



**HAL**  
open science

## Listeria monocytogenes et femmes enceintes

Modeste Tabi

► **To cite this version:**

Modeste Tabi. Listeria monocytogenes et femmes enceintes. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01732843

**HAL Id: hal-01732843**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732843>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITE DE LORRAINE  
2014



---

FACULTE DE PHARMACIE

*THESE*

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 DECEMBRE 2014 sur un sujet dédié à :

LISTERIA MONOCYTOGENES ET FEMMES ENCEINTES

Pour obtenir

**Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

Par GILBERT MODESTE TABI

Né le 29 MARS 1987

**Membres du Jury**

**Président :** M. CHRISTOPHE GANTZER,  
Directeur : M. GABRIEL TROCKLE,  
Juges : Mme. CATHY WELSCHBILLIG,  
Mme. NICOLE ACHTEN,

**Professeur**  
Maître de conférences  
Pharmacien  
Pharmacien

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2014-2015**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Brigitte LEININGER-MULLER

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Chantal FINANCE

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Béatrice FAIVRE

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable de la filière Hôpital :**

Béatrice DEMORE

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique

François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCA Y	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Hygiène sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>
<b>PROFESSEUR ASSOCIE</b>		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
<b>PROFESSEUR AGREGÉ</b>		

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 ; *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

32 : *Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je** jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'** exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.





« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Merci à Mr Christophe Gantzer pour m'avoir proposé ce sujet intéressant et pour avoir accepté d'être le président du jury. Merci aussi pour avoir consacré du temps à la lecture de ma thèse et pour les modifications suggérées.

Merci à Mr Gabriel Trocklé pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et pour tous les précieux conseils qu'il m'a donnés tout au long de cette thèse.

Merci à Mme Nicole Achten et à Mme Cathy Welschbillig pour avoir accepté d'être membres du jury et pour m'avoir permis de faire mes premiers pas en officine.

Merci à tous les professeurs qui ont participé de près ou de loin à ma formation, merci pour toutes les connaissances acquises.

Merci à mon père, Charles Ondo, pour tout le soutien qu'il m'a apporté pendant ces six années d'études.

Merci à ma copine, Tâmara Mendes Da Silva. Ton soutien et tes conseils m'ont été d'une grande utilité pendant ces six années d'études. Merci aussi à tes parents pour leur soutien.

Merci à toute ma famille du Cameroun, plus particulièrement à ma grand-mère Régine Ambassa, à tous mes oncles et tantes qui ont tout fait pour moi.

Un merci particulier à mon défunt grand-père Vitus Ambassa qui a suscité en moi l'envie d'être pharmacien. J'aurais aimé que tu sois là aujourd'hui mais le destin en a voulu autrement. Repose en paix, je ne t'oublie pas.

## Sommaire

<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>5</b>
<b>II. LISTERIA MONOCYTOGENES</b>	<b>7</b>
1. Caractéristiques microbiologiques	8
2. Réservoirs de <i>Listeria monocytogenes</i>	11
3. Modalités de contamination pour l'Homme	12
4. Facteurs de virulence et de pathogénicité.	12
<b>III. LISTERIOSE</b>	<b>16</b>
1. Facteurs de risques et physiopathologie	17
2. Surveillance épidémiologique en France	18
2.1. Epidémiologie générale et chez la femme enceinte	20
2.2. Epidémiologie des aliments à risque	23
3. Système immunitaire et infections bactériennes	25
3.1. Aspect immunologique de la listériose	28
a) Immunité innée	28
b) Immunité adaptative	28
3.2. Particularité de la femme enceinte	29
3.3. La transmission de la mère au fœtus	30
4. Manifestations cliniques	32
4.1. Chez la femme enceinte	32
4.2. Chez le nouveau-né	33
5. Diagnostic	33
6. Traitement	39
6.1. Antibiotiques indiqués et antibiotiques contre-indiqués	39
6.2. Stratégies thérapeutiques.	41
<b>IV. PREVENTION DE LISTERIOSE</b>	<b>43</b>
1. Le lait, les viandes, les poissons fumés, les produits d'origines végétales et les facteurs qui peuvent favoriser la contamination par <i>L. monocytogenes</i> .	44
1.1. Le lait et les produits laitiers	45
1.2. Les viandes et produit dérivés	45
1.3. Les poissons fumés.	46
2. Moyens de maîtrise du danger <i>Listeria</i> utilisés dans l'industrie agro-alimentaire	47
2.1. Moyens de maîtrise courants	47

a)	Maintien du pH des aliments à une valeur peu propice à la croissance de <i>L. monocytogenes</i>	47
b)	Les traitements thermiques	47
c)	Les traitements par des rayons et par la pression	48
d)	Le système combiné	48
e)	Les traitements désinfectants	48
f)	Influence des modes de conditionnement sur la croissance de <i>Listeria monocytogenes</i>	49
2.2.	Moyens de maîtrise en développement : les bactériophages	49
a)	Bactériophages : présentations générales	49
b)	Mécanisme d'action et interaction phages-bactéries.	50
c)	Rôle et utilité des phages dans la sécurité alimentaire	51
d)	Applications pratiques	52
3.	La microbiologie prévisionnelle	55
4.	Règlementation et classification des aliments	55
5.	Rôle du pharmacien d'officine	59
<b>V.</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>60</b>
<b>VI.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>62</b>
<b>VII.</b>	<b>ANNEXES</b>	<b>73</b>

## Tableaux et figures

Tableau I: Les sérovars de <i>Listeria monocytogenes</i> (Lamont, Postlethwaitet, & MacGowan, 1988).....	10
Tableau II: Epidémiologie de la listériose en France entière et en France métropolitaine de 1999 à 2013 (Goulet, Leclercq, Laurent, & al., 2012; INVS, 2014).....	22
Tableau III: Epidémiologie des listérioses materno-néonatales en France de 1999 à 2013 (Goulet, Leclercq, Laurent, & al., 2012; INVS, 2014).....	22
Tableau IV : Aliments impliqués dans les différentes épidémies de listériose en France et dans d'autres pays de 1980 à 2000 (AFSSA, Rapport de la Commission d'étude des risques liés à <i>Listeria monocytogenes</i> , 2000) .....	24
Tableau V : Aliments mis en cause par les études sur les facteurs de risque des listérioses sporadiques (AFSSA, Rapport de la Commission d'étude des risques liés à <i>Listeria monocytogenes</i> , 2000) .....	25
Tableau VI: cellules de l'immunité innée (Defranco, Robertson, & Locksley, 2009).....	26
Tableau VII: cellules de l'immunité adaptative (Defranco, Robertson, & Locksley, 2009) .....	27
Tableau VIII: différenciation des espèces de <i>Listéria</i> (OIE, 2005).....	37

Tableau IX: Distribution (en %) des souches de <i>L. monocytogenes</i> isolées de cas humains par génotype de 1999 à 2011 (Goulet, Leclercq, Laurent, & al., 2012).....	39
Tableau X: Stratégie thérapeutique de la listériose chez la femme enceinte (Bonnet, 2003)..	42
Tableau XI: Facteurs influençant la croissance et la survie de <i>Listeria monocytogenes</i> (OIE, 2005).....	46
Tableau XII: Applications post-récolte de phages anti- <i>Listeria</i> (Sillankorva, Oliveira, & Azeredo, 2012).....	54
Tableau XIII: Classement des aliments et seuils critiques sanitaire (d'après la note de service DGAL/SDHA/N98/N°8088).....	57
Tableau XIV: Classement des produits prêts à être consommés et critères proposés (d'après le Comité Scientifique Vétérinaire de Santé Publique 1999).....	58
Tableau XV: Exemple de produits (d'après le Comité Scientifique Vétérinaire de Santé Publique 1999) .....	58
Figure 1: Morphologie des bactéries Gram + et structure de leur paroi (Prescott, Harley, & Klein, 2003).....	9
Figure 2: Etapes de l'infection de la cellule par <i>L. monocytogenes</i> et les facteurs de virulence impliqués 1) internalisation 2) lyse membranaire 3) polymérisation de l'actine 4) passage de cellule à cellule. 5) lyse de la double membrane du phagosome (Morillon & Garnotel, 2008) .....	15
Figure 3: Schémas des loci de virulence identifiés chez <i>L. monocytogenes</i> (Cossart, 1995)..	15
Figure 4: physiopathologie de la listériose (Morillon & Garnotel, 2008).....	18
Figure 5: schéma de fonctionnement de la cellule <i>Listeria</i> conformément aux textes officiels en vigueur (Lecuit & Leclercq, 2012).....	19
Figure 6: les principaux modes de transmission materno-fœtale : 1-la voie transplacentaire, 2-voie ascendante transmembranaire, 3-la voie endométriale (Bonnet, 2003). .....	31
Figure 7 Coloration Gram de <i>Listeria monocytogenes</i> dans un liquide amniotique, grossissement x 1000 (Epelboin & Bossi, 2010). .....	35
Figure 8 : Structure schématique d'un phage (Bartual, Otero, Doval, & al., 2010).....	50
Figure 9_ Applications possibles des phages dans la chaîne alimentaire (Sillankorva, Oliveira, & Azeredo, 2012).....	51

# I. INTRODUCTION

---

*Listeria monocytogenes* est une bactérie ubiquitaire résistante dans le milieu extérieur. Elle est responsable de la listériose, une maladie rare d'origine alimentaire qui affecte principalement les sujets immunodéprimés et les femmes enceintes. Depuis 1998, c'est une maladie à déclaration obligatoire en France. La listériose s'exprime par des foyers épidémiques de quelques cas sporadiques ou par des épidémies pouvant regrouper plusieurs centaines de cas. Son incidence se situe entre 1 à 4 cas par an et par million d'habitants avec chaque année environ 300 cas, 50 décès et une douzaine de morts fœtales ou de mort-nés. Les formes materno-néonatales représentent 15% des cas avec un ratio de 5 cas/100 000 naissances. Le diagnostic parfois faussé par des signes cliniques peu caractéristiques, le mauvais pronostic et les complications de la listériose chez la femme enceinte et le nouveau-né font d'eux une préoccupation majeure des services de santé publique. Il apparaît donc important de connaître la maladie afin de pouvoir la prévenir ou de mettre en place une stratégie thérapeutique adéquate. Notre travail portera donc premièrement sur la présentation de la bactérie responsable, dans un second temps on parlera de listériose et de ses manifestations cliniques tout en soulignant la particularité de la femme enceinte et finalement le traitement et les moyens de prévention seront abordés.

## II. LISTERIA MONOCYTOGENES



## **1. Caractéristiques microbiologiques**

*Listeria monocytogenes* a été découvert en 1924 chez les cobayes et les lapins de laboratoires chez lesquels elle provoquait une infection accompagnée de monocytose, ce qui lui a valu au départ le nom de *Bacillus monocytogenes* (Murray, Webb, & Swann, 1926). Son pouvoir pathogène chez l'homme a été mis en évidence pendant la deuxième guerre mondiale et en 1949 lors d'une épidémie chez les nouveau-nés. Ce n'est qu'en 1981, lors d'une épidémie canadienne liée à la consommation de choux contaminés par des engrais, que l'origine alimentaire fut identifiée (Reiss, Potel, & Krebs, 1951; Schlech, Lavigne, & Bortolussi, 1983).

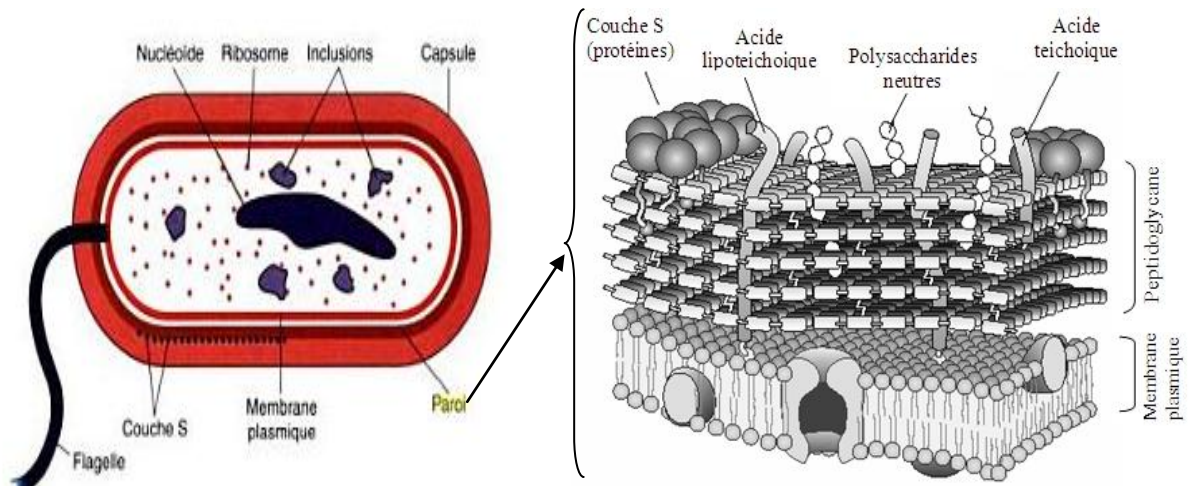
### **Caractéristiques morphologiques et biochimiques**

*L. monocytogenes* est un petit bacille Gram positif (figure 1), intracellulaire facultatif. C'est une bactérie qui possède des flagelles, elle est mobile à 20-25°C et immobile à 37°C. *L. monocytogenes* peut se développer en présence ou absence d'oxygène. On peut la cultiver sur un milieu ordinaire, sur un milieu sélectif ou sur de la gélose au sang. Elle donne des petites colonies transparentes à bords réguliers, sur la gélose au sang elles sont entourées d'une zone d'hémolyse bêta. Elle ne forme pas de spore. *L. monocytogenes* possède aussi une catalase, une enzyme produite en abondance par les bactéries à métabolisme respiratoire qui peuvent détruire le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ = poison cellulaire produit en aérobiose par certaines bactéries) pour le transformer en eau ( $H_2O$ ) et en dioxygène ( $O_2$ ). Elle ne possède pas d'oxydase une enzyme présente dans la chaîne respiratoire de certaines bactéries et qui catalyse l'oxydation du dihydrogène ( $H_2$ ) en une molécule d'eau ( $H_2O$ ) (Deguelte, Metge, Quereux, & al, 2004).

### **La paroi bactérienne et les composantes antigéniques**

*Listeria monocytogenes* a une paroi épaisse constituée de trois couches superposées. La couche interne et la couche externe sont moins épaisses que la couche intermédiaire. La partie interne de la paroi est délimitée par une membrane cytoplasmique constituée de lipides. À certains endroits de la paroi, des flagelles peuvent être observés (North, 1963).

Les trois couches de la paroi sont constituées de peptidoglycanes, d'acides téchoïques et de polysaccharides. Les acides téchoïques représentent les structures qui déterminent l'antigène (O) qui est un antigène somatique, alors que les flagelles expriment l'antigène (H) (Chatzipanagiotou & Hof, 1987). Les caractéristiques morphologiques et biochimiques, la structure de la paroi et les composantes antigéniques sont des éléments utiles pour le diagnostic microbiologique.



**Figure 1: Morphologie des bactéries Gram + et structure de leur paroi (Prescott, Harley, & Klein, 2003)**

### Les sérovars

Le sérovar ou sérotype est une propriété antigénique qui permet d'identifier les bactéries, les virus et certaines cellules. La première forme de sérotypage définitive de *L. monocytogenes* a été développée par Paterson (Paterson, 1939; Paterson, 1940) qui distinguait les sérotypes 1, 3 et 4 sur la base de l'antigène somatique (O) et le sérotype 2 par l'antigène flagellaire (H). Le travail de Paterson a été modifié et étendu après la démonstration de l'existence d'autres facteurs antigéniques (Höhne & Seeliger, 1979; Donker-Voet, 1959). Les sérotypes actuellement reconnus sont affichés dans le tableau I. On distingue 15 antigènes somatiques (I à XV) et 5 antigènes flagellaires (A à E). La combinaison de ces facteurs dans une même bactérie permet d'identifier actuellement 13 sérovars. La plupart des souches isolées en clinique appartiennent au sérovar 1/2a, 1/2b et 4b de *L. monocytogenes*. Le sérovar 4b est le plus impliqué dans les listérioses animales et humaines alors qu'il est rarement isolé dans les aliments (Lamont, Postlethwaitet, & MacGowan, 1988).

**Tableau I:** Les sérovars de *Listeria monocytogenes* (Lamont, Postlethwaitet, & MacGowan, 1988)

Espèces	Sérovars	Antigènes somatiques (o)	Antigènes flagellaires
<i>Listeria monocytogenes</i>	1/2a	I II (III)	A B
	1/2b	I II (III)	A B C
	1/2c	I II (III)	B D
	3a	II (III) IV	A B
	3b	II (III) IV (XIIIXIII)	A B C
	3c	II (III) IV	B D
	4a	(XIIIXIII)	A B C
	4ab	(III) (V) VIII IX	A B C
	4b	(III) V VI VIII IX X	A B C
	4c	(III) V VI	A B C
	4d	(III) V VII	A B C
	4e	(III) (V) VI VII	A B C
	7	(III) V VI (VIII) IX	A B C
		(III)	XIIIXIII

### Taxonomie

Longtemps classée dans la famille des Corynébactéries, le séquençage de l'ARN ribosomique 16 S de *Listeria* a montré que ce genre ainsi que *Brochothrix spp* forment l'une des plusieurs sous-lignes au sein du Groupe *Bacillus-Lactobacillus-Streptococcus* de la sous branche de *Clostridium* (Lamont, Postlethwaitet, & MacGowan, 1988). D'après le Bergey's manuel (2004), les niveaux taxonomiques de *Listeria* sont les suivants :

- |                        |                              |
|------------------------|------------------------------|
| 1) Domaine : Bacteria  | 4) Ordre : Bacillales        |
| 2) Phylum : Firmicutes | 5) Famille : Listeriaceae    |
| 3) Classe : Bacilli    | 6) Genre : <i>Listeria</i> . |

Le genre *Listeria* comprend sept espèces parmi lesquelles *L. monocytogenes* est la seule espèce pathogène pour l'homme (Goulet, Hedberg, Lemonnier, & al, 2008; Vasilev, Japheth, Andorn, & al., 2009).

Le séquençage complet du génome de cette bactérie en 2001 a permis de mettre en évidence de nombreux gènes codant pour des protéines de surface, de transport et de régulation, lui permettant ainsi d'interagir avec l'environnement dans lequel elle se trouve (Buchrieser, Rusniok, Kusnt, & al., 2003). Ce qui peut suggérer ses capacités d'adaptation ou de résistance en milieu froid, salin et acide.

- **Résistance et adaptation au froid :** de nombreux facteurs sont responsables de la croissance de *L. monocytogenes* en basse température. Sa température de croissance se situe normalement entre 2 et 45° C, avec une croissance optimale entre 30 et 39 °C. Parmi ces facteurs, il y a : production de protéines spécifiques appelées *Cold Shock Proteins* et accumulation à partir du milieu de la glycine de bêtaïne et de la

carnitine qui sont des substances cryoprotectrices. Il y a aussi le raccourcissement des chaînes d'acides gras de la membrane cellulaire, ce qui confère à la bactérie une plus grande fluidité à basse température (Angelidis & Smith, 2003).

