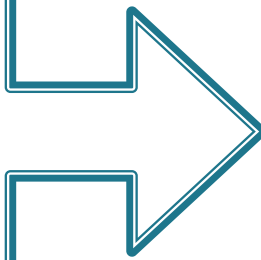


Les grandes pandémies bactériennes

UEL 337 - Microorganisme : amis ou ennemis ?

Influence des pandémies bactériennes dans l'histoire de l'humanité

- ▶ La peste
- ▶ La lèpre
- ▶ La tuberculose
- ▶ La syphilis
- ▶ Le choléra
- ▶ ...



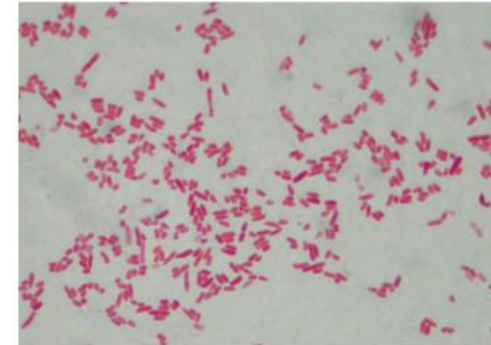
**Une histoire de pathogènes,
d'hommes et d'interactions
humaines...**

La peste

La peste (1)

▶ Généralités

- *Yersinia pestis*
- Famille des Entérobactéries
- Réservoir ? (zoonose, rongeurs et lagomorphes)
- Bacille résistant, peut persister plusieurs années dans le sol
- Transmise « accidentellement » à l'homme par piqûre de puces (et de poux de corps ?)
- Cette maladie peut toucher de nombreux animaux



Rattus rattus

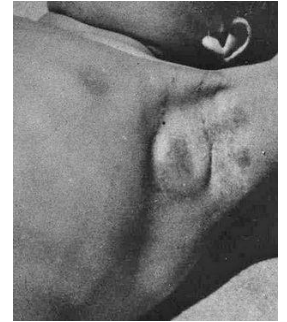
▶ Maladie : 3 formes de peste

- Peste bubonique
- Peste « septicémique »
- Peste pulmonaire

Signes cliniques de la peste (2)

▶ Peste bubonique

- Incubation de 1 à 6 j en fonction de l'inoculum
- Invasion courte (2 j) : syndrome toxi-infectieux, fièvre élevée
- Apparition d'un bubon au point d'inoculation
- Parfois, évolution spontanée vers la guérison par fistulisation du bubon
- Contamination inter-humaine modérée



Ou **dissémination septicémique** de la bactérie

▶ Peste septicémique

- Métastases infectieuses (foie, rate, poumons,...)
- Hémorragies massives
- Collapsus cardio-vasculaire
- Mort en 3 à 5 j en absence de traitement

Signes cliniques de la peste (3)

▶ Peste pulmonaire

- Plus rare
- Primitive ou se développant après une forme bubonique
- Pneumopathie avec fièvre, détresse respiratoire, hémoptysies
- Extension des foyers pulmonaires : troubles neurologiques, hémorragies sous-cutanées, collapsus cardio-vasculaire
- **Contamination inter-humaine humaine possible** par aérosols contaminés

Taux de mortalité en l'absence de traitement :
30-60% pour la peste bubonique
≈ 100% pour les formes septicémiques et pulmonaires

Les grandes pandémies de peste (4)

- ▶ **Quelques écrits avant JC** (peste des Philistins, peste d'Athènes ???)
- ▶ **Première pandémie « certaine » : peste de Justinien**
 - Décrite par de nombreux auteurs contemporains
 - Aurait débuter en Égypte ou en Éthiopie vers 530 ap. JC
 - Atteint Constantinople en 542 ; perte de 40% de sa population en un été
 - Poursuit sa route vers l'Europe (Marseille touchée en 543) et vers l'Est (Perse)
 - La Chine est touchée vers 610
 - Évolution jusqu'en 767 sous forme de petites bouffées épidémiques

Les grandes pandémies de peste (5)

ADN du bacille de la peste
retrouvé dans des dents de
squelette du VIème siècle



« *Pars vite et reviens tard* »

Les grandes pandémies de peste (6)

▶ Principales conséquences de la peste de Justinien

- Conséquences **démographiques** majeures
 - Nombre de décès : ??
 - Au minimum 30% de la population des zones touchées par l'épidémie
- Conséquences **politiques** : affaiblissement des empires byzantins et perses
- Conséquences **religieuses**
 - Dans le Christianisme : la peste, « fléau de Dieu » ; apparition de la notion de « péché collectif », à l'origine de « calamités » envoyées par Dieu
 - Expansion de l'Islam (conquête de l'Empire perse)

