

Interactions écologiques des *Yersinia* au sein de l'hôte réservoir commun, le rongeur.

J.-M. Alonso

Unité des Neisseria, département de bactériologie et de mycologie, Institut Pasteur, Paris.

Manuscrit n° 1963/ PLS5. Journée IPen hommage à P. L. SIMOND.

Summary: Ecological Interactions among Yersiniae in their Common Reservoir, the Rodent.

Plague, due to *Yersinia pestis*, is still active in various foci in the Americas, in Africa and Asia, whereas it has been absent from Europe since the end of the 18th century, after having killed the two-thirds of the continent's inhabitants within four centuries. Various hypothesis have been proposed to attempt to explain the spontaneous "eradication" of plague from Europe, including the improvement of hygiene and habitat, changes in the rat population and cross-immunity induced by other infections, such as salmonellosis, leprosy and other yersiniosis. The only *Yersinia* currently isolated in Europe are the species genetically related to *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* and *Y. enterocolitica*, which are less virulent and mostly enteropathogenic. *Y. pestis* and *Y. pseudotuberculosis* have a DNA relatedness of 90%, whereas it is of only 60% with *Y. enterocolitica*. *Y. pseudotuberculosis* has been used as efficient vaccine against plague. Present world epidemiological data show that *Y. enterocolitica* is progressively replacing *Y. pseudotuberculosis*. Experimental infection by *Y. enterocolitica*, inducing a transitory and spontaneously cured infection in the immunocompetent host, only inducing opportunistic infections in the immunodeficient host, promotes efficient immunity against plague. Thus, it seems likely that the emergence of some variants of *Yersinia*, less virulent than *Y. pestis*, but able to induce a long-lasting protective immunity against plague, have contributed to its eradication by a silent enzootic infection among the wild reservoirs of rodents.

Résumé :

La peste, due à *Yersinia pestis*, toujours active dans les foyers américains, africains et asiatiques, a épargné l'Europe depuis la fin du XVIIIème siècle. De nombreuses hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer "l'éradication" de la peste en Europe : l'amélioration de l'hygiène et de l'habitat, les variations de populations de rats et l'immunité due à d'autres infections comme les salmonelloses, la lèpre et les autres yersinioses. Les seules *Yersinia* actuellement isolées en Europe sont des espèces génétiquement apparentées à *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* et *Y. enterocolitica*, ces dernières moins virulentes que *Y. pestis* et essentiellement entéropathogènes. *Y. pestis* et *Y. pseudotuberculosis* présentent une homologie génomique de 90 %, contre 60 % seulement pour *Y. enterocolitica*. *Y. pseudotuberculosis* a pu efficacement être utilisée comme vaccin contre la peste. Les données mondiales ont montré que les infections à *Y. enterocolitica* supplantent progressivement les infections à *Y. pseudotuberculosis*. L'infection expérimentale par *Y. enterocolitica*, spontanément curable chez l'hôte immunocompétent, induit une immunité protectrice contre *Y. pestis*. Il apparaît donc vraisemblable que l'émergence de variants de *Yersinia*, moins virulents que *Y. pestis* mais capables d'induire une immunité protectrice durable, ait contribué à son éradication, notamment par une enzootie silencieuse au sein du réservoir de rongeurs.

*Yersinia
plague
immunity
ecology
rodent*

*Yersinia
peste
immunité
écologie
rongeur*

Introduction

Les causes possibles du déclin de la peste noire ou grande peste, pour adopter la terminologie qui a fait la célébrité de la seconde pandémie, ont fait l'objet de nombreuses hypothèses (14, 22, 26), parmi lesquelles dominant :

- le rôle de l'amélioration des conditions globales d'hygiène et des mesures spécifiquement érigées contre la peste, telles que l'invention de la quarantaine et des lazarets (26) ;
- le rôle des modifications du réservoir murin (4). Au rat noir, *Rattus rattus*, hautement sensible, a succédé le rat gris surmulot, *R. norvegicus*, plus résistant ;

- le rôle de l'immunité spontanée ou acquise des populations exposées (14).

