

REPONSE IMMUNITAIRE APRES INFECTION PAR *YERSINIA ENTEROCOLITICA* CHEZ DES PATIENTS ALGERIENS : étude descriptive de 2018 à 2021

ZEMAM S.S., BENAMROUCHE N., SADAT S.S., BOUTABBA D.T., BELKADER C., KIAS F., SLIMANI R.

Laboratoire des Entérobactéries et Autres Bactéries Apparentées, Institut Pasteur d'Algérie, Alger.

E-mails: Zemam S.S.: sihempharm@hotmail.fr; Benamrouche N.: n_benamrouche@yahoo.fr; Sadat S.: sadatsouraya@gmail.com; Boutabba D.T.: yboutabba@gmail.com; Belkader C.: chafikabelk92@gmail.com; Kias F.: farid.kias@gmail.com; Slimani R.: slimaniryml@gmail.com

RESUME :

Yersinia enterocolitica est responsable d'infections aiguës, notamment les gastro-entérites et les adénites mésentériques. Le but de cette étude rétrospective a été d'évaluer la réponse immunitaire après infection due à *Yersinia enterocolitica*. Au cours de la période allant de Janvier 2018 à Décembre 2021, la réponse en anticorps (IgA et IgG) contre *Yersinia enterocolitica* a été étudiée chez 60 patients par la technique ELISA. Le résultat était considéré positif si le ratio IgG et/ou IgA était $\geq 1,10$. Sur soixante prélèvements de patients reçus, 42 provenaient d'adultes (70 %) et 18 provenaient d'enfants (30 %). Les signes cliniques étaient digestifs, dermatologiques et articulaires. La réponse en anticorps était positive chez 15 patients (25 %), majoritairement des adultes (n=14) et de sexe féminin (n=11). Parmi les patients positifs, les signes cliniques les plus fréquents étaient digestifs (n=09) suivis par l'érythème noueux (n=03) puis les arthralgies (n=01) et des associations érythème noueux +/- douleurs articulaires ou troubles digestifs (n=02). La séroprévalence de la yersiniose dans notre population d'étude était de 25 %. Ces résultats sont similaires aux données rapportées par la littérature. Une prédominance d'adultes testés positifs avec une différence significative (p=0,02) a été retrouvée. Les patients positifs de sexe féminin étaient majoritaires mais sans différence significative (p > 0,05). Les manifestations digestives (au cours de la phase aiguë) et dermatologiques (notamment l'érythème noueux) étaient fréquentes. Le diagnostic de la yersiniose par méthode ELISA est très utile surtout s'il a été accompagné par la coproculture (recherche directe à partir des selles).

Mots clés : *Yersinia Enterocolitica*, Réponse Immunitaire, ELISA.

ABSTRACT: IMMUNE RESPONSE AFTER INFECTION WITH *YERSINIA ENTEROCOLITICA* : descriptive Study from 2018 to 2021.

Yersinia enterocolitica is responsible for acute infections, including gastroenteritis and mesenteric adenitis. The aim of this retrospective study was to evaluate the immune response after infection due to *Yersinia enterocolitica*. During the period from January 2018 to December 2021, the antibody response (IgA and IgG) against *Yersinia enterocolitica* was studied in 60 patients by the ELISA technique. The result was considered positive if the IgG and/or IgA ratio was ≥ 1.10 . Of sixty patient samples received, 42 were from adults (70 %) and 18 were from children (30 %). Clinical signs were digestive, dermatological and articular. The antibody response was positive in 15 patients (25%), mostly adults (n=14) and females (n=11). Among the positive patients, the most frequent clinical signs were digestive (n=09) followed by erythema nodosum (n=03) then arthralgia (n=01) and associations of erythema nodosum +/- joint pain or digestive disorders (n=02). The seroprevalence of yersiniosis in our study population was 25%. A predominance of adults tested positive with a significant difference (p=0.02) was found. Positive female patients were in the majority but without significant difference (p>0.05). Digestive (during the acute phase) and dermatological (including erythema nodosum) were frequent. The diagnosis of yersiniosis using the ELISA method is very useful, especially if it has been accompanied by stool culture (direct research using stools).

Key words : *Yersinia Enterocolitica*, Immune response, ELISA.

INTRODUCTION

Le genre *Yersinia* appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*, bactéries à Gram négatif. Il comprend plusieurs espèces, dont deux espèces entéropathogènes chez l'homme : *Yersinia enterocolitica* et *Yersinia pseudotuberculosis* [1].

