

MALADIES "NOUVELLES" A BACTERIES ANCIENNES

H.H. MOLLARET*

RESUME : Après avoir fait quelques remarques sur le concept de "maladie nouvelle", l'auteur présente trois exemples de maladies pour lesquelles l'isolement de l'agent pathogène, resté "orphelin" pendant plusieurs années, voire plusieurs décennies, a précédé largement l'apparition de la maladie correspondante : l'infection humaine à *Yersinia enterocolitica*, la légionellose et le choc toxique staphylococcique.

SUMMARY : After some remarks about the concept of "new disease", the author presents three examples of diseases for the identification of the specific pathogen, after being orphan during years or even decades, preceded the description of the specific disease : human infection with *Yersinia enterocolitica*, legionellosis and staphylococcic toxic shock.

*
* *

On ne saurait aborder les mécanismes d'apparition et de développement des maladies infectieuses sans se référer à Charles Nicolle et au "Destin des maladies infectieuses", paru voici déjà un demi-siècle ; Charles Nicolle y présidait l'apparition de nouvelles maladies infectieuses : "si la civilisation humaine se maintient, si elle continue de se développer et de s'étendre, les maladies infectieuses augmenteront de nombre dans toutes les régions du globe". Ainsi Charles Nicolle désignait l'Homme comme premier responsable de l'apparition de nouvelles maladies infectieuses. Ce sont certaines des modalités de cette apparition que nous allons développer.

Mais auparavant, quelques remarques doivent être faites sur le concept même de maladie nouvelle :

- On se défiera de la fausse nouveauté, tenant à la disparition prolongée puis à la réapparition soudaine de certaines maladies : c'est le cas de la diphtérie en Europe, avec ses périodes de silence, du XIème au XVIème siècles, puis du XVIIème au XVIIIème.
- On se défiera de la fausse nouveauté tenant à une répartition géographique très étroite de certaines infections, en réalité très anciennes, mais longtemps méconnues du fait de l'exiguïté de leur foyer initial : c'est le cas de la fièvre de la Vallée du Rift. C'est probablement celui de certaines fièvres hémorragiques.
- On ne tiendra pas pour nouvelle une maladie se manifestant sous un aspect clinique particulier, différent de sa symptomatologie habituelle :

* Institut Pasteur, 36 rue du Docteur Roux, 75015 Paris.

C'est le cas de la diphtérie, connue dans l'Ancien Monde sous sa forme angineuse habituelle et prenant en Afrique ou en Amérique latine l'aspect de diphtérie cutanée.

C'est le cas de la syphilis dont l'aspect initial, au XVIème siècle en Europe, fut celui d'une maladie à évolution aiguë, hautement contagieuse, aussi bien par voie vénérienne que par contact direct, avant de prendre progressivement l'aspect que nous lui connaissons maintenant. Pour les tenants de la théorie "colombienne", la syphilis aurait été importée du Nouveau Monde : elle aurait donc alors été nouvelle, mais pour l'Europe seulement. En fait, l'était-elle réellement ou bien n'y existait-elle pas déjà depuis longtemps sous sa forme endémique actuelle ?

C'est encore le cas de la fièvre scarlatiniforme d'Extrême-Orient, variété clinique de l'infection humaine à *Yersinia pseudotuberculosis* découverte dans la région de Vladivostok aux alentours de 1960. Cette fièvre scarlatiniforme fut tenue pour nouvelle tant que l'agent étiologique n'en fut pas découvert. On invoqua d'abord un virus, puis le bacille du rouget. Nous savons maintenant qu'elle est due à *Y. pseudotuberculosis* dont elle constitue une manifestation clinique particulière. En 1985, les auteurs japonais décrivirent une maladie nouvelle, la "Fièvre d'Izumi" dont nous savons maintenant qu'il s'agit de la même fièvre scarlatiniforme d'Extrême-Orient.