Les grandes pandémies de peste (7)

- ▶ **Principales conséquences de la peste de Justinien**
 - **Conséquences économiques**
 - Anéantissement du commerce méditerranéen
 - Développement du commerce avec les pays nordiques
 - **Conséquences sanitaires : création du premier hôpital en France en 550 à Clermont**

Les grandes pandémies de peste (8)

▶ Deuxième pandémie : la peste noire

- **Début en Asie centrale** vers 1340 et s'étend vers l'Ouest par les routes commerciales
- Atteint la Crimée (Caffa) en 1347
 - Port génois assiégé par l'armée tatare, atteinte de la peste
 - Fuite des génois qui emportent avec eux la maladie
- **Extension à toute l'Europe en 4 ans**
 - Nombre de décès en Europe :
 - 17 à 28 millions de morts entre 1347 et 1351
 - 25 à 60% de la population européenne
 - Épidémies récurrentes jusqu'au 18^{ème} siècle



L'épisode particulier de la peste à Marseille à partir de 1720



Le Grand-Saint-Antoine

Scène de la peste de 1720 à la Tourette
(quartier des marins, Marseille)
Tableau de Michel Serre



Les grandes pandémies de peste (9)

► Conséquences de la peste noire

○ Néfastes

- Une **saignée épidémique** de l'Europe
 - Perte de $\approx 20\%$ de la diversité génétique de l'espèce humaine
- Des massacres **de boucs émissaires** (lépreux, juifs,...)
- Retour de la dérive apocalyptique
 - Dans les arts
 - En religion : flagellants, pénitents



Le triomphe de la mort
Fresque du Palais Scafani, Palerme

Les grandes pandémies de peste (10)

► Conséquences de la peste noire

○ Bénéfiques (!)

- Compréhension de la **notion de contagion**
- Mise en place de **mesure d'hygiène** lors des épidémies
 - Signalisation des maisons de pestiférés, désinfection par le feu
 - Isolement des suspects
 - Hospitalisation des malades et organisation de l'hôpital
 - Surveillance des déplacements
 - Nettoyage des rues et ramassage des ordures
 - Pas d'animaux vivants dans les boutiques des bouchers
- Accélération du développement de **techniques modernes**



Les grandes pandémies de peste (11)

▶ Décroissance progressive de l'épidémie : hypothèses

- Rôle des mesures d'hygiènes mises en place
- Développement de l'usage du savon
- Modification des populations de rat :
 - *Rattus rattus* (rat noir) : rat domestique
 - *Rattus norvegicus* (rat gris) : rat d'égout, moins proche de l'homme

Les grandes pandémies de peste (12)

▶ Troisième pandémie

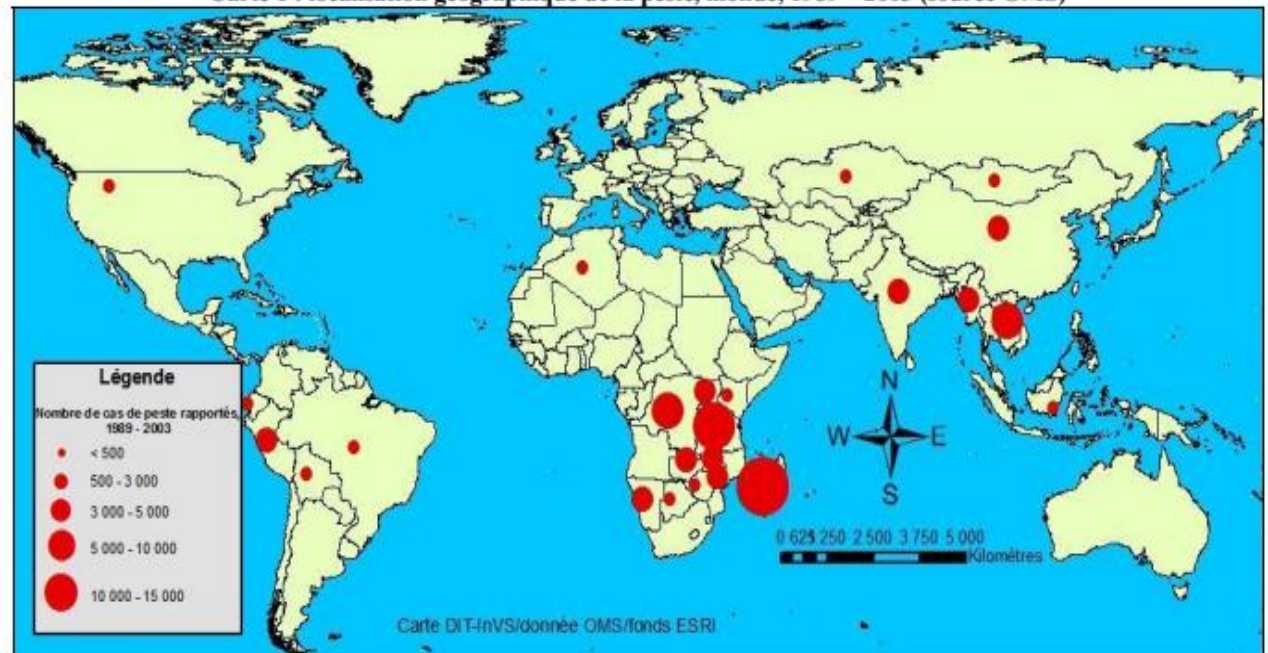
- Pandémie d'origine asiatique, débute dans les années 1860
- Très large diffusion liée à l'accélération des moyens de transport
- 4 continents sur 5 sont touchés, mais en Europe, l'épidémie est vite enrayerée
- Dernier cas de peste à Paris en 1920