Yersinia enterocolitica (*Y. enterocolitica*) est un agent pathogène entérique, responsable d'affections digestives aiguës chez l'homme pouvant aller de la simple diarrhée spontanément résolutive à des colites, voire entérocolites. En milieu extérieur *Y. enterocolitica* est retrouvée dans les réservoirs aquatiques et animaux. La contamination se fait par les aliments et les boissons contaminées. Les principaux aliments incriminés sont les viandes (le bœuf et l'agneau), ainsi que les huîtres, le poisson, le lait cru et le fromage [2]. La transmission à l'homme serait la consommation de viande crue, de produits laitiers non pasteurisés de ruminants, d'eau potable contaminée et de légumes contaminés [3,4].

Y. enterocolitica peut être impliquée dans différents tableaux cliniques digestifs, notamment une entérite aiguë, une entérocolite, une lymphadénite mésentérique et une iléite terminale [5]. De plus, elle joue un rôle important dans la pathogenèse de l'arthrite réactive [6-8].

L'isolement d'une souche de *Yersinia* pathogène à partir de matières fécales est le test le plus spécifique pour le diagnostic de la yersiniose, cependant, la culture n'est pas très sensible lors de complications post-infectieuses (notamment, l'arthrite réactive) et les tests sérologiques pour *Yersinia* peuvent être utiles au diagnostic.

Le but de cette étude rétrospective a été d'évaluer la réponse immunitaire après infection due à *Yersinia enterocolitica*.

MATERIEL ET METHODES

Au cours de la période allant de Janvier 2018 à Décembre 2021, la réponse en anticorps (IgA et IgG) contre *Y. enterocolitica* a été étudiée chez 60 patients par la technique ELISA (*Yersinia enterocolitica* ELISA (IgA) et *Yersinia enterocolitica* (IgG), EUROIMMUN, Lubeck, Allemagne) en suivant les instructions du fabricant.

Le test ELISA utilise des antigènes Yop recombinants spécifiques du genre *Yersinia*.

Tous les échantillons de sérum ont été dilués aux 1/100 et mis à réagir avec un antigène spécifique dans un seul puits d'une plaque à 96 puits pendant 30 minutes à température ambiante. Après une série de 3 lavages, un conjugué à la peroxydase a été mis à réagir avec les puits pendant 30 min à température ambiante. Après 3 lavages, un substrat chromogène tétraméthylbenzidine a été ajouté pendant 15 min. La réaction a été arrêtée en utilisant de l'acide sulfurique 0,5 M et les valeurs de densité optique ont été mesurées par spectrophotométrie en prenant 450 nm comme longueur d'onde principale et 620 nm comme longueur d'onde de référence.

Un calibrateur, un contrôle positif ainsi qu'un contrôle négatif ont été utilisés dans les mêmes conditions avec les sérums de patients.

L'interprétation des résultats se fait après calcul des deux ratio: IgG/Calibrateur et IgA/Calibrateur. Le résultat était considéré positif si le ratio IgG et/ou IgA était $\geq 1,10$.

ANALYSES STATISTIQUES

Le test du khi-deux et le test exact du fichier ($p \leq 0,05$) ont été utilisés pour la comparaison des différentes variables qualitatives et quantitatives étudiées.

RESULTATS

L'étude a porté sur soixante patients, dont 42 adultes, soit 70 % (dont l'âge variait entre 16 ans et 69 ans) et 18 enfants, soit 30 % (dont l'âge variait de 11 mois à 14 ans). La moyenne d'âge des patients était de 29 ans (figure 1).

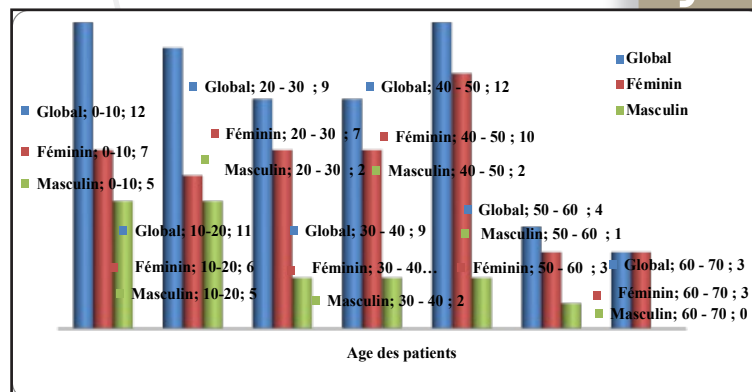


Figure 1. Répartitions des patients par tranches d'âge et par sexe.

