

L'AUTEUR



HERVÉ LE GUYADER
professeur émérite de biologie
évolutive à Sorbonne Université,
à Paris

CE QUE LA PHYLOGÉNIE RACONTE DES ÉPIDÉMIES

Si l'histoire et l'épidémiologie retracent les épidémies du point de vue humain, la phylogénie prend celui des microorganismes... et apporte parfois des réponses inattendues.

De puis que le SARS-CoV-2, le coronavirus responsable de la pandémie de Covid-19, a été séquencé, en janvier 2020, nombre d'équipes tentent de reconstituer son histoire. Et s'il est délicat de déterminer le circuit qu'il a suivi parmi les humains tant les différentes souches humaines du virus se ressemblent, son origine évolutive se précise déjà. Les reconstructions de l'arbre des sarbecovirus, le sous-genre de coronavirus qui inclut le SARS-CoV-2, semblent converger vers l'idée que le virus humain proviendrait de chauves-souris et que la lignée dont il est issu aurait circulé pendant des dizaines d'années chez ces animaux avant de débarquer chez l'humain, tandis que le pangolin n'aurait été qu'un intermédiaire de transmission entre la chauve-souris et l'humain.

De fait, aujourd'hui, grâce au séquençage à haut débit, la phylogénie moléculaire – l'étude des arbres de parenté des espèces par comparaison de leurs génomes – est devenue un outil incontournable pour

comprendre les épidémies du point de vue de leurs agents pathogènes. Elle offre même la possibilité de reconstituer l'histoire d'épidémies qui, jusque-là, avaient gardé leur part de mystère, soit parce qu'elles sont très anciennes, soit parce que, bien que récentes, elles présentent d'étranges caractéristiques. C'est ainsi que, tout récemment, deux énigmes très différentes ont été résolues, l'une concernant la peste de Justinien et l'autre, la maladie de la langue bleue, une épizootie qui a atteint le bétail européen à deux reprises dans les années 2000.

Les historiens distinguent trois grandes pandémies de peste. La peste de Justinien, du VI^e au VIII^e siècle, la « mort noire » du XIV^e au XVIII^e siècle et la toute récente pandémie des XIX^e et XX^e siècles. C'est au cours de cette dernière, en 1894 à Hong Kong, que le pasteurien Alexandre Yersin a découvert le bacille de la peste, nommé en son honneur *Yersinia pestis*. S'il ne fait aucun doute que cette bactérie est bien la cause de la mort noire, c'est beaucoup moins clair concernant la peste de Justinien. Était-ce une peste au sens de la médecine moderne

La peste existait peut-être 1 500 ans avant notre ère : le papyrus Ebers, remontant à cette époque, décrit une maladie qui y ressemble, et l'archéozoologie montre que le rat du Nil (*Arvicanthis niloticus*) et la puce *Xenopsylla cheopis* étaient présents et pouvaient servir de réservoir de l'agent pathogène.



Sur cette image de microscopie électronique à balayage, une multitude de bactéries (en jaune) ont colonisé les épines qui tapissent la partie antérieure du système digestif de la puce, le proventricule (en rose).



Hervé Le Guyader
a récemment publié :
**Biodiversité, le pari
de l'espoir,**
(Le Pommier, 2020).

En se développant dans le tube digestif de la puce, la bactérie *Yersinia pestis* bloque celui-ci, ce qui affame la puce et l'incite à rechercher de nouveaux hôtes (rats, humains et autres mammifères), à qui elle transmet le bacille durant son repas de sang.

EN CHIFFRES

250 000

On estime par modélisation que la peste de Justinien a fait entre 250 000 et 316 000 morts à Constantinople en 542, soit entre la moitié et les deux tiers de la population, avec un maximum de 19 000 morts par jour (l'historien byzantin Procope de Césarée évoque 10 000 morts par jour).

25 MILLIONS

La mort noire a décimé de 30 à 50 % de la population en Europe en 5 ans (1347-1352), soit environ 25 millions de personnes. Au total, elle a provoqué plus de 50 millions de morts en Europe.

3 248

De 2010 à 2015, on a enregistré 3 248 cas de peste dans le monde, dont 584 mortels, principalement à Madagascar, en République démocratique du Congo et au Pérou, selon l'Organisation mondiale de la santé.



