

# Faut-il encore avoir peur de la peste ?

Javier Pizarro-Cerda dans mensuel 510  
juillet-août 2023

**Cent trente ans après l'identification de *Yersinia pestis*, de nombreuses zones d'ombre persistent sur ce bacille qui n'a pas fini de sévir ni d'inquiéter. Bilan sur les connaissances, les craintes et les espoirs en 2023.**

**L'Histoire : Vivons-nous encore dans la troisième pandémie ?**

**Javier Pizarro-Cerda :** Oui. Non seulement la peste reste endémique chez les populations de rongeurs dans différents foyers à travers le monde, mais des hommes continuent d'en mourir chaque année sur plusieurs continents. La plupart des cas humains sont recensés à Madagascar (2 404 cas entre 2010 et 2015, dont 476 morts), en République démocratique du Congo (586 dont 67 morts) et au Pérou (66 dont 7 morts), mais même les États-Unis, où la peste est endémique parmi les rongeurs dans tout l'ouest du pays, recensent chaque année plusieurs cas de peste humaine (*cf. p. 110*) ! Quant à la Chine, on soupçonne que la peste y sévit occasionnellement, mais il est très rare que les autorités chinoises déclarent officiellement des cas. Il faut donc être très prudent avec cette géographie de la peste, qui dépend largement de la capacité autant que de la volonté des États de recenser précisément et déclarer les cas de peste sur leur territoire.

**Continue-t-on de faire des découvertes sur le fonctionnement de la peste ?**

On ne cesse d'approfondir notre compréhension de la peste depuis la découverte, en 1894, de *Yersinia pestis*. Dès les premières années du XXe siècle, on connaissait parfaitement, grâce notamment aux descriptions des médecins américains Simon Flexner (1901) et B. C. Crowell (1915) pendant les épidémies

de peste de San Francisco et de Manille, les trois formes cliniques de la peste - bubonique, pneumonique et septicémique - dans leurs phases successives. Depuis les années 1980, on connaît de mieux en mieux les caractéristiques qui rendent *Yersinia pestis* si redoutable : son exceptionnelle capacité à capturer du fer - indispensable à son métabolisme - et une sorte de seringue (dont la pointe est constituée par la molécule LcrV) qui lui permet d'injecter des molécules aux cellules de son hôte afin de diminuer leur réponse immunitaire.

Il reste pourtant d'importantes zones d'ombre, au coeur des recherches actuelles. Le point le plus obscur concerne l'écologie de la peste. On sait qu'elle ne peut pas survivre sans un hôte, mais on ne sait pas avec certitude quelles espèces lui servent de réservoir, lui permettant de demeurer latente pendant parfois des décennies avant de causer de nouvelles flambées épidémiques. Les rongeurs - marmottes, chiens de prairie - sont les principaux suspects, mais certains spécialistes, tel Florent Sebbane, responsable de l'équipe « Peste et *Yersinia pestis* » à l'Institut Pasteur de Lille, sont convaincus que la puce est le véritable réservoir de *Yersinia pestis*. Non pas que les puces ni les rongeurs survivent à la peste. Ils en meurent également, mais toute la question est de savoir quelles espèces en meurent suffisamment lentement pour avoir le temps de se reproduire : la peste peut alors cohabiter pendant plusieurs générations avec une population sans en entraîner l'effondrement.

Si ces questions demeurent difficiles à trancher, c'est que l'on connaît très mal encore la progression de la peste chez d'autres espèces que l'homme, l'observation n'étant possible qu'en laboratoire. L'étude de l'être vivant infecté, des différentes espèces vulnérables à la peste, celle des interactions entre le bacille et ses différents hôtes, ont encore beaucoup à nous apprendre ; de même que l'étude de l'influence qu'exercent les conditions environnementales sur les flambées épidémiques. On sait par exemple qu'à Madagascar la peste obéit chaque année à un cycle saisonnier, connaissant une recrudescence entre les mois de septembre et d'avril : la saison des pluies entraîne une prolifération des puces, tandis que les récoltes entraînent des contacts accrus entre hommes et rats. L'Institut Pasteur est particulièrement dynamique dans la recherche sur ces thématiques, grâce

notamment à son Unité internationale de recherche, qui associe les Instituts de Paris, Lille et Madagascar.

