

Les grandes épidémies : la peste, le choléra & la tuberculose

Philippe LANOTTE

Laboratoire de Microbiologie-Immunologie

Faculté de Pharmacie de Tours

&

Laboratoire de Bactériologie

Hôpital Bretonneau et Hôpital Clocheville - CHRU de Tours



Faculté de Pharmacie de Tours

"Philippe Maupas"



LA PESTE

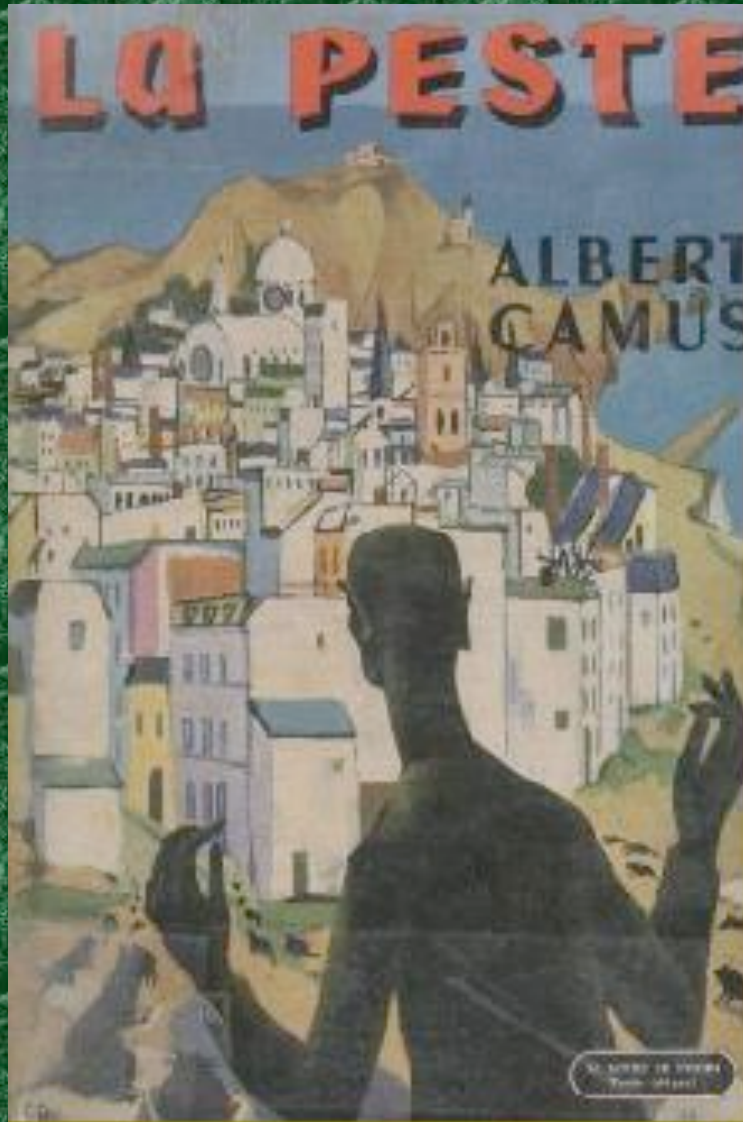


- ✦ Une des maladies les plus mortifères de l'histoire de l'humanité
- ✦ Vient du latin *pestis* : fléau
- ✦ **La peste bubonique** tire son nom de la formation de bubons énormes, durs, très douloureux dans le territoire de drainage lymphatique, à la suite d'une piqûre de puce infestée. Survenue rapide des bubons et de la fièvre qui les accompagne ainsi que des hémorragies généralisées qui noircissent la peau : « la peste noire »
- ✦ **La peste pulmonaire**, lorsque les poumons sont atteints, fait suite à une bactériémie ou peut se transmettre de personne à personne par voie aérienne
- ✦ **La forme septicémique**, est très rapidement mortelle

LA PESTE

- ✦ La peste, «ce mal qui répand la terreur», est un des maux de l'humanité qui a fait le plus parler de lui; elle fut et demeure une source d'inspiration littéraire et artistique incomparable

- ✦ La peste noire inspira
 - ◆ Boccace et Pétrarque...
 - ◆ Lors des épidémies récurrentes du XIVème au XVIIème siècle, les plus grands écrivains d'alors qui vivaient en sa compagnie ne manquent pas d'y faire allusion tels Machiavel, Montaigne, La Fontaine, Casanova, J.J. Rousseau, Manzoni au XVIIIème siècle, au XIXème Gérard de Nerval, Flaubert... l'évoquent encore.
 - ◆ Au XXème siècle
 - elle devient le cadre des romans de Bernard Clavel, Marcel Pagnol ...
 - Albert Camus voit en elle le mal absolu, symbole du nazisme, et



« ...on peut lire dans les livres que le bacille de la peste ne meure ni ne disparaît jamais, qu'il peut rester, pendant des dizaines d'années, endormi dans les meubles et le linge, qu'il attend patiemment dans les chambres, les caves... 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 heureuse ».

A. Camus, « La Peste »

LA PESTE

- ✦ Par ailleurs, les hommes mirent tout leur talent artistique à exorciser le mal en construisant des chapelles vouées aux saints protecteurs, des colonnes dites «de la peste» comme celle de Vienne, des calvaires... tandis que des fresques, des tableaux, des sculptures et ex-voto divers les aidaient à conjurer ce mauvais sort



- ✦ En peinture :

- ◆ Raphaël avec « La peste en Phrygie »
- ◆ Rubens avec "Saint François de Paule apparaissant aux pestiférés »
- ◆ Van Dyck "Sainte Rosalie intercédant pour les pestiférés de Palerme »
- ◆ Nicolas Poussin "La peste des Philistins »
- ◆ Pierre Mignard "La peste d'Épire »
- ◆ Goya "l'Hôpital des pestiférés »
- ◆ Antoine Gros "Les pestiférés de Jaffa »
- ◆ David "La peste de Saint Roch»
- ◆ Géricault "Les pestiférés»
- ◆ Gustave Moreau "Saint Sébastien"...





Les pestiférés de Jaffa, Gros, 1804

La peste

✦ 3 pandémies

(classiquement trois grandes pandémies dans l'histoire de la peste)

- ◆ **Peste de Justinien** (VIe VIIe siècle)
Afrique + Egypte + Bassin méditerranéen
- ◆ **Peste médiévale (peste noire)**(XIVe au XVIIIe)
Asie centrale + Europe (1/4 pop européenne décimée)
50 millions de morts
- ◆ **Troisième pandémie** : Peste partie de Hong-Kong en 1894,
Amérique du Nord et du Sud, Madagascar, Afrique Sud...
Elle atteint actuellement l'Afrique, l'Amérique et l'Asie.

L'épidémie de peste en Inde en 1994 (pays indemne depuis 1966)
a rappelé au monde que la peste est toujours d'actualité.



la peste de Justinien (VI-VIIème siècles ap J-C)

- ✦ Empereur byzantin Justinien (527-565) domine les Barbares et les Perses
- ✦ En 541 : Partie d 'Ethiopie vers l 'Egypte (crues du Nil) L'historien Procope l'a décrite ainsi : *"ceux dont le bubon prenait le plus d'accroissement et mûrissait en suppurant en réchappèrent pour la plupart mais l'issue était fatale pour ceux chez qui le bubon conservait sa dureté... la maladie a commencé chez les Egyptiens et de là s'empara de toute la terre"...*
- ✦ puis Syrie, Asie mineure
- ✦ Constantinople (542) moitié de la population décède
- ✦ Puis Hongrie, Autriche Italie (Danube)
- ✦ France (Marseille, Lyon, jusqu'à Reims) et Allemagne



la peste de Justinien (VI-VIIème siècles ap J-C)

- ✦ En effet, jusqu'au VIIIème siècle, l'épidémie erra dans tout le bassin méditerranéen et en France comme l'explique **Grégoire, évêque de Tours**

*« un **vaisseau d'Espagne** arrivé des ports pour y commercer comme d'usage apporta le germe pernicieux de cette maladie... On disait Marseille également dévastée... Les cercueils et les planches étant venus à manquer, on enterrait dix corps et même plus dans la même fosse... un certain dimanche, dans la basilique Saint-Pierre, on compta jusqu'à 300 cadavres. Or la **mort était subite**. Il naissait à l'aîne ou à l'aisselle une plaie semblable à celle que produit la morsure d'un serpent et le venin agissait de telle manière sur les malades que le deuxième ou le troisième jour, ils rendaient l'âme...*



- ✦ De 540 à 767 elle revint régulièrement sur les rives françaises de la Méditerranée et le long du Rhône, tous les 9 à 13 ans puis disparut sans raison apparente.
- ✦ On vit en elle la manifestation de la vengeance ou de la colère divine, Dieu ne supportant plus les péchés des hommes, il fallait donc exhorter sa clémence, faire "repentance" et demander à la Vierge et aux saints (Saint Sebastien...) d'intercéder auprès de lui
- ✦ toutes sortes de superstitions jusqu'à ce que l'on comprenne que l'isolement et la limitation des déplacements étaient les meilleures entraves au mal.
- ✦ Puis l'Europe connut un long répit jusqu'au milieu du XIVème siècle.



la « peste » de Tunis et la mort de Saint Louis

- ✦ Mort du roi le 25 août 1270 devant Tunis
- ✦ VIIIe croisade
- ✦ Récit de Jean de Joinville (chroniqueur)



Saint Louis

- ✦ Probable mort par dysenterie bacillaire ou amibienne

la seconde pandémie : «la peste noire»

XIV au XVIIIème siècle

- ✦ Naissance en Asie centrale (1338-1339)
 - ◆ Tombes
- ✦ Génois et vénitiens, comptoirs sur les bords de la mer noire, débouchés des routes caravanières:
 - ◆ Mer noire/Chine (Route de la soie)
 - ◆ Mer Noire/Inde (Route des Epices)
 - ◆ Caffa (Feodosia) 1347 : 12 galères partent pour Messine, 2 semaines après 50% morts et début peste en Sicile

la seconde pandémie : «la peste noire»

XIV au XVIIIème siècle

- ✦ Après la Sicile, Rome, Sienne, Florence puis le nord de l'Italie
- ✦ 2 directions :
 - ◆ Sud de la France puis Espagne
 - ◆ Autriche, Suisse et Sud de l'Allemagne



la seconde pandémie : «la peste noire»

XIV au XVIIIème siècle

- ✦ 1347 à Marseille : population anéantie en quelques semaines, remontée de la vallée du Rhône, Bourgogne puis Paris (80 000 décès en quelques mois) puis Normandie, Bretagne, Angleterre et Allemagne



la seconde pandémie : «la peste noire»

XIV au XVIIIème siècle

- ✦ En 5 ans, 30 à 40% des habitants de l'Europe (50 à 60 millions d'habitants) ~20 millions de morts
- ✦ Bocace (1313-1375) dans son Decameron décrit l'épidémie :

« dans la bonne ville de Florence ... arriva la pestilence mortelle...le Mal continua encore plus gravement, parce que non seulement parler et fréquenter les malades rendaient les bien portants malade et en danger de mort, mais il leur suffisait de toucher les vêtements ou quelque objet que les infirmes avaient touché ou employé pour que cette infirmité mortelle se transportât sur eux... Elle faisait abandonner les malades et mettait une telle terreur dans le cœur des hommes et des femmes que le frère quittait son frère, l'oncle le neveu, souvent la femme son mari...Même le père et la mère avaient peur de veiller sur les enfants... »

