



# « Yersinia pestis », itinéraire d'une bactérie tueuse

► SUITE DE LA PREMIÈRE PAGE

Cet historien et géographe britannique a identifié une période de basculement, la « grande transition ». Pour ce faire, il a compilé les données sur l'évolution du climat, puis modélisé les interactions entre climat, écosystèmes, microbes et sociétés humaines. Ce basculement, conclut-il, a été enclenché par une chute de l'intensité de l'irradiation solaire. Auparavant, depuis le X<sup>e</sup> siècle, l'Europe du Nord-Ouest connaissait des hivers doux et humides, couplés à des moussons régulières et abondantes en Asie. Ce climat très clément a « favorisé en Europe la croissance continue de l'économie agraire et commerciale et de la démographie », souligne le médiéviste Jean-Philippe Genet, dans la revue *Histoire & Mesure*, en 2017.

Mais la situation se retourne entre 1270 et 1340 : des hivers froids et des pluies excessives touchent l'Europe du Nord-Ouest. La crise éclate vraiment entre 1340 et 1370 : l'hémisphère Nord connaît ses températures les plus basses depuis huit siècles et subit des printemps et des étés très pluvieux.

Résultat, les récoltes sont médiocres, voire catastrophiques. « La famine fait son retour en Europe du Nord en 1315-1318, précise Jean-Philippe Genet, puis en Italie en 1329-1330 et en 1346-1347. » Dès lors, la porte pulmonaire ou bubonique des corps affaiblis par la faim s'ouvrait grande pour *Y. pestis*, qui a pu semer son œuvre de mort. Car, dans le même temps, l'Europe centrale connaît de sévères inondations. « L'humidité des steppes croît encore et avec elle la végétation et la population des rongeurs porteurs endémiques de *Yersinia pestis* », rapporte le médiéviste. La peste, qui jusque-là progressait lentement, atteint en 1338 l'actuel Kirghizistan, en Asie centrale. Puis gagne le port de Caffa, un comptoir génois sur les bords de la mer Noire, en 1346.

Mais comment a-t-elle ensuite diffusé de Caffa aux ports méditerranéens ? En 2021, l'enquête menée par Hannah Barker, historienne à l'université de l'Arizona (Etats-Unis), a permis d'innocenter des suspects qui jusque-là faisaient figure de coupables idéaux. La puissante Horde d'or, cet empire mongol gouverné par la dynastie issue du fils aîné de Gengis Khan, était accusée d'avoir provoqué l'introduction de la pandémie en

Europe. En 1346, de fait, les Mongols assiégeaient Caffa. Selon l'acte d'accusation, ils auraient catapulté par-dessus les remparts les cadavres infestés de leurs troupes, morts de la peste...

Une scène de guerre bactériologique avant l'heure, en somme. Fuyant le port, les Génois auraient rapporté l'épidémie en Italie à bord de leurs navires. Sauf que... « en 2021, Hannah Barker montre que cette hypothèse ne tient pas la route », relève Frédéric Vagneron, historien de la médecine à l'université de Strasbourg.