L'immunité humaine à la peste focalise également les attentions. On sait qu'elle se joue à deux niveaux - au niveau des anticorps et au niveau des cellules -, mais on cherche toujours à comprendre pourquoi certains individus résistent mieux que d'autres. A Madagascar, par exemple, des travaux montrent que certains individus pourraient être devenus plus résistants à la peste, car immunisés contre une molécule de surface de *Yersinia pestis*. Les travaux de génomique viennent nourrir cette réflexion sur l'immunité à la peste. En comparant, dans des sépultures anglaises et danoises, le génotype d'individus morts juste avant et juste après la Peste noire, avec Luis Barreiro et Hendrik Poinar, nous avons récemment montré qu'une variante du gène ERAP2, codant pour une enzyme du système immunitaire, était surreprésentée parmi les individus ayant survécu à la pandémie, et des études en laboratoire ont confirmé ensuite que ladite enzyme améliorait la résistance à la peste. Peut-être tient-on enfin là le marqueur génétique des résistances à la peste qui obsède les chercheurs depuis plusieurs années.

On s'interroge, enfin, sur la diversité de *Yersinia pestis*. Le bacille est fortement clonal, ce qui signifie que les différentes souches de la bactérie qui coexistent aujourd'hui dans le monde ont un génome et un comportement très proches les uns des autres. Certaines variations sont pourtant intéressantes. L'Institut Pasteur possède la collection de souches de *Yersinia pestis* la plus importante au monde, riche de plus de 2 000 souches, collectées depuis les années 1890 jusqu'à nos jours. Or le séquençage de certaines souches d'Afrique centrale - les branches 1.ANT - a mis en évidence des spécificités génétiques non négligeables, qui pourraient correspondre à un comportement lui aussi spécifique. Ces souches semblent avoir divergé aux environs du XVe-XVIe siècle, avant de se diffuser dans la péninsule Arabique puis en Afrique, et d'y connaître une évolution génétique propre, à l'écart des autres branches du bacille. Plus inquiétant, une souche a été identifiée en 1995 chez un patient à Madagascar, résistante à presque tous les antibiotiques qui ont été essayés sur elle - le patient a survécu in extremis grâce à l'injection d'un neuvième

antibiotique, après que les huit premiers s'étaient révélés impuissants.

## Où en est-on aujourd'hui dans le traitement contre la peste ?

Dès les années 1890, en même temps que l'on mettait au point les premiers sérums contre la peste, on s'employait à trouver un vaccin. C'était chose faite au début des années 1930, avec le vaccin mis au point à l'Institut Pasteur de Madagascar par **Georges Girard et Jean Robic**, à partir d'une souche atténuée de *Yersinia pestis*. On sait aujourd'hui que cette souche devait sa moindre virulence à une mutation génétique l'empêchant de capturer le fer aussi efficacement : c'est également là ce qui explique le danger de ce premier vaccin. Outre qu'il n'offrait qu'une protection transitoire et devait être répété tous les ans, ce vaccin EV exposait les individus présentant une concentration de fer dans le sang anormalement élevée au risque de contracter la peste et d'en mourir. Il a donc fini par être déconseillé dans le monde entier - à l'exception de la Russie, où il reste obligatoire pour tous les chercheurs qui travaillent sur la peste...

Pendant plusieurs décennies, on a donc renoncé au vaccin, et ce d'autant plus volontiers que les antibiotiques (streptomycine, gentamicine, et plus récemment fluoroquinolones) s'étaient révélés très efficaces contre *Yersinia pestis*. A condition toutefois d'être administrés à temps, notamment en cas de peste pneumonique - mortelle en moins de 24 heures -, ce qui ne va pas toujours de soi. A Madagascar, par exemple, le bacille sévit surtout dans des régions montagneuses éloignées des centres de soin, si bien que nombre de patients périssent faute d'une prise en charge suffisamment rapide ; tandis que dans les villes, la peste, trop rare, n'est pas toujours identifiée à temps par des médecins peu habitués à en repérer les symptômes.