Les grandes pandémies de peste (13)

► Situation de nos jours

- Entre 1990 à 2020, \approx 50 000 cas humains rapportés à l'OMS (2845 décès)
- De 2010 à 2015, 3248 cas de peste dans le monde (584 décès)
- 80% en Afrique (Madagascar ++), 16% en Asie
- Cas sporadiques chaque année aux USA

Carte 1 : localisation géographique de la peste, monde, 1989 – 2003 (source OMS)



Stratégie de lutte contre la peste (13)

▶ Identification du bacille de la peste

- Alexandre Yersin
- Médecin militaire français
- 1894 : épidémie de peste à Hong-Kong
- Yersin met en évidence des bacilles dans la pulpe des bubons prélevés sur des cadavres pesteux, ainsi que les organes de rats morts
- Il isole les bacilles sur milieux gélosés

▶ Le traitement

- Antibiotiques
- Chimio-prophylaxie des sujets contacts
- Maladie à déclaration obligatoire en France



Que nous apprend la génomique ?

▶ Études de paléo-microbiologie ;

- *Y. pestis a* dérivé lentement de *Y. pseudotuberculosis*
- Étude des épidémies : extraction d'ADN bactérien de sujets des différentes épidémies de peste (pulpe dentaire) et séquençage
- Lignées peu différentes en fonction des pandémies

▶ Pourquoi une telle mortalité au Moyen-Âge ? Hypothèses :

- Rôle de l'immunité
- Rôle des conditions sanitaires
- Rôle du climat (populations de rat)

▶ Sélection de populations humaines résistantes ?

La lèpre

La lèpre (1)

▶ Généralités

- *Mycobacterium leprae*
- Famille des Mycobactéries
- Réservoir humain
- Contamination inter-humaine
- Bactérie à multiplication très lente
- Pas de croissance *in vitro*

▶ Maladie : plusieurs formes de lèpre

- Lèpre indéterminée
- Lèpre tuberculoïde
- Lèpre lépromateuse
- Lèpre « borderline »



Dasypus novemcinctus

Signes cliniques de la lèpre (2)

- ▶ **Porte d'entrée ?**
- ▶ **Incubation longue : 2 à 10 ans**
- ▶ **Lèpre indéterminée**
 - Phase de début
 - Peut évoluer vers les autres formes ou régresser spontanément
- ▶ **Lèpre tuberculoïde**
 - Lèpre pauci-bacillaire
 - Lésions cutanées anesthésiques
 - Évolution vers des mutilations des extrémités



Signes cliniques de la lèpre (3)

▶ Lèpre lépromateuse

- Lésions nombreuses, diffuses, prédominantes au visage (faciès leonin)
- Mutilations nombreuses (visage et extrémités)

▶ Lèpre « borderline »

- Forme intermédiaire

La lèpre à l'Antiquité (4)

- ▶ **Première description écrite en 600 av. JC en Inde :**
« kushtha » = maladie qui ronge
- ▶ **Premières traces : IIème siècle av. JC, en Egypte : 4 crânes porteurs de lésions spécifiques de la maladie.**
- ▶ **Dissémination vers la Grèce (armée d'Alexandre le Grand ?) :**
« elephantiasis »
 - Description par des médecins grecs au 1^{er} siècle ap. JC
 - Traitement à base de Thériaque (mélange plantes et chair de vipère)

La lèpre au Moyen-Âge (5)

