

# Vaccination antipesteuse : le passé et les perspectives d'avenir.

M. Merlin

Centre européen de santé humanitaire, Faculté de médecine Laënnec, rue Guillaume Paradin, 69372 Lyon cedex 08, France.

Manuscrit n°1963/PLS 16. Journée SPE en hommage à Paul-Louis SIMOND.

*Summary:* **Anti-Plague Vaccination: Past and Future Perspectives.**

*The impact of the three historic plague pandemics will remain engraved forever in the collective memory. During the first half of the XXth century, the development of vaccines inducing protection against bubonic plague, the first production of antibiotics, insecticides and raticides, could have led some people to think that eradication was possible. But according to the data of epidemiological surveillance, far from disappearing, plague is remaining or so increasing that it is considered, in some places, as a reemerging disease. Yersinia pestis is highly variable, and a multidrug resistant strain has been isolated in 1995 in the Ambalavo district of Madagascar. This high-level of resistance includes the drugs recommended for plague prophylaxis and therapy, and this observation pointed the fact that Yersinia pestis is able to acquire the plasmid carrying the resistance genes, under natural conditions. Consequently, it is not unreasonable to think that clinically ominous events could occur again. Moreover, currently available vaccines do not induce protection against the pneumonic form of plague, and are reactogenic. Lastly, according to some accurate sources, one cannot turn down the assumption of a genetically engineered strain of Yersinia pestis used as a biological weapon by a terrorist organization. So, the surveillance of plague remains a topical activity, as the development of none reactogenic live and/or inactivated new vaccines, inducing protection against the pneumonic form of the disease.*

*Résumé :*

*Les trois pandémies pesteuses historiques ont laissé dans la mémoire collective un souvenir ineffaçable. La mise au point de vaccins efficaces contre la peste bubonique, dans la première moitié du XXème siècle, l'apparition des antibiotiques, insecticides et raticides modernes, ont pu faire croire à la prochaine disparition de la peste. Mais les données de la surveillance épidémiologique sont formelles: loin de disparaître, la maladie persiste, souvent se fait plus fréquente, au point d'être considérée comme réémergente en certains endroits. Le bacille pesteux, éminemment variable, mute, et une souche multirésistante aux antibiotiques a été isolée en 1995, dans le district d'Ambalavo à Madagascar. Les vaccins classiques ne protègent pas contre les formes pulmonaires et sont mal tolérés. Le risque de voir le bacille pesteux utilisé comme arme de bio-terrorisme n'est pas exclu par certains. La surveillance de la maladie reste donc d'actualité, et la mise au point de vaccins modernes, bien tolérés, protégeant contre les formes pulmonaires de la maladie, est souhaitable.*

plague  
immunization  
reemerging disease

peste  
vaccination  
maladie réémergente

## Introduction

À l'aube du troisième millénaire, le mot "peste" garde toute sa charge symbolique dans le langage courant, et il faut peu de chose, comme l'ont montré les réactions irrationnelles observées en 1994 lors de la courte flambée de la maladie observée dans une région de l'Inde, pour que le spectre de la pandémie et de la ronde infernale du "cheval blême" vienne hanter les nuits de nos contemporains. Pour l'avoir, à tort, cru disparue, beaucoup la craignent maintenant trop présente et menaçante. Après avoir considéré que la médecine contrôlait totalement ce problème, certains annoncent désormais qu'il va resurgir au beau milieu d'une scène épidémiologique qui n'a guère besoin de cela pour être préoccupante. Comme bien souvent, ces opinions extrêmes ne sont probablement pas les plus pertinentes. Et pour mieux appréhender l'avenir, le plus sûr moyen n'est-il pas de bien comprendre le passé et le présent.

## Le passé

### L'obscurité

Depuis quand la peste terrorise-t-elle l'humanité? Il est difficile de répondre à cette question, car les descriptions cliniques des fléaux anciens sont imprécises ou fantaisistes. Jusqu'à l'ère chrétienne, une quarantaine d'épidémies de "peste" se seraient succédées. Mais la "pestilence" ou le "quatrième cavalier de l'apocalypse", désignaient bon nombre d'épidémies de nature indéterminée.

