



**HAL**  
open science

## **Yersinia pestis**

Christian Demeure, Elisabeth Carniel

► **To cite this version:**

Christian Demeure, Elisabeth Carniel. *Yersinia pestis*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2009, 2009 (415), pp.33-39. 10.1016/S1773-035X(09)70128-5 . pasteur-03916948

**HAL Id: pasteur-03916948**

**<https://pasteur.hal.science/pasteur-03916948>**

Submitted on 3 Jan 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

La Revue Francophone des Laboratoires

***Yersinia pestis***

Christian Demeure et Elisabeth Carniel\*

Unité de Recherche *Yersinia*, Centre National de Référence et Centre Collaborateur de l'OMS pour les *Yersinia*, Institut Pasteur, 28 rue du Dr Roux, 75724 Cedex 15, France

\* elisabeth.carniel@pasteur.fr

**Mots clés:**

Peste bubonique, peste pulmonaire, maladie ré-émergente, *Y. pseudotuberculosis*.

**Résumé**

Comme aucune autre maladie, la peste incarne l'image de la mort. Maladie parmi les plus mortifères de l'histoire de l'humanité, fléau biblique, la "mort noire" s'est imposée dans la mémoire et l'imaginaire des peuples comme synonyme de malédiction, bouleversant le paysage économique, démographique, social et peut-être génétique des pays qu'elle a ravagés. Pourtant, elle était lentement devenue dans les esprits une maladie du passé, balayée par les progrès de la médecine et donc rangée parmi les mauvais souvenirs. Elle n'a pourtant pas disparu, car c'est dans la nature même de cette maladie de persister à bas bruit pendant des décennies dans ses réservoirs naturels pour ensuite réapparaître et frapper brutalement les populations humaines. Depuis le début des années 90, la peste fait même partie des maladies ré-émergentes. Des cas de peste peuvent aussi survenir en dehors des foyers connus d'endémie pesteuse, soit par l'intermédiaire de malades voyageant en phase d'incubation de la maladie, soit par l'importation de marchandises en provenance de zones endémiques et contenant des rongeurs ou des puces infectés. Enfin, une introduction volontaire et malveillante du bacille de la peste est également possible car *Yersinia pestis*

fait partie des quelques bactéries considérées comme une arme biologique de choix pour une utilisation terroriste.

### **Summary**

Like no other disease, the plague personifies death. Among the most deadly infections of mankind's history, the "Black Death" stands in people's memory and fantasy as a biblical synonym of malediction, altering the economy, demography, social life and possibly genetic background of the human populations that it devastated. Yet, it had slowly been considered a disease of ancient times, wiped away by the progresses of medicine, and thus put aside as a bad memory. The plague however has never disappeared, for this disease can remain for decades in its animal reservoir before suddenly and brutally reappearing among humans. Since the beginning of the nineties, it has even been included in the list of re-emerging diseases. The plague can also spread out of its known endemic foci, either with plague patients travelling during the incubation phase, or in imported goods containing infected rats or fleas and coming from endemic zones. Finally, a deliberate and evil-disposed introduction of the plague bacillus is also possible, as *Yersinia pestis* is among the bacteria considered as a first choice biologic weapon for terrorist use.

La peste, fléau historique
----------------------------

Trois grandes pandémies de peste historiquement bien documentées se sont déroulées depuis le début de l'ère Chrétienne. La première pandémie, appelée peste de Justinien (541-767 après J.C.), aurait diffusé à partir de l'Égypte tout autour du bassin méditerranéen tuant des dizaines de millions d'êtres humains. La seconde pandémie, venue d'Asie centrale, toucha l'Europe au XIV<sup>ème</sup> siècle et détruisit plus du quart de sa population entre 1348 et 1352. Cette fameuse peste noire pénétra assez profondément dans le continent européen et y persista sous forme de vagues épidémiques pendant plus de trois siècles. Considérée à

l'époque comme une punition divine, elle eut un impact majeur sur le développement socio-économique, la culture, l'art, la religion et la politique. La troisième pandémie partit de Hong Kong en 1894 et utilisa la navigation à vapeur, beaucoup plus rapide que la navigation à voile, pour atteindre des pays ou continents auparavant épargnés (Amérique du Nord et du Sud, Madagascar, Afrique du sud, etc.) et s'y implanter de façon durable. Cette troisième vague, aussi appelée peste des temps modernes, toucha de plein fouet certains pays comme l'Inde où 12 millions d'indiens en périrent entre 1898 et 1928. Les foyers actuels de peste sont les séquelles de ces grandes pandémies car la maladie n'a jamais pu être éradiquée.

