

SOMMAIRE

<u>Introduction</u>	5
<u>Chapitre I – Données bibliographiques concernant la pseudotuberculose</u>	7
A/ Historique	9
B/ Généralités	11
1/ Présentation de <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> et de la pseudotuberculose	11
a/ Définition	11
b/ Appellations	11
c/ Le genre <i>Yersinia</i>	12
α / <i>Présentation</i>	12
β / <i>Les trois espèces pathogènes de Yersinia : origines et relations</i>	12
2/ Etude bactériologique	14
a/ Caractères morphologiques	14
b/ Mobilité	14
c/ Résistance	14
d/ Antigènes et sérotypes	15
α / <i>Antigènes</i>	15
β / <i>Classification en sérotypes</i>	15
χ / <i>Antigénicité croisée</i>	17
e/ Caractères biochimiques	18
f/ Caractères culturels	19
α / <i>Milieus utilisés</i>	19
β / <i>Importance de la température</i>	20
χ / <i>Méthodes d'enrichissement</i>	20
δ / <i>Aspects de la culture</i>	21
ε / <i>Conclusion</i>	22
g/ Virulence bactérienne	23
α / <i>Virulence liée au plasmide</i>	23
β / <i>Virulence liée au chromosome</i>	25
χ / <i>Détection de la virulence</i>	26
δ / <i>Conclusion</i>	26
h/ Caractères immunologiques	27
α / <i>La réaction immunitaire</i>	27
β / <i>Protection croisée entre Yersinia</i>	28
C/ Epidémiologie	29
1 - Espèces concernées	29
a/ Classe des Ostéichthyens	29
b/ Classe des Reptiles	29
c/ Classe des Oiseaux	29
d/ Classe des Mammifères, sous-classe des Marsupiaux	30
e/ Classe des Mammifères, sous-classe des Placentaires	30
α / <i>Ordre des Insectivores</i>	30
β / <i>Ordre des Chiroptères</i>	30
χ / <i>Ordre des Xénarthres</i>	30
δ / <i>Ordre des Rongeurs</i>	30

<i>ε/ Ordre des Carnivores</i>	31
<i>φ/ Ordre des Lagomorphes</i>	31
<i>γ/ Ordre des Périssodactyles</i>	31
<i>η/ Ordre des Hyracoidés</i>	31
<i>ι/ Ordre des Artiodactyles</i>	31
<i>φ/ Ordre des Primates</i>	31
2 – Distribution géographique	32
3 – Fréquence	33
4 - Profil saisonnier	35
a/ Existence d'un pic hivernal	35
b/ Importance du climat	35
c/ Origines possibles	36
5 – Facteurs de réceptivité	37
a/ Age	37
<i>α/ Chez l'animal</i>	37
<i>β/ Chez l'homme</i>	37
b/ Sexe	37
<i>α/ Chez l'animal</i>	37
<i>β/ Chez l'homme</i>	38
c/ Environnement	38
d/ Maladies intercurrentes	38
<i>α/ Le parasitisme</i>	38
<i>β/ Infections virales et/ou bactériennes</i>	39
<i>χ/ Autres pathologies</i>	39
<i>δ/ Traitements immunosuppresseurs</i>	39
e/ Le rôle du fer	40
f/ Facteurs individuels	41
g/ Importance fondamentale du stress	41
<i>α/ Le stress social et la densité de population</i>	41
<i>β/ Le stress nutritionnel</i>	42
<i>χ/ Autres formes de stress</i>	42
h/ Conclusion	42
6 – Réservoirs	43
a/ Définitions	43
b/ Les rongeurs	43
c/ Les oiseaux	44
d/ Les animaux domestiques	44
e/ L'environnement	44
f/ Autres réservoirs	45
g/ Conclusion	45
7 – Transmission	45
a/ Transmission directe	45
b/ Transmission indirecte	46
c/ Situation en parcs zoologiques	47
d/ Conclusion	47
8 – Aspect zoonotique	48
D/ Etude clinique et nécropsique	51
1 – Incubation	51
2 – Symptômes	51

a/ Chez l'homme	51
α / La maladie en Europe et en Amérique du Nord	51
β / La maladie en Asie	53
χ / Complications	53
b/ Chez les primates	54
c/ Chez les rongeurs	54
d/ Chez les lagomorphes	55
e/ Chez les carnivores	56
f/ Chez les ruminants	57
g/ Chez le porc	58
h/ Chez le cheval	58
i/ Chez les oiseaux	58
j/ Autres espèces	59
k/ Conclusion	59
3 – Pathogénie	59
a/ Voies d'entrée	59
b/ Mécanisme	60
c/ Pénétration cellulaire	61
4 – Lésions	61
a/ Lésions macroscopiques	62
α / Aspect général à l'ouverture de la cavité péritonéale	62
β / Lésions hépatiques	62
χ / Lésions spléniques	63
δ / Lésions intestinales	63
ε / Lésions des nœuds lymphatiques	64
ϕ / Lésions pulmonaires	65
γ / Lésions rénales	66
η / Lésions cardiaques	66
ι / Lésions de l'appareil génital	66
φ / Lésions d'autres organes	67
b/ Etude histopathologique	67
α / Description à partir des lésions nodulaires hépatiques	67
β / Particularités dans les autres organes	68
5 – Conclusion	71
E/ Diagnostic	73
1 – Diagnostic clinique	73
2 – Diagnostic sérologique	73
3 – Diagnostic bactériologique	74
4 – Diagnostic par PCR	75
5 – Diagnostic allergique	76
6 – Diagnostic thérapeutique	77
7 – Diagnostic différentiel	77
a/ Autres pathologies présentant des similitudes avec la pseudotuberculose	77
b/ Diagnostic différentiel des <i>Yersinia</i>	78
α / Différencier <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> et <i>Yersinia enterocolitica</i>	78
β / Différencier <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> et <i>Yersinia pestis</i>	79
8 – Conclusion	80

F/ Traitement et prophylaxie	81
1 – Traitement	81
a/ Traitement antibiotique	81
b/ Autres traitements possibles	84
2 – Prophylaxie (en parcs zoologiques)	84
a/ Prophylaxie sanitaire	84
b/ Vaccination	86
G/ Conclusion : importance en parcs zoologiques	89
 <u>Chapitre II – Situation dans quelques parcs zoologiques : élaboration d’un questionnaire et analyse des résultats</u>	 91
 A/ Elaboration du questionnaire	 93
B/ Résultats	101
C/ Discussion	115
 <u>Conclusion</u>	 123
 Annexes	 125
Annexe 1 : questionnaire	127
Annexe 2 : Liste des vétérinaires ayant répondu au questionnaire	133
 Bibliographie	 135

INTRODUCTION

Le succès des parcs zoologiques ne se démentit pas. En 1995, six cent millions de personnes auraient visité quelques onze cents établissements répertoriés dans le monde (9). Entre répulsion pour ceux qui y voient des animaux emprisonnés et fascination de ceux qui entrevoient un monde inconnu, les sentiments les plus divers et les plus contradictoires s'entrelacent autour de la volonté de s'approprier, de maîtriser et de savoir.

Il est indéniable aujourd'hui que l'évolution des mentalités a conduit l'homme à vouloir conserver et non plus seulement garder et exposer. Le but premier de la majorité des parcs zoologiques est la sauvegarde des espèces, conserver des individus dans des buts de reproduction et éventuellement de réintroduction, grâce à des programmes d'élevage.

Dans ce contexte, les pathologies pouvant affecter les animaux conservés prennent toute leur importance, car elles peuvent engendrer des pertes considérables tant la valeur génétique et patrimoniale de chaque individu peut être grande. Ainsi, les conditions d'élevage sont étroitement liées à l'apparition de ces maladies car des milieux différents du milieu originel de l'animal, une densité de populations forte, une alimentation reconstituée, etc... sont favorables au développement de pathologies.

Parmi celles-ci, la pseudotuberculose revêt une importance particulière : elle semble affecter de nombreux parcs, et il s'agit d'une maladie insidieuse, encore mal connue par certains aspects.

C'est pour cette raison que notre volonté a été d'évaluer la présence et de tenter de mieux comprendre les différents aspects de la pseudotuberculose, notamment dans les parcs zoologiques, par l'intermédiaire d'un questionnaire envoyé aux vétérinaires des parcs zoologiques.

Ainsi, dans un premier temps nous présenterons les éléments bibliographiques nous ayant permis l'élaboration du questionnaire. Puis nous présenterons et discuterons les résultats obtenus à partir des questionnaires.

CHAPITRE I :

**Données bibliographiques concernant
la pseudotuberculose**

A/ HISTORIQUE

En 1883, Malassez et Vignal décrivent chez le cobaye des lésions macroscopiquement évocatrices de tuberculose, suite à une inoculation réalisée à partir de nodules cutanés prélevés sur l'avant-bras d'un enfant mort de méningite tuberculeuse. Si les lésions chez le cobaye sont évocatrices de tuberculose, le bacille tuberculeux n'y est par contre jamais isolé. Malassez et Vignal parlent alors de tuberculose zoogléique (les bactéries sont en amas ou zooglées dans les lésions), pensant que la maladie est due à une forme transitionnelle du bacille tuberculeux (18, 41).

Eberth est le premier à utiliser le terme de pseudotuberculose, en 1885, pour décrire chez le cobaye et le lapin une infection cette fois-ci naturelle, dont les lésions macroscopiques évoquent la tuberculose (18, 41, 148). Dans le même temps, Nocard retrouve le même germe chez la poule (18).

En 1889, Pfeiffer réalise une étude bactériologique du germe qui semble n'être retrouvé que chez l'animal (18).

En 1894, Preisz appelle la maladie « *pseudotuberculosis rodentium* » pour mettre l'accent sur sa fréquence chez les rongeurs tels que le cobaye ou le lapin. Il précise cependant que l'infection a été observée chez d'autres animaux que les rongeurs et qu'elle est largement répandue dans la nature (41).

En 1902, T'hoen réalise l'isolement du germe chez le chat pour la première fois, puis la maladie est régulièrement décrite chez cet animal (18, 91).

On a longtemps pensé que la pseudotuberculose était une maladie purement animale (19). Pourtant, en 1909, le premier cas humain est décrit par Saisawa ; le patient présente une hépatomégalie, un ictère, un tableau septicémique (18).

En 1910, Albrecht est le premier à décrire la forme localisée de la pseudotuberculose humaine : un syndrome d'appendicite aiguë causé en réalité par une importante adénopathie iléo-cæcale ; l'isolement du germe est réalisé (18, 19).

En 1918, les premiers cas chez les primates sont décrits au zoo de Copenhague chez deux cercopithèques et un cercocèbe.

Ainsi, pendant près d'un demi-siècle, le germe n'est isolé quasiment que chez l'animal (92). Avec les années 50, l'attention est portée en pathologie humaine sur l'importance de la pseudotuberculose (18). Cependant, peu de cas sont décrits et la pseudotuberculose apparaît pour certains comme une des maladies les plus rares de l'homme (41). Il faut attendre la fin des années 50 pour qu'on reconnaisse la grande fréquence de la maladie dans les cas de pseudo-appendicite, avec Knapp qui décrit une série de 117 patients chez qui le germe est isolé et qui présentent une lymphadénite mésentérique ou pseudo-appendicite (19, 95). En 1959, Mollaret, en France, réalise une étude approfondie de la maladie et met au point en 1960 un antigène fiable pour l'intradermoréaction chez l'homme (18).

A l'heure actuelle, l'incidence des infections à *Yersinia pseudotuberculosis* semble diminuer nettement depuis une vingtaine d'années en raison de l'expansion des infections à *Yersinia enterocolitica*, notamment chez l'homme (6, 27).

B/ GENERALITES

1/PRESENTATION DE YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS ET DE LA PSEUDOTUBERCULOSE

a/ Définition

Yersinia pseudotuberculosis est un coccobacillus Gram négatif de la famille des entérobactéries (26, 59), regroupant des germes qui partagent l'antigène de Kunin ou antigène commun des *Enterobacteriaceae* (6).

Le germe est anaérobie facultatif (21, 23, 60).

Il provoque une maladie, la pseudotuberculose, maladie infectieuse, irrégulièrement contagieuse, inoculable. On parle de pseudotuberculose en raison de l'analogie nécropsique de ses lésions avec celles de la tuberculose mais cette ressemblance est purement macroscopique car le germe n'est pas acido-résistant comme le bacille de Koch, et il n'a pas sa forme (18).

Yersinia pseudotuberculosis est intracellulaire facultative (61).

b/ Appellations

L'agent de la pseudotuberculose ne s'est pas toujours appelé *Yersinia pseudotuberculosis*. Historiquement, il s'est d'abord nommé « bacille de Malassez et Vignal » (2,18) du nom de ses inventeurs. Pfeiffer, en 1889, le nomme *Bacillus pseudotuberculosis* (95). Puis le germe a été classé dans le genre *Pasteurella* par Topley et Wilson et a donc été nommé *Pasteurella pseudotuberculosis* en 1929 (2, 41), plus rarement *Pasteurella pseudotuberculosis rodentium* (18) en rapport avec son isolement fréquent chez les rongeurs.

En 1949 est isolée une « pasteurelle X » (future *Yersinia enterocolitica*), très proche en fait de *Pasteurella pseudotuberculosis* (32). Et Loghem remarque d'autre part que l'agent de la peste, *Yersinia pestis*, et celui de la pseudotuberculose présentent des caractères semblables entre eux mais très différents des autres *Pasteurella* (41). La décision est alors prise de les regrouper ensemble dans le genre *Yersinia* qui comporte déjà l'agent de la peste (6, 32). C'est donc depuis 1967 que la bactérie se nomme *Yersinia pseudotuberculosis* après avoir quitté le genre *Pasteurella* (18). De manière plus rare, le germe a été retrouvé sous les dénominations suivantes : *Cillopasteurella pseudotuberculosis rodentium*, *Yersinia malassezii* (18), *Bacillus pseudotuberculosis*, *Streptobacillus pseudotuberculosis rodentium*, *Corynebacterium rodentium*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Shigella pseudotuberculosis rodentium* en 1935 (41).

Yersinia pseudotuberculosis est à distinguer de *Corynebacterium pseudotuberculosis* (ou *Corynebacterium ovis*), agent pathogène gram positif, communément rencontré, pouvant causer des mammites chez les ovins, comme peut parfois en causer *Yersinia pseudotuberculosis*. Cet agent gram positif a été décrit par Preisz et Guinard en 1891 (22).

La pseudotuberculose a elle aussi reçue diverses dénominations : assimilée à la tuberculose dans un premier temps en raison de l'analogie des lésions observées, elle a ensuite été nommée pseudotuberculose zoogléique (les bactéries sont en amas ou zoogléées dans les lésions), pseudotuberculose coccobacillaire (en raison de l'aspect du germe en culture et dans les lésions), pseudotuberculose bacillaire ou streptobacillaire, paratuberculose, cillopasteurellose (18).

A l'heure actuelle, la maladie chez l'homme présente diverses dénominations en fonction des zones géographiques : en Russie, où la maladie est connue depuis 1959, elle est appelée « Far East scarlet-fever-like disease » ; au Japon, où elle est connue depuis 1983 chez l'homme, elle est appelée fièvre d'Izumi (48).

c/ Le genre *Yersinia*

α/ Présentation

Dans le genre *Yersinia*, il existe au moins 11 espèces différentes, mais seulement 3 espèces semblent pathogènes (3, 6, 23, 27, 32, 59):

- *Yersinia pestis* : agent de la peste
- *Yersinia pseudotuberculosis* : agent de la pseudotuberculose
- *Yersinia enterocolitica*

Les deux derniers agents sont moins virulents et entéropathogènes (6), ce sont des germes ubiquitaires de l'environnement (27), ils sont parfois regroupés à tort sous la même entité pathologique « pseudotuberculose » (73).

Les autres espèces du genre *Yersinia* sont *Yersinia intermedia*, *Yersinia kristensenii*, *Yersinia frederiksenii*, *Yersinia aldovae*, *Yersinia rohdei*, *Yersinia mollaretii*, *Yersinia bercovieri* : il s'agit de bactéries environnementales, généralement pas associées avec des maladies. *Yersinia ruckeri* est un important pathogène du poisson, sa position dans le genre *Yersinia* est controversée (23, 86, 135, 136).

*β/ Les trois espèces pathogènes de *Yersinia* : origines et relations*

L'origine et l'évolution de *Yersinia pseudotuberculosis* sont intimement liées à l'histoire des autres *Yersinia*.

En 1949, alors que l'agent de la pseudotuberculose appartient encore au genre *Pasteurella*, une « pasteurelle X » est isolée (32). En 1955, cette pasteurelle est identifiée comme étant une souche proche de *Yersinia pseudotuberculosis* mais au pouvoir pathogène différent : il s'agit de *Yersinia enterocolitica*, d'abord isolée en pathologie vétérinaire, puis en 1960 en pathologie humaine. Les deux germes ont la même aire de distribution, les mêmes espèces cibles, induisent parfois même les mêmes symptômes (6).

Yersinia pseudotuberculosis et *Yersinia pestis* sont deux espèces de *Yersinia* très proches, il existe entre elles 90% d'homologie, alors qu'il n'existe que 60% d'homologie entre *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolitica*. On a même pensé qu'il pouvait s'agir de deux sous-espèces d'une même espèce de *Yersinia* du fait du réservoir murin commun, de la symptomatologie proche (tropisme lymphatique) et de réponses sérologiques identiques. Finalement, la classification telle qu'elle est actuellement a été conservée car les symptômes (adénite périphérique pour la peste, adénite mésentérique chez l'homme pour la pseudotuberculose), la transmission (par les puces pour la peste, oro-fécale pour la pseudotuberculose) et les issues (foudroyante pour la peste, rarement fatale chez l'homme pour la pseudotuberculose) de chacune des maladies sont différents. De plus, l'avènement de la biologie moléculaire permet maintenant une distinction plus aisée entre les deux germes, même si les études reposant sur l'hybridation de l'ADN tendent à montrer que *Yersinia pestis* et *Yersinia pseudotuberculosis* représentent deux « pathotypes » d'un même microorganisme (3, 6, 92).

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette grande homogénéité entre ces deux espèces et leurs évolutions :

1. Certains affirment que *Yersinia pseudotuberculosis* a évolué à partir de *Yersinia pestis*. Cette dernière serait apparue dans la région de l'Himalaya, puis se serait répandue selon trois directions : à l'est vers la Chine et la Mongolie, au sud vers l'Inde, et à l'ouest vers l'Europe. A partir de là, *Yersinia pseudotuberculosis* serait un clone dérivé de *Yersinia pestis* : ainsi l'agent de la pseudotuberculose en Europe serait issu de l'agent de la peste en Europe, l'agent de la pseudotuberculose en Asie serait issu de l'agent de la peste en Asie, etc... ce qui expliquerait les différences observées entre les manifestations de la pseudotuberculose en Europe et en Asie. Ainsi, les différences entre les souches européennes et asiatiques de *Yersinia pseudotuberculosis* seraient dues à des différences entre souches de *Yersinia pestis* dont elles dérivent (3, 18, 48, 92).
2. Cependant, de nombreux auteurs émettent une autre hypothèse : *Yersinia pestis* aurait évolué de *Yersinia pseudotuberculosis* il y a 1 500 à 20 000 ans, ce qui est donc très récent et expliquerait la grande homologie existant entre les deux espèces : par exemple, leurs séquences d'ARN16s sont identiques (3). Cette évolution se serait produite peu avant la première pandémie de peste humaine, par mutations successives et acquisition d'autres plasmides probablement par transfert horizontal à partir d'une bactérie inconnue hébergée chez les rongeurs ou les puces. La différenciation serait tellement récente que seules quelques séquences de polymorphisme se seraient accumulées (3, 6, 41, 49).

Outre ces deux hypothèses fréquemment évoquées dans la littérature, d'autres hypothèses ont été émises mais semblent moins plausibles :

1. Dans le réservoir animal de *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia pestis*, un seul complexe d'espèces existe, représenté à une extrême par les souches hypervirulentes de *Yersinia pestis*, et à une autre extrême par *Yersinia pseudotuberculosis*, avec des formes intermédiaires assurant une continuité génétique entre les deux extrêmes. En effet, des souches de *Yersinia pseudotuberculosis* avec des caractères structuraux de *Yersinia pestis* ont été isolées, ainsi que des souches de *Yersinia pestis* aberrantes isolées chez des patients atteints de forme très atténuée de peste. L'existence d'un réservoir murin commun pourrait permettre l'échange génétique horizontal entre les deux espèces de *Yersinia* (62).
2. Des mutations spontanées périodiques de *Yersinia pseudotuberculosis* en *Yersinia pestis* ont contribué à l'apparition et à la disparition mystérieuses des épidémies de peste, indépendamment de l'apparition de *Yersinia pseudotuberculosis* (62).

Ce qui semble certain pourtant aujourd'hui, c'est que la pseudotuberculose est apparue en Europe et s'est ensuite dispersée dans le monde entier où elle se maintient en tant qu'enzootie des rongeurs, de certains carnivores et oiseaux. Cette apparition en Europe serait à l'origine de la disparition de la peste en Europe à la fin du 18^{ème} siècle : sa capacité à se répandre lentement chez les rongeurs en étant peu pathogène pour ces animaux lui permet d'induire une immunité suffisante pour éliminer la peste par compétition écologique fondée sur une immunogénicité croisée et éviter l'apparition d'une troisième pandémie. Cette hypothèse est renforcée par le fait que lors de la troisième pandémie de 1869 à 1910, les ports d'Europe sont atteints par la peste mais la maladie n'arrive pas à pénétrer le continent, comme si l'Europe avait été vaccinée et que les rongeurs étaient devenus résistants à la peste (6, 92). De manière générale, *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolitica*, moins virulents que *Yersinia pestis*, semblent conférer une immunité protectrice durable vis-à-vis de *Yersinia pestis* et semblent donc avoir contribué à l'éradication progressive de la peste, notamment par une enzootie silencieuse de ces deux espèces au sein du réservoir murin. A l'heure actuelle, il existe une exclusion mutuelle de *Yersinia pestis* et *Yersinia pseudotuberculosis*/*Yersinia enterocolitica* dans la distribution mondiale, ce qui renforce l'hypothèse d'une éradication de la

peste liée au développement des infections par les deux autres espèces de *Yersinia* pathogènes. La peste persiste encore dans quelques régions du globe mais dans des conditions favorables à la prolifération de rongeurs, des ectoparasites et des contacts de ces animaux avec l'homme. L'incidence de la pseudotuberculose diminue aussi du fait d'une augmentation des infections à *Yersinia enterocolitica* (6).

Il faut tout de même retenir qu'il demeure encore beaucoup d'inconnues pour retracer l'histoire des *Yersinia*. Ces inconnues demeurent du fait d'une méconnaissance encore importante de *Yersinia pseudotuberculosis*, surtout dans certaines régions du globe où la maladie est peu connue. Une analyse de tous ces germes permettrait certainement de mieux connaître l'ancêtre de *Yersinia pestis* et donc mieux connaître *Yersinia pseudotuberculosis* (49).

2/ETUDE BACTERIOLOGIQUE

a/ Caractères morphologiques

Il s'agit d'une bactérie faisant de 1,5 à 2 μ sur 0,5 à 0,8 μ (les dimensions sont variables), présentant un centre clair plus marqué après coloration à la thionine phéniquée ou au bleu de toluidine. La bactérie est de forme variable, non sporulée, non capsulée (18, 25, 41, 121, 126).

En culture, les cellules isolées sont ovoïdes, ellipsoïdes, coccoïdes ou en forme de tige avec des extrémités arrondies, isolées ou en chaînes courtes. Une coloration bipolaire peut être observée (33, 41).

b/ Mobilité

Yersinia pseudotuberculosis est mobile à 22°C grâce à 1 à 6 flagelles péritriches. Elle est non mobile et non flagellée à 37°C (18, 19, 29, 32, 33, 41, 121). Le changement entre les deux formes s'opère aux alentours de 28 à 30°C. Les souches non mobiles ayant poussées à 37°C peuvent développer des flagelles et devenir mobiles à 22°C (18, 41).

Les souches humaines sont en général moins mobiles que les souches d'origine animales. Cependant, les souches isolées chez les primates présentent souvent les mêmes caractères de mobilité que les souches isolées chez l'homme (18).

Ce caractère est important pour la culture car à 37°C, il n'y a pas de mobilité et la dissociation s'accroît. Le germe croît donc mieux à 25°C qu'à 37°C (18, 23).

Le test de mobilité s'effectue sur le milieu semi-liquide de Hitchens, à 22 et 37°C (82).

c/ Résistance

Yersinia pseudotuberculosis est un germe qui survit très bien dans l'environnement (comme toutes les *Yersinia* à l'exception de *Yersinia pestis*), le sol, notamment dans des conditions défavorables à d'autres organismes, comme les milieux froids et humides, en partie grâce à son caractère anaérobie facultatif : la croissance de la bactérie dans l'eau en milieu naturel est influencée par le contact avec l'air, la proportion de matière organique, le pH, la température, la luminosité, la salinité, l'oxygène dissout, la saison, les pluies. Ainsi, l'eau associée à de la terre est plus riche en matière organique ce qui est favorable aux bactéries en hiver. De la même façon, les sols inondés, riches en matière organique, deviennent rapidement anaérobies et la bactérie survit bien dans ces conditions (21, 119). Si dans le milieu, d'autres microorganismes sont présents (bactéries non pathogènes, ou protozoaires

dans l'eau par exemple), alors le nombre de *Yersinia pseudotuberculosis* peut être régulé (119).

Yersinia pseudotuberculosis peut se maintenir 18 mois en terre stérilisée et 11 mois en terre non stérilisée (18, 121).

Dans des tissus, la survie est de 1 jour à 45°C, 18 jours à 40°C, 3 à 5 jours à 37°C, 10 à 20 jours à 22°C, et 3 mois à 2°C (41, 121, 130).

En suspension dans le lait, l'exposition à 60°C pendant 70 minutes ne tue que 20% des souches (41).

Le germe est détruit par une chaleur de 100°C (120), par 3 à 5 minutes de chauffage à 70°C ou 80°C, mais il survit à un chauffage de 180 minutes à 50°C ou 60°C, ou 6 heures à 50°C, ou ½ heure à 1 heure à 60°C (41, 130).

La résistance est légère à la dessiccation, mais des cultures lyophilisées ont été réactivées après au moins 2 ans sous forme de lyophilisat (41).

La destruction de la bactérie est chimiquement possible avec les procédés suivants : en 30 secondes avec du phénol à 15%, en 1 minute avec du formol 5%. Peuvent aussi être utilisés : du chlorure mercurique à 0,1%, de l'alcool à 75%, du chlorure de sodium à 0,58%, de la soude à 0,5 ou 1%, de la chloramine à 0,1% (121, 130).

En raison de la relative résistance de la bactérie dans le milieu, la pseudotuberculose apparaît comme une maladie insidieuse et difficile à contrôler (12).

d/ Antigènes et sérotypes

α/ Antigènes

Il existe deux types d'antigènes (18, 41, 121, 130) :

- Un antigène flagellaire H, protéique, thermolabile. Il en existe 5 types.
- Un antigène somatique, polysidolipoprotéique, constitué d'une fraction R hydrosoluble (commune à tous les types de *Yersinia pseudotuberculosis* et de *Yersinia pestis*) et d'une fraction O thermostable, responsable de la spécificité antigénique (la fraction lipopolysidique se comporte comme un haptène et n'est active qu'en association avec la fraction protéique). C'est aussi la fraction O qui permet de distinguer de nombreux sérotypes.

β/ Classification en sérotypes

Il existe plusieurs sérotypes et des sous-types sérologiques de *Yersinia pseudotuberculosis*. La classification en sérotype est basée sur les variations de la fraction O de l'antigène somatique (2, 4, 18, 26, 29, 45, 46) :

- Le sérotype O1 est divisé en trois sous-types : O1a, O1b et O1c. Ce sérotype est le plus fréquemment isolé en Europe et en Amérique du Nord : il représente près de 90% des sérotypes isolés en Europe, que ce soit chez l'homme ou l'animal (17, 60, 85, 105, 135). Il s'agit du sérotype le plus fréquemment isolé au parc zoologique d'Anvers de 1970 à 1974 (75). O1a est plus fréquent en Europe que O1b. Le sérotype O1 est rarement isolé en Asie : il a cependant été isolé chez l'homme, des primates, des saumons, des rennes, des rongeurs et dans l'environnement (60, 72). Il a été isolé chez des cervidés en Australie (72) et chez des buffles au Brésil (112). La découverte de O1c est récente, il s'agit d'un sérotype rarement décrit (93).
- Le sérotype O2 comprend trois sous-types : O2a, O2b et O2c. Il s'agit d'un sérotype essentiellement rencontré en Europe et en Amérique du Nord, mais avec une prévalence moindre que le sérotype O1. Il s'agit du deuxième sérotype le plus

fréquemment isolé au parc zoologique d'Anvers de 1970 à 1974 (76). Il a aussi été isolé en Australie chez des cervidés (72). Le sérotype O2c n'a été décrit qu'au Japon, isolé chez des carnivores domestiques, chez l'homme et dans de l'eau de montagne (68, 69, 117). Globalement, des infections par le sérotype O2 sont rarement décrites (96).

- Le sérotype O3 est essentiellement rencontré en Europe, en Amérique du Nord, en Australie (principal sérotype rencontré chez les moutons australiens), en Nouvelle-Zélande. En Europe, il s'agit du deuxième sérotype le plus fréquemment isolé chez l'homme (59). Il est très fréquemment isolé chez le lièvre en Europe, et chez le porc dans de nombreux pays (21, 58, 96). En Asie (Japon, Russie, Corée, etc...), il a été isolé chez l'homme, des rongeurs, des oiseaux et dans l'environnement (53). Il a été isolé chez des buffles au Brésil (112). Ce sérotype peut produire une toxine. La maladie a pu être reproduite expérimentalement avec ce sérotype chez des moutons, des chèvres et des porcs contrairement à d'autres sérotypes (41, 125).
- Le sérotype O4 est divisé en deux sous-types : O4a et O4b. Il est bien moins fréquent en Europe et en Amérique du Nord que les sérotypes précédemment décrits. Par contre, il s'agit d'un des sérotypes les plus fréquemment rencontrés au Japon (notamment le sous-type O4b), et en Asie de manière générale, où il est isolé chez l'homme, les primates, les rongeurs, les oiseaux, les carnivores domestiques, les porcs, dans l'eau et dans l'environnement (53, 68, 76, 103). Le sous-type O4b est essentiellement rencontré au Japon (85).
- O5 et O6 sont aussi bien moins fréquents en Europe et en Amérique du Nord, mais en revanche largement répandus au Japon. Le sérotype O5 peut être divisé en 2 sous-types : O5a et O5b, il s'agit de l'un des sérotypes les plus fréquents au Japon et en Russie chez l'homme (67). O5 a été isolé au Japon chez l'homme et dans l'eau de montagne (68, 69). O6 a été isolé au Japon dans l'eau de montagne, mais assez rarement chez l'homme. Les souches de sérotype O6 isolées chez des animaux ne sont pas associées à des signes cliniques. Cependant, quelques souches apparaissent pathogènes d'après une étude expérimentale (49, 93).
- Le sérotype O7 a été isolé au Japon chez des chiens et des chats.
- D'autres sérotypes existent mais leur importance pathologique est moindre et l'incidence anecdotique. Il s'agit de O8, O9, O10, O11, O12, O13, O14. O10 possède cependant quelques souches pathogènes (93).

De nombreuses souches appartenant aux sérotypes O1 à O5 ont été isolées en Europe, en Amérique du Nord, en Asie, et presque toutes sont pathogènes. Certaines souches de sérotypes O3 semblent peu ou pas virulentes, et d'autres particulièrement virulentes. Les souches de sérotypes O1c, O7, O9, O11, O12, O13 et O14 sont avirulentes (93, 121). Mais en ce qui concerne les sérotypes dont la virulence est avérée, il n'existe pas de relation claire entre sérotype, sévérité de la maladie et espèces sensibles (23).

De la même façon, même s'il semble qu'en Asie les principaux sérotypes rencontrés soient O4 et O5 (O1, O2 et O3 occasionnellement) et en Europe, Amérique du Nord et Australie O1, O2 et O3, il existe des variations importantes suivant les pays d'un même continent et même suivant les régions d'un même pays (119).

Il existe peu de différences entre les sérotypes isolés chez l'homme et ceux isolés chez l'animal. En effet, la source de contamination de l'homme est bien souvent animale (directement ou indirectement) (4, 18).

Tableau 1 : étude antigénique et sérotypes de *Yersinia pseudotuberculosis*.

SÉROTYPES	SOUS-TYPES	ANTIGÈNES SOMATIQUES		ANTIGÈNES FLAGELLAIRES
		FRACTION R ⁽¹⁾	FRACTION O ⁽²⁾	H ⁽³⁾
O1 :	a	I	2,3, 23	a,c
	b	I	2,4, 23	a,c
	c	I	2, 4, 17, 24	b, c, d
O2	a	I	5,6, 16	a,d
	b	I	5,7, 16, 17	a,d
	c	I	5, 7, 11, 18	a, d
O3 :		I	8, 15	a
O4	a	I	9,11	a,b
	b	I	9,12	a,b,d
O5 :	a	I	10,14	a,e, (b)
	b	I	10,15	a
O6		I	13, (19), 26	a
O7		I	19, (13)	a
O8		I	11, 20	a
O9		I	25, (10)	a, b, d
O10		I	(26)	a, d
O11		I	27, 4, 15	b, d
O12		I	(18), (27), (28)	a, b
O13		I	(28), (29)	absence
O14		I	(13), (30)	a, b, d

⁽¹⁾ I représente la fraction commune à tous les types de *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia pestis*.

⁽²⁾ Il existe 30 types de fractions O, fraction spécifiques.

⁽³⁾ Il existe 5 types de fraction H

Les sérotypes sont identifiés par microagglutination. L'identification des sérotypes et des sous-types est importante pour les enquêtes épidémiologiques (26, 137, 138).

χ/ Antigénicité croisée

La surface cellulaire est complexe et des réactions sérologiques croisées existent entre certains sérotypes et avec d'autres bactéries, notamment des entérobactéries (18, 26, 27, 60, 82, 95, 130, 148) :

- Entre *Yersinia pestis* et *Yersinia pseudotuberculosis* (antigène R commun). Des réactions sérologiques croisées sont possibles.
- Entre *Yersinia enterocolitica* et *Yersinia pseudotuberculosis*, des réactions sérologiques croisées sont possibles.
- Entre les salmonelles O2 (facteurs 9 et 46 des salmonelles du groupe D et facteurs 4 et 27 des salmonelles du groupe B) et *Yersinia pseudotuberculosis* type II.
- Entre les salmonelles O4 (facteurs 14 des salmonelles du groupe H et les salmonelles du groupe D) et *Yersinia pseudotuberculosis* type IV.
- Entre *Pasteurella multocida* et *Yersinia pseudotuberculosis* type IV.
- Entre *Brucella*, *Vibrio*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Flaviobacterium meningosepticum*, *Bordetella bronchiseptica* et *Yersinia pseudotuberculosis*.

Cette antigénicité croisée avec d'autres genres de bactéries a des conséquences lors de tests sérologiques : il est nécessaire, lors d'agglutination des types II et III de *Yersinia pseudotuberculosis*, de saturer au préalable les sérums suspects avec les salmonelles correspondantes (18).

e/ Caractères biochimiques

Des caractères biochimiques ont été décrits. Ils permettent d'identifier la bactérie. Cependant, ils peuvent varier d'une souche à l'autre de *Yersinia pseudotuberculosis*.

Tableau 2 : caractères biochimiques de *Yersinia pseudotuberculosis* (4, 10, 18, 19, 23, 25, 32, 33, 34, 41, 55, 72, 82, 96, 98, 100, 112, 115, 116, 124, 126, 130, 131, 137, 147)

Caractère biochimique	Résultat
Agglutination	+
Uréase	+
Galactosidase (ONPG)	+
Catalase	+
Oxydase	-
Gélatinase	-
Lysine décarboxylase	-
Arginine dihydrolase	-
Tryptophane deaminase	-
Phénylalanine deaminase	variable
Ornithine décarboxylase	-
Réduction des nitrates	+
Test au rouge de méthyl	+
Réduction du bleu de méthylène	+
Fermentation du glucose, xylose, maltose ⁽¹⁾ , laevulose	+
Fermentation de l'arabinose, du rhamnose, du mélibiose, du tréhalose, du sucrose, du raffinose	variable
Fermentation du lactose, saccharose, sorbose, cellobiose	-
Fermentation du mannitol, glycérol	+
Fermentation du dulcitol, de l'adonitol	variable
Fermentation du sorbitol, inositol	-
Fermentation de la salicine	variable
Production de gaz	-
Utilisation de l'esculine	+
Utilisation de l'amygdaline	-
Utilisation de l'inuline	-
Utilisation du malonate	- , rarement +
Utilisation du citrate	variable
Production d'indole	-, rarement +
Production de sulphide d'hydrogène	-
Test de Voges-Proskauer	-, rarement +
Sensibilité au bactériophage	+

⁽¹⁾ variable suivant la température d'incubation (toutes les souches le fermentent à 30°C en 24h, mais à 37°C seulement 25% des souches) (89)

Certains caractères biochimiques sont constants, quels que soit la souche ou le sérotype de la bactérie. En revanche, pour certains caractères, les résultats obtenus sont très variables : il s'agit surtout de la fermentation de certains sucres (essentiellement mélibiose, rhamnose, raffinose) et de l'utilisation du citrate. Cette variabilité peut poser problème pour l'identification d'une souche en culture, et notamment pour le diagnostic différentiel avec d'autres bactéries du genre *Yersinia* (98, 124).

Une étude a permis de constituer une nouvelle classification de *Yersinia pseudotuberculosis* à partir de l'utilisation ou non du mélibiose, du raffinose et du citrate (138) :

- Biovar 1 : melibiose +, citrate -, raffinose - : 60% des souches étudiées (sérotypes O1a, O1b, O2, O4b, O5, O6, O7, O8, O10)
- Biovar 2 : melibiose -, citrate -, raffinose - : 30% des souches étudiées (sérotypes O1c, O3, O9, O12, O13, O14)
- Biovar 3 : melibiose -, citrate +, raffinose - : 5% des souches étudiées (sérotype O11)
- Biovar 4 : melibiose +, citrate -, raffinose + : 5% des souches étudiées (sérotype O4a)

f/ Caractères cultureux

α/ Milieux utilisés

La littérature décrit une grande quantité de milieux utilisés avec plus ou moins de succès pour la culture de *Yersinia pseudotuberculosis*.

Certains pensent que tous les milieux aérobies peuvent être utilisés (18). Cependant, lors de coproculture par exemple, les milieux traditionnels ne sont pas très intéressants car les petites colonies de *Yersinia pseudotuberculosis* sont rapidement envahies par la flore non pathogène de l'organisme. Il est préférable d'utiliser des milieux sélectifs (38).

Voici les différents milieux sélectifs ayant été décrits pour la culture de *Yersinia pseudotuberculosis*, il s'agit bien souvent de milieux sélectifs gélosés fréquemment utilisés pour les coprocultures chez l'homme :

- Le milieu de Mac Conkey. Il s'agit d'un milieu sélectif très couramment utilisé pour l'isolement et la différenciation des bactéries entériques, pour *Yersinia pseudotuberculosis* en particulier. La culture peut être lue plusieurs jours après l'ensemencement à 25°C, cependant une autolyse peut apparaître en quelques jours (10, 32, 40, 131).
- Le milieu CIN (gélose Cefsulodin Irgasan Novobiocine), milieu sélectif pour les *Yersinia* (76, 96, 124).
- Le milieu DCL (gélose Désoxycholate Citrate Lactose) ou DCL enrichi de 2% de désoxycholate de soude (12, 18, 26, 87) ou DCA (Désoxycholate Citrate Sugar) après concentration sur milieu au sélénite (57).
- Les géloses au sang (5% de sang) (55, 106, 126, 131).
- Le milieu SS (Salmonella Shigella). La croissance est cependant décrite comme irrégulière parfois sur ce milieu (40).
- Le milieu Trypticase soy avec 7% de sang de mouton (12, 49, 132).

D'autres milieux sont parfois décrits dans la littérature mais d'efficacité moindre et inconstante : peu de croissance sur le milieu de Wilson et Blair, croissance faible sur le milieu au sulfite de bismuth et uniquement à 22°C, pas de croissance sur le milieu au vert brillant, croissance irrégulière suivant les souches sur milieu Hektoen, 93% de croissance sur le milieu XLD (40), milieu lactose/sucrose/urée, milieux de Kniselys, Morris, milieu au sang de Fildes (69), milieu de Sabouraud (55), de Rappaport (21, 58), gélose chocolat (126), milieu EMB,

milieu colistine nalidixique enrichi en sang (13), gélose peptone (24), milieu ENDO (39), milieu Lucia-Bertani (LB) à 28°C pendant 24h (30, 76, 82).

β/ Importance de la température

La température de culture a une importance capitale. On a vu en effet que *Yersinia pseudotuberculosis* est une bactérie qui survit et se multiplie très bien lors de climat froid et humide, ce qui est défavorable à la croissance des autres bactéries : la croissance de *Yersinia pseudotuberculosis* s'effectue normalement entre 0 et 44°C, avec un optimum autour de 30°C, alors que les autres entérobactéries ont plutôt un optimum autour de 36 à 43°C, et croissent entre 4 et 47°C. A 37°C, la croissance de la bactérie peut donc être étouffée par celles d'autres entérobactéries croissant mieux à cette température (10, 23, 40).

Cette température est importante car elle influence les besoins nutritionnels de la bactérie. *Yersinia pseudotuberculosis* a besoin de nutriments à 37°C dont elle n'a pas besoin à 28°C. Ainsi, il est possible de cultiver malgré tout la bactérie à une température élevée, à condition de lui apporter les nutriments nécessaires.

D'autre part, la bactérie est mobile à 22°C mais ne l'est plus à 37°C, la dissociation augmente donc à cette température. La température influe aussi sur le développement de colonies lisses (qui se forment à 22°C) ou rugueuses (qui se forment à 37°C) en fonction des milieux (18, 40).

Les données de la littérature sont variables, certains auteurs décrivent une bonne réussite en culture à 37°C, d'autres à 22°C (41), et enfin certains préconisent un enrichissement par le froid préalable à la mise en culture afin d'obtenir de meilleurs résultats (20).

χ/ Méthodes d'enrichissement

Il existe plusieurs méthodes d'enrichissement qui permettent d'améliorer la culture de *Yersinia pseudotuberculosis* et éviter l'envahissement de la culture par d'autres entérobactéries.

La première méthode décrite et la plus communément utilisée est l'enrichissement par le froid. Plusieurs techniques ont été décrites :

- Mise en culture sur milieu LB puis maintien à -80°C après ajout de glycérol à la concentration finale de 15% (76)
- Mise en culture sur milieu PMB et maintien à 4°C, réalisation de subcultures à 7, 14 et 21 jours (98)
- Maintien dans une solution tampon saline, le PBS (Phosphate Buffered Saline), à 4°C, pendant 2 à 5 semaines (87). Des subcultures sont réalisées chaque semaine pendant 4 semaines (117). Certains auteurs décrivent une perte possible des bactéries au delà d'une durée de 2 semaines (87). Le PBS est un milieu tamponné à pH=7,6 à la concentration de 1/15 à 1/10 (117, 129, 153). Il s'agit de la méthode d'enrichissement la plus couramment utilisée.

L'enrichissement par le froid présente tout son intérêt lors de culture à partir de prélèvements intestinaux (131).

D'autres méthodes d'enrichissement ont été décrites :

- Enrichissement par traitement alcalin selon la méthode d'Aullisio *et al.* Le prélèvement est mélangé avec de la soude à 0,25% avant inoculation sur un milieu de culture (53, 98).

- Mise en culture sur milieu TSB à 22°C pendant 16 à 18h puis ensemencement du milieu de Rappaport modifié, suivi d'une incubation à 25°C pendant 3 jours (98)
- Mise en culture sur milieu de Rappaport modifié, cette méthode est efficace pour la culture de *Yersinia enterocolitica*, mais apporte peu de résultat pour *Yersinia pseudotuberculosis* (98).
- Mise en culture sur milieu au sélénite une nuit à 37°C (67).