- ✦ Circonstances favorisantes : entre 1346 et 1348 étés froids et humides se sont succédés : famine, malnutrition des habitants, plus grande sensibilité aux infections

la seconde pandémie : «la peste noire»

XIV au XVIIIème siècle

✦ Conséquences :

- ◆ **Persécution des juifs**: hygiène plus développée que le reste de la population, quartiers plus propres, moins de rats. Les populations juives mourraient moins d'infection que les populations environnantes. Autorités ecclésiastiques puis les « **flagellants** » affirmèrent que les juifs étaient la cause de l'épidémie. On les accusait de répandre dans les rivières, les puits et les fontaines de mystérieux poisons. Persécutions vers 1348. Strasbourg, 1000 pendaisons de juifs. Généralisation en 1349.
- ◆ **Émigration vers des pays plus tolérants** comme l'Allemagne et la Pologne. Grandes communautés à l'Ouest de la Russie, en Pologne et en Autriche.
- ◆ « Flagellants » : confrérie fondée à Pérouse en 1260. Voyageant de village en village, cagoulés, se flagellant la taille, ils étaient chargés d'expier les fautes provoquées par la colère divine.

mais abus et exterminés par pape et princes



Accidit anno predicto q̄ in die
assumptionis uirginis glori-
ose uenerunt a uilla hugen-
u' arater. ec̄. homines: quasi hora

ceperunt compati personis et
penitentie condolere et deo gra-
tias reddere super tanta peni-
tencia quam grauissimam re







la seconde pandémie : «la peste noire»

XIV au XVIIIème siècle

✦ Régression en Europe à la fin du Moyen Age mais l'endémie se prolongea jusqu'au XVIIIe siècle avec des pics:

◆ 1437 Paris : 50 000 morts

◆ 1466 Constantinople

◆ 1478 Venise

Pérugin, meurt à Pérouse en 1523

Le Titien (1488-1576)

◆ 1628 Lyon

◆ 1665 Londres

◆ 1720 Marseille (100 000 victimes) importation de Syrie

◆ 1799 Egypte: la peste touche l'armée de Bonaparte (4 000 morts de la maladie contre 3 600 lors des combats)

✦ Disparition d'Europe d'ouest en est, dernière apparition en Turquie en 1841



Le Titien

la peste à Marseille en 1720



la seconde pandémie : «la peste noire»

XIV au XVIIIème siècle

- ✦ Conséquences économiques, démographiques, sociales et morales
- ✦ Essor de l'antijudaïsme
- ✦ Hypothèses de la décroissance de l'épidémie
 - ◆ Modifications climatiques
 - ◆ Mesures de quarantaine
 - ◆ Usage du savon
 - ◆ Modifications des populations de rat
 - *Rattus rattus*, le rat noir, rat domestique
 - *Rattus norvegicus*, le rat gris, rat d'égout moins proche de l'homme
 - ◆ Emploi de l'arsenic pour lutter contre les rats



Pandémie actuelle : la troisième

- ✦ En Chine, 1855 puis 1866
- ✦ réellement en **1894 à Canton et Hong-Kong**
- ✦ Avec le développement des moyens de communication (trains, bateaux à vapeur), elle se répand dans le monde entier
- ✦ Bombay en 1896, Suez en 1897
- ✦ Alexandrie et le **Portugal en 1899 puis Marseille**, Glasgow Hambourg mais rapidement enravé
- ✦ **Amérique et Australie** (jusque là indemne)
- ✦ En 1903, 1 million de morts en Inde et sur 20 ans (1898-1918), 12,5 millions d'indous morts de la peste
- ✦ En 1910-1911 en Chine, 2 épidémies de peste pulmonaire font presque 80 000 morts
- ✦ **1920, Paris, peste des chiffonniers**, 100 cas et 34 décès
Corse 13 cas dix décès
- ✦ 1945 à Malte et en Italie

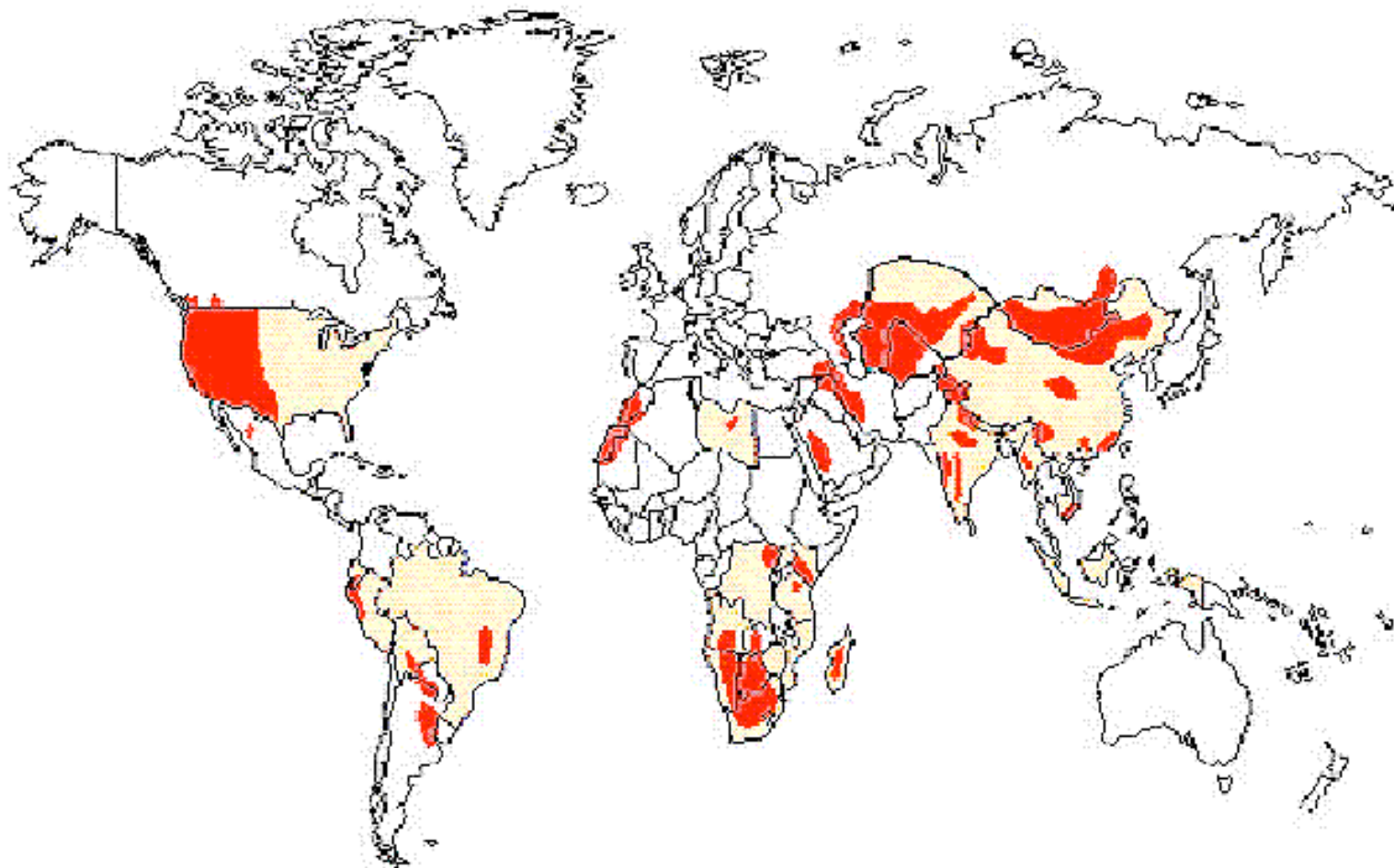
Epidémiologie actuelle (1)

- ✦ De 1990 à 1999, 28 257 cas de peste ont été notifiés à l'OMS par 24 pays avec 1 978 décès. Le chiffre moyen annuel est de 2 821 cas et de 198 décès (7,0%), dont 80,3% des cas et 83,9% des décès en Afrique.
- ✦ De 1980 à 2001, 16 928 cas de peste ont été notifiés par Madagascar (dont 3 500 confirmés).
- ✦ A Madagascar, on a dénombré 1 333 cas et 113 décès en 2000, dont 2,4% de peste pulmonaire et en 2001, 804 cas et 66 décès, dont 1,7% de peste pulmonaire.
- ✦ **En 2000, onze pays ont notifié des cas de peste dont :**
 - ◆ cinq pays d'Afrique : République Démocratique du Congo, Madagascar, Mozambique, Ouganda, Tanzanie
 - ◆ trois pays d'Amérique : Brésil, Pérou, USA
 - ◆ trois pays d'Asie : Chine, Mongolie, Vietnam.
- ✦ **En 2001, douze pays ont notifié des cas de peste :** 6 pays d'Afrique (les mêmes+ la Zambie) ; 2 pays d'Amérique (Pérou, USA) ; 4 pays d'Asie (les mêmes + le Kazakhstan).

Epidémiologie actuelle (2)

- ✦ **En 2002**, le nombre total de cas de peste humaine notifié à l'OMS par 13 pays a été de 1 925 dont 177 mortels. En Afrique, Madagascar, Malawi, Mozambique, Ouganda, RDC, Tanzanie ont déclarés 1 822 cas et 171 décès (94,6% et 96,6% des totaux mondiaux). Madagascar a déclaré 658 cas et 96 décès.
- ✦ **En 2003**, 9 pays ont notifiés 2 118 cas et 182 décès. En Afrique, Algérie, Madagascar, Mozambique, Ouganda, RDC ont déclarés 2 091 cas et 180 décès (98,7 et 98,9%). Madagascar a déclaré 933 cas et 109 décès, dont 93% de peste bubonique et 1,5% de peste pulmonaire.
- ✦ En Asie, 3 pays ont notifiés des cas en 2003 (Chine, Kazakhstan, Mongolie : 26 cas, 2 décès au total) et en Amérique un seul pays : les Etats-Unis (1 cas).
- ✦ **La peste est une maladie ré-émergente dans le monde**, comme le prouvent les cas de peste dans le département d'Oran (**Algérie**) en 2003 (11 cas, 6 suspects, 1 décès), 50 ans après le dernier cas. Une épidémie de peste pulmonaire (114 cas, 54 décès) a été signalée fin 2004-début 2005 en RDC dans une mine de diamants récemment réouverte.