S'il est indiscutable que l'amélioration des conditions globales d'hygiène a pu être un facteur d'éradication de nombreuses maladies infectieuses, dont la peste, il est par contre difficile de prouver que les mesures de prévention spécifiques, mises en œuvre durant les épidémies de peste, telles que la création de lazarets, aient eu un effet significatif sur sa limitation. Alors que la seconde pandémie cessait en France en 1726, on discutait encore à l'Académie de médecine, en 1839, de l'éventuelle contagiosité de la peste (PRUS, cité in 26). Rappelons que l'étiologie microbienne n'allait être établie par

A. YERSIN que 55 ans plus tard (33) et que le rôle de la puce comme principal vecteur de transmission n'était découvert qu'en 1898, par P. L. SIMOND (30).

La démonstration expérimentale a été apportée que *R. norvegicus* est moins sensible que *R. rattus* à l'injection de doses létales de *Y. pestis* (WILLIAMS cité in 4). Cette différence de résistance ne signifie cependant pas que *R. norvegicus* soit réfractaire à la peste et constitue une impasse épidémiologique et donc un facteur d'extinction. Bien au contraire, sa capacité à transformer une infection aiguë, rapidement létale, en infection chronique constitue un facteur de pérennisation de l'infection. Ceci est peut-être la raison de la persistance de la peste dans des zones où aucun foyer sauvage n'a été détecté (Madagascar, Indonésie, Vietnam...).

Le rôle de l'immunité non spécifique ou spécifique des populations exposées nous paraît être un élément majeur dans la régulation des infections épidémiques comme la peste.

"L'Europe se comporte comme si la deuxième pandémie l'avait vaccinée" écrit MOLLARET dans une présentation des yersiniozes (22). Dans une revue sur le rôle de l'immunité en tant que facteur limitant de la peste du Moyen-Age, ELL (14) discute la notion de résistance acquise chez les convalescents. Elle n'est pas clairement établie (21, 27). Ceci tient, sans doute, au fait que les cas de guérison spontanée sont rares (27). En règle générale, faute de traitement antimicrobien, la peste est une infection létale. Pour que ce traitement soit efficace, il doit être précoce, avant la phase bactériémique immédiatement post-bubonique (1-5 jours) (27). À cette phase de l'infection, les bacilles restent concentrés dans le bubon par l'intense réaction inflammatoire et leucocytaire, et la "charge" en antigènes de *Y. pestis* est probablement trop faible pour promouvoir une réponse immune protectrice. Le traitement antibiotique achève leur élimination.

Diverses infections ont été évoquées comme capables de conférer un certain degré de protection contre la peste : les salmonelloses (11), la tularémie (OLSEN, NIKOKAENSKI, cités in 14), la lèpre (16). Ces infections ont en commun des modalités physiopathologiques qui aboutissent à une activation des cellules effectrices de l'immunité à médiation cellulaire, en particulier une efficacité bactéricide accrue des macrophages pouvant s'exercer contre des infections hétérologues (19, 34).

Expérimentalement, la création d'un granulome inflammatoire, même non spécifique, induit un état de résistance non seulement à *Listeria* et *Salmonella* mais également à *Y. pestis* (15) et l'emploi d'immunomodulateurs, tels que le BCG, permet de promouvoir une réponse immune protectrice contre des antigènes de *Y. pestis* qui, administrés seuls, ne sont pas immunogènes (17).

L'acquisition d'une immunité croisée à partir d'infections dues à des agents exprimant des antigènes communs à *Y. pestis* pourrait jouer un rôle dans la protection contre la peste. *Y. pestis* est une entérobactérie ; elle partage avec les autres membres de cette famille l'antigène de Kunin, ou antigène commun des *Enterobacteriaceae* (18), et certaines autres structures antigéniques, non identifiées (6).