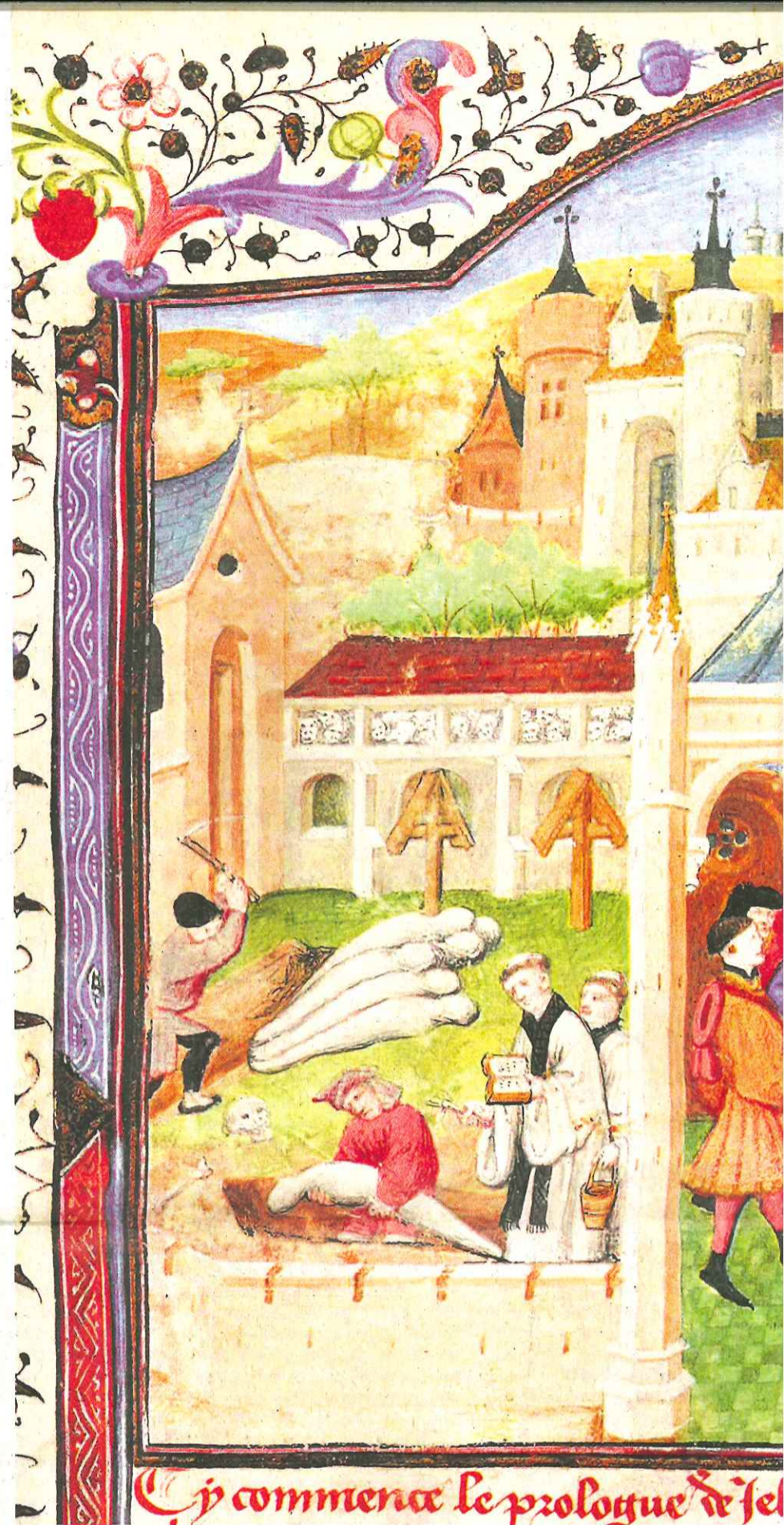
Cette croyance erronée provenait d'une copie posthume de la chronique d'un notaire italien, Gabriele de Mussi. Or, ce dernier, à l'époque, n'a pas quitté sa ville d'Italie ; qui plus est, il s'exprimait d'une façon métaphorique, loin de la réalité des faits. Et puis, « les cadavres contaminés n'auraient pas été à ce point contagieux », note Patrick Boucheron.

Hannah Barker ne s'est pas contentée de déjouer cette fausse piste. Elle incriminait aussi une plaque tournante de la transmission de la peste en Europe : le commerce des céréales, parmi les produits les plus abondants importés par la mer Noire. Or, les bateaux acheminant ces denrées transportaient des passagers clandestins, au pouvoir nocif inversement proportionnel à leur taille : des puces, porteuses du bacille tueur – nous y reviendrons.

## « Réplication illimitée »

En 2022, l'enquête fait un nouveau bond. L'origine de la peste noire est circonscrite dans une région montagneuse d'Eurasie centrale, le Tianshan, à proximité du lac Issyk-Koul. Pour aboutir à cette conclusion, les chercheurs ont analysé l'ADN ancien extrait de sept individus morts en 1338-1339, exhumés de cimetières proches de ce lac. Et ils ont reconstitué deux génomes anciens de *Y. pestis* présents sur ces squelettes, qu'ils ont comparés à la diversité actuelle du bacille dans cette région. Un travail publié dans *Nature*, en 2022, et coordonné par Johannes Krause, archéogénéticien à l'Institut Max-Planck de Leipzig, et Philip Slavin, historien à l'université de Stirling (Royaume-Uni).