World Distribution of Plague, 1998




CDC

 **Countries reporting plague, 1970-1998**

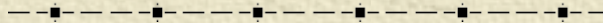
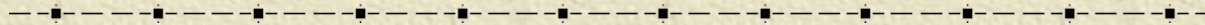
 **Regions where plague occurs in animals**

Épidémiologie actuelle

- ✦ 21000 cas déclarés/ OMS depuis 15 ans par 25 pays
- ✦ Afrique (60% cas)
 - ◆ Madagascar, Tanzanie
 - ◆ **La peste est une maladie ré-émergente dans le monde**, comme le prouvent les cas de peste dans le département d'Oran (**Algérie**) en 2003 (11 cas, 6 suspects, 1 décès), 50 ans après le dernier cas. Une épidémie de peste pulmonaire (114 cas, 54 décès) a été signalée fin 2004-début 2005 en RDC dans une mine de diamants récemment réouverte.
- ✦ Asie (25% cas)
 - ◆ Vietnam, Myanmar (Birmanie), Inde
- ✦ Amérique (15% cas)
 - ◆ Pérou
 - ◆ Am du Nord (cas animaux+++)
- ✦ Europe et Océanie = 0



La découverte du bacille & le rôle de la puce



Alexandre Yersin (1863-1943)

- ✦ Médecin né en Suisse et naturalisé français en 1889
- ✦ A l'Hôtel-Dieu, lors de l'autopsie d'un malade mort de la rage, il se blesse et sollicite un traitement prophylactique ce qui lui permet de rencontrer Louis Pasteur et Emile Roux à l'Ecole Normale Supérieure
- ✦ Travail avec Roux sur la tuberculose
- ✦ 1888, cours de bactériologie de Robert Koch à Berlin
- ✦ Travaux sur la toxine diphtérique avec Roux
- ✦ S'engage dans la marine 1890-1893 en Indochine
- ✦ 1894 découverte du bacille de la peste



La découverte du bacille de la peste

- ✦ En mai 1894 éclate à Hong-Kong une épidémie de peste bubonique très meurtrière
- ✦ Le ministère des Colonies confie à Yersin la mission de se rendre à Hong-Kong afin « *d 'y étudier la nature du fléau, les conditions dans lesquelles il se propage et de rechercher les mesures les plus efficaces pour l 'empêcher d 'atteindre nos possessions* »
- ✦ Le japonais Kitasato (1852-1931) le premier à cultiver le bacille tétanique, arrive avec une délégation et disposent d 'un laboratoire spéciale pour leurs recherches
- ✦ 3 jours plus tard (12 juin) arrivée de Yersin arrive avec son assistant, un microscope et un autoclave (pas de soutien du gouvernement britannique)

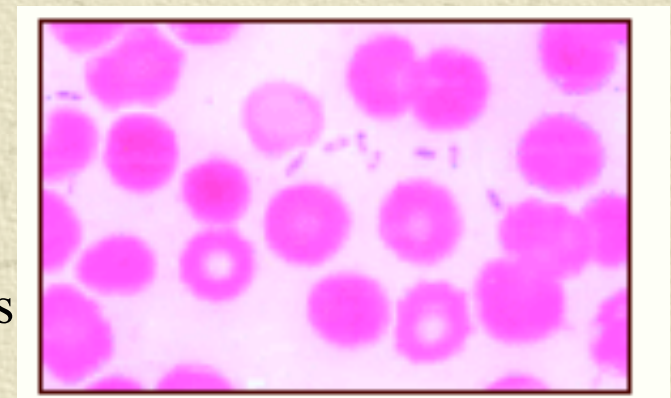
La découverte du bacille de la peste

- ✦ Dès son arrivée Yersin remarque que « *dans les quartiers infectés beaucoup de rats morts gisent sur le sol* ». La peste frappe alors peu d'européen car les conditions de salubrité sont bien meilleures que pour les chinois des classes pauvres
- ✦ Il s'installe dans une cabane en paille



La découverte du bacille de la peste

- ✦ Pour pouvoir faire des autopsies il soudoie des matelots anglais qui lui permettent durant quelques heures de découper des bubons et de les examiner au microscope. Il écrit alors:
« la pulpe des bubons est dans tous les cas, remplie d'une véritable purée d'un bacille court, trapu, à bouts arrondis, assez facile à colorer par les colorants d'aniline... »
La pulpe du bubonensemencée sur gélose, donne un développement de colonies blanches transparentes.
- ✦ Les rats crevés, que l'on trouve dans les maisons et dans les rues contiennent presque toujours le microbe en très grande abondance dans leurs organes.
- ✦ Expérience avec les souris
- ✦ Peste = maladie contagieuse et inoculable (rôle des mouches!)



Yersinia pestis

La découverte du bacille de la peste

- ✦ La découverte est annoncée à l'Académie des Sciences de Paris et à la communauté scientifique le 30 juillet 1894 par Emile Roux
- ✦ Echec des japonais car :
 - ◆ Recherche surtout dans le sang (peu de bacilles)
 - ◆ Matériel des japonais plus perfectionnés en particulier d'une étuve à 37°C alors que croissance plus importante à 28°C (température de Hong-Kong)

La découverte du rôle de la puce

✦ Paul Louis Simond (1858-1947)

- ◆ médecin dans la marine navale Guyane, puis Chine . 1895-1897 suit le cours de microbiologie de du Dr Roux et travaille dans le laboratoire de Metchnikoff.



✦ En 1897 en Inde, épidémie très importante

- ◆ *« chez un certain nombre de malades à forme bubonique, qui étaient amenés à l'hôpital le 1er jour, et souvent dans les premières heures de la maladie, je constatais la présence de petite phlyctène, souvent moins grosse qu'une tête d'épingle, souvent entourée d'une aréole rosée . L'ensemencement de la gouttelette de liquide retirée de la phlyctène donne toujours une culture de peste... l'aspect de la lésion et la trace que peut laisser sur la peau une piqûre de puce me conduisirent à incriminer cet insecte »*

La découverte du rôle de la puce

✦ Simond rappelé en 1898 à Karachi

- ◆ où sévit une épidémie très importante de peste: Il observe que les rats vivants et les rats morts sont couverts de puces

✦ Expérience

- ◆ Dans un bocal :rat inoculé plus des puces recueillies sur un chat de l'hôtel

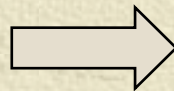


- ◆ Après 24 heures, le rat est à l'agonie
- ◆ Il place à distance une cage suspendue contenant un rat sain
- ◆ Le lendemain, le rat pesteux meurt,
- ◆ Le second survivra 6 jours et à l'autopsie il retrouve une grande quantité de bacilles de Yersin
- ◆ *« ce jour là, le 2 juin 1898, j'éprouvais une émotion inexprimable à la pensée que je venais de violer un secret qui angoissait l'humanité depuis l'apparition de la peste dans le monde »*

La peste



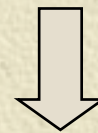
Peste urbaine



Peste sylvatique

-200 espèces de rongeurs sensibles

-autres animaux:
chameaux, lynx, lapins,
chats...

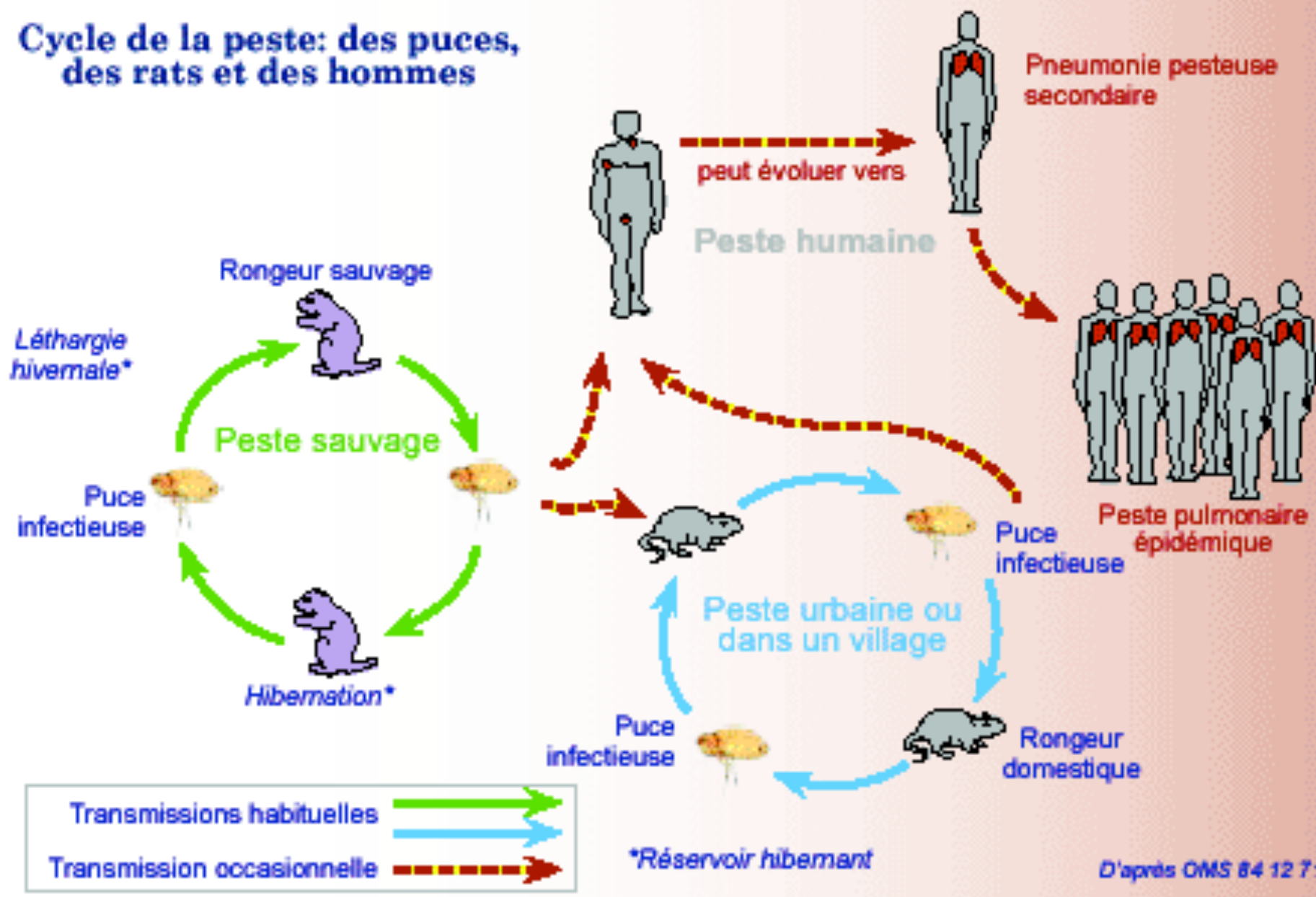



Peste bubonique

Peste pulmonaire
(Décès 100% cas)

Peste septicémique
(Décès 70% cas)

Cycle de la peste: des puces, des rats et des hommes



- 
- ✦ Après une incubation brève de 3 à 7 jours, la fièvre débute ~~brutalement, accompagnée de céphalées, douleurs, asthénie,~~ vomissements, nausées.
 - ✦ Trois formes cliniques sont décrites :
 - ✦ - **la peste bubonique ou peste fermée, la plus fréquente** : elle est secondaire à une piqûre de puce infectante. Le bacille, après avoir pénétré la peau, gagne le ganglion lymphatique le plus proche par voie lymphatique. Le ganglion atteint est tuméfié : c'est une adénopathie de siège inguinal (ou) axillaire très douloureuse, le bubon pesteux. Il peut suppurer et s'ulcérer.
 - ✦ - **la peste pulmonaire ou peste ouverte** secondaire à la propagation d'une infection avancée, initialement sous forme bubonique, puis transmission directe interhumaine d'une extrême contagiosité. Elle réalise une broncho-pneumonie suraiguë. Son taux de létalité est très élevé.
 - ✦ - **la peste septicémique** : elle est due soit à une infection directe par la circulation sanguine sans bubon, soit, plus souvent, elle est secondaire à une peste bubonique.
 - ✦ **La mortalité reste élevée (en moyenne 5%), donc traitement immédiat de tout "suspect"**

Diagnostic

✦ prélèvements :

- ◆ pus de bubon (peste bubonique)
- ◆ crachats (peste pulmonaire)
- ◆ hémocultures (peste septicémique)

✦ le diagnostic est classiquement bactériologique :

- ◆ frottis colorés par le bleu de méthylène ou le Gram :
 - coccobacille Gram négatif, coloration bipolaire
- ◆ culture sur (milieux usuels, CIN,..) bouillon peptoné mis à l'étuve à 28°C : pousse en une semaine
- ◆ inoculation à la souris (peste bubonique).
- ◆ Le sérodiagnostic par détection des IgG anti F1 (ELISA) permet un diagnostic rétrospectif
- ◆ les tests rapides sur bandelettes détectent l'antigène F1 très spécifique de *Y. pestis*.
 - Ils permettent de dépister la peste au chevet des patients.
 - Ces tests utilisent des anticorps monoclonaux dirigés contre l'antigène F1. Ils se présentent sous forme de bandelettes immunochromatographiques. Ils sont capables de détecter en 15 mn des concentrations d'antigène F1 de 0,5 ng/ml minimum..
 - La sensibilité et la spécificité sont de 100%. Ils ont permis de détecter 41, 6% et 31% de prélèvements positifs de plus que les méthodes bactériologiques et la méthode ELISA, respectivement.
 - Ils sont diffusés dans les Centres de santé de base de Madagascar des 42 districts endémiques.