Alors que *Y. pestis* était identifiée en 1894 à Hong Kong, au moment de l'expansion de la troisième pandémie (33), *Y. pseudotuberculosis*, bacille de la pseudotuberculose, avait été identifié en France en 1883 (20). À mesure que les méthodes bactériologiques se perfectionnaient, il apparaissait que ces deux espèces avaient de nombreux caractères communs. A tel point qu'un souci majeur des microbiologistes était, et est encore, de ne pas confondre peste et pseudotuberculose qui

sévisent au sein du même réservoir murin, induisent des lésions d'adénites se compliquant de septicémies et des réponses sérologiques ne permettant pas de discriminer entre l'une et l'autre étiologie (5). Les études en taxonomie moléculaire ont montré depuis que l'étroite homologie génomique entre *Y. pestis* et *Y. pseudotuberculosis* rendait discutable la distinction en espèces différentes (7).

Y. pseudotuberculosis n'exprime pas le même potentiel pathogène et épidémiogène que *Y. pestis*. Bien que sa transmissibilité par piqûre de puce ait été expérimentalement démontrée (8), ce n'est pas le mode habituel de transmission de la pseudotuberculose, dont le cycle épidémiologique, chez l'homme et les animaux, est oro-fécal. L'adénite, qui est aussi une lésion pathognomonique de la pseudotuberculose, n'est que rarement périphérique, mais le plus souvent mésentérique, et facilement confondue, en clinique humaine, avec une appendicite. Alors que la peste est une infection aiguë, voire foudroyante, la pseudotuberculose se manifeste le plus souvent comme une infection subaiguë ou chronique, voire asymptomatique, en particulier chez les rongeurs.

Les constatations fondées sur des études épizootologiques, selon lesquelles les deux *Yersinia* se partageaient un réservoir commun, les rongeurs (22), allaient donner naissance aux premières hypothèses sur l'éventuelle mutation de *Y. pseudotuberculosis* en *Y. pestis* (10, 22) et sur la possibilité d'une compétition écologique fondée sur l'immunogénicité croisée entre ces deux agents infectieux (12, 13).

La surveillance de la pseudotuberculose chez les animaux allait se heurter, à partir de 1955, au problème de l'émergence de souches ressemblant à *Y. pseudotuberculosis*, isolées de lésions évoquant la pseudotuberculose, mais exprimant des caractères phénotypiques atypiques et apparemment dénuées de pouvoir pathogène expérimental (23). Ces "germes X", *Y. enterocolitica*, allaient ensuite être incriminés en pathologie humaine à partir de 1960, comme responsables d'entérites, d'iléites terminales ou de septicémies chez les patients immunodéprimés (25).

La centralisation et le traitement des données épidémiologiques et le contrôle et la classification des souches reçues au Centre national de référence des *Yersinia* (CNY), Centre collaborateur OMS, que dirigeait H. H. MOLLARET à l'Institut Pasteur, a permis d'établir que la peste se maintient invariablement dans des foyers invétérés, à partir desquels des poussées épizootiques puis épidémiques apparaissent épisodiquement. Nos expériences personnelles sur le terrain ont confirmé que ces poussées surviennent dans un contexte épidémiologique schématique défini et prévisible : modifications climatiques favorables à la prolifération des rongeurs et de leurs ectoparasites, mais aussi à l'épanouissement des pâturages et des récoltes, appelant l'homme sur les lieux-mêmes de l'épizootie et l'exposant ainsi, après les rongeurs et les animaux domestiques, à la contamination par piqûre de puces pestigènes.

La pseudotuberculose, apparue en Europe puis dispersée dans le monde entier, se maintient en tant qu'enzootie des rongeurs, de certains carnivores et oiseaux, mais connaît, depuis une vingtaine d'années, une nette diminution d'incidence apparente, notamment chez l'homme, face à l'extraordinaire expansion des infections à *Y. enterocolitica*. Celles-ci sont apparues brusquement en pathologie vétérinaire puis, immédiatement après, en pathologie humaine en 1960.

Figure 1.