Trois pandémies indubitablement pesteuses sont reconnues:

- la peste de Justinien au VIème siècle,
- la grande peste médiévale, ou peste noire, qui frappa du XIVème au XVIIIème siècles,
- la peste partie de Chine, qui diffusa à la fin du XIXème siècle.

La deuxième pandémie fut celle qui a le plus marqué la mémoire collective. *“Un mal qui répand la terreur... la peste puisqu'il faut l'appeler par son nom”* (LA FONTAINE). Les épidémies frappaient avec une violence qu'on imagine mal de nos jours, dépeuplant à chaque fois les villes de la moitié de leurs habitants, n'épargnant aucune famille, aucune classe sociale. Le chevalier ROSE (ou ROZE selon les sources), écrivait à Mgr. BELSUNCE, évêque de Marseille qui séjournait à Versailles quand l'épidémie avait frappé sa ville en 1720 : *“Monseigneur, le troupeau appelle son pasteur. Dieu frappe Marseille. La peste nous tue. Les riches s'en vont. Les pauvres meurent. C'est une désolation générale. On croit voir dans les airs l'ange qui tua par la peste les légions de SENNACHÉRIB. Venez mourir avec nous”* (7). Mgr BELSUNCE vint sur le champ, non pas pour mourir, mais pour soutenir héroïquement le moral de ses ouailles tout au long de ce cataclysme. Il découvrit l'horreur : *“En entrant dans Marseille par les aqueducs de la porte d'Aix, de Belsunce vit une cité habitée par la mort. Les galériens brouettaient les cadavres; les pauvres pestiférés expiraient de soif sur le seuil des portes; d'horribles suaires dessinant des corps humains descendaient des étages supérieurs, sur les tombeaux; de malheureux petits enfants pleuraient sur des mamelles flétries; les pavés impurs étaient jonchés de haillons hideux, dépouilles des morts”* (7). Ces morts (de 30 000 à 50 000 sur une population totale de 90 000 à 100 000 habitants), on ne savait plus qu'en faire : *“Bientôt les terres de sépulture et les tombes des églises ne suffirent plus à recouvrir les effrayantes consommations de la peste... La terre ne pouvant plus recevoir les cadavres, on résolut de les ensevelir dans la mer, triste ressource...”* (7). Le personnel soignant payait un lourd tribut : à Marseille, 32 chirurgiens et 16 médecins moururent en trois jours (9). Les chirurgiens incisaient les bubons pour tenter de soulager les souffrances des malades. Les médecins, affublés de vêtements de protection étonnants (on avait bien compris qu'il y avait transmission, mais on ne savait pas encore comment elle se faisait !) usaient, en vain, des maigres ressources de la pharmacopée de l'époque. Les témoignages anciens confirmaient tous cette terrible impuissance. *“La peste est une maladie cruelle que l'on ne guérit pas, qui se communique, et dont les préservatifs sont la flamme et la fuite”* (BOYER, médecin de la Marine royale, Toulon, fin du XVII<sup>ème</sup>) (9). À Londres, en pleine épidémie de peste, dans la deuxième moitié du XVII<sup>ème</sup> siècle, on fit ouvrir toutes les fosses d'aisance pour que leurs miasmes bienfaisants chassent ceux de la peste ! Un médecin français du XVIII<sup>ème</sup> siècle, concluait désabusé *“les seuls remèdes efficaces sont la prière de Saint-Roch et la bénédiction de Saint-François”* (9).

Cependant les choses commençaient à bouger. La peste, la *“Mort noire”* comme on la baptisait souvent, n'était pas la seule grande tueuse à l'époque. La *“Mort rouge”*, autrement dit la variole, lui disputait ce triste privilège. Mais, depuis peu, on essayait de se protéger contre cet autre fléau par des méthodes plus rationnelles. C'était d'abord la variolisation, inoculation du convalescent au sujet sain, première tentative (empirique et risquée) d'utiliser un agent pathogène atténué. Puis c'était l'idée géniale de JENNER qui venait définitivement bouleverser la position acquise par la variole parmi les grandes nuisances. En inoculant à l'homme la variole de la vache (par conséquent en le vaccinant), maladie peu agressive pour lui, il le protégeait contre les formes graves de la variole humaine. Ce succès, fabuleux pour nos ancêtres (pouvons-nous imaginer, nous que le sida bouleverse, leur angoisse face à la variole et à la peste), incitait certains à appliquer une démarche similaire face à la peste.

