

Des génomes anciens de *Yersinia pestis* pour comprendre l'origine et la dissémination des épidémies de peste historiques

Nicolas Rascovan, Michel Drancourt, Christelle Desnues

Aix-Marseille Université, URMITE, UM63,
CNRS 7278, IRD 198, Inserm 1095,
27, boulevard Jean Moulin,
13005 Marseille, France.
christelle.desnues@univ-amu.fr



► Depuis 1894 et la découverte par Alexandre Yersin de la bactérie responsable de la peste qui porte son nom, *Yersinia pestis* [1], l'étiologie des épidémies qui ont décimé d'abord le bassin méditerranéen, puis l'Europe, depuis deux mille ans, est maintenant connue [2]. Il y a 20 ans, nos travaux pionniers avaient montré que ces grandes épidémies qui déferlaient depuis le XI^e siècle, étaient bien causées par *Y. pestis* et qu'il s'agissait sans aucun doute d'épidémies de peste [3, 4].

Même si certaines ont échoué [5], de très nombreuses équipes à travers le monde ont pu diagnostiquer la peste à partir de restes humains anciens. En utilisant différentes techniques de détection soit de séquences d'ADN soit d'antigènes protéiques spécifiques, elles ont montré que la plupart des épidémies qui avaient été décrites par les médecins contemporains des épidémies historiques, comme Guy De Chauliac, ou par les littérateurs ou les peintres, au cours des siècles précédents, étaient bien des épidémies de peste. Ces travaux de paléo-microbiologie ont ainsi permis d'obtenir des génomes (presque) complets de la bactérie *Y. pestis* isolée à partir de 18 individus provenant de quatre périodes différentes de l'histoire de la maladie (Tableau 1). Ces résultats font entrer la paléo-épidémiologie de la peste dans une nouvelle dimension. Le travail remarquable récemment publié par Rasmussen et collaborateurs [6] apporte une contribution importante en montrant que des populations, datées

de 3 000 ans et donc vivant à l'âge de bronze, et issues d'une vaste région s'étendant depuis l'Europe jusqu'à l'Asie centrale, étaient également infectées par *Y. pestis*. La découverte et l'analyse des génomes de ces nouvelles souches, les plus anciennes décrites à ce jour, ont révélé que *Y. pestis* a en fait divergé il y a 5 300 ans, de *Yersinia pseudotuberculosis*, une autre bactérie pathogène pour l'homme (Figure 1). Ces résultats représentent ainsi une avancée dans la compréhension des mécanismes par lesquels *Y. pestis* s'est répandue, par vagues successives, dans les populations anciennes, provoquant ce qui est probablement l'une des plus grandes mortalités enregistrées par les données historiques. L'augmentation du nombre de génomes bactériens devenus disponibles et leur analyse fine devraient permettre de comprendre si un ou plusieurs clones de *Y. pestis* sont à l'origine des différentes vagues épidémiques successives qui ont été rapportées. Les données préliminaires que nous avons obtenues par une méthode pionnière à l'époque, le *multi spacer typing* (MST)¹, et publiées avant la mise en évidence de génomes bactériens entiers, avaient montré que les souches anciennes européennes appartenaient au biotype *Orientalis* [7]. Les données génomiques récentes ne remettent pas en cause cette observation. Elles devraient cependant permettre de la préciser et de

¹ Méthode permettant d'identifier des génotypes par comparaison de séquences intergéniques.

savoir si un ou plusieurs clones de biotype *Orientalis*-like ont été responsables des épidémies. L'analyse des clones de *Y. pestis* responsables des épidémies anciennes est en effet l'un des éléments qui permettrait de comprendre les mécanismes par lesquels les souches de cette bactérie ont pu induire une telle mortalité. Actuellement aucun élément en faveur d'une variation notable dans la virulence des souches anciennes par rapport aux souches modernes n'a pu être mis en évidence. C'est donc probablement le mode de transmission de ces souches anciennes dans les populations humaines qui permettrait de comprendre la grande mortalité qu'elles ont provoquée.

Le schéma classique de transmission de *Y. pestis* à l'homme à partir de populations de micro-rongeurs comme le rat par l'intermédiaire d'ectoparasites tels que la puce, est bien sûr réducteur. Il ne permet pas en effet de rendre compte des épidémies historiques de peste et plusieurs auteurs ont opposé de nombreux éléments de contradiction invalidant ce modèle. Nous avons proposé une alternative avec la possibilité d'une transmission interhumaine de *Y. pestis*, directement par des ectoparasites non pas de rongeurs mais d'homme, en particulier le pou de corps. Cette hypothèse est désormais validée par différentes observations : (1) la mise en évidence paléo-microbiologique de co-infection par *Y. pestis* et par *Bartonella quintana* dont le vecteur principal est le pou de corps de l'homme [8], (2) l'identification récente de *Y. pestis* dans