#### Situation actuelle de la peste dans le monde

##### **Déclin de la peste au début du 20<sup>ème</sup> siècle**

Les progrès considérables accomplis depuis un peu plus d'un siècle dans les connaissances sur l'étiologie et l'épidémiologie de la peste ont fait qu'elle n'est plus de nos jours la maladie dévastatrice qu'elle a été par le passé. L'identification par Alexandre Yersin en 1894 de l'agent causal, le bacille *Y. pestis*, et du rôle des rats comme réservoir, puis la mise en évidence par Paul-Louis Simond en 1898 de la transmission de la maladie par piqûre de puce, ont ouvert la voie à la mise en place de mesures de santé publique essentielles au contrôle de la maladie dans les zones endémiques. L'utilisation dès 1934 d'un vaccin vivant atténué développé par Girard et Robic à l'Institut Pasteur de Madagascar s'est traduite par une diminution significative de l'incidence des cas de peste dans des pays où les épidémies étaient très meurtrières. Enfin, l'utilisation à partir des années 40 d'antibiotiques actifs sur *Y. pestis* a fait chuter de façon spectaculaire la mortalité de cette maladie. Alors que la létalité variait de 50 à 100% en fonction des formes cliniques de peste, la disponibilité de traitements curatifs et prophylactiques a permis de la réduire de nos jours à environ 10%.

### **Persistance de foyers endémiques**

Cependant, la peste n'a pas été éradiquée et ne le sera probablement jamais car l'homme n'est qu'un hôte accidentel dans son cycle épidémiologique. Le réservoir s'étend sur de vastes territoires et est constitué principalement de rongeurs sauvages et péri domestiques (rats) qu'il serait illusoire de croire pouvoir éliminer. Près de 44 000 cas humains ont été déclarés à l'OMS [1] par 26 pays au cours des vingt dernières années. Ce nombre est probablement fortement sous-estimé. Les pays déclarant le plus de cas humains se situent en Afrique subsaharienne, avec en particulier les foyers très actifs de Madagascar, de la République Démocratique du Congo et de Tanzanie. Viennent ensuite l'Asie du Sud Est (Vietnam, Chine), l'Asie centrale (Mongolie, Kazakhstan, Inde), et les deux sous-continent américains. Aux Etats-Unis, des foyers actifs de peste sylvatique occupent le tiers ouest du pays et sont responsables chaque année de cas humains. Aucun cas de peste n'a été signalé récemment en Europe. En France, la peste a disparu depuis 1945 et la dernière épidémie, qui a touché une centaine de personnes, est survenue à Paris en 1920 (peste des chiffonniers).

Non seulement la peste n'a pas disparu, mais une recrudescence significative des cas humains observée depuis une quinzaine d'années a justifié son inclusion dans la liste des maladies ré-émergentes [2,3]. En République Démocratique du Congo par exemple, trois épidémies meurtrières de peste pulmonaire ont eu lieu en 2005 [4] et 2006, totalisant plus de 2000 cas.

### **Ré-émergence récente de la peste**

Encore plus inquiétante est la résurgence depuis le début des années 90 de foyers de peste silencieux pendant des décennies et que l'on croyait définitivement éteints (Tableau I). Cela a été en particulier le cas en Inde où la peste est réapparue en 1994 après 30 ans de silence sous la forme d'une épidémie de peste pulmonaire qui a paralysé la vie économique du pays pendant plusieurs semaines, totalisant plus de 6000 cas suspects. De même, des cas de peste humaine ont été rapportés en 1997 en Jordanie alors que plus de 80 ans s'étaient

écoulés depuis les derniers cas recensés dans ce pays. Plus récemment, en 2003, la peste a fait sa réapparition dans la région d'Oran en Algérie [5] où les derniers cas étaient contemporains de la célèbre peste d'Albert Camus. Enfin, une épidémie de peste bubonique vient de se déclarer à Tobrouk en Libye après 25 ans de silence.

Il s'agit le plus souvent d'anciens foyers où la peste se maintenait très probablement à bas bruit dans le réservoir animal. Cependant, dans le cas de Mahajanga, la maladie semble avoir été réintroduite à partir de foyers des hauts plateaux malgaches [3]. Enfin, dans certaines villes portuaires comme Oran, l'importation par l'intermédiaire de bateaux transportant des rongeurs ou puces infectés n'est pas à exclure. Dans tous les cas, cette résurgence récente de la peste dans des zones où on la croyait définitivement disparue démontre le danger qu'elle représente toujours de nos jours et la difficulté, voire l'impossibilité de l'éradiquer.