On voyait ainsi quelques tentatives, vaines, de mise au point d'une immunoprophylaxie antipesteuse :

- WESPRESNI en 1755 et SAMOÏLOVITCH en 1781, firent des essais d'une inoculation percutanée inspirée de la variolisation.
- VALLI, en 1903, reprenait la même démarche, en additionnant sa préparation de lymphes varioliques.
- SALA, en 1818, y ajoutait de l'huile d'olive.

## La lumière

Toutes ces démarches restaient très empiriques. L'ère pastoriennne allait s'ouvrir, mais c'était encore le sombre quart d'heure qui précède l'aube. On ne connaissait ni l'agent responsable, ni le cycle qui assurait sa transmission.

Les avancées décisives, qui permirent de prendre enfin l'avantage sur le plus vieux des fléaux, furent l'œuvre d'un petit groupe de médecins militaires du Corps de santé colonial (10).

Ce fut d'abord Alexandre YERSIN qui identifia, le 22 juin 1894, l'agent pathogène, qui en son honneur fut baptisé *Yersinia pestis*.

Puis ce fut Paul-Louis SIMOND qui, le 2 juin 1898, mit en évidence le rôle du rat et de la puce dans la transmission de la maladie.

En 1895, YERSIN, CALMETTE et BOREL, immunisaient le lapin par injections répétées de culture du bacille pesteux sur gélose, chauffées une heure à 58 °C.

D'autres chercheurs menaient la même quête. En 1896, HAFKINE préparait une lymphes vaccinale cultivée en bouillon et tuée par la chaleur. SOKHEY et HABBU amélioraient la technique, en utilisant un hydrolisat de caséine et une stérilisation au formol.

Avec le vingtième siècle, on entra dans le présent (le nôtre tout au moins) et après avoir identifié l'agent responsable du fléau et son mécanisme de diffusion, l'homme allait apprendre à se protéger efficacement contre ses attaques.

## Le présent

Partant de diverses souches de *Yersinia pestis*, plusieurs équipes vont élaborer différentes préparations vaccinales qui, à partir des années trente, vont progressivement montrer leur efficacité. Deux voies s'offrent aux chercheurs : les vaccins vivants atténués et les vaccins tués. Toutes deux seront explorées et exploitées.

### Vaccins vivants atténués

Nous retrouvons, une fois encore, une équipe de médecins militaires du Corps de santé colonial, à l'origine d'une avancée décisive dans la lutte contre la peste. Ce sont GIRARD et ROBIC (10) qui, à l'Institut Pasteur de Tananarive, utilisent la souche EV de *Yersinia pestis*, EV étant les initiales d'un enfant européen décédé de la peste à Madagascar au début des années vingt. Leurs travaux vont durer de 1922 à 1934. La souche EV, repiquée chaque mois pendant cinq ans va donner naissance au premier vaccin vivant atténué utilisé à grande échelle.

D'autres chercheurs, à la même époque, œuvrent dans le même sens. OTTEN à Java, en 1934, prépare un vaccin antipesteux vivant atténué, à partir de la souche murine Tjiwidaej de *Yersinia pestis*.

Ces vaccins vivants atténués s'administrent en une seule injection sous-cutanée. La protection apparaît dix jours plus tard et devient maximum en deux à trois semaines. Elle persiste un an. Toutes ces caractéristiques en font de bons instruments pour des campagnes d'immunisation de masse. Mais ils doi-

vent être utilisés rapidement après leur préparation: ils ne se conservent que quinze jours sous chaîne de froid. Les essais de lyophilisation ont donné des résultats variables.

Ils ont été utilisés avec succès en Amérique latine, en Afrique, à Madagascar et en URSS. À Madagascar, des vaccinations de masse ont été entreprises à partir de novembre 1935 avec le vaccin de GIRARD et ROBIC. De 1933 à 1935, on observait en moyenne 3 000 cas de peste par an dans la Grande Ile. De 1936 à 1940, cette incidence chutait à 200 cas par an.

