



**RESEAU NATIONAL DE SURVEILLANCE
DES *YERSINIA* ENTEROPATHOGENES**

***LA SURVEILLANCE GENOMIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE DES
INFECTIONS A *YERSINIA* ENTEROCOLITICA ENTRE 2017 ET 2021***

Fascicule N° 28 – novembre 2024



L'épidémiologie de *Y. enterocolitica*

- *Yersinia enterocolitica* est le principal responsable des yersiniooses entériques.
- Cette espèce est la troisième cause de zoonose la plus rapportée en Europe, après *Campylobacter* et *Salmonella*.
- Les humains se contaminent principalement par la consommation de viande de porc insuffisamment cuite. L'ingestion de légumes contaminés peut aussi être à l'origine d'infections.
- Après une période d'incubation entre 3 et 7 jours, les patients peuvent présenter une gastro-entérite caractérisée par diarrhée, fièvre et douleurs abdominales pouvant mimer une appendicite.
- Les symptômes sont auto-résolutifs chez les patients immunocompétents.
- Les enfants de moins de 10 ans sont principalement touchés.
- Les adultes présentant un terrain sous-jacent (diabète, cirrhose, surcharge en fer) peuvent développer des symptômes plus sévères pouvant aller jusqu'à des infections systémiques comme la septicémie.
- La caractérisation des souches au CNR :
 - Jusqu'en 2017, les souches de *Y. enterocolitica* étaient caractérisées sur la base de caractères biochimiques en 6 biotypes : le biotype 1A, non pathogène et 5 biotypes pathogènes (1B, 2, 3, 4, 5). La séroagglutination de l'antigène O permettait aussi d'identifier 52 sérotypes. Il existe une forte association entre biotype et sérotype : les biosérotypes 4/O:3 et 2/O:9 étant les plus fréquemment isolés en France.

- Grâce au séquençage génomique, nous avons développé une méthode de caractérisation génotypique en 2017 (cf. Fascicule 22), une cgMLST-*Yersinia* avec 500 gènes. Cela nous a permis d'identifier 13 génotypes chez *Y. enterocolitica*, parmi lesquels 2 sont non pathogènes.

- Afin de garantir une rétrocompatibilité entre les méthodes de caractérisation nous avons établi une correspondance entre les 2 méthodes :

Caractérisation phénotypique (Bio(séro)types)	Caractérisation génotypique (Génotypes)
Biotype 1A	1Aa et 1Ab
Biotype 1B	1B
Biosérotype 2/O:9	2/3-9a et 2/3-9b
Biosérotype 2-3/O:5-27	2/3-5a et 2/3-5b
Biosérotype 3/O:3	3-3a, 3-3b, 3-3c et 3-3d
Biosérotype 4/O:3	4
Biotype 5	5

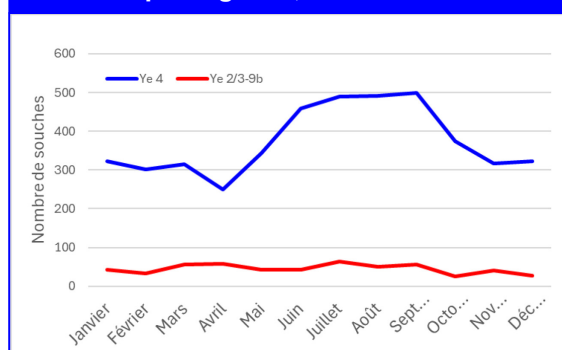
Distribution des génotypes de *Y. enterocolitica*

- Entre 2017 et 2021, le CNR a reçu 7642 souches cliniques de *Y. enterocolitica*.
- Ces souches ont été isolées de 7561 patients. Plusieurs souches ayant été isolées du même patient.
- Les souches non pathogènes représentent 32,7% des souches alors que les souches pathogènes 67,3%.
- Parmi les souches pathogènes, le génotype 4 prédomine avec 87,2% des souches, suivi par le génotype 2/3-9b avec 10,6%.

Génotype	Nb de souches	%
Non pathogènes		
1Aa	2454	98,3
1Ab	43	1,7
Sous-total	2497	100
Pathogènes		
1B	5	0,1
2/3-5a	62	1,2
2/3-9a	34	0,6
2/3-9b	544	10,6
3-3b	8	0,1
3-3c	6	0,1
3-3d	2	0,1
4	4484	87,2
Sous-total	5145	100

- La distribution mensuelle des souches pathogènes montre un pic d'infections pendant l'été (Figure 1), dues aux souches de génotype 4. Les infections liées au génotype 2/3-9b ne montrent pas de caractère saisonnier.

