

La peste : *Yersinia pestis* dans tous ses états

par François RENAUD*



« Scène de la peste de 1720 à la Tourette (Marseille) », Michel Serre (1658-1733),
(Musée Alger, Montpellier). Le chevalier Roze représente l'état et avec 150 soldats il débarrasse
l'esplanade de la Tourette des cadavres accumulés.
Michel Serre a assisté aux événements.

* 30, impasse des amandiers, 01390, Saint-André-de-Corcy.

Les pandémies de peste restent profondément ancrées dans la mémoire collective. La grande peste du Moyen Âge ou « peste noire » est, sans conteste, la plus connue : le taux de mortalité y a été effroyable, entre 40 et 60 % de la population. Les conséquences ont été démographiques, sociales, sociétales, politiques et religieuses¹.

C'est Alexandre Yersin (1863-1943), qui mit en évidence le rôle pathogène d'une bactérie, *Yersinia pestis*, dans cette maladie² et Paul-Louis Simond (1858-1947) qui décrivit le rôle de la puce du rat (*Xenopsylla cheopis*) comme intermédiaire entre l'animal et l'homme³.

La maladie

La peste peut se présenter sous 3 formes cliniques différentes⁴ ;

- la peste bubonique qui se caractérise par la présence d'un « bubon », ganglion enflammé de très gros volume, siégeant à l'aîne, au cou ou au creux de l'aisselle selon le point d'inoculation de la maladie, par piqûre de puce. La mort intervient après 3 à 5 jours d'une fièvre élevée due à la présence du germe dans tous les tissus (métastases infectieuses). La létalité de la peste bubonique se situe entre 30 et 60 % ;

- la peste septicémique lorsque le germe entre directement dans le système sanguin lors de la piqûre de la puce ;

- la peste pulmonaire lorsque les individus s'échangent directement les bacilles contenus dans les aérosols pulmonaires sans que la puce n'intervienne.

Ces 2 dernières formes présentent une létalité de 100 %.

Dans la nature, *Yersinia pestis* infecte un grand nombre de rongeurs qui sont insensibles à la maladie (marmottes, gerbilles...). Les animaux s'infectent par l'intermédiaire des différentes puces qui leur sont adaptées. C'est la peste dite « sauvage » et elle représente le réservoir de la maladie. Dans certaines conditions extérieures (climat, densité des animaux, nourriture...) la peste peut passer chez les rats se trouvant dans les villes ou villages : c'est la peste dite « urbaine ». Puisque les rats sont sensibles à la peste, lorsqu'ils meurent en trop grande quantité, leurs puces sont alors privées de nourriture et vont piquer les hommes en donnant la peste dite « humaine ».

Yersinia pestis

C'est un bacille à Gram négatif appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae*. Son pouvoir pathogène est dû à la présence de 3 types de plasmides (éléments génétiques indépendants du génome central et pouvant être transférés d'une bactérie à l'autre), chacun d'eux portant un gène particulier rendant la bactérie pathogène : le plasmide pCD1 contient

les gènes Yop inhibant l'immunité non spécifique de l'hôte, le plasmide pMT1 abritant le gène ymt qui lui permet de coloniser le tube digestif de la puce et enfin le plasmide pPCP1 et son gène Pla responsable des infections pulmonaires⁴.

De *Y. pseudotuberculosis* à *Y. pestis*

L'étude des génomes bactériens par différentes techniques permet à la fois de comparer les séquences mais aussi de les positionner dans l'échelle du temps (horloge moléculaire) et aussi de décrire leurs parentés (phylogénie). C'est ainsi qu'il a pu être déterminé que *Y. pestis* est un clone dérivé de *Y. pseudotuberculosis*, une bactérie pathogène intestinale, les 2 espèces s'étant séparées dans les 10 000 dernières années. Très rapidement après cette séparation, les premières souches de *Y. pestis* ont acquis le gène Pla par transfert du plasmide pPCP1. Elle peut ainsi infecter les poumons. Il semble donc que cette nouvelle bactérie était, dans un premier temps, adaptée aux seules infections pulmonaires. Les souches dites « modernes » ont été l'objet d'une mutation dans ce gène Pla qui a optimisé le pouvoir invasif du germe dans les poumons pour donner des infections très rapidement invasives⁵.

Y. pestis est la seule entérobactérie nécessitant le repas sanguin d'un insecte pour transmettre la maladie. Cette transformation a pu aussi être suivie par les études génétiques. La puce s'infecte au cours d'un repas sanguin contenant des bactéries *Y. pestis*. Les germes forment des agrégats (biofilms) et se multiplient en grande quantité dans le proventricule de l'intestin de la puce. Ces agrégats « bloquent » l'intestin de la puce en empêchant les aliments de passer. En piquant à nouveau, la puce régurgite donc un inoculum bactérien très concentré. Elle pique d'autant plus qu'elle n'est jamais rassasiée et devient donc un contaminateur extrêmement efficace !

