

# Les yersiniooses

Rapport sur la réunion  
d'un groupe de travail

Paris  
1er - 3 juin 1981

ISBN 92 890 2226 4

© Organisation mondiale de la Santé 1982

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N°2 de la Convention universelle pour la Protection du Droit d'Auteur. Pour toute reproduction ou traduction partielle ou intégrale, une autorisation doit être demandée au Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, 8 Scherfigsvej, DK-2100 Copenhague Ø, Danemark. Le Bureau régional sera toujours très heureux de recevoir des demandes à cet effet.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe de travail et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'Organisation mondiale de la Santé.

IMPRIMÉ AU DANEMARK

# SOMMAIRE

	<i>Page</i>
Introduction . . . . .	1
Définition bactériologique de <i>Y. pseudotuberculosis</i> , <i>Y. enterocolitica</i> et des espèces apparentées nouvellement décrites . . . . .	2
Caractères cultureux et biochimiques . . . . .	2
Caractères antigéniques . . . . .	3
Lysotypie . . . . .	3
Répartition géographique . . . . .	5
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i> . . . . .	5
<i>Yersinia enterocolitica</i> . . . . .	7
Place des yersiniose . . . . .	10
Pathologie humaine . . . . .	11
L'adénite mésentérique . . . . .	11
L'entérite . . . . .	12
Septicémies . . . . .	13
Erythème noueux . . . . .	13
Polyarthrites à <i>Yersinia</i> . . . . .	13
Syndrome de Reiter . . . . .	14
Formes «extra-mésentériques» . . . . .	14
Pathologie animale . . . . .	15
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i> . . . . .	15
<i>Yersinia enterocolitica</i> . . . . .	15
Ecologie des <i>Yersinia</i> . . . . .	16
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i> . . . . .	16
<i>Yersinia enterocolitica</i> . . . . .	18
Présence de <i>Yersinia</i> dans les aliments . . . . .	18
Porteurs asymptomatiques . . . . .	20
Epidémiologie des yersiniose . . . . .	21
Voies de pénétration des <i>Yersinia</i> . . . . .	21
Populations exposées . . . . .	21
Origines de la contamination humaine . . . . .	22
Incidence saisonnière . . . . .	23

	<i>Page</i>
Diagnostic . . . . .	23
Diagnostic clinique et examens complémentaires . . . . .	23
Diagnostic bactériologique . . . . .	24
Diagnostic sérologique des yersiniozes . . . . .	25
Traitement des yersiniozes . . . . .	26
Evolution et pronostic des yersiniozes . . . . .	27
Importance des yersiniozes en santé publique . . . . .	27
Organisation de la surveillance des yersiniozes . . . . .	27
Recommandations . . . . .	28
Amélioration des méthodes de diagnostic au laboratoire . . . . .	28
Recherches sur les yersiniozes . . . . .	28
Références bibliographiques . . . . .	30
Annexe     Liste des participants . . . . .	32

## INTRODUCTION

Un groupe de travail sur les yersiniose s'est réuni à Paris du 1er au 3 juin 1981. La réunion a été ouverte au nom du Directeur régional de l'OMS pour l'Europe par le Dr B. Velimirović, Fonctionnaire régional pour les Maladies transmissibles. Le Professeur H.H. Mollaret et le Dr J.M. Alonso ont été désignés président et rapporteur respectivement.

L'incidence croissante dans le monde, et notamment dans l'hémisphère nord, des infections à *Yersinia enterocolitica* et à *Yersinia pseudotuberculosis* sous-espèce *pseudotuberculosis*<sup>a</sup> a amené le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe à réunir un groupe de travail pour étudier les divers problèmes posés par ces maladies.

Un sous-groupe du groupe de travail scientifique Epidémiologie et étiologie du programme mondial OMS de lutte contre les maladies diarrhéiques avait examiné, en 1979, lors d'une réunion consacrée aux infections intestinales dues à *Campylobacter*, *Yersinia*, *Salmonella* et *Shigella*, l'état des connaissances concernant *Y. enterocolitica* et formulé des recommandations sur les recherches à effectuer (1).

Les nombreuses recherches bactériologiques, cliniques et épidémiologiques menées depuis plus de vingt ans sur les yersiniose ont permis d'accomplir des progrès considérables dans la connaissance des infections à *Y. enterocolitica* et à *Y. pseudotuberculosis*. Sur le plan bactériologique, les critères d'identification de *Y. enterocolitica* et des espèces apparentées *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia* et *Y. kristensenii* sont bien définis; certaines

---

<sup>a</sup> Pour des raisons de brièveté, on utilisera dans la suite du rapport la désignation *Y. pseudotuberculosis*.

manifestations pathologiques chez l'homme telles que les syndromes diarrhéiques, isolés ou associés à des signes articulaires, les adénites mésentériques et les septicémies sont nettement caractérisées. Le mode de contamination par voie digestive et la pléiopathologie de l'infection sont nettement démontrés. Toutefois, nombre d'inconnues demeurent, en particulier sur le plan épidémiologique. La situation épidémiologique en Europe, de même que la situation géographique des divers biotypes de *Yersinia*, sont encore imprécises. Malgré le grand nombre des espèces animales trouvées infectées, la preuve d'une éventuelle contamination de l'homme à partir des animaux n'a pas encore été faite et le rôle des aliments d'origine animale ou végétale reste à déterminer.

Les principaux objectifs fixés à la réunion étaient les suivants :

- définir bactériologiquement et antigéniquement les agents infectieux responsables des yersiniooses;
- passer en revue la situation épidémiologique dans les divers pays;
- déterminer la répartition actuelle des divers biotypes et sérotypes;
- déterminer les relations entre les aspects cliniques chez l'homme et les différents types de *Yersinia*;
- préciser les relations entre les divers types de *Yersinia* et les différentes espèces zoologiques infectées;
- définir et délimiter le cadre nosologique des yersiniooses humaines;
- faire le point des connaissances sur les méthodes de diagnostic; et
- formuler des recommandations sur l'amélioration des méthodes de diagnostic et sur les recherches à mener dans les domaines de l'épidémiologie et de la physiopathologie.

#### DEFINITION BACTERIOLOGIQUE DE *Y. PSEUDOTUBERCULOSIS*, *Y. ENTEROCOLITICA* ET DES ESPECES APPARENTÉES NOUVELLEMENT DECRITES

#### Caractères cultureux et biochimiques

*Y. pseudotuberculosis* et *Y. enterocolitica* sont des bactéries Gram négatives, non sporulées, non capsulées, cultivant sur les milieux usuels (tels que la gélose nutritive et l'eau peptonée). Toutes sont aéro-anaérobies facultatives.

Elles fermentent le glucose et réduisent les nitrates en nitrites; la réaction de l'oxydase est négative, celle de la catalase positive; elles possèdent une ciliature péritriche lorsqu'elles sont cultivées à une température inférieure à 30 °C. Ces caractères les rangent dans la famille des Enterobacteriaceae. Toutefois, elles se différencient de la plupart de celles-ci par une croissance plus lente, qui se traduit sur les milieux solides par la formation de colonies de taille inférieure ou égale à 1 mm au bout de 24 heures. La température optimale de croissance est voisine de 29 °C; l'incubation des cultures à 37 °C abaisse le rendement de croissance de ces bactéries sur les milieux artificiels, ce qui gêne et retarde leur isolement et leur identification.

*Y. pseudotuberculosis* et *Y. enterocolitica* se distinguent des autres Enterobacteriaceae par l'association des caractères d'identification suivants : uréase rapide, ONPG, mobilité s'exprimant uniquement à des températures inférieures à 30 °C. *Y. enterocolitica* et les espèces apparentées se différencient biochimiquement de *Y. pseudotuberculosis* par la fermentation du cellobiose.

Les caractères biochimiques de *Y. pseudotuberculosis* sont homogènes et ne permettent pas de subdivision en différents biotypes. En revanche, en raison de leur hétérogénéité, les *Y. enterocolitica* se divisent actuellement en six biotypes (tableau 1).

Bercovier *et al.* (2, 3, 4) et Brenner *et al.* (5, 6) ont montré que de nouvelles espèces, autrefois classées comme *Y. enterocolitica* atypiques, sont génotypiquement distinctes; il s'agit de *Y. intermedia*, qui se différencie biochimiquement par la fermentation du rhamnose et du mélibiose, de *Y. frederiksenii*, qui se distingue par la fermentation du rhamnose, et de *Y. kristensenii*, qui ne fermente pas le saccharose (tableau 1).

### Caractères antigéniques

Le schéma antigénique de *Y. pseudotuberculosis* comporte six sérogroupes O. Le schéma antigénique de *Y. enterocolitica* et des espèces apparentées *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii* et *Y. kristensenii* comporte actuellement 57 sérogroupes O. Etant donné son extrême hétérogénéité, ce schéma devrait être complété, notamment en ce qui concerne les souches «sauvages» isolées lors d'enquêtes systématiques chez des sujets porteurs asymptomatiques ou dans le milieu environnant.

### Lysotypie

Le diagnostic de *Y. pseudotuberculosis* peut être complété par l'étude de l'action lytique d'un phage de taxinomie également actif sur *Y. pestis*.