Mais d'où vient l'extrême virulence de ce bacille ? C'est le moment de revenir sur son histoire évolutive. Première surprise : *Y. pestis* est une bactérie très jeune à l'échelle des temps évolutifs.



Elle est apparue il y a moins de six mille ans. Son plus proche ancêtre est connu : c'est la bactérie *Yersinia pseudotuberculosis*, qui infecte des rongeurs, des oiseaux et parfois des humains, en Asie surtout (rarement mortelle, cette infection humaine se traduit par des douleurs abdominales, de la fièvre, des nausées, des diarrhées...).

Sur le plan génétique, *Y. pestis* est très proche de *Y. pseudotuberculosis*. Mais leurs divergences, aussi ténues soient-elles, ont de redoutables effets. Car le bacille de la peste s'est peu à peu doté d'un arsenal de molécules ayant décuplé sa virulence ; et qui lui ont permis de déjouer nos défenses immunitaires. De quoi lui assurer une

## UNE ARME POTENTIELLE DE GUERRE BIOLOGIQUE

En France, les derniers cas de peste ont été notifiés en 1945 en Corse. Et aucune infection par la bactérie *Yersinia pestis* n'a été récemment signalée en Europe. Mais la maladie n'a pas disparu. « Entre 1990 et 2020, près de 50 000 cas humains ont été déclarés à l'OMS par 26 pays », rapporte l'Institut Pasteur, à Paris. « Un nombre sous-estimé, en raison d'une probable sous-déclaration depuis 2008 », fait savoir Anne-Sophie Le Guern, directrice du Centre national de référence de la peste à l'Institut Pasteur, à Paris. De fait, la troisième pandémie de peste, qui a débuté en 1855 en Chine, n'est pas éteinte. « Elle évolue à bas bruit », dit Anne-Sophie Le Guern. Autre surprise, la peste humaine peut disparaître durant des décennies, avant de renaître. En 2013, elle est ainsi réapparue au Kirghizistan et en Russie, après un silence de trente ans et de trente-quatre ans, respectivement.

Les pays les plus touchés sont la République démocratique du Congo et Madagascar, où la peste, endémique durant la saison des pluies, provoque 250 à 500 cas chaque année. En Asie, les foyers les plus actifs sont en Chine et en Mongolie. Aux Etats-Unis, des cas sporadiques autochtones sont rapportés chaque année dans les parcs nationaux de la Côte ouest, avec un à deux morts par an.

Le bacille de la peste, en réalité, se maintient durablement dans ses réservoirs animaux : essentiellement des rongeurs sauvages et leurs puces. De fait, cette bactérie est principalement transmise aux humains par des piqûres de puces. Les personnes contaminées développent alors une peste « bubonique », avec, en quelques jours, une forte fièvre, une asthénie et un gonflement du ganglion lymphatique (bubon) qui draine le territoire piqué.

Dans 20 % à 40 % des cas, ce bubon suppure et le malade guérit lentement. Sinon, il développe une septicémie très rapidement mortelle. Quand le bacille atteint les poumons, la peste se transforme en sa forme pulmonaire, la plus dangereuse. Très contagieuse, elle se transmet entre humains par les aérosols émis lors de la toux. En l'absence de traitement précoce, le malade meurt systématiquement en trois jours environ.

## « Menace prioritaire »

Le XX<sup>e</sup> siècle a vu chuter la mortalité liée à la peste grâce à l'introduction d'antibiotiques, couplée au renforcement des mesures de santé publique. Diagnostiquée et traitée à temps, « l'infection guérit presque toujours », insiste Anne-Sophie Le Guern.

Le grand défi reste la mise au point d'un vaccin efficace. « Le marché n'est pas jugé suffisant par les Big Pharma », explique Chris-

tian Demeure, de l'Institut Pasteur. Ce sont donc des biotechs, des laboratoires académiques et des entrepreneurs militaires qui tentent de relever ce défi.