- ▶ En Europe, les guerres et les déplacements de populations favorisent l'extension de la maladie
- ▶ Au Moyen-Âge, une relation ambiguë à la lèpre
 - La lèpre, châtiment divin
 - Caractère « sacré » des lépreux
 - Texte des Evangiles sur Lazare le lépreux
 - Service des lépreux par des rois (Saint-Louis)
 - Lépreux : « Martyrs du Christ »



Le festin de l'homme riche et Lazare
F. Maitre, 1475

La lèpre au Moyen-Âge (6)

▶ À partir du 12^{ème} siècle, les lépreux sont rejetés

- Chassés des grandes villes (Paris, Londres,...)
- Pris en charge par l'Église
 - Dénonciation des lépreux aux autorités ecclésiastiques
 - Diagnostic réalisé par un médecin, un barbier, ou un prêtre
 - Rituel de mise « hors le siècle » et dépossession de leurs biens
 - Isolement à l'extérieur de la ville, port de vêtements spécifiques et de la crécelle



La lèpre au Moyen-Âge (7)

▶ L'âge des léproseries

- **Lié à l'augmentation du nombre des lépreux**
- **Critères d'emplacement**
 - Éloignées des villes mais possibilité d'aller y quêter
 - Proches d'un point d'eau
 - Parfois près d'une route commerciale pour favoriser les aumônes
- **Les règles de vie**
 - Administré par un Maître (religieux ou laïc)
 - Lieu d'enfermement sanitaire
 - Lieu de vie : agriculture, élevage,...

Le recul de la lèpre en Europe (8)

- ▶ **En régression à partir du 15^{ème} siècle**
- ▶ **Fermeture des léproseries en France par Louis XIV en 1693**
- ▶ **Comment s'explique ce recul ? Hypothèses :**
 - Disparition massive des lépreux lors de la peste noire
 - Rôle de la tuberculose ?
 - Immunité croisée ?
 - Disparition des lépreux ?

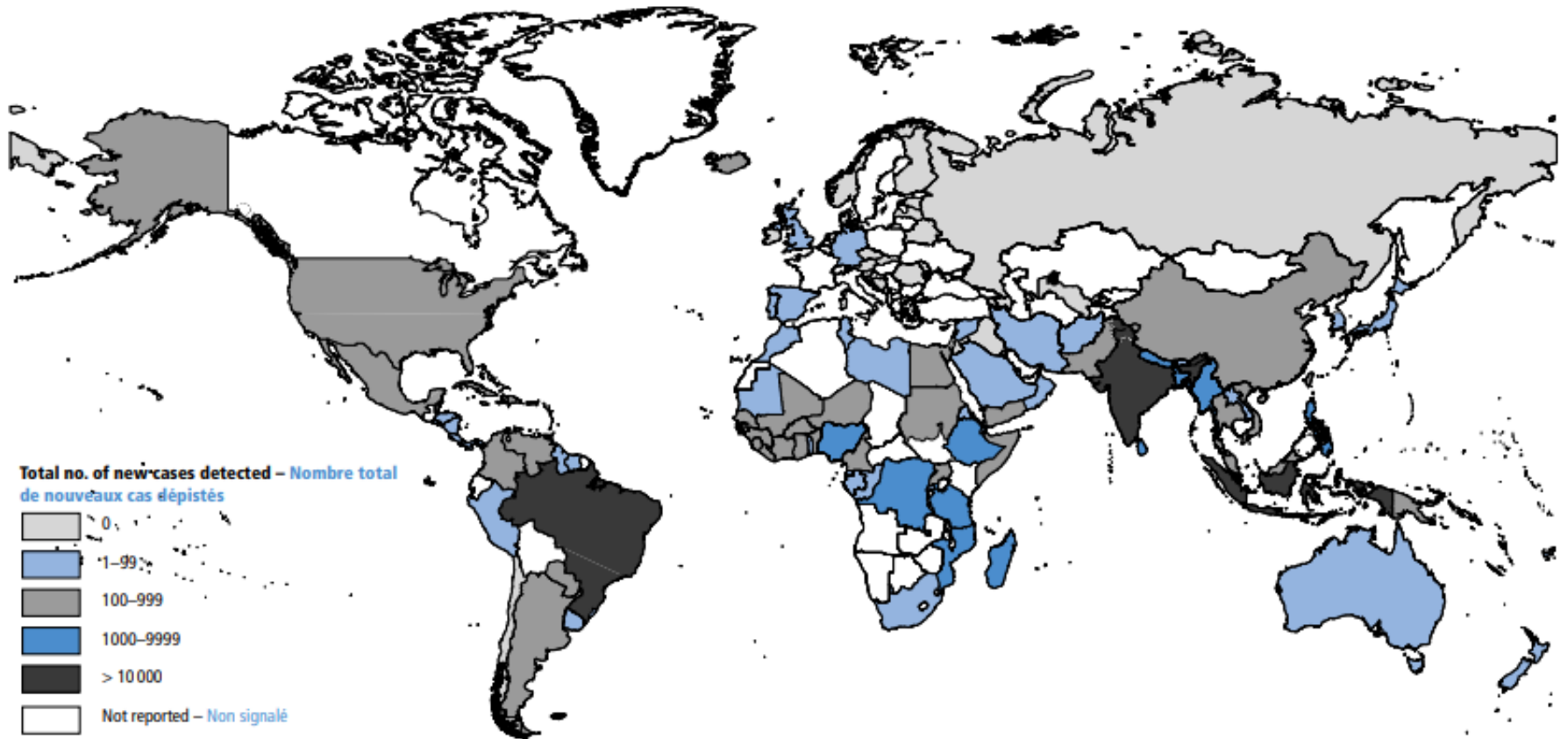
La dissémination ailleurs...(9)