### Les vaccins tués

Ils dérivent tous du premier vaccin HAFFKINE. Ils sont constitués d'une suspension contenant  $2 \times 10^8$  bacilles pesteux par millilitre, préalablement tués par formaldéhyde. Ils sont conditionnés sous forme d'une solution stérile pour injections intramusculaires ou sous-cutanées. Deux injections sont nécessaires, à une semaine d'intervalle. La protection apparaît après 5 à 7 jours et persiste quelques mois.

Ils sont commercialisés dans plusieurs pays: Australie, États-Unis, Inde, Indonésie, Kazakhstan, Myanmar et Russie. Le plus connu est le Plague Vaccin de la Fondation HOOPER, utilisé avec succès au Vietnam pour la protection des troupes américaines.

### Vaccins vivants atténués/vaccins tués: lequel choisir ?

En matière d'effets secondaires, on attribue aux deux les mêmes désagréments: réactions locales (tuméfaction douloureuse pouvant devenir purulente), réactions générales (fièvre, malaise, céphalées, allergies).

En termes d'efficacité, certaines études attribuent aux vaccins vivants atténués le pouvoir de conférer une protection plus longue. Mais d'autres auteurs estiment que les résultats sont identiques.

Quoi qu'il en soit, ces vaccins procurent une protection qui n'excède pas un an, ne mettent pas à l'abri de la peste pulmonaire et donnent des effets secondaires notables.

C'est pourquoi certains réclament la mise au point de vaccins modernes permettant de faire face à la problématique de la peste en cette fin de vingtième siècle.

### Problématique de la peste en cette fin de XXème s.

Elle pourrait se résumer en un mot: réémergence.

La peste est-elle une maladie réémergente? Parle-t-on d'une réémergence naturelle? Ou bien pense-t-on au risque d'une réémergence artificiellement provoquée?

#### Le bacille pesteux

Très ancienne bactérie, *Yersinia pestis* reste très dynamique et toujours apte au changement (2). Trois souches sont responsables des trois pandémies historiques.

La première, dite souche ancestrale, variété *Antiqua*, présente les caractéristiques suivantes: G+ N+ R: O (G = fermentation du glycérol - N = réduction des nitrates en nitrites - R = ribotype).

La deuxième, variété *Medievalis*, a un profil différent: G+ N- R: O.

Enfin, pour la troisième, variété *Orientalis*, on obtient: G- N+ R: B.

Le Centre national de référence des *Yersinia* définit trois niveaux d'instabilité:

- les gènes ribosomaux;

- "l'îlot de haute pathogénicité"

- le génome (2).

Cette instabilité du bacille pesteux s'accompagne d'une adaptabilité aux modifications du milieu dans lequel il est amené à circuler, et on a rapidement observé l'installation d'une résistance aux antibiotiques.

En 1995, on isole à Madagascar *Yersinia pestis* 17/95, à partir d'un malade de 16 ans résidant à Ambalavao. Cette souche (5) offre la particularité d'être multirésistante vis-à-vis d'antibiotiques couramment utilisés ou utilisables face à la maladie: chloramphénicol, streptomycine, tétracyclines, sulfamides, ampicilline, kanamycine, minocycline. Cette résistance est sous la dépendance d'un plasmide qui s'avère aisément transférable *in vitro* à *Escherichia coli*.

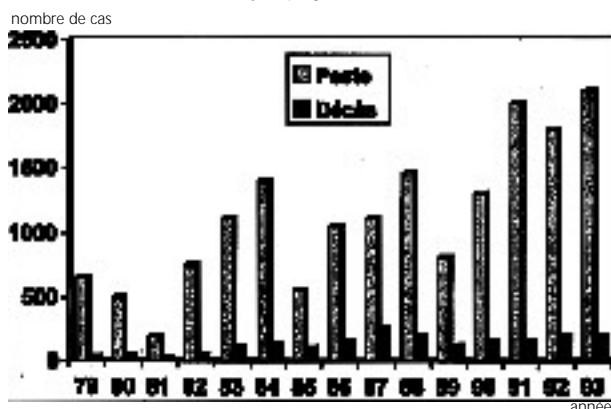
Ce germe instable et adaptable ne peut-il pas, dans un avenir plus ou moins proche, donner le jour à un variant remarquablement armé pour faire réémerger la peste historique, le fléau pandémique? C'est la question que posent certains.