On connaît mieux le processus évolutif qui a permis cette adaptation. Dans un premier temps, des *Yersinia* non pathogènes ont acquis un plasmide de virulence (pYV), puis, dans un deuxième temps, est apparu dans leur chromosome un gène permettant la formation d'un biofilm chez la puce (gène hms) et un autre gène leur donnant la capacité de parasiter les insectes : cette bactérie nouvelle est très proche de *Y. pseudotuberculosis*. Deux nouveaux plasmides, l'un (pFra) codant pour une enzyme leur permettant de survivre chez les insectes et un autre (pPst) leur permettant de se disséminer dans les poumons⁶. Il ne suffit plus que de quelques ajustements comme la perte de l'activité insecticide et la résistance aux antibactériens de l'insecte pour obtenir une *Y. pestis*⁷.

La paléomicrobiologie

La paléomicrobiologie décrit l'histoire des maladies infectieuses par la recherche de microbes anciens. Plusieurs méthodes sont utilisées pour étudier les molécules organiques extraites des restes anciens (squelettes, momies). En ce qui concerne l'ADN, la biologie moléculaire met en œuvre différentes techniques comme : l'utilisation de la Polymerase Chain Reaction (PCR) qui permet d'identifier des gènes caractéristiques d'une espèce bactérienne (le gène *Pla* pour *Y. pestis* par exemple), l'analyse du génome par la métagénomique qui mène à l'identification de communautés bactériennes et le séquençage à haut débit qui permet d'identifier et de comparer des génomes. Quant à l'analyse des protéines, elle peut mettre en évidence des antigènes par utilisation d'anticorps connus, ou identifier des séquences peptidiques par la protéomique. Dans ces conditions, il est tout à fait possible de réaliser des rétrodiagnostics très précis⁸.

Le matériel de choix dans lequel on a le plus de chances de retrouver des bactéries dans les restes anciens est la pulpe dentaire : en effet, beaucoup d'infections bactériennes aboutissent à la mort de l'individu dans une phase dite de bactériémie. Les bactéries passent dans le sang et envahissent tous les organes, y compris la pulpe dentaire. Après la mort, les bactéries vont se dégrader mais leur ADN va résister au temps, bien protégé dans la dent, pendant plusieurs centaines d'années. Il suffit de récupérer les dents du squelette et d'en extraire la pulpe. De plus, les dents permettent aussi de classer correctement les différentes espèces de mammifères (8). Des datations au C14 et l'analyse des documents historiques relatifs au site où ont été retrouvés les squelettes complètent le dispositif d'analyse.

La peste au néolithique tardif et à l'âge de bronze jeune (4800 - 3700 av. J.-C.)

Des travaux récents^{9 10 11} ont montré que le cas de peste le plus ancien jamais déterminé a été mis en évidence chez un agriculteur ayant vécu il y a 4 900 ans en Suède. De multiples clones bactériens se sont développés pendant l'époque néolithique chez des populations Eurasiennes, coïncidant avec la période connue sous le nom de « déclin néolithique ». La diffusion des pratiques agricoles dans toute l'Eurasie occidentale a mené au regroupement pendant les années 6 100 à 5 400 av. J.-C. de plusieurs milliers d'individus (jusqu'à 20 000) par « mégasite ». Ils vivaient réunis en forte densité avec des animaux. Ces mégacolonies disparaissaient environ tous les 150 ans, les terres étaient abandonnées et les maisons brûlées. Les raisons de ces cycles pourraient être la surexploitation de l'environnement, avec une diminution,

voire une extinction des forêts et l'expansion de l'environnement steppique et/ou une confrontation avec d'autres populations de la steppe en quête de nourriture. On peut aussi imaginer que la détérioration des conditions d'hygiène ait pu conduire à la propagation des maladies infectieuses, dont la présence pourrait être une explication aux incendies massifs de maisons et l'abandon rapide observés dans les mégasites. Ces colonies ont ensuite subitement disparu après 5400 av. J.-C. C'est le déclin néolithique pendant lequel nous avons retrouvé un grand nombre de souches de lignées différentes de *Y. pestis*. Ces souches possèdent le gène Pla et présentent donc un pouvoir pathogène pulmonaire capable d'entraîner la mort. En revanche elles ne possèdent pas le gène ymt apparu après l'âge du bronze (entre 3700 et 1000 av. J.-C.), la propagation de l'infection ne se faisant probablement pas par l'intermédiaire des puces mais uniquement par voie pulmonaire. Une autre étude a mis évidence, pour la même époque, au moins 2 lignées pourvues du gène ymt et donc adaptées à la puce. Ces souches donnant une peste bubonique auraient circulé en parallèle des autres souches du néolithique¹².