## Epidémiologie et signes cliniques

### **Peste bubonique**

La peste est avant tout une zoonose, touchant principalement des rongeurs, sauvages ou péri domestiques (rats). La maladie est transmise de rongeur à rongeur par piqûre d'une puce vectrice, et plus de 80 espèces de puce sont impliquées dans le maintien du cycle de la peste. La transmission du rongeur à l'homme se fait par piqûre de puces provenant d'animaux infectés. Le patient développe alors un syndrome infectieux sévère accompagné d'une adénopathie exquisément douloureuse (le bubon) dans le territoire drainant le point de piqûre. La bactérie envahit ensuite la rate, le foie et la circulation sanguine, aboutissant à une septicémie le plus souvent fatale. Les signes généraux sont en général marqués: fièvre élevée d'apparition brutale, malaise général, céphalées, parfois troubles du comportement (agitation, délire ou prostration), fréquemment vomissements, et parfois diarrhées. En

l'absence d'un traitement adapté et précoce, la peste bubonique est mortelle dans 40 à 70 % des cas, le plus souvent en moins d'une semaine.

### **Peste pulmonaire**

Une complication possible de la peste bubonique est la colonisation des poumons par *Y. pestis*. Le malade développe alors une pneumopathie pesteuse et va répandre le bacille par aérosols (gouttelettes de Pflügge) lors de la toux. Les sujets contacts développent d'emblée une peste pulmonaire. Cette forme clinique est extrêmement contagieuse car la transmission inter humaine secondaire ne nécessite plus de puce vectrice et se fait par voie aérienne directe. La phase initiale (24 premières heures) est marquée par une atteinte brutale et profonde de l'état général (fièvre à 40-41°C, cyanose des extrémités, tachycardie avec parfois arythmie, prostration, céphalées souvent intenses), alors que les signes pulmonaires restent absents ou très discrets. L'atteinte pulmonaire apparaît à la phase d'état (48<sup>ème</sup> heure) et se traduit par une toux, une détresse respiratoire, des expectorations pouvant prendre un aspect "sirop de framboise", une dyspnée souvent intense avec tachypnée, et parfois des signes neurologiques (perte de la coordination motrice, prostration ou à l'inverse agitation, délire) traduisant une atteinte du système nerveux central. Cette forme gravissime est systématiquement mortelle en 2-4 jours si un traitement antibiotique efficace n'est pas administré dès l'apparition des premiers signes cliniques.

<i>Yersinia pestis</i> , l'agent de la peste
--

### ***Y. pestis*, une entérobactérie**

Le bacille de la peste, a été identifié par Alexandre Yersin en 1894 lors de l'épidémie qui sévissait alors à Hong Kong. *Y. pestis* est une entérobactérie et en possède les principales caractéristiques. Elle s'en différencie toutefois par une température optimale de croissance (25-28°C) et un GC% (46-50%) inférieurs, une capacité à se multiplier à basse température

(4°C) et un temps de génération plus long. *Y. pestis* appartient au genre *Yersinia* qui comprend 15 espèces parmi lesquelles seules deux autres, *Y. pseudotuberculosis* et *Y. enterocolitica*, sont également pathogènes pour l'homme et les animaux. Moins virulentes que *Y. pestis*, elles sont généralement responsables d'entérites ou gastro-entérites spontanément résolutive. *Y. pseudotuberculosis* est génétiquement très proche de *Y. pestis* [6] et il a été établi que *Y. pestis* était un clone dérivé récemment (1500 à 20 000 ans) de *Y. pseudotuberculosis* [7]. Bien que ces deux espèces n'en fasse génétiquement qu'une, leur séparation taxonomique a été maintenue du fait des différences majeures en terme de tableau clinique et de gravité entre les deux pathologies.