- **Résistance et adaptation en milieu salin** : la bactérie peut croître jusqu'à plus de 10 % de NaCl. Sa protection contre le choc osmotique implique aussi la carnitine et la bétaine qui en plus d'être cryoprotectrices sont aussi osmoprotectrices et interviennent dans la réponse au stress (Duche, Tremoulet, Glaser, & al., 2002).
- **Résistance et adaptation en milieu acide** : *L. monocytogenes* supporte des pH allant de 3,3 à 9,5 avec un pH optimal de croissance à 7,1. La défense contre l'acidité implique l'activation de la pompe à proton, l'utilisation de la glutamate-décarboxylase comme donneur de protons et la production de protéines de la réponse au froid et à la salinité que nous avons citées plus haut. L'acidité à laquelle la bactérie peut résister est rencontrée dans la chaîne alimentaire, dans l'estomac des mammifères et dans le phagosome des macrophages (Phan-Thanh, Mahouin, & Alige, 2000).
- **L'activité de l'eau ( $a_w$ )** : l'activité de l'eau (0,93 pour *L. monocytogenes*), est l'un des principaux paramètres influençant la conservation d'un aliment ou d'un produit pharmaceutique. Les micro-organismes ont besoin d'eau libre pour faire des réactions biochimiques et pour se développer. L'activité de l'eau représente donc la disponibilité de cette eau et non la teneur en eau de l'aliment. Plus l'activité de l'eau est élevée, plus la quantité d'eau libre est grande (1 étant le maximum), et plus les micro-organismes se développeront. Elle est calculée à partir de la formule suivante :  $a_w = P/P_0$  où P représente la pression de vapeur d'eau d'un produit humide, et  $P_0$  la pression de vapeur saturante (Beaufort, 2010).

L'activation de ces systèmes de protection nécessite des systèmes de transduction membranaire (Angelidis & Smith, 2003), qui sont sous le contrôle du facteur  $\sigma^B$  (sigma B). Ce facteur est connu chez certaines bactéries à Gram positif. *L. monocytogenes* en possède quatre ( $\sigma^C$ ,  $\sigma^H$ ,  $\sigma^L$  et  $\sigma^B$ ). Le facteur  $\sigma^B$  intervient dans le contrôle des facteurs de virulence et dans le processus d'invasion où il peut potentialiser l'action de certaines protéines de surface. Il est activé en réponse au stress (Toledo-Arana, Dussurget, Nikitas, & al, 2009).

## **2. Réservoirs de *Listeria monocytogenes***

Cette bactérie ubiquitaire et tellurique est très largement répandue dans l'environnement. Elle est très résistante dans le milieu extérieur et peut rester pendant 1 à 2 ans dans le sol. On la retrouve notamment dans les eaux de diverses origines (rivières, lacs, eau d'égouts), sur les végétaux et plus précisément dans les ensilages. L'ensilage est une méthode de conservation du fourrage par voie humide passant par la fermentation lactique anaérobie, donc il est possible de retrouver *L. monocytogenes* dans les ensilages de mauvaise qualité qui sont souvent à l'origine de la contamination des ruminants. Elle a aussi été isolée dans de très nombreuses espèces animales (animaux d'élevages) qui sont généralement des porteurs intestinaux asymptomatiques comme dans certains cas chez l'homme. Les bovins, les ovins,

les porcins et les volailles sont les principales espèces concernées. Ces espèces animales peuvent développer des formes cliniques similaires à celles observées chez l'homme. Finalement, on retrouve *L. monocytogenes* dans les produits alimentaires et les produits industriels destinés à la consommation (Catteau, 2006).

### **3. Modalités de contamination pour l'Homme**

De nombreux moyens de contamination existent, mais les plus importants sont : l'ingestion des denrées alimentaires contaminées et la transmission materno-fœtale.

Les denrées alimentaires impliquées dans la transmission de *L. monocytogenes* sont dites prêtes à être consommées. Elles sont encore appelées «*Ready To Eat food*» ou «*RTE food*» et ne nécessitent aucune préparation avant la consommation (cuisson, traitement bactéricide par le consommateur). Certaines sont susceptibles d'être contaminées par *L. monocytogenes* pendant ou après leur fabrication.

Les "*RTE food*" peuvent être répartis en quatre catégories: les végétaux, les produits laitiers (laits, fromages), les produits carnés (charcuteries, viandes hachées) et les produits de la mer (poisson, taramas). Concernant la teneur de *L. monocytogenes* dans ces aliments, une limite de 100 UFC/g est tolérée si le producteur peut démontrer que cette limite n'est pas dépassée pendant la durée de conservation (Beaufort, 2010).

La transmission alimentaire est de loin la plus importante. Pour ce qui est de la transmission materno-fœtale, elle peut se faire de quatre façons que nous développerons ultérieurement. De la plus fréquente à la moins fréquente on rencontre : la voie endométriale, la voie hématogène trans-placentaire, la voie ascendante transmembranaire, et pendant la traversée des voies génitales (Mead, Slutsker, & Dietz, 1999; Roucourt, 1995).

### **4. Facteurs de virulence et de pathogénicité.**

A partir de 1985, de nombreux travaux ont commencé à élucider une partie des mécanismes moléculaires permettant à *L. monocytogenes* de pénétrer et de survivre dans les cellules eucaryotes. Le parasitisme intracellulaire apparaît comme le mécanisme crucial du pouvoir pathogène de cette bactérie à l'échelon cellulaire. La compréhension des mécanismes moléculaires de ce parasitisme s'avère importante pour appréhender certains mécanismes fondamentaux de la pathogénicité bactérienne et pour comprendre la physiopathologie de la listériose (Sheehan, 1994).

L'infection cellulaire par *L. monocytogenes* se déroule en cinq étapes au cours desquelles différents facteurs de virulence vont intervenir (figure 2). Ces cinq étapes sont : l'internalisation, la lyse membranaire du phagosome et la réplication dans le cytosol, la polymérisation de l'actine, le passage de cellule à cellule, la lyse de la double membrane du phagosome.

Avant l'étape de l'internalisation, la bactérie adhère à la cellule hôte par des interactions de type Lectine-substrat. Plus précisément, le sucre alpha-D-galactose présent à la surface des souches virulentes de *L. monocytogenes* serait impliqué dans la fixation de certaines lectines et du récepteur du galactose présent sur certaines cellules eucaryotes non-phagocytaires (Coward, Lashmet, & Mcintosh, 1990). Après l'adhésion il y a l'internalisation ou pénétration. L'internalisation est un processus par lequel la bactérie entre dans la cellule de l'hôte. Le facteur de virulence qui intervient au cours de cette étape est l'internaline. Elle a été identifiée en étudiant des mutants non invasifs pour les cellules épithéliales intestinales. Ces mutants furent obtenus par mutagenèse et par transposition d'un transposon (Tn1545). Ce transposon s'était intégré dans la région promotrice d'un opéron codant pour deux gènes *InlA* et *InlB*. La transcription de ces deux gènes était abolie dans les mutants, dont le pouvoir invasif était restauré par l'introduction d'un plasmide portant le gène *InlA*. L'introduction du gène *InlA* dans une espèce proche de *L. monocytogenes*, *L. innocua*, conféra à cette bactérie normalement non invasive, la propriété d'entrer dans les cellules épithéliales in vitro. Cette expérience a permis de confirmer le rôle du gène *InlA* et de montrer par hybridation que le chromosome de *L. monocytogenes* comporte plusieurs séquences homologues à *InlA*, l'une d'entre elles est *InlB*:

- *InlA* code pour l'internaline, une protéine que l'on retrouve à la surface des bactéries et dans le milieu extracellulaire (Gaillard, Berche, & Frehel, 1991). Elle est constituée d'environ 800 acides aminés organisés en cinq domaines : une séquence signal, une région A constituée de 15 répétitions de 22 acides aminés avec notamment la présence de résidus leucine régulièrement espacés, une région B comportant environ 3 répétitions de 70 acides aminés, entre les régions A et B une région très conservée entre *inlA* et *inlB* et une région d'ancrage à la membrane. L'internaline de *L. monocytogenes* partage des analogies structurales avec de nombreuses protéines de surface de bactéries Gram positif (Cossart, 1993; Dramsi, Dehoux, & Cossart, 1993). *InlA* a pour ligand la E-cadhérine, protéine transmembranaire impliquée dans les jonctions intercellulaires des épithéliums. Son rôle est essentiel pour la pénétration dans les entérocytes (Morillon & Garnotel, 2008).

- *InlB* est le second membre de la famille des internalines qui a été cloné et séquencé. Il code pour une protéine de 630 acides aminés. Il comprend une séquence signal, une région A homologue à celle de *InlA* mais plus courte avec seulement 8 répétitions de 22 acides aminés, une région de répétition B1 différente de la région B de *InlA* (Dramsi, Biswas, & Maguin, 1995). *InlB* a plusieurs ligands possibles, les plus importants sont : les récepteurs du facteur croissance hépatocytaire présent dans le placenta, les glycosaminoglycanes qu'on retrouve à la surface des cellules eucaryotes, et le premier composant de la cascade du complément  $gC_{1q}$  qui jouerait un rôle de corécepteur. *InlA* et *InlB* interagissent au cours de l'étape de l'internalisation pour aboutir à un remodelage membranaire et à la formation de la vacuole de phagocytose ou phagosome (figure 2) (Morillon & Garnotel, 2008).

La deuxième étape de l'infection est la lyse du phagosome où les facteurs de virulence sont la lystériolysine O spécifique de *L. monocytogenes* et la phospholipase. Dans le phagosome, la bactérie se trouve dans un environnement acide qui pourrait lui être nuisible. Elle va donc lyser la membrane du phagosome et se diriger vers le cytosol qui a un pH neutre. Cette lyse fait intervenir ces deux facteurs.

▪ La lystériolysine O : le gène *hly* code pour la lystériolysine O (LLO) c'est le premier facteur de virulence identifié chez *L. monocytogenes*. C'est une hémolysine de structure protéique appartenant à la famille des hémolysines thiols-activées. Son importance dans la vie de la bactérie a été démontrée par une expérience réalisée par J. Bielecki au cours de laquelle *Bacillus subtilis*, une bactérie exclusivement extracellulaire et non pathogène, était transformée avec le gène *hly*. Après transformation, elle était capable à la suite de son internalisation dans des cellules phagocytaires de détruire la membrane du phagosome et de se diriger vers le cytoplasme pour se multiplier (Bielecki, Youngman, & Connelly, 1990). Les souches cliniques sont hémolytiques et sont aisément identifiables sur des boîtes de gélose au sang par un halo clair autour des colonies, alors que les souches non-hémolytiques isolées de l'environnement ou des porteurs sains sont avirulentes lorsqu'on les teste chez les souris. La LLO est une toxine stable en pH acide ; à pH neutre elle se déplie et se trouve neutralisée. Ceci permet la sortie de la vacuole sans endommager la membrane (Morillon & Garnotel, 2008).

▪ La Phospholipase C: en amont du gène *hly* on rencontre le gène *PlcA* qui code pour une phospholipase C (figure 3). Cette enzyme extracellulaire de 36,3 kDa est capable d'hydrolyser le phosphatidylinositol et les groupements glycosylphosphatidylinositols. La phospholipase C (PI-PLC) interviendrait dans le processus d'échappement de la vacuole de phagocytose (Camilli, Tinley, & Portnoy, 1993).

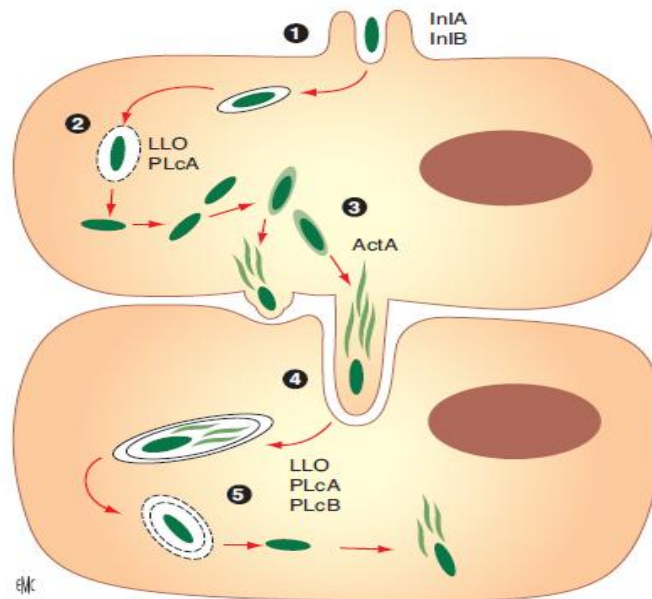
Dès que les souches de *L. monocytogenes* produisant la LLO se libèrent de la vacuole, elles se multiplient dans le cytosol. Les mutants incapables de produire la LLO restent dans le phagosome où ils sont détruits (Gaillard, Berche, & Mounier, 1987).

La troisième étape est la polymérisation de l'actine. Au cours de cette étape de réplication, l'actine F de la surface de *L. monocytogenes* se polymérise en actine G. Grâce à cette polymérisation la bactérie peut se propulser à l'intérieur et hors de la cellule (figure 2). Elle est associée à une trainée d'actine appelée « comète d'actine ». Le gène *ActA* code pour la protéine ActA, c'est une protéine de surface de 639 acides aminés qui n'interagirait pas directement avec l'actine. Mais elle interagit avec des protéines cellulaires comme la proline et contribue au processus de nucléation de l'actine (Kocks, Gouin, & Tabouret, 1992; Domann, Wehland, & Rohde, 1992; Cossart & Kocks, 1994). Les mouvements intracellulaires sont provoqués par la protéine ActA lors de l'étape du passage de cellule à cellule. Celle-ci est la quatrième étape de l'invasion cellulaire. Les mutants ActA-négatif sont incapables de passer de cellule en cellule et de donner les plages de lyses observées lorsqu'on cultive les souches virulentes et qui témoignent de leur capacité de diffusion intercellulaire. Ce mécanisme apparaît important pour la virulence et la survie intracellulaire de *L. monocytogenes* car elle est à l'abri du système immunitaire à l'intérieur de la cellule. Les mutants ActA-négatif s'avèrent avirulents pour les animaux de laboratoires (Kocks, Gouin, & Tabouret, 1992).

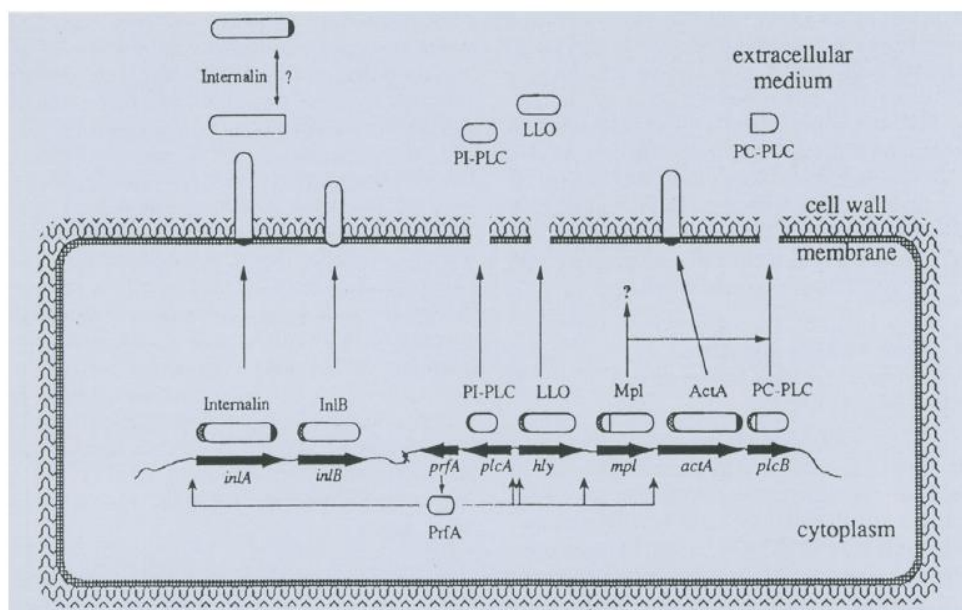
La cinquième étape se réalise par la lyse de la double membrane du phagosome. En effet, les bactéries qui pénètrent dans les cellules adjacentes sont entourées d'une membrane interne qui est la membrane cytoplasmique de la cellule infectée d'origine et d'une membrane externe qui est la membrane cytoplasmique de la nouvelle cellule qui reçoit la bactérie (De Chastellier & Berche, 1994). L'échappement à cette vacuole à double membrane implique la LLO, la phosphatidyl-choline phospholipase C (PC-PLC) codée par le gène *plcB* (figure 2).



Les gènes codant pour ces différents facteurs de virulences ont été caractérisés par clonage et séquençage, ils sont groupés sur le chromosome de la bactérie dans un îlot de pathogénicité représenté sur la figure 3. Ils sont sous le contrôle d'un régulateur de transcription PrfA. Ce régulateur est rendu inactif aux températures basses par une régulation post-transcriptionnelle, les températures élevées comme celles rencontrées chez les mammifères lui permettent de retrouver son activité. D'autres sources de stress comme la variation de pH et la variation d'osmolarité interviendraient dans l'activation et l'inactivation de ce régulateur avec l'implication du Facteur sigma B.