L'analyse du contexte archéologique et des génomes humains a révélé qu'il y a eu à cette époque une pandémie de peste dont l'émergence et la propagation n'étaient pas dues à des migrations massives comme il a pu être dit, mais plus probablement au mode de vie, à la croissance démographique et aux réseaux commerciaux en expansion (transport à roue avec traction animale en plein développement). D'ailleurs, les études génomiques des populations ont démontré que cette pandémie de peste et les grandes migrations venues de l'Asie centrale vers l'Europe centrale et orientale ne se sont pas produites à la même époque : 6000 - 5000 av. J.-C. contre 4800 - 4600 av. J.-C. Il est probable que les différentes lignées de *Y. pestis*, on en a dénombré au moins 4 et indépendantes, se sont propagées pendant toute la période de l'âge du bronze pour finalement disparaître. La peste a donc pu contribuer au déclin du néolithique, ce qui a ouvert la voie aux migrations ultérieures des steppes de l'Asie centrale vers l'Europe.

La première pandémie : la peste de Justinien

C'est la première pandémie de peste de l'ère chrétienne. Partie d'Égypte en 541 elle se répand sur tout le pourtour méditerranéen pour se terminer plus de 2 siècles plus tard. Bien décrite par Procope de Césaré (500 - 565) elle progresse par le cabotage sur les grands fleuves grâce aux bateaux et aux rats qu'ils transportent mais elle épargne les populations éloignées¹³. Une première vague sévit de 541 à 544 puis une seconde de 557 à 767.

La mortalité dans les grandes villes est très importante à cause de la très grande promiscuité des habitants (on parle de 10 000 morts par jour au printemps 542 à Constantinople), mais la maladie n'ayant pas atteint les campagnes, la mortalité générale de 100 millions de morts avancée par Procope de Césaré paraît bien exagérée. La létalité dans les villes a pu atteindre 40 %. Dans tous les cas, elle a stoppé les projets d'extension de l'empire Byzantin de l'empereur Justinien. Elle coïncide aussi au passage de l'Antiquité au Moyen Âge. L'agent responsable est bien *Y. pestis*¹³.

Les études menées sur les dents de squelettes datant de cette période ont montré que le génome de la souche responsable était distinct des souches responsables des épidémies qui lui ont succédé. N'ayant aucune descendance, on peut considérer que cette lignée était dans une impasse évolutive. Après avoir quitté le pourtour méditerranéen, on ne l'a retrouvée nulle part¹⁴. Plusieurs autres souches ont ensuite été identifiées, y compris dans des pays où on ne l'attendait pas comme les Îles Britanniques, comme étant contemporaines à la peste de Justinien. Ces souches sont très certainement d'origine asiatique, de la région autonome du Xingjiang au nord-ouest de la Chine ou au Kirghizstan. La peste de Justinien n'aurait donc pas une origine africaine comme on pouvait le croire, ayant débuté en Égypte. Pour une origine asiatique, la route maritime via la mer Rouge et l'océan Indien est un scénario plausible puisque l'Inde était bien reliée par le trafic maritime au début de l'Empire byzantin¹⁵.

La deuxième pandémie : la peste noire

Six siècles après la disparition de la peste de Justinien, sans qu'on puisse donner une explication à cette extinction, la peste revient en Occident. Son retour est brutal et dévastateur. Elle est venue d'Orient lorsque les Génois, assiégés par l'armée de Khan Djanisberg, ont dû quitter leur comptoir florissant de Caffa en Crimée, assaillis par des cadavres de pestiférés catapultés par-dessus les remparts par leur ennemi. On peut d'ailleurs considérer que c'est le premier épisode de guerre bactériologique connu. On est en 1347 et les bateaux génois, en traversant la mer Noire, emportent la maladie avec eux à Constantinople. De là, la maladie se répand sur tout le pourtour du bassin méditerranéen mais, contrairement à la peste de Justinien, elle pénètre à l'intérieur même des pays : en 1 an, elle traverse l'Italie, l'Espagne, la France, en 2 ans on la retrouve en Grande-Bretagne et en Allemagne, en 1350 elle atteint les pays nordiques et en 1352 elle est à Moscou. Elle ravage littéralement toute l'Europe, tuant de 25 à 40 millions d'hommes, soit entre le tiers et le quart de la population. Des villages entiers disparaissent de la carte. Pendant 400 ans elle sévit par des milliers de poussées locales ou régionales. Un de ses derniers

sursauts en France se produit à Marseille en 1720 qui a perdu près de la moitié de sa population et fit 100 000 morts en Provence et Languedoc sur 40 000 habitants. C'est le navire, le « Grand Saint Antoine » qui, revenant de Syrie avec une cargaison d'étoffes précieuses a accosté dans le port de Marseille après avoir échappé à la quarantaine de rigueur à l'époque¹⁶. Quant à Lyon, frappée par la première vague en 1348, elle connut plusieurs autres épisodes, certains plus importants que les autres comme celui de 1564 et surtout de 1628 qui arrêta toute l'activité économique de la capitale des Gaules¹⁷.