Les meilleurs résultats sont vraisemblablement obtenus avec un enrichissement sur le froid en milieu PBS (enrichi éventuellement avec du sang de bœuf lysé) pendant 2 semaines à 4°C, suivi d'un traitement alcalin puis une mise en culture sur un milieu traditionnellement utilisé, tel que le milieu de Mac Conkey, le milieu CIN, une gélose au sang ou le milieu SS (67, 98).

Une étude chez le porc a montré qu'aucun isolement n'a pu être réalisé si le prélèvement était directement mis en culture car un étouffement par d'autres bactéries se produit alors. Aucun isolement n'a pu être réalisé non plus avec un traitement alcalin seul. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec un enrichissement par le froid suivi d'un traitement alcalin (117).

Aspects de la culture

La morphologie et la biologie des bactéries varient suivant la durée de la mise en culture, le type de milieu utilisé et la température d'incubation (41).

De manière générale, la culture est macroscopiquement visible à la sixième heure en milieu liquide et à la dixième heure en milieu solide. Les colonies sont en général translucides, de 0.5 à 1 mm de diamètre à 24h, de 1 à 2 mm à 48h. Elles deviennent opaques, blanchâtres ou gris jaunâtres ensuite, la surface peut prendre des reflets cuivrés (18, 25).

En milieu CIN, on observe des petites colonies roses à rouges foncées avec un « œil » central bleu en 24h, puis plus grandes (1,5mm de diamètre) et mauves à 48h (98, 109, 116, 124, 134).

Sur une gélose au sang, on observe des petites colonies rondes, finement granuleuses, d'abord translucides puis grises/jaunes, au centre opaque avec une périphérie plate, non hémolytiques et sans odeur (55, 106, 126, 131).

La croissance sur milieu DCL donne des colonies lisses et transparentes en 24h d'incubation. Puis, 24 à 48h plus tard, les colonies deviennent opaques et colorées en blanc-crème voire rose, sans changement apparent dans le milieu de culture (40, 41, 130).

Sur milieu de Mac Conkey ou gélose SS, les colonies sont petites et confluentes, humides, brillantes, incolores à grisâtres puis roses pâles, translucides, aux bords irréguliers après 24 à 48h d'incubation. Il s'agit de colonies très similaires aux colonies de *Shigella* mais la croissance de *Yersinia pseudotuberculosis* est plus lente, en 48h en général au lieu de 24h (40).

Sur Trypticase soja, apparaissent en 24h des petites colonies rondes de 0,5 à 1mm de diamètre, jaunes grises et translucides lors de conditions aérobies. En conditions anaérobies, les colonies sont de très petite taille (12, 49, 132).

De manière générale, on observe une certaine uniformité de l'aspect des colonies quel que soit le milieu utilisé (40).

Les colonies de petite taille sont plus souvent associées avec une forte virulence sur les souris que les colonies de grande taille, et la proportion de colonies de grande taille augmente après une série de subcultures et d'incubation à 37°C (59, 63).

Tableau 3 : morphologie de *Yersinia pseudotuberculosis* sur différents milieux de culture (incubation à 35/37°C, lecture au bout de 48h) (39).

Caractéristiques	Milieux de culture				
	Milieu SS	Mac Conkey	Hektoen ¹	EMB	XLD ¹
Taille (mm)	1-2	2	1-2	1-2	1-2
Couleur	Incolore, gris, rose pâle	Incolore, gris, rose pâle	Verte	Incolore	Rouge
Surface	Lisse Brillante humide	Lisse Brillante humide	Lisse Brillante humide	Lisse Brillante humide	Lisse Brillante humide
Aspect	translucide	translucide	translucide	translucide	Translucide
Forme	circulaire	circulaire	circulaire	circulaire	circulaire
Elévation	Convexe ou pulvérulente	Convexe ou pulvérulente	Convexe ou pulvérulente	Convexe ou pulvérulente	Convexe ou pulvérulente

¹ inhibition de certaines souches sur gélose de Hektoen et XLD

ε/ Conclusion

Il n'existe pas de méthode universelle. Un très grand nombre de méthodes sont décrites dans la littérature avec des résultats variables d'une étude à l'autre. Il semble cependant que les points suivants soient importants :

1. La combinaison d'un enrichissement par le froid (c'est-à-dire une croissance à 4°C) avec tampon phosphate (PBS) et d'une culture sur milieu sélectif semble être la méthode la plus efficace et en tout cas la plus récemment décrite et la plus couramment employée à l'heure actuelle (23, 28, 30, 45).
2. Les milieux sélectifs les plus efficaces sont probablement le milieu de Mac Conkey, le milieu CIN, le milieu SS, la gélose au sang. Une association de plusieurs milieux successifs est couramment décrite (par exemple : milieu de Mac Conkey puis gélose au sang) (40, 55, 63).
3. Bien souvent, une température d'incubation de 35 à 37°C semble plus adaptée que l'incubation à 22°C. Il est certain qu'en cas d'ensemencement direct d'un prélèvement intestinal sur un milieu peu sélectif à 37°C, un envahissement de la culture par d'autres espèces d'entérobactéries est fréquent (23, 53). Mais il semble préférable d'effectuer un enrichissement préalable (froid et traitement alcalin) plutôt que de faire une incubation directe à 22°C pour limiter la croissance d'autres bactéries. L'ambiance doit être aérobie, avec 10% de dioxyde de carbone (55).
4. La croissance de *Yersinia pseudotuberculosis* est plus lente que celle d'autres espèces de *Yersinia* : 48h sont en général nécessaires pour un développement satisfaisant et une caractérisation de la culture, alors que *Yersinia enterocolitica* n'a besoin que de 24h. Certains auteurs semblent pourtant pouvoir caractériser la culture dès 18h à 24h sur milieu de Mac Conkey. Des petites colonies peuvent être visibles à 24h, mais elles atteignent une bonne taille (2 à 3 mm) en 3 jours (23, 40, 41, 58, 63, 72). Attention cependant, une culture de *Yersinia pseudotuberculosis* à 48h ressemble beaucoup à une culture d'autres entérobactéries (32).
5. Le prélèvement doit être adapté à la symptomatologie afin d'obtenir de bons résultats : préférer la culture d'un prélèvement de sang lors de septicémie à un prélèvement de selles qui peut alors donner un résultat négatif par exemple. La culture à partir de tissu congelé est possible plusieurs mois après la mise en congélation (10).

g/ Virulence bactérienne

La virulence de *Yersinia pseudotuberculosis* est liée à la capacité de la bactérie à envahir les cellules et à survivre de manière intracellulaire (27, 51). Elle est permise par l'expression de deux types de gènes : des gènes chromosomiques et des gènes plasmidiques.

α/ Virulence liée au plasmide

Un plasmide (environ 70kb) de virulence existe chez les 3 espèces pathogènes de *Yersinia* et est retrouvé dans quasiment toutes les souches de *Yersinia pseudotuberculosis* : une étude au Japon le met en évidence chez 105 souches de *Yersinia pseudotuberculosis* sur 110. Il est indispensable à l'expression de la virulence de la bactérie : en l'absence de plasmide, une souche n'est en général pas pathogène. Inversement, si elle possède le plasmide, elle est pathogène. Cependant, le plasmide peut exceptionnellement se perdre lors de la culture de la bactérie ; on constate alors que la souche peut être non pathogène ou parfois qu'elle conserve une virulence, certes diminuée (76, 115).

Le plasmide de virulence code pour des opérons complexes impliqués dans l'expression de protéines de virulence. Ces protéines sont impliquées dans l'adhérence cellulaire, la résistance à la phagocytose, la survie dans le sérum, la cytotoxicité et l'adhésion au collagène.

Il existe différents types de plasmides qui permettent une classification encore plus poussée que les sérotypes. Une étude au Japon a montré par exemple que le sérotype O1b présente 4 plasmides différents et le sérotype O4b 10 plasmides de types différents. Cette donnée est intéressante car l'étude des plasmides permet de retracer l'origine d'une infection. Par exemple, un homme est infecté par un germe du sérotype O4b de type plasmidique 1. Ce même type de germe est retrouvé chez des animaux sauvages, mais pas chez les animaux domestiques. Par conséquent, les animaux sauvages sont très sûrement les principales sources d'infection par *Yersinia pseudotuberculosis* O4b1. Ainsi le typage des plasmides aide à l'épidémiologie de la maladie afin de retracer la chaîne des contaminations (46, 47).

On retrouve différents types de gènes impliqués dans l'expression de la virulence, exprimés en réponse à des stimuli extracellulaires tels que la quantité de calcium ou la température :

- **Les gènes Yops** (Yop=Yersinia Outer membrane Proteins). Les protéines synthétisées par ces gènes sont des protéines membranaires, elles altèrent le cytosquelette des cellules hôtes, leur activité est dépendante de la température (la bactérie les synthétise à 37°C aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*). L'expression de ces gènes est probablement régulée par des gènes chromosomiques. Le gène *YopH* code pour une protéine ayant une activité phosphatase et pouvant causer la déphosphorylation de protéines de l'hôte et donc ayant une fonction clé dans le blocage de la phagocytose par l'agent pathogène. Cette protéine a des similitudes structurales avec des phosphatases eucaryotes. Le gène *YopT* (70 à 75 kb) code pour une protéine effectrice YopT de 35,5kDa induisant un effet cytotoxique sur les cellules de l'hôte, dont les macrophages : cette protéine a une activité antiphagocytaire, elle inhibe les GTPases de la cellule hôte. Il s'agit d'un gène commun aux trois espèces pathogènes de *Yersinia*. *YopA* code pour une adhésine permettant la fixation sur les cellules hôtes, notamment les macrophages (activation de la phagocytose). *YopE* provoque l'inactivation de l'activité GTPase des cellules hôtes. *YopP* et *YopJ* engendrent le blocage de l'activation d'un facteur nucléaire (7, 59, 123, 128, 151). D'autres auteurs parlent de gènes *Yop1* à *Yop5* : Yop1 est une protéine impliquée dans l'adhérence

cellulaire, la résistance à la phagocytose, la survie dans le sérum et elle peut se lier au collagène donc avoir un rôle probable dans les arthrites décrites chez l'homme. Yop2 à Yop5 sont des protéines relâchées par les cellules en croissance dans un milieu pauvre en calcium, elles jouent un rôle cytotoxique et sont impliquées dans la virulence chez l'animal (59, 128). Les mutants *yop⁻* engendrent des souches avirulentes (151).

- La présence de la phosphatase YopH a permis de soupçonner la présence de protéines kinase sécrétées par les bactéries. Ainsi, **le gène plasmidique *ypkA*** (ou *YopO*) a été étudié, il code pour une protéine kinase. Des mutations sur ces gènes provoquent l'absence de virulence de la bactérie. Ces protéines kinases sont impliquées dans la phosphorylation de protéines associées à des fonctions de croissance et de prolifération cellulaire. *ypkA* est un déterminant indispensable à la virulence de la bactérie. Ce gène n'a été identifié que chez *Yersinia pseudotuberculosis* mais des gènes analogues pourraient être présents chez les autres espèces pathogènes de *Yersinia*. Ces protéines présentent une grande homologie avec des protéines isolées dans des cellules eucaryotes, ce qui est en faveur de l'hypothèse selon laquelle ces gènes trouveraient leur source dans des cellules eucaryotes et que la présence du gène chez les bactéries résultent d'un transfert de gènes horizontal. Les fonctions exactes de *ypkA* ne sont pas encore clairement connues.
- **Le gène *YadA*** code pour une protéine permettant l'invasion cellulaire chez les mammifères. Cette protéine est une adhésine exposée à la surface bactérienne, elle permet une adhésion efficace à un très grand type de cellules eucaryotes. Mais des mutations affectant le gène *YadA* ne diminuent que faiblement l'activité de pénétration cellulaire de la bactérie (62, 123).
- **Le locus *pil*** permet la synthèse de pili de type IV jouant un rôle essentiel dans l'adhésion des bactéries gram négatif aux cellules hôtes. La transcription est régulée par la température, la densité cellulaire, l'osmolarité et la quantité d'oxygène, elle n'est pas régulée dans les conditions anaérobies, les fortes osmolarités et à 37°C, ce qui correspond aux conditions du tube digestif de l'hôte. Si le groupe de gènes (11 gènes) impliqué dans la synthèse des pili venait à subir une délétion, la pathogénicité de la bactérie serait diminuée (montré *in vitro* chez des souris infectée oralement), et la colonisation de la muqueuse du tube digestif réduite. 41% des souches isolées chez l'homme et l'animal présentaient ces gènes. La bactérie a probablement acquis ces gènes par transfert horizontal de gènes, ce qui est relativement aisé quand on sait que *Yersinia pseudotuberculosis* partage la même niche écologique avec de nombreuses autres bactéries. Mais ces gènes ne sont pas présents chez toutes les souches (30).
- **L'antigène de virulence (LcrV)** : le gène à l'origine de cet antigène code pour une protéine relâchée impliquée dans la sécrétion de protéine anti-hôte et dans l'échappement à la réponse immunitaire de l'hôte. Cette protéine est requise pour la régulation de la production des protéines Yops et, avec YopB et YopD, pour la translocation des protéines Yops dans les cellules hôtes. Les anticorps anti-LcrV permettent la neutralisation de l'effet immunosuppresseur et/ou l'inhibition de la translocation des protéines Yops (123).

Les gènes plasmidiques sont pour la plupart sous le contrôle de la température et d'un activateur transcriptionnel commun synthétisé par un gène chromosomique : le gène *virF* (97).

Certaines souches dénuées de plasmide présentent une virulence atténuée, cela signifie que des gènes chromosomiques sont aussi impliqués dans la virulence bactérienne (59, 93).

- **Le gène *inv*** code pour une protéine de virulence, l'invasine, permettant la liaison des bactéries à des cellules épithéliales et leur invasion. La mutation de ce gène provoque, lors d'infection expérimentale par voie orale chez la souris, la mort retardée de la souris (8 à 10 jours plus tard au lieu de 5 à 6 jours lors de l'infection par une souche non mutée), alors que l'infection par voie péritonéale ne modifie pas le cours de la maladie quelle que soit l'état du gène *inv*. Ainsi, il est probable qu'une mutation sur le gène *inv* abolisse l'invasion cellulaire tout en conservant sa virulence : l'invasine joue probablement le rôle d'adhésine. D'autre part, elle n'est importante que combinée à l'action de protéines Yops (59, 114). L'invasine n'est pas synthétisée à 37°C mais à des températures plus basses, ce qui signifie qu'en général l'invasine est présente en grande quantité avant la pénétration dans l'hôte (la bactérie l'a synthétisée quand elle était encore dans l'environnement, c'est-à-dire à une température plus basse). En se fixant sur un très grand nombre de cellules, elle se fixe aussi sur les macrophages ce qui entraîne une activation de la phagocytose (69). Une PCR est possible à partir de ce gène.
- Chez *Yersinia enterocolitica*, il existe aussi un **gène *ail*** mais qui n'est pas retrouvé chez *Yersinia pseudotuberculosis* (26, 27). Il permet l'adhésion cellulaire mais la pénétration cellulaire est variable suivant les types cellulaires. Ceci favorise la dissémination à travers l'hôte. La pénétration cellulaire se produit une fonction du sérum (70).
- Un **îlot de 5 gènes nommé HPI** (High-Pathogenicity Island) est présent sur le chromosome de presque toutes les souches de sérotypes O1 en Europe (il s'agit du sérotype le plus couramment isolé en Europe) et parfois dans le sérotype O3. Sa présence est essentielle à l'expression d'un phénotype haute virulence ; il est impliqué dans la synthèse, la régulation et le transport d'un sidérophore servant à la capture du fer. Un ensemble de gènes plus ou moins complet aboutit à une virulence de degré variable (49, 59).
- **Le gène *ypm*** (*Yersinia Pseudotuberculosis*-derived Mitogen) code pour une toxine superantigénique, une exotoxine. Ce gène possède trois variants *ypmA* (le plus fréquent, 98% des cas), *ypmB*, *ypmC* codant pour trois protéines YPMa, YPMb et YPMc. Il est probable que ce gène ait été acquis à partir d'une autre bactérie. Cette toxine exerce son effet toxique par un mécanisme dépendant des cellules T ; il s'agirait d'un facteur de nécrose cellulaire. Sa synthèse n'est pas dépendante de la température ou de la concentration en calcium. Toutes les souches isolées chez des patients avec des infections systémiques au Japon présentent le gène *ypm* et codent pour les protéines YPM. La majorité des souches isolées chez des patients avec des infections gastro-intestinales, chez des animaux sauvages, dans l'environnement, ne présente pas ce gène ni ne produisent de superantigène : ces protéines augmentent la toxicité de la bactérie dans le cas de maladies systémiques mais pas dans les infections gastro-intestinales. Les bactéries issues du sérotype O1a ne présentent pas ce gène en général, ainsi que certaines souches O3 et O7. C'est pourquoi ce gène n'est rencontré que dans les souches asiatiques de la bactérie, et rarement dans les souches européennes, du fait d'une répartition différente des sérotypes entre l'Europe et l'Asie. Ce fait pourrait contribuer à expliquer les différences observées dans les manifestations de la maladie entre l'Europe et l'Asie (49, 86, 139).

Conséquence : **la classification YPM/HPI**. Les germes YPM-/HPI+ sont les germes retrouvés en Europe et en Amérique du Nord, dans les cas d'infections gastro-entériques avec lymphadénite. A ce groupe, appartiennent les sérotypes O1a et O1b qui sont les plus souvent isolés dans ces cas-là. Ce type de germe est aussi retrouvé chez les animaux sauvages et le bétail. Les germes YPMa+/HPI- sont à l'origine d'infections systémiques en Asie. A ce groupe appartiennent de très nombreux sérotypes dont font aussi partie certaines souches O1a et O1b. Il existe d'autres types de germes dans la classification YPM/HPI, ils semblent peu pathogènes et sont essentiellement retrouvés en Asie. Cette nouvelle classification permet d'expliquer les différences de caractères biochimiques qui pouvaient exister entre différentes souches. D'autre part, cette classification permet d'expliquer les différences géographiques rencontrées entre les différentes souches de bactéries, de meilleure manière que les sérotypes (49).

χ/ Détection de la virulence

Différents tests permettent de détecter la virulence d'une souche bactérienne :

- La dépendance au calcium à 37°C in vitro (sur gélose à l'oxalate de magnésium). Même si la corrélation est forte entre virulence et dépendance au calcium, il semble que parfois la dépendance au calcium ne soit pas indispensable à la virulence (78, 93, 151).
- Le test de l'autoagglutination à 37°C par la méthode de Laird et Cavanaugh (78, 93, 98, 103, 134).
- Le test de l'activité de la pyrazinamidase par la méthode de Kandolo et Wauters (93).
- Le test de la pathogénicité pour les souris, par infection expérimentale des souris *per os* (93).
- Le test au rouge de Congo (sur gélose rouge de Congo/oxalate de magnésium) à 37°C pendant 24h : si on observe que de grandes colonies incolores alors le test est négatif, si on observe des petites colonies rouges alors le test est positif (98).
- La recherche du plasmide par la technique de lyse alcaline de Kaneko suivie par une électrophorèse sur gel d'agarose et analyse par une endonucléase de restriction, ou PCR pour détecter des gènes de virulence (93).

Obtenir une résultat positif à ces tests équivaut à mettre en évidence le plasmide de virulence (98, 103).

δ/ Conclusion

Différentes mutations sur les différents gènes impliqués dans l'adhésion et la pénétration cellulaire font varier la virulence de la souche bactérienne ce qui montre que des mutations spontanées modulent le degré de virulence de la bactérie (62). Les gènes plasmidiques sont les principaux acteurs de la virulence bactérienne, mais des gènes chromosomiques agissent aussi, soit directement, soit indirectement en permettant l'expression de gènes plasmidiques. Beaucoup d'inconnues subsistent cependant dans la compréhension de la virulence, notamment parce que de grandes variations peuvent être observées d'une souche bactérienne à l'autre (93).

h/ Caractères immunologiques

α/ La réaction immunitaire

Chez l'homme, la réaction immunitaire est essentiellement cellulaire (148).

La réaction immunitaire non spécifique ne permet qu'une réaction de phagocytose d'efficacité inconstante : la phagocytose est permise par les monocytes essentiellement et des neutrophiles. Les bactéries ne peuvent a priori pas survivre une fois ingérées par ces cellules, d'où l'importance du système des phagocytes mononucléés dans l'élimination de la bactérie. Cependant, l'efficacité de la phagocytose est variable suivant les souches : lors de maladie expérimentale chez des écureuils, la phagocytose est plus active avec le sérotype O3 qu'avec le sérotype O1, les bactéries les moins virulentes (O1) sont tuées dans les cellules de la phagocytose alors que pour les souches les plus virulentes (O3) les bactéries détruisent le phagocyte et se disséminent dans les organes (142). Par contre, les bactéries survivent lorsqu'elles sont ingérées par les autres cellules de l'hôte (tissus ou sang) (11, 27).

La réaction immunitaire spécifique permet la synthèse d'IgG, d'IgM ou d'IgA mais les données sont variables suivant les auteurs et semblent surtout variables selon les individus : pour certains, il y a synthèse d'IgM et d'IgG (134), pour d'autres il y a peu d'IgM et d'IgG (11, 18), parfois que des IgG ou que des IgM (105, 107). Il faut retenir que les IgA traduisent une infection récente ou présente (persistante même), les IgG seules une infection passée et les IgM une infection récente (59, 134).

Des anticorps agglutinants sont synthétisés dès le sixième ou septième jour chez l'homme, mais aussi des anticorps précipitants de façon plus précoce. Le diagnostic sérologique se fera donc par séro-agglutination, c'est-à-dire recherche des agglutinines (11, 18). Chez certains patients, le développement des anticorps est lent, avec un premier signe de réponse positive parfois plus de deux semaines après l'apparition des premiers symptômes et une culture fécale positive (133). Lors de complications, telles que l'arthrite chronique ou l'uvéite chez l'homme, on observe une persistance des IgA spécifique à la bactérie, une augmentation du nombre d'immun-complexes circulants et une augmentation de la réponse des lymphocytes du liquide synovial aux antigènes de *Yersinia*. Tout cela laisse penser que les bactéries restent dans l'intestin et les tissus lymphatiques pendant longtemps, il y a une stimulation continue du tissu lymphoïde associé au tube digestif, même si les coprologies se révèlent négatives (58, 105).

Le sérum possède des activités opsonisantes dont l'intensité augmente dans l'évolution de la maladie. Ces opsonines sont spécifiques. Son association avec les réactions immunitaires spécifiques et non spécifique permet la libération de l'organisme (11). La mesure de la capacité opsonisante du sérum révèle aussi l'intensité de la réaction immunitaire de l'organisme (134). Les espèces de *Yersinia* pathogènes sont résistantes à la lyse par le complément sérique. *Yersinia pseudotuberculosis* n'exprime cette propriété qu'à 37°C, elle est permise notamment par 2 protéines membranaires : YadA (synthétisée par le plasmide) et l'invasine (synthétisée par le chromosome) (62, 101).

Il existe un phénomène de tolérance immunitaire de *Yersinia pseudotuberculosis* par l'organisme car la bactérie possède des antigènes communs avec l'organisme. D'autre part, la lévomycéline, antibiotique parfois utilisé en thérapie humaine, possède des propriétés immunodépresseives. D'autres effets inhibiteurs ne sont pas exclus (11).

Cette « mauvaise immunité » ne conduit pas l'homme vers une issue fatale contrairement à l'animal (11). L'immunité acquise par l'infection naturelle ou expérimentale ne dure que 3 à 4 mois seulement (121, 126).

β/ Protection croisée entre Yersinia

In vitro, *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolitica* apportent une protection efficace contre l'infection par *Yersinia pestis*. Cette immunité est transférable par les lymphocytes immuns et non par le sérum. Ce sont des mécanismes immunoprotecteurs décrits pour d'autres agents pathogènes tels que *Salmonella*, *Listeria*,... (6, 41, 46). Par contre, le phénomène inverse n'est pas vrai : l'infection par *Yersinia pestis* n'immunise pas contre l'infection par *Yersinia pseudotuberculosis* (41). Si les plasmides de virulence sont ôtés chez *Yersinia enterocolitica*, alors l'immunogénicité hétérologue contre *Yersinia pestis* est partiellement abolie. Par conséquent, des produits des gènes plasmidiques sont impliqués dans l'acquisition de l'immunité (6, 7).

C/ EPIDEMIOLOGIE

1/ ESPECES CONCERNEES

De très nombreux animaux sont infectés par *Yersinia pseudotuberculosis* ; il s'agit d'un des agents pathogènes les plus ubiquitaires, commun à l'homme et à l'animal. Mais *Yersinia pseudotuberculosis* est avant tout un germe animal, occasionnellement présent chez l'homme (27).

a/ Classe des Ostéichthyens

Le saumon pourrait être touché par la maladie (48).

b/ Classe des Reptiles

Quelques cas semblent avoir été décrits chez des pythons, des tortues, mais de manière générale les reptiles semblent assez réfractaires (18).

c/ Classe des Oiseaux

Un très grand nombre d'espèces d'oiseaux est concerné par la pseudotuberculose. Plus de 50 espèces d'oiseaux vivant libres ou en captivité ont été décrites comme sensibles à la maladie à travers le monde (17, 18, 41, 42, 43, 53, 56, 57, 75, 82, 105, 115, 120, 143, 145) :

- Ordre des Passériformes : la maladie a été décrite chez 33 espèces de Passériformes. Exemples : hirondelles, pie, corbeau, corneille, alouette, merle, canari, mainate, diamant de Gould, des fringillidés (pinson, bouvreuil, gros-bec), bergeronnette grise (*Motacilla alba*), bruant masqué (*Emberiza spodocephala*), eurylaime émeraude (*Calyptomena viridis*), martin de Rothschild (*Leucopsar rothschildi*), garrulax à huppe blanche (*Garrulax leucolophus*), euplecte à épaules blanches (*Euplectes albonotatus*).
- Ordre des Psittaciformes : la maladie a été décrite chez 20 espèces de Psittaciformes. Exemples : cacatoès, conures, perruches dont perruche omnicolore (*Platyercus eximius*), perruche à croupion rouge (*Psephotus haematonotus*), perruche calopsitte (*Nymphicus hollandicus*).
- Ordre des Piciformes : la maladie a été décrite chez 14 espèces de Piciformes. Exemples : les différentes espèces de toucans, qui apparaissent comme des oiseaux hautement sensibles, dont le toucan de Swainson (*Ramphastos swainsonii*), le toucanet à bec jaune (*Aulacorhynchus calochrychus*), le toucan toco (*Ramphastos toco*), le toucan à bec rouge (*Ramphastos tucanus*).
- Ordre des Galliformes : la maladie a été décrite chez plusieurs espèces de Galliformes. Exemples : poule, faisan, dinde (*Meleagris gallipavo*), perdrix, caille, paon, grand coq de bruyère, tétra-lyre (*Lyrurus tetrix*), lagopède (*Lagopus l. lagopus*).
- Ordre des Columbiformes : la maladie a été décrite chez 7 espèces de Columbiformes. Exemples : pigeon, colombe, tourterelle maillée (*Streptopelia senegalensis*), pigeon roussard (*Columba guinea*).
- Ordre des Coraciiformes : la maladie a été décrite chez 5 espèces de Coraciiformes. Exemples : calao tarictic (*Penelopides panini*).
- Ordre des Anseriformes : la maladie a été décrite chez 3 espèces d'Anseriformes. Exemples : canard, cygne.

- Ordre des Gruiformes : la maladie a été décrite chez 3 espèces de Gruiformes. Exemples : grande outarde (*Otis tarda*).
- Ordre des Cuculiformes : la maladie a été décrite chez 3 espèces de Cuculiformes. Exemples : touraco vert (*Tauraco persa*), touraco de Hartlaub (*Tauraco hartlaubi*).
- Ordre des Ciconiiformes : la maladie a été décrite chez une espèce.
- Ordre des Charadriiformes : la maladie a été décrite chez une espèce.
- Ordre des Coliiformes : la maladie a été décrite chez une espèce.
- Ordre des Strigiformes : la maladie a été décrite chez le hibou, la chouette.
- Ordre des Struthioniformes : la maladie a été décrite chez l'autruche.
- Ordre des Falconiformes : la maladie a été décrite chez différents rapaces dont l'épervier.

d/ Classe des Mammifères, sous-classe des Marsupiaux

La pseudotuberculose a été décrite chez le kangourou, le wallaby agile (*Macropus agilis*) (75, 105).

e/ Classe des Mammifères, sous-classe des Placentaires

α/ Ordre des Insectivores

La maladie a été décrite chez le hérisson (*Erinaceus europaeus*) surtout en captivité, la musaraigne (*Suncus murinus*), la taupe (83, 148).

β/ Ordre des Chiroptères

La maladie a été décrite chez des chauve-souris.

χ/ Ordre des Xénarthres

La maladie a été décrite chez le fourmilier.

δ/ Ordre des Rongeurs

Les rongeurs sont particulièrement concernés par la pseudotuberculose car le germe est très fréquemment isolé chez ces animaux, ce seraient les espèces les plus sensibles à la maladie. Elle est la première cause de mortalité chez le ragondin (*Myocastor coypus*) et le castor (*Castor canadensis*) (18). Le mara (*Dolichotis patagonum*), rongeur de taille moyenne originaire d'Afrique du sud, est particulièrement sensible à la maladie (surtout en parc zoologique), suivi par le chinchilla (*Chinchilla laniger*) (64, 105, 148).

Les autres espèces suivantes sont sensibles à la maladie (75, 105) : cobaye (*Cavia aperea porcellus*), chien de prairie (*Cynomys ludovicianus*), agouti (*Dasyprocta aguti*), viscacha (*Lagidium spp.*), hutia de Jamaïque (*Geocapromys brownii*), lemming (*Lemmus lemmus*), mulots (*Apodemus spp.*), campagnols (*Arvicola spp.*, *Microtus spp.*, *Pitymus spp.* et *Clethrionomys spp.*), souris (*Mus spp.*), rat musqué (*Ondatra zibethica*), rats (*Rattus spp.*), écureuils (*Citellus spp.* et *Cynomys spp.*), marmotte (*Marmota marmota*), .

ε/ *Ordre des Carnivores*

Le chien et le chat sont des espèces sensibles à la pseudotuberculose.

Parmi les carnivores sauvages, la maladie a été décrite chez les espèces suivantes (105, 132, 148) : le renard roux (*Vulpes vulpes*), le renard gris, le lion (*Felis leo*), le puma, le jaguar, le tigre de sibérie (*Panthera tigris altaica*), l'ocelot (*Felis pardalis*), la fouine, le putois, la martre (*Martes martes*), la loutre d'Europe (*Lutra lutra*), le vison (*Mustela vison*), le raton-laveur (*Procyon lotor*).

φ/ *Ordre des Lagomorphes*

La pseudotuberculose est la première cause de mortalité chez le lièvre (18). La maladie a été décrite chez les espèces suivantes (105, 148) : le lièvre brun (*Lepus europaeus*), le lièvre variable d'Amérique (*Lepus americanus*), le lièvre variable d'Europe (*Lepus timidus*), le lièvre de Californie (*Lepus californicus*), le lapin de garenne (*Oryctolagus cuniculus*), le lapin à queue blanche (*Sylvilagus floridanus*).

γ/ *Ordre des Périssodactyles*

Le cheval peut être atteint, mais c'est un fait extrêmement rare.

η/ *Ordre des Hyracoidés*

La maladie a été décrite chez différentes espèces de damans (105).

ι/ *Ordre des Artiodactyles*

La pseudotuberculose est une cause majeure de mortalité chez ongulés domestiques et sauvages captifs (14).

- Famille des Suidés : le porc.
- Famille des Cervidés (13, 63, 72, 143, 148) : daim, chevreuil (*Capreolus capreolus*), cerf axis (*Axis axis*), cerf élaphe (*Cervus elaphus*), wapiti (*Cervus elaphus canadensis*), des hybrides de cerfs élaphe et de wapitis, cerf mulot (*Odocoileus hemionus*), cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*). La maladie est plutôt rare chez les espèces sauvages, et plus fréquente chez les espèces captives (25).
- Famille des Bovidés (13, 14, 22, 42, 65, 105, 143, 146, 148) : vache, mouton (exemple : mouton du Cameroun), chèvre (exemple : chèvres de Nubie), mouflons à manchette (*Ammotragus lervia*), mouflon des montagnes rocheuses (*Ovis canadensis*), mouflon de Corse (*Ovis musimon*), buffle d'Asie (*Bubalus bubalis*), buffle nain (*Syncerus caffer*), bœuf musqué (*Ovibos pallatus*), gazelle dama (*Dama dama*), oryx (*Oryx spp.*), antilope cervicapre (*Antilope cervicapra*), koudou (*Tragelaphus strepsiceros*), addax (*Addax nasomaculatus*), renne (*Rangifer tarandus*), gnou (*Connochaetes taurinus*).

φ/ *Ordre des Primates*

Un très grand nombre d'espèces est concerné, aussi bien des primates de l'Ancien Monde que du Nouveau Monde (131).

- Famille des Lémuridés (105): lémur catta (*Lemur catta*) par exemple.

- Famille des Callitrichidés (76, 105) : tamarins labiés (*Saguinus labiatus*), ouistiti à toupets blanches (*Callithrix jacchus*) par exemple.
- Famille des Cercopithécidés (8, 76, 108, 148): plusieurs espèces de macaques : macaque bonnet (*Macaca radiata*), macaque rhésus (*Macaca mulatta*), macaque japonais (*Macaca fuscata*), macaque Cynomolgus (*Macaca fascicularis*), macaque à queue de cochon (*Macaca nemestrina*), magot (*Macaca sylvana*) ; plusieurs espèces de babouins : babouin hamadryas (*Papio hamadryas*), babouin papion (*Papio papio*) ; pata ou singe rouge (*Erythrocebus patas*) ; de nombreuses espèces de cercopithèques telles que le singe vert (*Cercopithecus aethiops*) ; mangabeys à collier blanc (*Cercocebus atys*) entre autres espèces.
- Famille des Hylobatidés : siamang (*Hylobates syndactylus*) par exemple.
- Famille des Cébidés (75, 107, 143, 148) : singe-écureuil (*Saimiri sciureus*), atèle coaïta (*Ateles paniscus*), sapajou à front blanc (*Cebus albifrons*), singe-hibou (*Aotus nancymai*) en autres.
- Famille des Galagonidés (24, 105) : galago du Sénégal (*Galago senegalensis*), galago à queue touffue (*Galago crassicaudatus*) par exemple.
- Famille des Loridés (105): loris paresseux (*Nycticebus coucang*) en autres.
- Famille des Hominidés : bonobo (*Pan paniscus*), différentes espèces de chimpanzés, l'homme.

En parcs zoologiques les espèces les plus touchées sont les primates, les rongeurs et les oiseaux (76, 128).

2/ DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE

La distribution de *Yersinia pseudotuberculosis* est vraisemblablement mondiale même si la présence de la bactérie n'a pas été confirmée dans de nombreux pays d'Amérique, d'Afrique ou d'Asie (2,18).

- C'est dans l'hémisphère nord, et spécialement en Europe de l'ouest et centrale, où la maladie est endémique, que sa présence est la plus forte, aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Des cas ont été décrits en Belgique, au Danemark, en Angleterre, en France, en Allemagne, aux Pays-bas, en Hongrie, en Italie, en Pologne, au Portugal, en Roumanie, en Ecosse, en Suède, en Finlande (148).
- La maladie est décrite aussi en Amérique du Nord (Canada, Etats-Unis, Mexique), mais elle y semble moins fréquente qu'en Europe, et rarement en Amérique du sud (Brésil uniquement) (112, 148).
- En Asie, de très nombreux cas sont décrits, notamment chez l'homme. Mais la maladie n'apparaît pas sous la même forme qu'en Europe ou en Amérique du Nord. Les cas sont essentiellement décrits au Japon, en Corée, en Russie, et plus rarement en Inde, au Vietnam, en Mongolie (10, 148).
- En Australie et en Nouvelle-Zélande, la pseudotuberculose est aussi fréquemment décrite, elle se présente sous la même forme que celle rencontrée en Europe et en Amérique du nord (148).
- En Afrique, des cas ont été décrits en Algérie, dans l'ancien Congo belge (148).
- Un cas animal a été décrit en Israël chez une tourterelle maillée (145).

Il semblerait que la maladie soit d'abord apparue en Europe avant de disséminer dans le reste du monde (6, 92). Cependant, les sérotypes isolés ne sont pas les mêmes suivant les régions : en Amérique du Nord, en Europe, en Australie, O1 et O3 sont les principaux

sérotypes isolés, alors qu'en Asie, les principaux sérotypes isolés sont les sérotypes O4 et O5 (10, 17).

Avant 1980, l'infection était rare, voire inexistante, dans les pays méditerranéens, comme elle était rare dans le sud et l'est de la France (18). Elle est par exemple très peu répandue en Italie (27). Ces différences peuvent s'expliquer en partie par des climats différents : les climats secs semblent peu propices à la survie du germe (31), il s'agit surtout d'une maladie des pays « tempérés » (48).

En France, la maladie est essentiellement présente en région parisienne, mais aussi dans l'ouest, le nord, et le sud-ouest. La maladie est moins fréquente dans l'est et le sud, même si des cas s'y produisent régulièrement (18) (par exemple : cas chez des toucans au zoo de Mulhouse en mars 2003 [communication personnelle]).

Il est encore difficile d'expliquer à l'heure actuelle pourquoi certaines régions du globe semblent moins touchées par la maladie que d'autres : les réservoirs du germe sont-ils différents suivant les régions ? La surveillance sanitaire variable ou des techniques de détection différentes permettent-elles d'expliquer les différences observées (27) ?

Enfin, il est intéressant de souligner que l'aire de répartition de *Yersinia pseudotuberculosis* et de *Yersinia enterocolitica* se superpose à celle de *Yersinia pestis* telle qu'elle était durant la grande peste de 1348 à 1720 (6, 18). *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolitica* ont toutes les deux une distribution mondiale identique (1). Il est possible que l'apparition et l'expansion géographique de nouvelles espèces de *Yersinia*, proches de *Yersinia pestis* mais moins pathogènes, aient contribué à limiter l'expansion de la peste et expliquent pourquoi l'Europe est exemptée de peste de nos jours : l'incidence croissante des yersiniose digestives aurait permis, par immunogénicité croisée, la protection contre la peste et l'éradication progressive de cette dernière (4,6).

3/ FREQUENCE

Le nombre de pays concernés par la pseudotuberculose ne cesse d'augmenter, la maladie chez l'homme est en forte croissance au Japon (0,3% des patients à gastro-entérite sont infectés par *Yersinia pseudotuberculosis* au Japon) depuis les années 70 (2, 5, 45, 47), mais elle diminue dans d'autres régions où les infections à *Yersinia enterocolitica* augmentent.

Il s'agit bien souvent de cas sporadiques, que ce soit chez l'homme ou l'animal, mais des foyers à allure épidémiologique ont été décrits notamment chez le cobaye, le lièvre, la dinde, le canard, le pigeon, le serin, le mouton, surtout lors de fortes densités de populations (2, 33, 41, 43, 51). Chez l'homme, il a été décrit des épidémies de pseudotuberculose à manifestations entériques (48). La mortalité semble être plus forte en cas d'épidémies (131).

En parcs zoologiques, la pseudotuberculose est une des infections bactériennes les plus fréquentes rencontrée chez les animaux. La maladie est en général enzootique mais peut parfois prendre une allure épidémiologique, notamment chez les oiseaux (8 cas dans une période de 20 jours au zoo d'Anvers) (75).

Dans les parcs zoologiques français, une étude menée en 2001 a montré que (37) :

- 5 zoos sur 16 avaient des cas de pseudotuberculose chez les oiseaux
- 1 zoo sur 6 avait des cas de pseudotuberculose chez les lagomorphes
- 1 zoo sur 12 avait des cas de pseudotuberculose chez les rongeurs
- 2 zoos sur 15 avaient des cas de pseudotuberculose chez les ruminants (avec un cas de contamination humaine lors de l'autopsie de l'animal)
- 6 zoos sur 16 avaient des cas de pseudotuberculose chez les primates

La notion de fréquence de la maladie est à prendre avec précaution car c'est une maladie qui « n'est habituellement diagnostiquée que dans la mesure où elle est systématiquement dépistée » (91). Chez des animaux sauvages au Japon (blaireaux, rats-laveurs, renards, civettes, martres), une prévalence de 4,5% de porteurs est retrouvée (129). De plus, la fréquence semble variable suivant les années et les régions :

- ainsi dans les années 60, la maladie était-elle rarement observée à l'Ecole Vétérinaire d'Alfort, inexistante à Toulouse et très fréquente au contraire à Lyon où près de 80% des cas d'ictère chez le chat étaient dus à *Yersinia pseudotuberculosis* (91).
- Des études au Japon ont montré que le germe était présent chez 1,8% des chiens et 3,2% des chats sains, une autre étude au Japon donne des résultats différents : 6,3% pour les chiens, 1,8% pour les chats (45, 153).
- différentes études chez plusieurs espèces de primates captifs ont mis en évidence des prévalences variables : de 8,9% à 45% d'animaux séropositifs (8).

De manière générale, de grandes différences sont observées dans les chiffres d'une étude à l'autre. Une enquête en Nouvelle-Zélande a montré de grandes différences de prévalence par rapport à ce qui est constaté en Europe, en Amérique du Nord ou au Japon où *Yersinia pseudotuberculosis* est fréquemment retrouvée dans l'eau, chez les mammifères sauvages plus que chez les oiseaux sauvages (notamment les rongeurs sauvages et les lagomorphes) ; en Nouvelle-Zélande au contraire, *Yersinia pseudotuberculosis* est plus souvent retrouvée chez les oiseaux sauvages que chez les mammifères sauvages ou que dans le sol et l'eau. De même, cette étude a montré que 0,1% d'oiseaux en Nouvelle-Zélande étaient porteurs du germe, alors que d'autres études donnent une moyenne de 2,8% (31).

Ainsi, la pseudotuberculose touche un très grand nombre d'espèces, sévit dans un très grand nombre de pays, et pourtant, sa prévalence semble faible et les résultats obtenus d'une étude à l'autre sont très variables. Il est probable que la maladie est sous-estimée et plusieurs hypothèses permettent d'expliquer cette sous-estimation probable de la maladie et les différences observées d'une étude à l'autre :

- La symptomatologie est fruste et non pathognomonique.
- Les méthodes employées reposent souvent sur des analyses bactériologiques des selles. Or, la sensibilité de la culture fécale est faible comparée à celles d'autres méthodes et elle peut varier d'une espèce à l'autre. Les méthodes peuvent varier d'un pays à l'autre, d'une étude à l'autre, notamment du fait de l'utilisation de milieux de culture différents.
- Les méthodes de dépistage peuvent être adaptées mais mises en place dans des régions peu touchées, ce qui expliquerait dans certains cas la faible prévalence de la maladie, comme c'est le cas pour une étude menée en Italie, pays méditerranéen peu touché par définition.
- L'intensité de la surveillance est variable d'un pays à l'autre.
- Le mode d'excrétion n'est pas le même chez toutes les espèces et est peu connu, l'excrétion fécale est probablement intermittente comme pour les salmonelles.
- Il est possible que le germe se concentre dans les selles des êtres vivants pour expliquer la détection plus forte chez les êtres vivants que dans l'environnement.
- L'immunité variable suivant les espèces peut agir sur l'excrétion.
- La dose de bactéries nécessaire pour le développement de l'infection est variable suivant les espèces.
- Les réservoirs sont probablement différents selon les régions.
- Il existe une diminution progressive de l'incidence de la pseudotuberculose ces dernières années, au profit des infections à *Yersinia enterocolitica* (28, 31, 33, 41, 44)

4/ PROFIL SAISONNIER

a/ Existence d'un pic hivernal

La maladie est saisonnière tant chez l'homme que chez l'animal (12) : l'incidence de la maladie est plus forte en hiver, durant les mois froids (4, 27, 34, 46, 64). On parle de pic hivernal : la plupart des cas se produisent (dans l'hémisphère nord) de novembre à mai, avec un pic en mars. En général, il n'y a pas de cas de juillet à octobre (12, 17, 18, 53). Un second pic est parfois observé en avril/mai, mais uniquement dans certaines régions et dans certaines conditions (19).