La caractérisation complète de *Y. enterocolitica* fait appel à la lysotypie mise au point par Nicolle *et al.* (7, 8), qui comporte l'étude de l'action

Tableau 1. Différenciation de *Y. enterocolitica* et des autres *Yersinia*<sup>a</sup>

Test	<i>Y. enterocolitica</i> biotype					Rh <sup>+</sup> <i>Y. frederiksenii</i>	Mel <sup>+</sup> <i>Y. intermedia</i>	X1	X2	<i>Y. pseudotuberculosis</i>
	1-4		5							
	S <sup>-</sup> <i>Y. kristensenii</i>		S <sup>-</sup> <i>Y. kristensenii</i>							
NO <sub>3</sub> → NO <sub>2</sub>	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Voges-Proskauer	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-
D - Cellulose	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Saccharose	+	V	-	+	+	+	-	-	-	-
D - Tréhalose	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
L - Rhamnose	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+
D - Mélibiose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
α - Méthyl - D - glucoside	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ornithine décarboxylase	+	V	+	+	+	+	+	+	+	-
Indole	V	-	V	V	V	+	-	-	-	-
L - Sorbose	+	V	+	+	+	+	+	+	+	-
D - Sorbitol	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
D - Raffinose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Citrate (Simmons <sup>1</sup> )	-	-	-	-	-	V	+	+	+	-
Maltose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
β - Xylosidase (PNPX)	-	-	-	-	-	V	-	-	-	+

<sup>a</sup> D'après Bercovier, H. et al. (2)

+ : 90% et plus de réactions positives en 72 heures.

- : moins de 10% de réactions positives après 72 heures.

V : 10,1 - 89,9% de réactions positives.

Incubation à 28 °C.

V (11%<sup>1</sup>)

lytique d'une série de bactériophages provenant de souches de *Y. enterocolitica* lysogènes, complétée par celle de l'action lytique de bactériophages isolés d'eaux d'égout dont l'origine est inconnue.

## REPARTITION GEOGRAPHIQUE

La détermination de l'incidence des infections à *Y. pseudotuberculosis* et à *Y. enterocolitica*, selon les pays et à l'intérieur de chaque pays, semble être conditionnée principalement par la compétence technique des bactériologistes et des autorités sanitaires et par leur intérêt à l'égard de ces maladies. Le fait qu'elles soient soumises à déclaration ou non, que la pratique du diagnostic soit centralisée, par exemple dans un centre de référence national ou régional, ou que le sérodiagnostic soit effectué de préférence au diagnostic bactériologique ou le supplante, sont également des facteurs déterminants. L'attitude du médecin face aux syndromes relevant d'une yersiniose influe également sur l'estimation de l'incidence de ces infections; par exemple, si dans un syndrome d'allure septicémique l'hémoculture est de pratique courante, les syndromes digestifs n'entraîneront pas nécessairement, selon les habitudes locales, la pratique de la coproculture et pourront orienter le malade soit vers l'intervention chirurgicale, soit vers une antibiothérapie à l'aveugle.

### *Yersinia pseudotuberculosis*

Jusque vers 1955-1960, *Y. pseudotuberculosis* a été la seule *Yersinia* régulièrement isolée en Europe chez l'homme comme chez les animaux. Progressivement, la fréquence des isollements a décliné pendant qu'augmentait celle de *Y. enterocolitica*.

Les rapports présentés à la réunion par les participants ont fourni un grand nombre de données utiles. En Tchécoslovaquie, pour 845 souches de *Y. enterocolitica* isolées chez l'homme de 1958 à 1971, il n'y eut aucun isolement de *Y. pseudotuberculosis*; de 1972 à 1980, il y eut 3533 souches de *Y. enterocolitica* isolées chez l'homme et seulement 4 souches de *Y. pseudotuberculosis*. En Hongrie, de 1969 à 1980, il fut isolé 4598 souches humaines de *Y. enterocolitica* et seulement 8 souches de *Y. pseudotuberculosis*. Dans la République fédérale d'Allemagne, *Y. pseudotuberculosis* ne représente que 1% des isollements de *Yersinia*; aucun isolement de *Y. pseudotuberculosis* n'a été signalé ces dernières années en Norvège et aux Pays-Bas. En Belgique, les isollements sont exceptionnels et contrastent avec la fréquence des isollements dans les départements français limitrophes (9). L'infection humaine à *Y. pseudotuberculosis* reste fréquente en Irlande et au Royaume-Uni

où, de 1970 à 1980, il a été isolé 305 souches de *Y. pseudotuberculosis* et 463 souches de *Y. enterocolitica*, et en France, où la moitié des adénites mésentériques examinées est due à *Y. pseudotuberculosis*; les septicémies à *Y. pseudotuberculosis* y sont également fréquentes (11 en 1980).

La régression de l'infection humaine à *Y. pseudotuberculosis* dans la plupart des pays d'Europe, si l'on en juge seulement par la confrontation du nombre des souches de *Y. pseudotuberculosis* et de celui de *Y. enterocolitica*, doit être interprétée en fonction de l'origine des souches et des formes cliniques au cours desquelles elles ont été isolées; l'aspect dominant de l'infection humaine à *Y. pseudotuberculosis* reste l'adénite mésentérique dans laquelle la bactérie, rarement retrouvée dans les fèces, demande à être recherchée à partir d'une biopsie ganglionnaire. En Bohême orientale, l'ensemencement systématique des ganglions a permis d'isoler quatre fois plus de *Y. pseudotuberculosis* que de *Y. enterocolitica* à partir des ganglions. Toutefois, la biopsie ganglionnaire est rarement pratiquée et, encore plus exceptionnellement, adressée au laboratoire pour mise en culture.

De même, dans les érythèmes noueux ou dans les manifestations articulaires, secondaires à un épisode douloureux abdominal ou à un syndrome diarrhéique, *Y. pseudotuberculosis* n'est qu'exceptionnellement isolable dans les fèces, alors que *Y. enterocolitica* peut être mise en évidence plusieurs semaines, voire plusieurs mois, après l'épisode initial. La brièveté de la période d'isolement possible de *Y. pseudotuberculosis* dans les fèces peut expliquer partiellement la disproportion d'isolement entre les deux germes dans les mêmes syndromes.

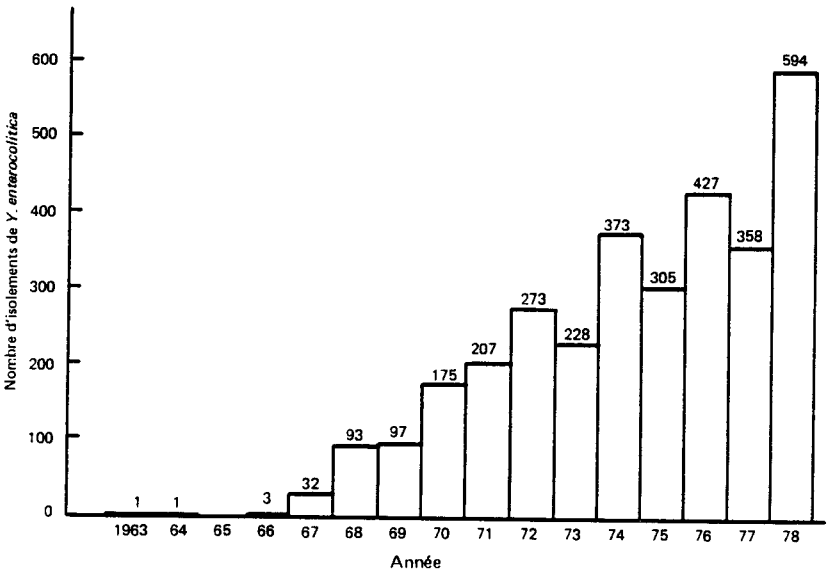
Si l'on tient compte non plus d'isolements, mais d'enquêtes sérologiques, l'infection à *Y. pseudotuberculosis* serait alors moins exceptionnelle dans certains pays; en Pologne, il a été fait état de 340 cas d'infection à *Y. pseudotuberculosis* et de 490 cas d'infection à *Y. enterocolitica* de 1972 à 1978. En Suède (Malmö), de 1964 à 1978, il a été diagnostiqué 1732 cas d'infection à *Y. enterocolitica* par culture et sérodiagnostic et, par sérodiagnostic seulement, 38 cas d'infection à *Y. pseudotuberculosis*. En Roumanie, 1 adénite mésentérique sur 8 serait due à *Y. pseudotuberculosis*.

Chez les animaux, la fréquence de l'infection à *Y. pseudotuberculosis*, considérée comme banale et comme telle non déclarée, est difficilement appréciable, faute d'enquêtes systématiques. Au Laboratoire vétérinaire d'Etat de Stockholm, 15 souches ont été isolées en 1977, 10 en 1978, 14 en 1979, 4 en 1980, presque toutes chez des lièvres, alors que pour ces mêmes quatre années, il est fait mention de 0, 2, 2 et 2 souches de *Y. enterocolitica*. En France, *Y. pseudotuberculosis* reste épisodiquement isolée chez le lièvre, les rongeurs, les oiseaux. En Tchécoslovaquie, 380 souches de *Y. pseudotuberculosis* ont été isolées chez des animaux de 1978 à 1980, dont 168 chez des lièvres et 112 chez des lapins. En Pologne, les isolements d'origine animale sont également sporadiques.