#### La maladie

La peste n'a pas disparu au vingtième siècle, comme le prouve le graphique de la figure 1. C'est en fait le prolongement, pour l'instant relativement discret, de la troisième pandémie. Nul continent habité n'est épargné. La France a eu ses alertes. En 1920, on a observé une centaine de cas à Paris, dans ce qu'on a appelé la peste des chiffonniers. En 1945, on en comptait une dizaine en Corse. Mais par le passé, la peste nous a habitués à ces périodes, plus ou moins longues, de calme qui n'est pas une absence.

Figure 1.

Incidence et létalité de la peste dans le monde de 1979 à 1993 (OMS).  
Incidence and letality of plague worldwide, 1979-1993.



La peste fait-elle encore peur? Dans les pays d'endémie, la réponse est affirmative. Dans nos pays nantis, bardés des certitudes que donnent la confiance dans les progrès techniques et le recours quotidien à l'information superficielle, on serait tenté de répondre non. "Le mal qui répand la terreur" devient même un support d'effet comique dans la comédie de Marcel PAGNOL "Fanny", où l'inimitable César, immortalisé par RAIMU, écrit à son fils Marius le navigateur: "et si quelqu'un... à bord avait la peste, ne lui parle que de loin et ne le fréquente plus, même si c'était ton meilleur ami. L'amitié est une chose admirable, mais la peste, c'est la fin du monde". Cet humour ne masque-t-il pas en réalité une crainte refoulée? D'ailleurs est-elle si profondément refoulée? La panique, amplifiée par les médias, qui s'empara du public lors de la flambée de peste observée en Inde en 1994, répond à cette question. MÉRY n'écrivait-il pas en 1860: "La peste de 1720-1721 a laissé à Marseille des souvenirs ineffaçables..." (7).

### Réémergence naturelle, spontanée ?

L'humanité sera-t-elle un jour victime d'une quatrième pandémie ? On peut faire toutes les réponses possibles à une telle question. Et nous nous garderons d'y ajouter la nôtre.

Des flambées limitées de peste sont-elles possibles de nos jours ? Cela s'est déjà produit et se produira encore dans les pays d'endémie.

Doit-on envisager de telles flambées chez nous ? Avec la civilisation des loisirs et des voyages, on peut imaginer un scénario de petite flambée de type anadémique chez un groupe de touristes ayant côtoyé en vase clos (avion de ligne, paquebot de croisière) un patient en phase initiale d'expression d'une forme pulmonaire de peste. Tout cela relève plus de l'anecdote et de la supputation que de la prise en considération d'un risque préoccupant.

Ce que l'on peut observer, c'est que l'incidence de la peste, en régulière augmentation, amène à considérer la maladie comme résurgente dans le monde (15). Ce profil épidémiologique permet de classer la peste comme une infection émergente si on se réfère aux critères habituels (16) : maladie dont l'incidence chez l'homme a augmenté au cours des deux décennies précédentes. Incontestablement, la peste entre dans le cadre défini par certains auteurs (15) qui préconisent de s'intéresser à l'émergence d'une maladie en prenant en compte les écosystèmes, l'évolution de la biologie, des populations d'hôtes et de vecteurs. À Madagascar, on n'hésite pas à classer la peste parmi les maladies réémergentes (11).

### Réémergence artificielle, provoquée ?

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, l'homme a découvert les microbes. Durant le XX<sup>ème</sup> siècle, il a appris à s'en protéger par des vaccins et à se défendre par des antibiotiques. À l'aube du XXI<sup>ème</sup> siècle, il se prépare à domestiquer ces microbes, pour les faire travailler à son profit. Cela peut se faire dans le bon sens, en manipulant des bactéries pour produire des vaccins et des médicaments. Mais cela peut se faire aussi dans le sens le plus détestable en préparant des armes de guerre bactériologique ou de bio-terrorisme. Interdites par le protocole de Genève de 1925 et par la convention internationale de 1972, honnies et jusqu'à maintenant d'une efficacité plus que douteuse, les armes contenant des agents biologiques ou des toxines connaissent un regain de notoriété.