Un grand nombre de génomes de *Y.pestis* issus de squelettes datés de la peste noire sont maintenant à la disposition de la communauté scientifique. Deux scénarios de circulation de la peste sont actuellement proposés : (i) après une première introduction en 1347, la peste s'est périodiquement répandue à partir d'un ou plusieurs réservoirs situés en Europe occidentale, d'où elle a ensuite été (ré)introduite en Chine et a donné lieu à la troisième pandémie ; (ii) la peste a été introduite à plusieurs reprises en Europe occidentale à partir d'un réservoir situé en Europe orientale/Asie centrale et s'est propagée par les routes commerciales et les mouvements humains.

L'analyse et la comparaison des génomes ne sont pas suffisants par eux-mêmes pour répondre aux questions de l'origine et de la circulation des souches. Il faut aussi tenir compte des écrits historiques et en particuliers ceux qui concernent le commerce. Or, il s'avère que, sous l'influence de la Horde d'or, de nouvelles voies se sont ouvertes pour le commerce des fourrures en 1340. En fait, une nouvelle route continentale reliant Novgorod, qui joue un rôle central dans le commerce de la fourrure, Sarai, Tana et Caffa avait été établie (Fig. 1). Les marchandises étaient ensuite exportées de Caffa sur le réseau commercial de la mer Noire par les Génois. Les historiens ont remarqué qu'une variété considérable de fourrures avait commencé à apparaître dans les ports de la mer Noire dès les années 1340. Ces événements semblent coïncider chronologiquement avec le début de la peste noire, dont les origines restent floues avant son arrivée de Caffa. Néanmoins, on sait que la peste sévissait déjà depuis une quinzaine d'années dans la région comprise entre la mer Noire et la mer Caspienne, territoire sur lequel est situé Sarai. Des souches de *Y. pestis* datant de cette époque ont été retrouvées à Londres et auraient pu être importées aussi par le commerce de la fourrure partant de Novgorod via Lübeck et Hambourg¹⁸. Dans l'ensemble, les preuves provenant de différentes disciplines penchent de plus en plus pour des introductions successives et indépendantes de la peste en Europe Occidentale par le biais du transport d'individus et de marchandises infectés sur les routes commerciales pendant la deuxième pandémie de peste.



Fig. 1- Représentation schématique du lien entre les routes du commerce des fourrures et la propagation de la peste au début de la deuxième pandémie de peste (14^e siècle). Cette carte simplifiée montre les villes stratégiquement situées le long des routes du commerce des fourrures (indiquées par une ligne blanche). La ville de Novgorod (Russie) a joué un rôle central dans l'exportation des fourrures vers des villes comme Hambourg et Lübeck. La route de la Horde d'Or passe par Sarai et Caffa puis traverse la mer Noire. Les régions surlignées en orange représentent les réservoirs de peste modernes connus. L'orange plus foncé délimite la région dans laquelle nous pensons que des réservoirs secondaires de peste ont été établis avant la peste noire. Les points rouges représentent les emplacements de tous les génomes anciens connus de *Y. pestis*. Lignes noires, route de la soie ; lignes bleu foncé, routes commerciales maritimes. Schéma extrait de la publication (18).

Arguant d'une diversité génomique trop faible, d'autres auteurs pensent que la peste serait entrée en Europe à Barcelone puis aurait traversé l'ensemble des pays au XIV^e siècle. Elle aurait ensuite quitté le continent européen vers l'Est (Russie) après l'épidémie pour s'établir en Chine, point de départ de la 3^e pandémie. Cette théorie suppose la présence d'un foyer européen qui se serait maintenu pendant toute l'épidémie, impliquant un réservoir de germes qui pourrait être des rongeurs¹⁹ ou bien même des puces voire même des poux. Ce foyer aurait totalement disparu^{20 21}.

Entre la peste noire de 1348 et les épidémies ultérieures qui ont culminé avec la grande peste de 1665, on estime que le taux de croissance de l'épidémie a été multiplié par quatre. Ce phénomène peut être dû à des facteurs démographiques et écologiques, tels que le changement climatique ou la densité de population humaine ou de rats²¹.

Dans tous les cas, il est bien montré que les souches responsables de la 3^e pandémie dérivent de clones de la seconde pandémie.