## *Yersinia enterocolitica*

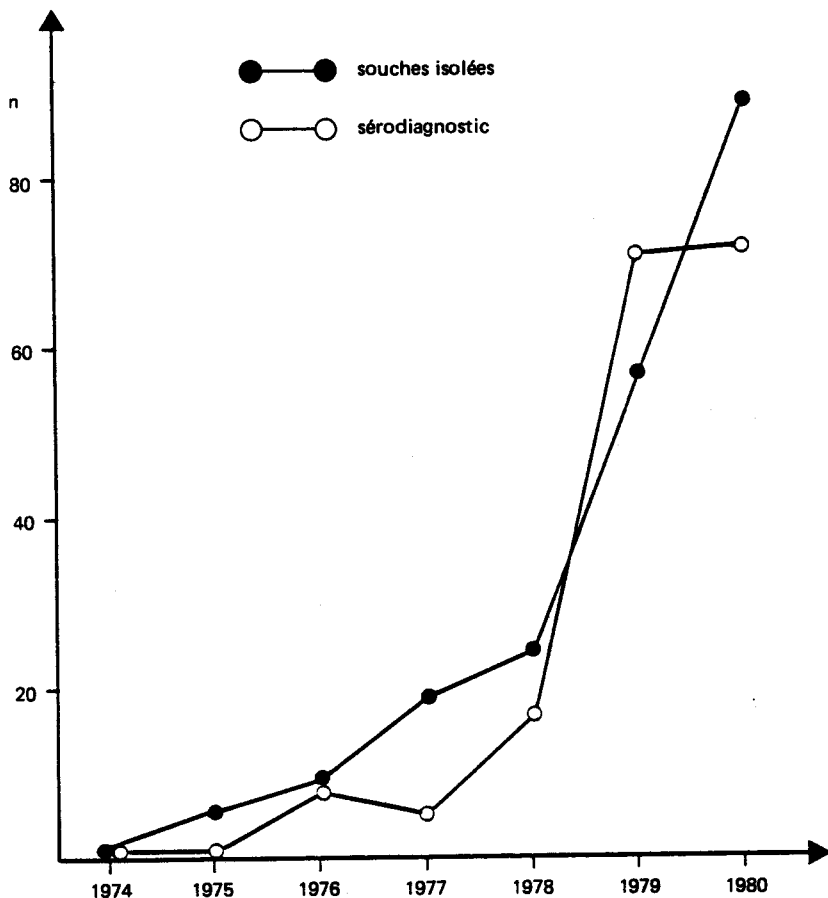
L'infection humaine à *Y. enterocolitica* est actuellement reconnue dans tous les pays d'Europe avec une fréquence apparente plus élevée dans ceux du nord. La plus forte incidence se situe en Belgique et en Scandinavie, mais l'appréciation de la situation épidémique est délicate, en raison du plus ou moins grand intérêt porté au dépistage systématique des yersinioes. Néanmoins, l'augmentation de l'incidence paraît réelle et générale (voir les figures 1 et 2 et le tableau 2).

Fig. 1. Nombre d'isolements de *Y. enterocolitica* effectués chez l'homme en Belgique entre 1963 et 1978



Il existe des différences géographiques sensibles dans la répartition des divers phénotypes des *Y. enterocolitica* isolées chez l'homme : le séro groupe O3, biotype 4 est le plus largement répandu en Afrique, en Amérique latine, au Canada, en Europe et au Japon. La lysotypie permet de distinguer dans ce séro groupe O3, biotype 4 les souches européennes (lysotype VIII) des souches canadiennes (lysotype IXb) et des souches sud-africaines (lysotype IXa).

Fig. 2. Cas d'infection à *Y. enterocolitica* dépistés par isolement et sérodiagnostic entre 1974 et 1980 dans la République fédérale d'Allemagne



En Europe, les souches du séro groupe O3, biotype 4 (lysotype VIII) dominant par leur fréquence chez l'homme; elles constituent même le seul phénotype de *Yersinia* dans certains pays tels que le Danemark, la Hongrie, l'Italie, la Norvège, la Pologne, la Suède et la Tchécoslovaquie.

Tableau 2. Nombre d'isolements de *Y. enterocolitica* en Hongrie, 1969-1980

Année	Nombre de cas positifs	Nombre de souches
1969	1	1
1970	18	42
1971	40	59
1972	246	324
1973	345	438
1974	446	491
1975	479	516
1976	236	254
1977	363	447
1978	282	354
1979	545	762
1980	704	910
Total	3705	4598

Le séro groupe O9, biotype 2 (lysotype X3) vient au second rang en Europe, mais il est beaucoup plus inégalement réparti; s'il représente 30% des souches isolées en France et aux Pays-Bas, sa proportion tombe à 19% dans la République fédérale d'Allemagne et à 11% en Belgique et en Roumanie. Il n'en a pas encore été isolé en Pologne, au Royaume-Uni et en Tchécoslovaquie. Quelques souches seulement ont été isolées en Espagne, en Italie, en Norvège et en Suède, mais en Belgique et en France, la fréquence d'isolement des souches O9 augmente depuis deux ans.

Les souches du groupe O6 sont également en augmentation tout en restant rares; leur fréquence varie de 0,5% en République fédérale d'Allemagne et en France à 1,4% en Belgique. Le séro groupe O6,30 est remarquablement fréquent au Royaume-Uni, où il représente 40% des souches isolées.

Les souches du séro groupe O5 ne dépassent pas 1% des isolements en République fédérale d'Allemagne, en Belgique, en Espagne, en France, en Hongrie et aux Pays-Bas. Elles sont fréquentes au Royaume-Uni, où elles constituent 40% des souches isolées.

Le séro groupe O8, biotype 1, qui prédomine aux Etats-Unis, est exceptionnellement rencontré en Europe en pathologie humaine.

Dans l'ensemble, en Europe, les souches de sérotypes autres que O3 et O9 semblent en augmentation depuis deux ans. Cette évolution est nette en Belgique (voir tableau 3).

Tableau 3. Evolution de la répartition de *Y. enterocolitica* en Belgique (mise à jour jusqu'en 1980)

Période	Sérotypes						Tous sérotypes
	O3		O9		Autres		
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre
1963 - 1969	206	90,7	16	7,0	5	2,2	227
1970 - 1972	598	91,4	45	6,9	11	1,7	654
1973 - 1975	770	86,8	93	10,4	24	2,7	887
1976 - 1978	1073	77,8	212	15,4	94	6,8	1379
1979 - 1980	1244	67,8	485	26,4	106	5,8	1835
Total	3891	78,1	851	17,1	240	4,8	4982

### Place des yersinioses

La place prise par *Y. enterocolitica* parmi les autres agents responsables de diarrhées varie d'un pays à l'autre; en Suède, au laboratoire municipal de Malmö, sur la base de 11 000 coprocultures effectuées chez 7304 malades, *Y. enterocolitica* vient en troisième place, après *Salmonella* et *Campylobacter*. Il en est de même en Hongrie. En Norvège, depuis cinq ans, *Y. enterocolitica* vient aussitôt après les *Salmonella*, précédant les *Campylobacter* et les *Shigella*. En Tchécoslovaquie, la fréquence des yersinioses ne représente qu'un soixantième de celle des cas de salmonellose et de shigellose. Aux Pays-Bas, le nombre d'isollements de *Yersinia* est compris entre le sixième et le vingtième de celui des *Salmonella*. Dans la République fédérale d'Allemagne, les *Yersinia* seraient presque aussi fréquemment isolées que les *Salmonella*.

Dans l'ensemble, en tant qu'agent étiologique d'infections digestives, *Y. enterocolitica* doit être considérée comme tendant à venir aussitôt après les *Salmonella*, aussi fréquemment que les *Shigella*, les *Campylobacter* et les *Escherichia coli*.

## PATHOLOGIE HUMAINE

Les formes cliniques dominantes des yersiniooses sont l'adénite mésentérique se traduisant cliniquement par un syndrome de la fosse iliaque droite, l'entérite, les septicémies et, plus rares, les localisations infectieuses non digestives. L'érythème noueux et les polyarthrites, dont le diagnostic est fondé essentiellement sur une séroconversion, apparaissent plutôt comme des formes secondaires non septiques de l'infection à *Y. enterocolitica*.

Il existe une relation entre l'âge et les manifestations cliniques et entre le sérotype et ces mêmes manifestations (voir tableau 4).

**Tableau 4. *Y. enterocolitica* en Belgique :  
diagnostic clinique principal selon le sérotype**

Diagnostic clinique	Sérotypes						Tous sérotypes	
	O3		O9		Autres		Nbre	%
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%		
Gastro-entérite	2091	88,4	259	82,2	61	64,2	2411	86,9
Syndrome pseudo- appendiculaire	261	9,1	39	12,4	9	9,5	264	9,5
Septicémie	9	0,4	3	1,0	0		12	0,4
Abcès	2	0,1	0		0		2	0,1
Porteur sain	33	1,4	7	2,2	16	16,8	56	2,0
Autres	15	0,6	7	2,2	9	9,5	31	1,1
<b>Total</b>	<b>2366</b>		<b>315</b>		<b>95</b>		<b>2776</b>	<b>100,0</b>

### L'adénite mésentérique

L'adénite mésentérique était la lésion princeps dans la pseudotuberculose à *Y. pseudotuberculosis* (10, 11). Cette infection semble actuellement en régression au profit de l'adénite mésentérique à *Y. enterocolitica*, qui revêt les mêmes aspects cliniques, y compris les formes pseudo-tumorales (12). La période d'incubation de l'adénite à *Y. enterocolitica* serait de deux à trois semaines; elle apparaît dans un contexte douloureux abdominal, orientant souvent le malade vers un service de chirurgie. Le syndrome biologique

est celui d'une inflammation avec accélération de la vitesse de sédimentation et d'une polynucléose neutrophile ne permettant pas d'évoquer spécifiquement une yersiniose. L'intervention chirurgicale constate l'intégrité de l'appendice, l'atteinte des ganglions iléo-caécaux et permet fréquemment de constater l'existence d'une iléite terminale. L'atteinte iléale, limitée aux 10-15 derniers centimètres dans l'adénite mésentérique à *Y. pseudotuberculosis*, est habituellement plus étendue dans l'adénite mésentérique à *Y. enterocolitica*.