Quelques exemples permettent d'illustrer ce fait :

- Au parc zoologique de Washington, il y a plus de cas l'hiver : l'épizootie, qui a touché plusieurs espèces en 1976, a sévi de mi-janvier à avril (10).
- Au parc zoologique de Jersey, les cas se sont produits de novembre à juin, avec un pic en mars, durant toute la durée de l'étude, de 1979 à 1994 (12).
- Au zoo d'Anvers, il s'est produit 42 cas de pseudotuberculose de 1970 à 1974. Les cas avaient lieu de novembre à mars essentiellement (pic en mars), avec quelques cas d'avril à juin (75).
- Au Japon, des cas décrits chez des primates captifs ont lieu en hiver et au printemps (76).
- Chez des gazelles damas en Grande-Bretagne, le pic de la maladie a lieu en mars (25).
- Une étude chez des chiens et chats sains a permis d'isoler le germe de manière plus fréquente en hiver et au printemps, qu'en automne ou en hiver (45).
- Chez le rongeur *Apodemus speciosus* au Japon, le germe n'est retrouvé que de novembre à mai (46).
- Le germe est isolé chez les oiseaux surtout en hiver et au printemps d'après une étude en Nouvelle-Zélande (31).
- Mort de 4 veaux en Amérique du Nord après 2 semaines de grand froid inhabituel (20).
- Chez le lièvre, il semble exister beaucoup de porteurs sains, dont certains ne développent la maladie qu'au moment d'une période froide et/ou humide (18).
- Les buffles sont plus touchés en hiver, que ce soit en Inde, au Brésil ou en Australie (65).
- Dans les élevage des cerfs, la maladie est plus présente en automne et en hiver (31), en Australie le pic se produit en juillet, ce qui correspond à l'hiver dans l'hémisphère sud (72).

b/ Importance du climat

Dans l'environnement, le germe est plus souvent isolé en hiver qu'en été, mais aussi et surtout si la saison est humide. En effet, dans certains pays comme l'Afrique du Sud par exemple, la prévalence de la maladie est plus importante durant les mois d'été (décembre à mai dans cette région) qui correspondent à la période humide ; durant la saison froide, le temps semble être trop sec (31).

Au Canada, dans la région des Banks Island, la maladie a été retrouvé chez des bœufs musqués vivant libres. Le climat y est arctique maritime : les hivers sont froids et pluvieux, les étés courts mais doux avec peu de précipitations. La maladie sévit en tant qu'épizootie depuis plusieurs années, des étés plus chauds que d'autres (engendrant un stress) et un

pâturage dans des prairies très humides en l'hiver pourraient expliquer l'incidence de la maladie dans cette région (14).

En Australie, la prévalence de la maladie est la plus forte en fin d'hiver/début de printemps surtout dans les zones les plus arrosées par les pluies (106). Des cas de pseudotuberculose chez des bovins ont été décrits suite à des inondations en hiver en Australie : l'épizootie survient surtout dans des pâturages faiblement drainés, récemment inondés, où une fine couche de vase est encore présente (21).

En automne, les conditions météorologiques sont importantes : on constate en général plus de cas s'il y a des pluies automnales importantes. Une fois les récoltes faites, le sol est directement accessible et la végétation est rare ; différentes espèces se retrouvent sur une même aire de nourrissage. Le labour à cette saison permet la persistance et la multiplication du germe dans le sol (18). Et la chute d'incidence en fin d'été/début d'automne pourrait s'expliquer par une prévalence plus faible du germe dans l'environnement après les mois chauds et secs de l'été.

Ainsi, les conditions froides mais aussi et surtout humides semblent être les conditions idéales au développement de la pseudotuberculose : le climat, l'humidité, plus que la saison, jouent un rôle important dans l'incidence de la maladie (31, 106). En parcs zoologiques, l'inadaptation des certaines espèces tropicales à des climats plus rudes pourrait augmenter la sensibilité à la maladie : l'hypothèse a été émise pour des cerfs axis en Australie (88).

c/ Origines possibles

Comment expliquer cette saisonnalité ?

- En parcs zoologiques, on évoque une augmentation de la concentration des animaux durant la saison froide et donc une augmentation des contacts, notamment des contacts avec les excréments des vecteurs (rongeurs, oiseaux), une augmentation du stress (d'où immunodépression), des problèmes d'hygiène, l'humidité (12, 17).
- Chez les oiseaux sauvages en Nouvelle-Zélande, on évoque la compétition alimentaire plus forte en hiver et au printemps et une survie bactérienne plus facile (31).
- Le stress lié au froid favoriserait le développement de la maladie, comme tout facteur de stress (63, 65). Ainsi, des épizooties en parcs zoologiques auraient débuté suite à d'importantes chutes de neige (145). Ce stress thermique est aussi évoqué chez des macaques au Japon (76).

En fait, l'explication la plus probable est la suivante : la bactérie survit mieux à des températures basses, contrairement à beaucoup d'autres germes. L'hiver est donc la saison idéale pour *Yersinia pseudotuberculosis*, d'autant plus que la compétition écologique avec d'autres germes est alors faible (23, 124). Cependant, on connaît encore mal les conditions de survie de la bactérie en été et en automne et il est donc difficile d'être affirmatif (124).

D'autre part, l'humidité joue un rôle fondamental : du fait de son caractère anaérobie facultatif, la bactérie survit bien dans des sols très humides voire inondés (qui sont alors anaérobies), d'autant plus que dans l'eau, le fer (facteur de croissance bactérien) devient soluble et est donc plus facilement disponible pour la bactérie, ce qui augmente la capacité de la bactérie à survivre en milieu humide (21). Cette survie du germe en hiver et au printemps dans les pays tempérés représente un avantage par rapport aux autres germes (18).

Outre l'écologie du germe, l'écologie des vecteurs du germe (oiseaux, rongeurs essentiellement) joue un rôle important : les saisons particulièrement favorables (fraîcheur, humidité) sont non seulement favorables à la persistance du germe mais aussi à la survie des vecteurs que sont par exemple les rongeurs (53).

Enfin, le stress (froid, humidité, concentration des animaux en captivité l'hiver, alimentation pauvre en hiver chez les animaux non-captifs) permettrait le développement de la maladie chez les animaux infectés (23).

5/ FACTEURS DE RECEPTIVITE

a/ Age

α/ Chez l'animal

L'influence de l'âge est peu connue chez les animaux, même si chez certaines espèces, des différences ont pu être décrites : ainsi, lors d'épizooties dans des élevages de cerfs en Nouvelle-Zélande ou en Australie, les jeunes sont plus touchés que les adultes (31, 72), parfois seuls les jeunes sont touchés comme dans certains élevages au Canada (116). Chez des buffles au Brésil, la mortalité est plus forte chez les jeunes (22,1%) que chez les adultes (8,2%) (65, 112). Une étude chez des bovins en Australie a montré que 30,9% étaient des veaux, 27,7% des bovins de l'année (un an), 10,9% des jeunes adultes, 27,7% des animaux matures de 36 mois. Dans une autre étude, la part des animaux matures atteints était de 52,7%. La maladie n'a jamais été démontrée chez les veaux de moins de 3 mois : on évoque la probabilité d'une protection par les anticorps maternels (124).

En ce qui concerne les carnivores domestiques, une étude menée au Japon n'a pas mis en évidence de différence significative en fonction de l'âge des animaux (45). De manière générale pourtant, la pseudotuberculose semble plutôt être une maladie d'adulte : le chat est surtout touché entre 3 et 12 ans, avec un pic entre 6 et 8 ans (18, 91).

Une étude chez des macaques au Japon n'a pas mis en évidence de différences liées à l'âge (8).

β/ Chez l'homme

L'importance de ce facteur est mieux connue chez l'homme.

En ce qui concerne la pseudotuberculose telle qu'elle est rencontrée en Europe ou en Amérique du Nord, ce sont principalement les enfants qui sont atteints. Lorsque l'adulte est atteint, c'est bien souvent en raison de facteurs prédisposants (18). Ainsi, lors d'une épidémie au Canada, 57% des personnes atteintes ont moins de 3 ans et 24% entre 4 et 19 ans (99). D'autres études montrent que 75% des cas ont entre 5 et 15 ans (111).

Dans la forme asiatique de la maladie, les enfants sont plus souvent atteints que les adultes (67), 60% des cas ont moins de 5 ans selon certaines études (119).

b/ Sexe

α/ Chez l'animal

Aucune différence liée au sexe n'a été mise en évidence chez l'animal (4, 18, 45) : des études chez le macaques au Japon (8), chez des chats (91), et chez des oiseaux, des rongeurs et des primates au parc zoologique d'Anvers (75) n'ont pas montré de prédispositions liées au sexe.

β/ Chez l'homme

Dans l'espèce humaine, quelle que soit la forme de la maladie, l'homme semble plus atteint que la femme (18). Le sexe ratio homme/femme dans une étude de la maladie chez les enfants au Japon et en Corée est de 15,5/1 (27) ; chez les enfants, 3 fois plus de garçons que de filles sont atteints (111). Selon d'autres études au Japon, le sexe-ratio homme/femme est de 1,2/1 (119) ou alors il n'y a pas de différences significatives (54, 66). D'autres auteurs expliquent qu'il n'y a pas de différence entre filles et garçons pour l'adénite mésentérique (forme de la pseudotuberculose touchant les enfants en Europe et en Amérique du Nord), mais que les filles semblent tolérer des désordres des nœuds lymphatiques sans manifestations cliniques, alors que les garçons ont des réactions plus prononcées (19).

Les résultats sont donc très variables d'une étude à l'autre mais il ressort globalement, que l'homme (et surtout le garçonnet) est plus sensible à la maladie que la femme (et surtout la fillette).

c/ Environnement

L'environnement agit dans le sens où des différences alimentaires (notamment liées au milieu) influencent la composition de la flore fécale (31). Le pâturage de certains ruminants sur des pâtures humides pourrait expliquer certains cas de pseudotuberculose, quand on connaît l'importance de l'humidité pour la survie du germe (14).

d/ Maladies intercurrentes

α/ Le parasitisme

Le parasitisme est souvent évoqué comme cause favorisant le développement de la pseudotuberculose : les lésions intestinales dues aux parasites peuvent faciliter la pénétration des bacilles dans l'organisme.

Les parasites évoqués chez le lièvre sont par exemple : *Dicrocoelium* spp., *Nematodirus* spp., *Trichuris* spp., *Eimeria* spp., les ascaris. Cependant, des différences significatives dans l'incidence de la maladie entre lièvres non parasités et lièvres parasités n'ont pas toujours été mises en évidence (18).

Le parasitisme est pourtant fortement évoqué comme facteurs favorisant chez les oiseaux (31), et chez tous les animaux en général (64) : ainsi sont retrouvés en association avec de la pseudotuberculose des parasites divers chez des cervidés en Australie mais en faible quantité (en moyenne 45 œufs par gramme de fèces) (72), *Eimeria* spp. chez des cervidés (116), différents vers, des douves et/ou des coccidies chez des bovins en Australie (124), des parasites non déterminés chez des hérissons (80), *Platinosomum fastosum* chez des chats (30, 100), *Trichostrongylus* spp., *Teladorsagia* spp. et/ou des coccidies chez des moutons en Australie (106), *Balantidium coli* et *Entamoeba* spp. chez des macaques (87), et *Balantidium coli* chez des porcs (58, 96).

De manière générale, toute lésion intestinale inflammatoire, traumatique (physique ou chimique) est favorable au développement de la maladie. Par exemple les produits toxiques ou les os de rongeurs ingérés par chats (18, 91, 100).

β/ Infections virales et/ou bactériennes

Chez le renard gris, un cas associant maladie de Carré, pseudotuberculose et listériose a été décrit. La maladie de Carré entraîne une immunodépression pouvant précipiter la pseudotuberculose (13).

Chez des moutons en Australie, *Yersinia pseudotuberculosis* était associée à *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter jejuni* et/ou *Escherichia coli* (106). Chez des macaques, *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolitica* ont été retrouvées de manière concomitante (87), ainsi que *Yersinia pseudotuberculosis* et *Shigella flexneri* (87, 113).

Des coronavirus et/ou des rotavirus ont été isolés chez des bovins atteints de pseudotuberculose en Australie (124).

Parasitoses, viroses, bactérioses peuvent être associées toutes ensemble chez certains individus. Ainsi, chez le porc, peste porcine, stéatite, *Balantidium coli*, pseudotuberculose peuvent être retrouvés de manière concomitante (58). Un hérisson présentait à la fois parasitisme, salmonellose et pseudotuberculose (cette dernière étant la cause de la mort de l'animal) (80). Des cervidés peuvent héberger *Yersinia pseudotuberculosis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, des œufs de nématodes en quantité faible ou modérée, *Eimeria* spp. (99). Une étude australienne a montré que 50 bovins sur 222 présentaient d'autres agents entéropathogènes en plus de *Yersinia pseudotuberculosis* (1 à 2 en plus) : des vers intestinaux, des douves, des coccidies, *Salmonella dublin*, des coronavirus, *Cryptosporidium* spp., des rotavirus, *Mycobacterium paratuberculosis* (124).

χ/ Autres pathologies

Chez l'homme, la forme septicémique, c'est-à-dire la forme touchant les adultes, est souvent associée à une maladie chronique intercurrente : cirrhose, anémie aplasique, insuffisance rénale, hémochromatose, diabète, maladies hépatiques en général (le contournement du mécanisme de filtre réticulo-épithélial dans les maladies hépatiques permet la bactériémie) (1, 15, 29, 51, 110). Ainsi, chez 54 cas de septicémie due à *Yersinia pseudotuberculosis* chez l'homme, 9 présentaient une hémochromatose/hémosidérose, 7 une cirrhose hépatique, 8 un diabète, 4 un excès d'alcool, 1 une hépatite active chronique, 1 une anémie, 1 une amyloïdose, 1 une artériosclérose, 1 une thalassémie majeure, 1 une néphrite interstitielle chronique traitée par dialyse, 1 une transplantation rénale, 1 un shunt ventriculopéritonéal (85). L'achlorhydrie chez homme ne permet pas une destruction du germe par l'acidité de l'estomac et serait un facteur possible favorisant la maladie (32). Un cas de pseudotuberculose a été décrit chez un homme atteint de lupus érythémateux (85).

Chez des bovins, l'association d'une infection à *Yersinia pseudotuberculosis* à des carences en cuivre, en glutathion peroxydase et/ou en sélénium ont été décrites (88). Chez le chat, les allergies peuvent entraîner secondairement la maladie chez un animal porteur sain (19).

δ/ Traitements immunosuppresseurs

Un traitement immunosuppresseur instauré pour traiter une autre pathologie peut précipiter la maladie (10, 15, 85) : des rats présents dans le zoo de Washington et susceptibles d'être à l'origine de la maladie qui sévit dans le parc sont capturés. Ils ne présentent aucun signe clinique de maladie. Après 15 jours de traitements immunosuppresseurs, ils meurent de septicémie due à la pseudotuberculose (10).

Chez l'homme, un traitement immunosuppresseur (lors de greffe par exemple), favorise le développement de la maladie sous sa forme septicémique : ainsi, un homme présentait des abcès spléniques, une endocardite et une ostéomyélite lombaire dus à *Yersinia pseudotuberculosis* (140).

NB : l'altération de la réponse immunitaire durant la gestation peut déclencher la maladie (88).

e/ Le rôle du fer

L'existence de plusieurs cas de pseudotuberculose associée à une surcharge hépatique en fer (hémosidérose/hémochromatose) chez les toucans dans différents parcs zoologiques [communications personnelles] nous a amené à nous interroger sur l'importance du fer dans la pseudotuberculose.

Les désordres du métabolisme ferrique sont un facteur important prédisposant aux septicémies chez l'homme (1, 29, 50, 15). Ce fait n'est pas propre aux espèces de *Yersinia*, mais cependant, l'effet semble être plus important pour les *Yersinia* que pour les autres bactéries (23). La relation entre yersiniose et surcharge en fer a été étudiée chez l'homme en dialyse (car qui dit dialyse, dit transfusion et donc apport de fer d'où surcharge en fer) : l'incidence de la bactériémie est 3 fois plus importante chez les patients hémodialysés avec surcharge en fer que sans surcharge en fer. Cela concerne aussi bien les bactéries gram positif que gram négatif (16). Quelques cas humains associant hémochromatose et septicémie à *Yersinia pseudotuberculosis* ont été décrits (18), mais l'association hémosidérose/*Yersinia enterocolitica* est plus fréquente (1). Les connaissances concernant cette dernière association peuvent aisément être extrapolées à l'association hémosidérose/*Yersinia pseudotuberculosis* (1).

L'augmentation de la quantité de fer augmente donc le risque d'infection bactérienne. Les raisons en sont les suivantes :

- Un excès de fer empêche le fonctionnement des leucocytes polynucléés, et donc entraîne la suppression des défenses de l'hôte. En effet, les granulocytes des patients dialysés avec surcharge en fer ont une phagocytose anormale et éliminent moins de microorganismes (16). Il y a, par exemple, une diminution de l'activité phagocytaire des neutrophiles (15).
- La croissance de la bactérie est stimulée dans un milieu enrichi en fer, car le fer est un facteur de croissance bactérienne : la multiplication bactérienne est accrue lorsque du fer est ajouté dans le milieu de culture. Des expériences animales ont montré une augmentation de la virulence bactérienne et une diminution de la DL50 chez un hôte en stress ferrique : ainsi la dose létale de *Yersinia enterocolitica* est divisée par 10 à 100 chez la souris en surcharge ferrique (15). En effet, une grande partie des bactéries aérobies ou anaérobies facultatives peuvent synthétiser des sidérophores en réponse à une faible présence du fer dans leur environnement. Ces capteurs de fer sont des ligands de faible poids moléculaires, ils sont libérés par le germe et entrent en compétition avec les protéines fixant le fer chez l'hôte. Puis, après avoir fixé du fer, ils sont captés par des récepteurs membranaires spécifiques du germe et relâchent alors le fer dans la cellule bactérienne. *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolitica* ont une activité de synthèse de sidérophores irrégulière dans des milieux déficients en fer (cette activité de synthèse est variable suivant les souches bactériennes). Par contre, ils utilisent les sidérophores synthétisés par d'autres microorganismes ; comme *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolitica* sont des germes se développant dans le tube digestif de l'hôte, ils rencontrent donc facilement d'autres microorganismes et

peuvent donc aisément utiliser les sidérophores d'autres bactéries. D'autre part, dans le cas où l'organisme est en surcharge ferrique (exemple chez l'homme), la ferritine sérique (protéine de transport principale du fer) est saturée, le fer est alors fixé de manière non spécifique à d'autres protéines et est donc plus accessible pour la bactérie. *Yersinia enterocolitica* a un récepteur chélateur de fer (ferrioxamine) mais qui ne semble pas exister chez *Yersinia pseudotuberculosis*. Enfin, *Yersinia pseudotuberculosis* est un germe anaérobie facultatif : dans l'eau (milieu anaérobie), le fer devient soluble et est donc plus facilement disponible pour la bactérie (16, 21, 29, 48).

Le diagnostic d'une surcharge en fer s'effectue chez l'homme par le dosage de la ferritine ou une biopsie de foie car le fer en excès s'accumule dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer (29).

L'origine de la surcharge en fer chez les toucans n'est pas connue. Chez l'homme, il existe plusieurs origines à l'hémochromatose/hémochromatose : il peut exister une maladie hépatique chronique préexistante, mais la surcharge en fer est souvent rencontrée chez les patients en dialyse et dont l'origine de la surcharge en fer est transfusionnelle. Des facteurs génétiques sont incriminés, tels que l'allèle « hémochromatose » qui prédispose les patients en dialyse au développement d'une surcharge en fer. Enfin, la déféroxamine, molécule utilisée dans le traitement de la surcharge ferrique de l'homme agit comme un sidérophore pour les microorganismes et favorise donc la croissance et la multiplication bactérienne (15). Ces différentes hypothèses, notamment l'hypothèse génétique, pourraient être exploitées pour tenter de comprendre l'origine de l'hémochromatose chez les toucans, laquelle conduit souvent, associée à la pseudotuberculose, à la mort de l'animal.

f/ Facteurs individuels

Des facteurs individuels d'ordre génétique sont possibles pour expliquer la variation de susceptibilité des individus face à la maladie (124).

Certaines espèces semblent plus sensibles que d'autres : ainsi, dans les zones arctiques du Canada, dans une population de bœufs musqués vivant libres, la maladie sévit en tant qu'épizootie alors que la pseudotuberculose évolue plutôt par cas sporadiques chez les espèces vivants libres. La faible variabilité génétique prouvée de cette population pourrait expliquer la susceptibilité des individus à la maladie (14).

Chez l'homme, certains individus développent des complications suite à l'infection par *Yersinia pseudotuberculosis* (arthrite, uvéite, érythème noueux par exemple). Il a été montré que bien souvent, ces individus possédaient l'antigène HLA-B27 et que cette prédisposition génétique favorisait l'apparition de complications suite à l'infection par *Yersinia pseudotuberculosis* (26, 59, 84, 133).

g/ Importance fondamentale du stress

Nous avons évoqué le stress thermique provoqué par le climat et la saison. Différentes formes de stress peuvent favoriser le développement de la maladie.

α/ Le stress social et la densité de population

L'exemple du lièvre en milieu naturel montre qu'une augmentation de la densité de population ne se traduit pas par une augmentation du nombre de cas puisque le pic d'infection

est constaté au moment où les densités animales sont les plus faibles. De plus la contamination intraspécifique ne semble pas être primordiale (18).

Cependant la densité de population peut être un facteur favorisant le développement de la maladie dans le sens où elle agit comme un facteur de stress, notamment en captivité (31, 52). Ainsi, un parc zoologique possédant des singes-écureuils a dû faire face à une épizootie : les animaux étaient en trop grand nombre et la surdensité entraînait un stress social continu (108). Ce phénomène a été observé chez des maras au Whipsnade Park de Londres en hiver (les animaux sont alors dans un enclos intérieur plus restreint, des disputes territoriales éclatent et sont des facteurs de stress) (64), des porcs en Australie (58) et des bœufs musqués au Canada (14).

Elle est souvent mis en cause pour expliquer les épizooties chez les oiseaux qui partagent une même aire de nourrissage à une époque défavorable à la survie en l'occurrence l'hiver (31, 57).

Chez les macaques, le stress social lié par exemple à l'introduction d'un nouvel individu peut expliquer l'apparition de cas de pseudotuberculose, parfois plusieurs mois après les modifications sociales, car la formation des colonies (combats, affinités, rejets) peut durer six mois (86).

L'hypothèse d'un stress social lié au rut ou à l'organisation sociale chez les animaux grégaires a été émise chez les bœufs musqués au Canada et chez les cervidés en Australie (14, 36).

β/ Le stress nutritionnel

La famine et la malnutrition peuvent être des facteurs favorisant le développement de la maladie, notamment chez les oiseaux (31), les bœufs musqués vivant libres (14), les buffles (65), et aussi, mais rarement, chez l'homme (15).

Pour les ruminants vivants libres, on évoque notamment la mauvaise qualité des pâtures dans certaines régions, surtout en hiver, d'autant plus que l'hiver est souvent une période difficile du point de vue nutritionnel : ainsi chez des buffles au Brésil, des pâtures de mauvaises qualités, en zones marécageuses, durant un hiver rigoureux, seraient à l'origine du déclenchement d'une épizootie (65, 72, 112).

Pour les animaux d'élevage, des changements alimentaires brusques peuvent engendrer un stress favorable au développement de la pseudotuberculose, notamment chez le porc (96).

En parc zoologique, le stress nutritionnel revêt une importance moindre du fait de la constance alimentaire (aussi bien qualitative que quantitative) durant toute l'année.

χ/ Autres formes de stress

Chez des buffles et des cervidés en Australie, la maladie s'est déclarée suite au transport des animaux (65, 72).

La capture (par exemple pour des traitements antiparasitaires), l'anesthésie, peuvent constituer des facteurs déclenchant (36, 108, 112).

h/ Conclusion

De manière générale, les particularités des parcs zoologiques (confinement, promiscuité, stress, climat différent de celui du pays d'origine de l'espèce, captures, transport,...) sont favorables au développement de maladies infectieuses et parasitaires (13, 37).

Toute forme de stress est favorable au développement de la pseudotuberculose, car le stress diminue la résistance de l'organisme (suppression de l'immunité humorale et cellulaire) et peut alors engendrer des septicémies fatales chez les animaux (4, 18, 20, 36, 65, 112). Il est probable que le déclenchement de la pseudotuberculose soit dû à la fois à un stress et à l'infection par une souche virulente de la bactérie (149).

Cependant, tous les paramètres permettant d'expliquer la sensibilité de certains animaux à la maladie ne sont pas connus. En effet, des animaux maintenus dans les mêmes conditions de captivité depuis longtemps (donc stress minimal *a priori*), sans accès à l'extérieur et donc non soumis à l'influence climatique, recevant la même alimentation depuis longtemps peuvent malgré tout développer la maladie (131).

6/ RESERVOIRS

a/ Définitions

Un réservoir est, par définition, une source probable d'agent infectieux, mais aussi de façon plus précise une population dans laquelle un microorganisme est maintenu sans nécessité de réinfection par une autre source qu'elle-même.

Afin d'être considérée comme un réservoir, il semble que deux possibilités existent :

- soit la population hôte n'est pas sévèrement affectée par la maladie et peut alors excréter, de manière continue ou non, la bactérie durant une longue période. C'est le cas par exemple d'*Apodemus speciosus*, rongeur au Japon (46).
- soit la population est sensible à la maladie mais peut cependant excréter des germes infectant d'autres individus de la population avant de mourir, c'est le cas par exemple de *Mus musculus*, souris beaucoup plus sensible qu'*Apodemus speciosus* au Japon, et chez qui la mortalité est beaucoup plus importante suite à l'infection, avec un temps d'excrétion beaucoup moins long (46).

La première hypothèse est probablement la plus répandue mais la seconde est possible si la bactérie est excrétée suffisamment longtemps ou si la dose infectante est basse. La propagation de la maladie dépend alors de l'écologie des espèces supposées « réservoirs », comme par exemple des oiseaux partageant un même site de nourrissage.

b/ Les rongeurs

Les rongeurs constituent le réservoir principal et jouent aussi le rôle de grands disséminateurs. En effet, le rat peut excréter *Yersinia pseudotuberculosis* dans les urines et les fèces sans ne jamais présenter de lésions (2, 18, 33, 47).

Une étude au Japon a permis de montrer que les jeunes constituaient le réservoir le plus important chez les rongeurs dans cette région. En effet, chez *Apodemus speciosus*, la prévalence de la maladie est la plus forte entre novembre et mai, au moment de la saison de reproduction et d'élevage des jeunes, pour qui la dose infectante est beaucoup plus basse que pour l'adulte. Plus sensibles au germe, les jeunes se contaminent au nid puis disséminent le germe, à une période où l'activité de l'animal est la plus forte. Puis, en dehors de cette période, l'animal n'excrète plus de germes : ce rongeur est donc transporteur et véhicule de l'infection que durant une courte période (46).

Des rats suspectés d'être à l'origine de cas de pseudotuberculose en parcs zoologiques sont capturés, ne présentant aucun signe de la maladie, et soumis à un traitement immunosuppresseur. Au bout de 2 semaines, les rats meurent de septicémie due à la pseudotuberculose. Cela illustre le fait que les rongeurs tels que les rats peuvent être porteurs

sains et hautement résistants à la maladie qu'ils ne déclarent que sous certaines conditions. La raison de cette résistance est inconnue (10).

Les rongeurs domestiques semblent aussi impliqués, notamment pour la transmission de la maladie aux enfants (19).

c/ Les oiseaux

Les oiseaux ont aussi été incriminés comme réservoirs mais cela ne reste qu'une hypothèse. Les *Yersinia* spp. sont pourtant souvent isolées dans des sources aviaires mais paradoxalement assez peu dans les selles des oiseaux sauvages (4, 18, 31).

En Angleterre, les pigeons ramiers sont fortement infectés et excrètent de nombreuses bactéries ; ils sont suspectés d'être à l'origine de cas chez des cervidés sauvages captifs comme la gazelle dama (25). Lors d'épizootie chez des moutons, les pies retrouvées elles aussi mortes dans le voisinage étaient porteuses du germe et ont été suspectées d'être à l'origine de la maladie (41). Le germe a été retrouvé chez des corbeaux (*Corvus macrorhynchos*) capturé dans le parc zoologique de Tokyo au Japon sans qu'ils présentent de signe clinique de la maladie (103). La dinde infectée expérimentalement se révèle porteuse et excrétrice asymptomatique déclarant la maladie uniquement en cas de stress ou face à une souche particulièrement virulente (82).

Le germe n'a par contre pas été isolé chez les passereaux en Nouvelle-Zélande. Dans ce pays, à l'heure actuelle, l'excrétion de la bactérie dans les selles ou la pathogénie de la maladie chez les différentes espèces d'oiseaux n'est pas suffisamment connue pour permettre de dire quelles espèces (s'il y en a) peuvent constituer un réservoir pour l'infection (31).

En Amérique du nord et en Europe, les oiseaux autochtones sont probablement des réservoirs, le germe a été souvent isolé chez différentes espèces d'oiseaux. Par contre, au Japon, le germe est assez peu isolé chez les oiseaux : ces derniers constituent peut-être un réservoir mais uniquement chez certaines espèces, dans certaines régions et avec plus ou moins d'importance (53).

L'implication des oiseaux comme réservoir est encore à démontrer et apparaît surtout très variable en fonction des régions. Peut-être que certaines espèces uniquement (comme les pigeons) constituent un réservoir dans certaines régions. Les rapaces et les oiseaux migrateurs sont incriminés, notamment en raison de leur potentiel disséminateur (146).

d/ Les animaux domestiques

Le germe a été fréquemment isolé chez des chats et des chiens sains ; le chat peut être porteur asymptomatique pendant plusieurs mois. Le chat, par ses contacts avec les rongeurs et les oiseaux, peut être le maillon intermédiaire entre l'animal et l'homme. Les chats vivant en appartement sont moins touchés que les chats vivant librement à l'extérieur et avec tempérament chasseur (4, 19, 28, 46, 47, 64).

Le porc est aussi incriminé en tant que porteur sain (63).

Chez des bovins en Nouvelle-Zélande, 26,3% des jeunes étaient porteurs asymptomatiques durant une étude menée en hiver et au printemps. Mais selon d'autres études, ces taux sont beaucoup plus bas voire nuls (21).

e/ L'environnement

Le sol, l'eau et les végétaux, l'environnement en général, peuvent être contaminés par les excréments des animaux et contribuent alors à la transmission de l'agent pathogène (4, 18, 26, 28, 42, 46). Dans le sol, l'agent résiste ainsi pendant 11 à 18 mois dans des conditions

expérimentales (18). L'eau joue un rôle important dans la maladie chez l'homme en Corée et au Japon, le germe y est fréquemment isolé (surtout à température basse) et l'eau de montagne consommée sans traitement est souvent à l'origine de la maladie chez l'homme dans cette région (21).

f/ Autres réservoirs

D'autres réservoirs existent certainement : par exemple, certains animaux sauvages, comme le raton-laveur chez qui les germes isolés sont de mêmes sérotypes que ceux retrouvés chez l'homme au Japon. Mais d'autres réservoirs encore inconnus pourraient expliquer pourquoi certaines régions sont plus touchées que d'autres et pourquoi certains cas de contamination humaine ne semblant pas avoir d'origine animale (28, 46).

g/ Conclusion

Les rongeurs constituent le réservoir principal de *Yersinia pseudotuberculosis*. Mais il est probable que les réservoirs varient suivant les régions. En Europe et en Amérique du nord, les principaux réservoirs sont les rongeurs et les oiseaux (33). Au Japon, le germe est très souvent isolé dans l'eau non traitée (103). En Nouvelle-Zélande, le germe est très peu isolé quelque soit l'échantillon (33).

Beaucoup d'inconnues demeurent et il est encore très difficile d'établir quels sont tous les réservoirs de la pseudotuberculose, d'autant plus que les données semblent varier d'une région à l'autre.

La dissémination de la bactérie est permise notamment par les animaux d'espèces dites « réservoirs » qui peuvent excréter le germe dans les fèces ou les urines tout en demeurant asymptomatiques et en ne déclarant la maladie que tardivement suite à des stimuli divers. Il s'agit bien sûr des rongeurs, mais le rôle des oiseaux est aussi évoqué bien qu'il ne soit pas encore prouvé que les oiseaux puissent être ces réservoirs et vecteurs. Si c'étaient le cas, alors les oiseaux, surtout migrateurs, permettraient une dissémination à distance très importante (2, 18).

7/ TRANSMISSION

La voie de contamination la plus probable, quelle que soit l'espèce, est la voie orale, et plus particulièrement la voie oro-fécale (6, 23, 33, 34, 38, 42, 44) ; ceci est d'autant plus probable que, nous le verrons plus tard, la localisation de l'infection dans les ganglions mésentériques évoque une transmission via le système digestif. La transmission est encore mal connue, au même titre que les réservoirs de la maladie (2).

a/ Transmission directe

Deux cas de figure sont possibles :

- Soit par ingestion de porteurs sains, des malades, des cadavres, atteints de pseudotuberculose. Plusieurs exemples ont été décrits : les chats consommant des rongeurs ou des oiseaux (2, 18), oiseaux de proie consommant des rongeurs infectés (13, 43), mais aussi ingestion de viande de porc contaminé (47) ou de lait issu d'animaux contaminés et imparfaitement pasteurisé (22). La voie alimentaire liée à la viande semble possible puisque des chats d'appartement n'ayant aucun comportement de prédateur ont développé la maladie : la seule voie possible de contamination était

liée à l'alimentation (lait, viande crue de bœuf ou d'agneau) (66). Ce premier cas de figure est la voie la plus fréquemment rencontrée chez les prédateurs (13, 43).

- Soit par contact avec des animaux infectés : volailles, lagomorphes, rongeurs, carnivores domestiques. A ce titre, le chat semble être le maillon intermédiaire le plus important entre l'homme et l'animal : il s'agit d'un prédateur pouvant consommer des petits rongeurs ou des oiseaux, réservoirs de la maladie, et de par son mode de vie (léchage alterné de la zone ano-génitale, du pelage, et de son propriétaire) il permet la contamination *per os* de l'homme en contact avec lui. De nombreux chats présentaient une épreuve allergique positive dans l'entourage de malades humains, sans être symptomatiques. Ainsi, le chat est la seconde source de contamination des enfants par la pseudotuberculose après les rongeurs familiaux (2, 18, 19, 29, 47, 121, 133). Inversement, l'homme infecté peut contaminer l'animal en le manipulant, mais cette voie est anecdotique (43). La transmission par contact entre deux personnes n'a pas été démontrée (95).

b/ Transmission indirecte

Là aussi, deux de ces figures sont possibles :

- Par l'intermédiaire d'aliments ou d'eau souillés par des excréments de malades ou de porteurs sains, de cadavres d'animaux morts ou porteurs de pseudotuberculose (2, 18, 29, 32, 43, 51, 133). C'est vraisemblablement la voie de contamination la plus fréquente. De nombreux exemples permettent d'illustrer cette voie : contamination de l'eau et de la nourriture de poulains dans un haras par des souris (33), contamination d'un élevage de cobaye par du fourrage contaminé par des fientes de pigeons infectés (2), contamination de ruminants et d'un fourmilier dans le zoo de Washington par l'alimentation elle-même contaminée par des rongeurs et des oiseaux (10), le germe est retrouvé chez des primates captifs au Japon ainsi que chez des rongeurs ayant pénétré dans l'enclos, l'analyse génétique des bactéries montrant que le génome des bactéries isolées chez les primates est identique à celui des bactéries isolées chez les rongeurs, lesquels ont probablement contaminé l'alimentation (76), l'apparition de cas de pseudotuberculose dans un parc zoologique américain est corrélée à une densité plus forte d'oiseaux autochtones ayant envahi les enclos extérieurs, certains oiseaux étant retrouvés et atteints de pseudotuberculose (146). L'eau de montagne non traitée et consommée de manière chronique en Corée et au Japon a été incriminée dans de nombreux cas d'infection humaine, l'eau étant souillée par des excréments d'animaux infectés : 80 à 90% des cas de pseudotuberculose chez l'homme au Japon sont dus à la consommation d'eau de montagne contaminée (26, 27, 44, 47, 68, 119). Mais aussi : consommation de légumes non lavés au Japon (69), épidémie chez l'homme au Japon due à la consommation d'un jus de fruit infecté (67). Les élevages de porcs sont aussi incriminés : dans certains pays, les lisiers sont rejetés dans les rivières ; en cas d'inondations, de pluies, les pâtures sont inondées et contaminées, contaminant les bovins. Cette voie a été soupçonnée chez des bovins et des moutons en Australie, mais jamais prouvée (21, 106).
- Par l'intermédiaire d'arthropodes, mais dont le rôle vecteur n'est pas encore démontré. La transmission est possible expérimentalement par piqûre de puces (comme pour *Yersinia pestis*), de mouche (occasionnellement de manière naturelle et démontrée en laboratoire), par certains arthropodes. Le germe s'est développé expérimentalement dans l'intestin de poux (mais la virulence de certains sérotypes entraîne rapidement la mort de ces parasites) et le germe a été isolé dans des tiques du bétail mais leur rôle exact n'est pas connu (3, 6, 18, 148). En conclusion, la transmission par tiques, puces,

poux n'est pas considérée comme une voie importante et ne se produit que rarement (126).

NB : la transmission via des plaies cutanées chez les oiseaux est évoquée (120).

c/ Situation en parcs zoologiques

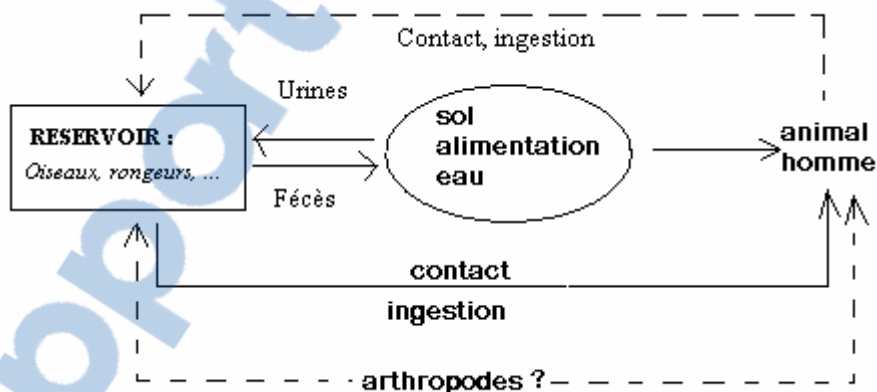
En parc zoologique, la voie de contamination la plus probable est la voie indirecte, par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par des animaux autochtones (surtout rongeurs).

Lors des premiers cas de la maladie, on a longtemps pensé que la maladie avait été acquise dans le pays d'origine de l'animal importé et que la maladie s'exprimait ensuite, en raison du stress de la captivité. Cependant, la contamination à l'intérieur même du parc zoologique ne fait plus de doute aujourd'hui, pour la bonne raison que la plupart des animaux naissent maintenant en captivité et ne sont plus prélevés dans le milieu naturel. De plus, l'apparition simultanée de plusieurs cas chez des animaux d'espèces différentes et à des localisations différentes dans le parc zoologique doit plutôt faire penser à une même source de contamination, notamment alimentaire (131).

Il s'agit bien de rongeurs et/ou d'oiseaux autochtones qui contaminent l'eau, les stocks alimentaires, ou alors l'alimentation distribuée dans l'enclos, ceci étant facilité par le fait que de plus en plus d'enclos extérieurs sont créés dans un but d'enrichissement du milieu et que ces enclos ne sont pas hermétiques à leur environnement (2, 18, 24, 32). Il est aussi possible que l'alimentation soit contaminée avant son arrivée au parc zoologique (131).

d/ Conclusion

Figure 1 : Schéma épidémiologique de *Yersinia pseudotuberculosis* (2, 18, 41)



Ce que l'on constate avant tout, c'est que la contamination de l'homme trouve sa source chez l'animal. En effet, les souches isolées chez l'homme correspondent bien souvent à celles isolées chez l'animal et vice-versa. Le typage de la souche isolée permet bien souvent de prouver l'origine animale d'une contamination humaine (2, 4, 19, 47). D'autre part, lorsque la fréquence de la maladie est élevée chez l'homme, elle l'est aussi chez l'animal (2). Ainsi, les cas de pseudotuberculose humaine doivent toujours amener à rechercher des animaux porteurs dans l'entourage et inversement, des cas de pseudotuberculose animale chez des chats n'ayant pas accès à l'extérieur (et non pas en parcs zoologiques où les rongeurs représentent bien souvent la source de la contamination), il faut rechercher des hommes atteints ou présentant un taux d'anticorps. L'homme est souvent le révélateur d'une infection animale exprimée ou silencieuse (18).

8/ ASPECT ZOONOTIQUE

Selon l'OMS, les zoonoses sont des « maladies et infections qui se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'homme et vice-versa », d'où l'idée de réciprocité. On parle aussi d'amphizoonose (amphi-, issu du grec signifiant « dans les deux sens ») (18). Il faut souligner l'importance en parc zoologique de la santé des animaux pour le personnel en contact mais aussi du personnel en contact avec des animaux d'espèces bien souvent menacées (37).

Dans le cas de la pseudotuberculose, la contamination humaine est toujours d'origine animale, la contamination interhumaine semble inexistante, l'homme est une impasse épidémiologique (18).

Elle peut être :

- Directe (fèces, animaux malades), on parle alors d'orthozoonose (du grec *orthos* pour « droit », c'est-à-dire direct). Cette voie est à l'origine du pic hivernal. Les animaux domestiques (de compagnie ou d'élevage) et les volailles représentent à ce titre un maillon intermédiaire important entre l'homme et l'animal, notamment le chat du fait du léchage alterné de la région ano-génitale, du pelage, et du propriétaire. La transmission est aussi possible, mais rarement rapportée, par consommation de viande de porc, de lait non pasteurisé ou par contact avec des fluides corporels contaminés (rejets utérins par exemple). Dans le cas de la contamination par la viande de porc, la bactérie peut se propager tout le long de la chaîne de l'abattoir au distributeur et aussi dans le réfrigérateur individuel du fait de sa résistance au froid (18, 45, 90, 99).
- Indirecte (eau, végétaux souillés), on parle alors de saproozoonose (du grec *sapros* pour « putride »). C'est le cas par exemple avec la consommation d'eau de montagne contaminée en Corée, ou alors de fruits et de légumes souillée. Cette voie est à l'origine du pic vernal (18, 99).

On parle donc d'ortho-sapro-amphizoonose extensive rodentio-aviano-humaine (en référence aux réservoirs de la maladie), à relais multiples, réticulotrope, d'expression hiverno-vernale, soit par contact (pic hivernal) soit alimentaire (pic vernal) (18).

La contamination par transfusion sanguine n'a jamais été démontrée avec *Yersinia pseudotuberculosis* mais avec *Yersinia enterocolitica*. *In vitro*, les souches de *Yersinia pseudotuberculosis* sont capables de se multiplier à 4°C dans des concentrats d'hématies quelque soit le groupe sanguin. La conservation au froid est idéale pour la bactérie, mais des protéines de virulence ne sont pas exprimées à cette température (101).

En parcs zoologiques, la lutte contre la zoonose passe par un certain nombre de mesures qui ne sont pas propres à la pseudotuberculose mais s'appliquent pour l'ensemble des maladies susceptibles d'être dangereuses pour l'homme ou les autres individus de la même espèce ou d'espèce différente (37) :

- Nettoyage/désinfection des enclos
- Quarantaine interdite au public et permettant la détection des infections des animaux nouvellement arrivés
- Limitation des contacts avec le public (vitres, périmètres de sécurité)
- Limitation des contacts avec le personnel
- Vêtements de protection, chaussures, spécifiques à l'enceinte du zoo
- Pédiluve entre les différents bâtiments
- Gants pour l'entretien et le nettoyage des enclos, pour la manipulation des animaux

En général, le respect des règles élémentaires d'hygiène permet d'éviter la contamination humaine (10).