Traitement

- ◆ Le médicament recommandé est la streptomycine : 50 mg/kg/j (3g/24 h.) en 2 injections I.M. ou en perfusion I.V. pendant les 3 premiers jours, puis 20 mg/kg/j (2 g/24 h) les 7 jours suivants seule ou associée à la tétracycline (2 à 4 g/j), mais aussi cyclines, chloramphénicol.
 - ◆ **Diagnostic rapide et traitement précoce :**
 - si délai < 72 h en cas de peste bubonique : guérison dans 100% des cas
 - si délai < 24 h. en cas de peste pulmonaire : guérison dans 90% des cas.
 - La réduction de la morbidité et de la létalité à Madagascar est due à un **diagnostic rapide** et à un **traitement immédiat des cas suspects**, ce qui permet avec un fort taux de guérison, une limitation des formes pulmonaires secondaires, sources de contagion interhumaine et d'épidémies intra-familiales.
 - En 1997, sur 447 souches testées à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) : 17 résistances intermédiaires à la tétracycline, 19 résistance intermédiaire au chloramphénicol
- ✧ N.B. : une souche multirésistante aux antibiotiques a été dépistée à l'IPM (17/95) ; en pratique, il n'y a pas de souches résistantes aux antibiotiques usuels.

Prévention et prophylaxie

✦ système d'alerte et de riposte, surveillance épidémiologique des cas suspects, D.O. (et immédiate) d'un cas suspect et confirmation biologique, (Maladie réémergente)

- ◆ **chimioprophylaxie des sujets contacts** (obligatoire en cas de peste pulmonaire)

- ◆ désinsectisation immédiate et ciblée des maisons à risque (mais résistance des puces aux insecticides)

- ◆ lutte anti-réservoir et lutte antivectorielle combinée.

- Les boîtes de Kartman associent un rodenticide à action lente et un insecticide à action rapide, et assurent ainsi la lutte contre les réservoirs et contre les vecteurs de la peste.

✦ Pour lutter ou limiter le risque d'épidémie : mesures permanentes ·

- ◆ contrôle des rongeurs et des puces

- ◆ formation des personnels de santé

- ◆ mise en place de structures sanitaires, en particulier de laboratoire

- ◆ éducation des populations

Prévention et prophylaxie

- ✦ **La vaccination n'est recommandée que comme mesure prophylactique pour les groupes à haut risque** (ex : personnels de laboratoire constamment exposés au risque de contamination).
- ✦ La dégradation de l'hygiène urbain, l'augmentation croissante de la résistance des puces aux insecticides, l'apparition d'une souche multirésistante aux antibiotiques laissent craindre une situation potentiellement plus grave dans les prochaines années.
- ✦ Mais, l'endémie pesteuse n'est pas un problème local propre à Madagascar : la propagation hors du pays est toujours possible par les transports aériens ou les liaisons maritimes.
- ✦ **Problème majeur de Santé Publique, la peste est une menace permanente pour le Monde**

Le choléra





Généralités

- ✦ Le choléra : maladie infectieuse diarrhéique à caractère épidémique due à **Vibrio cholerae**
- ✦ **Diarrhée sans fièvre, déshydratation aiguë** (collapsus cardio-vasculaire)
- ✦ Syndrome «cholérique» caractérisé:
 - ◆ Incubation qq heures à qq jours
 - ◆ diarrhée aqueuse brutale, eau de riz, sans glaire ni sang
 - ◆ avec des vomissements abondants «en jet»
 - ◆ triade «**diarrhée aqueuse, vomissements, déshydratation**».
 - ◆ 10 à 50 émissions et plus par jour (4 à 20 litres de liquides).
 - ◆ **apyrétique** - crampes abdominales



- ✦ *Asymptomatique 90% cas
(élimination bactérie dans les selles)*
- ✦ *Diarrhée banale (10% cas)*
- ✦ *Choléra sévère (1%)*

TRAITEMENT

Réhydratation orale

(+/- antibiotiques)



Même petite fille après 3 j
de réhydratation

Le choléra dans l'histoire

- ✦ Fléau connu depuis la haute antiquité
- ✦ Inde = berceau de la maladie (choléra Indien)
- ✦ Peu de relations des habitants des vallées du Gange et du Brahmapoutre avec le monde extérieur : endémique
- ✦ Apparition en Europe en 1830
 - ◆ Connu des conquérants, des navigateurs et des explorateurs
 - Armée d'alexandre le Grand (330 avant JC)
 - Décrite par Hippocrate ('460-377 avant JC)
 - Vasco de Gama et Magellan (fin XV , début XVI siècle) « kholera »
 - Epidémies
 - ◆ Goa au XVIe et à Batavia (Indonésie en 1503)
 - ◆ Pondichéry 1768-1771
- ✦ Histoire « moderne » du choléra commence avec la 1ère pandémie qui débute en 1817
- ✦ **Pandémie = épidémie à l'échelle mondiale**

Les différentes pandémies de choléra



5ème pandémie : *V. cholerae* O1 biovar cholerae

6ème pandémie : *V. cholerae* O1 biovar cholerae « classique » et O1 biovar « El Tor »

7ème pandémie : *V. cholerae* O1 biovar « El Tor »

La 7^{ème} pandémie de choléra

1961 Célèbes
(Indonésie)

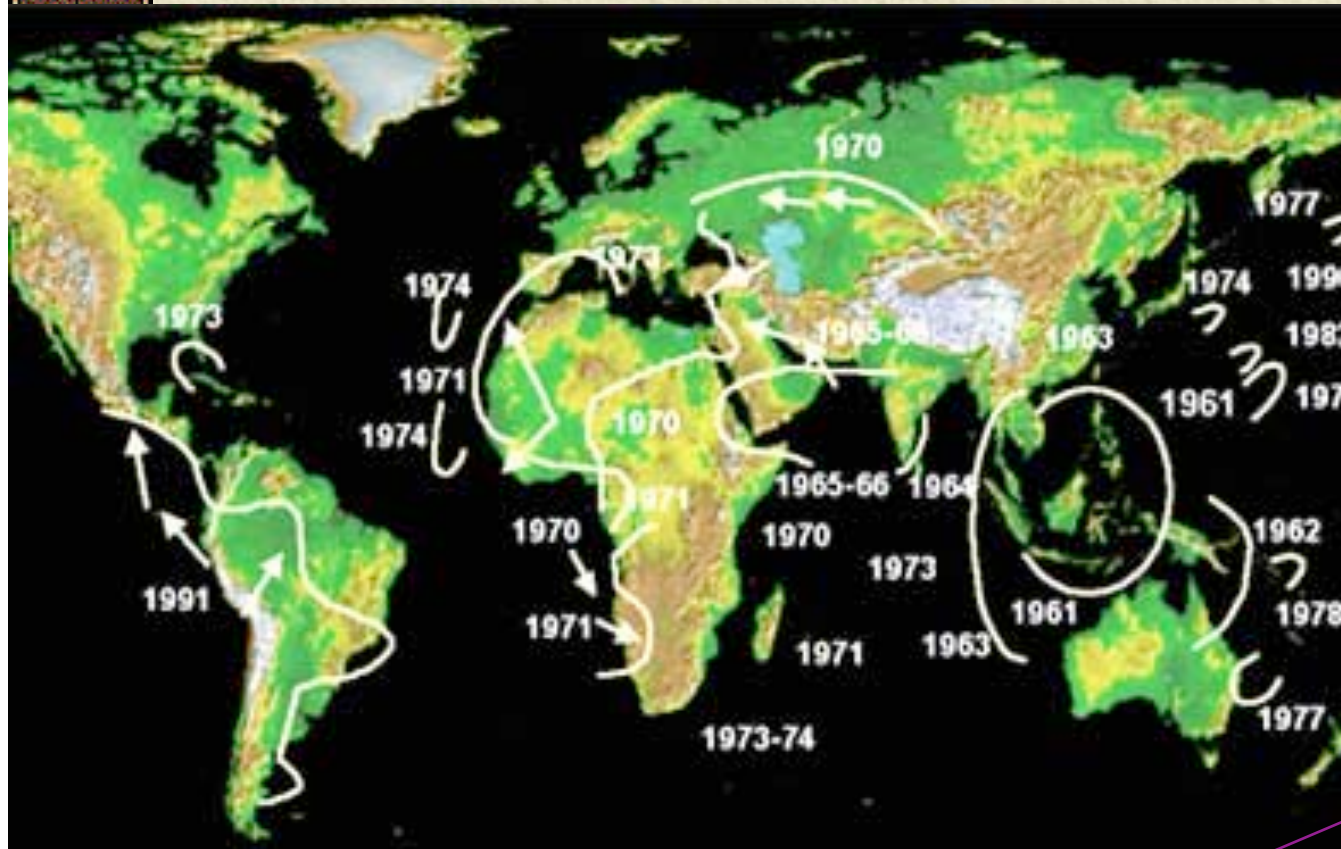
1962 Asie Orientale
1963 Bangladesh
1964 Inde

1965
Moyen Orient - Europe

1970-1971
Afrique d'Ouest en est

1991 Amérique Latine

1998-1999
Océan Indien : Comores,
Madagascar

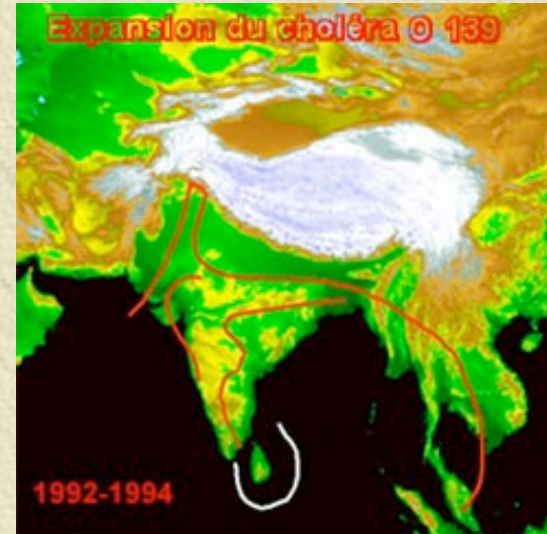
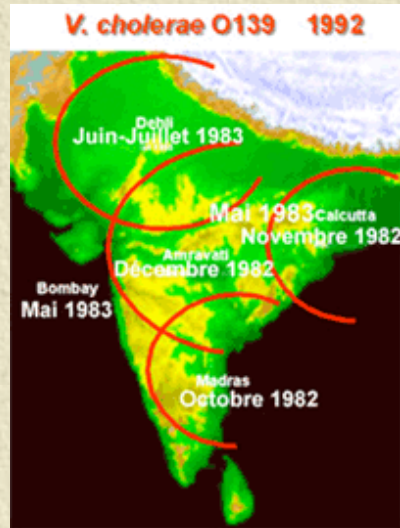


Amérique du Sud (Pérou)

1991 : 391 751 cas et 4000 décès

1992 : 354 089 cas et 2400 décès

La 8^{ème} pandémie de choléra ?



