princes and peasants. Smallpox in history*, Chicago: Univ. Chicago Press, 1983 (p. 41-42).
- 28) HIRSCH A., *Handbook of geographical and historical pathology* (transl. C. Creighton), Vol. 1, *Acute infective diseases*, London: The New Sydenham Society, 1883 (p.123-153).
- 29) NUNN N., QIAN N., The Columbian Exchange: A History of Disease, Food, and Ideas, *J Econ Perspect*, 2010 ; 24 (2) : 163–188.
- 30) DIAZ DEL CASTILLO B., *Histoire véridique de la conquête de la nouvelle Espagne* (trad. D. Jourdanat), Paris : Imprimerie Lahure, 1877.
- 31) ROBERTSON R.G., *Rotting Face, smallpox and the American Indians*, Caldwell (Idaho) : Caxton Press, 2001 (p.104-134).
- 32) HOCHMAN G., Priority, Invisibility and Eradication: The History of Smallpox and the Brazilian Public Health Agenda, *Med Hist*, 2009 ; 53: 229–252.
- 33) BORAH W., COOK S.F., *The population of Central Mexico in 1548. An analysis of the Suma de visitas de pueblos*, Berkeley, Univ. California Press, 1960.
- 34) COOK S.F., BORAH L.B., *Essays in Population History: Mexico and the Caribbean* (Vol. 1), *Mexico and the Caribbean*, Berkeley : Univ. California Press, 1971.
- 35) BOOKS F.J., Revising the conquest of Mexico : smallpox, sources and populations, *J Interdiscip Hist*, 1993 ; 24 :1-29.
- 36) BATISTA DE SOUSA I., *São Tomé et Principe de 1485 à 1755 : une société coloniale : du Blanc au Noir*, L'Harmattan : Paris, 2008.
- 37) MANNING P., *Slavery and African Life : Occidental, Oriental, and African Slave Trades*, New York, Cambridge Univ. Press, 1990.
- 38) PETRE-GRENOUILLEAU O., *Les Traités négrières*, Paris : Gallimard, 2004.
- 39) DUFFY J., Smallpox and The Indians In The American Colonies, *Bull Hist Med*, 1951; 25 (4): 324-341.
- 40) DOBYNS H.F., Estimating aboriginal population: an appraisal of techniques with a new hemispheric estimate, *Curr Anthropol*, 1966; 7 (4): 395-449.

- 41) DOBYNS H.F., *Native American Historical Demography : A critical Bibliography*, Bloomington : Indiana Univ. Press, 1976 ;
- 42) WOODWARD S.B., The story of smallpox in Massachusetts, *New Engl J Med*, 1932 ; 206 (23) : 1181-1191.
- 43) DUFFY J. , Smallpox and The Indians In The American Colonies, *Bull Hist Med*, 1951; 25 (4): 324-341.
- 44) HEAGERTY J.J., *Four centuries of medical history in Canada* (vol.1), Toronto : MacMillan, 1928. p.32
- 45) HENRY E.H., *Experience in Massachusetts and a few other places with smallpox and vaccination*, *Bost Med Surg J*, 1921; 185: 221-228.
- 46) BOYD R., *The Coming of the Spirit of Pestilence*. Vancouver, BC: UBC Press, 1999.
- 47) POTGIETER D.J. *et al.*, *Standard Encyclopaedia of Southern Africa* (vol.4), Cape Town: Nasau, 1970.
- 48) CAMPBELL J., Smallpox in aboriginal Australia, the early 1830s. *Hist Studies*, 1985; 21: 336-358.
- 49) MUMFORD E.P., MOHR J.L., Preliminary report on infectious diseases of enemy-occupied territories. Part I. The Japanese Mandated Islands and Guam. *Am J Trop Med Hyg*. 1943; 46 : 15-23.
- 50) SAND C., *Hécatombe océanienne, Histoire de la dépopulation du Pacifique et ses conséquences (XVI<sup>e</sup>-XX<sup>e</sup> siècle)*, Tahiti : Ed. Au vent des îles, 2023. 1-376.