Un cas de contamination humaine a été décrit chez l'homme en parc zoologique : le vétérinaire s'est contaminé en se coupant lors de l'autopsie de l'animal contaminé (37).

D/ ETUDE CLINIQUE ET NECROPSIQUE

1/ INCUBATION

Il est impossible de définir une période d'incubation, car de nombreux individus, que ce soit chez l'homme ou chez l'animal, sont des porteurs asymptomatiques. Ils peuvent présenter une excrétion du germe dans un temps variable après la contamination, mais ne jamais présenter de symptômes (19).

Chez le chat, il a été décrit une durée d'incubation moyenne de 3 semaines (de 4 jours à 5 mois), mais ce délai correspond plutôt au délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et la phase d'état chez les animaux qui développent cliniquement la maladie (91). Par conséquent, la durée d'incubation est inconnue chez le chat (18).

Chez le porc, une inoculation expérimentale réalisée à partir de bactéries isolées chez un porc atteint de diarrhée liée à *Yersinia pseudotuberculosis* a permis d'isoler le germe à partir de prélèvements fécaux entre 1 et 7 jours après l'inoculation (96). Mais là encore, il ne s'agit pas d'une durée d'incubation.

Des études en parcs zoologiques ont permis de mettre en évidence une survivance variable des individus : de un mois à plusieurs années (75).

Chez l'homme, des données plus précises sont disponibles : d'après une étude épidémiologique suite à une épidémie chez l'homme au Japon, la durée d'incubation de la maladie varie de 2 à 20 jours (68, 119), pour d'autres auteurs de 1 à 3 semaines (121). La moyenne semble cependant être autour de 8 jours (119).

2/ SYMPTOMES

Yersinia pseudotuberculosis est avant tout un germe animal, infectant l'homme secondairement (89).

a/ Chez l'homme

Il ne s'agit pas ici d'une étude approfondie de la maladie chez l'homme, mais plutôt de l'évocation succincte dans un but comparatif de la pseudotuberculose dans l'espèce chez qui elle est probablement la mieux décrite. La complexité de ses manifestations chez l'homme permet de mieux comprendre la complexité de ses manifestations chez l'animal.

Chez l'homme, c'est surtout l'enfant qui est atteint ; l'adulte n'est touché qu'en cas de terrain favorisant le développement de la maladie (souvent des maladies intercurrentes). Il s'agit d'une maladie commune mais son incidence est cependant faible : elle a été évaluée par exemple en Finlande à 10 cas par million d'habitants en 1999 (98).

Les manifestations cliniques chez l'homme sont différentes en fonction de la zone géographique où la maladie sévit (48). On distinguera donc d'un côté la maladie telle qu'elle peut être décrite en Europe, et de l'autre la maladie telle qu'elle peut être décrite en Asie (notamment en Russie, Corée, Japon). Il s'agit le plus souvent de cas sporadiques, bien qu'au Japon des épidémies soient assez fréquemment décrites (67, 68) :

α/ La maladie en Europe et en Amérique du Nord

Elle prend en général deux formes principales :

1. **L'adénite mésentérique aiguë** (2, 4, 6, 18, 19, 26, 27, 29, 32, 41, 51, 59, 62, 85, 134) : il s'agit de la forme la plus courante et la plus bénigne des deux. Elle touche principalement les enfants, les garçons, avec un pic vers l'âge de 3 ans. Elle se manifeste par de la fièvre (53% des cas) et une douleur abdominale aiguë (38%) évoquant l'appendicite, plus rarement par des malaises, vomissements ou nausées (15% des cas) et diarrhées (15% des cas). On parle alors de « pseudo-appendicite » : l'appendice est normal à la chirurgie, mais les nœuds lymphatiques mésentériques sont hypertrophiés, parfois purulents : la pseudotuberculose est alors bien souvent une découverte chirurgicale. Cette hypertrophie du ganglion mésentérique peut parfois être associée à une iléite terminale. L'évolution est très souvent favorable, même en l'absence de traitement antibiotique, en une à deux semaines. Cette forme pseudo-appendiculaire peut présenter des variantes (18, 19, 121) :
 - i. une invagination intestinale due à l'adénomégalie, elle n'est pas exceptionnelle.
 - ii. des formes occlusives sans invagination : ileus paralytique ou compression ganglionnaire.
 - iii. des formes iléales graves avec perforation.
 - iv. des formes pseudotumorales du fait de l'aspect des ganglions qui peuvent évoquer des tumeurs de la fosse iliaque droite.Il existe des formes silencieuses, quasiment asymptomatiques, pouvant être retrouvées notamment dans l'entourage du malade. Ces formes ne sont détectées que si elles sont recherchées, elles pourraient représenter 26% des cas (19, 134).
2. La **septicémie** (2, 4, 18, 19, 26, 27, 29, 32, 51, 62, 85). Elle touche principalement l'adulte âgé. Elle est de plus en plus fréquente, mais ne survient que sur un terrain particulier : patient âgé, diabète, alcoolisme, certaines maladies hématologiques, cirrhose, hémochromatose et surcharge en fer en général, diabète. Elle est quand même rare chez l'adulte, mais l'issue est en général fatale dans 75% des cas, même si un traitement antibiotique est instauré. Cette forme se manifeste, suite à une infection dans un premier temps silencieuse, par une hyperthermie (100% des cas), des céphalées (19% des cas), des signes digestifs variables tels que la diarrhée (39% des cas), une douleur abdominale (39% des cas) ou des nausées/vomissements (33% des cas), une hépatomégalie (50% des cas), une splénomégalie (19% des cas), un subictère ou ictère franc (39% des cas), des douleurs articulaires, des épanchements. Le nœud lymphatique mésentérique est généralement atteint, d'autres nœuds lymphatiques peuvent l'être aussi.
3. Il existe des **formes intermédiaires** entre formes généralisées et formes digestives localisées : ce sont des poussées bactériémiques aux aspects très polymorphes, parfois bénignes, parfois fatales même après l'instauration d'un traitement antibiotique . Il peut s'agir d'abcès hépatospléniques comme c'est le cas le plus souvent (1, 29, 32, 121).
4. Enfin , il existe d'autres **formes, exceptionnelles et locales**, qui ne proviennent pas d'une contamination digestive (18, 19, 26, 27, 32, 51, 94) : une forme oculaire ou oculo-glandulaire, connue sous le nom de syndrome de Parinaud (il s'agit d'une conjonctivite), une forme pulmonaire (évocatrice de la peste), une atteinte méningo-encéphalitique et une forme urinaire (pouvant se compliquer en prostatite chez l'homme).

Les formes extra-abdominales ou locales évoluent de manière chronique ou bénigne avec des périodes d'exacerbation et de bactériémie (32).

β/ La maladie en Asie

De manière générale, l'infection a des manifestations plus diverses et plus sévères en Asie qu'en Europe et en Amérique du Nord. Elle est connue en Russie depuis 1959 sous le nom de « Far-East scarlet-fever-like disease », et au Japon depuis 1983 sous le nom de « fièvre d'Izumi » (49, 69, 117). Elle est due à un gène codant pour un super-antigène (une exotoxine) présent chez certaines souches uniquement (62, 139).

Ce sont surtout les enfants et les jeunes adultes qui sont touchés, il s'agit d'une maladie assez commune chez les enfants au Japon (67, 117).

On observe une fièvre (100% des cas), et des manifestations systémiques diverses : des symptômes gastro-intestinaux dans 80% des cas (douleur abdominale localisée ou diffuse, vomissements, adénomégalie mésentérique (53% des cas) ou périphérique (33% des cas)), des desquamations dans 33% des cas (des doigts, des orteils), de l'érythème noueux dans 60% des cas (apparaissant 2 à 3 jours après la fièvre, surtout aux extrémités et au tronc, plus rarement sur la face ou aux seules articulations), de l'arthrite (6,7% des cas). L'insuffisance rénale aiguë représente 30 à 40% des cas de pseudotuberculose au Japon, elle apparaît 5 à 19 jours après la phase de fièvre (26, 27, 41, 44, 48, 138).

Il s'agit d'une atteinte systémique, c'est-à-dire que de multiples symptômes aigus sont observés.

χ/ Complications

La pseudotuberculose peut parfois engendrer des complications, que l'atteinte initiale soit une pseudo-appendicite, une forme septicémique, une forme intermédiaire, etc... (19, 23, 109, 134) :

1. **Un érythème noueux** (12% à 14% des cas). Il consiste en des rougeurs, de préférence sur les membres inférieurs dans leur partie distale, mais pouvant être occasionnellement retrouvées sur les antérieurs. Parfois, un érythème est observé sans avoir au préalable constaté une atteinte mésentérique. Cependant, des antécédents de douleurs abdominales, même discrètes, sont très souvent rapportées. Un érythème noueux doit toujours entraîner la recherche de *Yersinia pseudotuberculosis*, notamment par sérologie ou intradermoréaction. Elle survient essentiellement lors d'infection par le sérotype O3.
2. **Une arthrite** (3% à 12% des cas), survenant quelques semaines après la phase aiguë de la maladie. Cette arthrite est souvent associée avec la présence de l'antigène HLA-B27. Elle survient essentiellement lors d'infection par les sérotypes O1 et O3.
3. **Une uvéite** (plus rare, décrite avec une prévalence de 7% au Canada), associée elle aussi avec la présence de l'antigène HLA-B27. elle survient elle aussi lors d'infection par le sérotype O3.
4. **Une néphrite** : elle apparaît essentiellement lors d'infection par les sérotypes O1a et O5a.

Ces complications apparaissent 3 à 4 semaines après les premiers signes cliniques de la maladie, voire jusqu'à 4 mois après, elles se résolvent en quelques mois, mais parfois l'arthrite peut devenir chronique ou récurrente et cette arthrite est alors difficile à différencier des autres formes de spondylarthropathies séronégatives (59).

Le taux de complications post-infectieuses est supérieur à 50% pour le sérotype O3, plus faible pour les sérotypes O1a, O5a et O4 et nul pour les sérotypes O1b, O5b et O6 (109).

L'apparition de complications est donc étroitement liée au sérotype et à la virulence de la bactérie. Mais des facteurs individuels sont aussi à prendre en compte, tel que la présence de l'antigène HLA-B27 chez le patient (109).

Conclusion : pour expliquer les différences qui existent entre les régions du globe dans la manifestation de la pseudotuberculose chez l'homme, des différences raciales sont évoquées, mais il est plus probable qu'il s'agissent de différences bactériennes, notamment des origines bactériennes différentes, des sérotypes différents, des plasmides de virulence différents, des mitogènes différents (26).

b/ Chez les primates

Les premiers cas chez les primates ont été décrits en 1918 au zoo de Copenhague : 2 cercopithèques et 1 cercocèbe sont touchés. Puis en 1961, des germes de sérotypes O1 et O2 sont isolés sur des cynocéphales à Garches.

Plusieurs formes sont possibles :

- Une forme aiguë septicémique, l'animal meurt subitement sans signe clinique préalable. Cette forme a été décrite chez les Callithrichidés, les Callimiconidés, le Galago à queue touffue (12, 24, 131).
- Une forme subaiguë ou chronique : elle se caractérise par l'apparition d'une léthargie, d'un amaigrissement parfois sévère et généralement d'une phase de diarrhée (témoin d'une entérite), parfois hémorragique, s'accompagnant d'une déshydratation, d'une hyperthermie, parfois d'une dyspnée. Une douleur abdominale est souvent présente (mais sous-diagnostiquée), probablement due à l'entérite et à une adénomégalie mésentérique. Cette forme a été décrite chez les Callithrichidés, les Callimiconidés, l'atèle coaita, le Galago à queue touffue, différentes espèces de macaques. La maladie est toujours fatale dans une durée variable (12, 20, 24, 76, 84, 107, 131, 143).
- Chez des singes-écureuils, il a été décrit une forme originale de la maladie, caractérisée par une hypertrophie des nœuds lymphatiques cervicaux de plusieurs animaux, associée à une faiblesse et une apathie (108).

La symptomatologie chez les primates est fruste, l'évolution est rapide et le mortalité importante (18). Lors d'épizooties, les mortalités peuvent s'échelonner sur plusieurs jours à quelques semaines, traduisant probablement une résistance plus importante de certains animaux ou l'apparition d'une hypersensibilité retardée (131).

Une partie des morts fœtales observées chez les Callithrichidés, les Callimiconidés, les macaques, pourrait s'expliquer par des problèmes reproductifs secondaires à une pseudotuberculose, par exemple en conséquence du stress engendré par la maladie ou suite à une entérite sévère (12, 113, 131).

Une étude a montré que jusqu'à 7 % des individus peuvent être porteurs sains, les manifestations cliniques n'apparaissant qu'en cas de stress (37, 87). Des études sérologiques sur des animaux sains apportent des résultats très variables : 8,9 à 45% des animaux sont séropositifs (8). En parc zoologique, la maladie revêt plutôt une allure épizootique, mais toutes les espèces ne semblent pas présenter la même sensibilité : ainsi, au parc zoologique d'Anvers, les cercopithèques sont les plus atteints, mais les macaques vivant dans un enclos très proche ne semblent pas touchés (75).

c/ Chez les rongeurs

Chez les rongeurs, il semble que ce soit essentiellement des bactéries de sérotypes O3 qui soient retrouvées (147) : la maladie a été reproduite expérimentalement chez des écureuils

avec les sérotypes O3 et O1, le taux de mortalité est élevé dans les 6 premiers jours lors d'infection par le sérotype O3 et après le cinquième jour lors d'infection par le sérotype O1.

Plusieurs formes de la maladie existent chez les rongeurs :

- Une forme aiguë, septicémique. Cette forme est rare chez les rongeurs pour certains (2), d'autres la décrivent comme la forme prédominante de la maladie chez les rongeurs (20). L'animal meurt en quelques heures à quelques jours sans présenter de symptômes (2, 89). Cette forme est fréquemment décrites chez les maras : les animaux sont retrouvés morts ou à l'agonie (64).
- Une forme subaiguë est possible : cette forme est caractérisée par un amaigrissement provoquant jusqu'à 30% de perte de poids, une anorexie, un poil terne, une dépression, parfois une diarrhée rarement hémorragique, une douleur abdominale, un œdème des paupières, des mâchoires, un épanchement abdominal, un ictère. La mort survient en quelques jours à quelques semaines (1, 18, 43, 64, 96, 148). Ces symptômes ne sont pas pathognomoniques de la pseudotuberculose (43).
- Une forme latente, chronique, de portage asymptomatique de la bactérie. Dans ce cas, les animaux excrètent la bactérie dans les fèces ou l'urine, faisant de ces animaux des vecteurs de la maladie, des disséminateurs qui contaminent l'environnement, l'eau et éventuellement la nourriture d'autres espèces (2, 18, 43, 76). Dans cette forme, les animaux ne déclarent la maladie que face à des facteurs déclenchant, ils développent alors une forme aiguë ou subaiguë de la maladie.

Des épizooties sont possibles chez les rongeurs, notamment pour les rongeurs de laboratoire (63, 144). Le taux de mortalité varie de 5 à 75% (exemple chez le cobaye) (2).

d/ Chez les lagomorphes

Même si la maladie a été décrite pour la première fois chez les lagomorphes dès 1885 chez un lapin, la pseudotuberculose demeure exceptionnelle chez les lapins. Par contre, il s'agit de la première cause de mortalité infectieuse chez le lièvre : en Suisse, 58% des maladies septicémiques du lièvre sont dues à *Yersinia pseudotuberculosis* (41) ; en France, le germe est isolé chez 44% des lièvres de 1931 à 1939 (41) ; en Allemagne, la prévalence de la maladie est variable suivant les années, de 13,3% à 40%, une influence d'autres maladies sur cette prévalence est possible (maladie hémorragique par exemple) (2, 18, 152).

Les symptômes sont frustes, polymorphes, non pathognomoniques. Il existe plusieurs formes de la maladie :

- Forme suraiguë : l'incubation se fait en 5 à 8 jours chez le lapin et en 3 à 5 jours chez le lièvre. L'évolution est foudroyante, en 1 à 3 jours. En général, il n'y a pas de perte d'état et parfois même pas de lésions nodulaires à l'autopsie car l'évolution est trop rapide. On observe parfois de l'inappétence, une prostration, de la constipation puis de la diarrhée, des convulsions, et le coma au stade final.
- Forme subaiguë : la latence est de plusieurs semaines. Les mêmes symptômes (anorexie, constipation, diarrhée tardive) sont observés mais il existe une phase d'amaigrissement progressif avec parfois alternance diarrhée/constipation. Puis l'animal présente une entérite forte, une cachexie, le dos voussé, et finalement il meurt. L'évolution de la maladie dure 10 à 15 jours, rarement trois semaines. Il est possible de détecter à la palpation abdominale des anses intestinales dures et une adénomégalie mésentérique, parfois même des nodules hépatiques (150).
- Forme chronique : à guérison spontanée chez le lapin mais pas chez le lièvre.
- Forme latente : importante dans la dissémination du germe. La maladie peut évoluer et déboucher sur des signes cliniques sous l'effet de facteurs favorisants (18).

Des avortements liés à la pseudotuberculose ont été constatés chez les femelles (18).

e/ Chez les carnivores

Parmi les carnivores, c'est essentiellement le chat qui est atteint. On pense que la maladie est surtout présente chez les chats vivant libres et au tempérament chasseur, mais des cas ont été décrits chez des animaux vivants en appartements et dont la contamination n'a pas été élucidée (100).

Seuls les sérotypes O1a et O2a ont été isolés chez le chat en Amérique du Nord, le sérotype O2c a été isolé chez des chats sains au Japon (5, 45).

La principale forme de la maladie chez les carnivores est la forme latente, le portage asymptomatique. La maladie clinique est rare. La bactérie a été isolée chez des chiens et des chats sains au Japon, à partir d'intestin ou de nœuds lymphatiques mésentériques (45).

Chez le chat, lors de manifestations cliniques, le déroulement de la maladie se fait de la manière suivante (2, 18, 38, 66, 91, 126):

- La phase de début : l'animal présente soit une gastro-entérite d'emblée (vomissements incoercibles, diarrhée aiguë), soit d'abord une anorexie brutale. Ces symptômes peuvent aussi apparaître très progressivement de manière insidieuse, avec d'abord une inappétence. L'aggravation de l'état général se fait en plusieurs jours avec prostration et polydipsie, l'anorexie devient alors complète.
- La phase d'état se caractérise par des signes digestifs (alternance constipation/diarrhée ou constipation totale). L'amaigrissement peut être rapide ou alors l'état d'embonpoint est au contraire conservé. L'hyperthermie est inconstante. Les muqueuses sont subictériques à ictériques, parfois très pâles. Une déshydratation est fréquente. A la palpation, le foie est dur et hypertrophié, des nodules peuvent parfois être palpés, l'hypocondre droit est douloureux. Ces anomalies à la palpation (nodules et douleur) doivent faire penser à la pseudotuberculose, car la douleur provoquée par la palpation du sinus costo-lombaire est intense, forte comme dans aucune autre pathologie. La rate et les ganglions mésentériques hypertrophiés peuvent être palpés. Une dyspnée peut être constatée du fait de l'extension de l'inflammation hépatique au péritoine diaphragmatique. Un épanchement péritonéal est possible.
- L'évolution : l'issue est toujours fatale mais dans des durées variables (de deux semaines à trois mois), après une phase de coma ou au cours de convulsions.

D'autres formes, plus rares, ont été décrites : en Amérique du nord, un jeune chat, vivant librement à l'extérieur et chasseur, avait comme unique symptôme une hypertrophie d'un nœud lymphatique rétromandibulaire dont la mise en culture du contenu révéla la présence de la bactérie (5).

Chez un tigre de Sibérie, un amaigrissement rapide a été constaté, mais aucun autre signe clinique n'était visible 36h avant la mort. L'animal est alors trouvé comateux avec une hyperthermie à 40,6°C, la mort s'ensuit rapidement (107).

La maladie a aussi été décrite chez un lionceau de 4 semaines, mort rapidement malgré l'instauration d'un traitement antibiotique (132).

Chez les chiens, l'infection est plus rare que chez le chat, et le germe a été isolé chez des sujets sains (18, 121) :

- La phase de début : on observe des vomissements incoercibles, de l'anorexie, une polydipsie, un amaigrissement.
- La phase d'état : les muqueuses sont pâles, une douleur abdominale est présente surtout en zone hypochondriale. L'évolution se fait vers la mort après un coma.

f/ Chez les ruminants

Les cervidés sont fréquemment touchés, il s'agit d'une cause importante de morbidité et de mortalité chez les certains cervidés (cerf élaphe, wapiti) en Nouvelle-Zélande et en Australie : la pseudotuberculose est la première cause de mortalité chez les cervidés en Nouvelle-Zélande (36) ; dans une étude australienne, l'infection à *Yersinia pseudotuberculosis* a été diagnostiquée chez 30% des cerfs axis et 23% des cerfs élaphe, les autres espèces étudiées (gazelle dama, cerf du Timor, sambar) n'étaient pas touchés (72). Chez des bovins en Australie, il est observé dans un élevage 8% de morbidité et 58% de mortalité parmi les animaux atteints (21).

La maladie peut revêtir plusieurs formes :

- Les atteintes gastro-entériques sont très fréquentes et représentent la forme la plus courante de la maladie chez les ongulés exotiques captifs. Elles ont été fréquemment décrite chez les cervidés, les moutons, des buffles, des bovidés, en Australie, Nouvelle-Zélande, Europe, Amérique du Nord, Brésil, Inde. Souvent, le sérotype O3 est isolé chez les ruminants (21). Le symptôme principal est une diarrhée, verte à marron, souvent hémorragique. Parfois, un amaigrissement, une anorexie, une léthargie sont observés, mais l'état d'embonpoint peut être conservé en raison bien souvent d'une évolution aiguë provoquant une mort rapide avec peu de symptômes préalables (20, 35, 41, 63, 64, 72, 143). Une étude en Australie a montré que 42% des animaux étaient trouvés morts après une courte phase de signes cliniques frustes, 27% présentaient uniquement une diarrhée hémorragique, et 30% une diarrhée chronique et un amaigrissement (124).
- Les cas d'avortements touchent essentiellement les ongulés domestiques (20) : ils se produisent en général durant le dernier mois de gestation pour les ovins (82), ou entre le 6^{ème} et 8^{ème} mois de gestation pour les bovins (71, 147). Les jeunes sont morts-nés, ou meurent quelques jours après la naissance. Chez les brebis, ces avortements résultent d'une infection latente sur des animaux en excellent état apparent. Il semble que ce soit plutôt le sérotype O1 qui est isolé lors d'atteinte de l'appareil génital. La maladie prend rapidement une allure épizootique dans les élevages ovins, alors qu'elle semble plus rare chez les bovins : il s'agit de la 4^{ème} cause d'avortement infectieux chez les ovins ; le taux d'avortement dû à la pseudotuberculose oscille entre 1 et 9% suivant les études (18, 83, 126). La maladie a été reproduite expérimentalement chez des brebis, par inoculation intraveineuse de germes à différents stades de la gestation : quasiment toutes les brebis développent une hyperthermie, et une placentite purulente. Les brebis infectées 2,5 à 3,5 mois de gestation présentent une placentite toujours sévère, celle-ci provoquant une mort fœtale ou une mortinatalité. Les brebis infectées après le 4^{ème} mois de gestation souffrent d'une placentite d'intensité modérée ; les agneaux meurent à la naissance, mais des agneaux viables sont possibles (82).
- Des cas de mammites ont été décrits, avec diminution de la production laitière chez des chèvres. En cas d'échec du traitement, la mammite peut devenir chronique (2, 18, 22, 41, 82).
- Des cas d'orchite ou d'épididymo-orchite suppurée ont été décrits chez des ovins (2, 18, 25, 41, 82, 106).
- Des cas de pneumonie ont été décrits chez des bovidés, notamment chez une gazelle dama, et aussi chez les ovins nouveaux-nés (2, 21, 82, 149).
- Des abcès hépatiques pouvant prendre une allure épizootique (2, 41, 82).

- De nombreux animaux peuvent être porteurs sains, excréteurs potentiels (55, 65). Le portage sain peut concerner jusqu'à 26,3% des jeunes bovins dans une étude en Nouvelle-Zélande, mais ce taux est très faible, voire nul dans d'autres études (21).

g/ Chez le porc

Lors d'un isolement systématique à l'abattoir, le germe n'est retrouvé que chez les porcs à l'engraissement et non chez les truies : les truies ont peut-être développé une résistance naturelle contre la bactérie (98). La bactérie est isolée chez 1,5% des porcs australiens, chez 0 à 10% des porcs en Finlande, chez 2 à 3% des porcs au Japon (58). Bien souvent, il s'agit du sérotype O3 qui est isolé : dans 100% des cas au Canada, 93% des cas au Japon et 79% des cas en Grande-Bretagne. Dans d'autres cas, surtout en Europe, les sérotypes O1 ou O2 sont isolés (89, 98).

Bien souvent, le porc est porteur asymptomatique, une infection inapparente pouvant être décelée de manière sporadique au niveau des selles (2, 18, 34, 35, 96). Il s'agit d'une espèce quasi résistante à la maladie expérimentale (18).

Dans d'autres cas cependant, les animaux présentent une diarrhée, intermittente, légère à modérée (58, 96). Cette diarrhée a été reproduite expérimentalement, elle est liée à une typhlocolite ulcéralive (96). Un amaigrissement peut être noté. Une anorexie partielle puis totale, ayant pour conséquence un état cachectique, est possible mais très rare (2, 18). La maladie reste en général limitée au tractus digestif ; de rares cas d'abcès dans d'autres organes, tels que le foie, ont été décrits (58, 125).

h/ Chez le cheval

La maladie chez les chevaux est très peu décrite et semble exceptionnelle. La bactérie a cependant été mise en évidence à partir de produits d'avortements et dans le sérum des juments. Un cas de mortalité post-natale a été décrit chez le poulain (18).

Un épisode épizootique a été décrit dans un haras chez des poulains en Pologne en 1997 : les animaux présentaient une diarrhée liquide, une pneumonie, de l'hyperthermie. 10% des poulains sont morts en quelques jours après apparition des symptômes (33).

i/ Chez les oiseaux

Chez les oiseaux, il s'agit plutôt de cas sporadiques (43) mais des épizooties ont été décrites parfois, comme par exemple chez des grandes outardes : 5 animaux sur 45 ont péri en six semaines (82, 144). La maladie semble fréquente en Europe, mais le germe est peu isolé chez les oiseaux au Japon (115).

La maladie peut revêtir plusieurs formes :

- Une forme aiguë à suraiguë : il s'agit d'une forme septicémique rapidement mortelle, fréquemment rencontrée. En général, l'animal présente peu ou pas de signes cliniques, parfois uniquement de la fièvre : bien souvent, l'oiseau en apparence bonne santé est retrouvé mort sans signe clinique préalable. Une telle forme a été décrite chez des passereaux, des volailles, elle semble plus rare chez les pigeons et les oiseaux prédateurs (18, 43, 57, 115, 120).
- Une forme subaiguë d'évolution plus lente : chez les volailles, on observe une diarrhée verdâtre, des troubles locomoteurs (ataxie) d'apparition soudaine caractérisés par une faiblesse des pattes entraînant une boiterie puis un décubitus sternal avec parfois tuméfaction de l'articulation tibiotarsienne, une incapacité à voler, les plumes sont ébouriffées, le développement chez les jeunes est stoppé. On peut aussi observer une

muqueuse buccale congestionnée, des difficultés respiratoires, une léthargie, une ostéomyélite. Cette forme est plutôt sporadique (2, 18, 43, 57, 144).

- Une forme chronique : elle est caractérisée par une hypertrophie du foie, de la rate, ces organes peuvent présenter des ponctuations blanchâtres, ponctuations pouvant être observées aussi parfois sur les poumons, les sacs aériens, les muscles pectoraux et les intestins (une diarrhée est souvent décrite). L'évolution se fait sur plusieurs jours ; un amaigrissement et une anorexie sont notés, mais l'issue est toujours fatale. Cette forme touche les oiseaux moins sensibles, elle est assez répandue (43, 57, 120).
- Une forme latente : cette forme est importante pour la dissémination. L'animal ne présente aucun signe clinique mais il est susceptible s'excréter le germe. Ces porteurs chroniques asymptomatiques sont un réservoir de la maladie (18, 76, 82).

j/ Autres espèces

Un cas de pseudotuberculose a été décrit chez un grand fourmilier (*Myrmecophaga tridactyla*). Il n'a présenté aucun symptôme avant sa mort, la maladie a pris une forme septicémique (10).

Chez le hérisson européen en captivité, ont été observés un amaigrissement chronique, une dysenterie, une faiblesse des membres postérieurs, l'issue est fatale malgré la mise en place d'un traitement. Des foyers épizootiques ont été décrits chez des animaux captifs en Grande-Bretagne (81, 82).

k/ Conclusion

L'expression clinique de la maladie est polymorphe mais fruste, les signes cliniques sont très variables suivant les espèces et suivant les individus au sein d'une même espèce (10, 18).

Chez les animaux stressés par le froid, la faim, la capture, etc..., la pseudotuberculose provoque des septicémies fatales, et il s'agit bien souvent de la forme la plus couramment observées chez les animaux sauvages. Cependant, des formes subaiguës existent, elles se manifestent souvent par une léthargie, une anorexie, des diarrhées, de l'amaigrissement, évoluant toujours vers une issue fatale (3, 10). On estime la maladie fatale dans 86,9% des cas, 13,1% des animaux devenant (ou redevenant) porteur sain (4).

Le portage asymptomatique est fréquent et probablement sous-estimé, mais on estime que peu d'animaux manifesteront des signes cliniques par rapport à la population totale de porteurs (148).

3/ PATHOGENIE

a/ Voies d'entrée

La pénétration du germe se fait essentiellement par voie digestive (voie oro-fécale). D'autres voies de pénétration existent mais sont beaucoup plus rares : voie respiratoire, conjonctivale, percutanée (morsures, griffures). Différentes voies d'inoculation expérimentales ont été testées avec des résultats très inconstants montrant que, paradoxalement, le chat pourtant sensible à la pseudotuberculose de manière naturelle, se montre peu sensible à l'inoculation expérimentale (18). Une atteinte du pharynx chez des singes-écureuils plaide en faveur d'une pénétration par voie orale (108). La voie aérienne est possible puisque la maladie a été reproduite expérimentalement chez des cobayes par aérosols (l'atteinte est alors pulmonaire avant de se généraliser). Dans ce cas, les poumons ainsi que

les nœuds lymphatiques trachéobronchiques sont infectés en premier puis la maladie se généralise et est souvent fatale (141).

L'infection, notamment chez le chat, se réalise d'autant plus rapidement qu'elle est déclenchée par des ingestions répétées du germe et ce, à intervalles rapprochés. L'obtention de l'infection par contamination buccale chez les rongeurs est aussi déterminée par la répétition de l'ingestion du germe, de manière expérimentale. L'expansion de la maladie semble donc plutôt due à une multiplication des ingestions contaminantes qu'à une unique ingestion de grande quantité. La multiplication des germes au niveau des amygdales et la déglutition contribuent à une répétition des inoculations (18).

Les trois espèces pathogènes de *Yersinia* présentent un tropisme important pour le système lymphatique (23).

b/ Mécanisme

Le mécanisme est encore imparfaitement connu :

1. Pénétration par voie orale essentiellement (voie oro-fécale).
2. Première multiplication du germe dans les amygdales, il s'ensuit une bactériémie primaire rapide.
3. Cheminement dans le tube digestif (estomac, intestin) et passage à travers la paroi digestive en partie terminale de l'iléon, favorisé par le parasitisme, les traumatismes, les facteurs allergiques. Puis, pénétration dans les cellules épithéliales intestinales et ensuite translocation dans la lamina propria (70). Dans les premiers stades de l'infection, la bactérie peut être isolée dans les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale, aussi bien que dans les monocytes de la lamina propria et des plaques de Peyer. Chez les bovins, les lagomorphes et les rongeurs par exemple, la bactérie se localise dans la lamina propria et les plaques de Peyer, produisant des microabcès (62).
4. Progression par voie lymphatique vers les ganglions, via la chaîne iléo-cæcale, puis le sang. La progression par voie tissulaire est possible via les larves de parasites (ex : *Protostrongylus rufescens*).
5. Adénite mésentérique chez toutes les espèces. Chez l'homme, la progression du germe s'arrête là en général. Des petits granulomes nécrotiques se forment alors, contenant un grand nombre de bactéries essentiellement extracellulaires (62).
6. Beaucoup d'espèces présentent cependant des lésions hépatiques, spléniques, éventuellement rénales ou pulmonaires, montrant une extension de la maladie par voie hématogène. On observe généralement des bactériémies répétées, résultant en la dissémination du germe (notamment via le système porte) et la formation de nodules dans le foie, le rate, les poumons (organes richement vascularisés) et parfois d'autres organes (84, 126). L'extension par voie lymphatique est aussi possible (126).
7. Des réarrangements immunitaires sont possibles (exemple : réactions d'hypersensibilité), permettant d'expliquer, par exemple, les cas de néphrite interstitielle aiguë chez l'homme : lors d'insuffisance rénale aiguë associée à la pseudotuberculose chez l'homme, les tests PCR et bactériologiques sur urines ne mettent pas le germe en évidence, il n'y a pas d'infiltration bactérienne du rein. Soit l'insuffisance rénale résulte d'un processus immunitaire ou d'une hypersensibilité, soit le processus septicémique entraîne une CIVD, la formations de thrombi intrarénaux et donc une nécrose tubulaire aiguë débouchant sur une insuffisance rénal aiguë (18, 26). Les complications rencontrées chez l'homme telles que l'arthrite, l'érythème noueux, l'uvéite sont probablement d'origine immunologique aussi, de nombreux immun-complexes peuvent être retrouvés chez ces patients (84).

8. Excrétion dans les selles (23, 37, 62, 135). Le germe peut être retrouvé parfois dans la salive ou dans l'urine (121).

De manière générale, on peut retenir le schéma suivant pour la maladie : après une infection par voie orale, des lésions intestinales se développent. Une bactériémie s'ensuit souvent, provoquant dans certains cas des septicémies foudroyantes, ou bien des infections aiguës ou subaiguës avec production de foyers nécrotiques disséminés, ou enfin des infections chroniques avec formations de granulomes (21).

c/ Pénétration cellulaire

La bactérie pénètre à l'intérieur des cellules, notamment les cellules épithéliales digestives. Plusieurs gènes sont à l'origine de la pénétration cellulaire :

1. Le gène *inv* code pour l'invasine, laquelle permet la liaison et la pénétration à un très grand nombre de cellules, de manière peu spécifique. Ce mécanisme est thermodépendant, c'est-à-dire que l'invasine est essentiellement synthétisée, d'après des expériences *in vitro*, lorsque la température du milieu est basse. La synthèse de l'invasine est faible à 37°C, elle est plus importante à 28°C.
2. Le gène *ail* n'est pas présent chez *Yersinia pseudotuberculosis*. Il est présent chez *Yersinia enterocolitica*. Mais l'étude de ce gène et de l'action des protéines synthétisées à partir de ce gène permet de mieux appréhender le processus d'invasion cellulaire. Peut-être un germe analogue existe-t-il chez *Yersinia pseudotuberculosis*. Ce gène code pour une protéine d'attachement aux cellules-hôtes, mais la pénétration dans les cellules est variable suivant les types cellulaires. La synthèse de ces protéines a essentiellement lieu à 37°C, elle est faible à 28°C, contrairement à l'invasine.
3. Des facteurs plasmidiques (gènes *yopA*, *yadA*, *pil*,...) jouent un rôle dans la pénétration cellulaire, mais le phénomène est encore mal connu. Il semble que la cytotoxicité induite par les gènes du plasmide stimulerait l'entrée dans la cellule.

La thermodépendance de la synthèse des protéines d'attachement et de pénétration cellulaire permet de mieux comprendre la pathogénie de la maladie : la contamination de l'animal s'effectue essentiellement en hiver par voie orale. En cette saison, la bactérie a une activité à une température bien souvent inférieure à 25°C, elle synthétise donc beaucoup d'invasine. L'invasine, chez l'hôte, agit alors de façon précoce (contrairement aux protéines issues du gène *ail* qui agissent plus tardivement, n'étant pas encore synthétisées). Grâce à ces invasines, la bactérie pénètre un grand nombre de cellules immédiatement, notamment les macrophages, ce qui provoque une activation de la phagocytose, et elle se fixe aussi sur les lymphocytes circulants ce qui favorise la dissémination du germe dans l'organisme.

Il faut souligner l'importance du gène *yopA*, qui associé au gène *inv*, rend la pénétration cellulaire moins efficace. En effet, *yopA* code pour une adhésine se fixant sur les macrophages et provoquant alors une activation de la phagocytose, ce qui atténue encore plus fortement la pathogénicité de la bactérie que s'il y avait uniquement l'invasine. Cette atténuation est peut-être un des mécanisme à l'origine de la formation d'individus réservoirs de la bactérie.

4/ LÉSIONS

a/ Lésions macroscopiques

La pseudotuberculose est une maladie granulomateuse purulente nécrosante. Elle se caractérise donc principalement par la formation d'un nombre variable de foyers nodulaires de tailles variables, blancs à blanc-gris, contenant un matériel purulent ou caséux. Ces nodules se retrouvent plus particulièrement sur le foie, la rate et le tube digestif, les autres organes semblant moins touchés (nœuds lymphatiques, poumons, reins) (40, 74, 93). Les lésions nodulaires ne sont pas toujours visibles, notamment lors de formes suraiguës comme elles arrivent fréquemment chez le lièvre par exemple (18).

α/ Aspect général à l'ouverture de la cavité péritonéale

L'état d'embonpoint est très variable. Les animaux peuvent être très fortement amaigris, avec peu de réserves graisseuses, comme cela a été décrit chez un chat, un tigre de Sibérie, des veaux, des gazelles dama, un atèle coaïta, et de nombreux cervidés (20, 25, 72, 100, 107, 123). D'autres fois, l'état d'embonpoint est bon, comme cela a été décrit chez les chèvres des montagnes rocheuses et certains chats (42, 91).

Un épanchement péritonéal est très fréquemment rencontré : liquide séreux, ou sérohémodorragique et fibrineux chez de jeunes buffles (65, 112), des avortons de ruminants (82, 147), des oiseaux (120), des chats (30), des primates (143). Une ascite est possible chez l'homme mais elle est rare (41). Cet épanchement peut être retrouvé dans la cavité péricardique comme cela a été décrit chez des buffles (112), chez des avortons de ruminants (82, 147) ou dans la cavité pleurale comme cela a aussi été décrit chez des avortons de ruminants (71, 82, 147). Cependant, retrouver des liquides cavitaires chez des avortons peut être le signe d'une décomposition post mortem intra-utérine, il convient donc de nuancer certaines lésions en fonction de l'état du cadavre (147).

Lorsque la pseudotuberculose engendre une péritonite, comme cela a été décrit chez certains ruminants captifs, plusieurs litres d'exsudat jaunâtre, fibrineux, purulent peuvent être retrouvés. Les séreuses apparaissent alors ternes, granuleuses, en raison des dépôts fibrinopurulents à leur surface (10). Cette péritonite purulente a aussi été observée chez un tigre de Sibérie (107) et chez des primates (143).

Un ictère est très fréquemment observé chez le chat sauf si l'évolution est très rapide. Son intensité et sa localisation (tissu adipeux et/ou tissu sous-cutané) sont variables, mais son absence chez le chat est exceptionnelle et constatée uniquement dans les cas d'évolution trop rapide. Cet ictère n'est pas toujours observé à l'examen clinique. Un épanchement péritonéal ictérique a été décrit chez un chat (18, 91, 100).

Des îlots de nécrose peuvent être retrouvés sur tous les organes dès l'ouverture de la cavité abdominale, comme cela a été décrit chez le cobaye, chez une gazelle dama, chez des primates (18, 25, 143). Ces nodules peuvent aussi être retrouvés sur les séreuses (143).

Une congestion généralisée peut être observée ; elle est parfois la seule lésion observable avec une splénomégalie, notamment chez le lièvre lors de forme suraiguë (18).

De manière générale, en cas d'évolution suraiguë, peu de lésions sont alors retrouvées, c'est le cas notamment chez les oiseaux (120).

β/ Lésions hépatiques

Il s'agit d'un des organes présentant le plus souvent des lésions.

Les lésions hépatiques les plus fréquentes sont des nodules tuberculoïdes, ou abcès nodulaires granulomateux, blanc gris à blanc jaunâtre, situés à la surface de l'organe et dans le parenchyme, de taille variable (petits points microscopiques à plages de plusieurs centimètres), plus ou moins bien délimités, faisant saillie et pouvant décoller voire détruire la capsule, énucléables ou non, isolés mais parfois confluent (formant alors de grandes plages de nécrose), s'affaissant à un stade avancé du fait du ramollissement central (2, 10, 14, 18, 24, 41, 43, 71, 85, 91). Ils contiennent un pus caséeux (33). Ces lésions sont bien souvent des lésions emboliques pyogranulomateuses dérivant d'un autre site d'infection primaire bien souvent localisé au ganglion mésentérique. On parle d'hépatite nécrosante (10, 24). Ces lésions ont été décrites chez quasiment toutes les espèces : tigre de Sibérie (107), lion (132), chat (126), atèle coaita (107), galago à queue touffue (24), tamarin labié (131), et aussi avortons de ruminants (20, 55, 82, 103). Elles sont retrouvées chez 93,5% des maras (64) ; chez les oiseaux, elles ne sont rencontrées que lors de maladie chronique ou subaiguë : une étude a montré qu'elles étaient présentes chez 4 oiseaux sur 14 (56).

La deuxième lésion la plus fréquemment rencontrée dans le foie est une hypertrophie : l'organe peut atteindre 2 à 3 fois sa taille normale, cette hypertrophie est due à une congestion hémorragique prononcée (18, 24, 41, 43, 91). Il s'agit parfois de la seule lésion hépatique visible, comme cela a été décrit chez des buffles, des oiseaux (34, 57, 82).

D'autres lésions ont été décrites mais sont beaucoup plus rares : cirrhose, prolifération de canaux biliaires et thrombose de la veine porte chez une gazelle dama (25), œdème de la séreuse et dépôts de fibrine sur les faces diaphragmatiques et viscérales du foie chez de jeunes buffles (65), cholécystite érosive suppurative aiguë de la vésicule biliaire chez des moutons (106), fibrose chez l'homme (85).

χ/ Lésions spléniques

Globalement, la rate présente le même aspect que le foie, mais semble moins fréquemment atteinte que ce dernier (18).

Des nodules tuberculoïdes ou abcès nodulaires granulomateux sont observés. Ils sont en général moins nombreux que sur le foie, à la surface de l'organe et dans le parenchyme (2, 10, 18, 24, 41, 43). De la même façon que pour le foie, il s'agit bien souvent de lésions emboliques issues d'un site d'infection primaire (10). Ces nodules ont été décrits chez de nombreuses espèces : chat (91, 30), lion (132), tamarin labié (131), ils sont retrouvés chez 41,9% des maras (64) et chez 4 oiseaux sur 14, surtout lors de maladie chronique ou subaiguë (56, 120).

L'hypertrophie est plus constante sur la rate que les nodules, même si des nodules peuvent être observés sans qu'il y ait d'hypertrophie de l'organe (10, 14, 18, 41). Elle peut atteindre 10 fois la taille normale de l'organe comme cela a été décrit chez les galagos à queue touffue (24). Cette hypertrophie est fréquemment retrouvée chez les rongeurs, les chats (43, 91), elle a aussi été observée chez le poulain, sans présence de nodules (33). Elle peut être la seule lésion observée avec une congestion généralisée, notamment chez les lièvres lors de forme suraiguë de la maladie (18) ou chez les oiseaux chez qui elle est la lésion la plus fréquemment décrite (57, 82, 120).

D'autres lésions sont possibles mais plus rares, comme des lésions hémorragiques capsulaires décrites chez des ruminants et chez l'homme (10, 85).