✠ Depuis 1992 : flambées de choléra en Inde, puis au Bangladesh sont dues à un **nouveau sérotype** *Vibrio cholerae* O 139 (Bengale)

- ◆ isolé dans plusieurs pays d'Asie (Afghanistan, Pakistan, Birmanie, Thaïlande, Malaisie, Indonésie, Hongkong, Sri Lanka).
- ◆ Des cas importés jusqu'en 1994 en Europe et en Amérique ou dans d'autres pays d'Asie (Corée, Japon).

✠ En 2004, 242 cas en Chine dont 143 (59%) dus à *V. cholerae* O139

Le choléra en Europe

✦ A partir de 1817 (1ère pandémie):

- ◆ Avec le développement des échanges commerciaux
- ◆ De l'intensification de la navigation
 - Inde, Indochine, Chine, Philippines, Ile Maurice, Réunion
- ◆ Par voie terrestre :
 - Armée anglaise : Iran, Syrie, Arabie
 - Armée russe en Iran : (plusieurs dizaines de victimes)
 - À leur retour, **en remontant la Volga**, importent le choléra en Russie
Moscou touchée en 1830
 - A partir de Moscou, Pologne, Allemagne, Angleterre
 - France touchée fin 1831-début 1832 (Pas de Calais, Arras, puis Paris 11 jours plus tard (18000 morts dans la capitale) Puis toute la France
 - ◆ Jean Giono (Le Hussard sur le toit) publié 1951
Epidémie de 1831 en Provence (puis en 1883)
 - Emigrants irlandais : Canada et Etats-Unis



Premières recherches étiologiques

✦ Lors de la seconde pandémie européenne (1829-1851)
recherche de l'agent causal

- ◆ Pouchet (Fr) 1849 : présence d'« **animalcules** » dans les selles en grains de riz des cholériques
- ◆ Bassi (It) 1849 : **étiologie microbienne des maladies infectieuses**
- ◆ **Pacini** 1812-1883 (It) 1854 : **corrélation entre le choléra et les germes mobiles** observés dans le contenu intestinal de cadavres victimes du fléau au cours de l'épidémie de Florence en 1854-1855.
Découvreur officiel du vibrion cholérique



Premières recherches étiologiques

✦ Snow et la troisième pandémie (1852-1859)

- ◆ **Prouve que les cas de choléra associés à la qualité de l'eau de distribution de Londres**



- ◆ L'agent responsable était avalé, se multipliait dans les intestins, était retrouvé dans les matières fécales des sujets atteints, et touchait les tubes digestifs de sujets sains qui avalaient de l'eau contaminée

La première culture de *V. cholerae*

✦ Egypte, début 1883

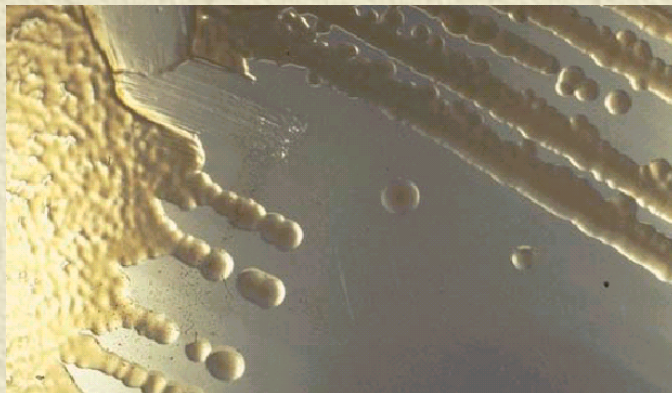
- ◆ épidémie de choléra, en juillet : 500 décès par jour
 - Mission française envoyée par Pasteur afin d'étudier la maladie : Roux, Straus, Nocard, Thuillier (août, 1883)
 - ◆ 2 mois d'étude, tentatives de culture et d'inoculation à l'animal mais sans résultat
 - ◆ Mort de Thuillier du choléra en septembre
 - Mission allemande dirigée par Koch
 - ◆ Mise en évidence de bactéries en forme de virgule
- ◆ Arrêt brutal de l'épidémie

La première culture de *V. cholerae*

✦ Inde, 1883-1884 :

Koch poursuit ses études là où la maladie est endémique

- 1ères cultures (extraits de viande+gélatine) + Analyse microscopique des mucosités intestinales et l'aspect des colonies obtenues par culture à partir des échantillons.



La première culture de *V. cholerae*

✦ Inde, 1883-1884 : Koch

- Comparaison avec les autres maladies infectieuses intestinales
 - ♦ Aspect incurvé des bactéries (Komma Bacillus, bacille virgule), mobilité +++ retrouvé uniquement dans ce contexte

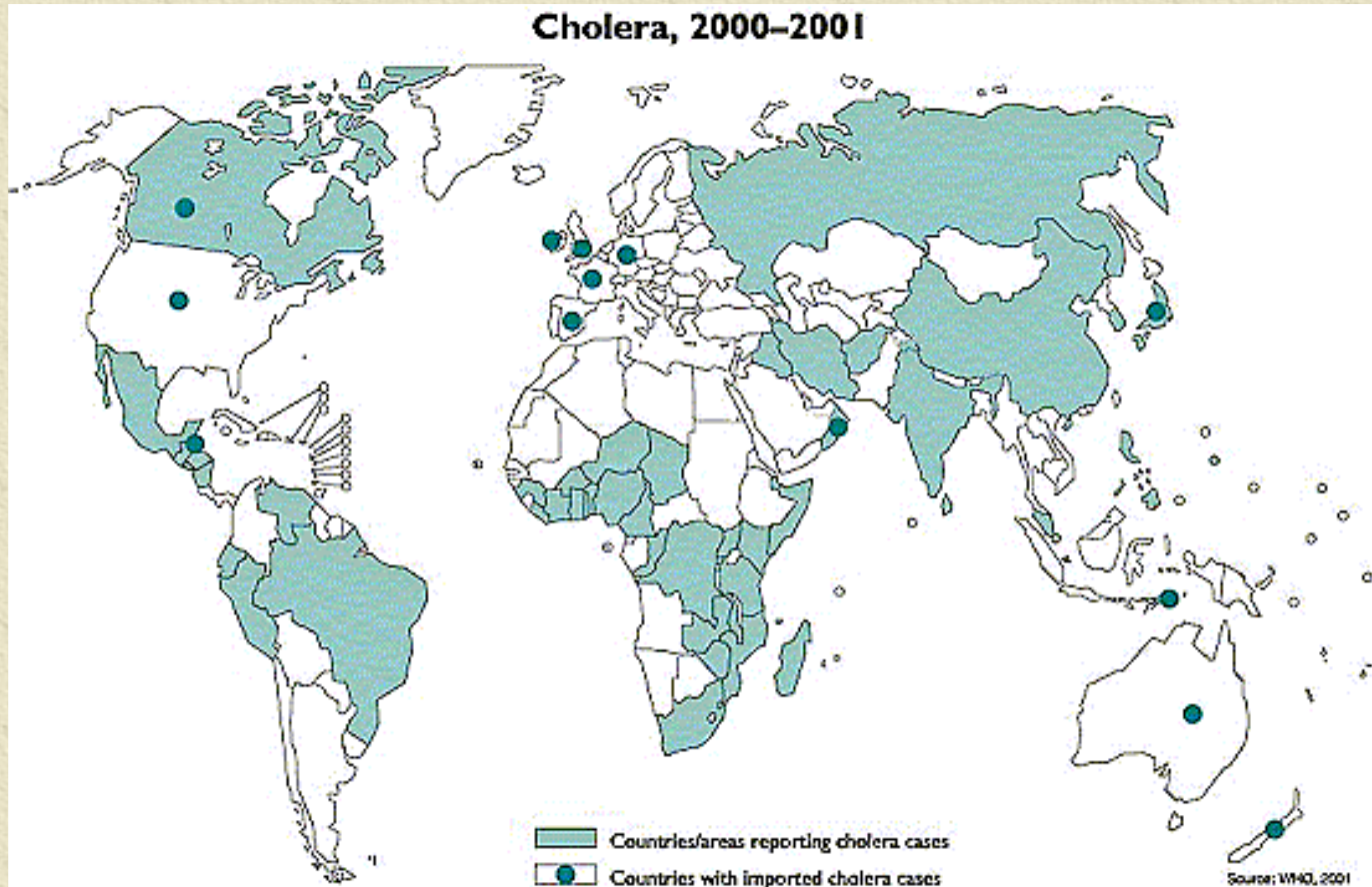


- ♦ Description des propriétés du bacille (bactérie aérobie, non sporulée, culture favorisée par un pH alcalin)
- ♦ Mais pas de transmission à l'animal

✦ Premier vaccin anticholérique inactivé (1884)

- 1885 : 150 000 inoculations préventives / 50 000 sujets

Le choléra aujourd'hui



Situation du choléra / monde OMS 2003 & 2004

✳ En 2003, 45 pays : 111 575 cas et 1 984 décès (1,69%).

- ◆ Le nombre total de cas déclarés en **Afrique** a été de 108 067, soit **96% du total mondial**.
- ◆ Quatre pays africains ont déclarés plus de 10 000 cas : RDC, Liberia, Mozambique, Somalie. Madagascar a déclaré 5 cas , les Comores 56 cas.

✳ En 2004, 56 pays : 101 383 cas et 2 345 décès (2,31%).

- ◆ Le nombre de cas a diminué de 9% par rapport à 2003, mais le nombre de décès a augmenté de 24%. Le nombre de cas déclarés en **Afrique** a été de 95 560 (**94,2%**).
- ◆ flambées au Mozambique (20 080 cas), en Tanzanie, en Zambie, au Cameroun, en RDC, au Tchad, au Nigeria, en Ouganda, en Afrique du Sud, en Somalie, au Mali, au Liberia, au Niger, au Sénégal, en Guinée...
- ◆ Le nombre de cas est resté stable aux Amériques (36 cas). Sept pays européens ont déclaré 21 cas importés (Royaume-Uni : 13 cas), les USA, 5 cas et le Canada, 3 cas.

2004 - 128 cas à Dakar (El Tor)



Transmission

✦ Transmission orale eau/aliments contaminés

- ◆ La transmission est hydrique ou interhumaine :
- ◆ eaux polluées, produits marins contaminés, fruits et légumes arrosés, mains sales (toilette et transport des cadavres, repas)
- ◆ Contact occasionnel ne cause pas d'infection
- ◆ **“Boil it, cook it, peel it, or forget it”**

✦ Le réservoir est :

- ◆ environnemental en période inter-épidémique.
 - Le milieu hydrique est un réservoir de germes pathogènes (eaux saumâtres des estuaires des grands fleuves d'Asie).
- ◆ et essentiellement humain en période épidémique.
 - Le réservoir humain entre en jeu en cas d'épidémie et explique la rapidité de la dissémination de la maladie. Ce réservoir comprend les malades, les cadavres de sujets morts de choléra, les porteurs sains.