Jusqu'à maintenant nous n'avons pas pu expliquer le caractère paradoxal de cette épidémie : la mortalité a été très élevée et sa durée exceptionnellement longue. Il est généralement admis que l'immunité développée chez les malades guéris aurait dû, par l'immunité collective abaisser le taux de mortalité. Aucune signature génomique apparente n'a pu expliquer le caractère particulièrement dramatique de la peste noire. L'étude des facteurs

environnementaux ou anthropologiques : pauvreté, guerres, malnutrition, surpopulation, insalubrité urbaine, facteurs climatiques... pourrait peut-être nous donner quelques explications.

Comment peut-on expliquer le déclin et l'arrêt de la peste noire ?

– l'utilisation de l'arsenic à partir des années 1650 pour éliminer les rats a sûrement joué un rôle pour diminuer la population vectrice de la maladie ;

– le remplacement du rat noir *Rattus rattus* ou rat des champs par le rat gris *Rattus norvegicus* ou rat d'égout ou surmulot venant d'Asie au XVIII^e a changé la transmission de la maladie. Mauvais grimpeur, le rat gris vit dans les égouts et les caves : il est mieux adapté que le rat noir à la vie citadine. Il existe un antagonisme sévère entre les 2 espèces. Le rat gris est naturellement infecté par *Y. pseudotuberculosis* dont on a vu qu'elle était très proche de *Y. pestis* et présente avec elle une immunité croisée. Ce rat, infecté par *Y. pseudotuberculosis* ne peut donc pas être infecté par *Y. pestis* et donc il ne joue pas le rôle de réservoir. La protection va même plus loin puisque la protection par *Y. pseudotuberculosis*, contractée par voie digestive et rejetée par les fèces peut aussi se faire chez la plupart des rongeurs en amont du passage chez le rat. Ce serait une des causes majeures de l'arrêt de la peste noire et aussi de la limitation de l'expansion de la 3^e pandémie¹⁶.

– sur la fin de l'épidémie, une étude vient de montrer que des souches dépourvues du gène Pla responsable des infections pulmonaires ont circulé, participant très certainement à l'arrêt de la maladie²².

La 3^e pandémie

La troisième pandémie a débuté en 1772 dans la province du Yunnan, au sud-ouest de la Chine, et s'est propagée à d'autres régions du monde à partir de Hong Kong en 1894²³. En 1894, la peste a atteint Canton puis s'est propagée à Hong Kong, où Alexandre Yersin a identifié la bactérie. Elle a ensuite été transportée par bateau au Japon, à Singapour, à Taïwan et dans le sous-continent indien où elle a tué 12 millions d'individus. Au cours des années suivantes, la peste s'est propagée à de nombreuses villes du monde entier : Bombay, Singapour, Alexandrie, Buenos Aires, Rio de Janeiro, Honolulu, San Francisco et Sidney, entre autres. Elle a donc atteint des continents jusqu'alors épargnés comme le continent américain et l'Australie. La propagation est rapide par les trains et les bateaux à vapeur. En comparant les génomes des bactéries, les souches actuelles sont clairement rattachées aux souches de la 2^e pandémie²⁰.

La phylogénie des souches des différentes épidémies est représentée Fig. 2.

Deux événements ont mis en évidence la réapparition de la menace de

peste en Europe à la fin du XIX^e siècle. Le premier était une épidémie de peste pneumonique à Vetlianka, le long de la Volga, en Russie. Le second événement fut la découverte de deux marins de Bombay morts de la peste sur un navire à Londres en 1896. Ces événements ont incité les responsables européens à convoquer une conférence sanitaire internationale en février 1897 à Venise pour discuter spécifiquement de la propagation de la peste. Une autre conférence internationale importante sur la peste s'est tenue à Shenyang (ancien nom, Mukden) en avril 1911, avec des épidémiologistes et des scientifiques de 11 pays. La conférence était présidée par un Chinois, le Dr. Wu Lien Teh, qui avait arrêté, grâce du port du masque, la grande épidémie de peste pneumonique en Mandchourie et en Mongolie (environ 60 000 victimes) en 1910²⁴.

La peste est considérée comme une simple zoonose, le réservoir animal est stable. Comme beaucoup de zoonoses, au moment du passage de la barrière de l'espèce elle a été très mortelle mais un équilibre s'est établi. Le traitement antibiotique permet de garder l'équilibre entre le réservoir et la maladie.