**Figure 2:** Etapes de l'infection de la cellule par *L. monocytogenes* et les facteurs de virulences impliqués 1) internalisation 2) lyse membranaire 3) polymérisation de l'actine 4) passage de cellule à cellule. 5) lyse de la double membrane du phagosome (Morillon & Garnotel, 2008)



**Figure 3:** Schémas des loci de virulence identifiés chez *L. monocytogenes* (Cossart, 1995).



### III. LISTERIOSE

---

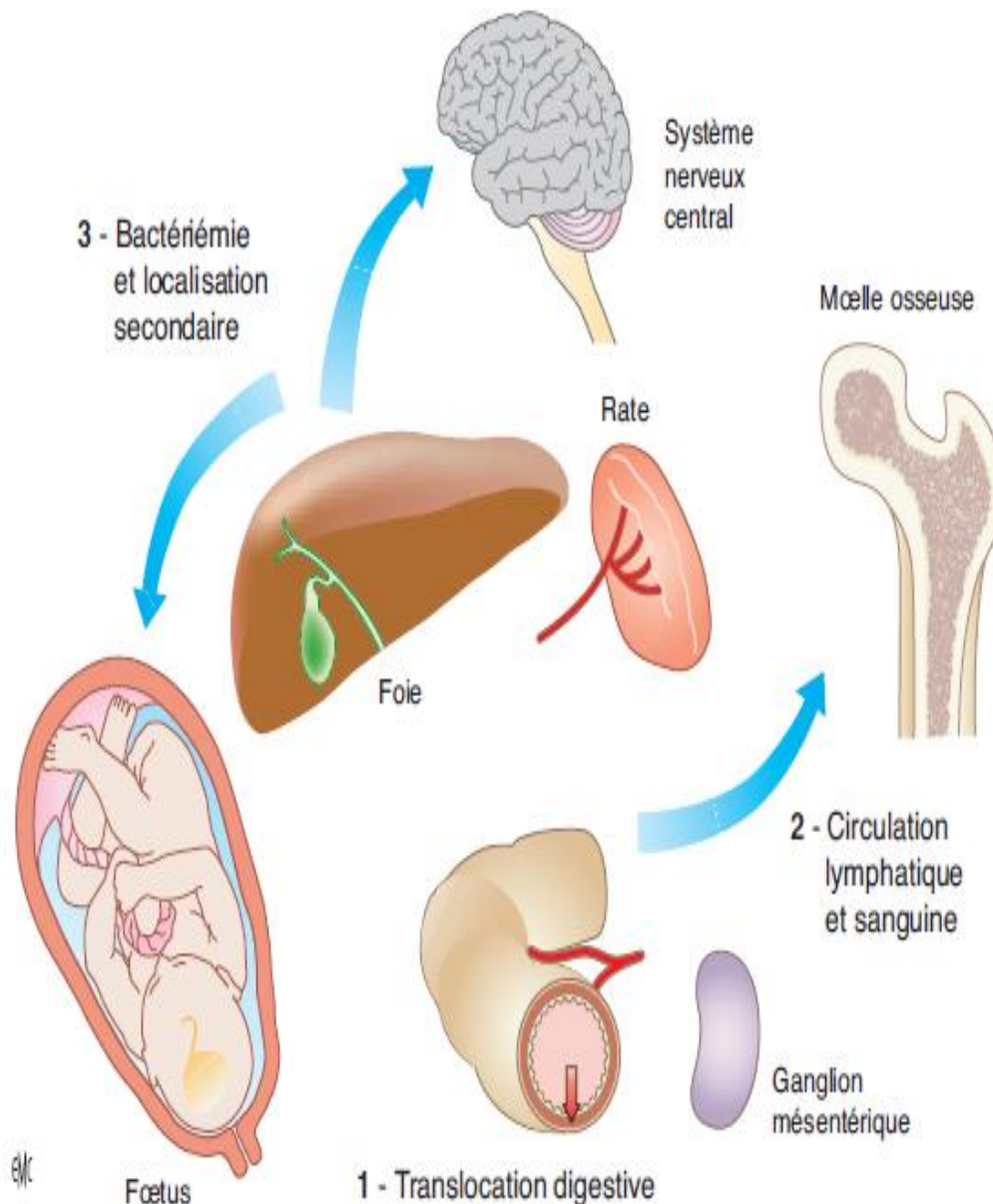
## **1. Facteurs de risques et physiopathologie**

Les facteurs de virulence que nous avons cités traduisent l'aptitude de *Listeria monocytogenes* à être un agent pathogène pour l'homme et à provoquer des maladies. *L. monocytogenes* est responsable d'une maladie appelée listériose. C'est une septicémie d'origine digestive avec risque d'infection foeto-placentaire et de méningo-encéphalite. Elle survient préférentiellement chez les sujets dont le système immunitaire est perturbé soit naturellement comme c'est le cas chez les nouveau-nés, les femmes enceintes et les personnes âgées, soit en raison d'une immunodépression liée à une pathologie (VIH, cancer...) ou provoquée par des traitements (greffe, corticothérapie, chimiothérapie...). Il existe aussi une relation dose-effet, car la probabilité d'infection sévère ou de listériose invasive dépend non seulement de l'état immunitaire de l'hôte mais aussi de la dose de *Listeria monocytogenes* ingérée (Catteau, 2006).

Une partie importante de l'inoculum est détruite par le pH gastrique. Le système immunitaire, lorsqu'il n'est pas diminué, participe aussi à la destruction de cet inoculum. C'est la raison pour laquelle la contamination des immunocompétents est banale et habituellement sans conséquence. Ce n'est qu'en cas d'inoculation massive et de terrain fragile que se développe une infection patente (Raimond, Graesslin, & Gabriel, 2012).

Le scénario physiopathologique de la listériose est connu. Il se trouve schématisé sur la figure 4. La porte d'entrée de l'infection chez l'homme est le plus souvent le tube digestif. D'autres portes d'entrées sont suspectées, mais aucune preuve n'a été apportée. Il s'agit entre autres des voies respiratoires supérieures qui sont souvent le siège des infections comme les angines, les infections pseudo grippales et les pharyngites. *L. monocytogenes* pénètre dans les cellules M des plaques de Payer et dans les entérocytes, elle se propage entre les cellules puis elle est ingérée par les cellules dendritiques qui la transportent dans la circulation sanguine et lymphatique.

Dès les premières heures, la bactérie atteint la moelle osseuse, la rate et le foie où elle est phagocytée par les macrophages. Au niveau du foie, il y a la formation précoce d'un granulome liée à l'envahissement de la plupart des cellules hépatiques. Le processus infectieux s'arrête ici dans la plupart des cas, car un système immunitaire non défaillant permet l'élimination de la bactérie. Il s'agit alors des formes asymptomatiques. En cas de réponse immunitaire défaillante ou d'inoculum important, l'infection aboutit à une bactériémie, point de départ de l'invasion du système nerveux central ou du placenta. *L. monocytogenes* se retrouve finalement en position intracellulaire dans les monocytes circulants ou sous forme libre (Berche, 1995).



**Figure 4:** physiopathologie de la listériose (Morillon & Garnotel, 2008).

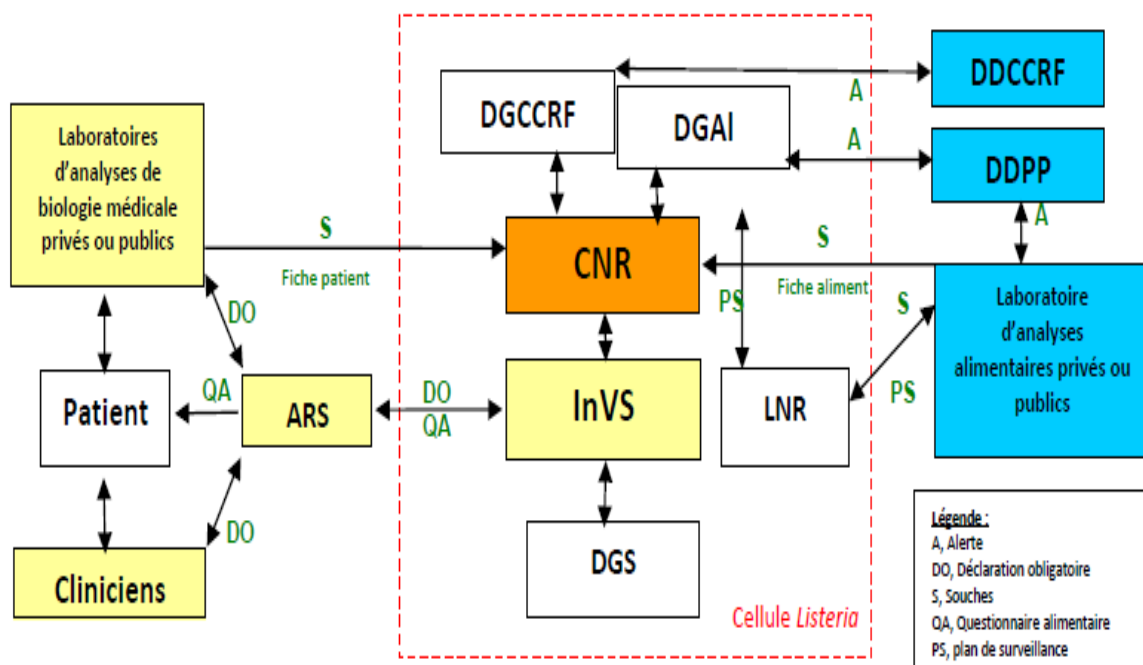
## **2. Surveillance épidémiologique en France**

La listériose évolue surtout sous forme sporadique d'où la difficulté d'en trouver l'origine. On peut toutefois rencontrer des épidémies lorsqu'il y a une augmentation anormale du nombre de cas et l'existence d'une souche unique (Bonnet, 2003). La gravité de la listériose a justifié la mise en place d'un système de surveillance basé sur la déclaration obligatoire des cas. Les cas de listériose sont déclarés par les biologistes ou les médecins en charge des malades à l'Agence Régionale de Santé (ARS) de leur région. Les médecins de l'ARS s'assurent de la transmission de la souche de *L. monocytogenes* au Centre national de Référence des Listéria (CNRL) et s'occupent de compléter le questionnaire alimentaire (voir annexe 1) auprès du malade ou d'un de ses proches. Ce questionnaire porte sur l'alimentation du patient pendant

les deux derniers mois précédent les premiers symptômes. Il renferme la liste des aliments susceptibles d'être contaminés par *L. monocytogenes*.

En cas de forme neuro-méningée, les médecins de l'ARS organisent un prélèvement des aliments au domicile du patient en collaboration avec la Direction Départementale de la Protection des Populations (DDPP) qui se charge des prélèvements et les fait analyser par un laboratoire agréé. Les souches isolées sont envoyées au CNRL où elles sont caractérisées et comparées à la souche isolée du patient. Le but étant d'identifier le ou les aliments en cause, afin de mettre en place des mesures préventives et d'éviter les récives. Le questionnaire de déclaration obligatoire, l'interrogatoire alimentaire et les souches provenant des prélèvements humains sont transmis à l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS). Chaque souche adressée au CNR est identifiée, géno et sérogroupée, puis typée par des méthodes et des protocoles standardisés (Goulet, Leclercq, Laurent, & al., 2012).

La Direction Générale de la Santé (DGS), la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI), la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) et le Laboratoire National de Référence (LNR) participent aussi à la surveillance de la listériose en France selon une procédure mise au point depuis 1992. Cette procédure a abouti à la rédaction d'un document de la gestion des crises en 1996. Ce document est validé depuis 2004 sous la forme d'une « procédure relative au fonctionnement de la cellule *Listeria* chargée de la coordination des investigations et des actions autour des cas groupés de listériose ». Le fonctionnement de cette cellule est représenté sur la figure 5. Les missions de cette cellule *Listeria* sont : la détection des cas groupés de listériose, la recherche, la gestion et la prévention des cas groupés liés à une source commune de contamination.



CNR : Centre national de Référence des *Listeria* ; LNR : Laboratoire National de référence ; InVS : Institut de Veille Sanitaire ; DGAI : Direction Générale de l'Alimentation ; DDPP : Directions Départementales de la Protection des Populations ; DDCCRF : Direction Départementales de la Consommation et de la Répression des Fraudes ; DGCCRF : Direction Générale de la Consommation et de la Répression des Fraudes ; ARS : Agence Régionale de Santé ; DGS : Direction Générale de la Santé.

**Figure 5:** schéma de fonctionnement de la cellule *Listeria* conformément aux textes officiels en vigueur (Lecuit & Leclercq, 2012).

## 2.1. Epidémiologie générale et chez la femme enceinte

En France, la prise en compte du risque *Listeria* par les exploitants agro-alimentaires dans leurs plans de maîtrise de la contamination biologique, a permis de diviser par 3 le nombre de cas de listéria entre 1987 et 1997. Cette décroissance était principalement marquée chez les sujets non immunodéprimés et chez les femmes enceintes (Goulet, de Valk, Pierre, & al, 2001). Jusqu'en 2001, l'incidence a continué à diminuer, puis il y a eu deux périodes marquées par une légère augmentation : les périodes 2001-2005 et 2006-2007. Au cours de ces deux périodes, l'incidence de la listériose a augmenté de 37 %, ce qui se traduit par un excès de 85 cas/an sur la deuxième période. Cet excès de cas concerne principalement les sujets à risque (sujets âgés et immunodéprimés) qui représentent  $\frac{3}{4}$  des cas excédentaires. 81% des cas de listériose observés durant ces deux périodes étaient des formes bactériémiques. De 2007 à 2011 l'incidence a varié de 0,50 à 0,44/ 100 000 habitants avec chaque année environ 300 cas et une cinquantaine de décès (tableau II). Sur une période de 13 ans, l'incidence a varié de 0,31 à 0,51/ 100 000 habitants avec une moyenne de 0,42/ 100 000 habitants. En 1999 elle était de 0,45/ 100 000 habitants, en 2011 elle était 0,44/ 100 000 habitants.

La listériose materno-néonatale est définie par un isolement de *Listeria monocytogenes* chez une femme enceinte, un fœtus ou un nouveau-né âgé de moins de 28 jours. Lorsqu'une souche est isolée chez une femme enceinte et chez son nouveau-né, un seul cas est comptabilisé. Le ratio de listériose materno- néonatale est passé de 60 à 5 cas/ 100 000 naissances vivantes entre 1984 et 2006, soit une réduction d'un facteur 12. La diminution a été très marquée entre 1987 et 1997, puis s'est poursuivie de façon plus progressive. Entre 1999 et 2006, l'incidence de la listériose néonatale est passée de 5,5 cas à 2,4 cas/ 100 000 naissances vivantes, avec une évolution parallèle à celle du ratio listériose materno-néonatale/ 100 000 naissances vivantes. Entre 2007 et 2011, les listérioses materno-néonatales étaient assez stables et représentaient 15 % des cas avec un ratio de 5 cas/ 100 000 naissances et une douzaine de morts fœtales ou de mort-nés (tableau III). Le ratio listériose materno-fœtale/ 100 000 naissances vivantes varie selon les régions. Il est plus élevé dans le Sud-ouest, en Corse et en région parisienne. Une fréquence accrue des cas de mai à août et de novembre à janvier a été notée.

L'incidence de la listériose pendant cette période a été fluctuante (augmentation et diminution), ce qui reflète une instabilité. Mais cette instabilité n'est pas significative, car les variations ne sont pas importantes. Après 2000, aucun épisode épidémique d'ampleur n'est survenu en France. Une source alimentaire commune identifiée ou fortement suspectée pour plusieurs épisodes de cas groupés a permis de mettre en place des mesures de maîtrise. L'augmentation de l'incidence des listérioses sporadiques observée en 2006 et 2007 ne s'est pas poursuivie et une certaine stabilité a été observée jusqu'en 2011 (Goulet, Leclercq, Laurent, & al., 2012). Depuis 2012, il y'a une recrudescence des cas.

L'augmentation des cas de listériose avec bactériémie entre 2001 et 2005, 2006 et 2007, et la persistance des cas sporadiques de listérioses materno-fœtale incitent à rechercher les causes possibles de cette évolution et d'en explorer la plausibilité au regard des données disponibles.

Entre 2004 et 2008, 68 % des mères interrogées avaient consommé, pendant les deux mois précédant leur listériose, un aliment dont la consommation est à éviter pendant la grossesse (Bertholom, 2008). Était ce par ignorance ou par inadvertance ? Les informations à ce sujet n'ont pas été fournies. Quoi qu'il en soit, il semble important de continuer à diffuser les informations nécessaires à la prévention secondaire. Cette diffusion nécessite l'implication de tous les professionnels de santé. Ceux-ci informeraient les femmes enceintes sur les aliments à ne pas consommer pour éviter la listériose et les sensibiliseraient sur les risques auxquels elles s'exposeraient en contractant cette maladie. De nombreuses hypothèses ont été émises pour expliquer l'augmentation des cas de listériose. Celles-ci sont les suivantes :

- L'utilisation de nouveaux traitements (immuno-modulateurs et immunosuppresseurs qui pourraient rendre les patients plus vulnérables ; les inhibiteurs de la pompe à proton et les antihistaminiques H2 sont des traitements visant à réduire l'acidité gastrique, ils pourraient à cet effet faciliter le passage de la bactérie dans l'intestin) : mais les données disponibles actuellement ne sont pas suffisamment détaillées pour vérifier cette hypothèse.

- La modification de la virulence des souches et/ou l'émergence de certains clones : pour ce qui est de la virulence des souches, les méthodes utilisées en laboratoire ne permettent pas d'apporter d'éléments objectifs pour analyser et évaluer une éventuelle évolution de la virulence des souches de *L. monocytogenes*. Mais l'identification des gènes impliqués dans le mécanisme de virulence ouvre de nouvelles possibilités pour caractériser la virulence de cette bactérie. Les analyses faites par le CNRL ne montrent pas l'émergence de nouveaux clones s'installant en France. De plus, si le nombre de souches de quelques clones a augmenté, aucun clone n'est devenu dominant.

- L'augmentation de la résistance aux antibiotiques : des études réalisées, par le laboratoire national de référence des *L. monocytogenes* (LNRL) sur les souches issues des prélèvements réalisés sur les aliments et par les CNR des Listéria sur les souches humaines, ne démontrent pas d'augmentation de la résistance aux antibiotiques des souches circulantes de la bactérie qui pourrait expliquer une augmentation des cas de listériose.

- La modification de l'exposition qui regroupe : l'augmentation de la contamination des produits à la production ou à la distribution, l'impact du couple temps-température sur l'évolution de la bactérie, la consommation accrue d'aliments à risque et la consommation d'aliments ayant subi un traitement inapproprié (crus ou cuisson insuffisante). Mais ici aussi, il semble difficile d'apporter des conclusions sur l'hypothèse émise.

Les différentes hypothèses citées ont été émises pour expliquer la cause de l'augmentation des cas de listériose en France entre 2001 et 2005, 2006 et 2007. Il est possible qu'une partie des cas soit expliquée par la combinaison de plusieurs hypothèses car une seule, à elle seule, ne permet pas d'expliquer cette augmentation.

**Tableau II:** Epidémiologie de la listériose en France entière et en France métropolitaine de 1999 à 2013 (Goulet, Leclercq, Laurent, & al., 2012; INVS, 2014).

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
France entière	269	263	188	220	209	236	221	290	319	276	328	312	282	346	369
France métropolitaine	261	257	183	214	202	234	216	277	311	271	323	307	280	339	364
Incidence (100 000 habitants)	0,45	0,44	0,31	0,36	0,34	0,38	0,36	0,46	0,50	0,43	0,51	0,49	0,44	0,53	0,56

**Tableau III:** Epidémiologie des listérioses materno-néonatales en France de 1999 à 2013 (Goulet, Leclercq, Laurent, & al., 2012; INVS, 2014).