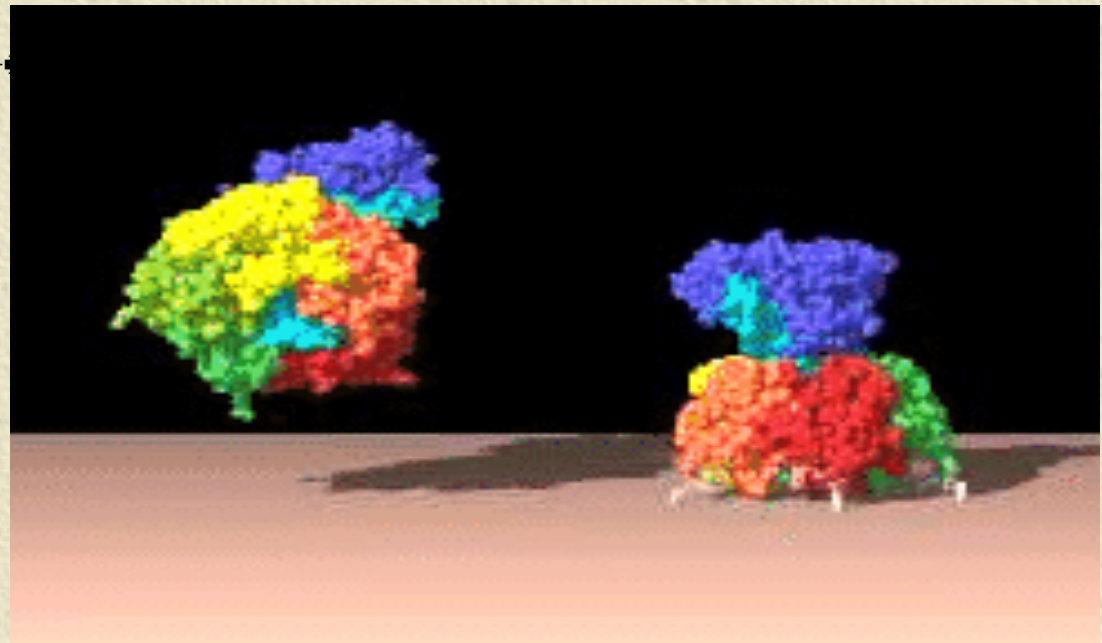
Epidémiologie

- ✦ Il n'y a pas d'immunité naturelle, pas de production d'anticorps contre la toxine.

- ✦ Les facteurs favorisants sont humains et climatiques :
 - ◆ pauvreté, bas niveau d'hygiène,
 - ◆ forte densité de population (camps de réfugiés), conflit armé au Rwanda avec déplacement de milliers de réfugiés vers Goma (ex-Zaire) en 1994 [58 000 cas, 4 200 décès]
 - ◆ catastrophes naturelles (cyclone Mitch en Amérique centrale en 1998, réchauffement des eaux (phénomène El Nino en Afrique de l'Est en 1997-1998), inondations au Mozambique en 2000

Micro & Molecular biology

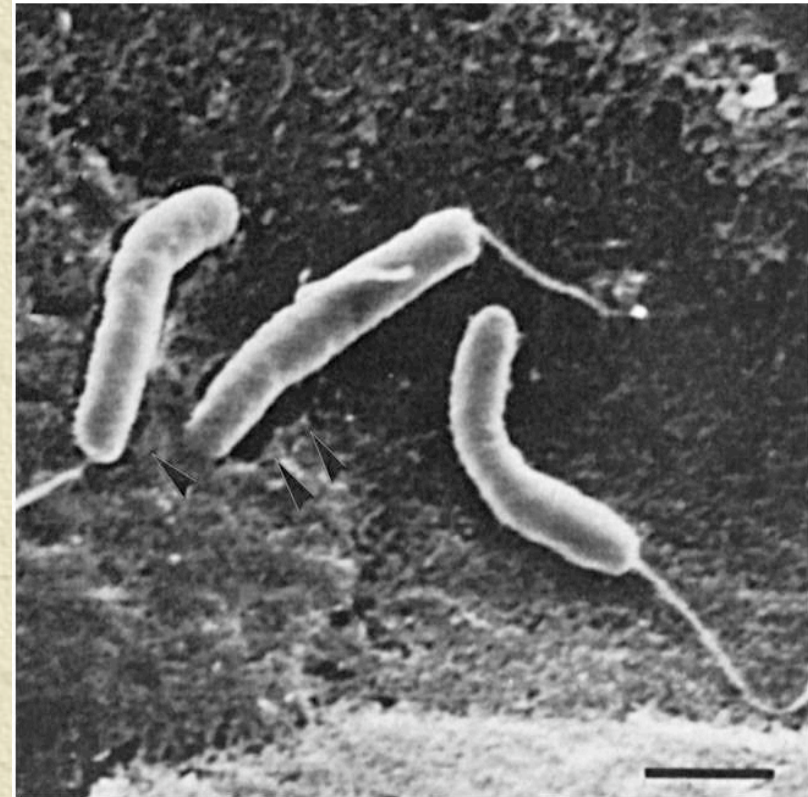
Vibrio cholerae



Vibrio cholerae

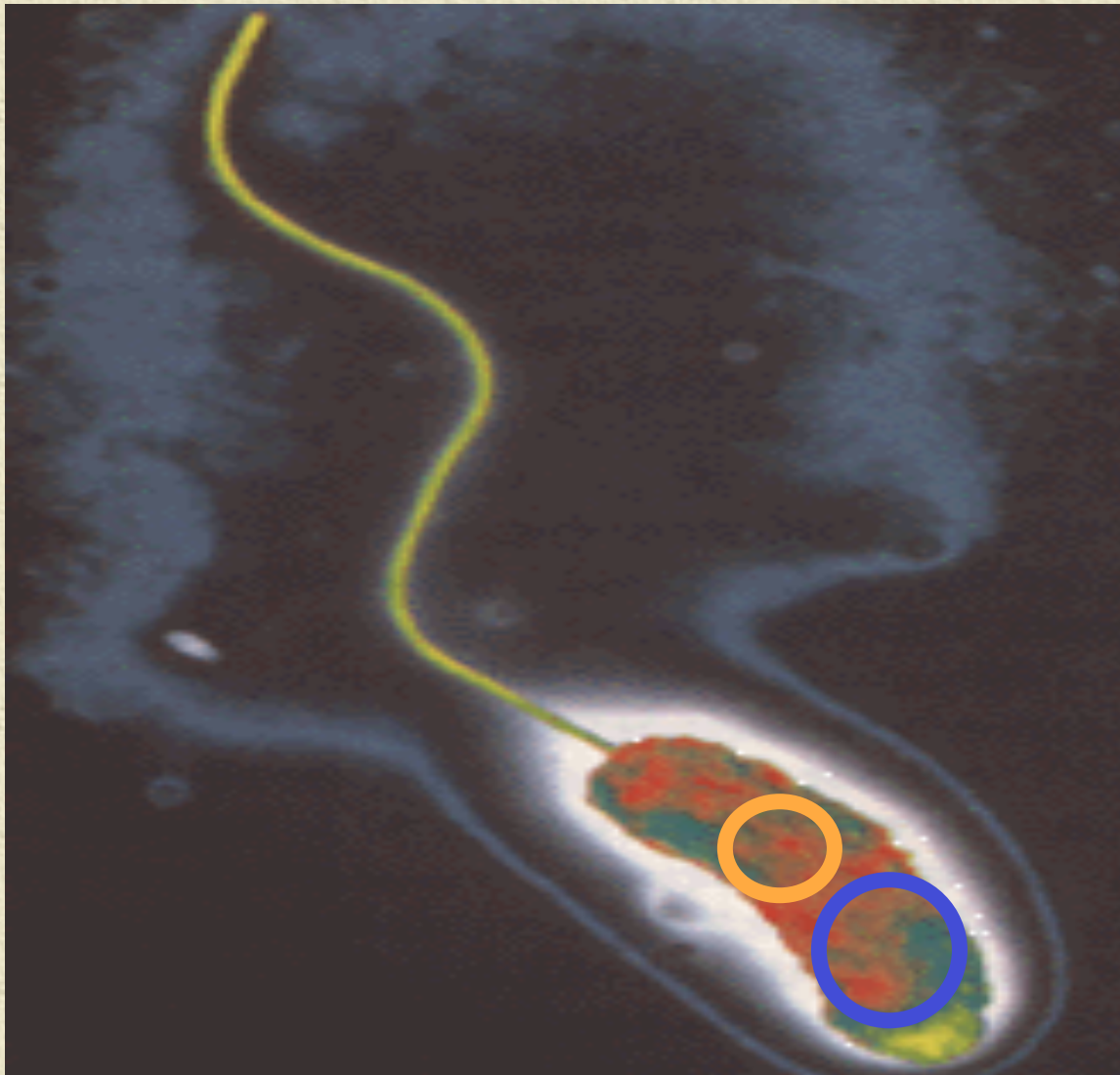
- ✦ Bacille Gram-négatif
- ✦ Bacille incurvé
- ✦ 0.5 micromètre large
- ✦ 1.4-2.6 micromètre long
- ✦ Aéro-anaérobie facultatif
- ✦ Flagelle polaire
- ✦ Chimioorganotrophe
- ✦ Température optimale de croissance: 20-30 °C

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



V. cholerae

une bactérie avec 2 chromosomes



Chromosome 2

Chromosome 1

V. cholerae

une bactérie avec 2 chromosomes

Chromosome 1

(2.96 millions paires de base)

Porte plusieurs gènes essentiels pour les fonctions bactériennes

2 bactériophages

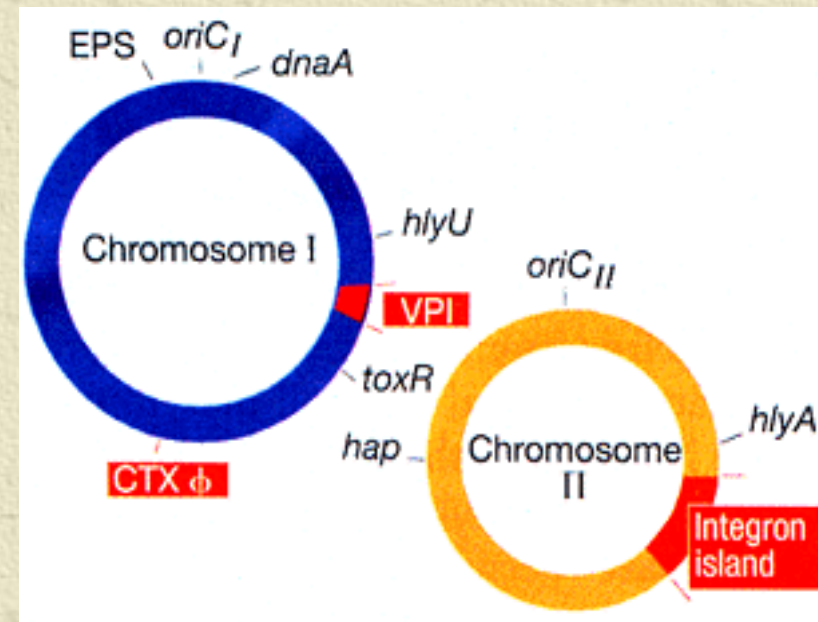
VPI: Vibrio pathogenicity island (pili)

CTX (enterotoxine)

Chromosome 2 est plus petit

(1.07 million paires de base)

porte un integron (integron island)

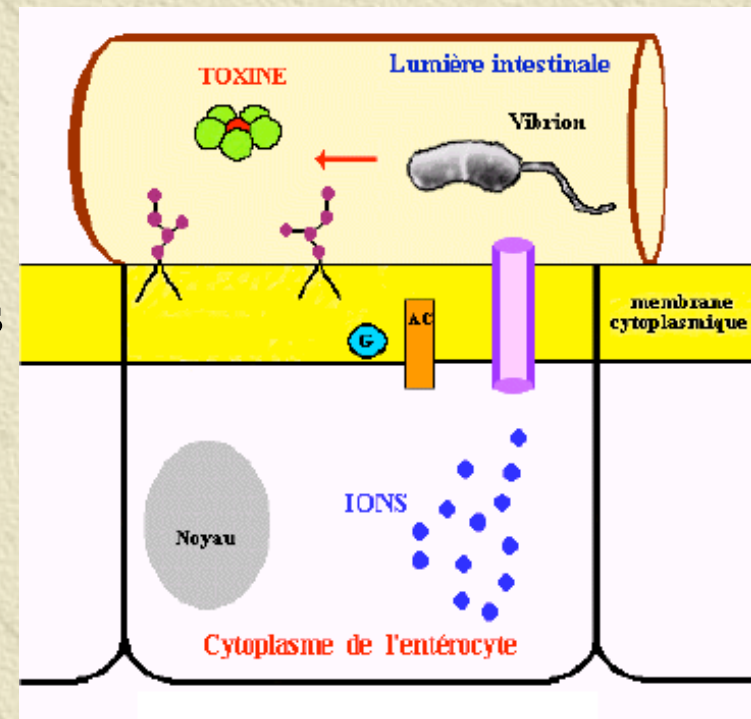


Physiopathologie du choléra

✦ Le choléra est une diarrhée “ toxique ” due à l’élaboration par le vibron d’une toxine, la toxine cholérique, qui inverse le flux hydrosodé au niveau de l’épithélium du grêle par activation d’un enzyme, l’adénylcyclase.