δ/ Lésions intestinales

Les lésions observées sur les intestins sont moins fréquentes que celles observées sur le foie ou la rate. Des lésions intestinales ont été décrites chez le lièvre (18), chez des primates

(galago à queue touffue, macaques, tamarins labiés) (24, 113, 131), chez de nombreux cervidés et bovins (14, 36), des porcs (58), des mouflons (42), des oiseaux (120), rarement chez l'homme (18) et chez le chat (91).

Des abcès nodulaires identiques à ceux rencontrés dans le foie et la rate sont observés, surtout chez les rongeurs chez qui ils sont retrouvés dans 41,9% des cas (64), chez des poulains (33), chez 1 oiseau sur 14 (56). Ils sont aussi parfois observés dans le duodénum chez les volailles (2, 18). Ces abcès peuvent se transformer en des érosions, voire des ulcères, on parle alors d'entérite ulcéreuse, ou nécrotique ou fibronécrotique suivant l'intensité des lésions et les éléments microscopiques observés. Des pseudomembranes fibronécrotiques sont parfois observables en bandes annulaires dans la lumière intestinale (10, 14, 65, 72, 108, 144). Les ulcères peuvent être perforants et provoquer alors une péritonite (106). La présence de nodules blancs dans l'intestin doit toujours faire penser à la pseudotuberculose (42). Parfois, aucun ulcère ni abcès n'est présent mais une induration et une atrophie intestinale peut être observée, comme cela a été décrit chez le chat (18, 91).

Le contenu intestinal peut être hémorragique comme chez les buffles (14), du mucus et de la fibrine peuvent être retrouvés (14, 20, 21, 116). La production de mucus est un système de défense non spécifique, la sécrétion de mucus augmentant lors d'infection par un grand nombre d'agents pathogènes dont *Yersinia pseudotuberculosis* (112). En général, on observe plutôt un contenu liquide jaunâtre, verdâtre, voire marron (20, 21, 72, 88, 116). Des traces de diarrhée peuvent être retrouvées sur le périnée souillé (72).

Une congestion ou un épaississement de la paroi intestinale est fréquente, observée chez des veaux (20), des ruminants captifs (dik-dik, blesbok, bœufs musqués) (14) ou libres (mouflon, bovins) (10, 21, 42), des primates (galago à queue touffue, tamarin labié) (24, 131), des cervidés (72).

Sont aussi observés des pétéchies sur la muqueuse intestinale chez des primates (18), chez des bovins (21) dont des buffles (65). Des plaques hémorragiques sont même possibles, notamment chez les cervidés (72), les génisses (88), les buffles (65).

En général, la partie la plus atteinte du tube digestif est l'intestin grêle : c'est l'iléon terminal qui est le plus touché : on parle d'iléite terminale (14, 24, 112). Les lésions du côlon sont fréquemment décrites mais cependant plus rares (124), à l'exception du porc chez le quel elles sont fréquentes, associées à des lésions du cæcum (96). Ainsi, une typhlocolite a été décrite chez les bœufs musqués (50% des animaux autopsiés) (14), des porcs (96). Le cæcum est de taille diminuée, sa paroi est épaissie, on y observe des érosions ou des ulcères. Ces lésions ont ensuite tendance à s'étendre vers le côlon (96). Chez les ruminants, des lésions peuvent être retrouvées dans l'abomasum : il s'agit en général d'ulcérations, de congestion, d'œdème, d'épaississement de la paroi, d'hémorragies d'environ 1 cm de diamètre, décrites chez le buffle (20, 33, 112), la vache (88), le mouton (42). De la même façon, des lésions catarrhales de l'estomac des monogastriques ont été décrites (2, 18, 91).

De très rares fois, des lésions dans les portions hautes du tube digestif ont été décrites, notamment chez des singes-écureuils : il s'agit d'œsophagite et de gastrite (108).

La pseudotuberculose, dans ses manifestations intestinales peut engendrer des complications observables à l'autopsie, comme par exemple des invaginations de l'intestin grêle dues à une hypertrophie du ganglion mésentérique, constatées notamment chez cynocéphale et chez l'homme, mais ce type de lésions est rare (18).

et Lésions des nœuds lymphatiques

Ce sont principalement les nœuds lymphatiques mésentériques ou iléo-cæcaux qui sont touchés.

Le plus souvent, une hypertrophie des nœuds lymphatiques mésentériques est observée, jusqu'à 2 à 7 fois la taille normale du nœud lymphatique (2, 10, 14, 18, 24, 65, 112). On parle d'adénopathie mésentérique, de lymphadénite mésentérique (10), la plus marquée étant chez l'homme (18) où elle constitue la principale lésion de la maladie (6) : *Yersinia pseudotuberculosis* est responsable des plus grosses adénites mésentériques connues chez l'homme. Elle est aussi décrite de manière assez constante chez le chat (91), les cervidés (72, 116), les moutons (106) et les primates (84, 131, 143), parfois chez le porc lors d'infection expérimentale (96).

Des nodules caséux, tuberculoïdes peuvent être observés (2, 10, 18, 24, 43), il s'agit de granulations miliaires ou de véritables abcès à contenu purulent et caséux (comme par exemple chez le singe, le chien, le porc, certains ruminants sauvages captifs); ces nodules sont retrouvés de manière constante chez le cobaye (18), dans 35,5% des cas chez les maras (64). Ils sont en revanche exceptionnels chez le chat (x5). Ils ont été décrits chez des chimpanzés (122), chez des tamarins labiés (131). Une véritable nécrose, en générale focale, est possible, observable à la coupe (10, 14, 95). Le nœud lymphatique peut parfois être alors adhérent aux tissus contigus, donnant une impression de malignité, notamment chez l'homme (19).

Les nœuds lymphatiques sont fréquemment congestionnés (rarement de manière hémorragique), œdémateux (10, 18, 21, 24, 65, 72, 84, 91, 106, 116). Cela est aussi décrit chez des avortons de ruminants (147). Des hémorragies intraganglionnaires sont rares, décrites parfois chez le chat (30, 91) ou chez l'homme (72).

Les autres nœuds lymphatiques peuvent être touchés mais de manière beaucoup plus rare : ganglions sous-sternaux, sous-hépatiques, gastriques, cœcaux, inguinaux superficiels, cervicaux, amygdales, médiastinaux, iliaques, les ganglions iléo-cœcaux chez les primates par exemple (18, 25, 41), trachéobronchiques chez une gazelle dama (25). Aux Etats-Unis, un chat présentait comme unique symptôme et lésion une hypertrophie d'un nœud lymphatique rétro-mandibulaire dans lequel la bactérie a pu être isolée (5). Des singes-écureuils présentaient tous, lors d'une épizootie, une hypertrophie des nœuds lymphatiques cervicaux (108).

φ/ Lésions pulmonaires

Les poumons sont moins fréquemment touchés que les autres organes (40).

Cependant, des nodules tuberculoïdes peuvent être observés notamment chez le lièvre, certains oiseaux, le chien, les moutons et les chèvres, des ruminants sauvages captifs, des chimpanzés (10, 18, 25, 43, 56, 122). Ils sont présents chez 16,1% des maras (64). Ils sont exceptionnels chez le chat et ont été décrits chez le tigre de Sibérie (100, 107). Ils peuvent aussi être retrouvés sur les plèvres et dans le médiastin (10). De la même façon que pour le foie et la rate, les nodules observés correspondent bien souvent de lésions emboliques issues d'un site d'infection primaire (10). Ces nodules ont aussi été observés sur le diaphragme chez des rongeurs (43, 148).

Une congestion a été décrite chez les buffles, les galagos à queue touffue, certains oiseaux (24, 34, 57) et un œdème chez les galagos à queue touffue (24). Ces deux types de lésions sont exceptionnels chez le chat (91).

De petites zones atélectasiques et hyperémiques ont été observées chez un renard gris (13).

Des lésions de pneumonie sont plus fréquemment décrites, non suppurative chez les galagos à queue touffue (24), fibrineuse et purulente chez des gazelles dama (25) ou des avortons de vaches (71). Une bronchiolite peut être associée aux lésions de pneumonie (25).

Une fibrose pulmonaire est rare (25).

Les lésions pulmonaires sont fréquentes chez les avortons de ruminants. Des nodules peuvent être observés, on parle alors de pneumonie nécrosante, fibrinopurulente, multifocale. Parfois, les bronches sont aussi atteintes (broncho-pneumonie purulente) ou les plèvres (pleurésie fibrineuse) (20, 82). Une atelectasie pulmonaire fœtale est possible, accompagnée de multiples foyers hémorragiques (82). Parfois, de simples zones de congestion pulmonaires localisées sont notées (147, 149).

γ/ Lésions rénales

Les reins sont eux aussi assez rarement touchés. Souvent, une néphrite est constatée mais peut être liée à l'âge de l'animal (18, 91).

Des nodules peuvent être mis en évidence. Ils ont été observés chez le ragondin, les rongeurs en général, le lièvre : ils sont présents chez 12,9% des maras (64). Ces lésions sont retrouvées chez 3 oiseaux sur 14, surtout lors de maladie chronique ou subaiguë (56, 120). Elles sont rares chez le mouton et la chèvre (18, 43), et exceptionnelles chez le chat (100). Ce sont des nodules sous-capsulaires, essentiellement présents dans le cortex, ramifiés parfois jusque dans la zone médullaire (18, 100).

Une hypertrophie sans abcès a été décrite chez des poulains (33). Chez l'homme, en cas d'insuffisance rénale aiguë liée à une infection par *Yersinia pseudotuberculosis*, les reins apparaissent hypertrophiés à l'échographie, une augmentation d'échogénicité corticale est observée (18, 45). Cette hypertrophie a aussi été retrouvée chez le chat (100) ou chez les oiseaux lors de maladie chronique ou subaiguë (120).

Les reins peuvent être décolorés, notamment chez les buffles (34).

Une nécrose et une hémorragie rénale ont été décrites chez un homme présentant une septicémie, des lésions identiques étant retrouvées sur les glandes surrénales (85). Des lésions hémorragiques rénales ont aussi été décrites chez des avortons de brebis (82).

Chez une gazelle dama, un abcès de 13 cm sur 5 cm contenant un pus crémeux est adjacent au rein droit. Un abcès similaire de 15 cm est attaché au rein gauche. Les reins en eux mêmes ne présentent pas d'anomalies (25). Ce type de lésion demeure exceptionnel.

η/ Lésions cardiaques

Les lésions cardiaques sont exceptionnelles, mais des nodules le long des sillons coronaires ont été décrits chez le lièvre, ainsi que des granulations miliaires chez les oiseaux, chez 1 oiseau sur 14 (56).

Une dilatation du cœur avec péricardite séreuse et pleurésie séreuse a été observée chez une dinde, ainsi qu'une dilatation du ventricule droit chez le cobaye (18, 85).

Une congestion peut être retrouvée chez les buffles, ainsi qu'un épaississement du péricarde (34).

Une fibrose du myocarde a été observée chez 2 oiseaux sur 14, elle a été décrite aussi chez une grande outarde (56, 77).

Quelques lésions cardiaques ont été décrites chez des avortons de ruminants : épanchement péricardique, zones de décoloration sur le septum interventriculaire, pétéchies sur l'épicarde (82), nécrose du myocarde (71).

ι/ Lésions de l'appareil génital

Des nodules sont parfois décrits sur les organes génitaux chez le lièvre (18). Des nodules sont retrouvés chez 3,2% des maras à l'autopsie (64).

Chez le cobaye et la souris, on a décrit dans des conditions expérimentales des lésions d'orchivaginalite et d'orchépididymite. Cette dernière lésion a aussi été décrite chez les béliers dans des conditions naturelles (18).

Les lésions de l'appareil génital sont essentiellement retrouvées chez les ruminants lors d'avortements ou de mortinatalités dus à l'infection par *Yersinia pseudotuberculosis*. Il s'agit généralement de placentite nécrosante : les cotylédons sont en général les parties les plus atteintes, ils sont épaissis, hémorragiques ou au contraire décolorés, friables, adhérents aux caroncules eux aussi hémorragiques, des nodules sont parfois présents. Les zones intercotylédonnaires peuvent être œdématisées avec des débris nécrotiques (55, 71, 103, 149). Lors de cette manifestation de la pseudotuberculose, le placenta et l'utérus semblent être les organes les plus sensibles, ce sont eux qui contiennent les lésions les plus sévères et la plus grande concentration de germes ; la mort fœtale ou des nouveaux-nés est liée à une insuffisance placentaire ou aux toxines bactériennes (82).

φ/ Lésions d'autres organes

Des nodules pancréatiques ont été décrits chez 1 oiseau sur 14, et une fibrose pancréatique chez 2 oiseaux sur 14 (56).

Des nodules ont été retrouvés sur le cervelet de 1 oiseau sur 14 (56). Une méningo-encéphalite diffuse a été décrite chez un singe-écureuil (108).

Un œdème du mésentère a été décrit chez des buffles (112).

Des nodules peuvent être retrouvés sur les muscles pectoraux des oiseaux lors de maladie chronique ou subaiguë (120).

La moelle osseuse peut présenter des nodules, comme cela a été décrite chez une grande outarde (82).

Des lésions d'ostéomyélite ont été décrites chez un homme, une ostéomyélite des os longs chez la dinde est possible (144).

Conclusion : les lésions sont assez variables d'une espèce à l'autre et d'un individu à l'autre. On retiendra cependant que les lésions les plus fréquemment décrites sont celles de nodules tuberculoïdes sur le foie, sur la rate dans une moindre mesure. Les lésions intestinales sont assez fréquentes, surtout chez les ruminants. Le ganglion mésentérique est fréquemment touché, ils semblent être le point de départ de la maladie ; pourtant, des lésions sur cet organe sont essentiellement décrites chez l'homme et plus rarement chez l'animal. Les autres organes peuvent présenter des lésions mais pas de manière plus occasionnelle.

b/ Etude histopathologique

α/ Description à partir des lésions nodulaires hépatiques

Au premier stade de l'infection, on observe un amas de bactéries intracapillaires ou intralobulaires, sans réaction périphérique.

Au stade suivant, sont à peine décelables macroscopiquement des colonies microbiennes incluses dans un capillaire dilaté et environné de cellules isolées présentant un gros noyau pâle, ovale ou étiré, en relation avec des éléments de l'endothélium. Les cellules hépatiques en bordure sont atrophiées mais sans être nécrosées.

Ensuite, les foyers deviennent visibles macroscopiquement. Au centre se trouvent deux ou trois colonies bactériennes incluses dans des capillaires proches les uns des autres. Autour se trouve une couronne histiocyttaire en voie de nécrose englobant des cellules

hépatiques. Les capillaires dilatés renferment des cellules nécrotiques et des cellules hépatiques.

Lorsque les nodules grossissent, on observe un centre homogène de nécrose acidophile (due à un afflux de neutrophiles et à une toxine thermolabile) où les bactéries sont nombreuses au milieu des débris cellulaires, et une partie périphérique avec une couronne de colonies bactériennes elle-même entourée d'éléments histiolympocytaires de plus en plus nombreux à mesure qu'on s'éloigne du bord. Ces éléments histiolympocytaires sont des neutrophiles, des macrophages (dans lesquels des bactéries peuvent être visibles), des éosinophiles. La tendance est basophile à la périphérie. Au voisinage des nodules, les cellules hépatiques sont plus ou moins altérées.

Souvent, une couronne bactérienne amorce de nouveaux foyers entraînant une extension vers la périphérie. Les foyers peuvent devenir coalescents, atteindre les sereuses provoquant une péritonite fibrineuse localisée ou atteindre les veines interlobulaires et suslobulaires, en traverser la paroi et former des embols bactériens ce qui permet la dissémination de la bactérie (10, 13, 18, 41, 58, 87, 91, 131, 146).

En observant les populations cellulaires présentes, on constate qu'il s'agit de foyers de nécrose aiguë ou subaiguë (20). Si l'infection évolue vers la chronicité, une prolifération fibrotique périphérique se produit, engendrant une capsule fibrineuse (on parle de granulome encapsulé), caractéristique d'un processus granulomateux infectieux chronique (18, 41). Des cellules épithélioïdes et géantes peuvent être présentes dans les lésions évoluant depuis un certain temps, elles sont le signe d'une infection évoluant sur la chronicité (73, 87, 108, 131). Ces lésions chroniques sont observables chez les animaux succombant en fin d'épizooties (131).

Chez le chat, les lésions sont riches en bactéries à l'inverse des autres mammifères (18).

NB : ce schéma histopathologique est globalement le même pour tous les nodules, quel que soit l'organe concerné. Les particularités lésionnelles propres à chaque organe sont maintenant évoquées.

β/ Particularités dans les autres organes

Dans le **foie**, on peut observer les lésions suivantes :

- Une dégénérescence importante des cellule hépatiques a été décrite chez les buffles. La veine hépatique centrale est engorgée, ainsi que les sinusoides (34).
- Chez les oiseaux, la population histiolympocytaire prédominante est constituée de macrophages et de monocytes (120).
- L'hépatomégalie est due à une congestion hémorragique prononcé accompagnée d'infiltration interstitielle (18).

Dans la **rate**, les particularités suivantes ont été observées :

- Les nodules sont souvent situés au niveau des corpuscules de Malpighi. Il s'agit de lésions circonscrites contenant un amas de bactéries, des leucocytes et des cellules réticulaires (18).
- Macrophages et monocytes prédominent aussi dans cet organe chez les oiseaux (120)
- Chez les singes-écureuils, la majorité des follicules montrent une dépression des lymphocytes (108).

Dans les **nœuds lymphatiques** :

- Il peut parfois s'agir d'une simple infiltration par des cellules inflammatoires (10), avec parfois un œdème de la médullaire et des sinus sous-capsulaires (116).
- Une hypercellularité seule peut être observée, notamment pour les nœuds lymphatiques trachéobronchiques lorsqu'il y a une pneumonie non suppurative (24).
- Une déplétion des lymphocytes, une atrophie des follicules lymphoïdes et une hyperplasie des sinusoides ont été constatées chez une gazelle dama (25).
- D'autres fois, des microabcès peuvent se former, par exemple en région sous-corticale, les bactéries ne sont pas toujours visibles mais peuvent être mise en évidence lors de culture (5, 10, 18). Parfois, de multiples abcès sont retrouvés dans les nœuds lymphatiques hypertrophiés retirés chirurgicalement lors de pseudo-appendicite chez l'homme ou lors d'autopsies de cervidés (41, 72).
- Le processus de nécrose peut aboutir à une nécrose extensive avec des plages hémorragiques (10).
- Lors d'entérite nécrotique, les vaisseaux lymphatiques liés au tube digestif peuvent être dilatés, remplis de neutrophiles, de cellules mononucléées, de débris nécrotiques, de fibrine et/ou de thrombi bactériens, comme cela a été décrit chez des ruminants sauvages captifs. (10, 72).

En cas de **lésions intestinales** :

- Des microabcès (25 à 300µ) de structure histologique analogue à ceux du foie peuvent être observés, le plus souvent dans la lamina propria, mais parfois jusque dans la couche musculaire (72). Quand ces abcès s'étendent en plaques confluentes, ils atteignent alors la muqueuse superficielle ce qui conduit à la formation d'érosions, voire d'ulcères de la muqueuse : des débris cellulaires, de la fibrine sont alors retrouvés à la surface de la muqueuse altérée. Cette nécrose peut atteindre les couches musculaires lisses, voire la séreuse, entraînant alors une péritonite (10, 33, 71, 86, 94, 96, 106, x39).
- Une nécrose du sommet des villosités est fréquemment rencontrée (10, 33, 94, 96).
- Des bactéries peuvent être retrouvées par-dessus les ulcérations, les zones de nécrose (au milieu des débris cellulaires et de la fibrine) et remplacer les villosités. Elles peuvent aussi infiltrer la muqueuse (21, 24, x39).
- Une infiltration de la lamina propria essentiellement, parfois de l'épithélium ou des séreuses par des macrophages, lymphocytes, neutrophiles et éosinophiles (10, 21, 33, 71, 86, 96, 106). La lamina propria peut montrer une congestion, un oedème et par endroit des hémorragies (33, 71, 87, 96, x39).
- Une hyperplasie modérée des cryptes de Lieberkühn est possible, des débris nécrotiques et des neutrophiles peuvent s'y accumuler (33, 94). Cette hyperplasie des glandes est due à une perte des cellules du sommet des villosités et donc à une augmentation compensatoire de l'activité prolifératrice dans les cryptes (96)
- Un œdème extensif des séreuses peut être observé (33, 96).
- Les vaisseaux sanguins superficiels peuvent présenter une congestion diffuse (20, 21, 71), parfois une thrombose (21).
- Les plaques de Peyer sont souvent réduites et contiennent parfois des microabcès (99).

Ce type de lésion se retrouve essentiellement dans l'iléon, parfois le jéjunum et rarement dans le côlon (21, 88, 94, 99), même si des lésions ont été décrites dans cet organe chez des cervidés au Canada (21).

En cas de **lésions pulmonaires** :

- Une simple hyperplasie du tissu lymphatique péribronchique a été observée chez des écureuils inoculés expérimentalement (142).
- Une infiltration par des cellules inflammatoires diverses est possible dans les alvéoles (10) ; des macrophages alvéolaires sont retrouvés chez la chat (102) ; une accumulation de cellules mononucléées, de neutrophiles, et occasionnellement de cellules géantes a été décrite chez des avortons de bovins, les septa alvéolaires sont alors épaissis en raison de la présence d'un grand nombre de cellules mononucléées interstitielles (71).
- Des foyers de nécrose ou des lésions extensives comme celles observées dans le foie et la rate peuvent être présentes, avec parfois des zones hémorragiques (10, 24, 72). Une congestion, un œdème ou une atelectasie des zones adjacentes est possible (24, 34).
- Les tissus connectifs des plèvres peuvent être infiltrés par des lymphocytes (34).

En cas de **lésions rénales** :

- Des hémorragies focales et une dégénérescence de l'épithélium tubulaire sont possibles (34). Un œdème interstitiel a été décrit chez l'homme (26, 44).
- Des foyers de nécrose miliaire ont été décrits chez le chat et le galago à queue touffue ; ces foyers se situent dans le cortex mais peuvent atteindre parfois la medulla ; la structure rénale peut être totalement altérée dans certains foyers ; une réaction fibrotique est possible (24, 100).
- Une infiltration par des cellules mononucléées (lymphocytes, cellules plasmatiques, histiocytes) et des éosinophiles a été décrite chez l'homme atteint d'insuffisance rénale aiguë liée à *Yersinia pseudotuberculosis*. Les tubules peuvent présenter une desquamation ou une diminution des cellules de régénération : il s'agit de lésion de néphrite tubulo-interstitielle aiguë, rarement de glomérulonéphrite (26, 44).
- Des lésions de fibrose locales ont été décrites chez l'homme (26, 44).
- Les glandes surrénales attenantes peuvent être atteintes par septicémie comme cela a été décrit chez le galago à queue touffue (24).

Lors de **lésions cardiaques**, on observe en général une myocardite avec infiltration des tissus connectifs interstitiels et périvasculaires cardiaques par des cellules inflammatoires de type neutrophiles (102).

En cas de **lésions placentaires** (constatées chez les ruminants) :

- En ce qui concerne la partie fœtale du placenta : on observe une nécrose des villosités du chorion, une vasculite avec infiltration des parois vasculaires par des cellules inflammatoires variées et dégénérescence fibrinoïde de la media vasculaire. Les cellules inflammatoires peuvent être retrouvées dans le stroma cotylédonnaire (20, 71, 81). L'allantochorion intercotylédonnaire peut aussi être infiltré (82).
- Au niveau de la partie maternelle du placenta : la couche basale sous les cryptes des caroncules est infiltrée de granulocytes et partiellement hémorragique (71, 82). Parfois, on observe une nécrose, une thrombose (71). Les lésions peuvent être très sévères, affectant toute la largeur de la plupart des caroncules. Entre les caroncules, une nécrose superficielle de l'endomètre accompagnée d'une infiltration granulocytaire est parfois décrite (82).

La partie maternelle du placenta est la plus touchée en général, les lésions du placenta fœtal étant plus rares (82).

5/ CONCLUSION

De nombreuses inconnues demeurent dans la connaissance clinique de la maladie, notamment chez l'animal. Cela vient essentiellement du fait que la reproduction expérimentale de la maladie est difficile, provoquant essentiellement des formes subcliniques de la maladie, voire des formes de portages asymptomatiques. En effet, les facteurs environnementaux et individuels semblent prendre une importance toute particulière dans le développement de la maladie et il est difficile de s'en affranchir pour mieux étudier la maladie (91).

E/ DIAGNOSTIC

1/ DIAGNOSTIC CLINIQUE

La pseudotuberculose est une maladie insidieuse : elle ne présente pas de signes pathognomoniques. Les symptômes pouvant se manifester sont peu évocateurs : des avortements, de la mortinatalité (12), de la diarrhée, de l'amaigrissement, un ictère (100). Chez de nombreuses espèces, notamment les oiseaux, l'animal est retrouvé mort sans aucun signe clinique, rendant toute tentative de diagnostic ante-mortem impossible. Et quand les symptômes sont présents, la maladie est bien souvent à un stade avancé, ce qui rend le diagnostic ante-mortem encore plus difficile (77, 91).

Le diagnostic clinique est possible chez le chat si l'association des signes cliniques suivants est observée (18, 19) :

- muqueuses pâles, ictériques, ou sub-ictériques avec la conservation d'un bon état général. De manière générale, un ictère accompagné d'un bon état général doit faire penser à la pseudotuberculose, mais le recours à des examens complémentaires est toujours nécessaire.
- vomissements, anorexie, soif, prostration
- douleur dans l'hypocondre droit, au niveau des dernières vertèbres thoraciques, signe d'une douleur localisée au niveau hépatique
- la palpation hépatique peut permettre de sentir des nodules

De manière générale, chez l'animal, l'association d'un amaigrissement, d'une anorexie, d'une diarrhée, d'une prostration doit évoquer la pseudotuberculose (75, 100). Mais ces signes sont aussi évocateurs d'un grand nombre de pathologies.

Chez l'homme, on observe des signes cliniques polymorphes, non caractéristiques. Si une adénite mésentérique est diagnostiquée, on effectue souvent une appendicectomie et la découverte d'une pseudotuberculose n'est bien souvent que secondaire ; l'érythème noueux n'est lui non plus pas spécifique de la pseudotuberculose (18, 19).

D'autre part, le germe est difficile à isoler dans les selles, ce qui rend le diagnostic précoce quasiment impossible, notamment chez le cobaye et chez beaucoup d'autres espèces (12, 18, 41, 75, 91). Bien souvent, pour toutes ces raisons, le diagnostic n'est porté qu'à la mort de l'animal, à l'observation des lésions à l'autopsie (75, 91). Un diagnostic clinique difficile, des signes cliniques peu caractéristiques, ont entretenu, à tort, l'idée d'une infection mineure d'intérêt restreint (91).

2/ DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE

Il consiste à rechercher les anticorps dans le sérum du patient. Il s'agit de réactions de séro-agglutination ou microagglutination. On utilise des antigènes polyvalents issus de tous les sérotypes.

Chez l'homme, les anticorps (ou agglutinines) sont présents dès le début de la maladie, un pic est observé à la deuxième semaine de la maladie et ils disparaissent en 1 à 6 mois. Les sérologies se négativent assez vite comme pour toutes les yersiniozes (2, 8, 11, 18, 27, 41, 44, 95). Le taux demeure cependant élevé lors de maintenance de la bactérie dans l'organisme, lors de complications par exemple, jusqu'à 13 mois ainsi chez l'homme (130). Chez les bovins, une étude expérimentale a montré que le taux d'anticorps augmentait entre J2 et J4 après l'inoculation et que le pic apparaissait entre J9 et J16 (124).

Un titre de 1/100 ou 1/160 ou 1/200 (variable suivant les auteurs, utilisé comme seuil de positivité) ou une multiplication des titres par 4 en quelques jours permettent de diagnostiquer la maladie, et est le signe d'une maladie évolutive chez l'homme (15, 18, 19, 26, 27, 68, 130). Souvent 2 titrages sont nécessaires à au moins une semaine d'intervalle afin de confirmer une augmentation des taux prouvant l'infection (19, 27). Les personnes les plus sévèrement atteintes sont celles qui ont les taux les plus élevés : dans une étude au Japon, des patients asymptomatiques présentaient un taux d'anticorps positif, mais les titres sont bien plus bas que ceux rencontrés chez les patients symptomatiques (68). En fait, le taux d'anticorps a une signification différente en fonction du contexte : lors de signes cliniques, de maladie aiguë, un taux élevé est recherché, signe de la maladie ; par contre, un taux bas est intéressant lors de « dépistage de routine » parce qu'à partir du moment où le taux est positif, c'est que l'animal est entré en contact avec le germe, que la maladie soit ancienne ou non (8).

On constate donc que l'avantage du test sérologique réside dans l'évolution du taux d'anticorps : si le taux reste élevé, cela signifie qu'un foyer infectieux persiste, par exemple dans les ganglions. La décroissance du taux prouve au contraire la guérison (18, 19, 23, 41). Il est aussi utile lorsque la culture, test peu sensible, est négative. Chez l'homme, il permet notamment de faire la distinction entre une appendicite simple et une pseudo-appendicite à *Yersinia pseudotuberculosis* (41).

Des réactions sérologiques croisées existent avec les *Brucella*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Pasteurella multocida*, *Vibrio*, *Escherichia coli*, *Brucella*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Flaviobacterium meningosepticum*, *Bordetella bronchiseptica* et les salmonelles des groupes B et D pour les types II et IV respectivement. Ainsi, lors de réactions positives, il est nécessaire de vérifier qu'il ne s'agit pas d'une autre bactérie (2, 41).

Le diagnostic sérologique est un des moyens de diagnostic le plus fiable, le plus rapide et le plus simple (11). Il semble plus sensible que le diagnostic bactériologique, surtout en l'absence de signes cliniques gastro-intestinaux. Il s'agit d'un test spécifique (27, 41). Il a une valeur diagnostique mais aussi pronostique par le suivi des taux et il permet de sérotyper la bactérie (19). Le principal inconvénient du diagnostic sérologique est que, notamment chez l'homme, deux sérologies à une semaine d'intervalle sont nécessaires afin de voir si le taux d'anticorps augmente et donc pour confirmer le diagnostic (27). Même s'il s'agit d'une méthode rapide, le diagnostic peut prendre du temps dans certains cas, par exemple lorsque le sérotype isolé présente une antigénicité croisée avec les salmonelles (60).

3/ DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

Il consiste en l'isolement et l'identification du germe à partir d'un échantillon éventuellement contaminé :

- Prélèvement fécal : la bactérie est difficile à isoler dans les prélèvements fécaux et l'excrétion des bactéries est probablement sporadique (2). Il faut préférer un prélèvement rectal pour détecter les animaux porteurs sains et pour éviter les risques de faux négatifs liés à l'excrétion intermittente des bactéries, le prélèvement rectal peut être effectué trois jours de suite (86). La coproculture, souvent utilisée en cas d'entérite, est en général rapide (48h), mais du fait des particularités culturelles de la bactérie, l'isolement peut prendre plusieurs semaines (enrichissement par le froid, traitement alcalin,...) (18, 31, 42, 51, 97). Le principal inconvénient est que la coproculture intervient souvent après la mise en place d'un traitement antibiotique, et donc les résultats négatifs peuvent induire en erreur (19, 26).
- Prélèvements d'autopsie ou de biopsie : des fragments de ganglions, de rate, foie, poumons, moelle osseuse, bile, etc... Les ganglions mésentériques sont des prélèvements de choix chez l'homme lors de pseudo-appendicite (2). L'isolement à

partir de ces échantillons permet en général d'obtenir de meilleurs résultats que lors de coproculture, comme cela a été prouvé lors d'une étude chez des oiseaux (30).

- L'hémoculture est possible et indispensable dans les cas de septicémies, mais présente peu d'intérêt pour les autres formes car la bactériémie est alors transitoire (1,18, 19, 31, 40, 51). Elle présente un grand intérêt en cas de mort subite chez les animaux, souvent liée à une forme septicémique de la maladie (42).

Ainsi, il est fondamental d'adapter son prélèvement aux signes cliniques observés et aussi à l'espèce. Et en l'absence de signes cliniques, il faut favoriser les prélèvements concernant les organes les plus fréquemment atteints dans l'espèce concernée : par exemple, chez les bovins, la bactérie est surtout retrouvée dans l'intestin, moins fréquemment dans les ganglions mésentériques et encore moins dans les autres organes (21, 64). Lorsque cela est possible, il est conseillé de multiplier les prélèvements sur différents organes (64). La présence de lésions macroscopiques dans les organes est le signe d'une maladie chronique ou subaiguë ; lors de septicémie aiguë, peu de lésions sont en général visibles, mais par contre le germe peut être isolé à partir d'organes ne présentant pas de lésions (74). Lors d'isolement chez des animaux sains (chats et chiens), le germe est retrouvé principalement dans les nœuds lymphatiques mésentériques, puis dans les intestins et assez peu dans les autres organes (44).

De nombreux animaux peuvent être porteurs sains. Par conséquent, l'isolement de la bactérie doit toujours être mis en relation avec les signes cliniques observés chez l'animal : une culture fécale positive n'est pas nécessairement le reflet d'une pathologie, il est alors conseillé de rechercher le plasmide de virulence qui signe une souche pathogène (64).

De manière générale, il faut retenir que la culture de *Yersinia pseudotuberculosis* est difficile car la croissance de cette bactérie est lente et il y a souvent croissance de la flore bactérienne non pathogène de l'hôte lors de culture sans enrichissement. Si on pratique un enrichissement, la méthode est alors lente. La culture sur pièce de nécropsie est plus sensible que la culture à partir d'écouvillonnage cloacal/rectal, elle-même plus sensible que la culture à partir de selles (30). Ainsi, le diagnostic bactériologique n'est pas une méthode très sensible : lors d'une épidémie de pseudotuberculose chez l'homme en Corée par exemple, la culture à partir de selles n'a été positive que dans 8,3% des cas (27). Mais il est le seul moyen d'isoler la bactérie et donc de réaliser un antibiogramme afin de mettre en place un traitement antibiotique efficace (19).

4/ DIAGNOSTIC PAR PCR

La PCR consiste à détecter des gènes associés à la virulence comme par exemple les gènes *virF* plasmidique, *ail* ou *inv* chromosomiques.

- Le gène *inv* est commun à *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia pestis*, mais les signes cliniques différents de la peste et de la pseudotuberculose ne posent pas de problème pour le diagnostic. Par contre, le gène *inv* est très différent entre *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolitica*, ce qui est utile car ces deux pathogènes peuvent provoquer le même genre de symptômes (76). La PCR avec le gène *inv* est négative pour *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* entéroinvasive, *Escherichia coli* entérotoxigène, *Escherichia coli* entéropathogène, il n'y a donc pas de réactions croisées avec ces pathogènes contrairement à la sérologie parfois (27).
- La PCR à partir du gène *virF* semble être la plus utile car, comme elle détecte un gène plasmidique associé à la virulence, elle détecte donc uniquement les souches *a priori* pathogènes de la bactérie. La détection de souches avirulentes et donc apathogènes présente peu d'intérêt clinique. Par contre, ce gène est commun à *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolitica* (76).

- De la même façon que pour le gène *virF*, la PCR sur le gène plasmidique *YopT* est possible ; ce gène est présent chez les trois espèces de *Yersinia* mais avec des variations spécifiques. Des essais ont été effectués pour la détection de *Yersinia enterocolitica*, la spécificité est excellente. La méthode pourrait être étendue à *Yersinia pseudotuberculosis* (7).
- *Ail* n'est pas utilisé pour détecter *Yersinia pseudotuberculosis* car il est spécifique de *Yersinia enterocolitica*.

Les prélèvements utilisés peuvent être du sang, de l'urine, de l'eau, des selles, des prélèvements d'autopsie ou de biopsie (27, 78). Comme pour le diagnostic bactériologique, il est important d'adapter le prélèvement aux signes cliniques et à l'espèce : des essais chez l'homme en Corée ont montré un taux de réussite de 86,7% à partir de sang en phase fébrile, de seulement 28,6% pour les cas en phase non fébrile. Il vaut par conséquent mieux utiliser la PCR sur sang en phase fébrile, c'est-à-dire en phase de bactériémie (27). Une PCR a été réalisée avec succès à partir de tissus de chimpanzés conservés en paraffine : la digestion de l'échantillon paraffiné est réalisée par une protéinase K, puis une lyse alcaline est réalisée, et l'ADN peut être rapidement et facilement amplifié. Cette méthode présente l'avantage indéniable de pouvoir s'affranchir de la culture (122).

La PCR présente l'avantage d'être précise, rapide, et d'avoir une forte sensibilité (93,3%) permettant de détecter des bactéries en faible quantité, comme c'est souvent le cas dans l'eau par exemple (27, 121). Elle peut permettre de ne détecter que les souches virulentes et pathogènes par recherche de gènes plasmidiques, de manière plus simple que les tests de dépendance au calcium ou d'absorption du rouge de Congo qui déterminent habituellement si une souche est pathogène ou non (98). Cependant, il arrive que le plasmide soit perdu pendant la culture (78). D'autre part, cette méthode permet de différencier les sérotypes (121).

5/ DIAGNOSTIC ALLERGIQUE

Un allergène de *Yersinia pseudotuberculosis* permet de révéler la sensibilisation à *Yersinia pseudotuberculosis*. Cette réaction d'hypersensibilité retardée dure plusieurs années et cet outil diagnostique permet donc un diagnostic rétrospectif (2).

L'allergène consiste en des bactéries formolées à 3 p.1000 ou des hydrolysats peptiques de bactéries ou produits issus de l'action des ultrasons et de la pepsine sur des bactéries. L'allergène est administré par voie sous-cutanée (les voies ophtalmiques et intramusculaires ont aussi été testées et se révèlent moins efficaces), la dose utilisée est de 0.5 à 0.75 mL chez le chat, sans effet général très marqué. La température est prise toutes les 2h, elle s'élève en quelques heures chez les animaux infectés (optimal à la 7, 8 ou 9^{ème} heure), avec une différence de 1,5 à 2°C alors qu'elle reste constante chez les animaux non infectés (18, 91).

Ce test ne permet pas de détecter le portage asymptomatique mais uniquement les animaux présentant des lésions (18).

Chez l'homme, il s'agit d'une intradermo-réaction : 1/10^{ème} à 1/20^{ème} de mL sont injectés, la lecture devant être faite à 48h. Une papule rouge infiltrée visible et palpable de 1cm de diamètre au moins, souvent prurigineuse, est le signe d'une réaction positive. Ce test chez l'homme permet surtout d'affirmer l'existence d'une infection ancienne, il est utile pour les enquêtes épidémiologiques. L'allergie cutanée persiste 5 à 10 ans chez l'homme alors que la séronégativité survient en 1 à 3 mois (18, 19).

Il s'agit d'un test hautement spécifique, quel que soit le sérotype responsable de l'infection. Il ne traduit pas une infection en cours comme la sérologie, mais permet

diagnostic rétrospectif (19). Ce test est très peu utilisé à l'heure actuelle compte-tenu du développement de méthodes issues de la biologie moléculaire.

6/ DIAGNOSTIC THERAPEUTIQUE

Ce test n'est utile que dans le cadre du dépistage de la maladie dans de grands effectifs et dans une volonté d'assainir l'élevage puisque le test provoque la mort des animaux infectés. Il est donc utilisé dans les animaleries de laboratoire, avec des cobayes par exemple. Il s'agit d'un test sensible et spécifique : des comprimés de 250mg d'auréomycine sont administrés *per os*, à raison de 33mg par cobaye. Cet antibiotique est actif contre le germe de la pseudotuberculose.

L'auréomycine possède une toxicité indirecte puisqu'elle déséquilibre la flore intestinale du cobaye, ce qui entraîne une déficience de l'organisme, le fragilise et permet le développement de la pseudotuberculose si l'animal en est porteur. Les germes de la pseudotuberculose sont cependant détruits, libérant des endotoxines toxiques et allergènes (des lésions allergiques et toxiques ont pu être observées). Tout ceci entraîne finalement une septicémie.

Ce test permet de diagnostiquer une infection latente, un simple portage, et permet d'effectuer une prophylaxie sanitaire car tout animal infecté meurt (18, 24).

7/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

a/ Autres pathologies présentant des similitudes avec la pseudotuberculose

La pseudotuberculose ne présente pas de signes pathognomoniques et a des manifestations très diverses suivant les espèces, voire les individus, concernés. C'est pourquoi le diagnostic différentiel est très variable. Nous traiterons ici quelques exemples de diagnostic différentiel chez quelques espèces :

Chez le chat, la pseudotuberculose peut être confondue avec (5, 18, 91) :

- Le typhus, ou panleucopénie. Il est en général d'évolution plus rapide avec une diminution de l'état général importante. Il touche surtout les jeunes chats (environ 6 mois) alors que la pseudotuberculose touche plutôt les adultes de 3 à 12 ans.
- La tuberculose abdominale. Son évolution est lente, on observe une cachexie et adénite mésentérique. L'utilisation de cortisone aggrave la tuberculose alors qu'elle est sans effet sur la pseudotuberculose.
- Néoplasme hépatique surtout lorsque des nodules hépatiques sont palpés lors de l'examen clinique. Ils s'accompagnent volontiers d'ictère, d'anémie, d'amaigrissement et d'ascite mais sont d'évolution plus lente.
- Néphrites chroniques avec amaigrissement et odeur urinaire de l'haleine.
- Lorsque le chat présente des manifestations atypiques, comme cela a été décrit avec comme unique signe clinique une hypertrophie d'un nœud lymphatique rétro-mandibulaire, le diagnostic différentiel comprend la peste, l'infection à *Yersinia enterocolitica*, une salmonellose, un abcès, une néoplasie, une hyperplasie du nœud lymphatique.

Chez les oiseaux, la pseudotuberculose peut être confondue avec le choléra, la salmonellose, la coccidiose, la listériose, l'hépatite à *Vibrio*, l'entérotoxémie clostridienne, la peste, l'infection par *Francisella tularensis* (43, 143, 146).

Chez le cobaye, elle doit être différenciée de la tuberculose et de la brucellose (41).

Chez les bovins, une diarrhée, de la fièvre et une hypoprotéïnémie peuvent évoquer une salmonellose, les lésions dues à la salmonellose sont en général plus sévères. Le

diagnostic différentiel doit aussi prendre en compte un parasitisme interne, une coccidiose notamment (lors de coccidiose, il n'y a pas formation d'abcès) (21, 124). En cas d'avortements, il faut penser, notamment si des lésions de pneumonie sont associées, aux infections par *Campylobacter fetus*, *Bacillus licheniformis*, *Brucella abortus*, *Aspergillus* spp, *Mortierella wolfii* (71).

Chez les ovins, la pseudotuberculose doit être différenciée d'un parasitisme interne intense (nématodes, protozoaires tels que coccidies et cryptosporidies), d'infections bactériennes à *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica* et *Clostridium* (42). En cas d'avortement, l'infection par *Yersinia pseudotuberculosis* doit être différenciée des infections à *Chlamydia psittaci* (45% des cas d'avortements en Grande-Bretagne), *Toxoplasma gondii* (8%), *Campylobacter* spp. (5,9%) : *Yersinia pseudotuberculosis* est responsable de 2.1 à 3% des avortements d'après une étude en Grande-Bretagne, il s'agit de la 4^{ème} cause d'avortement chez les ovins (103).

Chez l'homme, le diagnostic différentiel est très varié : fièvre typhoïde, tularémie, malaria, abcès spinal épidual, abcès périnéphrique, amibiase hépatique, maladie de Hodgkin abdominale, lymphosarcome, infections par spirochètes, appendicite, autres syndromes abdominaux aigus ou subaigus : lymphadénite mésentérique tuberculeuse, salmonellose, splénomégalie, néoplasies, abcès péricæcal (19, 41). L'érythème noueux dû à la pseudotuberculose doit être distingué de celui causé par la tuberculose, par des streptocoques, et celui dû à des médicaments (19). Lors d'insuffisance rénale, la pseudotuberculose doit être différenciée de la maladie de Kawasaki, d'infections bactériennes comme les infections à streptocoques, de la diphtérie, de néphropathies, de désordres immunologiques systémiques, d'insuffisance rénale aiguë induite par des médicaments (souvent plusieurs traitements antibiotiques avant diagnostic de la maladie) (44, 119).

b/ Diagnostic différentiel des *Yersinia*

Lorsqu'une *Yersinia* a été identifiée, il s'agit de ne pas la confondre avec une autre espèce du même genre.