Formes materno-néonatales (femmes enceintes et nouveau-nés < 30 jours)															
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Total cas	67	64	44	55	47	49	39	36	46	32	50	43	35	38	41
Ratio/100000 naissances	8,6	7,9	5,5	6,9	5,9	6,1	4,8	4,3	5,6	3,8	6,0	5,2	4,2	/	/
Mort fœtale (avortement spontané)	8	14	5	11	5	6	6	8	6	7	9	4	6	9	3
Mort-né	5	7	5	8	5	7	4	2	7	4	5	9	2	2	3
Décès après naissance	6	2	3	3	3	3	1	0	1	0	2	1	1	/	/
Létalité foeto-neonatale	28 %	36 %	30 %	40 %	28 %	33 %	28 %	28 %	30 %	34 %	32 %	33 %	26 %	29 %	15 %

22 foyers de listériose ont été diagnostiqués en Europe entre 1992 et 2002. Six de ces foyers de listériose avaient pour cause la consommation des produits alimentaires importés d'un autre pays. Lorsqu'un cas était diagnostiqué dans un pays, on pouvait observer des cas similaires dans les pays voisins. L'augmentation de l'incidence s'est poursuivie jusqu'en 2006 dans 9 pays (Allemagne, Irlande, Lituanie, Pays-Bas, Espagne, Royaume-Uni, Belgique, Danemark et Finlande). Certaines analyses avaient montré que les caractéristiques de cette augmentation au Royaume-Uni (formes bactériémiques, souches isolées) étaient similaires à celles observées en France. D'où la nécessité d'une surveillance à l'échelle européenne et à l'échelle mondiale ce qui a d'ailleurs valu la mise en place des réseaux de surveillance épidémiologique (Listernet) et microbiologique (Pulsenet europe) qui centralisent les données nationales. Ceci permet une analyse à grande échelle, la mise en évidence des souches communes et des aliments contaminés.



De 2006 à 2010, l'incidence des cas rapportés par 25 États-membres à l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) est restée stable (0,35 cas/100 000 habitants). En 2010, trois pays (Danemark, Finlande et Espagne) se sont distingués par une incidence bien plus élevée que la moyenne (>1 cas/100 000 habitants), sept pays (Autriche, Belgique, Estonie, Allemagne, Pays-Bas, Slovénie et Suède) avaient une incidence proche de celle de la France (comprise entre 0,4 et 0,7/100 000 habitants). Le Royaume-Uni faisait partie des pays qui rapportaient une incidence plus faible (0,28 cas/100 000 habitants).

La listériose est une maladie mondiale. Dans les pays en voie de développement, la modification des habitudes alimentaires avec la consommation des aliments transformés apparaît comme la cause la plus importante. Dans les pays développés, trois principales raisons sont évoquées : l'importation de produits des pays où les règles d'hygiène ne sont pas strictes, la réduction du contenu en sel des aliments (favorise le développement de la bactérie en cas de contamination), l'allongement de la date limite de consommation de certains produits (augmente le temps de stockage et la croissance de la bactérie, entraînant des contaminations plus élevées au moment de la consommation) (Raimond, Graesslin, & Gabriel, 2012; Goulet, Leclercq, Laurent, & al., 2012).

## 2.2. Épidémiologie des aliments à risque

En France, l'investigation de 7 épidémies entre 1992 et le 1er semestre 1999 a mis en cause plusieurs aliments : des produits de charcuterie fabriqués industriellement dans les épidémies de 1992 (langue de porc en gelée), 1993 (rillettes), 1999 (rillettes) et 1999-2000 (langue de porc en gelée), et des fromages à pâte molle au lait cru dans les épidémies de 1995 (« Brie de Meaux »), 1997 (« Pont l'Évêque » et « Livarot ») et 1999 (fromage à pâte molle type « Epoisses », non conforme à l'Appellation d'Origine Contrôlée). Lors des principales épidémies survenues dans d'autres pays et rapportées dans la littérature, des produits laitiers (5 fois), des produits de charcuterie ou carnés (3 fois), des produits de la mer (3 fois) et des produits végétaux (2 fois) ont été mis en cause. 3 épisodes de toxi-infection alimentaire communautaire à gastro-entérites causées par *Listeria* ont été rapportés mettant en cause des aliments fortement contaminés : salade de riz, lait chocolaté, farine de maïs (Salamina, Dalle Donne, Niccolini, & al., 1996; Dalton, Austin, Sobel, & al., 1997; Aureli, Giovanni, Caroli, & al., 2000). (Voir Tableau IV)

411 cas de listériose au total ont été rapportés lors des épidémies françaises, 159 de ces cas étaient des formes materno-fœtales (soit environ 40% des cas). 45 morts fœtales et 8 décès néonataux ont été rapportés (Bonnet, 2003).

Des études sur les facteurs de risque des listérioses sporadiques ont été conduites aux USA (Schwartz, 1988; Pinner, Schuchat, Swaminathan, & al., 1992; Schuchat, Deaver, Wenger, & al., 1992), au Royaume Uni (Hall, Pelerin, Soltanpoor, & al., 1995), au Danemark (Jensen, Aarestrup, Jensen, & al., 1996) et en France (De Valk, Rocourt, Lequerrec, & al., 1998). (Voir Tableau V)

Les aliments mis en cause dans ces études sont également variés et de nature sensiblement différente des aliments mis en cause lors des épidémies (sauf en France). Dans l'étude française, en 1997, 49 % des cas sporadiques étaient attribuables à la consommation de fromages à pâte molle (De Valk, Rocourt, Lequerrec, & al., 1998).



**Tableau IV : Aliments impliqués dans les différentes épidémies de listériose en France et dans d'autres pays de 1980 à 2000 (AFSSA, Rapport de la Commission d'étude des risques liés à *Listeria monocytogenes*, 2000)**

Pays	Année	Nombre de patients	Véhicule	Niveau de contamination UFC/g
Canada	1980	41	Chou	
USA	1983	49	Lait pasteurisé	
USA	1985	> 142	Fromage à pâte molle	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup> D
Suisse	1983-87	122	Fromage à pâte molle	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup> D
Royaume Uni, Irlande	1987-89	>350	Pâté	10 <sup>2</sup> -10 <sup>6</sup> D
USA	1989	10	Crevettes	
Australie	1990	9	Pâté	10 <sup>3</sup> D et C
France	1992	279	Langue de porc en gelée Charcuterie à la coupe	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup> D < 100
Nouvelle Zélande	1992	2	Moules fumées	
France	1993	38	Rillettes	10 <sup>1</sup> -10 <sup>3</sup> D 10 <sup>4</sup> C
Suède	1994-95	9	Truite	10 <sup>2</sup> -10 <sup>6</sup> D
France	1995	36	Fromage à pâte molle	
France	1997	14	Fromage à pâte molle	
France	1999	3	Fromage à pâte molle	
USA	1998-99	101	Hot dog	< 0,3 D et C
Finlande	1999	18	Beurre	10 <sup>1</sup> -10 <sup>4</sup> D et C
France	1999	10	Rillettes	< 10 P 10 <sup>3</sup> C et 10 <sup>6</sup> C
France	1999-2000	32	Langue de porc en gelée Charcuterie	

\*P : prélèvement à la production, produits non déconditionnés ;

D : prélèvement à la distribution, produits non déconditionnés ;

C : prélèvement chez le consommateur, produits déconditionnés

**Tableau V : Aliments mis en cause par les études sur les facteurs de risque des listérioses sporadiques (AFSSA, Rapport de la Commission d'étude des risques liés à *Listeria monocytogenes*, 2000)**

<b>Pays</b>	<b>Année</b>	<b>Nombre de cas / Nombre de témoins</b>	<b>Aliments associés avec la maladie</b>	<b>Référence</b>
USA	1986-1987	82/239	Hot-dog non réchauffé Poulet insuffisamment cuit	Schwartz et <i>al.</i> 1988
USA	1988-1990	165/376	Fromages à pâte molle, Produits du rayon traiteur	Schuchat et <i>al.</i> 1992 Pinner et <i>al.</i> 1992
Danemark	1989-1991	50/40	Lait cru, pâte	Jensen et <i>al.</i> 1994
Grande Bretagne	1990-1992	124/459	Poulet acheté cuit, Crustacés	Hall et <i>al.</i> 1995
France	1997	120/240	Fromages à pâte molle	De Valk et <i>al.</i> 1998

### **3. Système immunitaire et infections bactériennes**

De nombreuses bactéries résident normalement sur la peau et à la surface des muqueuses. Elles constituent la flore commensale et contribuent au soutien des barrières épithéliales saines. Les bactéries pathogènes, quant à elles, possèdent des gènes qui leur permettent d'envahir les tissus faisant ainsi intervenir certaines cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative (Tableaux VI et VII). Les réponses immunitaires excessives vis-à-vis des bactéries peuvent endommager l'organisme infecté voire entraîner la mort.

**Tableau VI:** cellules de l'immunité innée (Defranco, Robertson, & Locksley, 2009)

<b>Immunité innée : molécules et cellules du système immunitaire qui sont activés dès le 1<sup>er</sup> contact avec le microorganisme étranger.</b>							
<b>Cellule</b>		Polynucléaires neutrophiles / polynucléaires éosinophiles / polynucléaires basophiles	Monocytes / macrophages	Monocytes / cellules dendritiques	Mastocytes	Système du complément	Cellule NK (Natural Killer)
<b>Caractéristiques</b>	Origine :	Moelle osseuse	Moelle osseuse (monocytes se transforment en macrophages)	Moelle osseuse (monocytes se transforment aussi en cellules dendritiques)	Moelle osseuse		Moelle osseuse
	Localisation :	Sang et tissus	Sang pour monocytes et tissus périphériques pour macrophages	Sang pour monocytes, tissus périphériques pour cellules dendritiques immatures et tissus lymphoïdes pour cellules dendritiques matures	Tissus périphériques	Ensemble de 30 protéines sériques	Sang
	Rôle :	Phagocytose et destruction des microorganismes étrangers	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phagocytose et destruction des microorganismes</li> <li>- Production de cytokines, Cellules effectrices de l'immunité acquise</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules dendritiques immatures : phagocytose des microorganismes</li> <li>- Présentation des microorganismes aux lymphocytes T</li> <li>- différenciation en cellules dendritiques matures qui ne phagocytent plus</li> </ul>	Production des médiateurs de l'inflammation (cytokines, leucotriènes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Activation de la réponse immunitaire par attraction et activation des cellules phagocytaires</li> <li>- Stimulation de la production d'anticorps</li> <li>- Déclenchement des réactions inflammatoires</li> <li>- Attaque directe des microorganismes</li> </ul>	Distinction des cellules infectées des cellules non-infectées (tuent immédiatement les cellules infectées)

**Tableau VII:** cellules de l'immunité adaptative (Defranco, Robertson, & Locksley, 2009)

<b>Immunité adaptative : réponse immunitaire faisant intervenir les lymphocytes et leurs produits. Ils interviennent lors d'un contact ultérieur avec l'antigène.</b>						
<b>Cellule</b>		Lymphocytes T auxiliaires	Lymphocytes T cytotoxiques	Lymphocytes B	Cellules dendritiques	CMH (complexe majeur d'histocompatibilité)
<b>Caractéristiques</b>	Origine :	Moelle osseuse	Moelle osseuse	Moelle osseuse	Moelle osseuse	Indicateurs de surface des protéines présentent dans les compartiments internes de la cellule
	Localisation :	Sang, tissus lymphoïdes secondaires, tissus périphériques	Sang, tissus lymphoïdes secondaires, tissus périphériques	idem	Cf immunité innée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CMH de classe I : exprimer sur toutes les cellules du corps.</li> <li>- CMH de classe II : Exprimé sur les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B</li> </ul>
	Rôle :	Activation des autres cellules du système immunitaire (ex : LB, LT cytotoxiques, macrophages)	Destruction des cellules infectées	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sécrétion d'anticorps,</li> <li>- Les lymphocytes B naïfs se différencient en plasmocytes qui vont sécréter des immunoglobulines</li> </ul>	Cf immunité innée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CMH I : présentent en surface les Antigènes qui se répliquent dans le cytoplasme des cellules infectées. Ces Antigènes sont reconnus par les Lymphocytes T cytotoxique.</li> <li>- CMH II : antigènes reconnus par les Lymphocytes T naïfs</li> </ul>

### 3.1. Aspect immunologique de la listériose

Les bactéries pathogènes exploitent les dysfonctionnements des épithéliums et échappent à l'immunité innée. Grâce à leur arsenal de mécanismes spécialisés, elles profitent du fait que l'interface épithéliale soit abîmée et que son fonctionnement soit perturbé pour coloniser l'organisme hôte. C'est la raison pour laquelle les infections bactériennes sont les complications les plus couramment associées à des infections virales, à des traumatismes et des déficiences immunitaires héréditaires ou acquises. En plus de ces mécanismes, la propagation intracellulaire de *L. monocytogenes* lui permet d'échapper au système du complément et au contact des anticorps. Des études *in vivo* réalisées sur des souris de laboratoire, ont donné un aperçu significatif de la nature de l'immunité innée et adaptative impliquée dans les infections à *L. monocytogenes*.

#### a) Immunité innée

Des études *in vitro* et *in vivo* chez des souris avec un déficit immunitaire combiné sévère (dépourvues de cellules T et B matures) ont identifié une voie où les cytokines, telles que l'interleukine (IL)-12 et le facteur de nécrose tumorale (TNF)  $\alpha$  sont produites par des macrophages infectés par *L. monocytogenes*. Ces cytokines vont stimuler la production d'interféron (IFN)  $\gamma$  par les cellules tueuses naturelles (NK) (Tripp, Wolf, & Unanue, 1993). L'interféron  $\gamma$  est un médiateur essentiel de la résistance primaire de l'infection à *L. monocytogenes*. Ces cytokines joueraient aussi un rôle dans l'activité microbicide des macrophages et affecteraient le développement de l'immunité spécifique à l'infection (Hsieh, Macatonia, O'Garra, & al., 1993).

Ces études appuyaient le modèle d'activation des macrophages. Des expériences réalisées plus tard ont montré que des interférences avec les activités de nombreuses cytokines peuvent compromettre la résistance primaire à l'infection. Elles ont illustré la complexité de la réponse immunitaire innée à une infection bactérienne et ont suggéré un haut degré de l'interdépendance des différentes voies effectrices de la résistance innée et de la résistance adaptative (Harty, Lenzt, & BevatG, 1996).

L'immunité innée est la principale défense contre *L. monocytogenes* au cours des premières heures de l'infection. L'activation de l'immunité innée permet la mise en place de l'immunité adaptative qui est plus spécifique.

#### b) Immunité adaptative

La résistance secondaire à l'infection nécessite des lymphocytes T, restreints par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. Il s'agit des lymphocytes T CD8 +, ces lymphocytes présentent une très grande capacité à médier une immunité anti-listériose (Tripp, Kanagawa, & Unanue, 1995).

Les TNF  $\alpha$  sont aussi requises pour la résistance secondaire à l'infection par *L. monocytogenes*. Leur fonction à ce niveau n'est pas assez claire, mais semble être en relation

avec le recrutement des neutrophiles qui sont aussi impliqués dans la résistance secondaire (Van Furth, Van Zwet, Buisman, & al., 1994). Les expériences réalisées ont permis d'identifier les molécules effectrices et les cellules essentielles de l'immunité adaptative. La spécificité des cellules T CD8 + contre cette bactérie a ainsi été étudiée.

La LLO et la p60, une hydrolase qui joue un rôle important dans la division bactérienne, semblent être les antigènes cibles des cellules T CD8 restreints par le CMH de classe Ia (Harty, Lenz, & BevatG, 1996). Les cellules T CD8 restreints par le CMH de classe Ib interviennent de manière précoce et sont activées par des molécules spécifiquement bactériennes (des peptides ayant une extrémité N formyle-méthionine terminale). Ces peptides sont issus de la lyse bactérienne au niveau du cytosol. Après leur activation, les CD8 se différencient en cellule cytotoxique productrice d'INF  $\gamma$ .

La LLO et le p60 sont dégradés dans le protéasome des cellules dendritiques. Ces dernières vont présenter les peptides associés aux molécules du CMH aux lymphocytes T CD8 naïfs. Après cette présentation, les CD8 naïfs vont se multiplier et se transformer en cellules mémoires d'une part et en cellules effectrices d'autre part. Il s'en suit alors l'activité bactéricide qui fait intervenir les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Les polynucléaires neutrophiles empêchent la multiplication de *L. monocytogenes* et la détruisent assez vite. Cependant, le rôle des lymphocytes T CD4 et celui de l'immunité locale au niveau intestinal reste encore à préciser (Lara Tejero & Pamer, 2004).

### 3.2. Particularité de la femme enceinte

Les deux composantes du système immunitaire de la femme enceinte doivent s'adapter pour éviter le rejet de la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus. Plusieurs mécanismes physiologiques faisant intervenir des mécanismes propres et des adaptations de l'immunité cellulaire et humorale sont mis en œuvre.

Pour ce qui est des mécanismes propres, le trophoblaste qui constitue l'interface entre les tissus maternels et le fœtus n'exprime pas les molécules du CMH de classe I et II conventionnel, mais la forte expression des *human leucocyte antigen G* (HLA G) à la surface des cytotrophoblastes interviendrait dans la prévention locale contre l'activation des cellules NK maternelles. Le placenta participe également à la protection du fœtus contre les lymphocytes T de la mère. L'immunité innée participe au maintien de la grossesse et à la régulation de l'implantation du trophoblaste. Pendant la grossesse une partie importante de la régulation du système immunitaire dépend des lymphocytes T auxiliaires de type Th2, ceux-ci vont sécréter les interleukines 4, 5 et 13. Ces interleukines activent les lymphocytes B. (Kayem & Batteux, 2008).

Il faut aussi noter qu'au cours de la grossesse la réponse immunitaire peut accompagner la phase de nidation et la phase de déclenchement du travail. Cependant, le mécanisme immunitaire qui nous intéresse est celui qui permet la tolérance du fœtus durant toute la période de gestation tout en permettant une réponse efficace aux agents infectieux, Car la grossesse est une période pendant laquelle on observe un grand nombre d'infection par des microorganismes normalement maîtrisés par l'immunité cellulaire. Parmi ces infections on peut rencontrer l'infection à *L. monocytogenes*. Ce phénomène peut s'expliquer par la baisse de la réponse adaptative véhiculé par les lymphocytes T CD8 et les cellules dendritiques

lymphoïdes (Yoshimura, Inaba, Sugiura, & al, 2003). Cette baisse de l'immunité adaptative s'avère insuffisamment compensée par l'augmentation de la production des anticorps (par les lymphocytes B), par l'accroissement de la réponse innée (médiée par le système du complément, les fibrinogènes, les cellules NK, les neutrophiles, les mastocytes) et l'activation des monocytes (Van Nieuwenhoven, Heineman, & M., 2003; Luppi, 2003). La sécrétion accrue d'anticorps apparaît alors comme le principal moyen de la lutte anti-infectieuse au cours de la grossesse. Les médiateurs de ce phénomène sont nombreux. La production d'hormone comme l'œstrogène et la progestérone fait sans doute partie de ces médiateurs et jouerait un rôle modulateur. L'action de ces hormones varie en fonction de leurs concentrations, de l'espèce étudiée et du type de cellule. À forte dose les œstrogènes stimulent la libération d'IL-10 et de *Tumor growth factor beta* (TGF  $\beta$ ), mais freinent la sécrétion de *tumor necrosis factor alpha* (TNF  $\alpha$ ), nécessaire à la nidation, et d'interféron. À faible dose les œstrogènes stimulent la synthèse d'IL-2, de TNF  $\alpha$  et d'interférons  $\gamma$ . La progestérone quant à elle n'agit pas directement sur les lymphocytes T, mais diminue la synthèse des TNF  $\alpha$  et l'activation des cellules NK. Son augmentation en fin de gestation favoriserait aussi la réponse immunitaire médiée par les cellules B (Gockel & Beagley, 2003).