- ▶ **À l'ère des grands voyages et des grandes découvertes**
 - Les conquistadors apportent la lèpre en Amérique du Sud
- ▶ **À l'ère du colonialisme**
 - La lèpre se développe aux USA par la traite des esclaves
- ▶ **La situation actuelle**
 - Environ 200 000 nouveaux cas par an (données OMS)
 - Afrique, Amérique du Sud, Asie

Données OMS, 2015

Map 1 **Geographical distribution of new leprosy cases, 2015**

Carte 1 **Répartition géographique des nouveaux cas de lèpre en 2015**



Identification de la bactérie (10)

▶ Les essais de Daniel Danielssen

- Médecin norvégien
- Études sur le caractère contagieux de la lèpre
 - Description de granulations jaunâtres chez les malades atteints de lèpre
 - Inoculation d'une 20^{aine} de volontaires sains avec du sang ou des nodules de lépreux, sans « succès »
 - La lèpre : une maladie contagieuse ? Les expériences contredisent l'épidémiologie

▶ Armauer Hensen

- Mise en évidence entre 1870 et 1874 de la présence de bacilles dans les granulations jaunâtres
- Démonstration de l'origine bactérienne de la lèpre

La tuberculose

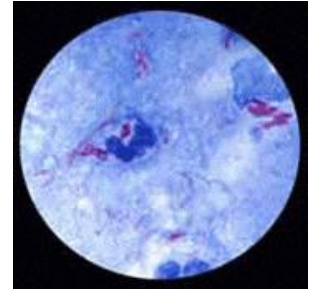
La tuberculose (1)

▶ Généralités

- Bactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis*
- Famille des Mycobactéries
- Réservoir essentiellement humain
- Contamination inter-humaine
- Bactérie à multiplication lente (20h)
- Croissance *in vitro* sur milieux particuliers

▶ Maladie : plusieurs formes de tuberculose

- Tuberculose pulmonaire
- Autres formes : atteintes de différents organes



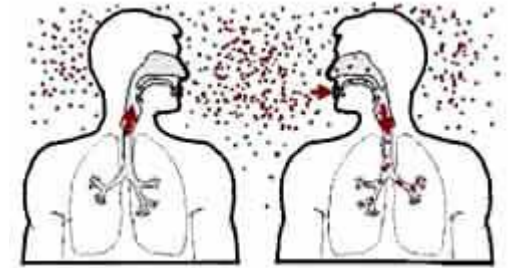
<http://www.microbes-edu.org/>



La tuberculose (2) : signes cliniques

▶ **Primo-contamination : tuberculose infection**

- Contamination par voie aérienne
- Infection asymptomatique latente



- Réactivation possible et développement d'une tuberculose maladie

▶ **Tuberculose pulmonaire**

- La plus fréquente
- Asthénie, amaigrissement, sueurs nocturnes
- Toux productive
- Nécrose pulmonaire progressive en absence de traitement et décès par cachexie ou insuffisance respiratoire

La tuberculose (3) : signes cliniques

▶ Autres formes

- Formes localisées :
 - Tuberculose méningée
 - Tuberculose génito-urinaire
 - Tuberculose ostéo-articulaire : mal de Pott
- Forme septicémique : miliaire tuberculeuse



La tuberculose dans l'histoire (4)

- ▶ Première trace de tuberculose sur un crâne datant de -500 000 ans ?
- ▶ Présente en Egypte avant notre ère mais non reconnue



Spondylodiscyte, pathognomonique de la tuberculose



Statuette retrouvée dans le désert d'Assuan (Haute Égypte (-4500, -3000 av. JC ?).