Figure 1 : Distribution saisonnière des souches pathogènes, 2017-2021



- Pour les autres génotypes, le nombre de souches reçues est trop faible pour dégager des tendances.

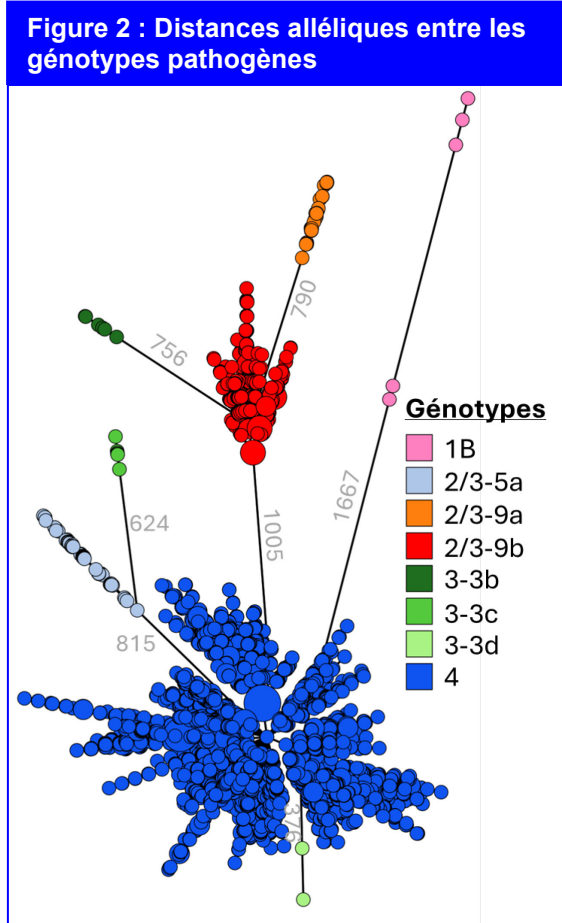
Un nouvel outil pour la surveillance génomique

- La plupart des cas de yersiniose entérique sont sporadiques.
- Quelques épidémies causées par des souches des biosérotypes 4/O:3 et 2/O:9 ont été décrites, principalement dans le nord de l'Europe (Danemark, Norvège, Suède) ou encore aux Etats-Unis, où les investigations moléculaires et épidémiologiques ont montré leur rôle crucial en permettant d'identifier une source commune de contamination et de l'éliminer de la chaîne alimentaire.
- En France, la surveillance des yersinioses entériques est basée sur 2 systèmes :
 - La surveillance épidémiologique avec la notification aux autorités sanitaires (Santé publique France) d'un nombre anormalement élevé de cas de yersinioses dans l'espace et le temps.
 - La surveillance microbiologique et génomique sur les souches de *Yersinia* envoyées par les laboratoires de biologie médicale (LBM) au CNR. La notification des yersinioses n'étant pas obligatoire, l'envoi volontaire des souches, avec les données épidémiologiques des patients est absolument crucial.
- Grâce au séquençage génomique effectué pour la caractérisation génotypique des souches de *Yersinia*, nous avons également développé une cgMLST spécifique de *Y. enterocolitica*, avec 1727 gènes communs à l'ensemble des souches de cette espèce (cf fascicule 23).

- L'utilisation d'un plus grand nombre de de gènes permet d'avoir un pouvoir discriminant plus élevé et de déterminer précisément la proximité génétique des souches de *Y. enterocolitica* entre elles.
- L'identification de clusters de souches génétiquement liées est ainsi notifiée à Santé publique France.

Détermination du lien génétique entre les souches

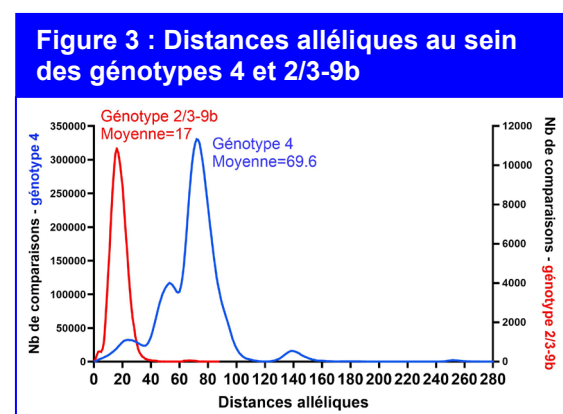
- Distances entre les génotypes :
 - L'étude des distances alléliques entre l'ensemble des souches pathogènes reçues entre 2017 et 2021 a montré que les 8 génotypes pathogènes sont séparés par 376 à 1668 allèles (Figure 2).