• **Guerre bactériologique ?** - Le bacille pesteux convient-il pour ce sinistre usage ? Certains l'ont fait, d'autres y ont réfléchi, et des études ont été conduites, par plusieurs pays, à ce propos. Les Japonais l'ont fait avant et pendant la deuxième guerre mondiale, en pratiquant des essais sur des prisonniers dans leur centre de recherche de l'Unité 731, établi en Mandchourie en 1936 à Beinho, puis en 1938 à Pingfan, à proximité de la ville de Harbin (14). Ils déclenchèrent une épidémie de peste par épandage de puces infectées sur le port de Ningpo, au sud de Shanghai, qui participait au ravitaillement de l'armée chinoise de TCHANG KAÏ-CHEK.

D'autres pays ont mené depuis des recherches sur l'arme biologique que pourrait constituer le bacille pesteux, dans le but déclaré de mettre au point une défense efficace contre une telle arme :

- Etats-Unis en 1956, 1970 et 1984 (4).

- Russie jusqu'en 1993 (4)

Le bacille pesteux est-il pour autant un bon agent de guerre bactériologique ? Ce bon candidat devrait présenter "une transmissibilité interhumaine réduite, une période d'incubation courte, avoir un pouvoir infectieux élevé, pouvoir être produit aisément à l'échelle industrielle, pouvoir être stocké durablement et être suffisamment stable une fois dispersé dans

*l'atmosphère. Une absence d'immunité et une précarité de la thérapeutique seraient généralement désirées. Une possibilité de vaccination devrait être recherchée, au moins pour permettre à l'assaillant de se protéger"* (4). Une arme basée sur un bacille pesteux multirésistant répondrait à la majorité de ces critères, sauf deux qui sont essentiels : la transmissibilité interhumaine réduite n'est pas la qualité dominante de la peste pulmonaire, et nous avons vu les limites des vaccins existants.

• **Bioterrorisme ?** - Candidat somme toute médiocre à la guerre bactériologique, le bacille pesteux conviendrait-il mieux à des actes de bioterrorisme ? La stratégie du terrorisme diffère notablement de celle du champ de bataille. Souvent arme du plus faible, qui a peu d'autres voies pour briser l'étreinte du plus fort, ou lui imposer ses vues, elle se propose d'infliger à ce dernier une souffrance maximum grâce à un minimum de moyens. Le terroriste peut ne pas hésiter à exposer sa propre existence, voire celle des siens. Dans ce cas, la forte capacité de transmission interhumaine du bacille pesteux et l'absence de vaccin efficace contre les formes pulmonaires ne sont plus un obstacle. Le terroriste n'est d'ailleurs pas obligé d'utiliser effectivement l'arme en question. Il peut lui suffire d'apporter la preuve qu'il la détient, pour exercer un chantage qui lui donnera accès à la table des négociations, ou contraindra l'adversaire à déployer un système de surveillance et de protection très lourd et coûteux. Les chantages au bio-terrorisme sont de plus en plus fréquents. Le FBI, qui avait mené 74 enquêtes en 1997 et 181 en 1998, en est déjà à 125 investigations de janvier à avril 1999. Dans 9 cas sur 10, c'est le bacille du charbon qui est annoncé comme objet du chantage. L'intérêt croissant que les médias portent à ce thème (12), probable conséquence d'une crainte sourde du public, n'a-t-il pas aussi l'inconvénient d'inspirer les individus qui affectionnent le chantage téléphonique ou épistolaire ? La multiplication des fausses alertes, émoussant la vigilance des services compétents n'est-elle pas, à son tour, un risque majorant le risque ?

## L'avenir

D'aussi préoccupantes perspectives laissent-elles présager que la recherche sur les moyens de protection vis-à-vis du bacille pesteux impliquera encore à l'avenir des chercheurs militaires, mais dont les motivations seront sensiblement différentes de celles de YERSIN, GIRARD et ROBIC ? La réponse n'est pas si simple. Beaucoup de gouvernements de pays industrialisés prennent sérieusement en compte le "risque B" sous toutes ses formes, mais le bio-terrorisme est leur premier souci en ce domaine.