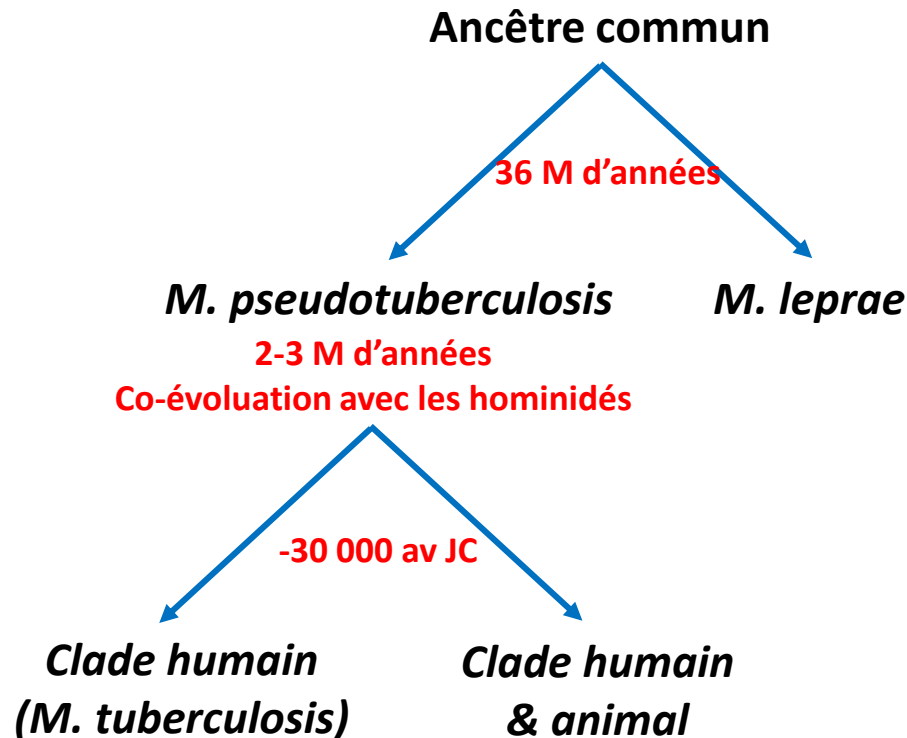
Squelette de momie d'un prêtre d'Amon (1000 av. JC) atteint d'un mal de Pott

- Des traces d'atteintes pulmonaires sur des organes prélevés avant la momification : Akhenaton, Nefertiti
- ▶ Textes descriptifs en Chine (-2 700 av. JC) et en Inde (- 1 200 av. JC)

La tuberculose dans l'histoire (5)

▶ Études de paléomicrobiologie

- Recherche de l'ADN de *M. tuberculosis* dans les os
- Détecté dans un squelette de bison (-17 000 ans)
- Détecté dans un squelette de femme de l'ère néolithique (-9 000 ans)



Les épidémies européennes (6)

- ▶ Surnommée : Peste blanche, Grande faucheuse, Phtisie
- ▶ Moins impressionnante que la lèpre ou la peste, mais plus redoutable
- ▶ Sévit en Europe pendant tout le Moyen-Âge
- ▶ **Grandes pandémies : 18^{ème} - 19^{ème} siècle.**
 - Rôle de l'industrialisation associée à une augmentation de la densité de population dans les villes
 - Au cours de cette période, un Européen sur quatre mourait de tuberculose
 - Maladie « romantique »

Quelques victimes célèbres...

Charles IX († 1574), roi de France

Cardinal de Richelieu († 1642), ministre de Louis XIII

Molière († 1673)

Mozart († 1791)

Laennec († 1826), inventeur du stéthoscope

Modigliani († 1920)

Dissémination de la tuberculose (7)