✦ Cette inversion entraîne la production dans la lumière intestinale d’un liquide très abondant isotonique au plasma, particulièrement riche en potassium et en bicarbonates.

✦ La conséquence de cette diarrhée hydroélectrolytique massive est une déshydratation aiguë avec hypokaliémie et acidose.





La Tuberculose

« *peste blanche* »

« *consomption* »

« *phtisie* »

LA DAME AUX CAMELIAS

Cimetière du Père Lachaise

Tombe de celle qui a inspiré
Alexandre Dumas



Ici repose Alphonsine Plessis

Née le 5 janvier 1824

Décédée le 3 février 1847

La tuberculose

✦ Elle n'a pas inspiré la même terreur à nos ancêtres que la peste ou le choléra, mais elle est plus redoutable car on estime qu'un homme sur sept en est mort

Définition

- ✦ La tuberculose (1834, avant phtisie, consommation) est une **maladie infectieuse, contagieuse et chronique** qui atteint les poumons, mais aussi d'autres organes.
- ✦ Due à *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch ou BK)
- ✦ L'homme = réservoir et agent de transmission du bacille. Seul un patient chez qui on a identifié des bacilles, à l'examen direct des crachats, est contagieux.

La tuberculose

- ✦ Existe chez l'animal de façon endémique depuis très longtemps (*M. bovis*)
- ✦ 1er cas de tuberculose chez l'homme apparus il y a environ 8000 ans avec le développement de l'agriculture et le regroupement des communautés au sein de villages

La tuberculose

- ✦ Momies égyptiennes datées de 3000 ans avant J-C révèlent des signes évidents de tuberculose



La tuberculose

- ✦ Traité de littérature chinoise (2700 av J-C) évoque la tuberculose pulmonaire
- ✦ Tuberculose dans le nouveau monde avant l'arrivée des premiers colons (mal de Pott sur une momie péruvienne (env. VIIIe si-ècle))



Le toucher royal guérit les écrouelles





Charles IX

(1550-1574)



François II

(1544-1560)



Les sœurs
Brontë

Molière



Mozart



Chopin



Delacroix



Les premières épidémies de tuberculose

- ✦ En Europe, avec l'augmentation de la densité des populations dans les villes, et semblent avoir atteint son apogée entre 1780 et 1830.
- ✦ La dissémination au niveau de la planète s'est surtout faite à partir du XIXe siècle par les émigrants européens.
- ✦ Au XVIIIe et début XIX = 1ère cause de mortalité en Europe de l'Ouest et Amérique du Nord (1 européen sur 4)



Industrialisation, pauvreté, promiscuité...

La tuberculose avant Laennec

- ✦ La phtisiologie. Description des symptômes par **Hippocrate et ses disciples** (Ve siècle avant JC)
- ✦ **Jérôme Fracastor (1486 – 1553)** : « *De Contagione et De Contagionis* »: il place la phtisie parmi les maladies infectieuses au même titre que la grande vérole. Soupçonne l'existence de *seminaria contagionis* (microorganismes)... mais considère le caractère héréditaire de l'infection
« *la phtisie s'hérite de parents... il est intéressant de noter comment certaines familles sont frappées de ce mal pendant 5 ou 6 générations successives et chacun de leurs membres au même age* »
- ✦ 1722 **Benjamin Marten** : intuition d'une cause infectieuse: « *présence d'animalcules hostile... pouvant se transmettre par la respiration* »
- ✦ La plupart des médecins célèbres pensaient que la maladie était constitutive et évoquaient une forme de tumeur. **Perceval Pott** (1713-1788) fit la description d'une maladie touchant les os sans faire le lien avec la tuberculose



René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826)

- ✦ Bayle (1774-1816), Pierre-Alexandre Louis (1787-1872)
- ✦ Laennec : Nantes puis en 1802 collaborateur de Bayle reconnu pour ses travaux sur le tubercule et la phtisie pulmonaire. Rencontre Bichat et Dupuytren.
- ✦ S'oppose à Broussais.



René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826)

✦ La percussion découverte en 1761 par l'autrichien von Auenbrügger

✦ Découvre le stéthoscope



✦ L'auscultation (écouter attentivement) jusqu'à lors consistait à appliquer l'oreille contre le thorax du malade. Laennec était très pudique inventa initialement avec un rouleau de feuilles puis avec un cylindre de bois creusé le stéthoscope pour « examiner la poitrine ».

✦ Créateur de la médecine dont la pathologie est fondée sur la lésion

✦ meurt de tuberculose à 45 ans

Jean Antoine VILLEMIN (1827-1892)

Mise en évidence de la contagiosité

- ✦ Médecin militaire, il remarque que la phtisie peut éclater chez des soldats robustes et camarades de chambrée de sujets phtisiques
- ✦ Démonstration de la transmissibilité de la tuberculose : 1865
 - ◆ 2 jeunes lapins âgés de 3 semaines
 - ◆ A l'un des deux, inoculation de petits fragments de tubercule et un peu de liquide puriforme d'une caverne d'un homme mort depuis 33 heures de tuberculose
 - ◆ 3 mois après, sacrifice des lapins: chez celui inoculé lésions au niveau de l'estomac, de l'intestin, le rein, les poumons. Rien chez le frère.
- ✦ *La tuberculose est l'effet d'un agent causal.... Introduit dans un organisme..., cet agent doit donc se reproduire et reproduire en même temps la maladie »*



LA TUBERCULOSE est une MALADIE CONTAGIEUSE
ELLE SE TRANSMET PAR :

LA TOUX



LES EXPECTORATIONS



LE LAIT CONTAMINÉ



IL FAUT DONC { NE TOUSSER QUE DERRIÈRE UN MOUCHOIR
CRACHER DANS UN CRACHOIR
SE DÉFIER DU LAIT CRU

LIGUE NATIONALE BELGE CONTRE LA TUBERCULOSE

SECTION DE PROPHYLAXIE DE L'ŒUVRE NATIONALE BELGE DE DÉFENSE CONTRE LA TUBERCULOSE



Robert KOCH (1843-1910)

La découverte du bacille

- ✦ Médecin en 1866. Durant ses études, la microbiologie n'est pas enseignée
- ✦ Assistant à Hambourg (étudie une épidémie de choléra)
- ✦ 1870 guerre France-Prusse. Service médical (observation de typhoïde et de dysenterie)
- ✦ 1872 microscope offert pour son anniversaire. Installation d'un petit laboratoire à côté de ses consultations avec incubateur, évier, paillasse
- ✦ Touche à beaucoup de domaines
- ✦ 1876 : découverte du bacille du charbon en culture et visualisation des spores. Transmission d'animal à animal
- ✦ Début de la bactériologie médicale
- ✦ Cultures pures de bactéries sur de fines tranches de pomme de terre bouillies
- ✦ Milieux de culture avec agar...



Robert KOCH (1843-1910)

La découverte du bacille

✧ 1882: « Die Aetiologie der Tuberculose »: démonstration du rôle d'un bacille dans la maladie en développant des méthodes de coloration et de culture appropriées

✧ Prélèvements = tubercules d'animaux après 3-4 semaines d'inoculation. Broyage des tubercules et étalement sur lames de verre, séchés puis examinés au microscope.



✧ Utilisation de colorants alcalins (bleu de méthylène dilué dans une solution de potasse). Lorsque la coloration est effectuée pendant 24 heures, apparition de fins bacilles

✧ Paul Ehrlich travaillant sur les colorations demanda à Koch des lames. Un soir il laisse des lames à sécher sur un poêle éteint. Le lendemain, le poêle avait été allumé ce qui améliorait la coloration. Mise en évidence de l'acidorésistance. Utilisation de fuchsine. Essai sur son propre crachat : positif

✧ 1882 : Franz Ziehl (1857-1926) utilisation du phénol, 1883 Friedrich Neelsen (1854-1894) utilisation d'acide sulfurique. Ensemble proposition de la méthode définitive de Ziehl-Neelsen

Robert KOCH (1843-1910)

La découverte du bacille

✧ Pour la culture : essais avec des milieux gélifiés contenant du sang d 'animal (sérum de bœuf et de mouton coagulé par la chaleur). Croissance bactérienne après 10-15 jours

✧ En 1921 le viennois Ernst Löwenstein proposa un milieu qui sera modifié en 1932 par le danois (Kai Jensen) et qui constituera le milieu de référence utilisé de nos jours :Löwenstein-Jensen

✧ Transmission de l 'infection: une culture pure de tubercules de poumons humains fut injectée à 4 cobayes en sous-cutanée. Après 14 jours, adénopathies inguinales et ulcérations au site d 'injection. A l 'autopsie, existence de signes de tuberculose au niveau du foie de la rate et des poumons.