Distribution géographique respective de la peste et des infections à *Y. enterocolitica* en 1987.
Geographic distribution of plague and *Y. enterocolitica* infections respectively, in 1987.



La carte (fig. 1), établie d'après les données de l'OMS et les données centralisées au CNY, montre la répartition géographique respective actuelle de ces deux yersiniose.

Il existe objectivement une exclusion mutuelle des yersiniose. En outre, la distribution géographique actuelle des infections à *Y. pseudotuberculosis* et *Y. enterocolitica* en Europe se projette exactement sur celle de *Y. pestis* durant la grande peste de 1348 à 1720 (seconde pandémie illustrée sur la figure 2).

L'hypothèse formulée par DUJARDIN-BEAUMETZ (13), KARPUZIDI et DROZEVKINA (22), BLANC et MOLLARET (10) et DEVIGNAT (12) est que l'expansion de nouvelles espèces de *Yersinia*, phylogénétiquement proches de *Y. pestis*, moins pathogènes mais infectant les mêmes hôtes préférentiels, a pu, par des mécanismes d'immunogénéité croisée, être une cause majeure de la limitation de l'expansion de la peste et notamment de l'exemption de l'Europe au cours de la pandémie actuelle. L'immunogénéité de *Y. pseudotuberculosis* a été établie par les travaux de nombreux auteurs (20, 28, 31, 32). *Y. enterocolitica*

Figure 2.

Distribution géographique de la peste lors la deuxième pandémie de 1347 à 1726
(d'après Jacqueline BROSOLLET, communication personnelle et référence 8).
Geographic distribution of plague in the second pandemic from 1347 to 1726.



litica, plus récemment identifiée chez les rongeurs sauvages (29), induit également, selon les données expérimentales, une immunoprotection efficace contre une infection d'épreuve par *Y. pestis* (2). Cette résistance acquise n'est pas transférable par le sérum d'animaux convalescents, mais par transfert de lymphocytes immuns (3). Elle s'accompagne d'une réaction d'hypersensibilité de type retardé, également transférable par ces lymphocytes (1). Ces critères sont caractéristiques des mécanismes immunoprotecteurs décrits contre d'autres pathogènes intracellulaires facultatifs comme les *Salmonella*, *Listeria* et les mycobactéries, impliquant des mécanismes à

médiation cellulaire essentiellement activables par des "vaccins vivants" virulents mais non pathogènes (19). Les données actuelles sur la programmation des régulations lymphocytaires B et T par les cytokines synthétisées par les lymphocytes T auxiliaires devraient permettre de mieux élucider la nature de l'immunité anti-pesteuse.

Outre les homologies de séquences d'ADN chromosomiques, les *Yersinia* hébergent en commun des plasmides, dits de virulence (pYV) codant des antigènes communs. La cure de ces plasmides chez *Y. enterocolitica* abolit en partie son immunogénéité hétérologue contre *Y. pestis*, à la fois en diminuant la virulence de l'immunogène et en provoquant la perte d'expression d'antigènes de surface (1).

Il semble que, avec *Y. pseudotuberculosis* et *Y. enterocolitica*, la nature ait réussi les constructions génétiques les plus efficaces pour aboutir à la mise au point de vaccins antipesteux vivants, faiblement invasifs et virulents, mais suffisamment pour promouvoir une immunité de longue durée, aisément administrés par voie digestive et capables de se concentrer dans les organes lymphoïdes intestinaux pour une stimulation immunitaire optimale.

Conclusion

La peste est actuellement confinée dans des foyers invétérés, parmi les populations de rongeurs fouisseurs (24). La persistance de ces foyers permanents et le développement croissant de moyens de communication, plus rapides que la durée d'incubation de la maladie, font peser une menace constante de réintroduction de la peste en zone indemne (4).

Malgré ce risque, si l'on adopte un point de vue évolutionniste (et optimiste), *Y. pestis* qui a la

fâcheuse propriété de tuer les hôtes qu'elle infecte, avant même, semble-t-il, qu'ils puissent exprimer une immunité, devrait être responsable de sa propre disparition. L'incidence croissante des yersiniose digestives, immunisantes contre la peste, devrait contribuer à maintenir son confinement et à achever son éradication.