▶ Les voies de dissémination

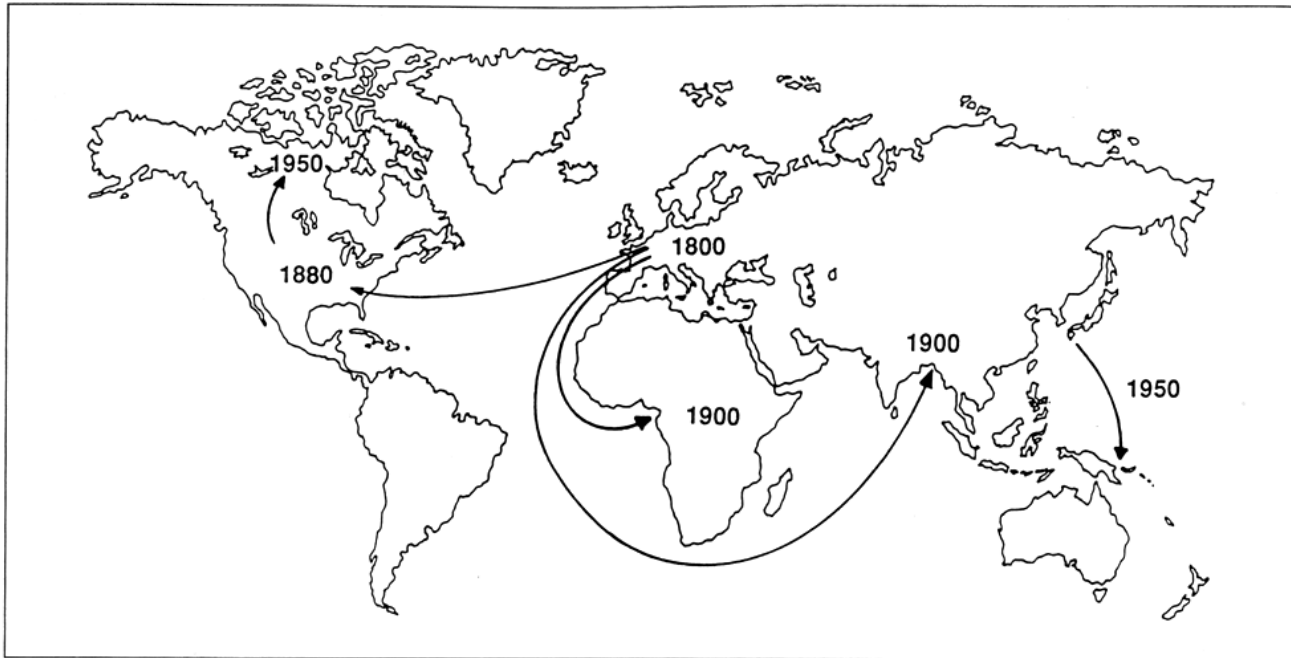


Fig 1. Movement of tuberculosis across the globe 1800–1950. Figures denote approximate year at which tuberculosis incidence rates peaked for that area.

- Aux 18-19^{ème} siècles, rôle des militaires, des missionnaires, du commerce,...
- Aux 20-21^{ème} siècles, rôle des migrants

La prise en charge (8)

- ▶ Pas grand-chose jusqu'au 19^{ème} siècle...
- ▶ Des campagnes de préventions



Affiche réalisée en 1902



La prise en charge (9)

► Une filière de soin se met en place

- Dispensaire
- Hôpital
- Sanatorium
- Préventorium



► Identification de la bactérie

- Robert Koch, 1882

La prise en charge (10)

- ▶ **La chirurgie**

- ▶ **Les antibiotiques**

- Streptomycine (aminoside) : 1943
- Les anti-tuberculeux majeurs : rifampicine, ethambutol, isoniazide, pyrazinamide