« désormais, nous n 'avons plus affaire, dans la lutte contre le terrible fléau de la tuberculose, à quelque chose de vague et d ' indéterminé. Nous sommes en présence d 'un parasite visible et tangible dont nous connaissons déjà en partie les conditions d 'existence. Il en résulte qu 'il faut s 'attacher, avant tout à tarir les sources et principalement l 'expectoration des phtisiques ...responsable de la plus grande partie du contagé tuberculeux »

Robert KOCH (1843-1910)

Les postulats de Koch

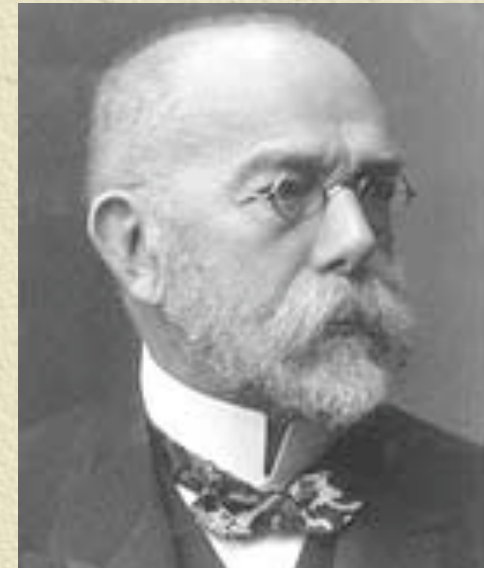
- ✦ Ils permettent d'affirmer qu'un germe est responsable d'une maladie infectieuse :
- ◆ Le germe doit être isolé des tissus malades dans chacun des cas de maladie
 - ◆ Il doit être cultivé en culture pure
 - ◆ L'inoculation d'un animal sensible avec le germe doit reproduire la même maladie
 - ◆ Le germe doit être isolé à nouveau à partir d'animaux infectés et cultivé à nouveau en culture pure



Robert KOCH (1843-1910)

La tuberculine

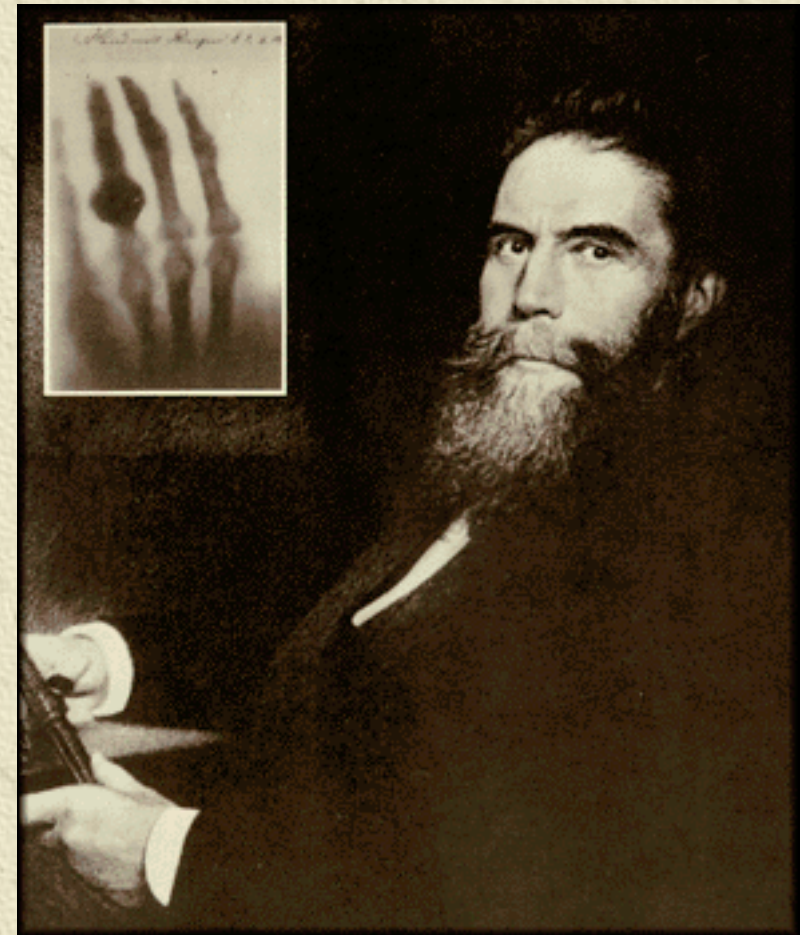
- ✦ 1890 travaux sur la tuberculine (extrait glycéринé du bacille) Il pense mettre en évidence un rôle de prévention et de protection sur des animaux déjà infectés. Echee
- ✦ Rôle majeur de la tuberculine dans le diagnostic
- ✦ Prix Nobel en 1905



Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923)

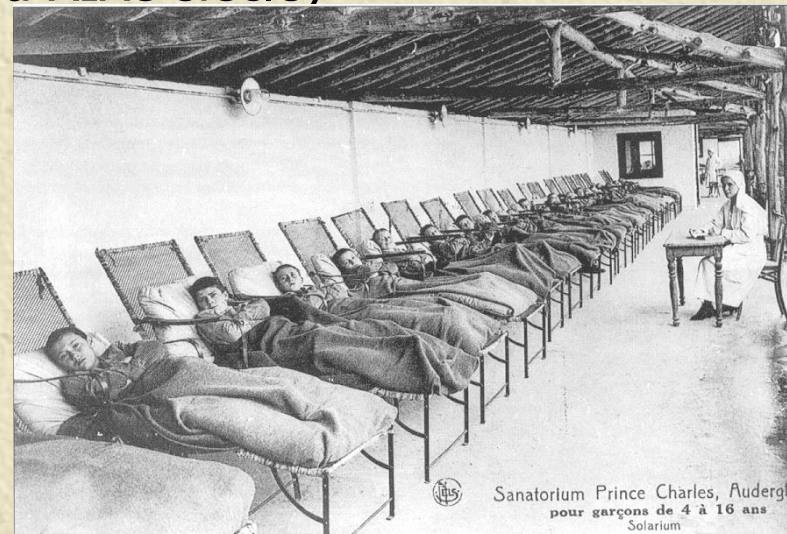
Rayons X & diagnostic radiologique

- ✦ 1901 : un des 1ers prix Nobel de physique pour sa découverte en 1895 de rayons qu'il baptisa X
- ✦ Utilisés dès l'année suivante pour le diagnostic. Antoine Béclère crée le 1er janvier 1897 un laboratoire hospitalier à l'hôpital Tenon



Le traitement de la tuberculose

- ✦ Secours divin : prières incantations
- ✦ Pour les anciens chinois, faire boire sa propre urine au malade
- ✦ Pline l' Ancien: faire inhaler des déjections brûlées
- ✦ XVI médications à base de mercure (comme pour la syphilis)
- ✦ Broussais : saignées + diète
- ✦ Rôle favorable d' une alimentation lactée (lait de femme)
- ✦ Boissons alcoolisées recommandées
- ✦ **Sanatorium** (seconde moitié du XIXe siècle)





Le traitement de la tuberculose

- ✦ Collapsothérapie 1882 : compression du poumon atteint par introduction d 'air dans la plèvre, thoracoplastie (affaïsser une partie du poumon par pneumothorax)
- ✦ 1940 Domagk : sulfamides
- ✦ 1944 Waksman : la **streptomycine** succès ++++
 - ◆ Mortalité par tuberculose en France passa de 33699 en 1946 à 15692 en 1953
 - ◆ Inconvénients : injectable, surdité, insuffisance rénale
 - ◆ Échecs thérapeutiques par résistance des mycobactéries
- ✦ 1949 utilisation conjointe streptomycine et PAS (acide amino 4 salicylique)
- ✦ 1952 : hydrazide de l'acide iso nicotinique = **isoniazide** (per os). 10 à 20 fois plus efficace que la streptomycine
- ✦ 1965-1967 : **rifampicine**
- ✦ association des différentes molécules :

TRI ou QUADRITHERAPIE

Le vaccin anti-tuberculeux : le BCG



Albert Calmette
(1863 – 1933)



Camille Guérin
(1872 – 1961)



BCG

Le vaccin anti-tuberculeux : le BCG

✦ Albert CALMETTE (1863-1933)

- ◆ Ecole de Médecine navale
- ◆ 1887 : initiation à la bactériologie à St Pierre et Miquelon («rouge de la morue»)
- ◆ 1890 : dirige le laboratoire colonial de microbiologie de Saïgon (étude immunologique des venins de serpents)
- ◆ 1894 Création et direction de l'Institut Pasteur de Lille
- ◆ 6000 tuberculeux à Lille/220 000 hab: création en 1901 du 1er dispensaire antituberculeux

✦ Camille GUERIN (1872-1961) vétérinaire collaborateur

« Les animaux tuberculeux sont incomparablement plus résistants que les animaux neufs à une inoculation d'épreuve »

« une seule contamination bacillaire peu intense détermine en général une infection qui reste bénigne et qui confère une résistance manifeste aux réinfections subséquentes »

Le vaccin anti-tuberculeux : le BCG

- ✦ d 'autre part il avait été constaté que : « *on ne constate jamais de tuberculose pulmonaire évidente chez les sujets qui pendant l 'enfance ont été atteints d 'écrouelles (adénites tuberculeuses suppurées du cou) et qui en ont guéri complètement avant l'âge de 15 ans* »
- ✦ Calmette et Guérin avaient constaté en 1908 que, sur une tranche de pomme de terre imprégnée de bile de bœuf glycéринée à 5%, le bacille tuberculeux se développe mais en se modifiant profondément.
- ✦ Après 30 réensemencements successifs effectués tous les 25 jours sur ce milieu, un bacille bovin très virulent à l 'origine perdait une grande partie de sa virulence pour le cobaye et pour le veau
- ✦ Plus de 230 repiquages du bacille bovin sur ce milieu vont être réalisés pendant 13 années jusqu'à 1921 afin de faire perdre à la bactérie son potentiel pathogène mais de lui conserver son caractère immunogène

Le vaccin anti-tuberculeux : le BCG

- ✦ **1er juillet 1921 : 1ère vaccination par voie buccale** d'un nouveau né de mère décédée de tuberculose peu de temps après l'accouchement et élevé par sa grand mère tuberculeuse. L'enfant ne développa pas de tuberculose
- ✦ **1923 Vaccination par voie sous-cutanée**
- ✦ En 1927 : 969 enfants vaccinés, ayant des contacts étroits avec des tuberculeux, entre 1921 et 1927, 3,9% décédèrent de tuberculose contre 32,6% pour les non vaccinés
- ✦ 1930, **le drame de Lübeck** . Mélange de souches humaines virulentes et de de BCG. 252 enfants reçurent par voie buccale des bacilles virulents à la place du vaccin : 71 décès. Erreur reconnue en 1932
- ✦ **1950 vaccination obligatoire en France**
- ✦ Protection de 80% des formes invasives et de 50% des formes pulmonaires



Épidémiologie actuelle

- ✦ 1^{ère} maladie infectieuse au monde
- ✦ 1/3 pop mondiale porteur du bacille
- ✦ 8 millions de tuberculose maladie / an
- ✦ 2.5 millions de morts / an (2003)
- ✦ Pays en voie de développement (95%)
- ✦ Mais aussi présente dans les pays industrialisés.

marginalisation, VIH+, provenance de zone d'endémie, promiscuité, age > 60 ans

TUBERCULOSE: ESTIMATION DE L'INCIDENCE, DE LA PREVALENCE ET DE LA MORTALITE, OMS 2004

Région OMS	Incidence ^a				Prévalence ^a		Décès par tuberculose	
	Toutes formes nombre (milliers) (% du total mondial)	Frottis positif ^b						
	pour 100 000 habitants	nombre (milliers)	pour 100 000 habitants	nombre (milliers)	pour 100 000 habitants	nombre (milliers)	pour 100 000 habitants	
Afrique	2 573 (29)	356	1 098	152	3 741	518	587	81
Amériques	363 (4)	41	161	18	466	53	52	5.9
Asie du Sud- Est	2 967 (33)	182	1 327	81	4 965	304	535	33
Europe	445 (5)	50	199	23	575	65	69	7.8
Méditerranée orientale	645 (7)	122	289	55	1 090	206	142	27
Pacifique occidentale	1 925 (22)	111	865	50	3 765	216	307	18
Ensemble du monde	8 918 (100)	140	3 939	62	14 602	229	1 693	27

^aIncidence – nouveaux cas survenant pendant une période déterminée ; prévalence – nombre de cas existant dans la population à un moment déterminé.

^bLes cas à frottis positif sont ceux qui ont été confirmés par microscopie et sont les plus contagieux.

Épidémiologie (monde)

Tuberculosis, 2001