## L'entérite

Il s'agit de la forme clinique dominante des infections à *Y. enterocolitica*. Elle se manifeste essentiellement chez l'enfant sans distinction de sexe. L'intensité des troubles digestifs est variable, allant de la diarrhée indolore et d'abondance modérée à l'entérite constituée avec découverte, lors d'une éventuelle intervention chirurgicale, d'une iléite compliquée ou non d'adénite mésentérique. La température est modérément élevée ou normale. Les vomissements, les altérations graves de l'état général, les déshydratations aiguës sont rares. Le plus souvent, l'entérite à *Y. enterocolitica* est une infection spontanément curable.

Cependant, comme il a été signalé plus haut, l'iléite peut évoquer le diagnostic clinique d'appendicite et, de ce fait, conduire à l'intervention chirurgicale.

La corrélation entre des perturbations hépatiques, détectables par les examens biologiques, et un syndrome abdominal aigu a été observée par certains chirurgiens, en Norvège notamment.

L'existence de petites épidémies d'entérite à *Y. enterocolitica* a été signalée en Grande-Bretagne et en Hongrie; dans ces cas, une contamination à la même source, plutôt qu'une contamination interhumaine directe, était suspectée. Il s'agissait de formes simples n'entraînant pas d'hospitalisation.

L'existence de diarrhées au long cours, dues à des souches de *Y. enterocolitica* O3 ou O9 a été signalée en Belgique, avec une entérite durant deux à trois semaines, pendant lesquelles les coprocultures ont permis de réisoler la souche de *Y. enterocolitica*. De même, l'existence de rechutes possibles, jusqu'à huit mois après la primo-infection, avec confirmation bactériologique d'une réactivation, a été observée en République fédérale d'Allemagne, en Belgique et en Hongrie. Chez certains patients cliniquement guéris, la souche de *Y. enterocolitica* a pu être réisolée un mois après l'épisode entérique initial. Ce portage chez les convalescents semblerait être le fait des sujets non soumis à une antibiothérapie, mais il nécessite d'être contrôlé, car l'hypothèse d'une recontamination chez un patient non immun ne peut être rejetée.

## Septicémies

Les septicémies humaines à *Y. enterocolitica* ont une incidence relative, très variable d'un pays à l'autre. Ainsi, il en a été rapporté 5 en République fédérale d'Allemagne et en Grande-Bretagne, 69 en France, 25 en Norvège et 4 en Tchécoslovaquie. Elles surviennent chez des adultes présentant un déficit immunitaire constitutif (diabète, cirrhose, hémopathies, etc.) ou acquis (traitements immunosuppresseurs, thérapeutiques parentérales intensives, etc.). Une forme particulière est représentée par la septicémie à *Y. enterocolitica* survenant chez des enfants ou de jeunes adolescents atteints de thalassémie majeure. Cliniquement, deux tableaux peuvent être distingués : soit d'emblée un syndrome fébrile d'allure typhoïdique, soit un syndrome septicopyohémique, accompagné de douleurs hépatiques et d'ictère, identique au tableau classique des septicémies à *Y. pseudotuberculosis*. La mortalité serait de 25%. Ces septicémies vraies sont essentiellement dues à des souches de *Y. enterocolitica* du séro groupe O3 chimiotype 4 et sont à distinguer de certains syndromes infectieux pour lesquels parfois un diagnostic d'infection bactérienne a déjà été posé (septicémie à staphylocoque, à streptocoque, méningite, listériose, etc.) et au cours desquels les hémocultures ont permis d'isoler des souches de *Y. enterocolitica* du biotype 1 et de séro groupe variable ou des *Y. intermedia*. Dans ce dernier cas, la présence de *Y. enterocolitica* dans le sang fait suspecter une surinfection, bien que le caractère pathogène ou non des souches de *Y. enterocolitica* n'appartenant pas au séro groupe O3 ou O9 reste à établir.

## Erythème noueux

L'érythème noueux à *Y. pseudotuberculosis* ou *Y. enterocolitica* apparaît comme une complication secondaire à l'infection digestive. L'érythème noueux à *Y. pseudotuberculosis* atteint classiquement les sujets jeunes de sexe masculin, alors que celui à *Y. enterocolitica* apparaît, dans 80% des cas, comme une affection de la femme adulte.

Le diagnostic étiologique d'érythème noueux à *Yersinia* est essentiellement basé sur le sérodiagnostic, mais la confirmation bactériologique par coproculture a pu être établie dans 20% des cas. La fréquence estimée des érythèmes noueux imputables à une yersiniose serait de 30%. A côté de l'érythème noueux, certaines observations font suspecter l'existence d'un érythème polymorphe, voire de syndromes (deux cas en Suède), évoquant une «fièvre scarlatiniforme» ayant donné lieu à l'isolement d'une *Y. enterocolitica* du séro groupe O3.

## Polyarthrites à *Yersinia*

Comme l'érythème noueux, elles apparaissent comme une complication non septique secondaire à une infection digestive. Les informations d'ordre

clinique et épidémiologique indiquent une répartition géographique dans le nord de l'Europe et une corrélation avec le génotype humain HLA B 27; par exemple, en Suède, 65% des patients atteints d'arthrites à *Y. enterocolitica* sont HLA B 27. Comme pour l'érythème noueux, le diagnostic étiologique se fonde essentiellement sur la détection d'agglutinines anti-*Y. enterocolitica* et leur ascension en fonction de l'évolution de la maladie. La coproculture, qui reste positive plus ou moins longtemps (jusqu'à quelques semaines) après l'épisode diarrhéique initial, devrait être systématiquement pratiquée. Au Danemark, les sérodiagnostics sont positifs pour *Y. enterocolitica* dans 40% à 65% des manifestations mono- ou poly-articulaires et dans 20% des arthralgies faisant l'objet de cet examen. Trente-trois pour cent des «polyarthrites rhumatoïdes chroniques» seraient accompagnées d'une ascension des anticorps anti-*Y. enterocolitica* O3. La fréquence de survenue d'une arthrite au décours d'une infection à *Y. enterocolitica* est estimée à 1 pour 1000 au Danemark. Cependant, la rareté ou l'absence des examens bactériologiques (coprocultures), qui permettraient d'affirmer l'étiologie de ces arthropathies, impose de tempérer ces estimations.

La cinétique des agglutinines anti-*Y. enterocolitica* dans les arthrites s'étale sur deux à trois semaines, comme dans les infections digestives, ou bien peut dessiner une courbe en plateau avec persistance d'un titre moyen (1/200 ou 1/500) durant plusieurs mois. Ce fait pourrait être mis en corrélation avec la survenue d'arthrites aiguës ou le passage à la chronicité. Il est difficile actuellement d'apprécier l'efficacité d'un traitement antirhumatismal ou de proposer une antibiothérapie; les traitements anti-inflammatoires non corticostéroïdes paraissent avoir une efficacité variable; il ne semble pas qu'une antibiothérapie précoce, en l'absence de signe d'infection, modifie le pronostic de l'atteinte articulaire. En revanche, il semble que l'arthrite survienne préférentiellement après un syndrome infectieux, non traité par des antibiotiques actifs sur les *Yersinia*.

### Syndrome de Reiter

L'association d'une atteinte oculaire et d'une inflammation articulaire a été suspectée au décours d'infections à *Yersinia* sur la base d'un sérodiagnostic positif. Comme dans les arthrites, il semble exister une corrélation avec le groupe HLA B 27.

### Formes «extra-mésentériques»

Les formes à localisation non digestive ou pour lesquelles la notion d'entérite n'a pas été retrouvée sont variées et l'isolement de *Yersinia*, lorsqu'il a été effectué, conduit à l'identification de phénotypes autres que les sérogroupes O3 ou O9 habituellement incriminés en pathologie humaine en Europe. Certaines suppurations profondes pourraient traduire une localisation

primitive inhabituelle ou bien une métastase d'une infection par une souche de *Y. enterocolitica* du séro-groupe O : 3. Ainsi, *Y. enterocolitica* a été isolée d'abcès du foie, de la rate, du colon, de liquide d'ascite, de méningites aiguës, d'abcès du cervelet, de pleurésies et d'arthrites purulentes, d'ostéite. Des isolements ont été faits lors de suppurations post-opératoires en chirurgie digestive ou en gynécologie (fistule abdominale, drains de paroi).

Des *Yersinia* ont encore été isolées à partir d'urines, de conjonctivites aiguës, de plaies de la main, du genou, du cuir chevelu, d'ulcères de jambe, de lésions d'impétigo; moitié environ des souches appartenait aux séro-groupe O3 et O9, moitié aux sérogroupes O5, O6, O7,8 et O10,K1.

Enfin, des affections non septiques, évocatrices d'une pathologie auto-immune, ont été attribuées à une yersiniose, uniquement sur la base d'un sérodiagnostic positif : des glomérulonéphrites dont certaines auraient donné lieu à la détection d'antigènes de *Y. enterocolitica* O3 dans les biopsies de myocardites et de péricardites.

## PATHOLOGIE ANIMALE

### *Yersinia pseudotuberculosis*

La «pseudotuberculose» à *Y. pseudotuberculosis*, si elle est apparemment de plus en plus rarement diagnostiquée chez l'homme, voire pratiquement inconnue dans certains pays tels que la Belgique, est encore dépistée occasionnellement chez les rongeurs et les oiseaux, en particulier en France et au Royaume-Uni.

### *Yersinia enterocolitica*

*Y. enterocolitica* a été d'abord diagnostiquée en Europe à la suite des observations d'épizooties dans des élevages de chinchillas (13) et chez le lièvre (14).