Si les rats sont les principaux réservoirs de la bactérie *Yersinia pestis*, l'agent de la peste, la puce de rat *Xenopsylla cheopis* est le principal vecteur de la maladie.

ou une autre maladie lui ressemblant ? Les données historiques de l'époque ne permettent pas de trancher. Or la biologie moderne dispose des outils indispensables à une telle enquête. Aussi, depuis une dizaine d'années, différents laboratoires se sont penchés sur ce problème.

À LA RECHERCHE DE L'ADN ANCIEN

La peste de Justinien s'est déclarée en Éthiopie et en Égypte en 541. L'année suivante, durant le règne de l'empereur Justinien le Grand, elle a atteint Constantinople, puis la frontière franco-germanique en 543. Selon Grégoire de Tours, Arles a été touchée en 549, puis

Clermont-Ferrand en 567. Ainsi, de nombreux morts de cette maladie reposent dans les cimetières européens. Il fallait donc trouver des dépouilles contemporaines de cette peste et y rechercher des traces d'ADN de l'agent pathogène.

En 2013, l'équipe de Holger Scholz, de l'Institut de microbiologie de l'armée fédérale allemande, a publié les résultats d'un tel travail. Les chercheurs ont supposé que les nombreuses victimes de cette peste avaient été enterrées ensemble. Ils ont ainsi étudié 19 squelettes provenant de 12 tombes multiples dans un ancien cimetière d'Aschheim, non loin de Munich. Partant de dents prélevées, ils ont recherché l'ADN de *Yersinia pestis*. Les conclusions sont indiscutables : *Yersinia pestis* est bel et bien l'agent de la peste de Justinien. De plus, les données génomiques obtenues étaient suffisantes pour que les chercheurs les incluent dans une phylogénie moléculaire avec des souches actuelles du bacille. L'arbre obtenu indique que la peste de Justinien provenait d'Asie.

Restait à préciser ces résultats préliminaires. L'équipe de Holger Scholz s'est alliée à celle de Hendrik Poinar, de l'université McMaster, au Canada. En 2014, à partir des dents de deux individus trouvés dans le cimetière d'Aschheim, les chercheurs ont réussi à reconstruire le génome ➤



Yersinia pestis
Longueur : 1 à 3 µm



Xenopsylla cheopis
Longueur : 1,5 à 4 mm

> de chacune des deux souches qui les ont infectés. Ils ont alors inclus ces deux génomes dans une imposante base de données rassemblant 131 génomes de souches actuelles et des 2^e et 3^e pandémies, issues du monde entier (surtout l'Europe, le Moyen et l'Extrême Orient). La phylogénie résultante est d'une grande précision. Les deux génomes sont proches et leur branche commune s'enracine entre deux branches asiatiques, loin des souches responsables des 2^e et 3^e pandémies. En d'autres termes, la peste de Justinien et la mort noire sont deux épidémies indépendantes, signe que la maladie a émergé plusieurs fois chez les humains.

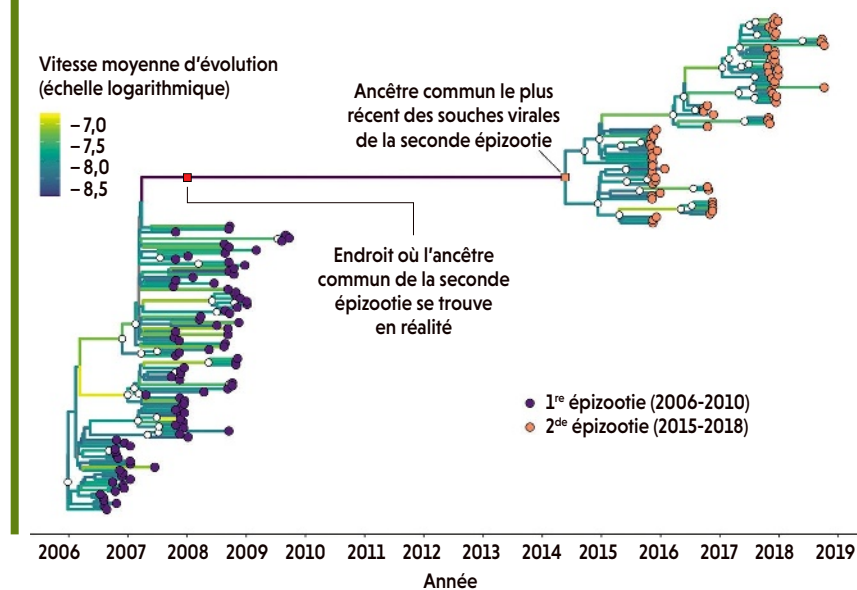
Récemment, une autre équipe allemande autour de Marcel Keller, de l'institut Max-Planck à Jéna, a encore étoffé les données. Cette fois, ce sont 21 sites nécrologiques distribués en Europe (Allemagne, Autriche, Grande-Bretagne, France, Espagne) qui ont permis la reconstruction de huit génomes du bacille. Ces derniers présentent de légères différences, mais se rassemblent en un seul groupe qui prend place entre les groupes chinois, la souche la plus proche étant originaire du Kirghizistan et du Xingjiang. Les chercheurs avancent le scénario suivant: *Y. pestis* est originaire de cette région de l'Asie et serait arrivée en Europe soit par l'Iran soit par l'Inde, *via* la mer Rouge. L'enquête se poursuit, mais, selon eux, l'arrivée par l'Inde serait la plus probable en raison de la proximité des souches indiennes et du groupe de huit génomes. D'autant que les relations entre l'Inde et l'Europe se faisaient par la navigation *via* l'océan Indien et la mer Rouge...