Si l'on ajoute à cela l'inquiétante résistance aux antibiotiques observée aujourd'hui chez nombre de pathogènes, on comprend que la quête d'un vaccin reste éminemment d'actualité. Plusieurs vaccins moléculaires sont à l'essai. Il s'agit d'exposer le système immunitaire à une portion du bacille - la protéine F1, qui en constitue la capsule, ou bien la pointe de la « seringue » (LcrV), qui constitue son arme la plus redoutable. L'espoir est que le système immunitaire, familiarisé à ces portions du bacille, apprenne à lutter

contre le bacille entier plus efficacement, mais les résultats obtenus ne sont pour l'instant pas satisfaisants. Les vaccins à ARN messager - du type de celui popularisé contre le SARS-CoV-2 - fonctionnent sur le même principe, et n'ont donc pas de raison d'être plus efficaces.

A l'Institut Pasteur, c'est une autre voie que nous avons adoptée, avec des résultats pour l'instant très prometteurs. Les recherches sur le génome du bacille ont permis d'identifier son ancêtre : *Yersinia pseudotuberculosis*. Cet agent pathogène intestinal, très rarement mortel, est aujourd'hui encore largement répandu dans la population et nos travaux suggèrent que *Yersinia pestis* descendrait d'une souche particulièrement virulente de ce bacille. Les deux bactéries sont donc génétiquement très proches et nous avons eu l'idée, dans les années 2000, d'utiliser *Yersinia pseudotuberculosis* comme vaccin contre la peste. En 2008, nous avons testé avec succès cette méthode sur des souris : une inoculation orale de la souche IP32680 de *Yersinia pseudotuberculosis* a permis alors d'obtenir une protection de 75 % contre la peste ; avec deux inoculations, on passait à une protection de 88 %. Nous avons employé la décennie suivante à mettre au point une souche atténuée de *Yersinia pseudotuberculosis* - dont le risque n'est pas suffisamment faible pour que l'on puisse employer le bacille tel quel comme vaccin - et le prototype de vaccin que nous avons obtenu, administré par voie orale, offre une protection très satisfaisante et durable. Aussi avons-nous obtenu, fin décembre 2022, un financement pour tester ce vaccin sur des primates : si tout se passe comme prévu, notre vaccin sera prêt d'ici une dizaine d'années.

### **La peur n'est donc plus d'actualité ?**

Avec la peste, il est difficile d'être aussi serein. Il y a, d'abord, les risques de bioterrorisme. La peste a déjà été transformée en arme au XXe siècle, notamment par le Japon au cours des années 1930-1940, et l'on sait que la Russie a produit de grandes quantités de *Yersinia pestis* à des fins militaires pendant les années 1970-1980, sans que l'on soit sûr que ces stocks aient été détruits depuis.

La terrible épidémie de peste pneumonique qui a frappé Madagascar en 2017 interdit par ailleurs tout optimisme excessif :

pour peu qu'une épidémie similaire éclate à partir d'une souche résistante aux antibiotiques, comme on en a repéré déjà sur l'île, le pire alors est à craindre. Parmi les pandémies auxquelles l'OMS et la communauté internationale se préparent, le scénario d'une peste figure en bonne place...

Il importe, enfin, de rappeler que, même en mettant au point un vaccin efficace, on ne saurait espérer éradiquer un jour la peste pour de bon. Ses réservoirs premiers ne sont pas chez l'homme, mais chez d'autres espèces ; nul n'envisage de vacciner l'ensemble des marmottes, des puces et des chiens de prairie ; il faut donc se résoudre à l'idée que l'homme continuera toujours de partager ce monde avec *Yersinia pestis*.