L'immunisation des populations de rongeurs sauvages, principaux éléments de la conservation inter-épizootique de la peste, contre les antigènes communs des *Yersinia*, pourrait, comme l'envisageait DUJARDIN-BEAUMETZ (13), constituer une mesure efficace d'élimination des foyers invétérés.

Remerciements

Les travaux personnels auxquels je fais référence dans ce texte en hommage à P.L. SIMOND ont été réalisés dans le laboratoire de M. BALTAZARD, à la mémoire de qui je dédie également cette revue, puis de H. H. MOLLARET, en collaboration avec H. BERCOVIER, D. MAZIGH, l'équipe du laboratoire des *Yersinia* et de nombreux collaborateurs associés aux publications citées. Les données historiques sont de Jacqueline BROSSOLLET à la mémoire de qui je rends également un grand hommage.

Références bibliographiques

- ALONSO JM, HURTREL B, MAZIGH D, CHALVIGNAC MA & MOLLARET HH - Temperature-modulated immunogenicity to *Yersinia pestis* from *Yersinia enterocolitica* 03. *Infect Immun*, 1982, **36**, 423-425.
- ALONSO JM, JOSEPH-FRANÇOIS A, MAZIGH D, BERCOVIER H & MOLLARET HH - Résistance à la peste de souris expérimentalement infectées par *Yersinia enterocolitica*. *Ann Microbiol Inst Pasteur*, 1978, **129B**, 203-207.
- ALONSO JM, VILMER E, MAZIGH F & MOLLARET HH - Mechanisms of acquired resistance to plague in mice infected by *Yersinia enterocolitica* 03. *Current Microbiol*, 1980, **4**, 117-122.
- BALTAZARD M - Destin et déclin d'une maladie infectieuse : la peste. *Bull Org Mond Santé*, 1960, **23**, 247-262.
- BALTAZARD M, DODIN A, BOURDIN M, WIART J & MOLLARET HH - La valeur des méthodes sérologiques dans la recherche de la peste chez les rongeurs en périodes de silence de l'infection. *Méd Mal Infect*, 1971, **1**, 327-330.
- BARBER C & EYLAN E - Immunochemical relations of *Yersinia enterocolitica* with *Yersinia pestis* and their connection with other Enterobacteriaceae. *Microbios Letters*, 1976, **3**, 25-29.
- BERCOVIER H, MOLLARET HH, ALONSO JM, BRAULT J, FANNING GR *et al.* - Intra- and interspecies relatedness of *Yersinia pestis* by DNA hybridization and its relationship to *Yersinia pseudotuberculosis*. *Current Microbiol*, 1980, **4**, 225-229.
- BIRABEN JN & LEGOFF J - *La peste dans le haut Moyen Age*. Ann Economies, Sociétés, Civilisation, 1969, n°6, Armand Colin, Paris. 475 pages.
- BLANC G & BALTAZARD M - Contribution à l'étude du comportement des microbes pathogènes chez la puce du rat *Xenopsylla cheopis*. Le bacille de la pseudotuberculose des rongeurs. *C R Soc Biol*, 1944, **CXXXVIII**, 811-812.
- BLANC G & MOLLARET HH - Etude expérimentale et biochimique d'une souche de bacille pesteux provenant d'une souche de bacille de Malassez et Vignal. *Bull Soc Pathol Exot*, 1960, **55**, 323-327.
- BRYGOO ER & RAJENISON S - Recherche d'une immunité parasécifique pour le bacille de *Yersinia*, chez des souris inoculées avec des salmonelles. *Arch Inst Pasteur Madagascar*, 1972, **41**, 13-16.
- DEVIGNAT R - Variétés de l'espèce *P. pestis*. Nouvelle hypothèse. *Bull Org Mond Santé*, 1951, **4**, 247-263.