- On ne tiendra pas pour nouvelles des maladies importées, nouvelles pour le foyer récemment apparu, mais en fait anciennes dans leur berceau d'origine : c'est le cas de la brucellose, de la tularémie, de la mélioiïdose, de la peste porcine africaine, entre autres.
- Une fausse nouveauté encore peut correspondre à la première rencontre avec une maladie manifestement ancienne, sévissant depuis des temps immémoriaux dans des foyers étroitement localisés, difficilement accessibles : ainsi le kuru existait depuis des siècles chez les anthropophages de Nouvelle-Guinée mais il fallait évidemment attendre que ces populations soient découvertes pour que la maladie le soit également.
- Il est souvent très difficile de savoir si telle infection est réellement nouvelle en raison de l'absence ou de la méconnaissance de descriptions cliniques antérieures : un premier problème est celui de l'interprétation de textes anciens : le *Sudor anglicus* décrit par Celse était-il bien déjà la première manifestation de cette maladie décrite - ou redécrite - quatorze siècles plus tard sous le nom de suette "anglaise" ? Celle-ci, disparue en 1555, était-elle identique à la suette "picarde" du début du XVIIIème siècle ? La suette "miliaire" du siècle dernier était-elle une maladie nouvelle ou seulement un avatar des descriptions antérieures ?

La fièvre hémorragique avec syndrome rénal décrite en Chine vers 960 était-elle déjà due au virus Hantaan ?

Un problème analogue est posé par l'encéphalite épidémique de Von Economo.

Surgie à Vienne en 1916-1917, elle parcourut le monde entier, atteignant en dix ans 9 millions de sujets au moins.

Était-elle alors réellement nouvelle ou s'agissait-il, comme dans le cas déjà cité de la diphtérie, d'une maladie à éclipses avec de longs silences inter-épidémiques ? La question doit être posée car l'Europe avait déjà connu, dans le passé, des épidémies, massives ou localisées, de maladies léthargiques : "Schlafkrankheit" en 1580, "Febris comatosa" en Angleterre en 1672-1673, puis en 1773-1775, "Coma somnolentum" au XVIIIème siècle, "Nona" italienne à la fin du XIXème, toutes ayant en commun un état léthargique ou soporeux, des manifestations neurologiques très variées et des séquelles post-encéphalitiques, voire d'authentiques syndromes parkinsoniens, comme après l'épidémie de 1916-1917.

L'absence de toute description ancienne d'une infection récemment observée et individualisée ne veut pas dire pour autant qu'il s'agisse d'une maladie nouvelle : telle maladie a parfaitement pu exister dans les siècles passés mais réduite à des cas isolés ; elle devra attendre que par la répétition des cas, voire par une expression épidémique massive, son évidence s'impose. Mais on ne peut alors parler de maladie réellement nouvelle. Le SIDA existait-il déjà au siècle dernier sous forme de cas isolés ? Rien ne permet de répondre et en particulier d'en exclure l'éventualité.

La simple ignorance de la littérature passée a déjà entraîné les découvertes et redécouvertes successives de certaines infections : ainsi la maladie de Lyme, récemment décrite et maintenant bien connue sous ce nouveau vocable, avait déjà été décrite par Afzelius en 1909.

Le problème de l'information est donc capital : nouvelle ou non, une maladie peut exister pendant des décennies sous forme de cas isolés sans que le lien entre ceux-ci soit établi et la maladie reconnue. Il faudra des conditions épidémiques particulières pour que la maladie s'impose et se fasse connaître ou reconnaître. L'exemple de la légionellose est bien démonstratif : la maladie s'imposa en juillet 1976 à Philadelphie grâce à son caractère massif et parce qu'elle toucha une population particulière : les anciens combattants réunis pour leur congrès annuel. Parce qu'il s'agissait d'anciens militaires, la plupart des malades furent adressés dans quelques hôpitaux militaires et la notion d'épidémie s'imposa. Se serait-il agi d'une autre catégorie socio-professionnelle que chaque malade eut été vu par un médecin particulier, hospitalisé dans une clinique ou un hôpital différent, et la notion d'épidémie ne se serait pas imposée. Lorsque la maladie fut reconnue et son agent identifié, lorsque des méthodes de diagnostic rétrospectif furent mises au point, on s'aperçut alors que des cas antérieurs et même des petites épidémies de légionellose étaient déjà survenus depuis plusieurs décennies. On conçoit donc encore ici le caractère très relatif de la notion de nouveauté.