*α/ Différencier *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolitica**

Yersinia pseudotuberculosis et *Yersinia enterocolitica* présentent des symptomatologies proches, avec une expression clinique parfois assez fruste. Toutes deux peuvent provoquer des septicémies, des gastro-entérites, une adénite mésentérique, notamment chez l'homme. *Yersinia enterocolitica* peut aussi provoquer un érythème noueux, des lésions cutanéo-glandulaires (18, 32).

Des caractères biochimiques permettent de faire la distinction entre les deux espèces.

Tableau 4 : diagnostic différentiel de *Yersinia enterocolitica* et *Yersinia pseudotuberculosis* en culture (18, 57, 89, 101, 106)

Caractères biochimiques	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
Rhamnose	+	-
Saccharose	-	+
Sorbose	-	+
Rouge de méthyl	+	+ à 37°C ; - si T°C < 29°C
Voges-Proskauer	-	+ si T°C < 29°C ; - à 37°C
Indole	-	+, parfois -
Ornithine décarboxylase	-	+
Acidification du sucrose	-	+
Acidification sorbitol	-	+
Xylose	+	-
Esculine	+	-
Fermentation de la salicine	+	-
Fermentation du rhamnose	+	-
Fermentation de la cellobiose	-	+

β/ Différencier Yersinia pseudotuberculosis et Yersinia pestis

Yersinia pseudotuberculosis et *Yersinia pestis* sévissent au sein d'un même réservoir murin, induisent des lésions d'adénite se compliquant de septicémies et les réponses sérologiques ne permettent pas toujours de différencier l'un ou l'autre germe (6).

Comme pour *Yersinia enterocolitica*, des caractères biochimiques permettent de différencier *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia pestis*.

Tableau 5 : diagnostic différentiel de *Yersinia pestis* et *Yersinia pseudotuberculosis* en culture (23, 40, 101, 140, 148)

Caractères biochimiques	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	<i>Yersinia pestis</i>
Mobilité	Immobile à 37°C Mobile de 18 à 22°C	Non mobile
Lait de Litmus	Alcalinisation	Pas de changement ou légère acidification
Uréase	+	-
Indole	-	-
Fermentation maltose	+	+/-
Fermentation rhamnose	+	-
Fermentation du sorbitol	-	-
Fermentation du sucrose	-	-
Fermentation du mélibiose	+	-
Fermentation de l'arabinose	Variable	+
Fermentation du tréhalose	Variable	+
Virulence sur rat sauvage	+	+
Virulence sur rats albinos	-	+
Plasmide	Un seul plasmide	Deux plasmides, dont un est spécifique d'espèce

La limite de l'intérêt des tests biochimiques réside dans le fait que des souches atypiques peuvent parfois rendre l'identification difficile car elles peuvent avoir des caractéristiques différentes des autres souches de la même espèce (41).

Le test au bactériophage peut être utilisé pour différencier les deux *Yersinia* car le bactériophage est spécifique à *Yersinia pestis*. Cependant, il faut nuancer un peu les résultats de ce test car si *Yersinia pseudotuberculosis* est présent en très grande quantité alors le bactériophage est malgré tout actif contre *Yersinia pseudotuberculosis* et lyse la bactérie (41). Certaines souches d'*Escherichia coli* sont aussi sensibles au bactériophage (23).

8/ CONCLUSION

A l'heure actuelle chez l'homme, le diagnostic repose essentiellement sur l'association de tests biochimiques (à partir d'un diagnostic bactériologique), de tests sérologiques et d'études histopathologiques (7, 51). Cependant, les progrès de la biologie moléculaire ont permis ces dernières années la mise en place de nouvelles méthodes diagnostiques telles que la PCR. Cette dernière méthode prend tout son intérêt dans la recherche à la fois de gènes chromosomiques et de gènes plasmidiques afin de distinguer les *Yersinia* pathogènes des non-pathogènes, et *Yersinia enterocolitica* de *Yersinia pseudotuberculosis*. L'objectif maintenant est de s'affranchir de la culture bactérienne dont la PCR est encore souvent dépendante. Rechercher dans des tissus les bactéries mêmes latentes (métaboliquement inactives) survivant de manière intracellulaire, tel est l'objectif actuel (136).

F/ TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

1/ TRAITEMENT

a/ Traitement antibiotique

De manière générale, et même dans le cas du chat où le diagnostic clinique est relativement simple et précoce par rapport aux autres espèces, le traitement qui pourrait être instauré serait toujours trop tardif pour espérer un succès (18, 116). En effet, le diagnostic de la maladie chez l'animal ne peut être posé bien souvent qu'après l'apparition des symptômes et dans ce cas, il est généralement trop tard pour espérer obtenir une guérison : chez l'animal, tout traitement antibiotique après apparition des symptômes se solde généralement par un échec (18, 33, 41, 75, 116). Chez l'homme, le traitement antibiotique est un véritable défi thérapeutique quand de nombreux organes sont touchés et présentent des nodules (41).

Cependant, le germe se révèle sensible à certains antibiotiques et des traitements peuvent être proposés, notamment chez l'homme ou en cas d'épizooties afin de traiter les animaux ne présentant pas encore de signes cliniques. En cas de pseudo-appendicite chez l'homme, un traitement antibiotique n'est pas toujours nécessaire car l'infection se résout d'elle-même en général. Par contre, lors de localisation extra-abdominale, un traitement doit être impérativement instauré (41, 43).

Le choix de l'antibiotique doit toujours s'effectuer sur la base d'un antibiogramme (19, 63, 82). Mais différents antibiotiques ont été utilisés et décrits dans la littérature.

Tableau 6 : sensibilité de *Yersinia pseudotuberculosis* aux différents antibiotiques (19, 21, 23, 32, 33, 34, 41, 58, 63, 65, 77, 82, 85, 96, 106, 110, 113, 124, 126, 131, 147, 130, 137, 139, 146)

Famille	Molécule	S ^I	I ^I	R ^I	Remarques
Aminoglycosides et aminosides	Amikacine	X		X	Variable suivant les souches
	Gentamicine	X		(X)	Chez l'homme, 80mg toutes les 8h
	Apramycine	X			
	Kanamycine	X			
	Tobramycine	X			
	Spectinomycine	X			Oiseaux : dans l'eau de boisson pendant 10j pour enrayer une épizootie
	Néomycine	X	X		99,5 à 100% d'efficacité chez le mouton
	Paramomycine	X			
	Streptomycine		X	X	Efficace si traitement très précoce Cobaye : 5 mg/IM/animal/j pendant 7j puis pendant 5j 15j plus tard Efficace en cas de septicémie chez homme 91,2 à 100% d'efficacité chez le mouton
Bêta-lactamines	Ampicilline	X		(X)	Toutes les 6 heures chez l'homme Oiseaux : inefficace per os, préférer voie IM 80 à 99,5% d'efficacité chez le mouton Résistance parfois décrite chez l'homme
	Carbenicilline	X		(X)	
	Hétacilline	X			Chat : 110mg PO 2 fois/j pendant 20j, plus traitement symptomatique : disparition de l'ictère en 10j, état normal en 3 mois

	Imipenem,...	X			Traitement précoce nécessaire pour efficacité
Famille	Molécule	S^I	I^I	R^I	Remarques
Céphalosporines	Céphaloridine (1 ^{ère} génération)	(X)		X	
	Ceftizoxime, cefmenoxime,... (3 ^{ème} génération)	X			
Cyclines	Auréomycine	X			
	Chlortétracycline	X			Porcs : 1,25 kg/tonne d'aliment
	Doxycycline	X		(X)	Uniquement bactériostatique
	Minocycline			X	
	Oxytetracycline	X			Bovins : Efficace si traitement très précoce Cobaye : 10 mg/animal/j PO, puis pendant 5j 15j plus tard 2 à 3 injections chez le canard
	Tétracycline	X	(X)	(X)	Efficace si traitement très précoce Chat : 100mg toutes les 8h pendant 10j si formes peu graves Stoppe une épizootie chez les dindes Blesboks : inefficace après apparition des signes cliniques 92 à 100% d'efficacité chez le mouton
Lincosamides	Lincomycine			X	
Macrolides	Erythromycine	(X)		X	
	Oléandomycine			X	
	Spiramycine			X	
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	X			Efficace chez rongeurs Chez des chèvres de Nubie avec mammite : 10ml à 0.2% deux fois par jour pendant trois jours (efficacité : 66%)
	Furazolidone	X	X	(X)	Parfois 0% d'efficacité chez le mouton Porc : 100g/tonne d'aliment
Nitroimidazolés	Cotrimoxazole	X			
Novobiocine	Novobiocine			X	
Pénicillines	Cloxacilline	X			Rarement efficace, pourtant la bactérie ne produit pas de bêta-lactamases
	Méthicilline			X	
	Oxacilline			X	
	Ticarcilline + a. clavulanique	X			
Phénicolés	Chloramphénicol	X		(X)	Transfert possible du plasmide de résistance à cet antibiotique depuis les entérobactéries d'origine animale vers les pathogènes humains, donc usage controversé Résultats variables chez les macaques Inefficace chez le pigeon
Polypeptidiques	Bacitracine			X	
	Vancomycine			X	
	Polymyxines	X		X	Résultats variables suivants les études

Quinolones	Acides nalidixique, pipémidique, piromidique	X		(X)	Recommandées car pénétration intracellulaire
Famille	Molécule	S¹	I¹	R¹	Remarques
Fluoroquinolones	Ofloxacin, ciprofloxacine, norfloxacine, enoxacin	X			
Rifamycines	Rifampicine			X	
Sulfamides	Sulfamétoazole	X			Résistants en général Efficace chez les rongeurs
	Sulfadiazine			X	
	Sulfadiméthoxine		X	X	
Synergistines	Pristinamycine			X	
Antibiotique antifongique	Nystatine			X	
Pyrimidines	Triméthoprime (seul)	X	(X)		
	Triméthoprime (avec sulfamides)	X	(X)		

¹ : S = sensible ; I = intermédiaire ; R = résistant

D'après une étude australienne réalisée à partir de germes isolés chez les bovins, 9,4% des bactéries isolées présentaient une résistance à au moins un antibiotique (124).

Quelques antibiotiques sont décrits comme généralement efficaces chez certaines espèces. Il est indispensable de prendre ces recommandations avec mesure et de toujours pratiquer un antibiogramme afin de s'assurer de la sensibilité de la souche à l'antibiotique concerné. D'autre part, les résultats apportés par l'antibiogramme sont eux-mêmes toujours à prendre avec précaution. En effet, il s'agit de résultats *in vitro* : la bactérie peut être hautement sensible à un antibiotique *in vitro* mais aussi bien plus faiblement *in vivo*, probablement en raison du caractère intracellulaire facultatif de la bactérie. La bactérie peut en effet survivre et se multiplier de manière intracellulaire, dans les macrophages par exemple, échappant alors à l'effet bactéricide des antibiotiques, protégées par le cytoplasme cellulaire (68, 118, 127).

Dans l'attente du résultat de l'antibiogramme, il est conseillé d'instaurer un traitement antibiotique à large spectre (40, 42). Chez les bovins, il est possible d'utiliser une tétracycline à longue action, la néomycine, l'association lincomycine/spectinomycine (65, 116). Chez les cervidés, il est possible d'administrer par voie parentérale de l'oxytétracycline, l'association sulfamides/triméthoprime, de la néomycine, streptomycine, ou une tétracycline de longue action (36, 63, 116). Il est indispensable d'associer le traitement antibiotique à un traitement symptomatique. Malgré tout, un échec et des mortalités sont possibles.

Chez l'homme, lors de pseudo-appendicite, l'usage d'antibiotiques ne permet pas de raccourcir la durée de la maladie, de prévenir l'apparition de complications post-infectieuses ou d'empêcher la propagation de la bactérie par contact, mais l'usage d'antibiotique peut diminuer la durée d'excrétion du germe dans les selles. 90% des personnes sans traitement excrètent le germe 5 jours après alors que parmi ceux traités avec de l'ampicilline aucun n'excrète la bactérie (109, 118).

En cas d'apparition d'épizootie dans un parc zoologique, il est possible de traiter tous les animaux avec de la tétracycline mélangée à la nourriture, à raison de 1g/45 kg de PV pendant 10j. Cet essai en parc zoologique a permis de stopper les mortalités en deux jours (146). Différents protocoles sont décrits, mais en général, il vaut mieux préférer une vaccination d'urgence de tous les animaux asymptomatiques à un traitement antibiotique prophylactique (12).

b/ Autres traitements possibles

Des dindons atteints de pseudotuberculose se manifestant par des boiteries (forme subaiguë) sont traités avec succès par l'administration de 4 gouttes de teinture d'iode (18) ou en prévention dans l'eau de boisson, à raison de 5 à 6mg/L d'eau de boisson (42).

Dans un haras présentant une épizootie de pseudotuberculose chez des poulains, un protocole particulier a été mis en place afin d'enrayer l'épizootie. Il comportait notamment l'immunisation non spécifique des poulains présentant des signes cliniques de la maladie, avec une injection de *Propionibacterium acnes t. II* (souche CN 5936), à raison de 9.10^{12} cellules/mL par voie sous-cutanée, 1.5 mL par dose. Les mères sont immunisées avec *Propionibacterium acnes t. II* par voie sous-cutanée un mois avant mise-bas (3mL par dose) et 2 semaines avant la mise-bas, puis reçoivent une vaccination avec 1 mL de vaccin *Yersinia pseudotuberculosis* (isolés à partir de poumons de poulains morts, préparation au formol, 9.10^{12} bactéries/mL). Les poulains issus de ces mères vaccinées sont immunisés à l'âge de 3 mois avec *Propionibacterium acnes t. II*, et 5 à 19j plus tard ils sont vaccinés contre *Yersinia pseudotuberculosis*. Cette immunisation des poulains symptomatiques, associée à la vaccination et l'immunisation non spécifique des mères gestantes et des poulains issus de ces naissances, a permis l'élimination complète des cas de pneumonie liés à la pseudotuberculose en 4 semaines ; plus aucune mortalité n'a été constatée. L'immunisation non spécifique a certainement permis d'augmenter le nombre de lymphocytes B et a provoqué leur activation. Même si les préparations à partir de *Propionibacterium acnes t. II* stimulent principalement l'immunité cellulaire non spécifique (augmentation du nombre et activation des cellules du groupe des macrophages et monocytes), et dans une plus petite part l'immunité cellulaire spécifique (activation des cellules T CD4), elles influencent l'augmentation du nombre et l'activité des lymphocytes B (33).

2/ PROPHYLAXIE (en parcs zoologiques)

a/ Prophylaxie sanitaire

Il faut souligner qu'à partir du moment où un parc zoologique a connu la maladie, il faut le considérer comme contaminé. Même si des individus ont pu être traités par antibiothérapie avec succès lors d'un épisode de la maladie, la guérison bactériologique est, elle, très difficile à obtenir : les animaux demeurent des vecteurs possibles en tant que porteurs sains et le risque d'apparition d'antibiorésistance est élevé (18). D'autre part, une population de rongeurs ou d'oiseaux autochtones, réservoirs potentiels de *Yersinia pseudotuberculosis*, est quasiment impossible à éliminer définitivement et par conséquent, la maladie doit rester une menace toujours présente à l'esprit tant son éradication chez l'animal comme dans le milieu est difficile.

Ainsi, il est important de respecter certaines mesures qui permettent de limiter les risques d'introduction de germes, de transmission aux animaux ou entre les animaux, ainsi que de transmission vers l'homme :

1. La première mesure importante est l'application des **règles élémentaires d'hygiène**. Il ne s'agit pas là d'une mesure prophylactique particulière à la pseudotuberculose : hygiène des locaux, mise en place de pédiluves aux entrées et sorties des différentes zones du parc et des bâtiments, hygiène dans la préparation alimentaire (lavage, rinçage des fruits par exemple), etc... (12, 17, 37, 150). Il est important de restreindre l'accès aux enclos au personnel autorisé, qui sera vêtu d'une tenue de travail spécifique (bottes, gants, blouses par exemple), cette tenue ne devant pas franchir les portes du parc afin d'une part de ne pas exporter d'agents pathogènes mais d'autre part de ne pas en importer non plus (131).
2. La deuxième mesure importante en parc zoologique est la **mise en quarantaine** (10, 12, 32, 37) de tout animal nouvellement introduit : d'abord afin d'éviter l'introduction de tout nouvel agent pathogène quel qu'il soit, mais aussi parce que l'arrivée de tout nouvel animal représente un stress pour celui-ci, et que ce stress peut entraîner un réveil bactérien du fait d'une immunodépression. Le problème bien souvent rencontré en parc zoologique est que les locaux font souvent défaut, la quarantaine vraie est alors souvent remplacée par un examen clinique approfondi, des analyses sanguines, des analyses de selles (bactériologies, coprologies), des nettoyages soigneux des locaux provisoires. La recherche systématique de certains germes n'est effectuée que si ce germe revêt une importance hygiénique ou médicale particulière. Quelquefois, *Yersinia pseudotuberculosis* est recherchée par coproculture chez les primates, mais on sait combien ce test est peu sensible. Il est très important, avant et après la quarantaine, d'effectuer un nettoyage haute pression, une désinfection, un rinçage des locaux de la quarantaine. Chaque jour pendant la quarantaine, il faut procéder à l'élimination de tous les déchets. Un vide sanitaire d'environ une semaine est recommandé entre chaque quarantaine. Le plus souvent, les maladies apparaissent à la deuxième ou troisième semaine après l'arrivée (131).
3. Il faut assurer la **protection de l'eau et de l'alimentation** de toute contamination animale fécale, surtout de celle des animaux autochtones pouvant être vecteurs, tels que les rongeurs (2). Ainsi, les stocks alimentaires doivent être stockés à l'abri des nuisibles, surtout la nuit (10, 37). Les fruits et les légumes peuvent même être désinfectés avec de l'eau de Javel diluée, ils doivent de toute façon être soigneusement lavés, brossés et rincés.
4. La mesure suivante, qui découle de la précédente, est le **contrôle des nuisibles** dans l'enceinte du parc (rongeurs, insectes), afin qu'ils ne contaminent pas les stocks de nourritures ni qu'ils puissent contaminer les enclos en y pénétrant. Une dératisation doit être effectuée tous les deux mois, surtout si des antécédents de pseudotuberculose ont été décrits. Un dépigeonnage peut aussi être effectuée, mais le rôle vecteur des oiseaux est encore discuté (2, 10, 12, 18, 37). Une autre solution consisterait à maintenir les espèces sauvages dans des enclos « hermétiques », donc intérieurs et bien souvent de petite taille, mais on perd alors tout le bénéfice de l'enrichissement permis par un vaste enclos extérieur (105).
5. Il est fondamental de **minimiser le stress** des animaux quand on sait que bien des épizooties se déclarent suite à un stress (36, 65, 72). Il est aussi possible de traiter les animaux préventivement avec un antibiotique quand on sait qu'un stress prévisible va survenir, comme par exemple le transport. Par exemple, les cervidés peuvent recevoir un traitement à base de tétracycline (72).
6. Des **autopsies** doivent être systématiquement effectuées afin de déterminer la cause de la mort chez tous les individus décédés et ce, afin de détecter d'éventuelles épizooties ou zoonoses. En général, les parcs zoologiques effectuent systématiquement des autopsies, le germe de la pseudotuberculose n'est pas forcément recherché

systématiquement, mais au cas par cas, en fonction de l'espèce touchée, des symptômes observés, des lésions trouvées à l'autopsie (37).

7. L'importance de la constitution d'une **sérothèque** doit être soulignée : toute occasion permettant la collecte de sang chez un animal doit être utilisée. Le sérum est alors congelé, stocké, et lors d'épizootie par exemple, les échantillons conservés peuvent être exploités afin de retracer l'épidémiologie de la maladie (37). Ainsi, au Japon, une étude rétrospective chez des macaques captifs a permis d'évaluer la prévalence de la maladie à partir des sérums conservés dans la sérothèque (8).
8. la **vaccination** fait l'objet d'une partie particulière.

Ces mesures peuvent paraître difficiles à mettre en place, mais surtout peuvent paraître dérisoires face aux particularités de la maladie, telles que le grand nombre de réservoirs et de vecteurs, et la résistance du germe dans l'environnement (18).

b/ Vaccination

Chez l'homme et les animaux domestiques, la maladie apparaît de manière trop sporadique pour justifier une vaccination. Les épizooties ou épidémies demeurent rares. Une bonne gestion basée sur des règles d'hygiène simple est en général suffisante pour prévenir l'apparition de la maladie. Une vaccination peut se justifier pour les cas où la maladie prend une allure épizootique et où le mode de vie des animaux ne permet pas de prévenir de manière efficace la maladie, c'est le cas notamment en parcs zoologiques où l'élimination complète des animaux autochtones potentiellement vecteurs (oiseaux, rongeurs) est impossible. Cette vaccination prend toute son importance pour la préservation d'espèces menacées (135).

Plusieurs exemples de protocoles ont été décrits. Pour chacun d'eux, nous verrons en quoi il consistait et quelle a été son efficacité.

1. Au parc zoologique de Jersey : essai de vaccin chez les individus d'espèces *Callithrix geoffroyi*, *Callithrix argentata argentata*, *Calimico goeldii* pendant 16 ans. Il s'agit d'un vaccin tué par le formol, associé à de l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant, dont le titre est de $1,04.10^{11}$ UI/mL. Il est utilisé à la dose de 0.25 à 0.5 mL par voie intramusculaire, une deuxième injection est réalisée 20 à 30 jours plus tard puis tous les ans. Ce protocole n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative des taux de mortalité entre animaux vaccinés et animaux non vaccinés. Cependant, il semblerait d'un programme de vaccination optimisé permette de contrôler l'épidémie : une injection de rappel tous les 6 mois présenterait une efficacité plus importante lors de sa mise en place dans d'autres parcs zoologiques (12), ce rappel doit peut-être même être plus fréquent quand on sait que l'immunité apportée par une infection naturelle ou expérimentale ne dure que 3 à 4 mois (121, 126).
2. Un haras touché par la maladie en Pologne a mis en place un programme original (33). Il s'agit de la réalisation d'un autovaccin dans un haras suite à épizootie chez poulains. Le protocole a été décrit précédemment (Chapitre I, F/1/b/).
3. Certains parcs utilisent le vaccin « Pseudovac® » avec 5 sérotypes, fabriqué par faculté d'Utrecht, chez les ouistitis, les sakis et les tamarins (37). En Nouvelle-Zélande, l'utilisation du vaccin « Yersiniavax® » a été décrite chez des cervidés, la protection semble bonne mais ce vaccin n'est pas commercialisé partout (116).
4. Des essais réalisés avec de vaccins inactivés préparées à partir de souches virulentes ou de vaccins vivants à partir de souches peu ou pas virulentes ont été décrit. Par exemple : vaccin préparé à partir d'une souche de sérotype 4 avirulente. Les résultats sont inconstants, des échecs peuvent avoir lieu si des souches de faible antigénicité

sont utilisées. L'utilisation de souches avirulentes semble nécessiter des injections répétées à haute dose pour l'obtention d'une bonne immunité (18, 41).

5. Vaccin inactivé par le formol pour des cervidés en Nouvelle-Zélande, préparés à partir des sérotypes I, II et III et administré par injection. Les résultats font état d'un résultat économiquement intéressant (135)
6. Des essais de vaccins vivants oraux préparés à partir de bactéries isolées chez d'animaux dans les parcs zoologiques de Londres ont été réalisés chez des souris : le vaccin et les doses infectantes sont administrées oralement. Mais la protection est incomplète et surtout peu efficace lors de contamination par de fortes doses. Même en l'absence de signes cliniques, le germe est fréquemment isolé dans différents organes lors du sacrifice des animaux. Cependant, l'idée d'un vaccin par voie orale est intéressante pour les animaux pour qui une injection est difficile à réaliser (exemples : animaux vivant en semi-liberté, grande population, manipulations d'espèces difficiles comme les primates) (135).
7. Une vaccination a été mise en place chez des oiseaux au parc zoologique de Berlin, chez certains primates et rongeurs à la société zoologique royale d'Ecosse, mais les protocoles précis ne sont pas connus, et il est donc difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité de ces vaccinations, d'autant plus la maladie apparaît plutôt de manière sporadique en parc zoologique (105).

De manière générale, il faut retenir que :

- Le vaccin permettrait de stimuler les réactions immunitaires spécifiques et non spécifiques et donc diminuerait l'incidence de la maladie (12).
- Il est nécessaire d'inclure dans le protocole toutes les espèces réputées sensibles, surtout celles exposées à côté d'animaux ayant déjà été atteints par la maladie (12).
- La voie d'inoculation semble importante car les essais chez le cobaye ont montré que l'immunisation nasale semble protéger contre la voie d'infection nasale uniquement alors que la voie intrapéritonéale semble immuniser contre les voies d'infection nasale et intrapéritonéale (18).

Les chances de créer un vaccin efficace contre les multiples souches de la bactérie sont faibles. La prévention la plus simple à mettre en œuvre est probablement une lutte efficace contre les nuisibles, notamment les rongeurs, et empêcher l'accès des rongeurs à l'alimentation destinée aux animaux. L'alimentation ne doit pas être conservée à même le sol mais sur des socles suspendus, les suspensions devant être recouvertes de métal lisse afin que les rongeurs ne puissent y circuler. Dans les enclos, l'alimentation doit être disposée de telle sorte que les rongeurs mais aussi les oiseaux autochtones ne puissent y avoir accès. La nourriture renversée doit être régulièrement éliminée de l'enclos. Ces mesures semblent même plus efficace qu'une vaccination (53).

G/ CONCLUSION : IMPORTANCE EN PARCS ZOOLOGIQUES

La pseudotuberculose pose des problèmes dont certains sont propres aux parcs zoologiques. Au cours du siècle dernier, les parcs zoologiques ont parfois été touchés par de véritables épizooties :

- chez des primates sud-américain (Callithrichidés et Callimiconidés) au zoo de Jersey
- une épizootie a sévi pendant 2 mois et demi au zoo de Washington en 1976, causant la mort de 2 blesboks, 1 dik-dik et 1 grand fourmilier, etc... (10, 42).
- au zoo d'Anvers, entre 1970 et 1974, 42 cas de pseudotuberculose ont été diagnostiqués : 36 chez rongeurs, 24 primates, 14 oiseaux (75).
- au Whipsnade Park de Londres : la pseudotuberculose est la cause de la mort chez 132 animaux sur 10 372 autopsiés entre 1967 et 1990, soit 1,3% des décès (64).

La maladie est à l'heure actuelle toujours très présente en parc zoologique (12). Les espèces les plus atteintes en parcs zoologiques semblent être les rongeurs, les primates et les oiseaux (76, 126). Il existe des espèces à risque redoutables : le mara, gros rongeur, est un réservoir important, une « bombe à *Yersinia pseudotuberculosis* » pouvant contaminer tout le parc dans certaines situations (fuite, mauvaise hygiène, ...), c'est de plus une espèce qui vit souvent dans des enclos avec d'autres espèces comme des ruminants par exemple (65).

Si on a longtemps pensé que les animaux qui développaient la maladie, notamment les primates, avaient contracté la maladie dans leur pays d'origine avant de la manifester une fois dans le parc en raison des conditions de captivité, on sait maintenant que la pseudotuberculose est une maladie « autochtone », véhiculée par les rongeurs surtout et éventuellement certains oiseaux, et que les animaux, maintenus en captivité et s'étant contaminés via l'alimentation, développent la maladie sous l'effet de facteurs qui ne sont pas tous bien connus (18).

Beaucoup d'espèces maintenues en parcs zoologiques sont des espèces rares dont les individus font bien souvent partie d'un programme d'élevage national voire européen pour la reproduction de ces individus. Chaque animal représente donc souvent un « patrimoine génétique » précieux pour la conservation de l'espèce. A ce titre, la pseudotuberculose est susceptible d'engendrer des mortalités dramatiques dans des populations dont les effectifs sont bas, représentant une perte pour les programmes d'élevage. La mortalité est parfois très importante : une étude au Japon a permis de montrer que sur une période 8 ans, 41 singes patas sont morts de diarrhées hémorragiques ou aqueuses liées à la pseudotuberculose (8) ; chez les Callithrichidés et Callimiconidés du zoo de Jersey, la pseudotuberculose représentait la première cause de mortalité par maladie infectieuse de 1979 à 1991, la première cause de mortalité étant les avortements et la mortinatalité. On s'interroge d'ailleurs beaucoup sur les conséquences des infections à *Yersinia pseudotuberculosis* dans les mortalités fœtales, pouvant être secondaires à des problèmes reproductifs d'ordre infectieux chez ces espèces (12).

La pseudotuberculose est une maladie très présente dans beaucoup de collections en parcs zoologiques, bien souvent de manière latente et avec des cas sporadiques. Cette infection latente représente toujours un risque d'extension hors des limites du zoo, dans l'environnement immédiat auprès de la faune sauvage autochtone, mais aussi vers d'autres zoos pouvant être très éloignés du fait des échanges souvent internationaux existant entre les différents parcs zoologiques. La prévalence de la maladie est bien souvent inconnue du fait de la survivance du germe dans l'environnement et les conséquences sont donc inappréciables (12). Il s'agit d'un problème persistant et sérieux dans les parcs zoologiques contaminés, dans

certaines collections surpeuplées où l'hygiène et particulièrement les rongeurs sont un problème (54).

La pseudotuberculose est une zoonose, le risque zoonotique est donc bien présent, pour le personnel des parcs zoologiques et aussi dans une moindre mesure pour les visiteurs, même si la pseudotuberculose représente une zoonose mineure (12).

CHAPITRE II :

**Situation dans quelques parcs zoologiques :
élaboration d'un questionnaire
et analyse des résultats**

A/ ELABORATION DU QUESTIONNAIRE

L'objectif est de mieux connaître l'importance et les manifestations de la pseudotuberculose en parcs zoologiques. Pour cela, un questionnaire est élaboré, destiné aux vétérinaires travaillant dans les parcs zoologiques ou en collaboration avec ceux-ci.

Ce questionnaire porte sur les grands aspects de la maladie (espèces cibles, symptômes, lésions, etc...) de manière assez simple pour permettre un remplissage du questionnaire le plus rapide possible pour les vétérinaires.

Nous avons choisi de diviser le questionnaire en différentes parties correspondant à l'étude de la maladie :

1. **Une première partie, « EPIDEMIOLOGIE »**, afin de savoir avant tout si le parc zoologique a été confronté à la maladie et si oui, comprendre dans quelles circonstances :

1/ Avez-vous rencontré des cas de pseudotuberculose à *Yersinia pseudotuberculosis* dans votre collection ?

- ☐ oui
- ☐ non, passez à la question III/ 1/

- a. chez quel type d'animaux (primates, ongulés, carnivores, oiseaux, reptiles, les espèces précises étant citées plus loin dans le questionnaire lors de l'étude des symptômes et des lésions),

2/ Chez quels animaux avez-vous constaté la maladie ?

- ☐ Primates
- ☐ Ongulés
- ☐ Carnivores
- ☐ Oiseaux
- ☐ Reptiles

- b. le nombre d'animaux touchés,

3/ La maladie a-t-elle touché :

- ☐ Un seul animal
- ☐ Plusieurs, précisez le nombre : _____

- c. l'âge (le choix est donné uniquement entre « adultes » ou « jeunes » dans un souci de simplification et parce qu'un âge se rapporte toujours à une espérance de vie),
- d. le sexe,

4/ S'agissait-il :

- ☐ D'animaux adultes, précisez le nombre : ____
- ☐ De jeunes, précisez le nombre : ____
- ☐ De mâles, précisez le nombre : ____
- ☐ De femelles, précisez le nombre : ____

e. la fréquence de la maladie (le choix est donnée uniquement entre « épisode unique » ou « problème récurrent » dans un souci de simplification),

5/ S'agissait-il :

- ☐ D'un épisode unique
- ☐ D'un problème récurrent

f. les mois de l'année où la maladie est survenue,

6/ A quel(s) mois de l'année est apparue la maladie ?

g. les symptômes observés en fonction des espèces : un tableau est proposé avec une colonne pour chaque espèce (nom d'espèce à compléter) et quelques signes cliniques sont proposés (sur plusieurs lignes), les plus fréquemment décrits dans la littérature, une dernière ligne permet aux vétérinaires de compléter avec d'autres symptômes non proposés dans la liste,

7/ Pour chaque espèce touchée, indiquez quels signes cliniques ont été constatés (mettre une croix en face des signes cliniques observés pour chaque espèce que vous inscrirez dans les colonnes)

Signes cliniques	<i>Espèce 1 (précisez) :</i>	<i>Espèce 2 :</i>	<i>Espèce 3 :</i>	<i>Espèce 4 :</i>
aucun (mort subite)				
diarrhée hémorragique				
amaigrissement chronique				
anorexie				
ictère				
faiblesse				
pneumonie				
fièvre				
mortalité néonatale				
avortement				
autres, précisez :				

- h. les infections concomitantes éventuellement constatées : « parasitisme » ou « maladies intercurrentes », avec, en cas de réponse positive, la possibilité de préciser la nature de l'infection,

8/ Les animaux atteints présentaient-ils :

- ☐ du parasitisme ?
☐ oui, précisez : _____
☐ non
☐ ne sait pas
- ☐ une maladie intercurrente ?
☐ oui, précisez : _____
☐ non
☐ ne sait pas

- i. les conditions particulières dans lesquelles la maladie s'est déclarée : les modifications éventuelles survenues avant l'apparition de la maladie ; quelques exemples sont proposés (changement de cages, d'enclos, de nourriture, introduction de nouveaux animaux, accès à l'extérieur,...) mais le vétérinaire est invité à préciser ces éventuelles conditions.

9/ L'apparition de la maladie a-t-elle fait suite à des modifications dans les conditions d'élevage des animaux atteints (Ex : changement de cages, d'enclos, de nourriture, introduction de nouveaux animaux, accès à des extérieurs, ...)

- ☐ oui, précisez : _____
☐ non
☐ ne sait pas

2. Une deuxième partie, « DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT ».

- a. Il est tout de suite demandé si le diagnostic a été établi à l'autopsie à partir des lésions macroscopiques, comme c'est très souvent le cas en parc zoologique.

1/ Avez-vous diagnostiqué la maladie d'après des lésions macroscopiques lors d'autopsies ?

- ☐ oui
☐ non, passez à la question 3

- b. Puis le vétérinaire est alors invité dans ce cas à remplir un tableau bâti sur le même schéma que le tableau concernant les symptômes, mais concernant cette fois-ci les lésions macroscopiques observées : quelques lésions fréquemment décrites sont proposées (il en existe une grande quantité décrites dans la littérature), le vétérinaire est invité à rajouter dans une ligne spéciale d'autres lésions éventuellement constatées.

2/ Si oui, lesquelles (mettre une croix en face des lésions observées pour chaque espèce que vous inscrirez dans les colonnes).

Lésions observées	<i>Espèce 1 (précisez) :</i>	<i>Espèce 2 :</i>	<i>Espèce 3 :</i>	<i>Espèce 4 :</i>
Hypertrophie NL mésentérique				
Congestion NL mésentérique				
Points blancs NL mésentérique				
Lésions de pneumonie				
Points blancs rate				
Points blancs foie				
Nécrose muqueuse intestinale				
Pseudomembranes dans lumière intestinale				
Atteinte reins (précisez)				
Atteinte utérus (précisez)				
autres, précisez :				

- c. D'autres méthodes diagnostiques sont ensuite proposées : bactériologie, sérologie, PCR, diagnostic allergique, autre (à préciser) qui ont permis d'établir le diagnostic ou de le confirmer.

3/ Avez-vous diagnostiqué la pseudotuberculose grâce à l'un ou plusieurs des examens complémentaires suivants :

- ☐ bactériologie
 - ☐ sur fèces
 - ☐ sur sang
- ☐ Sérologie
- ☐ PCR
- ☐ Diagnostic allergique
- ☐ Autre, précisez : _____

- d. Le sérotype isolé peut être précisé s'il est connu.

4/ Quels sérotypes ont été isolés ?

- e. Puis on s'intéresse au fait de savoir si des autopsies sont systématiquement effectuées, afin de moduler éventuellement les résultats obtenus quant à la fréquence des cas.

5/ Des autopsies sont-elles réalisées sur des animaux atteints de pseudotuberculose sacrifiés ou décédés ?

- ☐ oui
- ☐ non

- f. Enfin, la question est posée de savoir comment l'épisode de pseudotuberculose a pu être enrayé : traitement antibiotique (préciser la molécule, la posologie, la

voie d'administration, le rythme et la durée du traitement, la réussite ou l'échec) ou autre méthode (à préciser).

6/ Comment l'épisode de pseudotuberculose a-t-il été maîtrisé ?

- ☐ antibiotiques : - molécule : _____
- posologie : _____
- voie d'administration : _____
- rythme et durée de traitement : _____
- réussite ou échec : _____
- ☐ autre, précisez : _____

3. Une troisième partie pose le problème du « DEPISTAGE »

a. La maladie est-elle recherchée régulièrement chez les animaux ?

1/ *Yersinia pseudotuberculosis* est-elle recherché en routine chez tous les animaux ?

- ☐ oui
- ☐ non, passez à la partie IV/

b. Si oui, à quel moment intervient cette détection (quarantaine ou autre),

2/ Si oui, à quel moment ?

- ☐ lors de la quarantaine
- ☐ autre, précisez : _____

c. Et par quel moyen est-elle mise en œuvre (bactériologie, sérologie, PCR, diagnostic allergique ou autre à préciser).

3/ Si oui, comment :

- ☐ bactériologie
 - ☐ sur fèces
 - ☐ sur sang
- ☐ Sérologie
- ☐ PCR
- ☐ Diagnostic allergique
- ☐ Autre, précisez : _____

4. Une quatrième partie traite de la « PREVENTION », en plusieurs points :

a. Existence d'une quarantaine (on entend par quarantaine un isolement et différents tests tels que sérologie coproculture, coprologie, etc...),

1/ Existe-t-il une quarantaine lors de l'introduction de tout nouvel animal (isolement et tests) ?

- ☐ oui
- ☐ non

- b. Existence d'un plan de lutte contre les nuisibles tels que les rongeurs autochtones,

2/ Existe-t-il un plan de lutte contre les nuisibles (ex : rongeurs autochtones) ?

- ☐ oui
☐ non

- c. Eventuelle capture et détection du portage du germe chez les animaux autochtones (oiseaux, rongeurs),

3/ Des rongeurs ou des oiseaux autochtones ont-ils été capturés afin de rechercher la pseudotuberculose ?

- ☐ oui
☐ non, passez à la question 5

4/ Les animaux autochtones capturés étaient-ils porteurs de *Yersinia pseudotuberculosis* ?

- ☐ oui
☐ non

- d. Existence d'un plan de vaccination : pour quelles raisons y a-t-il ou n'y a-t-il pas de plan de vaccination, si oui quel est le vaccin utilisé (nom, fabricant, prix, voie d'administration, protocole), effets secondaires éventuels de la vaccination, résultats (diminution du nombre de cas ou non).

5/ Vaccinez-vous actuellement contre la pseudotuberculose ?

- ☐ oui, passez aux questions 6 et suivantes
☐ non, passez à la question 6'

6/ Pourquoi ?

- ☐ suite à un (des) cas
☐ par pure prévention

6'/ Pourquoi ?

7/ Depuis combien de temps vaccinez-vous ?

8/ Quel vaccin et protocole utilisez-vous ?

Nom : _____

Fabricant et adresse : _____

Prix : _____

Voie d'administration : _____

Rythme (primovaccination, rappels) : _____

9/ Avez-vous constaté des effets secondaires liés à la vaccination ?

☐ oui, précisez lesquels : _____

☐ non

10/ Avez-vous constaté une diminution du nombre de cas de pseudotuberculose et/ou de la mortalité liée à la pseudotuberculose depuis la mise en place de la vaccination ?

☐ oui

☐ non

5. Enfin, **une cinquième partie** permet au vétérinaire d'apporter librement d'éventuelles précisions.

Le choix de la nature des questions et leur organisation s'est fait en collaboration avec le Docteur Pierre MOISSON, vétérinaire au jardin zoologique de Mulhouse.

Le questionnaire a été envoyé par courrier aux vétérinaires membres de l'Association Française des Vétérinaires de Parcs Zoologiques (AFVPZ) qui regroupe la majorité des vétérinaires travaillant en parcs zoologiques. Certains vétérinaires ont été contactés par mail pour compléter certaines informations.

Le questionnaire a été diffusé auprès de 28 vétérinaires membres de l'AFVPZ.

Le questionnaire est en Annexe 1.

B/ RESULTATS

Le questionnaire a été diffusé auprès de 28 vétérinaires, 15 questionnaires nous ont été renvoyés remplis, soit un **taux de réponse de 54%**. Il faut souligner qu'un vétérinaire autrichien (Parc zoologique de Salzburg), membre de l'AFVPZ, a répondu au questionnaire, ainsi qu'un vétérinaire tunisien (Parc zoologique de Friguia), membre lui aussi de l'AFVPZ.

L'absence de réponse de certains vétérinaires au questionnaire peut parfois s'expliquer par le fait de quelques vétérinaires n'exercent pas au sein d'un parc de manière constante mais ont une activité de clientèle en dehors du parc, ils sont appelés en cas de nécessité ou passent régulièrement pour des visites programmées. Dans ce cas, il est possible qu'il n'existe pas ou peu de rapports d'archives. D'autre part, même pour des vétérinaires exerçant pleinement en parc zoologique, le charge de travail est parfois trop importante et le vétérinaire ne trouve pas le temps nécessaire pour consulter les rapports d'autopsie afin de remplir le questionnaire.

Il est probable que les données récoltées sous-estiment la fréquence de la maladie. En effet, bien souvent les vétérinaires ne travaillent dans des parcs zoologiques que depuis peu de temps : soit ils se réfèrent aux cas qu'ils ont eux-même constaté et les réponses ne tiennent alors pas compte de tout ce qui a pu se passer avant leur arrivée, soit alors ils consultent des archives de rapports d'autopsie laissés par leurs prédécesseurs mais, outre le fait que plus ils sont anciens plus ils peuvent être imprécis, la majorité des parcs zoologiques ne dispose pas nécessairement d'un tel système d'archive, ce qui nuit à la traçabilité des pathologies rencontrées dans le parc.

RESULTATS DU QUESTIONNAIRE

I/ EPIDEMIOLOGIE

1/ Avez-vous rencontré des cas de pseudotuberculose à *Yersinia pseudotuberculosis* dans votre collection ?

✓ Oui	(10/15)	67% des parcs zoologiques
✓ Non	(5/15)	33% des parcs zoologiques

2/ Chez quels animaux avez-vous constaté la maladie ?

✓ Primates	(6/10)
✓ Ongulés	(3/10)
□ Carnivores	(0/10)
✓ Oiseaux	(3/10)
□ Reptiles	(0/10)
✓ Rongeurs	(3/10)

Aucun des 10 parcs zoologiques concernés par la pseudotuberculose ne rencontre la maladie chez les carnivores ou les reptiles. 6 parcs sur 10 la rencontrent chez les primates et 3 parcs sur 10 chez les ongulés, les oiseaux et les rongeurs.

3/ La maladie a-t-elle touché :

✓ Un seul animal	(3/10)
✓ Plusieurs	(7/10)

le nombre précis de cas n'est pas toujours fourni dans chaque parc

Dans 7 parcs zoologiques sur 10 concernés par la pseudotuberculose, la maladie a touché plusieurs animaux.

4/ S'agissait-il : 8 questionnaires sur 10 fournissent des informations, soit des données portant au total sur 51 animaux.