Actuellement, il faut distinguer, parmi les animaux :

- les espèces chez lesquelles *Y. enterocolitica* s'est révélée plus ou moins régulièrement pathogène ;
- celles chez lesquelles quelques manifestations pathologiques isolées ont pu être rattachées à *Y. enterocolitica* ; et
- celles, les plus nombreuses, chez lesquelles *Y. enterocolitica* est plus ou moins fréquemment isolée sans qu'un rôle pathogène quelconque puisse lui être attribué.

a) Les espèces atteintes se limitent aux chinchillas (13), aux lièvres (14), parfois aux singes dans les parcs zoologiques. De rares observations de «pseudotuberculose» à *Y. enterocolitica* ont été signalées chez le cobaye. Chez toutes ces espèces, l'aspect habituel est celui d'une «pseudotuberculose» mortelle. Les souches isolées chez les chinchillas étaient du biotype 3, séro-groupe O1, O2 a, O3 et du lysotype II. Elles semblent spécifiques de cette espèce et, en dehors d'elle, n'ont été isolées qu'une fois chez des chèvres (15). Les souches isolées chez les lièvres étaient du biotype 5, séro-groupe O2 et lysotype XI (14).

b) On a signalé de très rares observations de mammite chez la vache, d'endocardite chez le taureau, de septicémie chez le porc. Ces espèces sont habituellement porteurs asymptomatiques.

c) La multiplication des enquêtes prospectives à la recherche d'un réservoir naturel animal a conduit à isoler *Y. enterocolitica* de presque toutes les espèces de vertébrés chez qui elle a été recherchée, sans aucune évidence d'une quelconque pathologie (tableaux 5 et 6). Il faut distinguer d'une part les espèces sinanthropes porteuses de souches O3 ou O9 incriminées en pathologie humaine et, d'autre part, une extrême variété d'espèces domestiques ou sauvages chez lesquelles des souches du biotype 1 ou des *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii* ou *Y. kristensenii* sont isolées au même titre qu'elles sont isolées de la flore fécale d'humains exempts de toute manifestation pathologique.

## ECOLOGIE DES *YERSINIA*

### *Yersinia pseudotuberculosis*

Les données actuellement acquises concernant l'écologie de *Y. pseudotuberculosis* permettent de considérer la «pseudotuberculose» comme une orthozoonose. L'infection des animaux peut se manifester par une septicopyohémie mortelle (rongeurs, oiseaux) ou au contraire ne pas se manifester chez certaines espèces domestiques (animaux de compagnie tels que cobaye, hamster, chat) porteuses de lésions infra-cliniques (adénite mésentérique avec excré-tion fécale) et qui constituent une des sources de la contagion de l'homme. La transmission peut également survenir par ingestion d'aliments végétaux souillés par le sol qui semble être un biotope favorable à la conservation de *Y. pseudotuberculosis* (16).

Tableau 5. Espèces animales atteintes par *Y. enterocolitica*

Chinchillas	Exceptionnellement : Chèvres
Lièvres	Bovins
Singes (parcs zoologiques)	Chiens
Cobayes	Porcs
	Oiseaux

Tableau 6. Espèces animales trouvées porteuses de *Y. enterocolitica*

<i>Mammifères</i>	<i>Micromammifères sauvages</i>	<i>Oiseaux</i>
Porc	<i>Clethrionomys glareolus</i>	Poule
Bovins	<i>Clethrionomys rutilus</i>	Oie
Cheval	<i>Microtus arvalis</i>	Canard
Mouton	<i>Microtus agrestis</i>	Pigeon
Chèvre	<i>Microtus oeconomus</i>	Moineau
Chien	<i>Microtus minutus</i>	Chardonneret
Chat	<i>Apodemus sylvaticus</i>	Canari
Renard	<i>Apodemus flavicolis</i>	Lagopède
Vison	<i>Arvicola terrestris</i>	Bruant
Ocelot	<i>Rattus rattus</i>	Pinson
Raton laveur	<i>Mus musculus</i>	Vanneau
Chameau	<i>Lemmus lemmus</i>	
Daim	<i>Myocastor coypu</i>	<i>Poissons d'eau douce</i>
Wapiti	<i>Castor fiber</i>	
	<i>Citellus citellus</i>	Truite
	<i>Sorex sp.</i>	Perche
	<i>Crocidura sp.</i>	Gardon
	<i>Talpa sp.</i>	
	<i>Rhinolophus</i>	<i>Espèces diverses</i>
		Escargot
		Grenouille
		Huître
		Moule
		<i>Insectes</i>
		Puce

## *Yersinia enterocolitica*

L'écologie de *Y. enterocolitica* et des espèces apparentées (*Y. intermedia*, *Y. frederiksenii*, *Y. kristensenii*) implique une extrême variété d'hôtes et de milieux. Elle est dominée par la constatation d'une étroite corrélation entre le phénotype, l'habitat ou l'hôte et l'existence ou non d'une pathologie spécifique (voir tableau 7).

*Souches de Y. enterocolitica incriminées en pathologie humaine en Europe.* Les données actuelles de la pathologie humaine à *Y. enterocolitica* ne permettent d'attribuer de pouvoir pathogène qu'aux souches du biotype 4, séro groupe O3 (lysotype VIII) ainsi qu'aux souches du biotype 2, séro groupe O9 (lysotype X3). Rappelons ce qui a été signalé plus haut, à savoir qu'il existe une excrétion fécale de *Y. enterocolitica* chez les convalescents d'entérites à *Y. enterocolitica* O3 ou O9. Ces souches sont de plus en plus fréquemment isolées chez le porc et le *Rattus rattus*, sans aucune évidence d'une quelconque pathologie chez ces animaux.

*Souches de Y. enterocolitica du biotype 1 et Y. intermedia, Y. frederiksenii, Y. kristensenii.* Les enquêtes prospectives systématiques effectuées chez les animaux domestiques ou sauvages (autres que chiens, porcs ou rats), dans le milieu aquatique, dans le sol, à partir des aliments d'origine animale tels que le lait ou la viande, ou d'origine végétale, notamment ceux qui sont consommables crus, n'ont pas permis d'isoler de *Y. enterocolitica* des sérogroupe O3 ou O9. Il se dessine maintenant une répartition par hôte ou par écosystème en fonction du type de souche : *Y. intermedia* et *Y. frederiksenii* sont abondamment isolées d'échantillons dans l'eau ou d'ouïes de poissons; *Y. kristensenii* dominerait dans les échantillons de sols. Les souches de *Y. enterocolitica* du biotype 1 et de sérogroupe variés semblent être des composants ubiquitaires de la flore intestinale de pratiquement tous les vertébrés terrestres ayant fait l'objet de coprocultures systématiques.

### Présence de *Yersinia* dans les aliments

Les enquêtes systématiques faites en Belgique, en France et en Tchécoslovaquie ont révélé la fréquence avec laquelle des *Yersinia* peuvent être isolées à partir de divers aliments :

- produits laitiers : lait cru, lait pasteurisé, lait additionné de chocolat, crème fraîche, crèmes glacées; aucune souche n'a été isolée à partir de fromages ou de yaourts;

Tableau 7. Ecologie de *Y. enterocolitica*

		Chimiotype	AG. 0	Lysotype	Hôte	Syndromes causés	Pays	
<i>Yersinia enterocolitica</i> : urée + ; tryptophane désaminase 0 ; phényl alanine 0 ; ornithine decarboxylase + ; V.P. + (de 20 à 28 °C) ; mobile < 30 °C	indole +	mélibiose 0	① (lipase variable)	X <sub>0</sub>	homme	porteurs sains et syndromes inhabituels (plaies, abcès, conjonctivite, pharyngite, urines)	Etats-Unis	
				X <sub>2</sub>	homme micromammifères oiseaux aliments d'origine animale (lait, viande)	porteur sain porteurs sains porteurs sains	France Europe Europe	
		raffinose 0	variable ou N <sup>a</sup>	X <sub>2</sub>	eaux poissons homme	porteurs sains surinfection	Norvège, Japon, France Europe France	
		indole 0		1 2 3 4 5 6 7 8	X <sub>2</sub> parfois X <sub>0</sub>	micromammifères oiseaux aliments (végétaux)	porteurs sains	Europe
	indole 0	rhamnose 0	②	9	X <sub>3</sub>	homme porc	syndromes « classiques » : gastro-entérites, syndromes de la FID, polyarthrites, Reiter	Europe (Scandinavie) Europe
			② - ③	5,27	X <sub>2</sub> X <sub>0</sub>	homme porc singes et carnivores	variables porteur sain lésions « pseudo-tuberculeuses »	Canada (Ontario) Canada (Ontario) Canada (Ontario)
	indole 0	xylose +	③	1 1,2a 1,2a3	II	chinchilla	lésions « pseudo-tuberculeuses » (épzooties)	Europe (Amérique du Nord ?)
			④	3	VIII	homme - porc	homme : syndromes « classiques » (gastro-entérites), syndromes de la FID, septicémies porc : porteur sain	Europe, Japon, Zaire, Brésil
					IX b	homme - porc		Exclusivement Canada
		xylose 0	IX a	homme - porc	Exclusivement Afrique du Sud <sup>c</sup>			
		⑤	2a 2b 3	XI (parfois III)	lièvres	lésions « pseudo-tuberculeuses » (enzooties)	Europe	

Source : D'après Møllaret, H.H. Contribution à l'étude épidémiologique des infections à *Yersinia enterocolitica*. III. Bilan provisoire des connaissances. *Médecine et maladies infectieuses*, 6 (10bis) : 442-448 (1976).

<sup>a</sup> Souches non agglutinables par les sérums anti O : 1 à 0 : 34.

<sup>b</sup> Souches indole variable : en général indole 0 en eau peptonée, mais souvent faiblement indole + en milieu urée-indole de l'Institut Pasteur.

<sup>c</sup> Les souches du lysotype IXa isolées en Afrique du Sud sont bêta-galactosidase 0. Quelques souches de ce lysotype ont été isolées en Hongrie et en Tchécoslovaquie : elles sont bêta-galactosidase +.