### ***Y. pestis*, un bacille jeune au pouvoir pathogène exceptionnel**

*Y. pestis* est une des bactéries dont le pouvoir pathogène pour l'homme est le plus élevé dans le monde bactérien. Dans les modèles expérimentaux murins, sa dose létale 50 après administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée est inférieure à 10 bactéries. Pourtant les bases génétiques des mécanismes de virulence spécifiques à *Y. pestis* ne sont pas bien connues. Deux des principaux facteurs de virulence de *Y. pestis* qui sont l'îlot de haute pathogénicité (impliqué dans la capture du fer) et le plasmide de virulence pYV (injection de protéines toxiques par l'intermédiaire d'un système de sécrétion de type III), sont également présents et conservés chez *Y. pseudotuberculosis*. De façon surprenante, la comparaison des génomes de *Y. pestis* et *Y. pseudotuberculosis* a montré que malgré leur haut degré de conservation génétique (97% d'identité nucléotidique pour la grande majorité des séquences chromosomiques codantes), *Y. pestis* se caractérisait par une inactivation massive des fonctions ancestrales de *Y. pseudotuberculosis*, à la fois par perte de matériel génétique (13 régions) et par inactivation de séquences codantes (208 pseudogènes) [6]. De façon tout aussi surprenante, le bacille de la peste n'a acquis que peu de matériel génétique nouveau (8 régions chromosomiques et deux plasmides) depuis son émergence de *Y. pseudotuberculosis*. L'une de ces régions correspond à un phage filamenteux, YpfΦ qui participe (mais de façon modérée) à la virulence de *Y. pestis*, par un mécanisme encore

inconnu [8]. Les deux plasmides additionnels acquis par *Y. pestis* sont pFra et pPla [9,10]. pFra code notamment une capsule protéique (antigène F1) produite à 37°C ainsi qu'une phospholipase (YpIA) synthétisée chez la puce et nécessaire à la survie du bacille dans le tube digestif de l'insecte [11]. La perte de ce plasmide ne semble pas affecter la virulence de *Y. pestis* dans des modèles expérimentaux murins et simiens [12]. Le second plasmide spécifique de *Y. pestis*, pPla, joue par contre un rôle dans la pathogénicité de la plupart des souches de *Y. pestis*. Il code un activateur du plasminogène (Pla) qui faciliterait sa dissémination chez l'hôte mammifère à partir du site intradermique d'inoculation [13]. L'acquisition de pPla n'explique cependant pas à elle seule le très haut pouvoir pathogène de *Y. pestis* car certaines souches ne possédant pas ce plasmide sont virulentes et l'introduction de pPla chez l'ancêtre *Y. pseudotuberculosis* ne lui confère pas d'accroissement de son pouvoir pathogène [14]. D'autres modifications génétiques encore non identifiées ont donc dû conduire à l'établissement du pouvoir pathogène exceptionnel de *Y. pestis*.

<i>Y. pestis</i> , arme de guerre bactériologique
---

Les Mongols sont considérés comme les premiers à avoir utilisé la peste comme arme biologique. En 1346, alors qu'ils assiégeaient Caffa, une colonie génoise de Crimée, ils tirèrent parti de la peste qui sévissait dans leurs rangs et catapultèrent les cadavres des leurs par-delà les murailles de la ville pour contaminer les Génois. L'histoire est restée fameuse car ceux-ci ayant ainsi contracté la maladie, ils la ramenèrent à Constantinople puis en Italie et en France. Les historiens y voient l'origine de la peste noire qui décima l'Europe à partir de 1347. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, l'unité 731 de l'armée Japonaise, spécialisée dans les armes biologiques, utilisa la peste pour contaminer les points d'eau et développa des techniques pour larguer par avion sur le territoire ennemi des quantités importantes de puces infectées [15]. Ce type d'arme aurait été utilisé tout d'abord dans la lutte contre les chinois qui s'opposaient à l'occupation de la Mandchourie, puis durant la 2<sup>e</sup> guerre mondiale contre

les forces alliées [16], mais avec des résultats médiocres. Durant la guerre froide, les armées Américaine et Russe s'intéressèrent également à l'utilisation de *Y. pestis* comme arme bactériologique. Dans les années 70 à 90, des centres spécialisés en URSS ont ainsi développé des méthodes pour aérosoliser la bactérie sans altérer sa survie, afin de l'inclure à des bombes portées par des missiles intercontinentaux [17]. Des souches résistantes aux antibiotiques ont ainsi été développées, mais également des souches exprimant la toxine diphtérique afin de contourner la protection conférée par le vaccin [15].

Depuis 2001, l'arme biologique est considérée comme une arme de destruction massive potentielle, au même titre que des armes nucléaires, radiologiques et chimiques (armes NRBC) [18]. Une liste des agents pathogènes les plus susceptibles d'être utilisés dans un but malveillant a été établie (liste A). Le bacille de la peste en fait partie. Les experts en défense craignent par exemple que la technologie développée dans les laboratoires Russes depuis la guerre froide puisse, suite au démantèlement de ces laboratoires à la chute de l'ex-URSS, être vendue au plus offrant.