Ce déséquilibre en faveur de l'immunité adaptative est amplifié par l'augmentation progressive, pendant la grossesse, des lymphocytes T régulateurs et plus précisément des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et T CD25<sup>+</sup> qui inhibent la réponse immunitaire innée (Somerset, Zheng, Kilby, & al., 2004).

Le moyen de défense de l'organisme vis-à-vis des infections à *L. monocytogenes* fait généralement appel à l'immunité innée et à l'immunité adaptative médiée par les lymphocytes T CD8. Cependant l'immunité innée est inhibée chez la femme enceinte et elle n'a que comme seul mécanisme de défense la production d'anticorps par les lymphocytes B d'où le fait qu'elle soit vulnérable aux infections. La femme enceinte est donc considérée comme étant un sujet à risque

### 3.3. La transmission de la mère au fœtus

La transmission materno-fœtale de la listériose peut se faire de quatre façons, de la moins fréquente à la plus fréquente on distingue : la transmission lors de la traversée des **voies génitales**, la transmission par **voie ascendante** transmembranaire, la transmission par **voie hématogène** trans-placentaire et la transmission par **voie endométriale**.

#### ➤ La transmission lors de la traversée des voies génitales

Ce mode de transmission assez rare se caractérise par l'absence de lésion du placenta et une faible quantité de germe retrouvé chez l'enfant. La contamination lors de la traversée des voies génitales provoque comme signes cliniques chez le nouveau-né ; l'apparition des éruptions cutanées maculopapuleuses et des signes oculaires assimilables à des conjonctivites.

➤ La transmission par voie ascendante transmembranaire

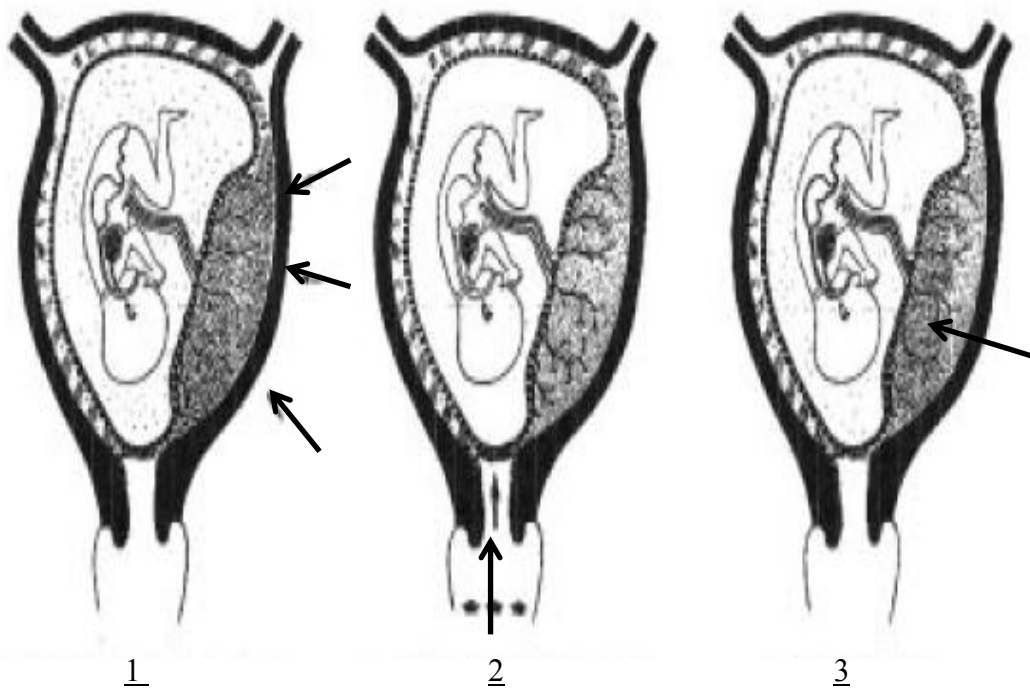
Le point de départ de l'infection ici se situe au niveau cervico-vaginale. La bactérie pénètre ensuite dans la cavité amniotique que la membrane soit intacte ou rompue. En cas de contamination précoce, la bactérie se multiplie dans le liquide amniotique. Le fœtus s'infecte en aspirant ou en ingérant ce liquide. A la naissance l'enfant développera une méningite. Ce mode de transmission est aussi relativement peu fréquent.

➤ La transmission transplacentaire

Après une infection maternelle, la bactérie peut traverser le placenta où elle va se multiplier et provoquer des lésions nodulaires disséminées dans tout le placenta. Par l'intermédiaire de la veine ombilicale, la bactérie atteint le fœtus. Ce dernier l'élimine ensuite dans les urines et contamine ainsi le liquide amniotique. Une surinfection est possible par ingestion de ce liquide.

➤ La voie endométriale

Ce mode de transmission est le plus fréquent. Le placenta présente des abcès volumineux avec des centres nécrosés. Ces abcès peuvent rester localisés et ne provoquer aucun symptôme chez la mère et chez le fœtus ou se compliquer en placentite. La placentite peut entraîner une infection de l'amnios et du cordon entraînant à leur tour une septicémie grave du fœtus. Les trois dernières voies de transmission parmi les quatre se trouvent représentées sur la figure 6.



**Figure 6:** les principaux modes de transmission materno-fœtale : 1-la voie transplacentaire, 2-voie ascendante transmembranaire, 3-la voie endométriale (Bonnet, 2003).



## 4. Manifestations cliniques

2/3 des cas de listériose au cours de la grossesse sont diagnostiqués au troisième trimestre (Silver, 1998), ceci s'explique probablement par le fait que le déséquilibre immunitaire, qui a été évoqué plus haut, soit plus accentué au cours de cette période. Ce déséquilibre empêche la maîtrise de l'infection d'où la potentielle contamination du fœtus. Les tableaux cliniques sont multiples et manquent de spécificité, spécificité vis-à-vis de la listériose et spécificité vis-à-vis des populations à risque. Malgré cette absence de spécificité, l'apparition de certains symptômes chez la femme enceinte et chez le nouveau-né devrait inciter à rechercher la listériose.

### 4.1. Chez la femme enceinte

Un dogme pousse à rechercher la listériose devant toute fièvre chez la femme enceinte. La fièvre peut être associée à d'autres symptômes parmi lesquels on peut citer :

- Un syndrome pseudo-grippal avec céphalées, frissons et myalgies. Ce syndrome peut être spontanément résolutif au bout de 5 à 6 jours.
- Une chorio-amnionite avec diminution des mouvements actifs, altération du rythme cardiaque fœtal et travail prématuré. Ce tableau est le plus fréquent.
- Des signes pharyngés (Angine).
- Les examens biologiques peuvent montrer une hyperleucocytose et une cytolysé hépatique.
- Un tableau trompeur simulant, une pneumopathie, des douleurs lombaires évoquant une infection urinaire et des signes digestifs évoquant une gastroentérite.

Les manifestations neurologiques sont assez rares chez la femme enceinte, car l'incubation des formes invasives peut varier de 2 à 3 mois. Bien qu'elles soient rares, elles sont possibles et se manifestent par deux principaux tableaux : la méningite et la rhombencéphalite (Deguelte, Metge, Quereux, & al, 2004).

#### ➤ La méningite :

Elle se manifeste en deux étapes : une phase prodromique et une phase d'état. La phase prodromique peut durer entre 5 à 15 jours et se traduit par les signes suivant : fièvre, asthénie, céphalées, vomissements et douleurs abdominales. Le tableau clinique de la phase d'état est classique et se traduit par la persistance de la fièvre, des vomissements et l'apparition des signes méningés. Cette phase d'état peut évoluer vers une atteinte des paires de nerfs crâniens se manifestant par : une paralysie faciale, une dysphagie, une dysphonie et une dysarthrie (Kuntzer, Radziwill, & Maeder, 2004).

#### ➤ La Rhombencéphalite :

C'est une forme clinique rare mais évocatrice, au cours de laquelle on peut observer une atteinte des hémisphères cérébraux. Elle associe une méningonévrite fébrile à des signes pyramidaux et cérébelleux ou des troubles sensitifs. La méningonévrite se manifeste par les symptômes suivants : hypoacousie, paralysie faciale, diplopie, dysphagie céphalée, nausée et

vomissement. Le pronostic de cette forme neurologique de la listériose est sévère (Kuntzer, Radziwill, & Maeder, 2004).

Enfin dans environ 30 % des cas, l'infection à *L. monocytogenes* chez la femme enceinte se limite à une simple bactériémie ou à une forme asymptomatique et la listériose est révélée par ses conséquences chez le fœtus (avortement) et le nouveau-né.

## 4.2. Chez le nouveau-né

Les deux types de listériose chez le nouveau-né sont : la listériose néonatale précoce et la listériose néonatale tardive.

### ➤ La listériose néonatale précoce

Elle est appelée précoce parce qu'elle se manifeste dès la naissance ou dans les 24 heures qui suivent la naissance. Elle résulte d'une contamination par voie transplacentaire. La listériose néonatale précoce se traduit par une septicémie, une détresse respiratoire aiguë et plus rarement par une méningite ou une myocardite. La granulomatose septique infantile est la forme la plus sévère et elle se traduit par une éruption maculopapuleuse, pustuleuse extensive associée à des ictères et à des atteintes d'autres organes comme la rate, le rein, les poumons, le système nerveux central et le tube digestif (Lara Tejero & Pamer, 2004). Malgré un traitement antibiotique adapté et des soins de réanimation appropriés, le pronostic de la listériose néonatale précoce est souvent défavorable et justifié par leur mortalité globale qui se situe entre 20 % et 50 %.

### ➤ La listériose néonatale tardive

Dans ce cas de figure, l'enfant naît en bonne santé après une grossesse sans problème. La listériose néonatale tardive résulte d'une contamination du fœtus lors de la traversée des voies génitales pendant l'accouchement. Elle apparaît au bout d'une incubation de 14 jours en moyenne par une méningite identique à celles dues aux autres agents infectieux (fièvre, bombement de la fontanelle, anorexie, irritabilité, diarrhée et hypotonie). Le pronostic dans ce cas est meilleur mais dépend de la rapidité de la prise en charge thérapeutique. Il existe toutefois des séquelles neurologiques comme l'hydrocéphalie ou le retard psychomoteur (Bonnet, 2003).

Devant le manque de spécificité des manifestations cliniques de la listériose, un diagnostic étiologique certain repose sur des examens complémentaires que nous allons voir dans les lignes qui suivent.

## 5. Diagnostic

Les examens complémentaires à réaliser sont pour la plupart des examens microbiologiques. Ils regroupent : la réalisation d'un prélèvement, l'isolement et la mise en culture du germe, l'identification, l'antibiogramme et le typage.

➤ Les prélèvements

La nature des prélèvements à réaliser en cas suspicion d'une listériose dépend des tableaux cliniques, mais quel que soit le tableau clinique, et surtout en cas de fièvre supérieur à 38°C pendant la grossesse, un prélèvement sanguin doit être systématiquement réalisé. Ce dernier permettra de mettre en évidence une bactériémie. En cas de manifestation neurologique, on peut réaliser un prélèvement du liquide céphalo-rachidien (LCR). L'examen cytot bactériologique des urines est rarement positif en cas de listériose.

En cas de suspicion d'une listériose néonatale les sites de prélèvement sont assez nombreux. On peut faire un prélèvement placentaire (mise en culture d'un fragment placentaire, frottis placentaire), un prélèvement du LCR, du liquide gastrique, des lochies, et d'autres sites chez le nouveau-né (sécrétions nasales, sécrétions conjonctivales, anus, selles...). En cas d'avortement, il est possible de réaliser un prélèvement utérin.

Les échantillons prélevés doivent être maintenus à une température de 4°C jusqu'à l'analyse qui commence par une mise en culture et un isolement.

➤ Mise en culture et isolement.

*L. monocytogenes* est une bactérie de l'environnement, ce qui la rend peut exigeante en élément nutritif et facilite son isolement des prélèvements biologiques. (Gasarov, Hughes, & Hansbro, 2005).

Pour la mise en culture, la réalisation d'une hémoculture ou la culture de tout autre prélèvement peut se faire dans des flacons (contenant un bouillon soja-caséine ou un bouillon cœur-cerveille, bouillon d'enrichissement pour *Listeria*, des peptones, supplémentés en nutriments et en facteurs de croissance) en aérobie (O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub>) ou en anaérobie (CO<sub>2</sub> et N<sub>2</sub>). Les flacons pour systèmes manuels sont moins performants, plus coûteux et exposent à un risque de contamination de l'échantillon. Il est recommandé d'utiliser les flacons pour systèmes automatisés (flacon Bactec, flacon Bact Alert). Ces derniers mettent en évidence la croissance bactérienne grâce à un indicateur coloré. Si la culture n'est pas nécessaire, la mise en évidence de la présence de la bactérie dans le prélèvement sera faite soit dans un bouillon nutritif glucosé à 5 % comme le milieu de Kliger, soit sur une gélose Trypticase-soja (TSA). L'isolement de la bactérie des selles se fera dans une gélose pour *Listeria* selon Ottaviani & Agosti (ALOA). Pour les autres prélèvements, des géloses nutritives ordinaires ou à 5 % de sang frais supplémentées ou non en acide nalidixique et colistine (gélose ANC) peuvent être utilisées. Les milieux de culture ensemencés doivent être incubés pendant 24 heures à 37°C (Lecuit & Leclercq, 2012). D'autres géloses utilisables pour l'isolement sont disponible, il s'agit : des géloses Oxford (OXA), Oxford modifiée (MOX) PALCAM (PAL).

Sur une gélose TSA, la bactérie forme des colonies lisses, transparentes et à bords réguliers. Sur les géloses d'isolement elle peut former des colonies noires (géloses OXA et MOX), des colonies gris-vert (PAL) et des colonies bleu-vert (ALOA). Elle est aussi capable d'hydrolyser l'esculine en D glucose + esculetine. Mais cette réaction n'est pas spécifique à *L. monocytogenes* car toute les *Listeria* sont esculine positif. Une réaction esculine positive se manifeste par la formation d'un complexe marron foncé à noir dans le milieu bile-esculine.

Le principe et l'intérêt de la gélose ANC réside dans le fait que c'est un milieu riche (mélange de peptone, agar, amidon, chlorure de sodium, sang, acide nalidixique et colistine) qui permet la culture et l'isolement des bactéries exigeantes. L'acide nalidixique et la colistine sont des

antibiotiques qui inhibent la croissance des bactéries gram négatif. Ce milieu de culture est à la base un critère d'orientation pour les streptocoques grâce à la lecture de l'hémolyse. Mais il se trouve aussi que *L. monocytogenes* possède une activité hémolytique grâce à la listériolysine. L'examen macroscopique des colonies de la bactérie sur une gélose ANC montre un halo d'éclaircissements complets à bord net mettant en évidence une hémolyse.

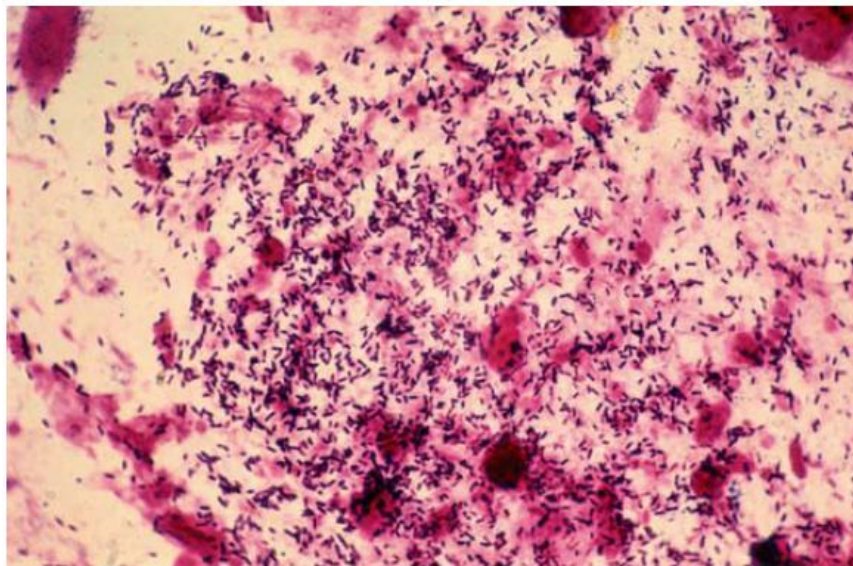
Il s'avère important de répéter les hémocultures chez une femme enceinte en cas de recherche d'une listériose, au moins 3 hémocultures par 24h et avant tout antibiothérapie car la bactériémie est discontinue et les hémocultures ne sont pas régulièrement positives.

➤ Identification

Les tests d'identification comprennent : la coloration Gram, le test à la catalase, la mobilité, la galerie et le CAMP test.

- La coloration Gram

La muréine est un peptidoglycane qui compose la paroi de toutes les bactéries. Cette paroi est recouverte d'une membrane externe chez les bactéries Gram –, alors que les bactéries Gram + en sont dépourvues. Cette information est importante car elle est utilisée dans la taxonomie. Elle permet avec la reconnaissance de la morphologie et le mode de groupement des bactéries de renseigner sur l'ordre et le genre dont fait partie la ou les bactéries étudiées



**Figure 7** Coloration Gram de *Listeria monocytogenes* dans un liquide amniotique, grossissement x 1000 (Epelboin & Bossi, 2010).

L'observation au microscope d'un frottis fixé sur une lame après les différentes étapes de coloration et décoloration, montre dans le cas de *L. monocytogenes* des bacilles gram + polymorphes colorés en violet (figure 7).

Ce polymorphisme est souvent à l'origine d'erreurs de laboratoire faisant évoquer à l'examen direct un aspect de cocci Gram positif (confusion avec un streptocoque ou un entérocoque), de corynebacterium, ou de bacilles diphtéroïdes (Epelboin & Bossi, 2010).

- La catalase et la mobilité.

Le test à la catalase est utilisé pour orienter l'identification de certaines bactéries Gram +. En effet, certaines bactéries peuvent développer des réactions métaboliques en l'absence d'oxygène, ces réactions peuvent aboutir à la production d'eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). L'eau oxygénée doit être éliminée car c'est un poison cellulaire. Si l'eau oxygénée n'est pas détruite la vie aérobie devient impossible et la bactérie devient anaérobie stricte. Or, nous avons dit que *L. monocytogenes* peut se développer en présence ou en absence d'oxygène, la plupart des bactéries aérobies possèdent une catalase. Le principe du test de la catalase repose sur la réaction suivante :  $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ . La catalase modifierait la vitesse de cette réaction chimique (catalyseur). La manipulation consiste à déposer une goutte d'eau oxygénée à 10 volumes sur une lame propre et sèche, puis à l'aide d'une pipette boutonnée ajouter l'inoculum bactérien. L'apparition de bulles signifie que le test est positif et que la bactérie est catalase +, l'absence de bulles signifie que le test est négatif. Pour éviter les erreurs, l'inoculum bactérien ne doit pas être prélevé dans une gélose contenant de la catalase ou dans une gélose au sang parce qu'elle possède une activité catalasique.