- Une dernière fausse nouveauté est celle des maladies longtemps confondues avec des entités anatomo-cliniques d'expression similaire : ainsi l'adénite mésentérique à *Yersinia*

pseudotuberculosis fut découverte, individualisée et décrite histologiquement et bactériologiquement par Masshoff et Knapp en 1953-1954. Sitôt publiée, son existence fut rapidement retrouvée dans toute l'Europe. Maladie nouvelle ? Assurément pas car on s'aperçut par la suite que deux cas en avaient déjà été publiés, le premier par Albrecht en 1910, le second par Piéchaud en 1950. Ces deux cas furent alors tenus pour des curiosités bactériologiques.

Cliniquement proche de l'appendicite aiguë, l'adénite mésentérique opéra sous son masque pendant des années. C'était, en fait, lors de son individualisation comme maladie nouvelle en 1953, une très ancienne maladie.

En définitive, quels critères adopter pour affirmer la nouveauté d'une maladie ? En quoi réside cette nouveauté ?

Il est capital de distinguer la première description d'une maladie et, autant qu'on puisse la situer, la date de son apparition réelle ; il est plus capital encore de distinguer cette date d'apparition et celle du premier isolement de l'agent infectieux causal.

Habituellement la description clinique précède la découverte microbiologique : la maladie est reconnue avant qu'en soit recherché puis découvert le microbe ou le virus responsable.

Mais il existe des exemples apparemment paradoxaux où des agents infectieux déjà fortuitement isolés, déjà étudiés, furent conservés en collection, y demeurèrent oubliés et méconnus, en quelque sorte "orphelins", pendant des décennies durant lesquelles la maladie correspondante n'apparaissait pas encore... elle n'apparaîtra que des années plus tard, lorsque la rencontre répétée de l'agent infectant avec l'Homme ou l'animal se fera dans des conditions telles que l'évidence de la maladie finira par l'imposer ; mais il faut pour cela que les circonstances viennent enfin donner à l'agent "en attente" sa fortune épidémique.

De ces maladies "nouvelles" causées par des microbes "anciens", nous donnerons trois exemples : l'infection à *Yersinia enterocolitica*, la légionellose et le syndrome de choc toxique staphylococcique.

■ L'INFECTION HUMAINE A *YERSINIA ENTEROCOLITICA*

Les premiers cas apparurent en Europe occidentale en 1960 et d'année en année leur nombre augmenta de façon exponentielle.

La maladie parut alors nouvelle, mais force fut de s'apercevoir que des souches étaient en collection aux Etats-Unis depuis 1923, au Danemark depuis 1932, en Suisse depuis 1948 ; ainsi donc se posait le problème d'une maladie "nouvelle" causée par une bactérie, sinon ancienne, du moins ayant fait la preuve de son existence plusieurs décennies avant que se soit imposée la maladie.

Pourquoi ce silence clinique et pourquoi l'émergence à partir de 1960 ? Nous avons tenté d'y répondre en prenant comme fil conducteur certaines particularités des *Yersinia enterocolitica* : ces bactéries prédominent sur certains végétaux : carottes, tomates, salade, radis, persil, tous ayant en commun d'être consommables crus. Ces bactéries se multiplient parfaitement bien à des températures comprises entre +4 et +10°C, température des réfrigérateurs ménagers. Le pouvoir pathogène des *Yersinia* augmente par culture à basse température. Enfin le même facteur thermique entraîne la sélection des mutants virulents porteurs de plasmides thermolabiles.

En fonction de ces particularités, nous avons recherché ce qui s'était passé avant 1960, quelles modifications dans le comportement alimentaire des Français avaient pu permettre aux *Yersinia* présentes dans l'environnement d'entraîner, vers 1960, l'éclosion de la maladie.

Un premier facteur fut facilement vérifié auprès de l'INSEE et de diverses autres sources d'information : ce fut le remplacement progressif du garde-manger par le réfrigérateur familial : en 1957, 5 % seulement des ménages français possédaient un réfrigérateur ; puis la proportion atteignit 25 % en 1960 et 80 % en 1969.