## Traitement et prévention

### Traitement curatif

Les chances de survie d'un malade atteint de peste sont directement liées à la précocité de la mise en oeuvre d'une antibiothérapie efficace. *Y. pestis* est généralement sensible aux antibiotiques actifs contre les bactéries Gram-. Le traitement préconisé par l'OMS repose sur trois antibiotiques qui peuvent être administrés en monothérapie ou en association, en fonction du terrain et de l'intensité des symptômes: (i) la streptomycine (1 g/12h par voie intramusculaire chez l'adulte) pendant les premiers jours de la maladie, relayée par des sulfamides ou des tétracyclines *per os* lorsque l'état du malade s'améliore; (ii) les tétracyclines (0,5 g/6h *per os*); et (iii) le chloramphénicol pour les formes méningées,

administré d'abord par voie intraveineuse (25 mg/kg puis 50 mg/kg en 4 injections), puis relayé par voie orale. Ces antibiotiques ne sont toutefois plus utilisés (voire disponibles) dans certains pays et peuvent être remplacés par des molécules antibiotiques plus récentes telles que les fluoroquinolones [19] ou la gentamycine. Ces molécules n'ont cependant pas encore été utilisées à grande échelle dans le traitement de la peste humaine, ce qui ne permet pas d'avoir de recul quant à leur utilité et efficacité lors d'épidémies. Les formes évoluées avec choc septique et/ou insuffisance respiratoire requièrent de plus un traitement symptomatique en unité de soins intensifs.

### **Antibioprophylaxie**

Le traitement prophylactique des sujets ayant été récemment au contact d'un pestiféré ou se trouvant dans un lieu où sévit une épidémie de peste repose sur la prise par voie orale de sulfamides en dose unique ou en prise quotidienne pendant une semaine (sulfathiazol). Le Bactrim Forte représente une autre alternative. Les tétracyclines ou la doxycycline (voie orale) sont également recommandées en traitement prophylactique.

### **Apparition de résistances aux antibiotiques**

Le bacille pesteux est habituellement sensible aux antibiotiques classiquement utilisés pour le traitement de la peste. Cependant, on sait depuis peu que le risque d'apparition de chimiorésistances existe chez *Y. pestis*. En 1995, deux souches présentant des hauts niveaux de résistances à des antibiotiques utilisables en première intention pour le traitement de la peste ont été isolées à Madagascar chez des patients atteints de peste bubonique. Dans un cas, il s'agissait d'une souche qui présentait une résistance à la streptomycine [20], traitement de choix de la peste dans ce pays et dans d'autres pays du globe. Dans l'autre cas, la souche était résistante à l'ampicilline, au chloramphenicol, à la kanamycine, à la streptomycine, aux sulfamides, à la tétracycline et à la minocycline [21], c'est-à-dire aux principaux antibiotiques recommandés pour le traitement curatif et prophylactique de la

peste. Les deux souches hébergeaient des plasmides conjugatifs distincts qui portaient les déterminants génétiques de résistance et avaient été acquis par transfert horizontal.

Il a ensuite été montré que l'acquisition par *Y. pestis* de plasmide de résistance aux antibiotiques se produisait dans le tube digestif de la puce [11] et que le plasmide conférant la multirésistance était présent chez de nombreuses entérobactéries, largement répandues dans les produits alimentaires aux Etats-Unis et certainement présents partout dans le monde [22]. Depuis, des plasmides apparentés à celui de *Y. pestis* ont été trouvés chez d'autres bactéries pathogènes telles que *Vibrio cholerae* et *Klebsiella pneumoniae* [23,24]. Ces observations font redouter l'émergence et l'expansion de souches de *Y. pestis* multirésistantes, ce qui constituerait une menace majeure en terme de santé publique.

### **Vaccination contre la peste**

Les premières vaccinations de masse contre la peste ont été entreprises simultanément en 1934 par Otten à Java et par Girard et Robic à l'Institut Pasteur de Madagascar, en utilisant des souches de *Y. pestis* vivantes de virulence atténuée. La souche EV de Girard et Robic a été (et est encore) le vaccin le plus utilisé. Elle a été obtenue par repiquages séquentiels jusqu'à obtenir un clone de virulence atténuée qui s'est avéré ultérieurement avoir perdu l'îlot de haute pathogénicité (HPI). La vaccination avec la souche EV a permis une diminution significative de l'incidence de la peste à Madagascar, un pays où l'épidémie était très meurtrière. Ce type de vaccin présentait toutefois plusieurs inconvénients : une protection de courte durée, un manque d'efficacité dans les formes pulmonaires [25] et des effets secondaires parfois très sévères. Avec la très bonne activité de l'antibiothérapie curative et prophylactique, la vaccination contre la peste a été presque complètement abandonnée actuellement. Seuls quelques pays de l'ex Union Soviétique et d'Asie utilisent encore ce vaccin.