- ✓ **D'animaux adultes** (44/51)
- ✓ De jeunes (6/51)
- ✓ Ne sait pas (1/51)

- ✓ **De mâles** (21/51)
- ✓ **De femelles** (19/51)
- ✓ Ne sait pas (11/49)

Dans 86% des cas, les animaux touchés sont des animaux adultes, 12% sont des jeunes. L'âge n'est pas connu dans 2% des cas.

Dans 41% des cas, il s'agit de mâles, dans 37% de femelles et le sexe n'est pas connu dans 23% des cas.

5/ S'agissait-il :

- ✓ **D'un épisode unique** (5/10)
 - Episode unique concernant un seul animal (3/5)
 - Episode unique dans le temps concernant plusieurs animaux (2/5)
- ✓ **D'un problème récurrent** (plusieurs épizooties ou plusieurs cas sporadiques espacés dans le temps) (5/10)

Dans 5 parcs zoologiques sur 10 concernés par la pseudotuberculose, la maladie sévit en un épisode unique, touchant un seul animal (3 des 5 parcs) ou plusieurs animaux dans le même temps (2 parcs sur 5). Dans 5 parcs zoologiques sur 10 concernés par la pseudotuberculose, la maladie sévit régulièrement, soit par épizooties successives, soit par des cas sporadiques espacés dans le temps.

6/ A quels mois de l'année est apparue la maladie ?

6 questionnaires indiquent le nombre de cas précis chaque mois, ces données concernent donc 34 animaux :

- ✓ **Entre novembre et mars** (24/34 soit 71% des cas)
- ✓ Entre avril et août (10/34 soit 29% des cas)

3 questionnaires indiquent une tendance : décembre à février, décembre à mars, janvier à mars.

Le nombre de cas précis n'est pas indiqué pour chaque mois du fait que plusieurs parcs n'ont pas précisé pour chacun des cas le mois où la maladie est survenue. Mais une tendance générale permet de constater que la maladie survient essentiellement entre novembre et mars. Aucun cas n'est signalé en septembre et en octobre.

7/ Pour chaque espèce touchée, indiquez quels signes cliniques ont été constatés :

Dans la mesure du possible, nous indiquerons le nombre d'animaux de chaque espèce, et le nombre d'animaux ayant présenté chacun des symptômes. Certains parcs n'ayant pas précisé le nombre d'animaux, les données ne seront donc pas disponibles pour toutes les espèces. Le chiffre entre parenthèse indique le nombre d'individus ayant présenté le symptôme.

Chez les Primates :

Signes cliniques	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Nombre d'animaux	10	3	9	1	?	?	1	3	1	1	?	?	?
Aucun (mort subite)	(7)		(?)	(1)	(?)		(1)	(2)	(1)	(1)		(?)	(?)
Diarrhée hémorragique			(?)			(?)		(1)					
Amaigrissement chronique	(2)					(?)		(1)			(?)		
Anorexie						(?)							
Ictère													
Faiblesse		(3)				(?)					(?)		
Pneumonie		(3)	(?)										
Fièvre													
Mortalité néonatale													
Avortement													
Autres	a												

A : Singe-écureuil (*Saimiri sciureus*)

a : crises épileptiformes (1)

B : Babouin (espèce précise non connue)

C : Microcèbe (espèce précise non connue)

D : Tamarin pinché (*Saguinus oedipus*)

E : Tamarin à mains rousses (*Saguinus midas*)

F : Ouistiti de Geoffroy (*Callithrix jacchus geoffroyi*)

G : Saki à face blanche (*Pithecia pithecia*)

H : Cercopithèque à ventre rouge (*Cercopithecus erythrogaster*)

I : Cercopithèque ascagne à nez orange (*Cercopithecus ascanius whitesidei*)

J : Cercopithèque à nez blanc (*Cercopithecus petaurista buettikofe*)

K : Cercopithèque Diane (*Cercopithecus diana*)

L : Cercopithèque de Wolf (*Cercopithecus wolffi*)

M : cercopithèque de De Brazza (*Cercopithecus neglectus*)

Chez les Ongulés :

Signes cliniques	Bouquetin de Nubie	Cerf axis	Addax
Nombre d'animaux	1	2	1
Aucun (mort subite)			
Diarrhée non hémorragique	(1)		
Amaigrissement chronique	(1)		(1)
Anorexie			
Ictère			
Faiblesse	(1)	(2)	
Pneumonie		(2)	
Fièvre			
Mortalité néonatale			
Avortement			
Autres			

Chez les Oiseaux :

Signes cliniques	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Nombre d'animaux	1	?	?	2	2	2	2	1	2	2
Aucun (mort subite)		(?)	(?)	(2)	(2)	(2)	(2)	(1)	(2)	(2)
Diarrhée hémorragique										
Amaigrissement chronique	(1)									
Anorexie	(1)									
Ictère										
Faiblesse	(1)									(1)
Pneumonie	(1)									
Fièvre										
Mortalité néonatale										
Avortement										
Autres					a	b				

A : Huîtrier-pie (*Haematopus ostralegus*)

B : Calao (espèce précise non connue)

C : Toucan toco (*Ramphastos toco*)

D : Toucan à bec rouge (*Ramphastos tucanus*)

E : Oedicnème (*Burhinus oedicnemus*)

F : Touraco à face noire

G : Touraco de Fischer (*Tauraco fischeri*)

H : Touraco de Ross (*Musophaga rossae*)

I : Touraco violet (*Musophaga violacea*)

J : Carpophage bicolore (*Ducula bicolor*)

a : Pododermatite (2)

b : « En boule » la veille (1)

Chez les Rongeurs :

Signes cliniques	Agoutis	Capybara
Nombre d'animaux	5	(?)
Aucun (mort subite)	(4)	(?)
Diarrhée hémorragique		
Amaigrissement chronique	(1)	
Anorexie	(1)	
Ictère		
Faiblesse	(1)	
Pneumonie	(1)	
Fièvre	(1)	
Mortalité néonatale		
Avortement		
Autres		

8/ Les animaux atteints présentaient-ils :

✓ **Du parasitisme**

- Oui : 2 parcs sur 10 disposent de données à savoir :
 - des coccidies (4100 ookystes /gramme de fèces) chez un bouquetin de Nubie,
 - des trématodes chez un Touraco de Fischer.
- **Non** : 7 parcs zoologiques sur 10 ne retrouvent jamais de parasites à l'autopsie
- Ne sait pas : 1 parc sur 10 ne dispose pas de données

✓ **Une maladie intercurrente**

- Oui : 2 parcs sur 10 ont isolé *Klebsiella pneumoniae* chez un touraco violet ou des singes-écureuils. Un parc a constaté une surcharge hépatique en fer chez les deux toucans à bec rouge décédés.
- **Non**: 6 parcs sur 10 n'observent pas de maladie intercurrente
- Ne sait pas : 1 parc sur 10 ne dispose pas de données

9/ L'apparition de la maladie a-t-elle faite suite à des modifications dans les conditions d'élevage des animaux atteints (Ex : changement de cages, d'enclos, de nourriture, introduction de nouveaux animaux, accès à des extérieurs,...)

- ✓ **Oui** : 5 parcs sur 10 disposent d'informations relatives à des changements, du moins pour certains animaux :
 - 4 parcs signalent que la maladie apparaît sur des animaux nouvellement introduit,
 - 1 parc évoque l'installation récente en semi-liberté de primates,
 - 1 parc la surpopulation chez des agoutis,
 - 1 parc une vague de froid avant des cas chez des ongulés,
 - 1 parc un cas suite à une anesthésie chez un ongulé.
- ✓ **Non** : 5 parcs sur 10 ne constatent aucune modification.

II/ DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

1/ Avez-vous diagnostiqué la maladie d'après des lésions macroscopiques lors d'autopsies ?

- ✓ **Oui** : 8 parcs zoologiques sur 10 ont établi le diagnostic à l'autopsie, à la vue des lésions macroscopiques.
- ✓ **Non** : 2 parcs zoologiques sur 10 n'ont pas établi le diagnostic à l'autopsie à la vue des lésions macroscopiques.

2/ Pour chaque espèce touchée, indiquez quelles lésions ont été observées :

Dans la mesure du possible, il sera indiqué le nombre d'animaux de chaque espèce, et le nombre d'animaux ayant présenté chacune des lésions. Certains parcs n'ayant pas précisé le nombre d'animaux, les données ne seront donc pas disponibles pour toutes les espèces.

Le chiffre entre parenthèse indique le nombre d'individus ayant présenté la lésion.

Chez les Primates :

Lésions observées	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Nombre d'animaux	10	3	9	1	?	?	1	3	1	1	?	?	?
Hypertrophie du nœud lymphatique mésentérique					(?)	(?)				(1)			(?)
Congestion du nœud lymphatique mésentérique	(1)												
Points blancs nœud lymphatique mésentérique							(1)						
Lésions de pneumonie	(3)	(3)	(9)										
Points blancs rate	(7)	(3)	(9)				(1)	(1)	(1)	(1)		(?)	
Points blancs foie	(2)	(3)	(9)	(1)	(?)	(?)	(1)	(2)	(1)	(1)	(?)	(?)	
Nécrose muqueuse intestinale						(?)							(?)
Pseudomembranes dans lumière intestinale													
Atteinte des reins	a												
Atteinte utérus													
Autres													
Splénomégalie	(1)					(?)	(1)	(1)				(?)	
Hépatomégalie					(?)	(?)		(1)			(?)		
Points blancs intestin	(1)												
Foyers hémorragiques foie	(2)												
Congestion pulmonaire	(1)												
Congestion intestinale							(1)						
Péritonite	(1)							(2)					
Epanchement péricardique	(1)							(1)					
Pétéchies myocarde	(1)												
Epanchement pleural	(1)												
Hypertrophie des glandes surrénales						(1)							
Ascite											(?)		
Hypertrophie nœud lymphatique médiastinaux													(1)

- A : Singe-écureuil (*Saimiri sciureus*)
 B : Babouin (espèce précise non connue)
 C : Microcèbe (espèce précise non connue)
 D : Tamarin pinché (*Saguinus oedipus*)
 E : Tamarin à mains rousses (*Saguinus midas*)
 F : Ouistiti de Geoffroy (*Callithrix jacchus geoffroyi*)
 G : Saki à face blanche (*Pithecia pithecia*)
 H : Cercopithèque à ventre rouge (*Cercopithecus erythrogaster*)
 I : Cercopithèque ascanie à nez orange (*Cercopithecus ascanius whitesidei*)
 J : Cercopithèque à nez blanc (*Cercopithecus petaurista buettikoferi*)
 K : Cercopithèque Diane (*Cercopithecus diana*)
 L : Cercopithèque de Wolf (*Cercopithecus wolfi*)
 M : cercopithèque de De Brazza (*Cercopithecus neglectus*)

a : reins décolorés et pétéchiés (1)

Chez les Ongulés :

Lésions observées	Bouquetin de Nubie	Cerf axis	Addax
Nombre d'animaux	1	2	1
Hypertrophie du nœud lymphatique mésentérique	(1)		
Congestion du nœud lymphatique mésentérique			
Points blancs nœud lymphatique mésentérique			
Lésions de pneumonie		(2)	
Points blancs rate		(2)	(1)
Points blancs foie		(2)	(1)
Nécrose muqueuse intestinale			
Pseudomembranes dans lumière intestinale	(1)		
Atteinte des reins			
Atteinte utérus			a
Autres Œdème pulmonaire			(1)

a : femelle gestante : embryon malformé

Chez les Oiseaux :

Lésions observées	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Nombre d'animaux	1	?	?	2	2	2	2	1	2	2
Hypertrophie du nœud lymphatique mésentérique										
Congestion du nœud lymphatique mésentérique										
Points blancs nœud lymphatique mésentérique										
Lésions de pneumonie	(1)						(2)			
Points blancs rate						(1)	(1)	(1)	(2)	
Points blancs foie	(1)	(?)	(?)	(2)	(2)	(2)	(1)	(1)	(2)	(2)
Nécrose muqueuse intestinale							(2)		(1)	
Pseudomembranes dans lumière intestinale	(1)									
Atteinte des reins				a					b	
Atteinte utérus										
Autres										
Splénomégalie		(?)	(?)	(1)			(1)			
Hépatomégalie			(?)			(1)				
Œdème pulmonaire			(?)							
Myocardite									(1)	
Péritonite									(1)	
Points blancs pancréas									(1)	

A : Huîtrier-pie (*Haematopus ostralegus*)

B : Calao (espèce précise non connue)

C : Toucan toco (*Ramphastos toco*)

D : Toucan à bec rouge (*Ramphastos tucanus*)

E : Oedicnème (*Burhinus oedicnemus*)

F : Touraco à face noire

G : Touraco de Fischer (*Tauraco fischeri*)

H : Touraco de Ross (*Musophaga rossae*)

I : Touraco violet (*Musophaga violacea*)

J : Carpophage bicolore (*Ducula bicolor*)

a : points blancs et hypertrophie (1)

b : glomérulonéphrite (1)

Chez les Rongeurs :

Lésions observées	Agoutis	Capybara
Nombre d'animaux	5	?
Hypertrophie du nœud lymphatique mésentérique	(4)	
Congestion du nœud lymphatique mésentérique		
Points blancs nœud lymphatique mésentérique		
Lésions de pneumonie	(1)	(1)
Points blancs rate	(5)	
Points blancs foie	(5)	
Nécrose muqueuse intestinale		
Pseudomembranes dans lumière intestinale		
Atteinte des reins		
Atteinte utérus		
Autres		
Points blancs poumons		(?)
Foie noir hétérogène		(?)

3/ Avez-vous diagnostiqué la pseudotuberculose grâce à l'un ou plusieurs des examens complémentaires suivants (pour poser le diagnostic ou le confirmer) :

✓ **Bactériologie :**

- **Sur fécès :** 2 parcs zoologiques sur 10
- **Sur sang :** aucun parc
- **A partir de prélèvements d'organes à l'autopsie :** 6 parcs zoologiques sur 10
- **Nature du prélèvement non précisée :** 1 parcs zoologique sur 10

✓ Aucune autre méthode n'a été utilisée.

Un parc zoologique n'ayant eu qu'un seul cas chez un oiseau n'a apparemment pas confirmé le diagnostic par des analyses, le diagnostic repose uniquement sur l'observation des lésions macroscopiques.

4/ Quels sérotypes ont été isolés ?

9 parcs zoologiques sur 10 ne disposent pas de données concernant le sérotype de la bactérie.

Le parc zoologique de Mulhouse dispose de quelques informations concernant quelques cas. Ainsi, le sérotype O1 a été isolé chez un cercopithèque à ventre rouge, un singe-écureuil et un touraco violet. Le sérotype O2 a été isolé chez un cercopithèque à ventre rouge et le sérotype O3 chez un singe-écureuil.

5/ Des autopsies sont-elles réalisées sur des animaux atteints de pseudotuberculose sacrifiés ou décédés ?

- ✓ **Oui** : 6 parcs zoologiques sur 10 pratiquent des autopsies systématiques
- ✓ **Non** : 2 parcs zoologiques ne pratiquent pas d'autopsies systématiques
- ✓ **Pas de réponse** : 2 parcs zoologiques sur 10

6/ Comment l'épisode de pseudotuberculose a-t-il été maîtrisé ?

- ✓ **Traitement antibiotique (5 parcs zoologiques sur 10) :**
 - Association sulfamide/triméthoprime
 - chez les tamarins pinchés : en prévention sur les autres animaux sans signes cliniques, à la dose de 25mg/kg, *per os*, 2 fois par jour pendant 8 jours. Aucun nouveau cas n'a été constaté.
 - Chez des rongeurs suite à des cas chez des agoutis et des capybaras, de manière préventive sur les individus sans signes cliniques, par voie intramusculaire. Aucun nouveau cas n'a été constaté.
 - Streptomycine
 - Chez des singes-écureuils mais l'épizootie se poursuit
 - Chez des primates et des agoutis suite à une épizootie. Aucun nouveau cas n'a été constaté.
 - Ofloxacin en préventif chez des primates et des ongulés suite à une épizootie, à raison de 5mg/kg (voie d'injection, durée du traitement et résultat non précisés).
 - Amoxicilline, puis sulfamides, puis tétracyclines chez les animaux malades (espèces non précisées) suite à une épizootie pendant 5 à 7 jours. Une rémission est souvent observée puis, lors de la réintroduction de l'animal dans le groupe, une rechute se produit, cette fois-ci sans réponse favorable au nouveau traitement.
- ✓ **Lutte accrue contre les rongeurs, protection de l'alimentation uniquement (2 parcs zoologiques sur 10)**
- ✓ **Lutte accrue contre les rongeurs, protection de l'alimentation et traitement antibiotique préventif sur animaux sains (1 parc zoologique sur 10)**
- ✓ **Pas de mesure particulière car cas isolé (2 parcs zoologiques sur 10)**

III/ DEPISTAGE

1/ *Yersinia pseudotuberculosis* est-elle recherchée en routine chez tous les animaux ?

- ✓ **Oui** : 6 parcs zoologiques sur 15 (soit 40% des parcs zoologiques) recherchent régulièrement la bactérie. Parmi ces parcs, 2 n'ont jamais eu de cas de pseudotuberculose. Les 4 autres parcs ont déjà été confrontés à la maladie.
- ✓ **Non** : 9 parcs zoologiques sur 15 (soit 60% des parcs zoologiques) ne recherchent pas la bactérie régulièrement. Parmi ces parcs, 3 n'ont jamais rencontré de cas de pseudotuberculose et 6 ont déjà été confrontés à la maladie.

2/ Si oui, à quel moment ?

- ✓ **Lors de la quarantaine :** les 6 parcs recherchent la bactérie en routine durant la quarantaine, 2 de ces 6 parcs ne le font qu'à ce moment-là.
- ✓ **Autres :** 4 parcs sur 6, même s'ils recherchent la bactérie durant la quarantaine, recherchent aussi la bactérie à d'autres moments, c'est-à-dire lors de pathologies digestives, lors de coprologies de contrôle.

3/ Si oui, comment ?

- ✓ **Bactériologie sur fèces :** les 6 parcs recherchent régulièrement la bactérie par coproculture.
- ✓ **Sérologie :** 1 parc zoologique sur les 6 recherchant la bactérie de manière régulière par coproculture la recherche en plus en routine par sérologie.
- ✓ **PCR :** ce même parc recherche aussi la bactérie en routine par PCR.

IV/ PREVENTION

1/ Existe-t-il une quarantaine lors de l'introduction de tout nouvel animal (isolement et tests) ?

- ✓ **Oui :** 13 parcs zoologiques sur 15 pratiquent systématiquement une quarantaine (isolement et tests), soit **87%** des parcs zoologiques.
- ✓ **Non :** 2 parcs zoologiques ne pratiquent pas cette quarantaine, soit **13%** des parcs zoologiques.

Les remarques suivantes ont été émises : un des 13 parcs pratiquant la quarantaine explique que l'isolement n'est pas toujours réalisable, un autre parc explique que toute introduction de rongeur est suspendue jusqu'à la réalisation d'un nouveau parc.

2/ Existe-t-il un plan de lutte contre les nuisibles (exemple : rongeurs autochtones) ?

- ✓ **Oui :** 15 parcs zoologiques sur 15 (soit **100%** des parcs zoologiques) appliquent un plan de lutte contre les nuisibles. 2 parcs expliquent que ce plan est insuffisant et qu'ils continuent de rencontrer des problèmes, notamment avec les rongeurs.

3/ Des rongeurs ou des oiseaux autochtones ont-ils été capturés afin de rechercher la pseudotuberculose ?

- ✓ **Oui :** 3 parcs zoologiques sur 15 (soit **20%** des parcs zoologiques) ont capturés des rongeurs ou des oiseaux autochtones afin de rechercher chez eux la présence de pseudotuberculose.
- ✓ **Non :** 12 parcs zoologiques (soit **80%** des parcs zoologiques) n'ont pas pratiqué de capture d'animaux autochtones et de recherche de la bactérie chez ces animaux.

4/ Les animaux autochtones capturés étaient-ils porteurs de *Yersinia pseudotuberculosis* ?

- ✓ **Oui** : 1 parc sur les 3 parcs pratiquant la recherche de la bactérie chez des animaux autochtones a isolé la bactérie chez ces animaux.
- ✓ **Non** : 1 parc sur les 3 parcs pratiquant la recherche de la bactérie chez des animaux autochtones n'a pas isolé la bactérie chez ces animaux.
- ✓ **Ne sait pas** : 1 parc pratiquait une étude de recherche de certains pathogènes (dont l'agent de la pseudotuberculose) chez les animaux autochtones au moment de la diffusion du questionnaire et les résultats n'étaient pas encore connus.

5/ Vaccinez-vous actuellement contre la pseudotuberculose ?

- ✓ **Oui** : 1 parc zoologique sur 15 pratique la vaccination, soit **7%** des parcs zoologiques.
- ✓ **Non** : 14 parcs zoologiques sur 15 ne pratiquent pas la vaccination, soit **93%** des parcs zoologiques.

6/ Si oui, pourquoi ?

Le parc interrogé pratique la vaccination suite à plusieurs cas.

6'/ Si non pourquoi ?

- ✓ 7 des 14 parcs zoologiques (soit **50%** des parcs zoologiques ne pratiquant pas la vaccination) ne pratiquant pas la vaccination ne vaccinent pas en raison de l'**absence ou du faible nombre de cas**.
- ✓ 4 parcs zoologiques sur 14 (soit **29%** des parcs zoologiques ne pratiquant pas la vaccination) ne vaccinent pas en raison d'une **efficacité non connue**.
- ✓ 1 parc (soit **7%** des parcs zoologiques ne pratiquant pas la vaccination) ne vaccine pas en raison d'une **innocuité non connue**.
- ✓ 1 parc (soit **7%** des parcs zoologiques ne pratiquant pas la vaccination) ne vaccine pas les animaux car ceux-ci vivent en **semi-liberté**, ce qui rend les campagne de vaccination très difficile à réaliser.
- ✓ 1 parc (soit **7%** des parcs zoologiques ne pratiquant pas la vaccination) ne vaccine pas car le vaccin n'est **pas disponible** dans le pays (Tunisie).
- ✓ 2 parcs (soit **14%** des parcs zoologiques ne pratiquant pas la vaccination) ne fournissent **pas de réponse**.

7/ Depuis combien de temps vaccinez-vous ?

Le parc zoologique pratiquant la vaccination la pratique depuis 2000.

8/ Quel vaccin et protocole utilisez-vous ?

Le vaccin utilisé par le parc zoologique pratiquant la vaccination est le vaccin Pseudovac®, fabriqué par la faculté vétérinaire d'Utrecht (Pays-Bas). Le prix n'est pas précisé. Il est utilisé par deux injections de primovaccination et un rappel annuel, par voie sous-cutanée et parfois intramusculaire.

9/ Avez-vous constaté des effets secondaires liés à la vaccination ?

Aucun effet secondaire n'a été signalé.

10/ Avez-vous constaté une diminution du nombre de cas de pseudotuberculose et/ou de la mortalité liée à la pseudotuberculose depuis la mise en place de la vaccination ?

- ✓ **Oui** : aucun cas clinique ou lésionnel n'a été constaté depuis la mise en place de la vaccination.

C/ DISCUSSION

La discussion ne suit pas nécessairement l'ordre du questionnaire afin d'apporter un point de vue synthétique et analytique sur les réponses.

FREQUENCE

La diffusion du questionnaire et les réponses obtenues en retour ont permis de voir que 67% des parcs zoologiques ayant répondu au questionnaire sont confrontés ou ont été confrontés à la pseudotuberculose. Il s'agit donc bien **d'une des infections bactériennes les plus présentes en parcs zoologiques** (75) puisque 2/3 des parcs zoologiques y sont confrontés.

Il faut souligner que le parc zoologique situé en Tunisie n'a pas rencontré de cas, ceci rejoint les données de la littérature selon lesquelles les pays méditerranéens sont assez peu touchés par la pseudotuberculose (18), probablement du fait d'un climat trop sec.

Dans 3 parcs zoologiques sur 10, la maladie ne touche qu'un seul animal. Il est possible en effet que la maladie ne sévisse que de manière sporadique, même si cette forme est essentiellement rencontrée chez l'homme. Dans 7 parcs zoologiques sur 10, la maladie touche plusieurs animaux selon trois cas de figures : plusieurs cas au cours d'une même épizootie (2 parcs zoologiques sur 7), plusieurs cas au cours d'épizooties successives, ou encore plusieurs cas sporadiques espacés dans le temps (allure enzootique) (5 parcs zoologiques sur 10 pour ces deux derniers cas de figures). **Les épizooties sont fréquemment décrites en parcs zoologiques** : chez les Callitrichidés et Callimiconidés au Parc zoologique de Jersey, au parc zoologique de Washington en 1976, au parc zoologique d'Anvers de 1970 à 1974, au Whipsnade Park de Londres, etc...

2 parcs zoologiques sur 10 ne pratiquent pas d'autopsies systématiques. Il est par conséquent possible que la **maladie soit sous-estimée** et que des animaux morts de pseudotuberculose ne soient pas autopsiés. Il est vivement recommandé en parc zoologique de pratiquer des autopsies systématiques, afin de prévenir notamment la propagation d'épizooties, mais aussi parce que certaines maladies peuvent revêtir un danger zoonotique important. Il ne s'agit donc pas seulement d'une question de santé animale mais aussi de santé humaine. D'autre part, il est aussi recommandé de rédiger des rapports d'autopsie qui permettent de retracer l'histoire des pathologies dans le temps et surtout de transmettre des données à d'éventuels successeurs. De même, quand cela est possible, il est recommandé de conserver des prélèvements biologiques, notamment du sérum : la constitution d'une sérothèque permet des analyses ultérieures en cas d'apparition d'épizooties.

ESPECES CIBLES

Parmi les groupes d'animaux chez qui la maladie est rencontrée, les **primates** sont les plus souvent cités puisque 6 parcs zoologiques sur 10 ont rencontré la maladie chez ces espèces. Ce chiffre est même supérieur à un autre chiffre fourni par une étude menée en 2001 dans des parcs zoologiques français qui montrait que 6 parcs zoologiques sur 16 avaient rencontré la maladie chez des primates (37).

Parmi les autres groupes d'animaux, les parcs zoologiques rencontrent des cas chez **les ongulés, les oiseaux et les rongeurs** (3 parcs zoologiques sur 10 pour chacun de ces groupes). En ce qui concerne les oiseaux, nos données rejoignent celles de l'étude 2001 où 5

parcs zoologiques sur 16 rencontraient des cas chez les oiseaux (37). Nos chiffres semblent un peu plus élevés en ce qui concerne les rongeurs et les ongulés.

Aucun cas de pseudotuberculose n'est décrit chez les reptiles et les carnivores dans notre étude, ce qui rejoint l'étude de 2001.

La pseudotuberculose est une maladie infectieuse essentiellement rencontrée chez les primates, les oiseaux, les rongeurs et les ongulés en parc zoologique.

Parmi les espèces citées chez les Primates, la famille des Callitrichidés (4 espèces citées) et la famille des Cercopithécidés (7 espèces citées) sont bien représentées. Dans la famille des Cébidae, une seule espèce est citée, le singe-écureuil, mais il semble particulièrement sensible car de nombreux individus sont touchés dans des parcs différents. De même, dans la famille des Lémuridés, seule une espèce de microcèbe est citée mais plusieurs individus ont été touchés.

Parmi les Ongulés, trois espèces différentes ont été citées ; des cas ont déjà été décrits chez ces espèces dans la littérature.

Parmi les Oiseaux, les espèces citées appartiennent à 5 ordres :

- ✓ les Charadriiformes (huîtrier-pie et oedicnème), la maladie a déjà été décrite dans la littérature chez une espèce de Charadriiformes, mais il n'est pas précisé laquelle (voir p. 46).
- ✓ les Coraciiformes (calao) : la maladie a déjà été décrite chez ces oiseaux, notamment le calao tarictic (voir p. 45).
- ✓ les Piciformes (2 espèces de toucans) : la maladie semble très répandue chez les toucans qui apparaissent hautement sensibles à la pseudotuberculose.
- ✓ Les Cuculiformes (4 espèces de touracos) : la maladie a été décrite dans la littérature chez 3 espèces de Cuculiformes, mais aucun cas de pseudotuberculose n'avait déjà été décrit chez les espèces citées dans cette étude.
- ✓ Les Columbiformes (carpophage) : la maladie semble assez répandue chez les Columbiformes, le pigeon étant notamment soupçonné dans certaines régions d'être un réservoir de la bactérie.

Parmi les rongeurs, deux espèces sont citées : l'agouti et le mara. La mara est décrit dans la littérature comme une espèce particulièrement sensible à la pseudotuberculose, il est soupçonné d'être un réservoir très important de la bactérie. Ceci peut être problématique en parc zoologique où une fuite de ces animaux ou de mauvaises conditions d'hygiène peuvent permettre de contaminer un grand nombre d'animaux. De plus, le mara est bien souvent une espèce qui, en parc zoologique, est placée avec des individus d'autres espèces dans un même enclos, ce qui favorise très nettement la transmission du pathogène à d'autres espèces.

AGE, SEXE

L'influence de l'âge est peu connue chez les animaux, certaines études ont mis en évidence une prévalence plus importante de la maladie chez les jeunes, mais ce fait n'est pas universellement retrouvé. Dans cette étude, les adultes sont plus fréquemment atteints que les jeunes (86 % d'adultes contre 12% de jeunes). Peut-être faut-il modérer cette constatation par le fait qu'en parc zoologique, l'effectif d'animaux adultes est souvent plus important que celui des jeunes.

En ce qui concerne le sexe des individus touchés en parc zoologique, il ne semble pas y avoir dans notre étude de différence entre les mâles et les femelles (41% de mâles contre 37% de femelles). Ce point rejoint ce que d'autres études ont montré, à savoir qu'il ne semble pas y avoir de différences liées au sexe chez l'animal.

SAISONNALITE

Le questionnaire n'a pas permis de savoir pour tous les parcs zoologiques le nombre précis de cas survenant chaque mois. Certains parcs ont en effet connu un grand nombre de cas et le remplissage du questionnaire s'avérait alors très fastidieux. Mais une tendance ressort très nettement : les cas de pseudotuberculose surviennent essentiellement entre novembre et mars, dans 71% des cas. D'autres cas surviennent entre avril et août (29% des cas).

Ce résultat rejoint ce qui est assez fréquemment décrit dans la littérature : la pseudotuberculose sévit essentiellement en hiver.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Quelle que soit l'espèce considérée dans notre étude, l'absence de signes cliniques avant la mort de l'animal est très fréquente en parc zoologique. Ce fait est retrouvé chez 10 espèces de primates sur 13 citées, 9 espèces d'oiseaux sur 10, et chez les deux espèces de rongeurs. L'effectif précis au sein de chaque espèce n'est pas connu. Seuls les ongulés (4 individus) présentaient toujours des signes cliniques avant la mort : une faiblesse (3 animaux sur 4), une pneumonie (2 animaux sur 4), un amaigrissement (2 animaux sur 4), une diarrhée non hémorragique (1 animal).

L'absence de signes cliniques correspond à une évolution aiguë à suraiguë de la maladie. Les premiers individus succombant en début d'épizootie présentent souvent ce genre d'évolution ; il est ensuite possible, en fin d'épizootie, d'observer des signes cliniques chez des animaux présentant plus de résistance à la bactérie et développant alors une forme subaiguë à chronique de la maladie.

Il est possible que l'absence apparente de signes cliniques cache aussi parfois des signes cliniques discrets n'alertant pas le personnel du parc dans les premiers temps : par exemple, une diarrhée chez un animal dans un effectif de 10 individus peut passer inaperçue, un amaigrissement chronique est difficilement repérable visuellement chez des oiseaux, une dyspnée, signe de pneumonie, ne se remarque pas forcément chez des animaux facilement stressables.

Les autres signes cliniques possibles décrits, quelle que soit l'espèce considérée, sont une diarrhée hémorragique, un amaigrissement chronique, une anorexie, une faiblesse, une pneumonie. Deux manifestations atypiques ont été signalées : des crises épileptiformes chez un singe-écureuil quelques jours avant la mort, une pododermatite chez un oedicnème. Ces symptômes n'ont pas été décrits auparavant. Il est possible que ces atteintes ne soient pas directement liées à la pseudotuberculose mais qu'elles aient entraîné un affaiblissement de l'état général, entraînant lui-même secondairement la pseudotuberculose. L'hyperthermie n'est citée qu'une seule fois, pourtant il s'agit probablement d'un des signes cliniques les plus fréquents. Mais la prise de température chez les animaux sauvages est en effet rarement réalisée car elle nécessite une contention, donc bien souvent une anesthésie, et cette donnée peut être faussée par un stress important (lié à la capture par exemple) provoquant une hyperthermie.

FACTEURS FAVORISANTS

Le parasitisme est rarement retrouvé chez les animaux en parc zoologique. Ceux-ci sont en général régulièrement vermifugés et la charge parasitaire, quand elle existe, est généralement faible. Dans le cas du bouquetin de Nubie, seul individu de son espèce présent

avec d'autres espèces dans son enclos, il est possible que son parasitisme intense (4100 ookystes/g de fèces) ait provoqué un affaiblissement de l'animal favorisant le développement de la maladie.

Peu d'animaux présentent une maladie intercurrente à la pseudotuberculose. Deux parcs signalent l'isolement concomitant de *Klebsiella pneumoniae* chez deux espèces différentes. Il s'agit d'une bactérie commensale du tube digestif de l'animal et de l'homme, pouvant revêtir un certain pouvoir pathogène dans certaines conditions. Il est donc difficile de conclure quant au lien de cette bactérie avec la pseudotuberculose.

Les deux toucans à bec rouge présentaient, associée à la pseudotuberculose, une surcharge hépatique en fer. Ce fait semble assez fréquent chez les toucans, d'autres vétérinaires dans d'autres parcs ont fait cette constatation [communications personnelles]. Il est très probable que cette hémossidérose prédispose les toucans aux septicémies, notamment par *Yersinia pseudotuberculosis*. La relation hémossidérose/septicémie chez le toucan n'est pas démontrée. Mais nous avons vu que, chez l'homme, une surcharge hépatique ferrique pouvait entraîner une septicémie à *Yersinia pseudotuberculosis* (voir p. 56), nous pouvons donc penser qu'un phénomène analogue existe chez les toucans. L'origine de l'hémossidérose chez le toucan, apparemment fréquemment constatée à l'autopsie, n'est pas encore connue. Une origine alimentaire est possible, associée peut-être à un métabolisme ferrique particulier chez ces espèces.

Un parc sur deux décrit des modifications antérieures à la maladie. Bien souvent, l'animal est arrivé récemment dans le parc (4 parcs sur les 5 ayant constaté des modifications). D'autres facteurs de stress sont évoqués : modifications dans les conditions de détention (instauration de la semi-liberté), surpopulation, vague de froid, anesthésie préalable. Il est probable que les facteurs de stress soient sous-estimés car le stress est un facteur déclenchant fondamental, très souvent à l'origine de la maladie.

LESIONS ET DIAGNOSTIC

Des lésions très diverses sont rapportées. Mais les lésions les plus fréquemment décrites sont les **nodules hépatiques** (décrits chez toutes les espèces à l'exception des cercopithèques de De Brazza, du bouquetin de Nubie et des capybaras). Les **nodules spléniques** sont eux aussi souvent constatés, mais dans une moindre mesure cependant. Ces lésions nodulaires hépatiques et spléniques sont les lésions les plus fréquemment décrites dans la littérature. Une splénomégalie et une hépatomégalie sont souvent rapportées dans cette étude, elles vont souvent de pair avec l'apparition de nodules sur ces organes et sont fréquemment décrites, elles aussi, dans la littérature.

Les lésions intestinales sont apparemment rarement présentes, même chez les ongulés chez qui ces lésions sont pourtant fréquemment décrites. Chez ces espèces, des lésions pulmonaires sont rapportées (pneumonie ou œdème), il est possible qu'elles traduisent une contamination par voie respiratoire, notamment en l'absence de lésions intestinales ou mésentériques. Cette voie de contamination est pourtant possible, mais rare.

Les atteintes d'autres organes (cœur, surrénales, reins,...) traduisent une évolution septicémique de la maladie et sont parfois rapportées.

Des lésions de l'appareil reproducteur sont décrites chez un addax : il s'agissait d'une femelle gestante dont l'embryon était malformé. Ce type d'atteinte est décrit chez les ongulés, mais essentiellement les ovins domestiques. Ces lésions sont rarement décrites chez les ongulés sauvages en parcs zoologiques, mais la pseudotuberculose est fortement soupçonnée d'être à l'origine de problèmes d'avortement et de mortalités, notamment chez les primates. Il est possible que la pseudotuberculose puisse être à l'origine de problèmes reproductifs chez

les ongulés sauvages captifs. Il est aussi possible que la gestation, par l'altération de l'état immunitaire qu'elle engendre, ait précipité une infection présente à l'état latent chez l'animal.

8 parcs zoologiques sur 10 ont diagnostiqué la maladie à la vue des lésions à l'autopsie. Ce sont les nodules hépatiques ou spléniques qui font souvent penser au vétérinaire que l'animal est atteint de pseudotuberculose, surtout si l'animal n'a présenté aucun signe clinique avant sa mort.

Mais deux parcs zoologiques n'ont pas posé ce diagnostic au moment de l'autopsie. Un des cas concernait le bouquetin de Nubie qui présentait pour seules lésions une hypertrophie du nœud lymphatique mésentérique et des pseudomembranes dans la lumière intestinale. L'autre cas, dans un autre parc, concernait des singes-écureuils morts subitement et ne présentant à l'autopsie que des nodules blancs sur la rate.

Dans ces cas, c'est l'examen bactériologique réalisé sur les pièces d'autopsie (nœud lymphatique mésentérique pour le bouquetin, rate et foie pour les singes-écureuils) qui a permis de poser le diagnostic.

Dans tous les autres cas, les analyses de laboratoire ont permis la confirmation du diagnostic. Un seul parc n'a pas demandé confirmation de la maladie : il s'agissait d'un cas isolé, le seul cas enregistré dans ce parc zoologique, l'animal venait d'être introduit dans le parc, et les lésions à l'autopsie étaient fortement évocatrices de pseudotuberculose.

Rares sont les parcs disposant de données sur les sérotypes isolés chez les animaux. Le parc zoologique de Mulhouse dispose de quelques données concernant 5 animaux : les sérotypes isolées correspondent aux sérotypes fréquemment isolés en Europe occidentale.

TRAITEMENTS ET PROPHYLAXIE

Il est parfois difficile de distinguer traitement et prophylaxie : rares sont les animaux présentant des signes cliniques et donc rares sont les animaux traités. Par contre, la confirmation d'un cas de pseudotuberculose entraîne souvent la mise en place d'un traitement antibiotique préventif chez d'autres animaux ne manifestant pas encore de signes cliniques. Il s'agit alors d'une antibioprophylaxie, et on voit combien traitement et prophylaxie d'urgence sont étroitement mêlés.

Traitement antibiotique et antibioprophylaxie

Un parc a tenté différents traitements antibiotiques successifs sur des animaux malades suite à des épizooties. Les espèces ne sont pas précisées. Une rémission est observée mais la réintroduction de l'animal isolé dans le groupe se solde toujours par une rechute, laquelle ne répond pas au traitement antibiotique. Cette constatation rejoint ce qui est fréquemment décrit en ce qui concerne le traitement des animaux présentant des signes cliniques, à savoir qu'une antibiothérapie se solde bien souvent par un échec, et qu'une rémission ne peut être que temporaire. De plus, le traitement ne conduit qu'à faire de l'animal, dans le meilleur des cas, un porteur sain susceptible d'excréter la bactérie dans son environnement et donc de contaminer d'autres animaux.

Un traitement antibiotique chez les animaux sains lors d'épizooties est parfois mis en place. Les résultats dans notre étude permettent de constater que l'épizootie se poursuit malgré tout dans certains cas, mais qu'il arrive aussi qu'aucun nouveau cas ne survienne suite à la mise en place de ce traitement, sans qu'il soit pour autant possible d'affirmer que l'antibioprophylaxie soit à l'origine de l'arrêt de l'épizootie. Cette antibioprophylaxie est le seul traitement choisi par 5 parcs zoologiques sur 10.

Il est aussi possible de mettre en place un traitement antibiotique préventif avant toute situation de stress prévisible, comme par exemple une capture pour une anesthésie. Cependant, il se pose alors le problème d'apparition d'antibiorésistance suite à ce type de traitement.

Vaccination d'urgence et prophylaxie vaccinale

Il est intéressant de constater qu'aucun parc ne pratique la vaccination d'urgence. Il s'agit d'une solution pourtant fortement recommandée lors d'épizooties importantes ou répétitives. Il est possible d'utiliser un vaccin déjà fabriqué et commercialisé, mais il est aussi possible de réaliser un autovaccin afin d'apporter une protection optimale contre les souches rencontrées dans le parc.

De manière générale, la majorité des parcs zoologiques ne pratiquent pas la vaccination, même à titre purement préventif. Dans la moitié des cas, c'est parce que le parc a peu ou pas de cas et que les pertes ne justifient pas la mise en place de ce protocole qui doit s'effectuer à grande échelle, sur une grande partie de l'effectif du parc. Beaucoup de parcs ne connaissent pas non plus l'efficacité ou l'innocuité de la vaccination qui ne semblent pas avoir été évaluées en parc zoologique à l'heure actuelle, et hésitent donc à mettre en place un système encore peu maîtrisé.

Un seul parc zoologique pratique la vaccination de manière préventive suite à de nombreux cas. Il s'agit du vaccin « Pseudovac® » fabriqué par la faculté vétérinaire d'Utrecht. Il est difficile de conclure quant à l'utilisation de ce vaccin puisque nous ne disposons des données que d'un seul parc. Depuis la mise en place de la vaccination, aucun nouveau cas n'a été constaté. Il serait intéressant qu'une étude comparative de l'incidence de la maladie entre animaux vaccinés et animaux non vaccinés soit menée dans ou plusieurs parcs zoologiques afin de mieux connaître l'efficacité et l'innocuité du vaccin, et qu'ainsi la vaccination puisse être mise en place dans les parcs intéressés mais encore réticents face au manque de données disponibles. Il n'existe pas de vaccin commercialisé en France, il est nécessaire de se procurer à l'étranger.

Lutte contre les nuisibles

Tous les parcs zoologiques pratiquent une lutte contre les nuisibles, essentiellement les rongeurs. Les parcs sont bien conscients du problème sanitaire général que peuvent produire ces animaux sur les espèces conservées dans le parc. L'apparition de cas de pseudotuberculose en dépit de ces plans de lutte fait envisager à quelques parcs l'insuffisance du plan de lutte effectué. Cependant, il est possible que d'autres réservoirs et vecteurs que les rongeurs puissent être à l'origine de la contamination : les oiseaux sont souvent évoqués sans qu'il ait été pour le moment démontré qu'ils puissent être à l'origine de la transmission de la bactérie.

Quelques parcs ont capturés des nuisibles afin de rechercher la bactérie. Un parc a ainsi mis en évidence la bactérie chez des rongeurs, un autre parc n'a pas retrouvé la bactérie chez des moineaux vivant de manière opportuniste dans les volières du parc, un troisième parc menait une étude au moment de la diffusion du questionnaire.

Même s'il apparaît très nettement que les rongeurs sont les vecteurs principaux de la pseudotuberculose en parcs zoologiques, il est nécessaire de mener des études supplémentaires avec de connaître d'éventuels autres réservoirs permettant d'expliquer la persistance de la maladie en dépit d'une lutte intense contre les rongeurs autochtones. Il est en tout cas fondamental de protéger les stocks alimentaires de l'intrusion des animaux autochtones, mais aussi de protéger l'accès de la nourriture au sein même des enclos. A ce

titre, il est judicieux notamment de placer les gamelles en hauteur, par exemple sur un pied métallique lisse ne permettant pas aux rongeurs de l'escalader.