- Les génotypes 3-3d et 4 sont les plus proches avec un minimum de 376 allèles différents.
- Le génotype 1B est le plus éloigné des autres avec une distance minimale de 1662 allèles avec les autres génotypes.

➔ Ces résultats confirment que les différents génotypes sont bien délimités les uns des autres avec cette cgMLST *Y. enterocolitica*.

- Distances au sein des génotypes :
 - Les distances alléliques entre les souches du génotype 4 varient entre 0 et 286 avec une moyenne de 69,6 (Figure 3).
 - La distribution des distances montre 4 pics ainsi qu'une large gamme de distances ce qui suggère une grande diversité de souches au sein du génotype 4.
 - La présence de très petites distances alléliques révèle la circulation de souches très proches entre elles et la survenue de probables épidémies.



- Les distances alléliques entre les souches du génotype 2/3-9b varient entre 0 et 88 avec une moyenne de 17 (Figure 3). Très peu de souches ont des distances alléliques supérieures à 40 ce qui montre

que ce génotype 2/3-9b est plus clonal que le génotype 4. Ici aussi, il existe des souches très proches entre elles, suggérant qu'il y a eu des épidémies.

- Une grande diversité a aussi été observée pour les génotypes 2/3-5a et 2/3-9a et de faibles distances entre certaines souches suggèrent que des souches étroitement liées ont circulé.

Détermination de seuils de proximité génétique

- Nous avons voulu déterminer des seuils de distance permettant d'identifier des souches ayant un lien génétique pour les génotypes 4, 2/3-9b, 2/3-5a et 2/3-9a.

- Pour cela, nous avons analysé les distances entre des souches isolées au sein de la même famille ou alors chez le même patient à différents temps.

- Pour les souches de génotype 4 :

- 50 familles avec au moins 2 souches ont été identifiées. A l'exception de 5 familles, la distance allélique entre les souches va de 0 à 5 avec une médiane de 3.

- Pour 48 patients sur 51 chez qui plusieurs souches ont été isolées, les distances alléliques vont de 0 à 8 avec une médiane de 3.

→ Ces résultats nous ont permis de définir un seuil ≤ 5 pour considérer des souches de génotype 4 comme appartenant au même cluster.

- La même approche a été utilisée pour les souches du génotype 2/3-9b.

→ Il s'avère que ce génotype est plus clonal et qu'un seuil de distance plus bas, ≤ 3 a été déterminé.

- Pour les souches des génotypes 2/3-5a et 2/3-9a, un seuil de distance ≤ 5 a été fixé.

Génotype	Seuil de distance allélique (\leq)
4, 2/3-5a, 2/3-9a	5
2/3-9b	3

Evaluation des seuils grâce aux investigations épidémiologiques

- Entre 2019 et 2021, 3 cas groupés de yersinioses entériques dues à *Y. enterocolitica* du génotype 4 ont été notifiés à Santé publique France :

- 7 cas ont été identifiés dans 2 villages proches en Auvergne-Rhône-Alpes en 2019-2020. Pour 6 souches, les distances alléliques étaient < 5 alors que la dernière était plus éloignée. Aucune source de contamination n'a pu être mise en évidence mais une hypothèse de contamination hydrique a été suggérée.

- En juillet 2020, 10 enfants de la même école en Nouvelle-Aquitaine ont développé des symptômes de gastro-entérite. L'investigation épidémiologique n'a identifié qu'un seul repas pris en commun, mais aucun échantillonnage n'a été possible. Pour 8 enfants, une souche de *Y. enterocolitica* de génotype 4 a été isolée. Les 8 souches avaient des distances alléliques < 5 , confirmant leur proximité génétique.

- En février 2021, 4 cas de yersinioses entériques chez des jeunes enfants,

habitant dans la même zone géographique, ont été investigués en Provence-Alpes-Côte d'Azur. Les enfants étaient gardés dans des crèches différentes mais desservies par la même cuisine centrale. Des prélèvements y ont été effectués ce qui a permis d'isoler une souche de *Y. enterocolitica* à partir des carottes râpées. Le CNR a caractérisé les souches cliniques : elles étaient toutes des souches de *Y. enterocolitica* de génotype 4 dont 2 étaient très proches (distance allélique = 2) alors que les autres étaient éloignées. Il s'est avéré que la souche isolée des carottes râpées était en fait une souche non pathogène de génotype 1Aa.