Quarante trois patients (71,67 %) étaient de sexe féminin et 17 patients (28,33%) de sexe masculin, le sexe ratio (H/F) était de 0,39.

Les signes cliniques retrouvés étaient repartis en 3 catégories : digestifs (diarrhée-douleurs abdominales-maladie de Crohn-iléite...), dermatologiques (érythème noueux) et articulaires (arthralgie associée ou non à la fièvre et la diarrhée, polyarthrite rhumatoïde) (tableau I).

Tableau I. Répartition des signes cliniques de la population d'étude.

Manifestations cliniques	Nombre (%)
DIGESTIFS	
Diarrhée	24 (40%)
Vomissements	9 (15%)
Douleurs abdominales	7 (11,67%)
Maladie de crohn/RCUH *	11 (18,33%)
Iléite	3 (5%)
Splénomégalie	1 (1,66%)
Adénopathie mésentérique	2 (3,33%)
DERMATOLOGIQUES (érythème noueux)	
ARTICULAIRES	
Douleurs articulaires	5 (8,33%)
Arthromyalgie	1 (1,66%)
MANIFESTATION GENERALES	
Fièvre	11 (18,33%)
Asthénie	7 (11,67%)
HTA **	1 (1,66%)
Bronchiolite	1 (1,66%)
Anémie	1 (1,66%)
Hypothyroïdie	1 (1,66%)
Toux	1 (1,66%)

*RCUH : réctocoliteulcérohémorragique, **HTA : hypertension artérielle

La réponse en anticorps était positive chez 15 patients (Ratio IgG ou IgA $\geq 1,1$), soit 25 % de la population d'étude. La répartition selon l'âge des résultats revenus positifs donne un enfant et 14 adultes. La moyenne d'âge des patients positifs était de 41 ans.

Sur quinze patients positifs, onze étaient de sexe féminin et quatre de sexe masculin sans différence significative ($p > 0,05$) (tableau II).

Onze patients étaient positifs sur 25 patients âgés entre 30 et 60 ans et neuf patients étaient de sexe féminin (tableau III).

Tableau II. Répartitions des patients selon le résultat et le sexe.

Sexe des patients	Masculin n=17	Féminin n= 43
Résultat Positif	4 (23,53%)	11 (25,58%)
Résultat Négatif	13 (76,47%)	32 (74,42%)

Tableau III. Nombre de patients positifs par tranche d'âge et par sexe.

Age des patients (ans)	Nombre de patients Totaux par tranche d'âge	Nombre de patients positifs	Nombre de patients de sexe féminin
0-30	32	3	1
30-60	25	11	9
> 60	3	1	1
Total	60	15	11

Chez les patients testés positifs, les signes cliniques étaient répartis comme suit : neuf patients avaient des signes digestifs suivis par l'érythème noueux (n=3) puis les arthralgies (n=1) et 2 patients avec des associations érythème noueux ± douleurs articulaires ou troubles digestifs.

DISCUSSION

La séroprévalence de la yersiniose dans notre population d'étude était de 25%. Ces résultats sont similaires aux données rapportées par la littérature. Une étude réalisée en Autriche en 2006 a rapporté une fréquence de 29,7% [9], et une autre étude menée en Allemagne en 2009 a rapporté une fréquence de 31% [10].

Lors d'une infection à *Yersinia*, les anticorps de classe IgM sont les premiers qui apparaissent (2 à 7 jours après le début des signes cliniques), puis le relai est pris par les IgA et les IgG à la deuxième semaine. Leurs taux diminuent après 3 à 6 mois et peuvent être dosés après quelques années [11]. Une variation individuelle considérable peut être observée [12], des études similaires sur sérologie de *Salmonella* et *Campylobacter* ont montré un degré similaire de variation individuelle [13,14].

La plupart des anticorps retrouvés dans la présente étude étaient de classe IgA ou des combinaisons d'IgA et d'IgG indiquant une infection active [15,16].

Notre étude a montré une séroprévalence modérément élevée, a noté que dans la période d'étude aucun cas de yersiniose n'a été signalé ce qui indique que la majorité des infections à ± sont subcliniques ou bénignes [12].