Leur motivation ? Disposer d'antidotes, face à l'utilisation du bacille de la peste comme arme biologique. Une dizaine de pays sont soupçonnés de poursuivre des programmes de guerre biologique. « En raison de sa faible dose infectieuse, de sa transmissibilité et de son taux de létalité élevé, *Yersinia pestis* est considérée comme une menace biologique prioritaire », relève Jungeun Lee, de l'Institut coréen de recherche pour la planification et le développement des technologies de défense, en Corée du Sud ; mais aussi compte tenu de « la faisabilité de sa production ». De fait, les Etats-Unis l'ont classée dans la catégorie des agents de bioterrorisme de niveau 1 : ceux qui présentent le risque le plus élevé de mésusage déli-

béré, avec un risque important de pertes humaines massives. Quatre autres germes entrent dans cette catégorie : le bacille du charbon, le virus de la variole, le vibron du choléra et la toxine botulique.

Une menace loin d'être négligeable. « La peste a été utilisée par le passé comme arme biologique pour semer la terreur en temps de guerre », rappelaient, en 2020, Issmael Ansari, de l'université Queen Mary de Londres, et ses collègues dans le *Journal of Biosafety and Biosecurity*. De sinistre mémoire, une branche de l'armée impériale japonaise a déployé diverses armes biologiques – dont *Y. Pestis* infectant des puces – contre les populations de Mandchourie et de Chine orientale, durant la seconde guerre sino-japonaise. Lors de la guerre froide, l'URSS avait aussi développé un programme, *Biopreparat*, allant jusqu'à stocker des tonnes de *Y. pestis* et du bacille du charbon.

Face à cette menace, une poignée de candidats-vaccins sont développés. A l'Institut Pasteur, l'équipe de Christian Demeure travaille à une solution à base de la bactérie vivante *Yersinia pseudotuberculosis* (l'ancêtre le plus proche de *Y. pestis*), dans laquelle a été introduit le gène de la protéine F1 de *Y. pestis*. Cette protéine est en effet très immunogène. Pour l'heure, ce candidat-vaccin a protégé la souris de la peste bubonique. « Nous espérons démontrer en 2026 son efficacité chez des primates non humains », dit Christian Demeure.

D'autres candidats-vaccins, à base de protéines de *Y. pestis*, sont en phase d'essais cliniques chez l'humain. Tels ceux qui sont développés par PharmAthene, une société américaine spécialisée dans les produits de biodéfense, ou DynPort Vaccine Company, un fournisseur des agences fédérales américaines. ■



Reproduction d'une miniature sur vélin illustrant la peste noire à Florence, en Italie, dans le « Décaméron » (XIV<sup>e</sup> siècle), de Giovanni Boccace. Dans cette enluminure, l'artiste a choisi de dépeindre un cimetière organisé en ossuaire (à gauche) où sont enterrés les pestiférés.

BNF/GALLICA

## femme Toutesuores couls duent

«réplication illimitée dans les ganglions lymphatiques (peste bubonique) et dans les poumons (peste pulmonaire)», rapportent Christian Demeure et ses collègues de l'Institut Pasteur, à Paris, dans la revue *Genes & Immunity*.

Une des premières armes moléculaires dont s'est équipé *Y. pestis*, il y a plus de cinq mille ans, est le gène *pla*. Le bacille a «avalé» un petit élément génétique circulaire (plasmide) qui portait ce gène. Grâce à quoi, il produit une enzyme qui peut scinder diverses protéines de l'hôte infecté. Et peut ainsi passer dans le sang et la lymph, puis coloniser différents tissus des rongeurs et des humains. Sans ce gène, il faut 1 million de bactéries pour tuer une souris; avec lui, une dizaine suffit!

### Capacité de propagation explosive

Ensuite, il y a environ cinq mille ans, le bacille a bénéficié de deux autres avantages évolutifs cruciaux. A la suite de mutations, il s'est «débarrassé» d'un élément aisément détectable par notre système immunitaire: le flagelle, un organe locomoteur présent chez son ancêtre *Y. pseudotuberculosis*. Dès lors, devenu non mobile, *Y. pestis* a pu passer sous le radar de nos défenses immunitaires. L'autre innovation, apparue à la même époque, explique sa capacité de propagation explosive. Quand *Y. pestis* a émergé au néolithique, il était incapable de se multiplier chez la puce. Mais il a acquis un autre gène-clé, *ymt*, grâce auquel il a pu coloniser l'intestin de cet insecte. Dès lors, les nombreuses puces contaminées par des rats, en transmettant la peste aux humains qu'elles piquent, en ont démultiplié le pouvoir de dissémination.