DEPISTAGE

Seuls 40% des parcs zoologiques recherchent régulièrement la bactérie, essentiellement au moment de l'introduction d'un nouvel animal durant la quarantaine. Cette recherche s'effectue dans la plupart des cas par une analyse bactériologique des selles. Un parc effectue de plus une analyse sérologique et une recherche par PCR. Le principal problème lié à cette analyse bactériologique sur fèces est qu'il s'agit d'un test peu sensible. Il est de plus très probable que l'excrétion fécale de la bactérie soit intermittente. Par conséquent, la probabilité de détecter la bactérie au cours de la quarantaine est faible. Cependant, la quarantaine est bien souvent un moment de stress pour l'animal nouvellement introduit. Ce stress peut engendrer un « réveil bactérien » aboutissant parfois à des manifestations cliniques de la maladie mais parfois seulement à une excrétion fécale des germes : il est donc recommandé de renouveler plusieurs l'analyse bactériologique des selles afin d'augmenter les chances de détection de la maladie.

Le dépistage sérologique, quand il est possible, est certainement une méthode de dépistage plus judicieuse car plus sensible. Elle peut être cependant moins spécifique du fait de certaines réactions antigéniques croisées.

L'aspect zoonotique n'a pas été abordé, il eut été intéressant de voir si des cas humains de pseudotuberculose avaient été constatés suite à des cas de pseudotuberculose chez l'animal. Cependant, une étude réalisée en 2000¹ en parcs zoologiques a mis en évidence un seul cas humain de pseudotuberculose, le vétérinaire s'étant coupé lors de l'autopsie d'un animal atteint (37).

CONCLUSION

Le parc zoologique est un milieu favorable à l'apparition de maladies chez les animaux maintenus en captivité. La promiscuité des espèces, différentes formes de stress, un milieu de vie différent du milieu de vie originel de l'animal, tels sont les facteurs pouvant favoriser le développement de certaines pathologies.

La pseudotuberculose fait partie de ces maladies. Il s'agit d'une des maladies bactériennes les plus présentes en parcs zoologiques. Notre étude a montré que les parcs qui y sont confrontés rencontrent la maladie sous forme de cas sporadiques, mais aussi au cours d'épizooties. Ces épizooties peuvent être catastrophiques, un très grand nombre d'individus pouvant en être victimes. La rareté de certaines espèces présentes en parcs zoologiques souligne toute l'importance que l'on doit accorder à la lutte contre cette maladie bactérienne.

Mais il existe de nombreux obstacles à l'éradication de la pseudotuberculose. D'abord, une certaine méconnaissance de certains aspects de la maladie, notamment en ce qui concerne les réservoirs de la maladie. Si les rongeurs sont vraisemblablement les principaux réservoirs et vecteurs de *Yersinia pseudotuberculosis*, il est possible que d'autres réservoirs encore inconnus jouent un rôle important en parcs zoologiques. D'autre part, la bactérie est très résistante, notamment dans le milieu extérieur ; ainsi, un parc zoologique ayant connu des cas de pseudotuberculose peut se considérer comme contaminé pour plusieurs mois au moins. D'autre part, un grand nombre d'individus de différentes espèces peuvent être infectés de manière latente et ne déclarer la maladie que face à des facteurs encore mal connus. Ceci rend la maladie difficile à maîtriser. Enfin, la maîtrise de la maladie chez les animaux cliniquement atteints est bien souvent illusoire : si une amélioration transitoire de l'état clinique de la maladie peut être espérée, l'élimination définitive de la bactérie de l'organisme est quasiment impossible.

La prévention revêt alors toute son importance. Les parcs zoologiques ayant participé à notre enquête ont bien mesuré toute l'importance de la lutte contre les nuisibles et de la mise en quarantaine des animaux nouvellement introduits. La vaccination est probablement un moyen de protection d'avenir contre la maladie mais les parcs zoologiques interrogés, pour leur grande majorité, ne l'ont pas encore adoptée. Il est à souhaiter que les années à venir apportent une meilleure connaissance de la vaccination et de ces effets afin que les parcs zoologiques n'aient à plus souffrir de pertes d'animaux liées à la pseudotuberculose.

ANNEXES

ANNEXE 1 :

QUESTIONNAIRE : LA PSEUDOTUBERCULOSE EN PARCS ZOOLOGIQUES

I/ EPIDEMIOLOGIE

1/ Avez-vous rencontré des cas de pseudotuberculose à *Yersinia pseudotuberculosis* dans votre collection ?

- ☐ Oui
- ☐ Non, passez à la question III/ 1/

2/ Chez quels animaux avez-vous constaté la maladie ?

- ☐ Primates
- ☐ Ongulés
- ☐ Carnivores
- ☐ Oiseaux
- ☐ Reptiles

3/ La maladie a-t-elle touché :

- ☐ Un seul animal
- ☐ Plusieurs, précisez le nombre : _____

4/ S'agissait-il :

- ☐ D'animaux adultes, précisez le nombre : _____
- ☐ De jeunes, précisez le nombre : _____
- ☐ De mâles, précisez le nombre : _____
- ☐ De femelles, précisez le nombre : _____

5/ S'agissait-il :

- ☐ D'un épisode unique
- ☐ D'un problème récurrent

6/ A quel(s) mois de l'année est apparue la maladie ?

7/ Pour chaque espèce touchée, indiquez quels signes cliniques ont été constatés (mettre une croix en face des signes cliniques observés pour chaque espèce que vous inscrirez dans les colonnes)

Signes cliniques	<i>Espèce 1 (précisez) :</i>	<i>Espèce 2 :</i>	<i>Espèce 3 :</i>	<i>Espèce 4 :</i>
aucun (mort subite)				
diarrhée hémorragique				
amaigrissement chronique				
anorexie				
ictère				
faiblesse				
pneumonie				
fièvre				
mortalité néonatale				
avortement				
autres, précisez :				

8/ Les animaux atteints présentaient-ils :

- ☐ du parasitisme ?
 - ☐ oui, précisez : _____
 - ☐ non
 - ☐ ne sait pas
- ☐ une maladie intercurrente ?
 - ☐ oui, précisez : _____
 - ☐ non
 - ☐ ne sait pas

9/ L'apparition de la maladie a-t-elle fait suite à des modifications dans les conditions d'élevage des animaux atteints (Ex : changement de cages, d'enclos, de nourriture, introduction de nouveaux animaux, accès à des extérieurs, ...)

- ☐ oui, précisez : _____
- ☐ non
- ☐ ne sait pas

II/ DIAGNOSTIC et TRAITEMENT

1/ Avez-vous diagnostiqué la maladie d'après des lésions macroscopiques lors d'autopsies ?

- ☐ oui
- ☐ non, passez à la question 3

2/ Si oui, lesquelles (mettre une croix en face des lésions observées pour chaque espèce que vous inscrirez dans les colonnes).

Lésions observées	<i>Espèce 1 (précisez) :</i>	<i>Espèce 2 :</i>	<i>Espèce 3 :</i>	<i>Espèce 4 :</i>
Hypertrophie NL méésentérique				
Congestion NL méésentérique				
Points blancs NL méésentérique				
Lésions de pneumonie				
Points blancs rate				
Points blancs foie				
Nécrose muqueuse intestinale				
Pseudomembranes dans lumière intestinale				
Atteinte reins (précisez)				
Atteint utérus (précisez)				
autres, précisez :				

3/ Avez-vous diagnostiqué la pseudotuberculose grâce à l'un ou plusieurs des examens complémentaires suivants :

- ☐ bactériologie
 - ☐ sur fèces
 - ☐ sur sang
- ☐ Sérologie
- ☐ PCR
- ☐ Diagnostic allergique
- ☐ Autre, précisez : _____

4/ Quels sérotypes ont été isolés ?

5/ Des autopsies sont-elles réalisées sur des animaux atteints de pseudotuberculose sacrifiés ou décédés ?

- ☐ oui
- ☐ non

6/ Comment l'épisode de pseudotuberculose a-t-il été maîtrisé ?

- ☐ antibiotiques :
 - molécule : _____
 - posologie : _____
 - voie d'administration : _____
 - rythme et durée de traitement : _____
 - réussite ou échec : _____
- ☐ autre, précisez : _____

III/ DEPISTAGE

1/ *Yersinia pseudotuberculosis* est-elle recherché en routine chez tous les animaux ?

- ☐ oui
- ☐ non, passez à la partie IV/

2/ Si oui, à quel moment ?

- ☐ lors de la quarantaine
- ☐ autre, précisez : _____

3/ Si oui, comment ?

- ☐ bactériologie
 - sur fèces
 - sur sang
- ☐ Sérologie
- ☐ PCR
- ☐ Diagnostic allergique
- ☐ Autre, précisez : _____

IV/ PREVENTION

1/ Existe-t-il une quarantaine lors de l'introduction de tout nouvel animal (isolement et tests) ?

- ☐ oui
- ☐ non

2/ Existe-t-il un plan de lutte contre les nuisibles (ex : rongeurs autochtones) ?

- ☐ oui
- ☐ non

3/ Des rongeurs ou des oiseaux autochtones ont-ils été capturés afin de rechercher la pseudotuberculose ?

- ☐ oui
- ☐ non, passez à la question 5

4/ Les animaux autochtones capturés étaient-ils porteurs de *Yersinia pseudotuberculosis* ?

- ☐ oui
- ☐ non

5/ Vaccinez-vous actuellement contre la pseudotuberculose ?

- ☐ oui, passez aux questions 6 et suivantes
- ☐ non, passez à la question 6'

6/ Pourquoi ?

- ☐ suite à un (des) cas
- ☐ par pure prévention

6' Pourquoi ?

7/ Depuis combien de temps vaccinez-vous ?

8/ Quel vaccin et protocole utilisez-vous ?

Nom : _____

Fabricant et adresse : _____

Prix : _____

Voie d'administration : _____

Rythme (primovaccination, rappels) : _____

9/ Avez-vous constaté des effets secondaires liés à la vaccination ?

☐ oui, précisez lesquels : _____

☐ non

10/ Avez-vous constaté une diminution du nombre de cas de pseudotuberculose et/ou de la mortalité liée à la pseudotuberculose depuis la mise en place de la vaccination ?

☐ oui

☐ non

V/ REMARQUES COMPLEMENTAIRES

Si vous avez des remarques complémentaires, merci de les inscrire si dessous :

☐ Si vous souhaitez recevoir les résultats de cette enquête, cochez la case.

Merci pour votre aide !

ANNEXE 2 : LISTE DES VETERINAIRES AYANT REPONDU AU QUESTIONNAIRE

Dr Norin CHAI
Ménagerie du jardin des plantes
57 rue Cuvier
75005 PARIS

Dr Florence OLLIVET-COURTOIS
Parc zoologique de Paris
53 avenue de Saint-Maurice
75012 PARIS

Dr Franck HAELEWYN
Parc zoologique de Lille
Avenue Mathias Delobel
59800 LILLE

Dr Thierry PETIT
Zoo de la Palmyre
17570 LES MATHES

Dr François HUYGUE
Parc de la Haute-Touche
36290 OBTERRE

Dr Eric PLOUZEAU
Parc zoologique de la Tête d'Or
69006 LYON

Dr Amen Allah JAIEM
Friguia Park
Ain Errahma-Bouficha (Tunisie)

Dr Yannick ROMAN
Parc zoologique de Clères
76690 CLERES

Dr Jean-Pierre LABRE
Clinique Vétérinaire du Pont Saint-Jean
Le Pont Saint-Jean
06230 SAINT-JEAN-CAP-FERRAT

Dr Christelle VITAUD
Safari de Peaugres
07340 PEAUGRES

Dr Cédric LIBERT
Parc zoologique d'Amiens
80027 AMIENS

Dr Christian WALZER
Zootierarzt, Tiergarten, Hellbrunn
A- 5081 ANIF, SALZBURG

Dr Pierre MOISSON
Jardin zoologique et botanique
51 avenue du jardin zoologique
68100 MULHOUSE

Dr Cyril HUE
Parc zoologique de la Flèche
Le Tertre Rouge
7200 LA FLECHE

Dr Catherine CUCHET-SUSOL
Réserve africaine de Sigean
RN 9
11 130 SIGEAN

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ABBOTT M, GALLOWAY A, CUNNINGHAM JL. Haemochromatosis presenting with a double *Yersinia* infection. *J. Infect.*, 1986, **13**, 143-145.
- (2) ACHA PN, SZYFRES B. Les yersiniozes. In : *zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux*. Paris : OIE, 1982, 132-137.
- (3) ACHTMAN M, ZURTH K, MORELLI G, TORREA G, GUIYOULE A, CARNIEL E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999, **96**, 14043-14048.
- (4) ALEKSIC S, BOCKEMUHL J, WUTHE HH. Epidemiology of *Y. pseudotuberculosis* in Germany, 1983-1993. *Contrib. Microbiol. Immunol. Basel.*, 1995, **13**, 55-58.
- (5) ALLART AW. *Yersinia pseudotuberculosis* in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1979, **14**, 91-92.
- (6) ALONSO JM. Interactions écologiques des *Yersinia* au sein de l'hôte réservoir commun, le rongeur. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1999, **92**, 414-7.
- (7) ARNOLD T, HENSEL A, HAGEN R, ALEKSIC S, NEUBAUER H, SCHOLZ HC. A highly specific one-step PCR-assay for the rapid discrimination of enteropathogenic *Yersinia enterocolitica* from pathogenic *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis*. *System. Appl. Microbiol.*, 2001, **24**, 285-289.
- (8) ASAI T *et al.* Prevalence of antibodies to five selected zoonosis agents in monkeys. *J. Vet. Med. Sci.*, 1991, **53**, 553-559.
- (9) BARATAY E, HARDOUIN-FUGIER E. *Zoos, histoires des jardins zoologiques en occident (XVI^e-XX^e siècle)*. Paris : La Découverte, 1998, 295p.
- (10) BASKIN GB, MONTALI RJ, BUSH M, QUAN TJ, SMITH E. Yersiniosis in capture exotic mammals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1977, **171**, 908-12.
- (11) BESEDNOVA NN, SOMOV GP. Some aspects of the immunology of pseudotuberculosis. *J. Hyg. Epid. Microbiol. Immunol.*, 1982, **3**, 235-241.
- (12) BIELLI M, LAUZI S, PRATELLI A, MARTINI M, DALL'ARA P, BONIZZU L. Pseudotuberculosis in marmosets, tamarins, and Goeldi's monkeys (*Callithrichidae/Callimiconidae*) housed at a European zoo. *J. Zoo. Wildl. Med.*, 1999, **30**, 532-536.
- (13) BLACK SS, AUSTIN FW, MAC KINLEY E. Isolation of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Listeria monocytogenes* serotype 4 from a gray fox (*Urocyon cinereoargenteus*) with canine distemper. *J. Wildl. Dis.*, 1996, **32**, 362-366.
- (14) BLAKE JE, MAC LEAN BD, GUNN A. Yersiniosis in free-ranging muskoxen on Banks Island, Northwest Territories, Canada. *J. Wildl. Dis.*, 1991, **27**, 527-533.
- (15) BOELAERT JR *et al.* The role of iron overload in *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* bacteremia in hemodialysis patients. *J. Infect. Dis.*, 1987, **156**, 384-388.
- (16) BOELAERT JR, CANTINIEAUX BF, HARIGA CF, FONDU PG. Recombinant erythropoietin reverses polymorphonuclear granulocyte dysfunction in iron-overload dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1990, **5**, 504-507.
- (17) BORST GHA, BUITELAAR M, POELMA FG, ZWART P, DORRESTEIN GM. *Yersinia pseudotuberculosis* in birds. *Tijdschr. Diergeneesk.*, 1977, **102**, 81-8.
- (18) BOSCASSI O. *Contribution à l'étude générale de la pseudotuberculose dans différentes espèces animales*. Thèse Méd. Vét., Lyon, 1980, n°26, 115p.
- (19) BOURDIN M. Pseudotuberculosis in man : possible epidemiological role of the cats. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, 1979, **1**, 243-251.

- (20) BROWN CC, DAVIS FN. *Yersinia pseudotuberculosis* enteritis in four calves. *J. Comp. Path.*, 1989, **101**, 463-46.
- (21) CALLINAN RB, COOK RW, BOULTON JG, FRASER GC, UNGER DB. Enterocolitis in cattle associated with *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Aust. Vet. J.*, 1988, **65**, 8-11.
- (22) CAPPUCCI DT *et al.* Caprine mastitis associated with *Yersinia pseudotuberculosis*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1978, **173**, 1589-15.
- (23) CARNIEL E, MOLLARET HH. Yersiniosis. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, 1990, **13**, 51-58.
- (24) CHANG J, WAGNER JL, KORNEGAY RW. Fatal *Yersinia pseudotuberculosis* infection in captive bushbabies. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1980, **177**, 820-821.
- (25) CHAPMAN DI, CHAPMAN NG, ATHERTON JG, PLATT H. Yersiniosis in a free-living fallow deer. *Vet. Rec.*, 1979, **105**, 573-574.
- (26) CHEONG HI, CHOI EH, HA SI, LEE HJ, CHOI Y. Acute renal failure associated with *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Nephron*, 1995, **70**, 319-323.
- (27) CHEONG HI *et al.* Diagnosis of *Yersinia pseudotuberculosis* infection by polymerase chain reaction. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1996, **15**, 596-9.
- (28) CHIESA C, PACIFICO L, NANNI F, RENZI AM, RAVAGNAN G. *Yersinia pseudotuberculosis* in Italy. Attempted recovery from 37 666 samples. *Microbiol. Immunol.*, 1993, **37**, 391-394.
- (29) CONWAY SP, DUDLEY N, SHERIDAN P, ROSS H. Haemochromatosis and aldosterone deficiency presenting with *Yersinia pseudotuberculosis* septicaemia. *Post. Med. J.*, 1989, **65**, 174-176.
- (30) COLLYN F *et al.* *Yersinia pseudotuberculosis* harbors a type IV pilus gene cluster that contributes to pathogenicity. *Infect. Immun.*, 2002, **70**, 6196-6205.
- (31) CORK SC, MARSHALL RB, MADIE P, FENWICK SG. The role of wild birds and the environment in the epidemiology of Yersiniae in New Zealand. *N. Zea. Vet. J.*, 1995, **43**, 169-174.
- (32) CRCHOVA V, GRONDIN C. Infection urinaire à *Yersinia pseudotuberculosis*. *La vie médicale au Canada français*, 1973, **2**, 3-5.
- (33) CZERNOMYSY-FUROWICZ D. An outbreak of foal yersiniosis in Poland : pathological and bacteriological examination. *Zbl. Bakt.*, 1997, **286**, 542-546.
- (34) DAHR BEHRA G, GARG DN, BATRA HV, CHANDIRAMANI NK. Isolation of *Yersinia pseudotuberculosis* from bovine calves with enteric disorders. *Microbiol. Immunol.*, 1984, **28**, 237-241.
- (35) DE BARCELLOS DESN, DE CASTRO AFP. Isolation of *Yersinia pseudotuberculosis* from diarrhoea in pigs. *Br. Vet. J.*, 1981, **137**, 95-96.
- (36) DEEGAN R. An overview of selected diseases and drug needs for deer. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1993, **35**, 18-20.
- (37) DEMANGE N. *Présence et contrôle des zoonoses en parcs zoologiques*. Thèse Méd. Vét., Nantes, 2001, n°11, 98p.
- (38) DORRESTEIN GM, VAN GOGH H, RINZEMA JD, BUITELAAR MN. Comparative study of ampicillin and amoxicillin after intravenous, intramuscular and oral administration in homing pigeons (*Columba livia*). *Res. Vet. Sci.*, 1987, **42**, 343-348.
- (39) EUZEBY JP. Flores normales et pathologiques du chat. In : *Dictionnaire de bactériologie vétérinaire*. [en-ligne], mars 97 (modifiée le 29 mars 2000), : société de bactériologie systématique et vétérinaire [<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/flores/floreschat.html>] (consultée le 25 septembre 2002)

- (40) FALCO DP, EWING WH, DOWELL VR. Cultural characteristics of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* on differential media. *Contr. Microbiol. Immunol.*, 1979, **5**, 88-94.
- (41) FELDMAN WH, KARLSON AG. Pseudotuberculosis. In : HULL TG, editor. *Diseases transmitted from animals to man*. 5th ed. Springfield : Charles C Thomas, 1963, 605-623.
- (42) FITZGERALD SD, VISSER J, MOSSER T, RENDER AE. Clinical challenge. *J. Zoo. Wildl. Med.*, 2000, **31**, 129-130.
- (43) FOWLER ME. Yersiniosis. In : *Zoo and wildlife disease*. Philadelphia : WB Saunders, 1978, 270-470.
- (44) FUKUMOTO *et al.* Acute tubulointerstitial nephritis in association with *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Pediatr. Nephrol.*, 1995, **9**, 78-80.
- (45) FUKUSHIMA H, NAKAMURA R, IITSUKA S, ITO Y, SAITO K. Presence of zoonotic pathogens (*Yersinia* spp., *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., and *Leptospira* spp.) simultaneously in dogs and cats. *Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B*, 1985, **181**, 430-440.
- (46) FUKUSHIMA H. Susceptibility of wild mice to *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia enterocolitica*. *Zbl. Bakt.*, 1991, **275**, 530-540.
- (47) FUKUSHIMA H, GOMYODA M, KANEKO S. Wild animals as the source of infection with *Yersinia pseudotuberculosis* in Shimane prefecture, Japan. *Contrib. Microbiol. Immunol.*, 1991, **12**, 1-4.
- (48) FUKUSHIMA H. *et al.* Putative origin of *Yersinia pseudotuberculosis* in western and eastern countries. A comparison of restriction endonuclease analysis of virulence plasmids. *Zent. Bl. Bakteriell.*, 1998, **288**, 93-102.
- (49) FUKUSHIMA H. *et al.* Geographical heterogeneity between far eastern and western countries in prevalence of virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, **39**, 3541-3547.
- (50) GALYOV EE, HAKANSSON S, FORSBERG A, WOLF-WATZ H. A secreted protein kinase of *Yersinia pseudotuberculosis* is an indispensable virulence determinant. *Nature*, 1993, **361**, 730-732.
- (51) GRANT H., RODE H, CYWES S. *Yersinia pseudotuberculosis* affecting the appendix. *J. Pediat. Surg.*, 1994, **29**, 1621.
- (52) GREENE CE. Yersiniosis. In : *Infectious diseases of the dog and cat*. Philadelphia : WB Saunders company, 1990, 551
- (53) GREENWOOD AG. Control of pseudotuberculosis in zoos. *Vet. Rec.*, 1991, **128**, 215.
- (54) HAMASAKI SI, HAYASHIDANI H, KANEKO KI, OGAWA M, SHIGETA Y. A survey for *Yersinia pseudotuberculosis* in migratory birds in coastal Japan. *J. Wildl. Dis.*, 1989, **25**, 401-403.
- (55) HANNAM DAR. Bovine abortion associated with *Yersinia pseudotuberculosis*. *Vet. Rec.*, 1993, **133**, 372.
- (56) HANSEN I. *Yersinia pseudotuberculosis* infection in captive black grouse (*Tetrao lyururus*) and willow ptarmigan (*Lagopus L. Lagopus*). *Acta. Vet. Scand.*, 1982, **23**, 622-623.
- (57) HARCOURT-BROWN NH. *Yersinia pseudotuberculosis* infection in birds. *Vet. Rec.*, 1978, **102**, 315.
- (58) HARPER P, HORNITZKY M, RAYWARD DG. Enterocolitis in pigs associated with *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Aust. Vet. J.*, 1990, **67**, 418-419.

- (59) HEESEMANN J, GAEDE K. Mechanisms involved in the pathogenesis of *Yersinia* infections. *Rheumatol. Int.*, 1989, **9**, 213-217.
- (60) HEWSTONE AS. *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Med. J. Aust.*, 1984, **140**, 380.
- (61) HILL GASTON JS, COX C, GRANFORS K. Clinical and experimental evidence for persistent *Yersinia* infection in reactive arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1999, **42**, 2239-2242.
- (62) HINNEBUSCH BJ. Bubonic plague : a molecular genetic case history of the emergence of an infectious disease. *J. Mol. Med.*, 1997, **75**, 645-652.
- (63) HODGES RT, CARMAN MG, HOLLAND TS. In vitro antimicrobial sensitivity of isolates of *Yersinia pseudotuberculosis* from deer. *N. Z. Vet. J.*, 1980, **28**, 191-192.
- (64) HOLZ P. A review of pseudotuberculosis in mara at Whipsnade Wild Animal Park (1967-1990). *Vet. Rec.*, 1994, **134**, 653-654.
- (65) HUM S, SLATTERY S, LOVE SCJ. Enteritis associated with *Yersinia pseudotuberculosis* infection in a buffalo. *Aust. Vet. J.*, 1997, **75**, 95-97.
- (66) IANNIBELLI F, CARUSO A, CASTELLUCCIO A, CASTRIOTA M, D'AGNESSA MR, CHIESA C. *Yersinia pseudotuberculosis* in a Persian cat. *Vet. Rec.*, 1991, **129**, 103-104.
- (67) INOUE M *et al.* Community outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Microbiol. Immunol.*, 1984, **28**, 883-891.
- (68) INOUE M, NAKASHIMA H, ISHIDA T, TSUBOKURA M. Three outbreaks of *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Zbl. Bakt. Hyg. B.*, 1988, **186**, 504-511.
- (69) INOUE M, NAKASHIMA H, ISHIDA T, TSUBOKURA M, SAKAZAKI R. Isolation of *Yersinia pseudotuberculosis* from water. *Zbl. Bakt. Hyg. B.*, 1988, **186**, 338-343.
- (70) ISBERG RR. Pathways for the penetration of enteroinvasive *Yersinia* into mammalian cells. *Mol. Biol. Med.*, 1990, **7**, 73-82.
- (71) JERRET IV, SLEE KJ. Bovine abortion associated with *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Vet. Pathol.*, 1989, **26**, 181-183.
- (72) JERRET IV, SLEE KJ, ROBERTSON BI. , ROBERTSON BI. Yersiniosis in farmed deer. *Aust. Vet. J.*, 1990, **67**, 212-214.
- (73) JONES TC, HUNT RD. *Veterinary pathology*. 5th ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1983, 1792 p.
- (74) JONES TO. Caprine mastitis associated with *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Vet. Rec.*, 1982, **110**, 231.
- (75) KAGERUKA P, MORTELMANS J, VERCRUYSSSE J, BEERNAERT-DECLERCQ C. Pseudotuberculosis in the Antwerp zoo. *Acta. Zool. Pathol. Antv.*, 1976, **66**, 111-120.
- (76) KAGEYAMA T *et al.* *Yersinia pseudotuberculosis* infection in breeding monkeys : detection and analysis of strain diversity by PCR. *J. Med. Primatol.*, 2002, **31**, 129-135.
- (77) KANAZAWA Y, IKEMURA K, KURAMATA T. Drug susceptibility of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. *Contr. Microbiol. Immunol.*, 1987, **9**, 127-135.
- (78) KANEKO S, ISHIZAKI N, KOKUBO Y. Detection of pathogenic yersinia enterocolitica and yersinia pseudotuberculosis from pork using polymerase chain reaction. *Contrib. Microbiol. Immunol.*, 1995, **13**, 153-155.
- (79) KARBE E, ERICKSON ED. Ovine abortion and stillbirth due to purulent placentitis caused by *Yersinia pseudotuberculosis*. *Vet. Pathol.*, 1984, **21**, 601-606.

- (80) KEYMER IF, GIBSON EA, REYNOLDS DJ. Zoonoses and others findings in hedgehogs (*Erinaceus europaeus*) : a survey of mortality and review of the literature. *Vet. Rec.*, 1991, **128**, 245-249.
- (81) KOO JW *et al.* Acute renal failure with *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children. *Pediatr. Nephrol.*, 1996, **10**, 582-586.
- (82) KORMENDY B, ILLES J, GLAVITS R, SZTOJKOV V. An outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* infection in a bustard (*Otis tarda*) flock. *Acta. Vet. Hung.*, 1988, **36**, 173-176.
- (83) LARSEN RS, CARPENTER JW. Husbandry and medical management of African hedgehogs. *Vet. Med.*, 1999, **94**, 877-888.
- (84) LEINO R *et al.* Yersiniosis as a gastrointestinal disease. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1987, **19**, 63-68.
- (85) LJUNBERG P, VALOTNENE M, HARJOLA VP, KAUKORANTA-TOLVANEN SS, VAARA M. Report of four cases of *Yersinia pseudotuberculosis* septicemia and a literature review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1995, **14**, 804-810.
- (86) LOCKMAN HA, GILLESPIE RA, BAKER BD, SHAKHNOVICH E. *Yersinia pseudotuberculosis* produces a cytotoxic necrotizing factor. *Infect. Immun.*, 2002, **70**, 2708-2714.
- (87) MAC ARTHUR JA, WOOD M. Yersiniosis in a breeding unit of *Macaca fascicularis* (cynomolgus monkeys). *Lab. Anim.*, 1983, **17**, 151-155.
- (88) MAC LENNAN MW, KERR DR. Yersiniosis and trace element deficiency in dairy herd. *Aust. Vet. J.*, 2000, **78**, 28-30.
- (89) MAIR NS, FOX E, THAL E. Biochemical, pathogenicity and toxicity studies of type III strains of *Yersinia pseudotuberculosis* isolated from the cecal contents of pigs. *Contr. Microbiol. Immunol.*, 1979, **5**, 359-365.
- (90) MERILAHTI-PALO R, LAHESMAA R, GRANFORS K, GRIPENBERG-LERCHE C, TOIVANEN P. Risk of *Yersinia* infection among butchers. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1991, **23**, 55-61.
- (91) MOLLARET HH. L'infection à bacille de Malassez et Vignal chez le chat. I : La maladie naturelle. *Rec. Méd. Vét.*, 1965, **141**, 1079-1094.
- (92) MOLLARET HH. Fifteen centuries of Yersiniosis. *Contr. Microbiol. Immunol.*, 1995, **13**, 1-4.
- (93) NAGANO T, KIYOHARA T, SUZUKI K, TSUBOKURA M, OTSUKI K. Identification of pathogenic strains within serogroups of *Yersinia pseudotuberculosis* and the presence of non-pathogenic strains isolated from animals and the environment. *J. Vet. Med. Sci.*, 1997, **59**, 153-158.
- (94) NAIEL B, RAUL R. Chronic prostatitis due to *Yersinia pseudotuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, **36**, 856.
- (95) NAKTIN J, BEAVIS KG. *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. *Clin. Lab. Med.*, 1999, **19**, 523-536.
- (96) NEEF NA, LYSONS RJ. Pathogenicity of a strain of *Yersinia pseudotuberculosis* isolated from a pig with porcine colitis syndrome. *Vet. Rec.*, 1994, **135**, 58-63.
- (97) NEYT C, IRIARTE M, HA THI V, CORNELIS GR. Virulence and arsenic resistance in Yersiniae. *J. Bacteriol.*, 1997, **179**, 612-619.
- (98) NISKANEN T, FREDRIKSSON-AHOMAA M, KORKEALA H. *Yersinia pseudotuberculosis* with limited genetic diversity is a common finding in tonsils of fattening pigs. *J. Food. Prot.*, 2002, **65**, 540-545.
- (99) NOWGESIC E *et al.* Outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* in British Columbia – november 1998. *Can. Commun. Dis. Rep.*, 1999, **25**, 97-100.

- (100) OBWOLO MJ, GRUFFYDD-JONES TJ. *Yersinia pseudotuberculosis* in a cat. *Vet. Rec.*, 1977, **100**, 424-425.
- (101) OROZOWA P, MARKOVA N, RADOUCHEVA T. Properties of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in red blood cell concentrate of different ABO groups during 30-day storage at 4°C. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2001, **7**, 358-361.
- (102) O'SULLIVAN BM, ROSENFELD LE, GREEN PE. Concurrent infection with *Yersinia pseudotuberculosis* and *Platynosomum fastosum* in a cat. *Aust. Vet. J.*, 1976, **52**, 232-233.
- (103) OTSUKA Y, OKADA Y, MAKINO S, MARUYAMA T. Isolation of *Yersinia pseudotuberculosis* from city-living crows captured in a zoo. *J. Vet. Med. Sci.*, 1994, **56**, 785-786.
- (104) OTTER A. Ovine abortion caused by *Yersinia pseudotuberculosis*. *Vet. Rec.*, 1996, **138**, 143-144.
- (105) PARSONS R. Pseudotuberculosis at the Zoological Society of London (1981 to 1987). *Vet. Rec.*, 1991, **128**, 130-132.
- (106) PHILBEY AW, GLASTONBURY JRW, LINKS IJ, MATTHEWS LM. *Yersinia* species isolated from sheep with enterocolitis. *Aust. Vet. J.*, 1991, **68**, 108-110.
- (107) PIERCE RL, VORHIES MW, BICKNELL EJ. *Yersinia pseudotuberculosis* infection in a siberian tiger and a spider monkey. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1973, **163**, 547.
- (108) PLESKER R, CLAROS M. A spontaneous *Yersinia pseudotuberculosis*-infection in a monkey-colony. *J. Vet. Med.*, 1992, **39**, 201-208.
- (109) PRESS N, FYFE M, BOWIE W, KELLY M. Clinical and microbiological follow-up of an outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* serotype Ib. *Scan. J. Infect. Dis.*, 2001, **33**, 523-526.
- (110) RATHMELL WK, ARGUIN P, CHAN S, YU A. *Yersinia pseudotuberculosis* bacteremia and splenic abscess in a patient with non-insulin-dependant diabetes mellitus. *West. J. Med.*, 1999, **170**, 110-112.
- (111) RICH EJ, MAC DONALD RA, CHRISTIE DL. *Yersinia pseudotuberculosis* : report of a case with endoscopic findings. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1990, **10**, 413-415.
- (112) RIET-CORREA F, GIL-TURNES C, REYES JC, SCHILD AL, MENDEZ MC. *Yersinia pseudotuberculosis* infection of buffaloes (*Bubalus bubalis*). *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1990, **2**, 78-79.
- (113) ROSENBERG DP, LERCHE NW, HENRICKSON RV. *Yersinia pseudotuberculosis* infection in a group of *Macaca fascicularis*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1980, **177**, 818-819.
- (114) ROSQVIST R, SKURNIK M, WOLF-WATZ H. Increased virulence of *Yersinia pseudotuberculosis* by two independent mutations. *Nature*, 1988, **334**, 522-524.
- (115) SANEKATA T, YOSHIKAWA N, OTSUKI K, TSUBOKURA M. *Yersinia pseudotuberculosis* isolation from Cockatoo. *J. Vet. Med. Sci.*, 1991, **128**, 130-132.
- (116) SANFORD SE. Outbreaks of yersiniosis caused by *Yersinia pseudotuberculosis* in farmed cervids. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1995, **7**, 78-81.
- (117) SATO K. *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children. *Contr. Microbiol. Immunol.*, 1987, **9**, 111-116.
- (118) SATO K, OUCHI K, KOMAZAWA M. Ampicillin vs. Placebo for *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1988, **7**, 686-689.
- (119) SATO K, KOMAZAWA M. *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children due to untreated drinking water. *Contr. Microbiol. Immunol.*, 1991, **12**, 5-10.
- (120) SCOTT FW. *Infectious diseases*. New York : Churchill Livingstone, 1986, 259p.

- (121) SERVANTIE JJ. *Les zoonoses transmises par les carnivores*. Thèse Méd. Vét., Toulouse, 2000, n°31, 310p.
- (122) SHIOZAWA K *et al.* Detection of *Yersinia pseudotuberculosis* DNAs in paraffin-embedded tissues from dead chimpanzees by using PCR. *Contr. Microbiol. Immunol.*, 1995, **13**, 156-157.
- (123) SING A *et al.* *Yersinia* V-antigen exploits toll-like reseptor 2 and CD14 for interleukin 10-mediated immunosuppression. *J. Exp. Med.*, 2002, **196**, 1017-1024.
- (124) SLEE KJ, BRIGHTLING P, SEILER RJ. Enteritis in cattle due to *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Aust. Vet. J.*, 1988, **65**, 271-275.
- (125) SLEE KJ, BUTTON C. Enteritis in sheep, goats and pigs due to *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Aust. Vet. J.*, 1990, **67**, 320-322.
- (126) SPEARMAN JG, HUNT P, NAYAR PSG. *Yersinia pseudotuberculosis* infection in a cat. *Can. Vet. J.*, 1979, **20**, 361-364.
- (127) SPIER C. Treatment of *Yersinia* infection with tetracyclines. *Aust. Vet. J.*, 1990, **67**, 471.
- (128) STAHLBERG TH, TERTTI R, WOLF-WATZ H, GRANFORS K, TOIVANEN A. Antibody response in *Yersinia pseudotuberculosis* III infection : analysis of an outbreak. *J. Infect. Dis.*, 1987, **156**, 388-391.
- (129) SUZUKI A, HAYASHIDANI H, KANEKO KI, OGAWA M. Isolation of *Yersinia* from wild animals living in suburbs of Tokyo and Yokohama. . *Contr. Microbiol. Immunol.*, 1995, **13**, 43-45.
- (130) SZITA J, SVIDRO A. Bacteriologic diagnosis of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Acta. Microbiol. Acad. Sci. Hung.*, 1971, **18**, 87-94.
- (131) TAFFS LF, DUNN G. An outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* infection in a small indoor breeding colony of red-bellied (*Saguinus labiatus*) tamarins. *Lab. Anim.*, 1983, **17**, 311-320.
- (132) TASLER GRW, HYNE RH, HARTLEY WJ. *Yersinia pseudotuberculosis* infection in a lion. *Aust. Vet. J.*, 1979, **55**, 296.
- (133) TERTTI R *et al.* An outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *J. Infect. Dis.*, 1984, **149**, 245-250.
- (134) TERTTI R *et al.* Clinical manifestations of *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1989, **8**, 587-591.
- (135) THORNTON EA, SMITH GR. Oral vaccination against pseudotuberculosis. *Vaccine*, 1996, **14**, 977-981.
- (136) TREBESIU K, HARMSSEN D, RAKIN A, SCHMELZ J, HEESEMANN J. Development of rRNA-targeted PCR and *in situ* hybridization with fluorescently labelled oligonucleotides for detection of *Yersinia* species. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, **36**, 2557-2564.
- (137) TSUBOKURA M, ALEKSIC S. Characterization of *Yersinia pseudotuberculosis* serogroups O9, O10 and O11 ; subdivision of O1 serogroup into O1a, O1b, and O1c subgroups. *Zbl. Bakt.*, 1993, **278**, 500-509.
- (138) TSUBOKURA M, ALEKSIC S. A simplified antigenic scheme for serotyping of *Yersinia pseudotuberculosis* : phenotypic characterization of reference strains and preparation of O and H facteur sera. *Contr. Microbiol. Immunol.*, 1995, **13**, 99-105.
- (139) UESHIBA H *et al.* Analysis of the superantigen-producingability of *Yersinia pseudotuberculosis* strains of various serotypes isolated from patients with systemic or gastroenteric infections, wildlife animals and natural environments. *Zent. Bl. Bakteriolog.*, 1998, **288**, 277-291.
- (140) VAN ZONNEVELD M *et al.* *Yersinia pseudotuberculosis* bacteraemia in a kidney transplant patient. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, **17**, 2252-2254.

- (141) VELJANOV D *et al.* Studies on aerosol *Yersinia pseudotuberculosis* infection of guinea-pigs. *Acta. Microbiol. Bulg.*, 1993, **30**, 3-10.
- (142) VELJANOV DK, VESSELINOVA AM, NIKOLOVA SF, KUSSOVSKI VK, NAJDENSKI HM. Experimental infection with *Yersinia pseudotuberculosis* of ground squirrels (*Citellus citellus*). *J. Vet. Med.*, 1993, B **40**, 589-596.
- (143) WALLACH JD, BOEVER WJ. *Diseases of exotic animals : medical and surgical management*. Philadelphia : WB Saunders, 1983, 971p.
- (144) WALLNER-PENDLETON E, COOPER G. Several outbreaks of *Yersinia pseudotuberculosis* in Californiatrurkey flocks. *Avian. Dis.*, 1983, **27**, 524-526.
- (145) WEISMAN J, SINGER N. Isolation of *Yersinia (Pasteurella) pseudotuberculosis* from the palm dove (*Streptopelia senegalensis*). *Avian. Dis.*, 1975, **20**, 202-204.
- (146) WELSH RD, ELY RW, HOLLAND RJ. Epizootic of *Yersinia pseudotuberculosis* in a wildlife park. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1992, **201**, 142-144.
- (147) WELSH RD, STAIR EL. *Yersinia pseudotuberculosis* bovine abortion. *J. Vet. Diag. Invest.*, 1993, **5**, 109-111.
- (148) WETZLER TF. Pseudotuberculosis. In : DAVIS JW, KARSTAD LH, TRAINER DO, editors. *Infectious diseases of wild animals*. 2nd ed. Ames : The Iowa State University Press, 1973, 253-262.
- (149) WITTE ST, SPONENBERG DP, COLLINS TC. Abortion and early neonatal death of kids attributed to intrauterine *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1985, **187**, 834.
- (150) WOOD C. The pet rabbit : veterinary problems. *Vet. Rec.*, 1978, **102**, 304-308.
- (151) WOLF-WATZ H, PORTNOY DA, BOLIN I, FALKOW S. Transfer of the virulence plasmid of *Yersinia pestis* to *Yersinia pseudotuberculosis*. *Infect. Immun.*, 1985, **48**, 241-243.
- (152) WUTHE HH, ALEKSIC S, KWAPIL S. *Yersinia* in the european brown hare of northern Germany. *Contrib. Immunol. Microbiol.*, 1995, **13**, 51-54.
- (153) YANAGAWA Y, MARUYAMA T, SAKAI S. Isolation of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* from apparently healthy dogs and cats. *Microbiol. Immunol.*, 1978, **22**, 643-646.

*« Il n'est pas douteux que votre disparition signifiera le commencement d'un monde
entièrement fait pour l'homme.
Mais laissez-moi vous dire ceci, mon vieil ami,
dans un monde entièrement fait pour l'homme,
il se pourrait bien qu'il n'y ait pas non plus de place pour l'homme. »*

*Romain GARY
Lettre à l'éléphant, Le Figaro Littéraire, 1968*

LA PSEUDOTUBERCULOSE A *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS* EN PARCS ZOOLOGIQUES

NOM et prénom : CRENN Laurence

RESUME :

La pseudotuberculose est une maladie mondialement répandue, régulièrement rencontrée en parcs zoologiques et pouvant causer des pertes importantes, notamment au sein d'espèces protégées, parce qu'elle peut sévir sous forme d'épizooties. Un questionnaire envoyé aux vétérinaires de vingt-huit parcs zoologiques a permis de montrer, grâce aux réponses fournies par quinze parcs zoologiques, que les principales espèces touchées en parcs zoologiques sont des espèces de primates, de rongeurs, d'ongulés et d'oiseaux. Les signes cliniques sont frustes, parfois inexistantes, mais les lésions nécropsiques sont souvent évocatrices de la maladie. Le traitement médical est généralement illusoire et la lutte contre la maladie en parcs zoologiques passe essentiellement par la prévention. La vaccination est encore peu pratiquée dans les parcs interrogés.

Mots-clés :

pseudotuberculose ; *Yersinia* ; parc zoologique ; enquête ; primates ; rongeurs ; oiseaux ; ongulés

JURY :

Président : Professeur

Directeur : Professeur BOULOUIS

Assesseur : Professeur COURREAU

Adresse de l'auteur :

40 rue des écoles
39570 Chilly-le-vignoble

PSEUDOTUBERCULOSIS DUE TO *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS* IN ZOOLOGICAL PARKS

SURNAME : CRENN

Given name : Laurence

SUMMARY :

Pseudotuberculosis is a worldwide disease, encountered in zoological parks on a regular basis, and which can lead to numerous losses, especially among protected species, as it can be an epizootic disease. A survey sent to veterinarians in twenty-eight zoological parks demonstrated, thanks to the answers given by fifteen zoological parks, that the main affected species are among primates, rodents, ungulates, and birds. The clinical signs are not typical, sometimes absent, but post-mortem lesions are often suggestive. Medical treatment is illusive, and the fight against this disease mainly goes through prevention. Vaccination is not much practiced in the aforementioned zoological parks yet.

KEY WORDS :

pseudotuberculosis ; *Yersinia* ; zoological park ; survey ; primates ; rodents ; birds ; ungulates

JURY :

President : Professor

Director : Professor BOULOUIS

Assessor : Professor COURREAU

Author's Address :

40 rue des écoles

39570 Chilly-le-vignoble