(Propos recueillis par Clément Fabre.)

## L'AUTEUR

Directeur de recherche à l'Institut Pasteur, **Javier Pizarro-Cerda** est à la tête de l'unité de recherche *Yersinia*, associée au département de microbiologie de l'Institut Pasteur, du Centre collaborateur de l'OMS sur la peste et codirige l'Unité internationale « *Évolution et dispersion de la peste* », associée au Réseau international des Instituts Pasteur.

## À SAVOIR

### A Madagascar

En 2023 Madagascar est le principal foyer mondial de peste. Les premiers cas seraient venus d'Inde en 1898, et la peste y reste aujourd'hui endémique. L'enclavement des villages et la pauvreté des populations retardent le traitement antibiotique impératif dans les vingt-quatre heures après les premiers symptômes. L'Institut Pasteur a mis au point un test diagnostique rapide et l'équipe de **Fanjaso Rakotomanana** projette les facteurs écologiques envisagés dans le déclenchement des épidémies en des modèles pouvant avoir valeur prédictive. A défaut d'éradiquer la peste dans le monde, on peut exorciser la peur en intensifiant des recherches locales transdisciplinaires. Les péripéties de la peste malgache illustrent en effet la nécessité de démêler l'écheveau des transformations des sociétés urbaines et rurales et de l'adaptation continue des espèces (réservoirs et vecteurs) au climat et aux agissements des êtres humains. Il faut aussi porter attention au

vécu des hommes et à leurs rituels (qui ont pu être incriminés dans l'île, comme le fait de « retourner » les morts après un laps de temps pour qu'ils deviennent des ancêtres protecteurs).

Anne Marie Moulin

## LA CARTE DE L'OMS

La peste demeure, parmi les populations de rongeurs, une maladie endémique sur plusieurs continents, et des humains continuent d'en mourir chaque année, tout particulièrement à Madagascar et au Congo. L'OMS la classe parmi les « maladies potentiellement émergentes ». Une pandémie dont on ne sort pas, comme l'attestent ces données relevées entre 2010 et 2015.

## PARIS, 1920 : LA PESTE DES CHIFFONNIERS

En 1920, plus d'une centaine de cas de peste sont identifiés en région parisienne, et certains médecins estiment alors que la maladie frappe la capitale depuis au moins 1917. La plupart des foyers de peste sont localisés dans « la zone ». Depuis l'abandon des fortifications, puis leur destruction en 1919, le bidonville auquel elles ont laissé la place accueille nombre de chiffonniers, et les rats y pullulent : un terrain idéal pour l'épidémie.

## GUERRE BACTÉRIOLOGIQUE

### Guerre bactériologique

Après la Première guerre mondiale, le Japon développa un programme de recherches destiné à la confection à la fois de vaccins et d'armes chimiques et bactériologiques. Parmi les nombreux établissements auxquels ce programme donna naissance à partir des années 1930, celui créé en 1937 en Mandchourie, à Pingfang, prit le nom d'unité 731. Une unité spécialisée notamment sur la peste - à la fois sur les vaccins et remèdes efficaces contre elle, et sur les moyens de l'utiliser comme arme de guerre. La découverte en 2012, dans les archives de l'université de Tokyo, d'une thèse soutenue en 1949 par un médecin, **Kaneko Jun'ichi**, rattaché pendant la guerre à l'unité 731, a jeté sur cette dernière une lumière nouvelle. L'inoculation du bacille de la peste, à différentes doses, permettait de suivre le développement de la maladie sur les corps humains, et des sacs de puces infectées furent lancés par avion. La peste étant endémique dans les régions concernées, il est difficile de mesurer précisément les conséquences de ces expériences, mais des

dizaines de milliers de personnes furent infectées, et plusieurs milliers en moururent. Pourtant ces essais effroyables ne débouchèrent finalement pas sur l'utilisation de la peste comme arme de guerre.