Étude (référence)	Individus	Pays	Période	Profondeur de séquençage (redondance)	Recouvrement du génome (%)	Événement/épidémie/pandémie
[6]	RISE00	Estonie	2575-2349	0,39	30	Âge de Bronze
	RISE139	Pologne	2135-1923	0,14	12	Âge de Bronze
	RISE386	Russie	2280-2047	0,82	46	Âge de Bronze
	RISE397	Arménie	1048-885	0,25	21	Âge de Bronze
	RISE505	Russie	1746-1626	8,73	93	Âge de Bronze
	RISE509	Russie	2887-2677	29,45	95	Âge de Bronze
	RISE511	Russie	2909-2679	0,2	16	Âge de Bronze
[11]	A120	Allemagne	533 AD ± 98 ans	7,6 (A120+A77)	91,5 (A120+A77)	Première pandémie, peste de Justinien ~540 apr. J.-C.
	A76	Allemagne	504 AD ± 61 ans			Première pandémie, peste de Justinien ~540 apr. J.-C.
[12]	ES_11972	Grande Bretagne	1348-1350	6,6	99,3 à 1-redondance (tous confondus)	Seconde pandémie, peste noire, 1347-1351 apr. J.-C.
	ES_6330	Grande Bretagne	1350-1400	3,5		Seconde pandémie, peste noire, 1347-1351 apr. J.-C.
	ES_8124	Grande Bretagne	1348-1350	2,2		Seconde pandémie, peste noire, 1347-1351 apr. J.-C.
	ES_8291	Grande Bretagne	1348-1350	14,8		Seconde pandémie, peste noire, 1347-1351 apr. J.-C.
	Groupe complet	Grande Bretagne	1348-1350	28,2		Seconde pandémie, peste noire, 1347-1351 apr. J.-C.
[13]	OBS107	France	1720-1722	12,2	84,79	Grande peste de Marseille en 1722 apr. J.-C.
	OBS110	France	1720-1722	14,61	90,63	Grande peste de Marseille en 1722 apr. J.-C.
	OBS116	France	1720-1722	20,04	92,56	Grande peste de Marseille en 1722 apr. J.-C.
	OBS124	France	1720-1722	13,34	85,37	Grande peste de Marseille en 1722 apr. J.-C.
	OBS137	France	1720-1722	24,4	92,76	Grande peste de Marseille en 1722 apr. J.-C.

Tableau I. Études publiées à ce jour sur les génomes anciens de *Yersinia pestis*. Le tableau recense les différentes études sur les génomes anciens de *Y. pestis*, les individus à partir desquels les génomes ont été reconstruits, la datation des échantillons et les épidémies ou événements concernés. La profondeur moyenne de séquençage par nucléotide (redondance) et le pourcentage de recouvrement des génomes de *Y. pestis* obtenus après séquençage sont également indiqués.

des poux de corps collectés chez des personnes vivant dans des régions de foyers de peste, au Congo [9] et (3) les données

expérimentales qui montrent sans aucun doute la grande capacité des poux de corps à transmettre *Y. pestis* [10].

Ce modèle de transmission interhumaine ne permet cependant pas d'identifier les sources des infections de ces