Le milieu mannitol mobilité nitraté est un milieu en tube qui permet de mettre en évidence la capacité à fermenter le mannitol, la réduction des nitrates en nitrites et la mobilité de la bactérie. La présence de l'agar dans ce milieu permet aux bactéries de s'y déplacer. La manipulation consiste à ensemencer le milieu de culture par une pique centrale à l'aide d'une pipette chargée de suspension bactérienne. L'incubation se fait à 37°C. À cette température *L. monocytogenes* est immobile et par conséquent le test est négatif (absence de trouble et de diffusion le long de la pique.).

- La galerie et le CAMP test

La recherche de l'utilisation des sucres se fait préférentiellement avec la galerie API *Listeria*. Ce test permet d'identifier les genres, les espèces et les sous-espèces de *Listeria*. La galerie est constituée de 10 microtubes qui contiennent des substrats déshydratés. Ces substrats permettent la réalisation de tests enzymatiques ou de fermentation de sucres. Les réactions produites pendant l'incubation se manifestent par le changement spontané de coloration ou sont révélées par l'addition de réactifs. L'identification est réalisée en 24 heures sans avoir recours à des tests complémentaires, c'est la raison pour laquelle le CNRL recommande l'utilisation de la galerie API *Listeria* et non celle de la galerie API CORYNE. Cette dernière doit être complétée par des tests supplémentaires car elle ne permet que le diagnostic du genre *Listeria* et est à l'origine de confusion, notamment l'absence de distinction entre *L. monocytogenes* et *L. grayi* (Lecuit & Leclercq, 2012). La lecture des réactions est réalisée visuellement avec le tableau de lecture et l'identification obtenue grâce à la liste des profils de la notice technique.

Le test de Christie-Atkins-Munch-Peterson (CAMP test) est aussi un outil très utile pour aider à identifier l'espèce de *Listeria*. Le test est simple à réaliser et facile à lire. Il consiste à réaliser un ensemencement de souches de *Staphylococcus aureus* β-hémolytique et *Rhodococcus equi* en un seul trait en traçant des lignes parallèles, sur une gélose au sang de mouton ou une gélose double couche avec une très fine couche de gélose au sang. Les ensemencements doivent être suffisamment séparés pour permettre la lecture des souches à tester et des souches témoins qui seront ensemencées perpendiculairement entre les 2 organismes indicateurs, sans qu'elles ne se touchent. Après une incubation de 24 à 48 heures à 35 à 37°C, une réaction positive est visible

par une zone de  $\beta$ -hémolyse à l'intersection entre les souches testées et la souche indicatrice (OIE, 2005).

Le potentiel hémolytique et la capacité à utiliser les sucres par les différentes espèces de *Listéria* sont représentés dans le tableau VIII.

**Tableau VIII:** différenciation des espèces de *Listéria* (OIE, 2005).

Espèces	Hémolyses	Production d'acide		Test CAMP	
		Rhamnose	Xylose	<i>S. aureus</i>	<i>R. equi</i>
<i>L. monocytogenes</i>	+	+	-	+	-
<i>L. innocua</i>	-	V	-	-	-
<i>L. ivanovii</i>	+	-	+	-	+
<i>L. seeligeri</i>	(+)	-	+	(+)	-
<i>L. welshimeri</i>	-	V	+	-	-
<i>L. grayi</i> subsp. <i>Grayi</i>	-	-	-	-	-
<i>L. grayi</i> subsp. <i>Murrayi</i>	-	V	-	-	-

V : variable; (+) : réaction faible ; + : > 90 % réactions positives ; - : pas de réaction.

#### ➤ L'antibiogramme

Le CNRL recommande l'utilisation de la gélose MUELLER-HINTON supplémentée avec 5% de sang ou non pour la réalisation de l'antibiogramme. C'est un milieu solide standardisé qui permet d'étudier la sensibilité des bactéries aux antibiotiques par diffusion ou par dilution. Théoriquement sa composition est la suivante: peptones, hydrolysate de caséine, agar, calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), magnésium ( $\text{Mg}^{2+}$ ). Avec supplémentation ou non de 5% de sang de mouton (MHB) ou 5% de sang de cheval (MHF). La standardisation du milieu est nécessaire pour l'obtention de résultats fiables. Celle-ci concerne les limites des concentrations des cations  $\text{Mg}^{2+}$  et  $\text{Ca}^{2+}$ . En effet, les variations de concentration de ces cations peuvent influencer les résultats obtenus. Les principaux antibiotiques à tester sont : l'amoxicilline, la pénicilline G, la gentamicine, la tétracycline, l'érythromycine, le chloramphénicol et le triméthoprime-sulfaméthoxazole. L'interprétation des résultats des tests réalisés selon la méthode de diffusion ou de dilution est détaillée dans les mises à jour périodiques du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM) (Lecuit & Leclercq, 2012).

#### ➤ Le typage et les tests sérologiques

Les méthodes de typages sont nombreuses, mais toutes n'ont pas la même faculté à différencier les souches bactérienne de la même espèce. Cette faculté de différenciation se traduit par l'indice de discrimination (DI) propre à chaque méthode. L'indice de discrimination est la probabilité d'analyser comme différente deux souches non apparentées. Il a été démontré que

certaines méthodes sont plus discriminantes que d'autres, ceci dit de la moins discriminante à la plus discriminante on distingue : le sérotypage (DI= 0,666), le ribotypage (DI= 0,85) et le pulsotypage (0,93) (Radomski, 2005-2006).

Le sérotypage de *L. monocytogenes* est une méthode séro-immunologique basée sur la réaction d'agglutination entre un anticorps et un antigène bactérien flagellaire H ou somatique O. Des sérums spécifiques et standardisés sont utilisés (antisérum O: polyvalent=OI/OII, OV/OVI et monovalent= OI, OIV, OVI, OVII, OVIII OIX, OIII), (antisérum H= A, AB, C, D). La combinaison de la nature de l'antigène O et de l'antigène H permet d'indiquer le sérotype de la souche testée (tableau 1). Le typage peut aussi être réalisé grâce à une méthode moléculaire, comme la PCR (polymerase chain reaction) multiplex. Cette méthode permet de différencier 5 sérogroupe regroupant plusieurs sérotypes : le sérogroupe I (sérotypes 4a, 4ab et 4c), le sérogroupe IIa (sérotype 1/2a et 3a), le sérogroupe IIb (sérotypes 1/2b, 3b et 7), le sérogroupe IIc (sérotypes 1/2c et 3c), le sérogroupe IV (sérotypes 4b, 4d et 4e) (Morobe, Obi, Nyila, & al., 2012).

Le ribotypage est une technique de biologie moléculaire au cours de laquelle le génome bactérien est digéré avec une nucléase de restriction pour obtenir des morceaux d'ADN de tailles différentes. Ces morceaux d'ADN sont transférés sur une membrane après séparation par électrophorèse. Certaines régions du génome codant pour l'ARN ribosomique sont révélées par chimiluminescence afin de réaliser une empreinte génétique des souches testées. Cette empreinte est aussi appelée profil ribotypique. Le ribotypage permet donc de classer des profils ribotypiques au sein d'un même ensemble appelé ribotype (J. Borius, 1981). Le ribotypage automatisé a été uniformisée entre les laboratoires par l'utilisation de matériels standardisés et d'enzymes de restriction spécifiques à la souche analysée. Malgré cette uniformisation la nomenclature des ribotypes reste différente d'un laboratoire à un autre (Radomski, 2005-2006).

Le pulsotypage est une méthode de biologie moléculaire dite de macro-restriction qui consiste à digérer le génome de la bactérie par une nucléase à rare site de coupure. Cette digestion a pour but d'obtenir des longs morceaux d'ADN de tailles différentes qui seront séparés par électrophorèse en champ pulsé. La révélation des morceaux d'ADN se fait grâce l'action du bromure d'éthyldium. Le Pulsotypage permet d'établir un profil pulsotypique. Mais cette méthode est très peu standardisée et il n'existe pas de protocoles uniques entre les laboratoires, ni de nomenclature des profils pulsotypiques (Radomski, 2005-2006).

Le lysotypage est une technique d'identification des bactéries, au sein d'une même espèce, en fonction de leur sensibilité aux différents bactériophages. Depuis la découverte des phages spécifiques pour les espèces de listéria en 1945, de nombreuses études ont évalué l'utilité des phages typant *L. monocytogenes*.

Les autres techniques sérologiques sont fondées sur la détection d'anticorps anti-listériolysine O. Leur usage ainsi que celle des techniques de diagnostic rapide basées sur des réactions immuno-enzymologiques ne sont pas validés dans de larges populations et leurs limites sont nombreuses : diagnostic retardé, en particulier chez la femme enceinte, sensibilité imparfaite, valeurs prédictives inconnues et risque de fausse positivité par réactivité croisée avec d'autres bactéries Gram + (Wagner & Allerberger, 2010).

L'identification réglementaire de *L. monocytogenes* ne nécessite pas le typage des isolats. Mais le typage peut avoir un intérêt épidémiologique, c'est grâce à ce dernier qu'on peut savoir si



une souche bactérienne isolée chez un patient provient de la même source que celle isolée chez d'autres patients ou dans l'environnement. Plus précisément, le sérotypage, le ribotypage, le pulsotypage et dans une moindre mesure le lysotypage permettent de confirmer ou d'éliminer une source commune comme la cause d'une épidémie d'origine alimentaire et d'identifier les sérovars les plus isolées (voir tableau IX).

**Tableau IX:** Distribution (en %) des souches de *L. monocytogenes* isolées de cas humains par géoséro groupe de 1999 à 2011 (Goulet, Leclercq, Laurent, & al., 2012).

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>Nombre d'isolats cliniques /an</b>	240	222	186	202	197	233	212	280	310	268	319	298	277
<b>IIa (sérotype 1/2a et 3a)</b>	27	33	33	22	26	30	24	29	30	33	28	34	30
<b>IIb (sérotype 1/2b, 3b et 7)</b>	20	16	22	18	22	11	17	17	15	10	14	13	14
<b>IIc (sérotype 1/2c et 3c)</b>	5	3	3	4	5	4	3	4	5	4	8	2	2
<b>IV (sérotype 4b, 4d et 4e)</b>	48	48	42	55	47	55	56	50	50	53	50	51	54
<b>I.(sérotype 4a, 4ab 4c )</b>	< 1	0	0	< 1	< 1	0	0	0	< 1	0	< 1	0	0

## 6. Traitement

### 6.1. Antibiotiques indiqués et antibiotiques contre-indiqués

Le traitement de la listériose repose essentiellement sur une antibiothérapie adéquate. Le germe reste très sensible aux antibiotiques *in vitro*. La plupart des antibiotiques que le CNRL recommande d'utiliser pour la réalisation de l'antibiogramme sont actifs sur *L. monocytogenes*. Les céphalosporines de troisième génération et les quinolones sont inactives. Cependant, la question qu'on peut se poser est celle de savoir si on peut utiliser ces antibiotiques (antibiogramme) chez la femme enceinte, car depuis les accidents causés par le Thalidomide, le potentiel tératogène et fœtotoxique des médicaments en général et des antibiotiques en particulier est reconnu. Avant d'aborder la stratégie thérapeutique, nous allons voir parmi ces antibiotiques lesquels sont à risque au cours de la grossesse et pourquoi ils le sont.

#### L'amoxicilline et la pénicilline

L'amoxicilline appartient à la famille des pénicillines à large spectre. Les études réalisées sur ces pénicillines à large spectre ne fournissent aucun argument en faveur d'un risque pour la reproduction. L'ancienneté de la commercialisation et la négativité des études de tératogénèses



concernant les pénicillines, font en sorte qu'on puisse utiliser l'amoxicilline chez la femme enceinte (Brun Del re, 1973).

La pénicilline G est encore appelée benzylpénicilline. Il s'agit d'une pénicilline sensible aux  $\beta$ -lactamases. Cette molécule se lie fortement aux protéines plasmatiques. Son caractère très ionisé, sa haute polarité et sa clairance rapide font en sorte que les taux de transfert placentaire soient faibles. On retrouve ainsi de faibles taux amniotiques et fœtaux. La pénicilline G est aussi une molécule très ancienne et les études expérimentales n'ont révélé aucune malformation ni aucune foetotoxicité. On peut donc aussi l'utiliser chez la femme enceinte, (Robert-Gnansia, 2006). Mais on ne peut pas l'utiliser dans le traitement de la listériose, car en France elle n'est pas indiquée, sans doute à cause de l'augmentation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de cette molécule vis-à-vis de *L. monocytogenes* observée au fil des années. Cette augmentation pourrait traduire une résistance (Morvan, Moubareck, A., & al., 2010).

### La gentamicine

Appartient à la famille des aminosides. Les molécules de cette famille passent rapidement le placenta pour atteindre le liquide amniotique et la circulation fœtale. Les études expérimentales réalisées ne révèlent pas de risque de malformations fœtales, mais révèle plutôt un risque de foetotoxicité dose dépendante (AE. Czeizel, 2000). En effet, la néphrotoxicité et l'ototoxicité observées chez l'adulte ont suscité des interrogations sur le risque d'atteinte rénale et auditive du fœtus en cas d'administration de la gentamicine chez la femme enceinte. Ces effets ont été observés expérimentalement aux fortes doses, mais dans l'espèce humaine aucun cas n'a été rapporté (Regev, Litmanowitz, Arnon, & al., 2000). La gentamicine conserve des indications pendant la grossesse malgré ces risques théoriques de néphrotoxicité et d'otoxité. Il est recommandé d'utiliser des doses modérées et fractionnées.

### Les tétracyclines

Les cyclines peuvent passer la barrière placentaire. Des malformations dentaires et osseuses ont été rapportées chez les enfants dont les mères avaient été exposées aux cyclines pendant leur grossesse. Des toxicités maternelles sont aussi possibles. De nombreux cas cliniques rapportent que la prise de tétracycline à partir du deuxième trimestre de grossesse expose à un risque de coloration jaunâtre des dents de lait et de la dentition définitive. Ce risque est fonction de la molécule, de la durée du traitement, du dosage et du stade de la calcification dentaire au moment de l'exposition. Cette coloration dentaire n'influence pas la formation de caries, elle est esthétique. Des anomalies de l'ostéogenèse sont possibles mais n'ont pas de traduction clinique notable. De nombreuses études ont révélé d'autres anomalies du type hernies inguinales, cardiopathie avec transposition des gros vaisseaux et cataracte liés à des dépôts jaunâtres au niveau du cristallin. Pour ce qui est de la toxicité maternelle, des cas de stéatose hépatiques sévère ont été rapportés après une administration en intraveineuse d'une dose de cycline supérieure à 2g/j au troisième trimestre. Les tétracyclines sont donc contre-indiquées lors du deuxième et du troisième trimestre de grossesse (Robert-Gnansia, 2006).

### L'érythromycine

Appartient à la famille des macrolides, famille qui contient de nombreux inhibiteurs enzymatiques. L'érythromycine a un faible taux de transfert de la barrière placentaire, ce taux

varie d'une personne à l'autre et est difficile à évaluer. Des suspicions d'augmentation du risque de sténose du pylore et d'arythmie cardiaque chez les nouveau-nés des grossesses exposées ont été émises, mais les études réalisées pour vérifier ces suspicions ont conclu à l'absence d'effet significatif (Mahon, Rosenmann, & Kleiman, 2001). Les données disponibles ne suffisent pas à contre-indiquer cette molécule d'une façon absolue chez la femme enceinte, mais si on a le choix on préférera l'utilisation de l'amoxicilline.

#### Le Triméthoprim-sulfaméthoxazole

Le taux de transfert de la barrière placentaire du triméthoprim est plus élevé que celui du sulfaméthoxazole. Cette association est généralement déconseillée pendant la grossesse à cause des propriétés anti-foliques du triméthoprim. La plupart des études publiées ne révèlent aucun effet tératogène lié à l'utilisation de cette association (Hernandez-Diaz, Werler, Walker, & al., 2000).

#### Le chloramphénicol

Cette molécule n'est plus commercialisée en France depuis 1996, mais on l'utilise encore en Afrique, dans certains territoires d'outre-mer et dans certains autres pays d'Europe. Cette molécule est responsable d'une toxicité maternelle et d'un risque d'aplasie médullaire que l'on peut rencontrer chez les femmes non enceintes. Des cas de collapsus cardiovasculaire ont été décrits non seulement chez les nouveau-nés traités par cette molécule, mais aussi chez les nouveau-nés des mères traitées pendant les derniers jours de la grossesse. Cet effet est dose dépendante et dépend aussi de l'immaturation des enzymes impliquées dans le métabolisme du médicament chez le fœtus et le nouveau-né. Il est recommandé d'éviter cette molécule et toutes les molécules appartenant à la famille des phénicolés au troisième trimestre de grossesse. Son utilisation reste possible au premier et au deuxième trimestre (Robert-Gnansia, 2006).

## **6.2. Stratégies thérapeutiques.**

La précocité de la mise en place de cette antibiothérapie permet d'améliorer le pronostic maternel et/ou fœtal. Les stratégies thérapeutiques de la listériose chez la femme enceinte et chez le fœtus sont représentées dans le tableau X.

Chez la femme enceinte, pour une fièvre non documentée, on administrera de l'amoxicilline per os. L'association amoxicilline + gentamycine en intraveineuse pendant 4 jours en moyenne est le traitement de choix des formes bactériémiques. L'administration de l'amoxicilline est à poursuivre après les 4 jours de co-administration. L'alternative en cas d'allergie à l'amoxicilline est l'érythromycine.

Chez le nouveau-né, une infection précoce nécessite la mise en place urgente d'un traitement antibiotique. Le traitement de référence repose aussi sur l'association amoxicilline + gentamycine pendant 4 jours en moyenne pour les formes septicémiques et les méningites. L'administration de l'amoxicilline est aussi à poursuivre après les 4 jours de co-administration.

Le traitement peut aussi rencontrer certains problèmes qui sont susceptibles de le rendre inefficace. Il s'agit : de la localisation intracellulaire facultative de *L. monocytogenes* et de

l'émergence de certaines souches multirésistantes. Des résistances acquises à la tétracycline, à la minocycline, au chloramphénicol, aux macrolides et à la triméthoprimine ont été rapportées (Morvan, Moubareck, A., & al., 2010).