Reste une énigme. Les premières traces connues d'infection humaine par *Y. pestis*, en Eurasie, datent de l'âge du bronze, il y a de 5 000 à 3 500 ans. Pour autant, la première pandémie de peste documentée, dite «de Justinien», qui a sévi dans tout le bassin méditerranéen et au Moyen-Orient, n'a débuté qu'en l'an 541 de notre ère, pour s'achever en 767.

### LE BACILLE «Y. PESTIS» S'EST PEU À PEU DOTÉ D'UN ARSENAL DE MOLÉCULES AYANT DÉCUPLÉ SA VIRULENCE ET QUI LUI ONT PERMIS DE DÉJOUER NOS DÉFENSES IMMUNITAIRES

Pourquoi un tel délai? En 2018, l'équipe de Johannes Krause a découvert que, il y a environ 3 800 ans, en Eurasie, certaines souches de *Y. pestis* possédaient déjà toutes les caractéristiques génétiques essentielles à la transmission de la peste par les puces chez les rongeurs et l'humain. Et cela, «des millénaires avant la première pandémie de peste historiquement documentée», relève l'équipe dans *Nature*.

L'énigme reste donc entière, d'autant que, à l'âge du bronze, les sociétés humaines avaient déjà mis en place des réseaux d'échanges commerciaux entre l'Europe et l'Asie – certes moins empruntés qu'au Moyen-Âge. Alors? «Peut-être y a-t-il eu des épidémies étendues de peste dès le néolithique ou l'âge du bronze, dans des régions très peu peuplées d'Asie centrale, avance Christian Demeure. Mais on n'en a trouvé aucune trace.»

C'est dans cet état d'avancement de l'enquête que s'inscrivent, fin 2025, les travaux sur la peste noire publiés par Martin Bauch et Ulf Büntgen. Le duo a compilé deux types d'indices. D'abord, les données déjà publiées, issues de la dendroclimatologie dans huit régions d'Europe. La largeur des cernes de croissance annuels des arbres dépend, en effet, des conditions climatiques de l'année. En attribuant à chaque cerne une année de formation, ces chercheurs ont confirmé l'existence d'un climat froid et humide à cette période.

Bonus de ce travail, ils mentionnent aussi les «anneaux bleus» trouvés dans des arbres des Pyrénées centrales espagnoles, et correspondant aux années 1345 et 1346. «Or, ces anneaux bleus sont des indicateurs forts – et relativement nouveaux – des étés froids», constate Valérie Trouet, experte en dendrochronologie et paléoclimatologie à l'université de l'Arizona. Ce sont des cernes inachevés qui se forment à partir des cellules végétales qui meurent, en raison du gel, avant d'avoir pu se transformer en bois.

Le duo a aussi scruté un second jeu de données: la mesure des taux de soufre volcanique dans des carottes de glace, prélevées en Antarctique et au Groenland. Résultat, une injection intense de soufre stratosphérique d'origine volcanique a eu lieu en 1345, en provenance d'une zone tropicale inconnue. Par comparaison, elle a largement dépassé celle de l'éruption du mont Pinatubo (Philippines) en 1991. Et «se classe au 18<sup>e</sup> rang des 2 000 dernières années», soulignent les deux auteurs, précédée d'au moins trois éruptions volcaniques vers 1329, 1336 et 1341. Ce nouveau suspect s'ajoute donc à la liste des «coupables» de ce crime de masse. En faisant grimper les taux de soufre et de cendres dans l'atmosphère, cette série d'éruptions volcaniques aurait aggravé les conditions humides et froides dans toute l'Europe du Sud et la région méditerranéenne.

### Famine généralisée

Nos fins limiers ont par ailleurs croisé ces indices aux récits de l'époque, qui décrivent également un climat très perturbé, mais aussi des lieux anormalement nuageux et obscurs. «L'hiver passé fut moins rigoureux qu'il n'aurait dû l'être, et fort pluvieux; le printemps fut marqué par des vents nombreux et des pluies sur la fin. L'été fut beaucoup moins chaud que d'ordinaire et plus humide», raconte le célèbre *Traité de la peste*, publié en 1347-1348 par l'université de Paris. Plus fréquemment que de coutume, le ciel prit une teinte jaune et l'air une couleur rougeâtre par suite de l'embrasement des vapeurs.»