<sup>d</sup> Les souches mélibiose + correspondent à *Y. intermedia*, les mélibiose 0 à *Y. frederiksenii*.

- végétaux : par ordre de fréquence décroissante : carottes, tomates, radis, salades, persil, betterave, céleri, champignons. Des sondages effectués dans diverses collectivités ont isolé des *Yersinia* à partir de plats prêts à être consommés : carottes rapées, salades assaisonnées, céleri rémoulade, préparations diverses de crudités;
- viandes : Wauters a trouvé plus de 50% de langues de porc vendues dans le commerce porteuses de *Yersinia* (17). Des enquêtes similaires, en France, n'ont pas retrouvé un pourcentage aussi élevé. Des souches ont également été isolées à partir de viandes crues (lièvres, bœuf, agneau) ou à partir de boudin. Les souches isolées appartiennent à tous les phénotypes.

### Porteurs asymptomatiques

Les porteurs asymptomatiques humains ou même des patients souffrant de diarrhée peuvent être porteurs de *Y. enterocolitica* du biotype 1, ainsi que l'illustre une étude effectuée par Wauters<sup>a</sup> en Belgique (voir tableau 8).

Tableau 8. Fréquence d'isolements de *Y. enterocolitica* biotype 1 dans un groupe de malades souffrant de diarrhée et dans un groupe cliniquement sain

	Malades	Individus sains
Nbre de porteurs/Nbre de sujets	43/618	15/240
Pourcentage	6,9	6,2

Van Noyen<sup>a</sup> a obtenu à Bonheiden (Belgique) des résultats identiques (voir tableau 9).

Selon une enquête effectuée en Belgique par Wauters, à la différence des coprocultures de patients atteints d'entérite à *Y. enterocolitica* des sérogroupes O3 ou O9, celles qui sont effectuées chez des sujets cliniquement sains, lorsqu'elles ont permis d'isoler une première fois une souche du biotype 1, montrent, lors d'un isolement ultérieur, que ce sujet est porteur d'une souche de biotype 1 d'un séro groupe différent de celui de la souche isolée antérieurement.

<sup>a</sup> Document non publié présenté à la réunion.

L'hypothèse selon laquelle les souches du biotype 1 découvertes à l'occasion d'enquêtes systématiques seraient sans signification pathologique est confortée par le fait que les sérodiagnostics effectués chez les porteurs humains ou animaux, vis-à-vis de leur propre souche, ne permettent pas de détecter d'anticorps.

Tableau 9. Biotypes de *Y. enterocolitica* et des espèces apparentées isolés par coproculture de patients ou de sujets cliniquement sains

Biotype ou espèce	Nbre de souches de patients	Nbre de souches de sujets-contacts
4	41	1
2	14	2
1	25	18
3A	1	—
<i>Y. frederiksenii</i>	2	—
<i>Y. intermedia</i>	1	1
<i>Y. kristensenii</i>	1	—
Total	85	22

## EPIDEMIOLOGIE DES YERSINIOSES

### Voies de pénétration des *Yersinia*

Les formes dominantes des infections à *Y. pseudotuberculosis* et à *Y. enterocolitica* étant des infections digestives, la voie orale a naturellement été incriminée en tant que voie de pénétration. La pénétration par voie cutanée ou muqueuse serait responsable de lésions locales (abcès et/ou adénites périphériques) ou systémiques, mais certaines observations d'infections digestives secondaires à une contamination parentérale font suspecter que l'ingestion ne serait pas le mode de contamination exclusif responsable de ces formes digestives.

### Populations exposées

Le rôle de l'âge et du terrain est capital dans l'infection à *Y. enterocolitica*; il apparaît que les populations exposées sont les enfants et les individus porteurs d'un déficit immunitaire, notamment en ce qui concerne les septicémies qui surviennent chez des sujets souffrant de cirrhose, de diabète, de

cancer, d'hémopathies (dont la plus fréquente est la thalassémie), de dénutrition, de détresse néo-natale, ou soumis à un traitement immuno-dépresseur.

### Origines de la contamination humaine

Les enquêtes montrent que *Y. enterocolitica* et les espèces apparentées *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii*, *Y. kristensenii* sont ubiquitaires. Les animaux représentent un réservoir majeur de ces bactéries.

Le fait que les souches responsables de la pathologie humaine (sérogroupes O3 et O9) soient isolées chez le porc et chez le *Rattus rattus* ne permet pas, cependant, d'incriminer ces animaux en tant que source habituelle de la contamination humaine. Ces animaux apparaissent comme des porteurs asymptomatiques. Les seuls produits comestibles d'origine animale où des souches O3 ont été fréquemment isolées sont les langues de porc (17). En fait, le porc peut également, selon les pays et selon les techniques de diagnostic bactériologique, être trouvé porteur de souches autres que les sérogroupes O3 ou O9.

Si des souches de *Y. enterocolitica* O3 ont été isolées chez le *Rattus rattus*, espèce anthropophile, les souches isolées chez *R. norvegicus*, qui vit moins au contact de l'homme, se classent dans le biotype 1. Ces résultats suggèrent que certaines espèces animales synanthropes se contamineraient dans l'environnement de l'homme, mais ne seraient que le reflet de l'endémie et non sa source principale.

D'autres espèces domestiques (chiens, bovins, animaux de basse-cour) ou sauvages (rongeurs, insectivores et oiseaux) se révèlent porteuses de souches de *Y. enterocolitica* de phénotypes non incriminés en pathologie humaine spécifique (18). Les enquêtes effectuées sur les aliments d'origine animale (viande, charcuterie et lait) ainsi que l'eau potable ont permis d'isoler des souches de *Y. enterocolitica* biotype 1 ou de *Y. intermedia* ou *Y. frederiksenii* (pour les échantillons d'eau ou d'aliments végétaux) ou de *Y. kristensenii*.

La propriété des *Yersinia* de se multiplier à basse température ( $\leq 10^{\circ}\text{C}$ ) semble être à l'origine d'un enrichissement des produits souillés par ces bactéries durant la conservation réfrigérée. Cette psychophilie serait surtout le fait des souches de biotype 1.

Les sources possibles de la contamination humaine par *Y. enterocolitica*, au sens large, apparaissent donc comme multiples. Cependant, le fait qu'en pathologie humaine les souches O3 et O9 apparaissent actuellement comme les seules qui soient invariablement isolées de coprocultures au décours d'entérites ou d'adénites méésentériques et d'hémocultures au cours de septicémies, limite au porc et au *Rattus rattus* les réservoirs susceptibles d'être considérés comme suspects aux sujets convalescents. Comme le mode de transmission du porc ou du rat aux populations humaines habituellement sensibles à ces infections (enfants, sujets immuno-déprimés) n'est pas établi,

la yersiniose humaine apparaît comme consécutive à une contamination de l'hôte sensible à partir de sujets porteurs asymptomatiques (les jeunes enfants et les nouveau-nés seraient des révélateurs de l'infection latente inapparente des adultes de leur entourage immédiat).

La possibilité d'une transmission interhumaine, soit de malade à sujet contact, soit de porteur sain à sujet réceptif, est évoquée, d'une part devant l'existence d'épisodes familiaux ou d'épidémies touchant des enfants vivant en collectivités, et d'autre part devant la haute fréquence des entérites chez le nourrisson soumis à une alimentation contrôlée et sans contact direct avec les sources potentielles d'infection à *Y. enterocolitica* dans le milieu extérieur.

L'infection à *Y. enterocolitica* n'apparaît donc pas véritablement comme une zoonose. La détection du portage de souches de type «pathogène» pour l'homme chez les animaux synanthropes doit être, pour l'instant, considérée comme un «traceur» épidémiologique de l'infection humaine. Le pouvoir pathogène des souches de l'environnement nécessite d'être surveillé et reste à démontrer.

### **Incidence saisonnière**

La recrudescence des yersinioses durant les saisons froides et humides a été signalée dans la République fédérale d'Allemagne, en Belgique, en France, en Hongrie, en Norvège, aux Pays-Bas, en Pologne, à l'exception de l'année 1978, où deux pics ont été enregistrés en novembre et en février, et en Tchécoslovaquie, en particulier en Slovaquie, alors qu'en Bohême plusieurs pics annuels sont observés. En Espagne, dans trois provinces, les isolements se sont échelonnés tout au long de l'année avec une prédominance en janvier, février, mai et novembre. Dans d'autres provinces, les isolements sont rares pendant l'été.

La prédominance des yersinioses en saison froide s'oppose à la plus grande fréquence des isolements de *Salmonella* pendant la période estivale.

## **DIAGNOSTIC**

### **Diagnostic clinique et examens complémentaires**

Comme on l'a décrit plus haut, les yersinioses sont habituellement des infections digestives ou des septicémies dont la symptomatologie n'est pas spécifique et qui doivent être distinguées des maladies entériques bactériennes telles que les salmonelloses, les entérites à *Shigella*, *E. coli* ou à *Campylobacter*.

Les examens radiologiques de l'appareil digestif ne sont pas pathomonomiques, à l'exception de certaines images de l'iléite folliculaire ou de compression due à l'adénite mésentérique. La numération globulaire et la formule leucocytaire sont normales ou ne montrent qu'une polynucléose neutrophile souvent modérée. La vitesse de sédimentation est normale ou modérément accélérée. Des perturbations des tests fonctionnels hépatiques peuvent être transitoirement observées.

## Diagnostic bactériologique

### *Isolement des Yersinia*

Les produits pathologiques mono-contaminés tels que le sang ne posent pas de problème technique pour la culture de *Y. pseudotuberculosis* ou *Y. enterocolitica*; les milieux habituellement utilisés pour les hémocultures conviennent à leur isolement.