- ▶ **Le vaccin BCG : 1921**

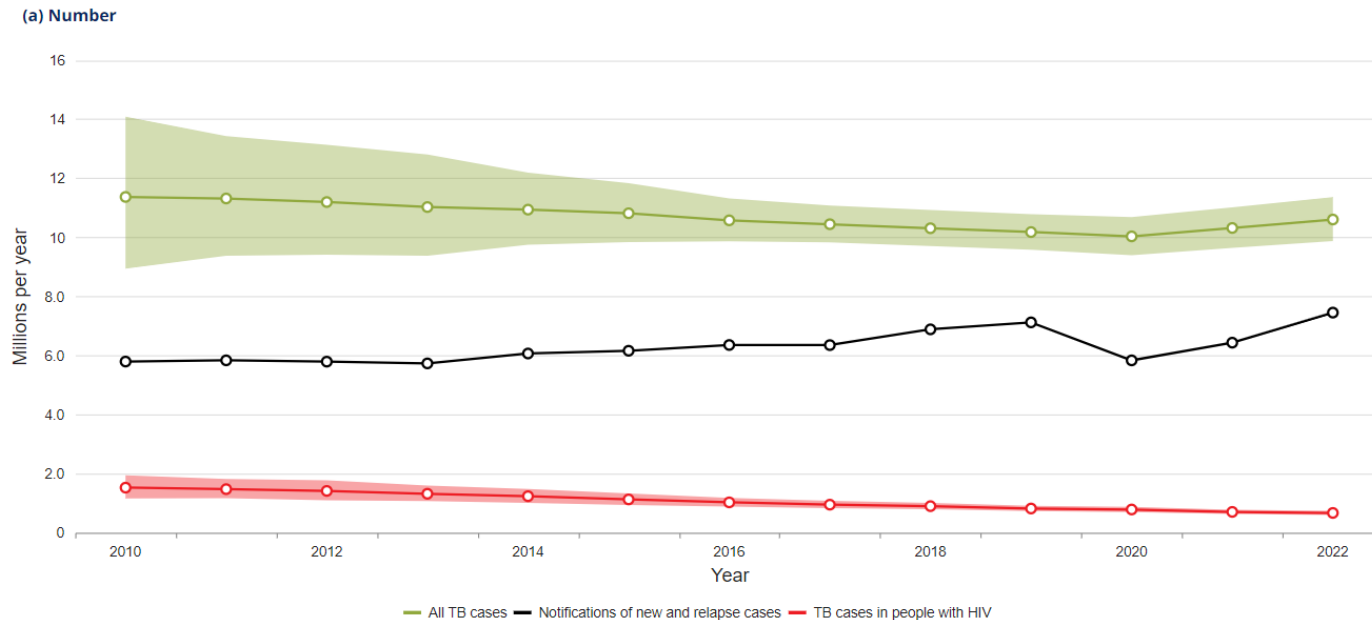


La tuberculose aujourd'hui (11)

- ▶ Première recrudescence associée à l'épidémie de SIDA
- ▶ Une recrudescence également dans les années post-covid

Fig. 1.1.1 Global trends in the estimated number of incident TB cases (a) and the incidence rate (b), 2010–2022

Shaded areas represent 95% uncertainty intervals. The horizontal dashed line shows the 2025 milestone of the End TB Strategy, which is a 50% reduction in the TB incidence rate between 2015 and 2025.

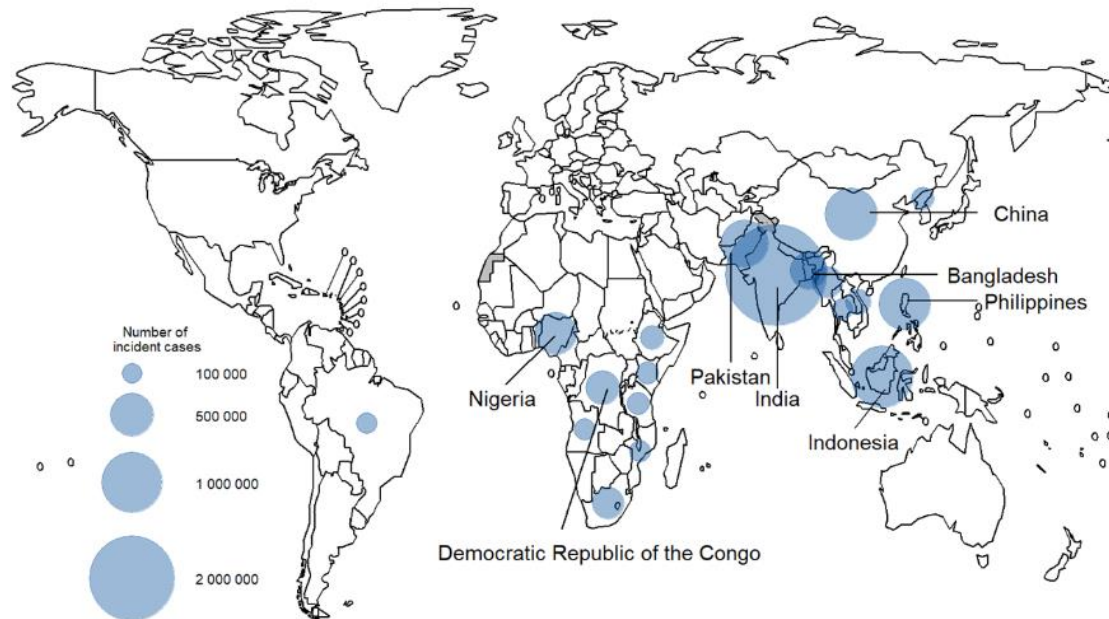


(b) Rate per 100 000 population

La tuberculose aujourd'hui (12)

Fig. 1.1.2 Estimated number of incident TB cases in 2022, for countries with at least 100 000 incident cases

The eight countries ranked in order from first to last in terms of numbers of cases, and that accounted for about two thirds of global cases in 2022, are India, Indonesia, China, the Philippines, Pakistan, Nigeria, Bangladesh and the Democratic Republic of the Congo.



Problèmes thérapeutiques liés à la résistance des souches aux anti-tuberculeux (410 000 nouveaux cas de TB MDR en 2022, estimation OMS)

La tuberculose aujourd'hui (13)

- ▶ Objectif : fin de la tuberculose en 2030