HIBERNATUS

L'énigme posée par la maladie de la langue bleue était tout autre. D'origine africaine, cette maladie due à un arbovirus transmis par des moucheron piqueurs (genre *Culicoides*) a atteint épisodiquement l'Europe après la Seconde Guerre mondiale. C'est ainsi qu'en 2006, une épidémie a pris naissance aux Pays-Bas avec un nouveau variant du virus (nommé BTV-8), puis a atteint la Belgique, l'Allemagne, le Luxembourg et la France. Un important travail de médecine vétérinaire a entraîné une éradication de la maladie, après la disparition, en 2010, du dernier foyer en Italie du Nord. Mais en 2015, un nouveau foyer est soudain apparu dans l'Allier et l'épidémie s'est étendue en France jusqu'à atteindre en 2018 l'Italie, l'Allemagne et la Suisse. Comment expliquer cette reprise?

UNE ÉVOLUTION GELÉE

Le virus responsable de la maladie de la langue bleue se diversifie rapidement, car il mute vite, suivant une vitesse constante en première approximation. Pourtant, la phylogénie des épidémies de 2006 et 2015 montre que le virus s'est abstenu d'évoluer entre les deux. Intrigués, des chercheurs ont modélisé une nouvelle phylogénie avec les mêmes données, mais en laissant le virus évoluer pendant ces années. C'est l'arbre ci-dessous, dont l'échelle des temps montre la cohérence.



On a pensé que le virus avait circulé à bas bruit. Cette maladie étant à déclaration obligatoire, certains éleveurs avaient peut-être omis de la signaler. Mais une analyse moléculaire du virus vient de donner une tout autre explication. En effet, une équipe internationale autour de Massimo Palmarini et Roman Biek, de l'université de Glasgow, au Royaume-Uni, a réalisé une phylogénie de 164 génomes de la souche BTV-8 provenant des deux épidémies. Résultat: la phylogénie présente évidemment deux blocs, suivant les deux épidémies. Mais tout se passe comme si le virus n'avait pas évolué entre les années 2010 et 2015 (voir l'encadré ci-dessus)! Une seule explication: le virus a été congelé, puis décongelé... Cet accident est sans doute intervenu durant des décongelations de la semence infectée de taureaux, lors d'inséminations artificielles.

Il est à parier que la phylogénie moléculaire révélera encore bien d'autres histoires du vivant, qu'il s'agisse de l'épidémie de mai-juin 2018 due au virus Ebola en République démocratique du Congo, qui semble aussi due à une souche ayant moins muté que les autres, ou de celle du SARS-CoV-2 humain... ■

BIBLIOGRAPHIE

D. J. Pascall et al., « **Frozen evolution** » of an RNA virus suggests accidental release as a potential cause of arbovirus re-emergence, *Plos Biology*, vol. 18(4), article e300 0673, 2020.

M. Keller et al., Ancient *Yersinia pestis* genomes from across western Europe reveal early diversification during the first pandemic (541-750), *PNAS*, vol. 118(25), pp. 12 363-12 372, 2019.

D. M. Wagner et al., *Yersinia pestis* and the plague of Justinian 541-543 AD: a genomic analysis, *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 14, pp. 319-326, 2014.