Des vaccins composés de bactéries totales inactivées au formamide ont été produits durant plusieurs décennies par des pays comme les USA et l'Australie. Ces vaccins présentaient toutefois une efficacité limitée et leur utilisation a été récemment abandonnée. Il n'y a donc

pas à l'heure actuelle de vaccin contre la peste disponible sur le marché. Pourtant, dans les zones d'endémie où les cas humains peuvent survenir à distance des poste de santé, où la prise en charge des malades est trop tardive, et où le prix des médicaments conduit à des traitements insuffisants ou inadéquats, une vaccination des populations exposées permettrait de réduire significativement la morbidité et le taux de mortalité.

Des vaccins acellulaires constitués de protéines recombinantes purifiées sont actuellement en cours de développement. Les effets protecteurs de divers facteurs bactériens (Figure 1) sont en cours d'étude. Les antigènes les plus fréquemment ciblés sont les antigène F1 et LcrV. L'antigène F1, codé par le plasmide pFra, forme une pseudocapsule qui est l'antigène le plus abondant à la surface de la bactérie. La protéine LcrV est quant à elle un facteur de virulence et est codée par le plasmide pYV. Dans les préparations vaccinales en cours de test, F1 et LcrV sont utilisés soit en association (vaccin rYP, Avecia Biologics Ltd, UK), soit sous forme de protéines fusions F1-V (vaccin rF1V, DynPort Vaccine Co., USA). L'efficacité de ces vaccins a été validée sur des primates [26,27], et leur évaluation chez l'homme (phase II) est en cours depuis plusieurs années.

Outre ces vaccins moléculaires, d'autres approches vaccinales utilisant des souches vivantes avirulentes sont en cours d'étude. Des mutants de *Y. pestis* rendus avirulents par délétion de gènes tels que *dam*, *yopH* ou *pcm* [28,29,30] ou par insertion d'un gène de *E. coli* modifiant le lipopolysaccharide [31] ont été proposés comme vaccins. D'autres stratégies comme l'administration par voie orale d'une souche de *Y. pseudotuberculosis* de virulence atténuée [32] ou d'une *Salmonella* avirulente exprimant les antigènes F1 et V [33] sont également en cours d'étude.

## Conclusions

De par son très haut pouvoir pathogène et sa transmission inter-humaine directe par aérosols, *Y. pestis* représente une arme bactériologique de choix. Ce risque ne doit

cependant pas faire oublier que des foyers naturels de peste existent toujours sur trois continents et que cette maladie ré-émerge actuellement dans le monde. La récente apparition de souches antibiorésistantes de *Y. pestis* représenterait un réel danger si une telle résistance se propageait. La vigilance est donc de rigueur et la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques ou vaccinales devrait être une priorité.

## Références

1. WHO, Human plague in 2002 and 2003. *Wkly Epidemiol Rec* 2004; 79: 301-308.
2. Schrag SJ, Wiener P, Emerging infectious diseases : what are the relative roles of ecology and evolution ? *Trends Evol Ecol (TREE)* 1995; 10: 319-324.
3. Duplantier JM, Duchemin JB, Chanteau S, et al., From the recent lessons of the Malagasy foci towards a global understanding of the factors involved in plague reemergence. *Vet Res* 2005; 36: 437-453.
4. Bertherat E, Lamine KM, Formenty P, et al., Major pulmonary plague outbreak in a mining camp in the Democratic Republic of Congo: brutal awakening of an old scourge. *Med Trop (Mars)* 2005; 65: 511-514.
5. Bertherat E, Bekhoucha S, Chougrani S, et al., Plague reappearance in Algeria after 50 years, 2003. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1459-1462.
6. Chain PS, Carniel E, Larimer FW, et al., Insights into the evolution of *Yersinia pestis* through whole-genome comparison with *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13826-13831.
7. Achtman M, Zurth K, Morelli C, et al., *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14043-14048.
8. Derbise A, Chenal-Francisque V, Pouillot F, et al., A horizontally acquired filamentous phage contributes to the pathogenicity of the plague bacillus. *Mol Microbiol* 2007; 63: 1145-1157.
9. Hu P, Elliott J, McCreedy P, et al., Structural Organization Of Virulence-Associated Plasmids Of *Yersinia pestis*. *J Bacteriol* 1998; 180: 5192-5202.
10. Lindler LE, Plano GV, Burland V, et al., Complete DNA sequence and detailed analysis of the *Yersinia pestis* KIM5 plasmid encoding murine toxin and capsular antigen. *Infect Immun* 1998; 66: 5731-5742.