Dans notre population d'étude, l'âge moyen des patients diagnostiqués positifs était de 41 ans. Une nette prédominance d'adultes testés positifs que d'enfants, la relation entre l'âge et la sérologie positive était significative ($p=0,02$). L'augmentation significative de la séroprévalence avec l'âge reflète probablement l'exposition constante à des aliments potentiellement contaminés. La tranche d'âge la plus touchée dans notre étude était celle de 30 à 60 ans.

Les patients testés positifs de sexe féminin étaient majoritaires mais sans différence significative concordant avec des études antérieures [15].

Les manifestations digestives et dermatologiques étaient fréquentes. Les manifestations digestives sont retrouvées plutôt au début en phase aigüe de la yersiniose, alors que les manifestations dermatologiques dont l'érythème noueux sont retrouvées en post infection [17].

Les souches de *Yersinia* pathogènes hébergent un plasmide de virulence de 64 à 70 kb qui contient les informations sur les protéines externes de *Yersinia*YOP (*Yersinia* Outer membrane Proteins) et pour les protéines de la sécrétion de *Yersinia* appareil de type III [18].

Le test ELISA utilisé dans cette étude est basé sur les antigènes YOP, ce qui lui confère une très grande sensibilité par rapport aux méthodes anciennes utilisant des antigène O du LPS, de plus, le test ELISA permet la différenciation des classes

d'anticorps surtout les IgA, qui sont les plus importants pour le diagnostic de l'arthrite réactive [19–21]. Il a été démontré que les anticorps dirigés contre *Yersinia*Yops se développent après l'infection et persistent souvent à des niveaux élevés dans les cas d'arthrite réactive [19,20].

L'ELISA permet de doser les classes d'immunoglobulines produites au cours d'une infection à *Yersinia* (IgG, IgA), elle permet aussi de suivre l'évolution de leur taux en réalisant deux dosages sur deux prélèvements sanguins à quatre semaines d'intervalle et donc de dater l'infection. Le test ELISA est utile pour aider au diagnostic des infections entériques et pourrait être un outil précieux pour identifier *Yersinia* en tant qu'organisme causal dans les cas des manifestations cliniques secondaires. Cependant, étant donné qu'il existe une réactivité croisée entre *Yersinia* et d'autres espèces bactériennes, en particulier *Borrelia burgdorferi* et *Brucella* spp. [22,23] qui provoquent des symptômes similaires à ceux de l'arthrite réactive associée à *Yersinia enterocolitica*, le diagnostic doit être basé sur le tableau clinique complet et les résultats de laboratoire.

Le test ELISA peut être utilisé aussi dans les enquêtes épidémiologiques pour estimer la prévalence de l'infection dans la population.

CONCLUSION

Les tests sérologiques sont utiles lorsque l'agent étiologique n'a pas été isolé chez un patient symptomatique et lorsque les symptômes cliniques indiquent une infection antérieure à *Yersinia*. De plus, la détermination d'anticorps spécifiques peut être importante dans le diagnostic final des séquelles après une gastro-entérite telles que l'arthrite et les douleurs articulaires générales.

CONFLITS D'INTÉRÊT

Aucun.

DATE DE SOUMISSION : 21/02/2024.

DATE D'ACCEPTATION : 15/05/2024.

DATE DE PUBLICATION : 28/01/2025.

REFERENCES

1. Rawlins ML, Gerstner C, Hill HR, Litwin CM. Evaluation of a western blot method for the detection of *Yersinia* antibodies: evidence of serological cross-reactivity between *Yersinia* outer membrane proteins and *Borrelia burgdorferi*. Clin Diagn Lab Immunol. nov 2005;12(11):1269-74.