Les autorités françaises, dans le Livre blanc sur la défense 1994 (3), rappellent que la protection du territoire national nécessite qu'il soit mis "à l'abri des ripostes et des chantages de toutes natures". Elle tend, en particulier, à "développer des moyens de surveillance et de protection face aux menaces nucléaires, biologiques et chimiques".

Les autorités américaines semblent classer le risque B parmi les priorités (17), dans cette période d'après guerre froide, où l'ancienne menace, précise et identifiée, est remplacée par des risques diffus, liés à la prolifération des armes de destruction massive et à la difficulté croissante de leur contrôle. Les Etats-Unis ont par conséquent décidé d'investir de gros budgets dans les programmes biologiques et chimiques. En 1999, c'est une somme supplémentaire d'1,4 milliard \$ qui a été consacrée par le Department of Defense (DoD) à la lutte contre le terrorisme NBC, venant s'ajouter au 1,1 milliard \$ normalement dédié cette année à la recherche sur les moyens de contrô-

ler cette menace. Une unité spéciale de 350 marines, bientôt portée à l'effectif de 550, a été créée pour lutter contre le bio-terrorisme. Vis-à-vis du risque B, les recherches portent sur les technologies du diagnostic, sur les anticorps et sur différents vaccins. "Les recherches et la production de vaccins mono ou multiusages bénéficient d'une attention très soutenue ; ainsi, le DoD va prochainement lancer un appel d'offres pour une capacité industrielle de production de vaccins en grande série" (17). La recherche en matière de vaccins pesteux visera à mettre au point des produits qui répondront aux critères suivants :

- innocuité,
- protection contre les formes pulmonaires et efficacité contre une exposition à un aérosol,
- nombre d'injections limité,
- immunité de longue durée,
- capacité de production de masse.

Deux grands types de vaccins, acellulaires et cellulaires, sont en cours de développement (1, 13, 15) et seront probablement disponibles dans quelques années.

### Les vaccins acellulaires

Ils utilisent deux types d'antigènes.

Le premier est la fraction F1 de l'antigène capsulaire, glycoprotéine de surface qui jouerait un rôle antiphagocytaire (13). On retrouve des anticorps anti F1 dans le sérum des patients atteints de peste.

Le second est l'antigène V, qui semble intervenir comme facteur de régulation et de virulence (1).

Certains vaccins utilisent l'association fraction F1+antigène V. La formulation d'un tel vaccin en microcapsules biodégradables (qui permettrait une administration par les voies buccale, anale ou nasale), semble renforcer l'immunogénicité systémique en prolongeant le contact de l'hôte avec les antigènes, et générerait une immunité des muqueuses capable de protéger contre les formes pulmonaires de la peste (15).

### Les vaccins cellulaires vivants atténués

Utilisables par voie orale (facilité d'administration), ils donnent une immunité de plus longue durée (persistance temporaire des bactéries chez l'hôte) et induisent une immunité des muqueuses susceptible de protéger contre les formes pulmonaires de la peste. Celui qui pour l'instant semble le plus prometteur utilise *Salmonella enterica* sérotype Typhimurium aro A exprimant la fraction F1 de l'antigène capsulaire de *Yersinia pestis* (13).

L'efficacité de ces vaccins a été testée chez la souris, avec un niveau de protection satisfaisant vis-à-vis de la peste bubonique (13, 15), mais aussi contre une exposition à un aérosol (1). Elle n'a évidemment pas été mesurée chez l'homme, car une telle expérimentation contreviendrait aux règles d'éthique les plus élémentaires.

Le coût de ces nouveaux vaccins sera vraisemblablement élevé, du fait de l'investissement dans la recherche. Quelle sera leur disponibilité? Quelles seront leurs indications d'utilisation? On est donc encore loin de leur utilisation opérationnelle.