Ce climat désastreux, confirme encore le duo, a entraîné de mauvaises récoltes et une famine généralisée dans une grande partie de l'Espagne, le sud de la France, le nord et le centre de l'Italie, l'Égypte et le Levant. Là encore, de nombreux témoignages en attestent. En Occitanie, d'abord: «En l'an 1346, à la Fête des martyrs [1<sup>er</sup> novembre]; la grande famine commença partout, rapporte une chronique de Béziers. [Elle] dura jusqu'à Notre-Dame d'août.» Ou cet écho d'Italie: «En 1347, une grave pénurie de céréales frappa Pise et affecta toute la Toscane. Des greniers à pain furent installés dans la ville, et de nombreux pauvres et étrangers vinrent s'y réfugier pour survivre. Toute l'herbe avait disparu, même les orties, et aucune plante ne restait au sol qui n'eût été consommée.»

A Florence, le marchand Giovanni Villani relate lui aussi, en avril-juin 1347: «Depuis plus d'un siècle, on n'avait pas connu de si mauvaises récoltes dans ce pays, ni en céréales, ni en foin, ni en vin, ni en huile (...). Il n'y avait presque plus de pigeons ni de poulets, faute de nourriture.»

Pour remédier à ces pénuries, les républiques maritimes italiennes prennent, en 1347, une série de décisions lourdes de conséquences. Venise, Gênes et Pise négocient un cessez-le-feu dans les conflits qui les opposaient à la fameuse Horde d'or; lèvent la série d'embargos commerciaux imposés en raison de ces conflits; activent leur réseau d'approvisionnement établi avec les Mongols depuis le milieu du XII<sup>e</sup> siècle; et décident, in fine, d'importer quantité de céréales des régions de la mer Noire.

En août 1347, par exemple, le gouvernement vénitien envoie l'ordre suivant à ses fonctionnaires en poste à Constantinople: «Puisque nous souhaitons avoir du grain en abondance à Venise en permanence, et que notre situation à cet égard est précaire, (...) vous devez donc insister pour que nous achetions du grain ou d'autres céréales auprès d'étrangers à Constantinople et auprès de tous les navires étrangers quittant ou entrant dans la mer Noire.»

### «Révélatrices d'une mondialité»

Certes, cette importation de céréales sauvera bien des habitants de la dénutrition. Mais la bombe à retardement tapie au fond des cales, dans les sacs de blé ou à proximité, va bientôt éclater. «Au fond, ce qui précipite la catastrophe de la peste noire, c'est la volonté politique des cités-États italiennes de lutter contre une autre catastrophe, la famine», explique Patrick Boucheron.

Voguant vers les ports italiens, les puces ont survécu sur le dos des rats. Ou sous forme de larves, se nourrissant de poussières de céréales. «*Y. pestis* peut être transmise aux œufs de puce. Et, une fois dans leur cocon, les larves de cet insecte peuvent rester en dormance des mois, jusqu'à trouver un nouvel hôte», ajoute Elisabeth Herniou, du CNRS à l'université de Tours.

Le bacille débarquera ainsi dans les ports italiens, à la dérobée, avant de fondre sur l'Europe. Pour autant, des villes importantes, comme Milan et Rome, autosuffisantes en céréales, seront à peu près épargnées par la première vague de peste, en 1348. «L'absence d'importation de céréales en est probablement la meilleure explication», selon Martin Bauch.

«Je trouve ces résultats convainquants et fascinants», confie Valérie Trouet. La morale de cette tragique histoire? «Il faut abandonner l'idée d'une bactérie ou d'un virus opérant tel un *deus ex machina*, analyse Guillaume Lachenal, historien de la médecine à Sciences Po. Il ne suffit pas d'un pathogène pour faire une pandémie.» Il faut, certes, l'existence d'un germe devenu virulent. Mais aussi sa funeste rencontre avec des circonstances environnementales, des échanges commerciaux, des décisions humaines favorables à sa diffusion. «Les épidémies sont des révélatrices d'une modernité, d'une mondialité», renchérit Patrick Boucheron. Plus les connexions sont intenses et nombreuses, plus une épidémie va flamber.» Le Covid-19, après la pandémie de VIH-sida, l'aura une nouvelle fois démontré. ■

FLORENCE ROSIER