2. **Drummond N, Murphy BP, Ringwood T, Prentice MB, Buckley JF, Fanning S.** *Yersinia enterocolitica*: a brief review of the issues relating to the zoonotic pathogen, public health challenges, and the pork production chain. *Foodborne Pathog Dis.* mars 2012;9(3):179-89.
3. **Gourdon F, Beytout J, Reynaud A, Romaszko JP, Perre D, Theodore P, et al.** Human and animal epidemic of *Yersinia enterocolitica* O:9, 1989-1997, Auvergne, France. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(5):719-21.
4. **Ostroff SM, Kapperud G, Hutwagner LC, Nesbakken T, Bean NH, Lassen J, et al.** Sources of sporadic *Yersinia enterocolitica* infections in Norway: a prospective case-control study. *Epidemiol Infect.* févr 1994;112(1):133-41.
5. **Bottone EJ.** *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev.* avril 1997 ;10(2):257-76.
6. **Granfors K, Jalkanen S, Von Essen R, Lahesmaa-Rantala R, Isomäki O, Pekkola-Heino K, et al.** *Yersinia* antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis. *N Engl J Med.* 26 janv 1989;320(4):216-21.
7. **Granfors K, Viljanen M, Tiilikainen A, Toivanen A.** Persistence of IgM, IgG, and IgA antibodies to *Yersinia* in yersinia arthritis. *J Infect Dis.* avr 1980;141(4):424-9.
8. **Hill Gaston JS, Lillicrap MS.** Arthritis associated with enteric infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2003;17(2):219-39.
9. **Tomaso H, Mooseder G, Al Dahouk S, Bartling C, Scholz HC, Strauss R, et al.** Seroprevalence of anti-*Yersinia* antibodies in healthy Austrians. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(1):77-81.
10. **Mäki-Ikola O, Heesemann J, Toivanen A, Granfors K.** High frequency of *Yersinia* antibodies in healthy populations in Finland and Germany. *Rheumatol Int.* 1997;16(6):227-9.
11. **Savin S, Carniela E.** Les diarrhées d'origine bactérienne le cas de *Yersinia enterocolitica*. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2008;2008(400):49-58.
12. **Vaitkeviciute I, Teunis PFM, van Pelt W, Krogfelt KA.** Kinetics of serum antibodies in response to infection with *Yersinia enterocolitica*. *Epidemiol Infect.* 2019 Jan;147:e165.
13. **Strid MA, Dalby T, Molbak K, Krogfelt KA.** Kinetics of the human antibody response against *Salmonella enterica* Serovars *Enteritidis* and *Typhimurium* determined by lipopolysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Vaccine Immunol.* juin 2007;14(6):741-7.
14. **Strid MA, Engberg J, Larsen LB, Begtrup K, Molbak K, Krogfelt KA.** Antibody responses to *Campylobacter* infections determined by an enzyme-linked immunosorbent assay: 2-year follow-up study of 210 patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* mars 2001;8(2):314-9.
15. **Dalby T, Rasmussen E, Schiellerup P, Krogfelt KA.** Development of an LPS-based ELISA for diagnosis of *Yersinia enterocolitica* O:3 infections in Danish patients: a follow-up study. *BMC Microbiol.* 2017 May 25;17(1):125.
16. **Chart H, Cheasty T.** The serodiagnosis of human infections with *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* août 2006;47(3):391-7.
17. **Touraud J P, Dutronc Y, Tsan P, Collet E, Lambert D.** Cutaneous manifestations of *Yersinia enterocolitica* infection. *Ann Dermatol Venereol.* 2000;127(8-9):741-4.
18. **Cornelis GR, Boland A, Boyd AP, Geuijen C, Iriarte M, Neyt C, et al.** The virulence plasmid of *Yersinia*, an antihost genome. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998 Dec;62(4):1315-52.
19. **Cremer J, Putzker M, Faulde M, Zöller L.** Immunoblotting of *Yersinia* plasmid-encoded released proteins: A tool for serodiagnosis. *ELECTROPHORESIS.* 1993;14(1):952-9.
20. **Stahlberg TH, Granfors K, Toivanen A.** Immunoblot analysis of human IgM, IgG and IgA responses to plasmid-encoded antigens of *Yersinia enterocolitica* serovar O3. *Journal of Medical Microbiology.* 1987 24(2):157-63.
21. **Stahlberg TH, Heesemann J, Granfors K, Toivanen A.** Immunoblot analysis of IgM, IgG, and IgA responses to plasmid encoded released proteins of *Yersinia enterocolitica* in patients with or without yersinia triggered reactive arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 juill 1989;48(7):577-81.
22. **Bruckbauer HR, Preac-Mursic V, Fuchs R, Wilske B.** Cross-reactive proteins of *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992 Mar;11(3):224-32.
23. **Sobieszczańska B, Przondo-Mordarska A.** Cross-reactivity between *Borrelia burgdorferi* and «arthrogenic» bacteria in sera from patients with reactive arthritis. *Rocz Akad Med Białymst.* 1996;41(1):90-5.