Un deuxième facteur tient aux modifications de l'alimentation de la population : l'étude des menus, les interrogatoires, l'INSEE encore, montrent que la consommation de carottes crues rapées démarre entre 1950 et 1955, celle du radis, de la tomate et de la salade après 1955. A partir de cette date "charnière", la vogue de l'alimentation "saine", "naturelle", "macrobiotique", la crainte de l'obésité, du déficit en vitamines, l'obsession de la "ligne" généralisent les régimes "minceur", la consommation de crudités double de 1950 à 1972. L'Homme subit alors la pression massive des *Yersinia* par voie digestive. Le dernier facteur est la restauration collective qui associe les facteurs précédents : la chaîne du froid permet à la carotte rapée, à la tomate en tranches, à la salade, de parvenir aux consommateurs après un enrichissement (c'est la technique utilisée au laboratoire pour l'isolement de ces bactéries) aboutissant à la présence de 10^2 à 10^3 bactéries par gramme de végétal. La restauration collective recourt de surcroît, à l'emploi de ces crudités comme accompagnement obligatoire, comme présentation décorative de la plupart des assiettes ou plats préparés et conservés au froid. Enfin, cette restauration collective passe de 6 millions de repas par semaine en 1956 à 16 millions en 1971.

Il nous paraît que l'apparition et l'extension de la maladie peuvent être expliqués par le développement préalable des facteurs analysés.

■ LA LEGIONELLOSE

La légionellose offre le même paradoxe : celui d'une bactérie universellement répandue dans le milieu extérieur, dans les eaux de surface, dans les sols humides, sans que le contact avec ces bactéries soit le moins du monde pathogène.

L'inoculation accidentelle, l'ingestion de *Legionella* n'entraîne pas la légionellose.

Pour que la maladie apparaisse, il faut que l'Homme entre en contact avec l'agent infectieux selon un mode très particulier, lié aux systèmes de climatisation, véritables pièges à bactéries, entraînant la nébulisation de celles-ci. L'épidémie de Philadelphie en juillet 1976 suivie de la découverte - ou redécouverte - de la bactérie, faisait la preuve que cette dernière nécessitait un contact très particulier pour déclencher la maladie. Mais là encore, se vérifiait ce paradoxe d'une maladie nouvelle dont on allait, par la suite, retrouver en collections des exemplaires de la bactérie responsable isolés trente ans auparavant.

■ LE CHOC TOXIQUE STAPHYLOCOCCIQUE

Dernier exemple : celui du choc toxique staphylococcique : l'existence de staphylocoques toxigènes était connue depuis longtemps et les observations de choc toxique n'étaient pas nouvelles. La nouveauté résida dans l'apparition, aux Etats-Unis, vers 1980, d'une véritable épidémie de ces chocs toxiques atteignant exclusivement des femmes en période d'activité génitale. Il fut rapidement démontré que si l'agent responsable, le staphylocoque toxigène, n'avait rien de nouveau, l'épidémie était liée à l'usage de certains tampons vaginaux favorisant la multiplication massive de ces germes.

Ces trois exemples montrent combien le rôle de l'Homme est capital dans l'apparition des maladies infectieuses. Vivant dans un environnement microbien dont chaque espèce a son écologie et ses modalités propres de répartition, de circulation, de transmission, de contamination, de virulence, etc., l'Homme, selon son mode de vie, entrera ou n'entrera pas en contact avec telle d'entre elles. Mais encore faut-il que ce contact s'effectue d'une façon particulière et adaptée à chaque agent infectieux. Si ce contact ne permet pas à l'agresseur d'utiliser sa voie spécifique de pénétration, il reste sans suite : *Salmonella typhi* n'est pathogène pour l'Homme que lorsqu'elle pénètre par voie digestive. Cette même voie empruntée par le bacille du tétanos est sans conséquences. Tant que l'Homme n'utilisa pas la climatisation, les *Legionella* n'eurent pas prise sur lui. Le *Bacillus prodigiosus*, présent dans l'environnement humain depuis des siècles, comme en témoignent les descriptions périodiques d'hosties ou de polenta sanglantes, ne devint pathogène pour l'Homme que lorsque le comportement médical ouvrit la porte aux bactéries opportunistes.

Le recours aux sciences humaines, à la sociologie, à l'éthologie et à l'histoire de la médecine est indispensable pour analyser et comprendre l'apparition et l'évolution des maladies infectieuses.