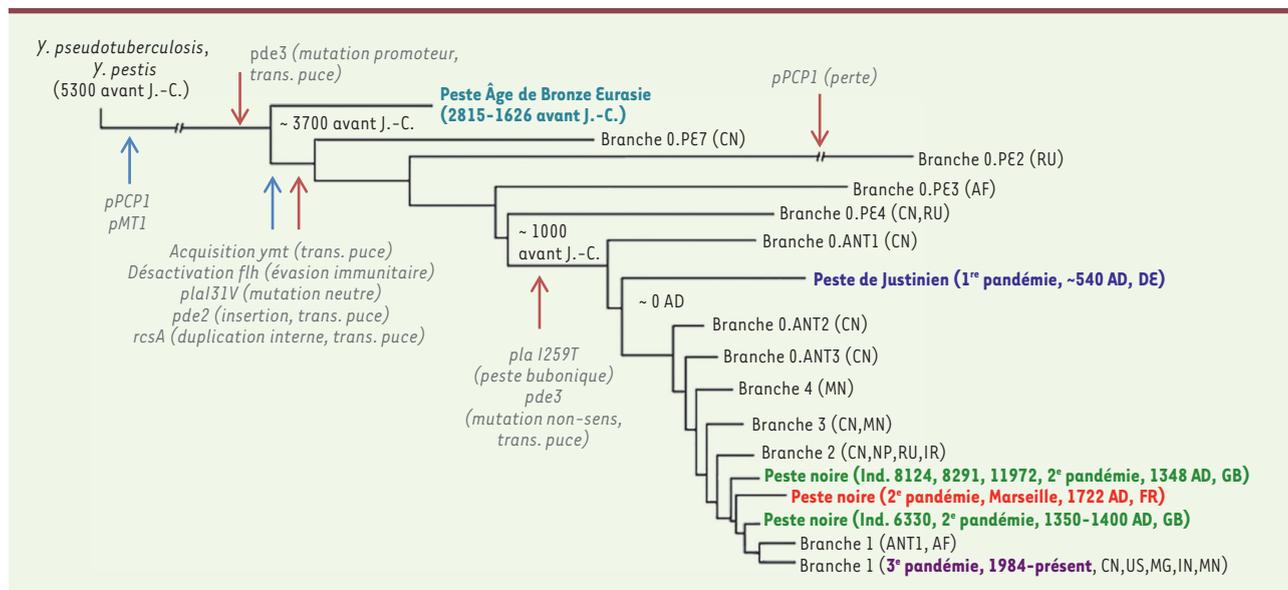


Figure 1. Représentation schématique de l'évolution de *Yersinia pestis*. Cette représentation combine les phylogénies présentées dans les travaux de Rasmussen *et al.* [6] et Bos *et al.* [13]. La topologie de l'arbre montre une relation évolutive approximative entre les différentes souches et n'est pas représentative d'une analyse *de novo* des données génomiques. Les événements évolutifs les plus significatifs sont indiqués par des flèches (rouge : pour une perte génétique ou fonctionnelle, bleu : pour un gain). Le registre historique des pandémies de peste est également indiqué avec une couleur différente en fonction de la période (les années sont indiquées entre parenthèses). trans. puce : transmission par puce ; CN : Chine ; RU : ancienne Union Soviétique ; AF : Afrique ; DE : Allemagne ; MN : Mongolie ; IR : Iran ; IN : Inde ; NP : Népal ; US : États-Unis ; MG : Madagascar ; FR : France ; GB : Grande-Bretagne ; AD : apr. J.-C.

populations humaines et anciennes. S'il est tout à fait concevable que des populations de rongeurs accompagnant l'homme dans ses déplacements, en particulier ses pérégrinations maritimes dans le bassin méditerranéen, aient pu introduire *Y. pestis* dans les populations anciennes, la question des sources ultimes, et de leur persistance en Europe médiévale et moderne, reste cependant ouverte. La peste a totalement disparu de l'Europe depuis un siècle, les derniers cas ayant, par exemple, été diagnostiqués à Marseille en 1920. Dans les pays de la rive sud de la méditerranée, l'analyse génétique des souches, à l'occasion d'épisodes de peste récents, a montré qu'il s'agissait bien de souches autochtones et non de souches d'importation qui pourraient être liées au trafic maritime. Il existe en fait, et cela de façon certaine, des foyers de peste dans cette région, au Maghreb mais aussi au Proche et Moyen-Orient et jusqu'au Kurdistan. Les facteurs ayant déterminé la persistance dans ces régions de ces

foyers de peste alors qu'il n'y en a plus au nord et en Europe, restent à déterminer et nous tentons actuellement de les identifier. ♦

Ancient *Yersinia pestis* genomes for tracing the origins and spreading of plague past epidemics

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun autre lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Yersin A. La peste bubonique à Hong-Kong. *Ann Institut Pasteur* 1894 ; 8 : 662-7.
2. Raoult D, Mouffok N, Bitam I, *et al.* Plague: history and contemporary analysis. *J Infect* 2013 ; 66 : 18-26.
3. Drancourt M, Aboudharam G, Signoli M, *et al.* Detection of 400-year-old *Yersinia pestis* DNA in human dental pulp: an approach to the diagnosis of ancient septicemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 12637-40.
4. Raoult D, Aboudharam G, Crubezy E, *et al.* Molecular identification by suicide PCR of *Yersinia pestis* as the agent of medieval black death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 12800-3.
5. Gilbert MT, Cuccui J, White W, *et al.* Absence of *Yersinia pestis*-specific DNA in human teeth from five European excavations of putative plague victims. *Microbiology* 2004 ; 150 : 341-54.

6. Rasmussen S, Allentoft ME, Nielsen K, *et al.* Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago. *Cell* 2015 ; 163 : 571-82.
7. Drancourt M, Roux V, Dang LV, *et al.* Genotyping, *Yersinia pestis*-like *Yersinia pestis*, and plague pandemics. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 1585-92.
8. Tran TN, Forestier CL, Drancourt M, *et al.* Brief communication: co-detection of Bartonella quintana and *Yersinia pestis* in an 11th-15th burial site in Bondy, France. *Am J Phys Anthropol* 2011 ; 145 : 489-94.
9. Piarroux R, Abedi AA, Shako JC, *et al.* Plague epidemics and lice, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis* 2013 ; 19 : 505-6.
10. Houhamdi L, Lepidi H, Drancourt M, Raoult D. Experimental model to evaluate the human body louse as a vector of plague. *J Infect Dis* 2006 ; 194 : 1589-96.
11. Wagner DM, Klunk J, Harbeck M, *et al.* *Yersinia pestis* and the plague of Justinian 541-543 AD: a genomic analysis. *Lancet Infect Dis* 2014 ; 14 : 319-26.
12. Bos KI, Schuenemann VJ, Golding GB, *et al.* A draft genome of *Yersinia pestis* from victims of the Black Death. *Nature* 2011 ; 478 : 506-10.
13. Bos KI, Herbig A, Sahl J, *et al.* Eighteenth century *Yersinia pestis* genomes reveal the long-term persistence of an historical plague focus. *Elife* 2016 ; 5 : e12994.