11. Hinnebusch BJ, Rudolph AE, Cherepanov P, et al., Role of *Yersinia* murine toxin in survival of *Yersinia pestis* in the midgut of the flea vector. *Science* 2002; 296: 733-735.
12. Perry RD, Fetherston JD, *Yersinia pestis*-etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 35-66.
13. Sebbane F, Jarrett CO, Gardner D, et al., Role of the *Yersinia pestis* plasminogen activator in the incidence of distinct septicemic and bubonic forms of flea-borne plague. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5526-5530.
14. Pouillot F, Derbise A, Kukkonen M, et al., Evaluation of O-antigen inactivation on Pla activity and virulence of *Yersinia pseudotuberculosis* harbouring the pPla plasmid. *Microbiology* 2005; 151: 3759-3768.
15. Berche P, L'histoire secrète des guerres biologiques. Paris: Robert Laffont 396 p.
16. Barenblatt D, A plague upon humanity: The secret genocide of axis Japan's germ warfare operation. New York: Harper Collins.
17. Zilinskas RA, The anti-plague system and the Soviet biological warfare program. *Crit Rev Microbiol* 2006; 32: 47-64.
18. Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al., Plague as a biological weapon - Medical and public health management. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 2281-2290.
19. Bonacorsi SP, Scavizzi MR, Guiyoule A, et al., Assessment of a fluoroquinolone, three beta-lactams, two aminoglycosides, and a cycline in treatment of murine *Yersinia pestis* infection [published erratum appears in *Antimicrob Agents Chemother* 1994 Jul;38(7):1694]. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 481-486.
20. Guiyoule A, Gerbaud G, Buchrieser C, et al., Transferable plasmid-mediated resistance to streptomycin in a clinical isolate of *Yersinia pestis*. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 43-48.
21. Galimand M, Guiyoule A, Gerbaud G, et al., Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid [see comments]. *N Engl J Med* 1997; 337: 677-680.

22. Welch TJ, Fricke WF, McDermott PF, et al., Multiple antimicrobial resistance in plague: an emerging public health risk. PLoS ONE 2007; 2: e309.
23. Pan JC, Ye R, Wang HQ, et al., *Vibrio cholerae* O139 multiple-drug resistance mediated by *Yersinia pestis* pIP1202-like conjugative plasmids. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 3829-3836.
24. Soler Bistue AJ, Birshan D, Tomaras AP, et al., *Klebsiella pneumoniae* multiresistance plasmid pMET1: similarity with the *Yersinia pestis* plasmid pCRY and integrative conjugative elements. PLoS ONE 2008; 3: e1800.
25. Meyer KF, Effectiveness of live or killed plague vaccines in man. Bull Wild Hlth Org 1970; 42: 653-666.
26. Heath DG, Anderson GW, Mauro JM, et al., Protection Against Experimental Bubonic and Pneumonic Plague By a Recombinant Capsular F1-V Antigen Fusion Protein Vaccine. Vaccine 1998; 16: 1131-1137.
27. Williamson ED, Stagg AJ, Eley SM, et al., Kinetics of the immune response to the (F1+V) vaccine in models of bubonic and pneumonic plague. Vaccine 2007; 25: 1142-1148.
28. Robinson VL, Oyston PC, Titball RW, A dam mutant of *Yersinia pestis* is attenuated and induces protection against plague. FEMS Microbiol Lett 2005; 252: 251-256.
29. Bubeck SS, Dube PH, *Yersinia pestis* CO92 Delta *yopH* is a potent live, attenuated plague vaccine. Clin Vaccine Immunol 2007; 14: 1235-1238.
30. Flashner Y, Mamroud E, Tidhar A, et al., Generation of *Yersinia pestis* attenuated strains by signature-tagged mutagenesis in search of novel vaccine candidates. Infect Immun 2004; 72: 908-915.
31. Montminy SW, Khan N, McGrath S, et al., Virulence factors of *Yersinia pestis* are overcome by a strong lipopolysaccharide response. Nature Immunol 2006.
32. Blisnick T, Ave P, Huerre M, et al., Oral vaccination against bubonic plague using a live avirulent *Yersinia pseudotuberculosis* strain. Infect Immun 2008; 76: 3808-3816.
33. Calhoun LN, Kwon YM, Salmonella-based plague vaccines for bioterrorism. J Microbiol Immunol Infect 2006; 39: 92-97.