- 51) ERIKSEN A., Cure or protection ? The meaning of smallpox inoculation, ca 1750-1775. *Med Hist*, 2013; 57 (4) : 516-536.
- 52) RIEDEL S., Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination, *Proc Bayl Univ Med Cent*, 2005 ;18 : 21-25.
- 53) BAZIN H., *The eradication of smallpox*, London, Academic Press, 2000, 30-31
- 54) BOYLSTON A., The origins of inoculation. *J R Soc Med*, 2012 ; 105 (7) : 309–313.
- 55) BOYLSTON Z., *An Historical Account of the Small-pox Inoculated in New England*. London: S. Chandler, 1726.
- 56) JENNER E., *An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cowpox*, London: Simpson Low, 1798.
- 57) Marc C., RIGAU-PÉREZ J.G., The world's first immunization campaign: the Spanish Smallpox Vaccine Expedition, 1803-1813, *Bull Hist Med*, 2009 ; 83(1):63-94.
- 58) SACCO L., *Trattato di Vaccinazione con osservazioni sul giavado e vajuolo pecorino* , Milano, Tipographia Mussi, 1809, p. 172-178.
- 59) FOEGE W., MILLAR J.D., LANE J.M., Selective epidemiologic control in smallpox eradication, *Am J Epidemiol*, 1971; 94 : (4) : 311-315.
- 60) MASSUNG R.F., LIU L.-I., QI J., *et al.*, Analysis of the Complete Genome of Smallpox Variola Major Virus Strain Bangladesh-1975, *Virology*, 1994 ; 201 (2) : 215-240.
- 61) LOURIE B., NAKANO J.H., KEMP G.E., SETZER H.W. Isolation of poxvirus from an African rodent. *J Infect Dis*, 1975; 132:677–681.
- 62) DAHIYAA S.S., KUMAR S., MEHTAA S.C., *et al.*, Camelpox: A brief review on its epidemiology, current status and challenges, *Acta Trop* , 2016 ; 158 : 32-38.
- 63) BABKIN I.V., BABKINA I.N., The Origin of the Variola Virus, *Viruses*, 2015 ; 7 :1100-1112

- 64) ESPOSITO J.J., SAMMONS S.A., FRACE A.M., *et al.*, Genome sequence diversity and clues to the evolution of variola (*smallpox*) virus. *Science*. 2006; 313 (5788) : 807–812.
- 65) LI Y., CARROLL D.S., GARDNER S.N., *et al.*, On the origin of smallpox: correlating variola phylogenics with historical smallpox records. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007; 104: 15787–15792.
- 66) DUGGAN A.T., PERDOMO M.F., PIOMBINO-MASCALI D., *et al.*, 17th century variola virus reveals the recent history of smallpox. *Curr Biol*, 2016; 26: 3407–3412.
- 67) BIAGINI P., THEVES C., BALARESQUE P., *et al.*, Variola virus in a 300-year-old Siberian mummy. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2057–2059.
- 68) FERRARI G., NEUKAMM J., BAALSRUD H.T., *et al.*, Variola virus genome sequenced from an 18<sup>th</sup>-century museum specimen supports the recent origin of smallpox. *Phil Trans R Soc B*, 2020 ; 375 (812): 20190572;
- 69) PAJER P., DRESLER J., KABÍČKOVA H., *et al.*, Characterization of two Historic Smallpox Specimens from a Czech Museum, *Viruses*. 2017; 9 (8) :200, doi: 10.3390/v9080200.
- 70) MÜHLEMANN B., VINNER L., MARGARYAN A., *et al.*, Diverse variola virus (smallpox) strains were widespread in northern Europe in the Viking Age. *Science*, 2020 ; 369 (6302), eaaw8977.
- 71) MCQUISTON J. H., BRADEN C. R., BOWEN M. D., *et al.* , *MMWR*, 2023 ; 72 (20): 547-552.