L'introduction de la peste durant la troisième pandémie a conduit à la formation de réservoirs de peste aux États-Unis, en Amérique du Sud (Pérou, Bolivie et Brésil) et en Afrique (République démocratique du Congo, Tanzanie, Ouganda et Madagascar), où les conditions écologiques ont favorisé la persistance de la bactérie dans les communautés de rongeurs sylvestres. Aujourd'hui, la propagation de la peste à partir de ces réservoirs est à l'origine des milliers de cas de peste signalés chaque décennie. Cepen-

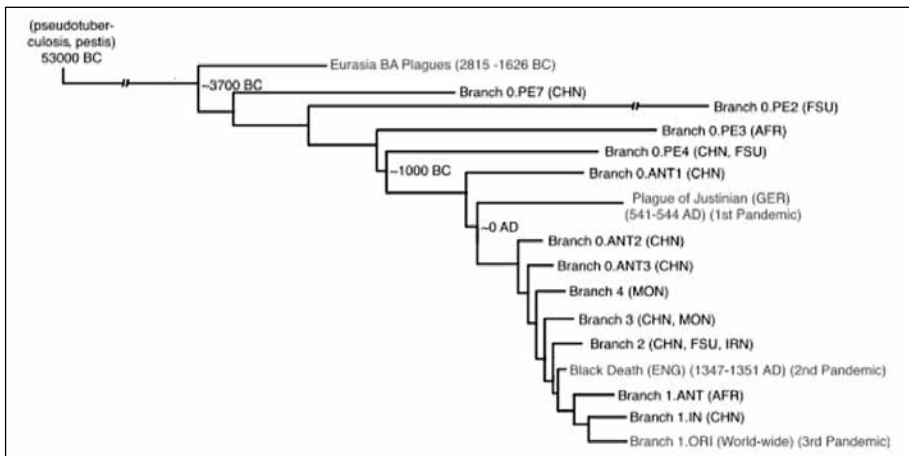


Fig. 2 - Sur ce schéma tiré de la publication (10), on repère les souches du néolithique (disparues), puis les souches de la peste de Justinien (disparues) puis les souches de la peste noire nettement reliées aux souches de la 3^e pandémie. Les dates d'apparition sont indiquées à chaque nœud correspondant.

dant, toutes les introductions de peste n'ont pas conduit à la formation de réservoirs, que l'on trouve généralement sur les hauts plateaux arides et semi-arides, et qui ne sont pas présents en Europe (aucun cas de peste en Europe depuis 1950). L'absence de réservoir de rongeurs en Europe est la raison fondamentale pour laquelle la peste n'est plus une menace de santé publique aujourd'hui sur le continent. Les conditions environnementales défavorables en Europe occidentale rendent très improbable la présence d'un réservoir de peste sauvage dans cette région.

La disparition de la peste en Europe lors de la troisième pandémie a pu être attribuée à deux facteurs principaux : l'amélioration de l'hygiène et l'absence d'un réservoir sylvestre actuel pour la maladie ou tout au moins, bien contrôlé par *Y. pseudotuberculosis*.

La maladie est réapparue en Algérie et en Libye il y a moins de dix ans, dans des endroits situés à moins de 300 miles des frontières européennes. En outre, la peste est actuellement présente dans 11 pays du monde ; à l'heure de la mondialisation, caractérisée par une mobilité accrue des personnes et des biens, les maladies peuvent facilement se propager en peu de temps des régions endémiques ou enzootiques (c'est-à-dire des foyers et des réservoirs) au reste du monde. La peste fait partie des maladies ré-émergentes. En effet, ces dernières années, la fréquence des épidémies de peste dans les pays en développement d'Afrique ne doit pas être négligée ; les pays industrialisés doivent réagir rapidement aux épidémies de peste ainsi qu'à d'autres maladies épidémiques, afin d'informer la population et de contribuer à la lutte contre celles-ci. Mais, l'expérience de la Covid-19 montre que ce n'est pas toujours applicable facilement.

Les risques futurs ?

Résistance aux antibiotiques

Les souches de *Y. pestis* demeurent sensibles aux antibiotiques recommandés pour le traitement et la prophylaxie de la peste et en particulier la streptomycine qui est l'antibiotique de choix. Jusqu'à maintenant une seule souche multirésistante, provenant d'un patient malgache, a été isolée. Néanmoins, il faut rester vigilant car l'acquisition de plasmides de résistance par *Y. pestis* provenant de bactéries résistantes de la nature peut représenter une menace.

Il existe des vaccins protégeant contre la peste bubonique mais tous ne protègent pas contre la peste pneumonique. En revanche, ils donnent souvent des effets indésirables nécessitant parfois une hospitalisation (4).

Hôte intermédiaire

Actuellement c'est la puce du rat qui joue le rôle d'intermédiaire entre

le réservoir et l'homme. Si la bactérie évolue vers un hôte intermédiaire mieux adapté à l'homme comme la puce de l'homme ou le pou humain, la situation pourrait devenir délicate²⁵.