## Conclusion

La peste reste un des fléaux qui ont le plus marqué l'humanité. Classer la peste au rayon des accessoires périmés serait certainement une grande imprudence, tout comme serait exagérée l'attitude consistant à prédire le retour proche de la

"Mort noire". Maladie réémergente en certains points du globe, son pouvoir naturel de nuisance reste suffisamment inconnu et inquiétant pour que la recherche ne se relâche pas, et que la mise au point de vaccins modernes plus efficaces et mieux tolérés soit nécessaire. L'identification de souches de *Y. pestis* multirésistantes aux antibiotiques est un facteur qui doit stimuler la recherche. Les progrès réalisés dans le domaine des manipulations génétiques ouvrent de vastes perspectives. Il faut espérer que la sagesse prévaudra toujours, et que des apprentis sorciers n'utiliseront pas un jour cet outil sophistiqué (sa portée dépassant les limites restreintes de leur conscience, mais son application pratique restant, hélas, à la portée de leur savoir-faire technique) pour concevoir une arme qui, échappant à leur contrôle, nous soumettrait de nouveau aux terreurs que connurent nos ancêtres. Albert CAMUS y pensait-il, quand il écrivait en 1947 dans *La Peste*: "Car il savait... que le bacille de la peste ne meurt ni ne disparaît jamais, qu'il peut rester pendant des dizaines d'années endormi... et que, peut-être, le jour viendrait où, pour le malheur et l'enseignement des hommes, la peste réveillerait ses rats et les enverrait mourir dans une cité radieuse"?

## Références bibliographiques

1. ANDERSON GW, LEARY SE, WILLIAMSON D et al. - Recombinant V Antigen Mice against Pneumonic and Bubonic Plague Caused by F1-Capsule-Positive and-Negative Strains of *Yersinia pestis*. *Infection and Immunity*, 1996, **64**, 4580-4585
2. CARNIEL E - Le bacille de la peste, une bactérie ancienne toujours prête aux changements. *Bull.Soc.Fr.Microbiol*, 1994, **9**, 269-272.
3. Collection les rapports officiels. La posture permanente de sûreté, *Livre Blanc sur la Défense 1994*. La documentation française, 1994, pp 111-113.
4. EON C. Les armes biologiques, mythe ou réalité. *L'Armement*, 1996, **53**, 148-152.
5. GALIMAND M, GUIYOULE A, GERBAUD G et al. - Multiple antibiotic resistance in *Yersinia pestis* by self-transferable plasmide. *N Engl J Med*, 1997, **10**, 677-680.
6. LEDESBERG J, SHOPE RE, OAKS SC et al. - Emerging infections: microbial threats to health in the United States. Institute of Medicine. Washington : *National Academy Press*, 1992.
7. MERY J - Heur et malheurs. *Marseille et les Marseillais*, Les éditions de la Grande Fontaine 1860 ; pp 153-175.
8. OMS - La peste humaine en 1994. *Relevé Epid Hebdo*, 1996, **71**, 165-172.
9. PAGNOL M - Les pestiférés *Souvenirs d'enfance - Le temps des amours*. Julliard 1977, **9**, pp 187-259.
10. PLUCHON P, VOELKEL J, MORAND P & BROUSSOLLE B - Action et recherche: des figures, *Histoire des médecins et pharmaciens de marine et des colonies* Bibliothèque historique Privat; 1985, pp 378-419.
11. RATSIFASOAMANA L, RABESON DR, RASAAMANANA B et al. - La peste : maladie réémergente à Madagascar. *Arch Inst Pasteur Madagascar*, 1998, **64**, 12-14.
12. ROSSION P. Terrorisme biologique, fantôme ou réalité? *Science et vie*, 1998, **969**, 48-52.
13. TITBALL RW, HOWELLS AM, OYSTON P.C et al. - Expression of the *Yersinia pestis* Capsular Antigen (F1 Antigen) on the Surface of an aroA Mutant of *Salmonella typhimurium* Induces High Levels of Protection against Plague. *Infection and Immunity*, 1997, **65**, 1926-1930.
14. WILLIAMS P & WALLACE D *La guerre bactériologique - Les secrets des expérimentations japonaises*. Editions Albin Michel S.A., 1990.
15. WILLIAMSON ED, SHARP GJ, ELEY SE et al. - Local and systemic response to a microcapsulated sub-unit vaccine for plague. *Vaccine*, 1996, **14**, 1613-1619.
16. WILSON ME - Emerging infections and disease emergence. *Emerging Infectious Disease*, 1999, **5**, 308.
17. WYNNYCKY J, BERNIER M & KAPLAN F - Généralités sur la défense biologique et chimique aux Etats-Unis. *L'Armement*, 1996, **53**, 153-157.