→ Ces investigations sur des souches de génotype 4 confirment bien le seuil ≤ 5 pour considérer des souches génétiquement proches.

→ Cela montre aussi que la cgMLST *Y. enterocolitica* permet d'éliminer des souches suspectes quand elles sont génétiquement éloignées. Les épidémiologistes peuvent ainsi se focaliser uniquement sur les cas reliés.

Identification de clusters par la surveillance génomique

- La surveillance génomique comprenant la cgMLST *Y. enterocolitica*, suivie d'un groupement des souches avec des seuils différents en fonction du génotype a été implémentée en routine au CNR en 2019.
- Un total de 419 clusters ont été détectés entre 2019 et 2021, correspondant à 2504 des 3503 souches caractérisées au CNR. Parmi eux, 363 clusters correspondent au génotype 4 et 48 au génotype 2/3-9b.

- En avril 2021, le CNR a alerté Santé publique France de l'identification d'un cluster de 9 souches de génotype 2/3-9b isolées entre le 27 mars et le 11 avril. Une investigation épidémiologique a été initiée afin d'identifier une source commune de contamination et d'implémenter des mesures de contrôle. Au total, 44 cas appartenant à ce cluster de souches ont été identifiés avec une date d'isolement allant jusqu'au 16 mai. Ils habitaient dans 11 régions différentes mais 24 d'entre eux étaient regroupés dans 2 régions (Bourgogne-Franche-Comté et Occitanie). Les investigations ont porté sur 34 cas mais aucun aliment n'a pu être suspecté. L'analyse moléculaire effectuée au CNR a identifié une distance allélique moyenne entre les souches de 3,3, confirmant ainsi leur proximité génétique.

→ Cette investigation confirme que la surveillance génomique peut détecter des clusters de souches qui doivent ensuite faire l'objet d'investigations épidémiologiques pour identifier une origine commune de contamination.

Conclusion

- *Y. enterocolitica* est responsable de la grande majorité des cas de yersiniose entériques en France.
- Sur les 11 génotypes pathogènes de *Y. enterocolitica* décrits, 8 circulent en France.
- Les souches du génotype 4 sont les plus fréquentes, suivies par celles du génotype 2/3-9b.

- Il existe une saisonnalité des infections pour les souches du génotype 4, avec plus de cas en été.
- La nouvelle méthode de typage moléculaire développée au CNR, une cgMLST *Y. enterocolitica*, est performante pour identifier des clusters génomiques de souches.
- Cette méthode permet d'alerter rapidement Santé publique France qui peut ainsi démarrer des investigations épidémiologiques pour identifier une source commune de contamination.



RAPPEL

Nous recevons de plus en plus de souches avec pas ou peu de données épidémiologiques. Nous vous rappelons l'importance de transmettre celles-ci au CNR, car cela nous permet d'effectuer la surveillance des yersinioses entériques.

PREMIERE EPIDEMIE DETECTEE AVEC IDENTIFICATION DE LA SOURCE

Grâce à l'envoi des souches au CNR par les laboratoires de biologie médicale, nous avons pu détecter une large épidémie de yersinioses entériques en France en 2024. L'alerte lancée auprès de Santé publique France a permis de démarrer précocement les investigations épidémiologiques et d'identifier un fromage au lait cru comme source commune de contamination. Des mesures de contrôle ont été mises en place ce qui a permis d'enrayer l'épidémie.

Cette investigation souligne votre rôle crucial dans la surveillance des yersinioses entériques en France. Nous vous remercions de contribuer à cette surveillance efficace.

DANS LE PROCHAIN FASCICULE,

***« EPIDEMIES D'INFECTIONS A YERSINIA ENTEROCOLITICA LIEES A LA
CONSOMMATION DE FROMAGES AU LAIT CRU EN 2024 »***



CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DE LA PESTE ET AUTRES YERSINIOSES

INSTITUT PASTEUR

UNITE DE RECHERCHE *YERSINIA*

28, RUE DU DOCTEUR ROUX

75724 PARIS CEDEX 15 (France)

☎ 01 40 61 37 67 📠 01 45 68 89 54

Site web: <http://www.pasteur.fr>

CONTACT: Cyril SAVIN. E-mail : cyril.savin@pasteur.fr