Les mécanismes conférant une antibiorésistance aux souches de *L. monocytogenes* isolées chez l'homme en France, sont les mêmes que ceux trouvés chez les souches alimentaires et environnementales. La plupart de ces mécanismes impliquent l'acquisition de gènes, tels que les plasmides autotransférables des souches multirésistantes d'une autre espèce de *Listeria* ou d'autres bactéries Gram positif comme les Streptocoques, les Entérocoques ou les Staphylocoques. Les mécanismes spécifiques à chacune des molécules suscitées ont été rapportés : la résistance de *L. monocytogenes* à la tétracycline et à la minocycline impliquerait une protection ribosomale liée à l'acquisition des transposons de conjugaison et un phénomène d'efflux. La résistance au chloramphénicol est due à l'acquisition d'un gène codant pour l'acétyltransférase qui catalyse l'acétyl-S-coenzyme A (une enzyme impliquée dans le métabolisme de cette molécule). La résistance aux macrolides impliquerait l'acquisition d'un gène codant pour la méthyltransférase de la sous unité 23 S de l'ARN, ce qui modifierait le site de liaison des antibiotiques. Pour la triméthoprimine, la résistance serait due à l'acquisition d'un gène de résistance à l'action de la dihydrofolate réductase (Morvan, Moubareck, A., & al., 2010).

Ces résistances acquises n'ont aucune conséquence clinique tant qu'elles ne concernent pas le traitement de première intention de la listériose. Cependant, le transfert des gènes de résistance provenant d'autres bactéries et l'augmentation de la CMI de la pénicilline G soulignent la nécessité d'activer et de continuer la surveillance de la sensibilité de *L. monocytogenes* aux antibiotiques. Cette observation suggère aussi la nécessité de réaliser systématiquement des tests de sensibilité avant de prescrire ces antibiotiques comme alternative en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements de premier choix.

**Tableau X:** Stratégie thérapeutique de la listériose chez la femme enceinte (Bonnet, 2003).

	Premier choix	Alternative (si allergie)	Durée du traitement
<i>Femme enceinte</i>			
— Fièvre non documentée	Amoxicilline (4 g/j per os)	Érythromicine per os	10 à 14 jours
— Bactériémie à <i>Lm</i> *	Amoxicilline IV (200 mg/kg/j) +	Érythromicine IV (4 g/j)	14 à 21 jours**
	Gentamicine IV (4 mg/kg/j)		3 à 5 jours
<i>Listériose néonatale</i>			
— Forme septicémique	Amoxicilline IV (200 mg/kg/j) +		10 à 15 jours
— Méningite	Gentamicine (3 mg/kg/j)		3 à 5 jours

\* *Listeria monocytogenes*.

\*\* Certains recommandent de poursuivre l'amoxicilline seule jusqu'à la fin de la grossesse [1].

## IV. PREVENTION DE LISTERIOSE

---

L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) dans son bulletin épidémiologique de mars 2014 fait état d'une recrudescence des cas de listériose humaine en Europe. Cette recrudescence pourrait s'expliquer par l'enregistrement ces dernières années des taux élevés et non conforme de *L. monocytogenes* dans certaines denrées alimentaires.

Une enquête coordonnée au niveau européen sur la prévalence de *L. monocytogenes* dans certaines denrées alimentaires prêtes à la consommation a été organisée par la Direction Générale de la Santé et des Consommateurs (DG-SANCO). Cette enquête a été pilotée en France par la DGCCRF qui a organisé la réalisation des prélèvements dans les plus grandes villes (Paris, Marseille, Lyon, Toulouse, Nice, Nantes, Strasbourg et Montpellier) afin de représenter l'exposition potentielle de 30 % de la population humaine nationale. Le prélèvement des échantillons s'est déroulé sur deux périodes : une en 2010 et l'autre en 2011. 1695 prélèvements se répartissant en 3 catégories ont été réalisés : les fromages au lait cru à pâte molle ou semi molle ayant subi une pasteurisation ou un traitement thermique(421), les produits à base de viandes traités thermiquement et emballés (412) et les poissons fumés à chaud ou à froid (862). Parmi les 1695 échantillons analysés, 37 se sont avérés positifs à *L. monocytogenes*, dont 1 échantillon issu des prélèvements de fromage, 4 issus des viandes et 32 échantillons des poissons. Quels que soient le type de produit et la localisation géographique, le taux de prévalence correspondant aux échantillons testés positivement est de 2 % (Roussel, Félix, Agbessi, & al., 2014).

D'autres enquêtes similaires réalisées en 2000, 2004 et 2006 ont elles aussi révélé des taux anormalement élevés de *L. monocytogenes* dans les mêmes catégories d'aliments (AFSSA, 2003; AFSSA, 2009). Ces résultats peuvent remettre en cause l'efficacité des différents moyens de maîtrise du danger *Listeria* et des procédés de transformations industriels des aliments. Il semble important de faire un rappel de ces moyens de maîtrise. Mais avant nous parlerons d'abord des 3 catégories d'aliments suscitées, des facteurs influençant leur contamination et la croissance de cette bactérie entre le point de production et le moment de la consommation, ensuite nous parlerons des différents moyens de maîtrise et de la classification de ces aliments par rapport à la réglementation.

## **1. Le lait, les viandes, les poissons fumés, les produits d'origines végétales et les facteurs qui peuvent favoriser la contamination par *L. monocytogenes*.**

Beaucoup de facteurs interviennent pour faciliter la croissance et la survie de *L. monocytogenes*. Parmi ces facteurs on peut citer : la température de stockage, la composition de l'aliment, la relation entre la durée de stockage et la température de stockage au point de vente et au lieu de consommation, l' $a_w$ , le pH, la concentration en sel de l'aliment et l'atmosphère (tableau XI). Les limites de croissance et de survie de la bactérie évoquées dans ce tableau, sont basées sur des travaux réalisées en laboratoire et ne devrait être utilisés que pour estimation de l'impact sur les denrées alimentaires.

## 1.1. Le lait et les produits laitiers

Le lait peut être contaminé avant (interne) ou pendant la traite (externe). Mais un traitement thermique efficace comme la pasteurisation élimine les bactéries présentes. La durée de conservation du lait à température réfrigérée est plus ou moins longue et son  $a_w$  se situe entre 0,99 et 0,95 ce qui est compatible avec la croissance de la bactérie. Ainsi la présence de *Listéria* est peu probable dans le lait pasteurisé mais une contamination après le traitement permet sa croissance. Le risque de listériose par portion consommée est faible, mais la fréquence élevée de la consommation du lait fait en sorte que celui-ci soit largement impliqué dans un grand nombre de listériose (Lovett, Francis, & Hunt, 1987).

La croissance de la bactérie dans les fromages dépend de l' $a_w$  et du pH. L'affinage est un procédé qui contribue non seulement à la modification de caractères organoleptiques (texture et saveur) des fromages mais aussi entraîne l'augmentation de leur pH au niveau de la croûte. Cette augmentation de pH associée à l'aérobiose en surface favorisent le développement de *L. monocytogenes* dans ce type de produit laitier. Ceci dit dans les fromages à pâte fraîche elle peut se développer à  $\text{pH} > 4,5$ , alors que son développement est maîtrisé à  $\text{pH} < 4,5$ . Dans les fromages à pâte pressée la combinaison  $\text{pH}-a_w$  influence la croissance de la bactérie. Celle-ci est maîtrisée à  $\text{pH} < 5,2$  et avec un  $a_w < 0,92$ . Les fromages à pâte molle présentent un risque de contamination élevée et le microorganisme peut se développer à  $\text{pH} > 4,5$  (Ryser & Marth, 1987).

## 1.2. Les viandes et produit dérivés

Les denrées alimentaires de cette catégorie proviennent pour la plupart des animaux d'élevages (volailles, porcins, bovins). La contamination peut survenir soit pendant l'élevage (ingestion de fourrage contaminé, contamination de leur environnement par les excréta de leur congénères sains et malades), soit dans les abattoirs par contact avec les excréta ou les viscères souillées.

Les charcuteries (saucisse, jambon cru sec, saucisson sec) sont les produits les plus impliqués dans cette catégorie d'aliment. Leur  $a_w$  situé entre 0,99 et 0,87 rend possible la croissance de la bactérie. Mais ils peuvent contenir des nitrites, du sel et de l'acide lactique qui en fonction de leur concentration, empêche le développement des bactéries pendant la conservation de l'aliment. Par exemple, 100 ppm de nitrites sont inefficaces si le pH initial du milieu est supérieur à 7,5. Mais une concentration de 50 ppm est bactériostatique lorsque le pH du milieu de croissance est inférieur à 6. De même, l'effet bactériostatique des nitrites s'accroît en cas d'anaérobiose du milieu, de baisse de la température, et en présence de NaCl (Buchanan, Stahl, & Whiting, 1989; Buchanan & Phillips, 1990). Les procédés traditionnels de fabrication de ces produits ne comportent généralement pas de traitement assainissant sauf chez certains fabricants qui ont souvent recours à un traitement thermique entre la fermentation et le séchage. C'est donc encore une fois la température de stockage et le pH qui vont être essentiels pour maîtriser le risque.

### 1.3. Les poissons fumés.

*L. monocytogenes* peut se développer dans les produits issus de la mer après les différents traitements qu'ils doivent subir pour être conservé avant la consommation. C'est le cas par exemple du poisson fumé et plus précisément du saumon. En effet la durée de conservation du saumon après fumage peut être longue, ce qui pourrait faciliter la croissance de la bactérie si l'aliment était contaminé. Le fumage à froid est plus utilisé que le fumage à chaud. Mais les deux méthodes n'ont pas de véritable impact sur la neutralisation de la croissance de *L. monocytogenes*, car on a pu observer que sa destruction pendant le fumage à chaud n'empêchait pas de re-contamination ultérieure et les re-contaminations après un fumage à froid sont tout aussi possible (Eklund, Poysky, Paranjpye, & al., 1995; Duffes, 1999).

Certains aliments d'origines végétales sont aussi à risque (pommes de terres, radis, feuilles externes des salades et des choux, graine de soja). Leur contamination a généralement lieu avant la récolte par contact avec les sols ou les eaux d'irrigation souillées. Cette contamination est en général peu élevée (<1 bactérie/g de végétaux), c'est pourquoi on retrouve souvent la bactérie à de faible pourcentage dans les végétaux commercialisés et les produits de IVe gamme. Ces derniers sont des produits végétaux conditionnés en unités ménagères ou collectives, crus, frais, ayant fait l'objet d'un épluchage, coupage ou toute autre opération touchant l'intégrité du produit.

**Tableau XI:** Facteurs influençant la croissance et la survie de *Listeria monocytogenes* (OIE, 2005).

Facteurs	Peut se développer			Peut survivre
	Limite < de développement	Conditions optimales	Limites > de développement	
Température (°C)	2 à 3	30 à 39	45	-18
pH	4,2 à 4,3	7,1	9,4 à 9,5	3,3 à 4,2
a <sub>w</sub>	0,90 à 0,93	0,99	> 0,99	< 0,90
Concentration en sel %	< 0,5	0,7	12 à 16	≥ 20
Atmosphère	Anaérobie facultative : développement en présence et absence d'oxygène			
Traitement thermique	Exemple; une combinaison température-temps de 70°C-2minutes est nécessaire pour réduire de 10 <sup>6</sup> le nombre de <i>L. monocytogenes</i>			

En plus de ces facteurs, Les risques de contamination se situent à tous les échelons de la transformation des aliments et sont classés avec la méthode des 5 M : contamination liée à la matière première, au milieu, au matériel, à la méthode et à la main d'œuvre.

Le matériel et la main d'œuvre ont été décrits comme la source secondaire de contamination du poisson fumé, la source primaire étant la peau du poisson surtout si elle est physiquement altérée et les viscères de poissons crus (Eklund, Poysky, Paranjpye, & al., 1995).

La contamination du lait et des produits laitiers peut être importante pendant les étapes de fabrication, à cause de l'humidité ambiante des milieux qui est favorable à la croissance et la survie de la bactérie (Porritt & Sutherland, 1996).

Chez les produits d'origine végétale, la préparation et la transformation des matières premières en légumes prêts à l'emploi constituent des facteurs favorisant la contamination secondaire (Breer & Baumgartner, 1992).

## **2. Moyens de maîtrise du danger *Listeria* utilisés dans l'industrie agro-alimentaire**

Les industries agro-alimentaires ont mis en place de nombreux moyens de lutte contre *Listeria monocytogenes* depuis qu'ils ont découvert le danger que représentait cette bactérie. Parmi ces moyens de lutte on peut citer : le pH, la température, l'irradiation, le système combiné, les antiseptiques et le conditionnement qu'on appellera ici «moyens de maîtrise courants» et l'utilisation des bactériophages qui est une technique en cours de développement, mais que l'on pratique déjà dans certains pays qu'on appellera «moyens de maîtrise en développement». Ces traitements sont employés soit pour éliminer les bactéries présentes dans les aliments et les milieux contaminés, soit pour empêcher leur prolifération, l'utilisation pour les deux finalités à la fois est aussi possible.

### **2.1. Moyens de maîtrise courants**

#### **a) Maintien du pH des aliments à une valeur peu propice à la croissance de *L. monocytogenes***

Cette méthode consiste à ajouter dans les aliments des additifs qui vont maintenir leur pH à une valeur qui ne favorisera pas la croissance de la bactérie. Ces additifs sont souvent utilisés pour la conservation des aliments. C'est le cas par exemple des acides citriques, acétiques et lactiques qui ont la capacité d'inhiber la croissance de *L. monocytogenes* à un pH inférieur à 4,5 et ce à n'importe quelle température. L'acide benzoïque et l'acide para-amino-benzoïque semblent être plus inhibiteurs que ceux que nous avons cités (Larpen, 2000).

#### **b) Les traitements thermiques**

Les procédés de pasteurisations permettent de réduire considérablement les quantités de *L. monocytogenes* dans les aliments étant donné qu'elle ne produit pas de spore, mais des phénomènes de thermorésistance ont été observés lors de l'exposition à une température de 65°C pendant 20 minutes (Larpen, 2000). *L. monocytogenes* n'est pas une bactérie naturellement thermorésistante, on peut la détruire rapidement à 60°C (Bréand, Fardel, Flandrois, & al., 1998). Sa thermo-tolérance serait donc probablement influencée par des prétraitements thermiques. En effet, un préchauffage à 47,5°C pendant 3 heures peut entraîner la résistance ultérieure à une température de 65°C (Pagan, Condon, & Sala, 1997). Une protection thermique peut aussi être observée dans des aliments très gras ou très sucrés (Juneja, Foglia, & Marmer, 1998; Pan, Breidt, & Gorski, 2010)



### c) Les traitements par des rayons et par la pression

La résistance à l'irradiation aux rayons gamma de *L. monocytogenes* est faible, une dose de 2 kGy permet de la détruire aux inocula habituellement rencontrés dans les aliments (Potter & Osterholm, 1997). Une dose de 0,28 à 0,61 kGy peut réduire de 90% une population de *L. monocytogenes* contenu dans un aliment. Bien qu'étant un traitement efficace, son utilisation rencontre des difficultés sans doute pour des raisons économiques, politiques et psychologiques. Certains consommateurs voient en l'irradiation une technique abstraite et compliquée qui fait intervenir de l'énergie nucléaire (Chawla & Chander, 2004).

Les rayonnements Ultra-violet sont aussi très efficaces surtout à 254 nm mais il y a un problème d'accessibilité dans les matrices alimentaires qui rend ce traitement difficile à utiliser (Larpen, 2000). Celui-ci est par contre très utilisé dans le domaine du traitement de l'eau.

C'est aussi une bactérie peu résistante à la pression, il faut appliquer 375 MPa pendant 15 minutes pour réduire la population de 5 unités  $\text{Log}_{10}$  à 20°C. (Cheftel & Culioli, 1997). La résistance à la pression varie en fonction de la souche et en fonction du milieu, c'est ainsi qu'on peut retrouver certaines souches qui sont plus résistantes dans le lait que dans la viande.

### d) Le système combiné

Le système combiné implique l'association d'un piègeur de fer à des bactéries lactiques bactériocinogéniques. L'atome de fer est un élément essentiel dans le développement de plusieurs microorganismes à l'exception des bactéries lactiques. Grâce au génie génétique, les bactéries lactiques sont utilisées non seulement pour la conservation des aliments, mais aussi comme antimicrobien surtout celles qui sont capable de produire la bactériocine (protéines ou peptides produites naturellement par certaines bactéries et ayant une activité bactéricide et/ou bactériostatique). Le piègeur de fer inhibe le développement de la flore compétitive et potentialise l'effet des bactériocines (Piard & Desmazeaud, 1992).

### e) Les traitements désinfectants

Les antiseptiques utilisés ont des propriétés oxydantes. Il s'avère tout de même important de respecter certaines conditions comme le dosage et le temps de contact pour avoir une efficacité optimale. La matière organique interfère avec les antiseptiques oxydants, d'où la difficulté d'utiliser ces derniers sur les aliments. Ces antiseptiques sont très utiles pour le traitement des surfaces qui sont en contact avec les aliments. Un rinçage de ces surfaces après l'action des agents désinfectants s'avère nécessaire. Certains antiseptiques oxydants comme le chlore, la chloramine en milieu acide, les ammoniums quaternaires, et les iodophores ont une activité listéricides à des concentrations variant de 25 à 200 ppm en fonction de la molécule, d'autres molécules comme le mono-ester d'acide laurique et le lauryl dipropylène triamine sont efficaces en présence d'acide lactique à 18 mM ou en solution alcaline à pH 10,5 avec du NaCl à 10 % (Oh & Marshall, 1994; Larpen, 2000; Vasilev, Japheth, Andorn, & al., 2009).

## **f) Influence des modes de conditionnement sur la croissance de *Listeria monocytogenes***

Il existe deux moyens de conditionnement des aliments : l'emballage sous vide et l'emballage sous atmosphère modifiée. Le premier moyen consiste à réduire l'atmosphère dans le conditionnement, alors que dans le deuxième la composition de l'atmosphère interne du conditionnement est modifiée. D'après de nombreuses expériences, l'emballage sous atmosphère modifiée semble être plus inhibiteur que l'emballage sous vide. Mais cet effet inhibiteur sur la croissance de *L. monocytogenes* n'est pas décisif et les résultats ne sont probants que dans certains essais, si l'atmosphère modifiée est anaérobie (100% CO<sub>2</sub> OU 100% N<sub>2</sub>) et la température basse. Aucun de ces deux moyens ne garantit donc une protection suffisante contre la croissance de cette bactérie au cours d'un stockage prolongé (Dacosta, 1995).