Bioterrorisme

Dans l'histoire récente, les tentations d'utiliser la peste comme une arme biologique n'ont pas manqué : après la seconde guerre mondiale, l'armée japonaise a largué des pots en argile contenant des puces contaminées sur des régions chinoises, provoquant des épidémies localisées sur au moins trois d'entre elles. On sait que pendant la guerre froide, États-Unis et l'URSS ont développé des armes à base de *Y. pestis* aérosolisées. Actuellement, la peste est encore classée dans le groupe A du CDC (i) facilement disséminée ou transmise de personne à personne (dans la forme pneumonique), (ii) grande létalité pouvant être responsable d'un impact sanitaire important, (iii) pouvant être à l'origine d'une panique importante ne serait-ce qu'à la simple évocation du mot « peste » et perturbant les structures sociales, (iv) nécessitant une préparation importante des services publics.

Selon les calculs de l'OMS, le largage de 50 kg de *Y. pestis* aérosolisées sur la population d'une ville de 5 millions d'habitants pourrait atteindre 150 000 personnes et provoquer la mort de 36 000 d'entre elles. En fonction du vent, les bactéries pourraient être répandues sur une distance de 10 km. Cependant, les derniers calculs mathématiques montrent que le risque de contamination secondaire est pratiquement négligeable. De plus, le bacille ne formant pas de spore, sa survie dans l'environnement est relativement limitée. C'est pourquoi, jusqu'à ce jour, aucun essai d'aérosolisation de *Y. pestis* n'a été fructueux. Dans le cas d'un acte terroriste on verrait apparaître des pneumopathies malheureusement non spécifiques qui aboutiraient rapidement à la mort. Des traitements antibiotiques préventifs à la doxycycline sont disponibles et efficaces.

RÉSUMÉ

*Nous connaissons les 3 grandes pandémies de peste de l'ère chrétienne : la peste de Justinien (1^{re} pandémie) 541-767, la peste noire (2^e pandémie) qui a débuté en 1347 et se termine dans la première moitié du XIX siècle et la troisième pandémie qui a débuté en 1772 et qui est toujours d'actualité. Ces 3 pandémies ont *Yersinia pestis* comme agent infectieux. Les clones de la peste de Justinien ne circulent plus actuellement tandis que les clones de la 3^e pandémie dérivent des clones de la peste noire. On connaît moins la grande pandémie de peste qui eût lieu au néolithique et à l'âge de bronze jeune et qui a contribué*

au déclin néolithique en décimant les populations et qui a donc ouvert la voie aux migrations ultérieures des populations venant des steppes de l'Asie centrale vers l'Europe. Nous revisitons toutes ces épidémies grâce à la paléomicrobiologie.

SUMMARY

We are familiar with the 3 great plague pandemics of the Christian era: the plague of Justinian (1st pandemic) 541-767, the black death plague (2nd pandemic) which began in 1347 and ended in the first half of the 19th century and the third pandemic which began in 1772 and is still in progress. These 3 pandemics have Yersinia pestis as infectious agent. Justinian's plague clones are no longer circulating today, while the clones of the 3rd pandemic are derived from the clones of the Black Death. Less well known is the great plague pandemic that occurred in the Neolithic and Early Bronze Age contributing to the Neolithic decline by decimating populations and opening the way for the subsequent migration of populations from the steppes of Central Asia to Europe. We revisit all these outbreaks through palaeomicrobiology.

NOTES

- 1) CAMPBELL P.- « Peste noire (1347–1352) et Covid-19 (2019–20–?) : les conséquences », *Urgences Collectives*, 2020, 4, 265-267.
- 2) BUTLER T.- “Plague history: Yersin’s discovery of the causative bacterium in 1894 enabled, in the subsequent century, scientific progress in understanding the disease and the development of treatments and vaccines”, *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20, 202–209.
- 3) SIMOND P.-L - « La propagation de la peste », *Annales d’hygiène et de médecine coloniales*, 1899, 2, 80-86.
- 4) LEMAITRE N., SIMONET M. - *Yersinia pestis*. In : Bactériologie clinique (Dir. J. FRENEY et P. RIEGEL) Eska, 3^e édition, Paris 2018.
- 5) ZIMBLER D.L , SCHROEDER J.A , EDDY J.L., LATHEM W.W. - “ Early emergence of *Yersinia pestis* as a severe respiratory pathogen ”, *Nature communication*, 2015, DOI: 10.1038/ncomms8487.
- 6) PRENTICE M.B., RAHALISON L. - « Plague », *Lancet*, 2007, 369, 1196–2107.
- 7) CHOUIKHA I., HINNEBUSCH B.J. - “Yersinia–flea interactions and the evolution of the arthropod-borne transmission route of plague”, *Curr. Opin. Microbiol.*, 2012, 15, 239-246.
- 8) MAI B.H.A, DRANCOURT M., ABOUDHARAM G. - “ Ancient dental pulp : Masterpiece tissue for paleomicrobiology ”, *Mol. Genet. Genom.*, 2020, 8, e1202. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1202>
- 9) VALTUEÑA A.A., MITTNIK A., KEY F.M. *et al.* - “ The Stone age plague and its persistence in Eurasia ”, *Curr. Biol.*, 2017, 27, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.10.025>
- 10) RASMUSSEN S., ALLENTOFT M.E., NIELSEN K. *et al.* - “ Early Divergent Strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 Years Ago ”, *Cell*, 2015, 163, 571-582. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.009>