34. Boisier P, Rahalison L, Rasolomaharo M, et al., Epidemiologic features of four successive annual outbreaks of bubonic plague in mahajanga, madagascar. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 311-316.
35. Ramalingaswami V, Plague in India. *Nature Med* 1995; 1: 1237-1239.
36. Barreto A, Aragon M, Epstein PR, Bubonic plague outbreak in Mozambique, 1994. *Lancet* 1995; 345: 983-984.
37. McClean KL, An outbreak of plague in northwestern province, Zambia. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 650-652.
38. Arbaji A, Kharabsheh S, Al-Azab S, et al., A 12-case outbreak of pharyngeal plague following the consumption of camel meat, in north-eastern Jordan. *Ann Trop Med Parasitol* 2005; 99: 789-793.

**Tableau I: Ré-émergence récente de la peste dans des foyers que l'on croyait définitivement éteints**

<b>Pays</b>	<b>Derniers cas</b>	<b>Nouvelle épidémie</b>	<b>Durée de silence</b>	<b>Référence</b>
Mahajanga (Madagascar)	1928	1991	63 ans	[34]
Inde	1964	1994	30 ans	[35]
Mozambique	1978	1994	16 ans	[36]
Zambie	1954	1997	43 ans	[37]
Jordanie	≈1915	1997	>80 ans	[38]
Algérie	1946	2003	57 ans	[5]
Lybie	1984	2009	25 ans	<a href="http://www.promedmail.org">www.promedmail.org</a>

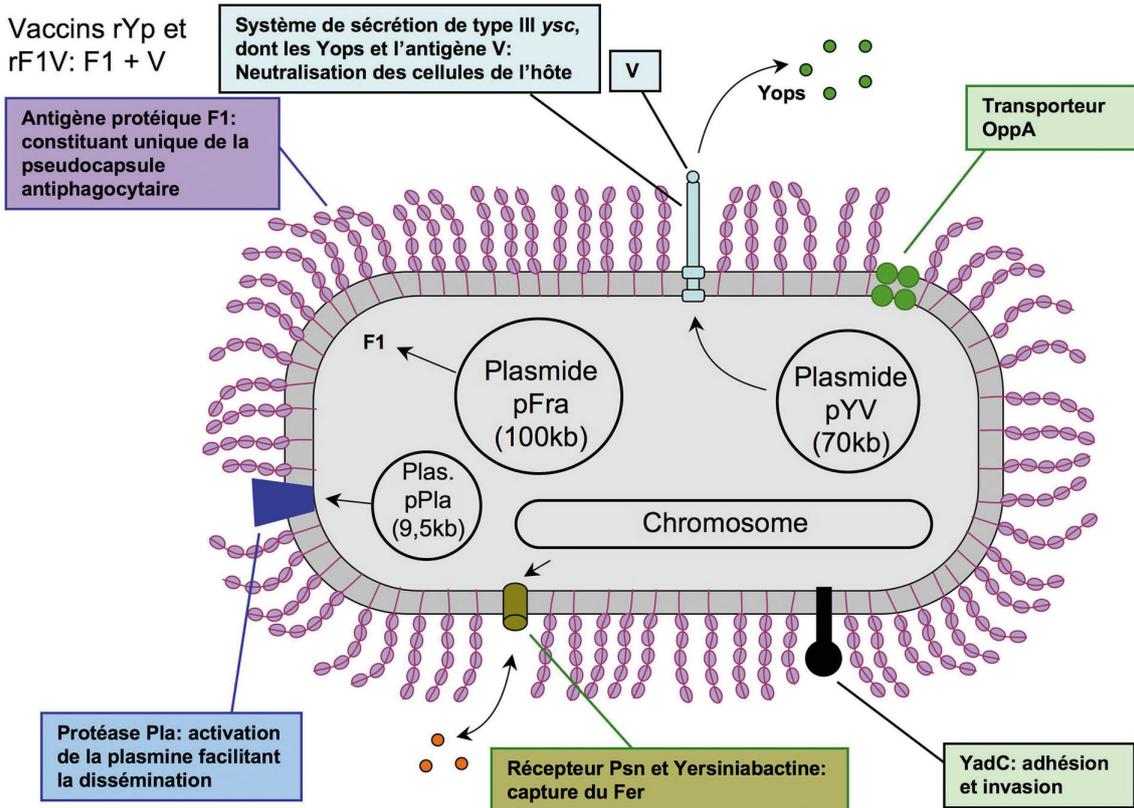


Figure 1: Représentation schématique de *Yersinia pestis* et des différentes cibles vaccinales testées pour leur effet protecteur contre la peste. Le rôle de ces cibles dans la virulence est indiqué.