*Y. pseudotuberculosis* est rarement isolée par coproculture même dans d'authentiques adénites mésentériques. Seul le prélèvement ganglionnaire permet de l'isoler en culture pure, mais ces recherches sont rarement pratiquées.

*Y. enterocolitica* est le plus souvent recherchée dans les selles ou le contenu appendiculaire, au même titre que les autres bactéries entéro-pathogènes. La coproculture nécessite l'emploi de techniques sélectives.

L'isolement direct pour le diagnostic rapide est pratiqué sur des milieux sélectifs. Les recherches systématiques au cours d'enquêtes font appel à des méthodes d'enrichissement. La méthode d'isolement doit être adaptée à chaque situation, soit qu'il s'agisse d'une coproculture pour la recherche de l'étiologie d'un syndrome digestif ou généralisé, soit qu'il s'agisse d'une surveillance systématique chez des sujets porteurs humains ou animaux ou de la recherche de *Yersinia* dans l'environnement. Il n'est pas possible, actuellement, de proposer de méthode standard.

*Isolement direct.* La plupart des milieux de culture contenant des facteurs d'inhibition de la croissance des bactéries aérobies commensales du tube digestif conviennent pour l'isolement des phénotypes de *Y. enterocolitica* habituellement rencontrés en pathologie humaine. Il s'agit de milieux additionnés de sels biliaires, de désoxycholate ou de citrate. Parmi les plus couramment employés, on peut citer les milieux *Salmonella-Shigella*, MacConkey, lysine-saccharose-urée, Hektoen, désoxycholate-citrate-lactose, etc. L'expérience acquise par différents auteurs montre que la croissance des *Y. enterocolitica* biotype 1, *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii* et *Y. kristensenii* serait défavorisée dans ces milieux par rapport aux souches de *Y. enterocolitica* sérogroupes O3 et O9.

En pratique de laboratoire de diagnostic clinique, la coproculture peut être effectuée sur un milieu classique pour l'isolement de bactéries entéropathogènes habituelles (*Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*), qui sera incubé à 37 °C pour 18 à 24 heures pour la recherche de ces bactéries; il sera ensuite nécessaire d'incuber ces cultures durant 24 heures supplémentaires à une température comprise entre 28 °C et 25 °C afin de repérer les colonies de *Y. enterocolitica*. A défaut d'étuve réglable à ces températures, on exposera ces milieux à la température ambiante du laboratoire.

*Méthodes d'enrichissement.* L'expérience acquise par les différents auteurs montre que les méthodes d'enrichissement de *Y. enterocolitica* par exposition à + 4 °C sont peu utilisées en bactériologie clinique; en revanche, l'enrichissement en milieu de Rappaport modifié de Wauters, stocké pendant deux jours à 25 °C, permet d'améliorer d'environ 20% le rendement d'isolement des *Y. enterocolitica* O3 et O9.

L'enrichissement à + 4 °C en milieux liquides (tampon phosphate ou eau peptonée) serait favorable à la sélection des *Y. enterocolitica* du biotype 1, des *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii* et *Y. kristensenii*. Cette méthode est unanimement reconnue pour son utilité dans les enquêtes épidémiologiques. Cependant, elle semblerait être défavorable pour l'isolement des *Y. enterocolitica* sérogroupes O3 et O9.

### *Identification des Yersinia*

Les méthodes d'identification bactériologique des *Yersinia* sont identiques à celles des Enterobacteriaceae; les caractères d'identification sont présentés au tableau 1.

### **Diagnostic sérologique des yersiniose**

Le sérodiagnostic de yersiniose n'est, de l'avis unanime, qu'une méthode d'appoint et ne peut en aucun cas remplacer l'isolement des bactéries, seul examen affirmant l'étiologie. Cependant, l'étiologie des arthrites aseptiques et de l'érythème noueux qui surviennent après l'épisode infectieux ne peut actuellement être explorée que grâce à la détection et au titrage des anticorps anti *Yersinia*, encore que, dans les arthrites à *Y. enterocolitica*, la souche puisse encore être retrouvée dans les selles plusieurs semaines après la diarrhée initiale.

La séro-agglutination d'antigènes bactériens complets apparaît actuellement comme une méthode pratique et fiable adoptée par la majorité des auteurs. Les suspensions de bactéries vivantes ne sont plus employées, la plupart des auteurs préfèrent des suspensions inactivées par l'éthanol ou le formol, qui ont l'avantage de permettre une normalisation, une reproductibilité des réactions et qui semblent réduire la fréquence des réactions croisées.

L'absence de normalisation des antigènes employés dans les divers pays ne permet pas, actuellement, d'affirmer un titre précis significatif de sérodiagnostic positif. Deux titrages consécutifs au moins sont nécessaires pour apprécier la réponse en agglutinines.

Le choix des types antigéniques est actuellement limité aux sérogroupes reconnus pathogènes pour l'homme; il devra s'adapter à l'évolution de la pathologie éventuellement due aux sérogroupes dont le pouvoir pathogène n'est pas démontré.

Il est difficile d'apprécier l'étendue des réactions sérologiques croisées entre les yersiniozes et d'autres infections. Les réactions croisées entre *Y. enterocolitica* O9 et *Brucella* sont connues et, dans les cas douteux, certaines techniques immunoenzymatiques permettraient une différenciation entre ces deux types d'infection. Un diagnostic immunologique explorant l'immunité à médiation cellulaire tel que la détection d'une hypersensibilité de type retardé, notamment dans les formes suggérant une immunopathologie, n'est pas actuellement réalisable dans l'infection à *Y. enterocolitica*, mais nécessite d'être étudié.

## TRAITEMENT DES YERSINIOSES

Les entérites banales imposent une surveillance bactériologique, mais ne nécessitent le plus souvent qu'un traitement symptomatique sans administration d'antibiotiques.

Les formes profondes ou généralisées doivent être traitées par des antibiotiques. Les  $\beta$  lactamines actuellement disponibles sont inefficaces; les cyclines, bien que très actives, ne sont à employer que chez l'adulte du fait des perturbations qu'elles peuvent induire chez l'enfant. Le chloramphénicol, la streptomycine, la gentamycine sont réservés aux formes graves. L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole est efficace dans le traitement des yersiniozes.

Les syndromes douloureux de la fosse iliaque droite pseudo-appendiculaires, traduisant une iléite ou une adénite mésentérique, conduisent le plus souvent à l'hospitalisation du patient en chirurgie; en cas d'adénite constituée, l'ablation de la lésion associée à l'antibiothérapie entraîne la guérison, mais la simple ablation d'un appendice d'aspect normal suffit à entraîner la guérison sans que l'on puisse expliquer ce fait.

L'évolution des formes postinfectieuses aseptiques telles que les arthrites et érythème noueux n'est pas modifiée par les antibiotiques. En revanche, leur éventuelle prévention par l'antibiothérapie mérite d'être étudiée.

## EVOLUTION ET PRONOSTIC DES YERSINIOSES

Les formes entéritiques sont de bon pronostic en général. Les formes suppuratives profondes et les septicémies peuvent être mortelles, même sous traitement. Dans la majorité des cas, les infections à *Y. enterocolitica* surviennent chez des sujets porteurs d'importants désordres immunitaires.

Les arthrites aseptiques qui ne relèvent pas d'une thérapeutique anti-infectieuse semblent difficiles à traiter. Les anti-inflammatoires non cortico-stéroïdes ont un effet inconstant et les corticoïdes restent dangereux à employer dans l'ignorance où nous sommes d'une possible infection latente.

## IMPORTANCE DES YERSINIOSES EN SANTE PUBLIQUE

L'incidence de l'infection à *Y. pseudotuberculosis* est difficile à déterminer du fait des difficultés du diagnostic bactériologique ou de sa méconnaissance. L'infection à *Y. enterocolitica* a connu en quelques années une incidence telle qu'elle se classe maintenant au deuxième ou au troisième rang des maladies diarrhéiques bactériennes en Europe. Par son importance croissante, il convient de la considérer avec la même attention que les salmonelloses avec lesquelles elle présente des analogies sur le plan de la physiopathologie comme sur celui de l'épidémiologie.

Les approches préventives devraient être orientées selon une méthodologie commune à ces deux types d'infection. Les yersinioses entraînent des coûts thérapeutiques élevés du fait des complications qu'elles provoquent (érythème noueux et arthrites de traitement long et difficile) et de la fréquence de l'incidence chirurgicale dans certaines formes digestives.

## ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE DES YERSINIOSES

Le centre collaborateur de l'OMS pour *Y. enterocolitica*, établi au Centre national français pour les Yersinioses, assure au niveau mondial l'expertise des souches bactériennes, leur typage antigénique et leur lysotypie. Il adresse à ses organismes correspondants les souches de référence et les bactériophages nécessaires au diagnostic et à la lysotypie. Il tient à jour les références bibliographiques sur les yersinioses et les communique deux fois par an aux correspondants intéressés.

La surveillance des yersiniozes nécessite l'organisation de structures nationales pour le diagnostic et le typage des souches ainsi que la normalisation des méthodes d'isolement, d'identification et de diagnostic immunologique. Il est indispensable que les centres nationaux et le centre collaborateur de l'OMS maintiennent le contact pour surveiller l'évolution de la situation épidémiologique.