- 11) RASCOVAN N., SJÖGREN K.G., KRISTIENSEN K. *et al.* - “ Emergence and Spread of Basal Lineages of *Yersinia pestis* during the Neolithic Decline ”, *Cell*, 2019, 176, 295–305. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.005>
- 12) SPYROU M.A., TUKHBATOVA R.I. 1, WANG C.C. *et al.* - “ Analysis of 3800-year-old *Yersinia pestis* genomes suggests bronze age origin for bubonic plague ”, *Nat. Commun.*, 2018, 9, 2234, DOI: 10.1038/s41467-018-04550-9
- 13) HARBECK M., SEIFERT L., HÄNSCH S. *et al.* - “ *Yersinia pestis* DNA from skeletal remains from the 6 th Century AD reveals Insights into Justinianic plague ”, *PLOS Pathog.*, 2013, 9, e1003349
- 14) WAGNER D.M., KLUNK J., HARBECK M. *at al.* - “ *Yersinia pestis* and the Plague of Justinian 541-543 AD: a genomic analysis ”, *Lancet Infect. Dis.* 2014, 14 319–3.
- 15) KELLER M., SPYROU M.A., SCHEIB C.L. *et al.* - “ Ancient *Yersinia pestis* genomes from across Western Europe reveal early diversification during the First Pandemic (541-750) ”, *PNAS*, 2019, 116, 12363-12372.
- 16) AUDOUIN-ROUZEAU Fr.- *Les chemins de la peste. Le rat, la puce et l'homme*, Editions Taillandier, Paris, 2007.
- 17) FRENEY J., DUBOURGET-NARBONNET A. - *Peste, choléra... et autres calamités, une histoire des infections à Lyon*, AMCE, 2016.
- 18) NAMOUCHIA A., GUELLILA M., KERSTENA O. *et al.* - Integrative approach using *Yersinia pestis* genomes to revisit the historical landscape of plague during the Medieval Period, *PNAS*, 2018, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1812865115
- 19) MOROZOVA I., KASIANOV A., BRUSKIN S. *et al.* - “ New ancient Eastern European *Yersinia pestis* genomes illuminate the dispersal of plague in Europe ”, *Philos Trans R Soc B*, 2020, 375, 20190569, <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2019.0569>
- 20) SPYROU M.A., TUKHBATOVA R.I., FELDMAN M. *et al.* - Historical *Y. pestis* genomes reveal the european black death as the source of ancient and modern plague pandemics, *Cell Host Microbe*, 2016, 19, 874-881.
- 21) EARNA D.J.D., MA J., POINAR H., DUSHOFFA J., BOLKER B.M. - “Acceleration of plague outbreaks in the second pandemic”, *PNAS*, 2020, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2004904117
- 22) SUSAT J., BONCZAROWSKA J.H., PĒTERSONE-GORDINA E. *et al.* - “ *Yersinia pestis* strains from Latvia show depletion of the *pla* virulence gene at the end of the second plague pandemic ”, *Nature Sci. Rep.*, 2020, 10:14628 |<https://doi.org/10.1038/s41598-020-71530-9>.
- 23) XUA L., STIGE L.C., LEIRS H. *et al.* - “ Historical and genomic data reveal the influencing factors on global transmission velocity of plague during the third pandemic ”, *PNAS*, 2019, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1901366116
- 24) BRAMANTI B., DEAN K.R., WALLØE L., STENSETH N.C. - “ The third plague pandemic in Europe ”, *Proc. Biol. Sci.*, 2019, 286, 2018-2429. doi: 10.1098/rspb.2018.2429.
- 25) DRALI R., SHAKO J.-C., DAVOUST B., DIATTA G., RAOULT D, “ A new Clade of african body and head lice infected by *Bartonella quintana* and *Yersinia pestis* - Democratic Republic of the Congo ”, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2015, 93, 990-993.
- 26) RENAUD F.N.R., Le retour de la peste, blog scientifique Ouvry SAS, 2017, <https://www.ouvry.com/le-retour-de-la-peste-nrbce/>