- DUJARDIN-BEAUMETZ E - Serait-il possible de supprimer les épizooties murines pesteuses en rendant le rat réfractaire à la peste ? *Ann Hyg Publ*, 1931, **1**, 620-623.
- ELL SR - Immunity as a factor in the epidemiology of medieval plague. *Rev Infect Dis*, 1984, **6**, 866-879.
- FAUVE RM & HÉVIN B - Influence d'une réaction inflammatoire sur la résistance de souris à l'infection par *Listeria monocytogenes* et *Salmonella typhimurium*. *C R Acad Sci Paris*, 1975, série **D**, 2037-2040.
- GIRARD G - Les lépreux sont-ils réfractaires à la peste ? *Bull Acad Natl Méd (Paris)*, 1952, **136**, 80-83.
- HURTREL B, ALONSO JM, LAGRANGE PH & HURTREL M - Delayed-type hypersensitivity and acquired resistance to plague in mice immunized with killed *Yersinia pestis* and immunoregulators. *Immunology*, 1981, **44**, 297-304.
- LE MINOR L, CHALON AM & VÉRON M - Recherches sur la présence de l'antigène commun des Enterobacteriaceae (antigène du Kunin) chez les *Yersinia*, *Levinea*, *Aeromonas* et *Vibrio*. *Ann Inst Pasteur*, 1972, **123**, 761-774.
- MACKANESS GB - The mechanism of macrophage activation. In: S Mudd (Ed.) - *Infectious agents and host reaction*. WB Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto. 1970, pp. 61-71.
- MALASSEZ L & VIGNAL W - Tuberculose zoogénique. *Arch Physiol Norm Path*, 1883, **1**, 369-411.
- MEYER KF - *Pasteurella*. In: *Bacterial and mycotic infections of man* - RJ Dubos (Ed.), JB Lippincott Company. Philadelphia, London, Montréal, 1952, pp. 466-471.
- MOLLARET HH - Le monde des yersiniose. *Méd Mal Infect*, 1982, **12**, 658-663.
- MOLLARET HH & DESTOMBES P - Les germes "X" en pathologie humaine. *Presse Méd*, 1964, **72**, 2913-2915.
- MOLLARET HH, KARIMI Y, EFTEKHARI M & BALTAZARD M - La peste de foussement. *Bull Soc Pathol Exot*, 1963, **56**, 1187-1193.
- MOLLARET HH., OMLAND T & HENRIKSEN SD - Les septicémies à *Yersinia enterocolitica*. A propos de 17 cas récents. *Presse Méd*, 1971, **79**, 345-348.
- PANZAC D - *Quarantaines et lazarets. L'Europe et la peste d'Orient*. Edisud, Paris, 1986, 150 pages.
- POLLITZER R - *Plague*. Org mond santé (Ed.), Genève. 1954, 698 pages.
- ROWLAND S - The relations of pseudotubercle to plague as evidenced by vaccination experiments. *J Hyg (Lond)*, 1912, **2**, 350-357.
- SERVAN J, BRAULT J, ALONSO JM, BERCOVIER H & MOLLARET HH - *Yersinia enterocolitica* among small wild mammals in France. *Comp Immunol. Microbiol Infect Dis*, 1979, **1**, 323-333.
- SIMOND PL - La propagation de la peste. *Ann Inst Pasteur*, 1898, **12**, 625-687.
- THAL E, KNAPP W & HANKO E - Comparative immunization experiments with *Y. pseudotuberculosis* (syn. *P. pseudotuberculosis*). *Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg*, 1967, **204**, 399-404.
- WAKE A, MORITA H & WAKE M - Mechanisms of long and short-term immunity to plague. *Immunology*, 1978, **34**, 1045-1052.
- YERSIN A - La peste bubonique à Hong Kong. *Ann Inst Pasteur*, 1894, **8**, 662-667.
- ZINKERNAGEL RM - Cell-mediated immune response to *Salmonella typhimurium* infection in mice: development of non-specific bactericidal activity against *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun*, 1976, **13**, 1069-1073.