Pierre-François Souyri

### INSTITUT PASTEUR, 2023

Depuis sa création en 1887, l'Institut Pasteur, fondation reconnue d'utilité publique, s'intéresse aux maladies infectieuses, comme la peste, mais aussi à la tuberculose, la diphtérie, la fièvre jaune, la poliomyélite, le VIH ou l'hépatite B. Dans la continuité des travaux de Louis Pasteur, les chercheurs y développent une approche originale, tournée certes vers la compréhension du vivant sous toutes ses formes, et des virus, bactéries et parasites causant les maladies en particulier, mais avec l'obsession de guérir les personnes qui en souffrent, voire d'endiguer la propagation de ces pathologies. Cette vocation de santé publique se retrouve à toutes les étapes de l'histoire pasteurienne, des grandes découvertes vaccinales aux recherches les plus fondamentales, comme les travaux de **Jacques Monod, François Jacob et François Gros**, au début des années 1960, sur l'expression des gènes (auxquels nous devons la découverte de l'ARN messager) ou encore la découverte, en 1983, du virus responsable du sida, le VIH, par **Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier**. L'Institut Pasteur s'appuie par ailleurs sur un réseau de 33 instituts (« Pasteur Network »), localisés dans toutes les régions du monde, ainsi que sur des structures de détection et d'intervention rapide, comme la Cellule d'intervention biologique d'urgence (Cibu), pour venir en aide aux populations confrontées aux maladies endémiques ou à l'émergence de maladies nouvelles. L'Institut Pasteur travaille sur de nombreux pathogènes négligés, comme le paludisme, la shigellose ou la leishmaniose. Il est aussi en mesure de percevoir l'impact des phénomènes globaux sur la vie des hommes en société, en particulier celui du changement climatique ou de la mondialisation des échanges sur le développement de pathogènes circonscrits jusqu'à présent aux zones tropicales, notamment les maladies à transmission vectorielle, ou l'émergence de nouveaux virus, comme le SARS-CoV-2. L'Institut Pasteur est aujourd'hui un centre de recherche biomédicale de renommée internationale

dirigé par le professeur Stewart Cole. Il regroupe, sur son campus parisien, 2 934 collaborateurs, dont une majorité de chercheurs.

Yves Saint-Geours

## À SAVOIR

### Si c'était un jeu ?

Dues à un virus (Resident Evil, développé par Capcom à partir de 1996) ou à un champignon (The Last of Us, Naughty Dog, 2013), les épidémies vidéoludiques transforment les êtres vivants en redoutables créatures que le joueur doit affronter. Loin de ces scénarios futuristes, *A Plague Tale. Innocence* (Asobo Studio, 2019) raconte le destin de deux enfants, dans la France du XIV<sup>e</sup> siècle, alors que sévit la Peste noire. Villages abandonnés, amoncellement de cadavres, croix blanches sur les maisons traduisent la présence de l'épidémie. Invisible, celle-ci s'incarne dans les nuées de rats noirs que le joueur doit éviter ou repousser. Avec *Plague Inc* (Ndemic Creations, 2012), l'objectif n'est pas de fuir mais de propager la pandémie. Le joueur définit les caractéristiques et les modes de transmission de l'agent infectieux qu'il diffuse à travers le monde pour éradiquer l'espèce humaine avant que les chercheurs ne trouvent un remède. En 2005, durant une semaine, le jeu en ligne multijoueur *World of Warcraft* (Blizzard, 1994) connaît un épisode réel d'épidémie virtuelle. Les développeurs du jeu créent un ennemi, Hakkar l'écorcheur d'âmes, capable de lancer, dans une zone circonscrite, un sort contagieux appelé « sang vicié ». Sauf qu'un bug entraîne la propagation du sort à travers l'ensemble du jeu, tuant les personnages les plus faibles. Si tout rentre finalement dans l'ordre, les attitudes des joueurs ont été étudiées par des épidémiologistes en 2007 dans la revue *The Lancet Infectious Diseases*.

**Olivier Thomas**