## RECOMMANDATIONS

### Amélioration des méthodes de diagnostic au laboratoire

1. Il est nécessaire de normaliser les milieux et les méthodes d'isolement et d'identification en fonction du matériel à analyser (produits pathologiques, échantillons d'aliments, d'eau ou de milieux naturels).
2. Il faudrait normaliser les milieux et les méthodes d'enrichissement utilisés aux fins des enquêtes épidémiologiques, afin d'assurer la comparabilité des résultats.
3. Il est urgent de compléter le typage antigénique de *Y. enterocolitica*, *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii* et *Y. kristensenii*, dont un nombre croissant de souches sont classées comme non agglutinables, afin de désigner les marqueurs épidémiologiques de ces phénotypes nouveaux.
4. Il est nécessaire de normaliser les antigènes et les protocoles de titrage pour le diagnostic sérologique afin de permettre une interprétation fiable des résultats et la reproductibilité des examens chez le même malade, selon les syndromes et selon les pays.

### Recherches sur les yersiniozes

#### *Recherches épidémiologiques*

1. Il convient de normaliser les méthodes d'investigation des sources de l'infection humaine, notamment celles applicables à la recherche de *Yersinia* chez le porc et les animaux synanthropes.
2. L'étude de la fréquence du portage asymptomatique des *Yersinia* chez l'homme nécessite une surveillance systématique d'échantillons de population représentatifs afin d'élucider l'étiologie et la fréquence de certaines manifestations peu spécifiques (érythème noueux, arthrites, glomérulonéphrites, cardites, thyroïdites, etc.) et de pouvoir déterminer la durée de la phase d'incubation et l'indice de contagion.

3. Les relations des *Yersinia* avec l'iléite de Crohn doivent être précisées.
4. La recherche systématique des *Yersinia*, faite initialement par copro-culture, devrait être tentée par des écouvillonnages pharyngés et, du fait de l'éventuelle incidence néo-natale, par une détection systématique en gynécologie et en obstétrique.

#### *Recherches physiopathologiques*

1. Il est nécessaire d'entreprendre des recherches sur les modalités du pouvoir pathogène des sérogroupes O3 et O9 principalement incriminés en pathologie humaine, les voies de contamination, les tissus cibles de l'hôte et les voies de dissémination de sujet infecté à sujet exposé. Un modèle d'infection sur animal de laboratoire doit être mis au point afin de pouvoir étudier les réponses immunitaires aux yersiniose et l'influence de l'antibiothérapie sur l'évolution de ces infections.
2. Les souches de *Y. enterocolitica* du biotype 1, de *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii* et *Y. kristensenii*, de plus en plus fréquemment isolées du milieu extérieur, mais aussi de surinfections chez l'homme ou chez des sujets cliniquement sains, doivent être étudiées du point de vue de leur virulence et de leur pouvoir pathogène potentiel, encore inconnus actuellement.
3. Les manifestations articulaires, l'érythème noueux et d'autres atteintes tissulaires à symptomatologie non spécifique d'une infection appellent des recherches sur l'immunopathologie des yersiniose.
4. Il faudrait étudier l'antibiorésistance des souches de *Yersinia* non seulement sur le plan des mécanismes chromosomiques, mais aussi en relation avec la surveillance de l'apparition de facteurs de résistance extra-chromosomiques.
5. Il est nécessaire d'étudier l'incidence de l'antibiothérapie sur la survenue de complications secondaires à la fois chez les malades et expérimentalement en ce qui concerne les modifications de la symptomatologie, l'installation d'une phase de portage avec excrétion fécale chez le convalescent et l'acquisition d'une résistance à l'infection secondaire.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Groupe de travail scientifique de l'OMS.** Infections intestinales dues à *Campylobacter*, *Yersinia*, *Salmonella* et *Shigella*. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 58(5) : 691-711 (1980).
2. **Bercovier, H. et al.** Characterization of *Yersinia enterocolitica sensu stricto*. *Current microbiology*, 4 : 201-206 (1980).
3. **Bercovier, H. et al.** Intra- and interspecies relatedness of *Yersinia pestis* by deoxyribonucleic acid hybridization and its relationship to *Yersinia pseudotuberculosis*. *Current microbiology*, 4 : 225 - 230 (1980).
4. **Bercovier, H. et al.** *Yersinia kristensenii* : A new species of enterobacteriaceae composed of sucrose-negative strains (formerly called atypical *Y. enterocolitica* or *Y. enterocolitica*-like). *Current microbiology*, 4 : 219 - 224 (1980).
5. **Brenner, D.J. et al.** *Yersinia intermedia* : A new species of enterobacteriaceae composed of rhamnose-positive, melibiose-positive, raffinose-positive strains (formerly called atypical *Yersinia enterocolitica* or *Yersinia enterocolitica*-like). *Current microbiology*, 4 : 207-212 (1980).
6. **Brenner, D.J. et al.** Deoxyribonucleic acid relatedness in *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia enterocolitica*-like organisms. *Current microbiology*, 4 : 195 - 200 (1980).
7. **Nicolle, P. et al.** La lysotypie de *Yersinia enterocolitica*. Arguments géographiques, zoologiques, antigéniques et biochimiques plaidant en sa faveur. *Revue française de gastro-entérologie*, 129 : 21-26 (1977).
8. **Nicolle, P. et al.** Etude lysogénique, bactériocinogénique et lysotypique de l'espèce *Yersinia enterocolitica*. *Annales de l'Institut Pasteur (Paris)*, 112(1) : 86 - 92 (1967).
9. **Mollaret, H.H. et al.** Sur l'inégalité de fréquence dans l'isolement de *Yersinia enterocolitica* de part et d'autre de la frontière franco-belge. *Médecine et maladies infectieuses*, 6(3) : 102-107 (1976).
10. **Knapp, W.** Pseudotuberculose, In : *Infektionskrankheiten*, Vol. II : *Krankheiten durch Bakterien*. Berlin, Springer-Verlag, 1968, pp. 367-383.
11. **Mollaret, H.H.** L'adénite mésentérique aiguë à *Pasteurella pseudotuberculosis* (bacille de Malassez et Vignal). A propos de 30 observations. I : Etude clinique, sérologique et bactériologique. *La presse médicale*, 68(36) : 1375-1378 (1960).
12. **Mollaret, H.H.** L'infection humaine à *Yersinia enterocolitica* en 1970 à la lumière de 642 cas récents. Aspects cliniques et perspectives épidémiologiques. *Pathologie et biologie (Paris)*, 19(3/4) : 189-205 (1971).
13. **Daniels, J.J.H.M.** Untersuchungen an als *Pasteurella pseudotuberculosis* diagnostizierten Stämmen von Chinchilla. *Zentralblatt für Veterinärmedizin*, 10(5) : 413-419 (1963).

14. **Mollaret, H.H. & Lucas, A.** Sur les particularités biochimiques des souches de *Yersinia enterocolitica* isolées chez les lièvres. *Annales de l'Institut Pasteur* (Paris), **108** (1) : 121-125 (1965).
15. **Krogstad, O.** *Yersinia enterocolitica* infection in goats. A serological and bacteriological investigation. *Acta veterinaria scandinavia*, **15** : 597-608 (1974).
16. **Barre, N. et al.** Mise en évidence de *Yersinia pseudotuberculosis* dans les sols cultivés. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, **284** (22) Série D : sciences naturelles, 2297- 2300 (1977).
17. **Wauters, G.** Carriage of *Yersinia enterocolitica* serotype 3 by pigs as a source of human infection. In : *Contributions to microbiology and immunology*. Vol. 5. Basel, Karger, 1979, pp. 249-252.
18. **Alonso, J.M. et al.** Contribution à l'étude épidémiologique des infections à *Yersinia enterocolitica*, II. Enquête écologique. *Médecine et maladies infectieuses*, **6** (10bis) : 434-441 (1976).

LISTE DES PARTICIPANTS

*Conseillers temporaires*

- Dr Eva Aldova  
Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie, Prague, Tchécoslovaquie.
- Dr J.M. Alonso<sup>a</sup>  
Institut Pasteur, Paris, France
- Dr Conception Calvo Sainz<sup>a</sup>  
Département de Microbiologie, Faculté de Pharmacie, Grenade,  
Espagne
- Dr C. Chiesa<sup>a</sup>  
Quatrième chaire de clinique pédiatrique, Université de Rome, Poly-  
clinique Humbert 1er, Rome, Italie
- Dr W. Frederiksen  
Département de Bactériologie diagnostique, Institut sérologique  
d'Etat, Copenhague, Danemark
- Dr N.S. Mair  
Département de Microbiologie, Ecole de Médecine et Ecole de  
Sciences biologiques, Université de Leicester, Leicester, Royaume-  
Uni
- Professeur H.H. Mollaret<sup>a</sup>  
Institut Pasteur, Paris, France
- Dr R. van Noyen  
Chef de laboratoire, Hôpital Imelda, Bonheiden, Belgique
- Dr T. Omland  
Laboratoire microbiologique de la Défense norvégienne, Institut  
national de la Santé publique, Oslo, Norvège
- Dr J. Oosterom  
Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas

---

<sup>a</sup> Frais de participation non assumés par l'OMS.

Dr Hannelore Puppel<sup>a</sup>

Institut universitaire d'Hygiène et de Microbiologie, Marbourg Lahn,  
République fédérale d'Allemagne

Dr V. Rusu

Chef du Service de Bactériologie clinique, Institut Cantacuzène,  
Bucarest, Roumanie

Dr J. Szita

Institut national d'Hygiène, Budapest, Hongrie

Professeur G. Wauters

Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Professeur S. Wiinblad

Département de Bactériologie clinique, Université de Lund, Hôpital  
général de Malmö, Malmö, Suède

Dr Maria L. Zaremba

Institut de Biostructure, Académie de Médecine, Bialystok, Pologne

### *Organisation mondiale de la Santé*

#### *Bureau régional de l'Europe*

Dr B. Velimirović

Fonctionnaire régional pour les Maladies transmissibles

---

<sup>a</sup> Frais de participation non assumés par l'OMS.