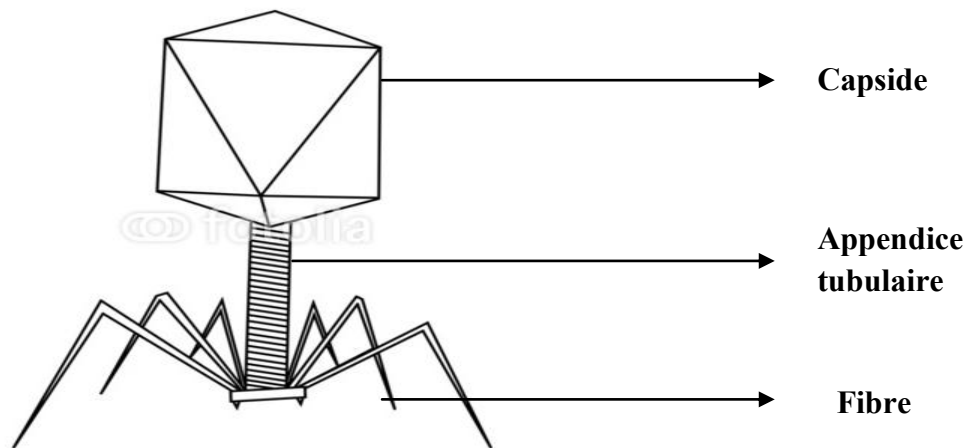
## **2.2. Moyens de maîtrise en développement : les bactériophages**

De nouvelles techniques de traitement et de conservation des aliments doivent être continuellement développées afin de répondre à l'objectif principal de tout programme de sécurité alimentaire : la protection des consommateurs. Le développement de ces techniques vise aussi à contrôler les agents pathogènes émergents et leur impact à l'échelle mondiale. L'utilisation de préparations à base de bactériophages est l'une de ces techniques. Avant d'aborder ce moyen de lutte, il semble utile de présenter les bactériophages ensuite leurs rôles et leurs applications seront abordés.

### **a) Bactériophages : présentations générales**

Les bactériophages sont aussi appelés tout simplement phages. Phage vient du Grec «Phageton», ce qui veut dire consommation ou nourriture. Les bactériophages sont des virus qui infectent les bactéries et sont inoffensifs pour les humains, les animaux et les plantes. Depuis leur découverte en 1915, les phages ont été largement utilisés non seulement en médecine humaine et vétérinaire, mais aussi dans divers milieux agricoles (Sillankorva, Oliveira, & Azeredo, 2012).

La composition et la structure des phages sont identiques à celles des autres virus. Il y'a des phages à ADN et des phages à ARN, double ou simple brin. Leur génome est contenu dans une structure de géométrie variable appelée capsid. La plupart des phages observées jusqu'à nos jours présentent un appendice tubulaire qui interviendrait dans le processus infectieux (figure 7).



**Figure 8** : Structure schématique d'un phage (Bartual, Otero, Doval, & al., 2010).

Les phages sont sans doute les organismes les plus anciens et les plus répandus. Pour certaines estimations ils seraient âgés de 3 milliards d'années et leur nombre se situerait entre  $10^{30}$ - $10^{32}$  (Sulakvelidze, 2013). Les deux types de phages à présent identifiées sont : les phages virulents ou lytiques et les phages tempérés.

#### **b) Mécanisme d'action et interaction phages-bactéries.**

Les phages sont des parasites obligatoires, leur multiplication prend en charge la machinerie protéique de l'hôte. Ils peuvent provoquer la lyse des cellules pour libérer les particules du virus nouvellement formé ce phénomène est appelé : voie lytique, elle est empruntée par les phages virulents. Ils peuvent aussi conduire à l'intégration de l'information génétique dans le chromosome bactérien sans mort cellulaire, cette alternative appelée voie lysogénique est utilisée par les phages tempérés (Sillankorva, Oliveira, & Azeredo, 2012).

Les cycles infectieux se déroulent en 3 étapes :

- L'absorption

Certains phages peuvent infecter un large spectre d'hôte alors que le spectre d'action d'autres ne se limite qu'à une seule bactérie. Ceci pourrait s'expliquer par la spécificité de l'hôte, car toutes les protéines virales ne sont pas reconnues par les récepteurs exprimés à la surface des bactéries. Ces récepteurs sont pour la plupart des liposaccharides, des lipoprotéines et des protéines. (Crowford, Gstelnd, & Gstelnd, 1964).

- La fixation ou attachement

Elle est marquée par une liaison irréversible entre le phage et la surface cellulaire de l'hôte. Cette liaison se fait soit par le biais des récepteurs impliqués lors de l'absorption, soit par le recrutement de nouveaux récepteurs (Weidel & Kellenberger, 1955).

- Le transfert du génome

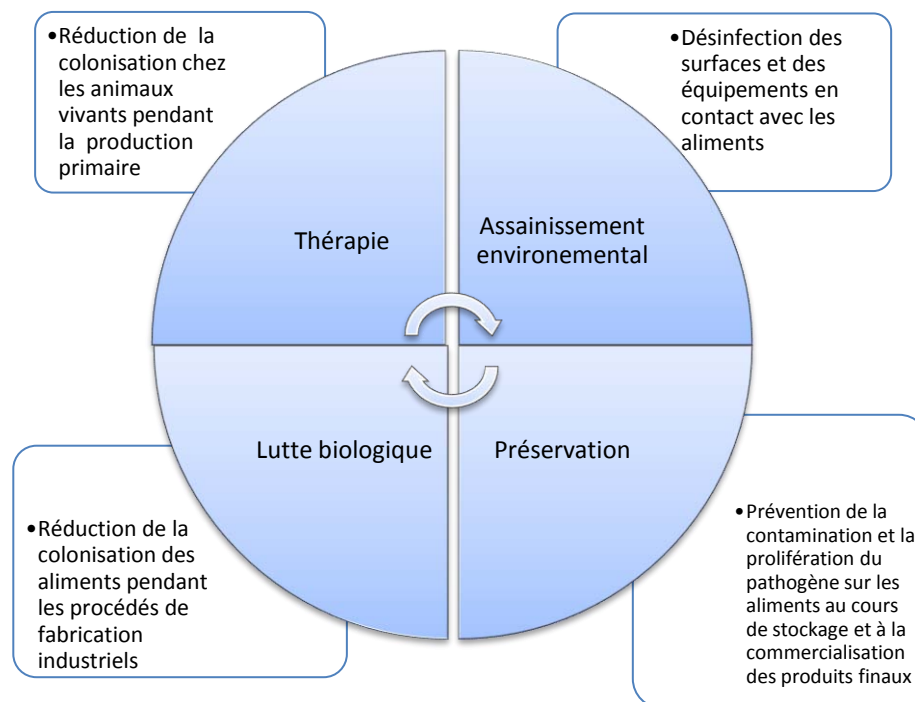
Le phage déclenche l'injection de son génome dans la bactérie. Les phages à appendice tubulaire utilisent ce dernier pour véhiculer le génome. Ils contractent l'appendice et l'enfoncent comme une aiguille jusqu'au cytoplasme. Les phages sans appendice ont développé des alternatives pour transférer leur génome. Certains utilisent des structures de la capsid et plus

précisément une membrane lipidique interne qui au contact de la bactérie se projette à l'extérieur de la capsid et sert de véhicule au génome (Lanni, Mc Corquodale, & Wilson, 1964; Lanni, 1965).

Des études ont montré que les conditions environnementales (pH, désinfectants comme le chlore et l'acide lactique à 2 %) et l'état physiologique de l'hôte (les composants de la paroi, altération physiologique et virulence) peuvent influencer les interactions phage-hôtes en changeant la sensibilité de la cellule hôte à l'infection phagique et/ou la productivité d'une infection par des phages (lyse ou lysogenèse). Cependant, les circonstances conduisant ces facteurs à moduler la sensibilité de la cellule hôte à l'infection phagique ne sont pas claires (Denes & Wiedmann, 2014).

### c) Rôle et utilité des phages dans la sécurité alimentaire

L'utilisation des phages dans l'industrie agro-alimentaire vise à éliminer ou réduire considérablement la contamination des aliments par des agents pathogènes bactériens d'origine alimentaire (*E. coli*, *Campylobacter*, *Salmonella* et *Listeria*). Cette approche comprend 4 principales applications (figure 8).



**Figure 9\_ Applications possibles des phages dans la chaîne alimentaire (Sillankorva, Oliveira, & Azeredo, 2012).**

La réduction de la colonisation chez les animaux vivants pendant la production primaire (thérapie par les phages) est une stratégie utilisée dans la production primaire juste avant l'abattage ou lors de la croissance de l'animal pour réduire la probabilité de contamination croisée avec les matières fécales animales au cours de la transformation des aliments

(Rosenquist, Nielsen, Sommer, & al., 2003). Les préparations phagiques peuvent être administrées par voie orale (mêlé dans l'eau potable ou de la nourriture) par pulvérisation et par voie rectale.

La lutte biologique peut être réalisée par l'application des phages directement à la surface des denrées alimentaires comme les viandes, les fruits et légumes frais et les aliments transformés ou même mélangés avec du lait cru (Snyde & Champness, 2007).

Dans l'industrie alimentaire, les biofilms se trouvent sur les surfaces des équipements utilisés, par exemple, pour le traitement des aliments, le stockage, ou la transformation, en particulier dans les sites qui ne sont pas faciles à nettoyer ou à désinfecter. Certains travaux réalisés *in vitro* et utilisant des phages contre des biofilms formés par des bactéries pathogènes montrent que dans des conditions idéales, une réduction importante de cellules viables peut être atteinte. L'utilisation des phages pour l'assainissement dans l'industrie agro-alimentaire est prometteuse bien que très difficile à cause de la diversité des bactéries trouvées dans des contextes différents (Sillankorva, Oliveira, & Azeredo, 2012).

Les phages sont également efficaces en tant qu'agents de bio-préservation alimentaire car ils pourraient intervenir dans la lyse des hôtes à des températures aussi basses comme 1°C (Greer, 1982; Greer, 1988). Ils limitent donc la croissance des bactéries dans les aliments réfrigérés ainsi que la détérioration de ces derniers (Bigwood, Hudson, Billington, & al, 2008).

#### **d) Applications pratiques**

L'activité listéricide des phages a été démontrée. Les données expérimentales montrent que les phages sont très efficaces contre les bactéries en croissance active (Snyde & Champness, 2007). Les conditions environnementales et l'état physiologique de l'hôte peuvent influencer cette activité listéricide.

Compte tenu des sources d'éclotions de listériose, les recherches de l'effet des phages sur *L. monocytogenes* se sont concentrées principalement sur les applications post-récoltes (tableau XII). Les deux premières études de ce tableau ont été réalisées en utilisant la combinaison d'un phage à la nisine, un peptide antibactérien à large spectre utilisé pendant la production pour prolonger la durée de conservation par suppression de la prolifération des bactéries gram-positives et des bactéries pathogènes. Cette combinaison a un effet synergique efficace, mais cette efficacité peut être réduite par un faible pH. 4 autres études ont utilisé des phages P100, ces derniers ont été très efficace pour inhiber la croissance de *Listeria*, à des températures de stockage pendant plusieurs jours (Sillankorva, Oliveira, & Azeredo, 2012).

Les produits à base de bactériophages conçus pour améliorer la sécurité alimentaire doivent être approuvés par des organismes de réglementation pertinents avant leur utilisation en post-récolte dans les industries de transformation alimentaire (Sulakvelidze, 2013).

En 2006 aux Etats-Unis, une préparation phagique de lutte biologique contre *L. monocytogenes* a été approuvée par la USFDA (United state food and drug administrartion) pour une utilisation dans les produits prêts à être mangés (*RTE Food*) (ListShield<sup>TM</sup> anciennement connu sous le nom LMP-102) (Bren, 2007). D'autres préparations sont en cours de développement (Denes & Wiedmann, 2014).

La préparation est composée d'un cocktail de bactériophages lytiques qui peut être appliquée directement sur les aliments (Mahony, McAuliffe, Ross, & al., 2011).

Malgré la sécurité et l'ubiquité des phages lytiques, leur acceptation par les industries agro-alimentaires modernes a été relativement lente. En plus de la prudence des industries à l'égard de l'adoption de cette nouvelle technologie, il y a plusieurs autres problèmes potentiels qui peuvent interférer avec son acceptation (Sulakvelidze & Pasternack, 2010). Le problème peut-être soit technique (l'identification des méthodes optimales pour les applications industrielles et la nécessité d'utiliser les phages à des concentrations élevées pour une efficacité optimale), ou non technique (l'efficacité et le coût du traitement par les phages versus le coût des robots de transformation alimentaire, l'acceptation des consommateurs qui seraient peu réceptifs à l'idée de manger un aliment ayant une étiquette sur laquelle il est marqué « traité par les phages ») (Sulakvelidze, 2013).

Le transfert des gènes de résistance provenant d'autres bactéries est aussi un problème auquel l'utilisation des phages peut se heurter. D'une façon générale, les bactéries et leurs phages respectifs sont engagés dans une bataille constante. Afin de pouvoir proliférer dans un environnement riche en phages, les bactéries développent continuellement un arsenal impressionnant de mécanismes de défense (inhibition de l'absorption, restriction et modification des sites de liaison, des systèmes protéiques et enzymatiques qui englobent l'infection...) et en réponse, les phages développent des contre-stratégies pour échapper à ces systèmes de défense (adaptation au nouveau site de liaison, lutte contre le système de restriction et de modification, mécanismes d'évasion passif et actif...). Beaucoup de mécanismes, que les bactéries utilisent pour résister aux phages, ne sont néanmoins pas encore caractérisés, ce qui illustre clairement la nécessité de faire des études supplémentaires approfondies sur les interactions phage-hôte. Etant donné que la plupart des études portant sur les mécanismes de défense visent les phages à ADN, les études pourraient s'orienter sur les phages à ARN avec pour objectif de découvrir de nouveaux mécanismes de résistance ainsi que les stratégies utilisées par les phages pour éviter ces mécanismes de résistance (Samson, Magadan, Sabri, & al., 2013; Labrie, Samson, & Moineau, 2010).

**Tableau XII: Applications post-récolte de phages anti-*Listeria* (Sillankorva, Oliveira, & Azeredo, 2012).**

Année	Produits	Phage(s)	Stratégies	Principaux résultats	Références
2002	Viande (bœuf haché)	Mélange phage-nisine	Application à la surface	Le mélange phage-nisine a été efficace dans le bouillon, mais pas dans le tampon ou sur le bœuf cru	(Moorhead & Dykes, 2002)
2003	Les produits frais (melons, pommes)	Cocktail de phage (LM-103, LM-102) combiné avec la nisine	Application ou pulvérisation à la surface	Le cocktail a provoqué une réduction des UFC de 2,0 à 4,6 log dans les melons et seulement 0,4 log dans les pommes. Phage + nisine a réduit les UFC de 5,7 (melon) et 2.3 (pomme) log	(Leverentz, Conway, Camp, & al., 2003)
2004	Les produits frais (melons)	Cocktail de phage	Pulvérisation	La pulvérisation des morceaux de melon a réduit les UFC de 6,8 unités log après 7 jours de stockage	(Leverentz B. , Conway, Janisiewicz, & al., 2004)
2005	Les aliments transformés (fromages doux)	P100	Appliqué sur des surfaces au cours du lavage des croûtes	Réduction des UFC ou éradication totale	(Carlton, Noordman, Biswas, & al., 2005)
2009	Les aliments transformés (jambon cuit)	P100	Application à la surface	Réduction rapide des UFC de 1 log. Réduction de 2 log après 14 à 28 jours de stockage	(Holck & Berg, 2009)
2009	Les produits frais ( <i>RTE food</i> )	A511, P100	Ajouté aux aliments	L'éradication des cellules bactériennes dans les aliments liquides. Pour les aliments solides réduction des UFC jusqu'à 5 log	(Guenther, Huwyler, Richard, & al., 2009)
2010	Viande et filet de saumon	P100	Application à la surface	Une inhibition complète de la croissance à 4°C pendant 12 jours, à 10°C pendant 8 jours, et à 30°C pendant 4 jour	(Soni & Nannapaneni, 2010)
2010	Viande et filet de poisson-chat	P100	Application à la surface	Réduction des UFC de 1,4-2,0 log à 4°C, de 1.7- 2.1 log à 10°C, et 1.6 - 2.3 log à 22°C	(Soni, Nannapaneni, & Hagens, 2010)
2011	Les aliments transformés (fromage)	A511	Application à la surface	Le nombre des UFC a chuté de 3 log après 22 jours. Les applications répétées des A511 ont retardé davantage la repousse	(Guenther & Loessner, 2011)
2011	Poulet prêt-à-manger	FWLLM1	Ajouté aux aliments	Réduction des UFC de 2,5 log à 30°C. A 5°C, la repousse a été empêché pendant 21 jours	(Bigot, Lee, & McIntyre, 2011)

### **3. La microbiologie prévisionnelle**

C'est l'évaluation du devenir d'une contamination microbienne dans un produit alimentaire. Elle s'appuie de nos jours sur des procédures expérimentales et repose sur une connaissance des flores et des effets de l'environnement sur celle-ci. Cette définition de la microbiologie prévisionnelle semble rejoindre celle de l'AFSSA qui pense que : «*la microbiologie prévisionnelle fait appel à la fois à des connaissances sur la physiologie des cellules microbiennes dans l'environnement auquel elles sont soumises et à une approche de simulation numérique qui sous-entend la prise en compte de critères et une pratique en accord avec les contraintes liées à cette technique. Les effets des facteurs environnementaux spécifiques au produit, sont déterminés habituellement à partir d'une croissance expérimentale. De ce fait il sera plus juste de parler, d'utilisation à visée prévisionnelle d'une microbiologie quantitative par simulation numérique*» (AFSSA, 2000).

Il est possible de tester plusieurs modélisations de croissance de *L. monocytogenes* en fonction des conditions environnementales (croissance-température, croissance-pH, croissance- $a_w$ , croissance-atmosphère) avant la commercialisation des aliments.

Deux groupes de modèles sont aujourd'hui proposés pour l'ensemble des micro-organismes y compris *L. monocytogenes* : les premiers modèles visent à reproduire la forme sigmoïde des courbes observées (en représentation semi-logarithmique); les seconds modèles sont obtenus à partir d'une construction dynamique (formulation différentielle) associant variation initiale du taux de croissance, progression exponentielle et saturation.

Les modèles du second groupe reprennent les conditions environnementales qui ont été citées, sont assez simple à réaliser et sont préférentiellement utilisés par les microbiologistes. Ils sont réalisables grâce à des logiciels informatiques (Sym'Previus, ComBase Predictor. Seafood Spoilage and Safety Predictor).

La limite de la microbiologie prévisionnelle est qu'elle ne peut pas prendre en compte toutes les situations comme les modifications du procédé de fabrication, l'incidence de différentes ruptures de chaîne du froid par exemple.

Pour pallier à cette limite, il est possible de faire appel à des tests de laboratoire comme le test de croissance qui permet d'estimer la croissance de *L. monocytogenes* dans un aliment artificiellement contaminé (par un mélange d'au moins 3 souches de *L. monocytogenes*) et conservé dans des conditions raisonnablement prévisibles de la production à la consommation. Le test de vieillissement est aussi une alternative. Ce test permet d'évaluer la croissance de la bactérie dans un aliment naturellement contaminé et conservé dans des conditions raisonnablement prévisibles de la production à la consommation.

### **4. Règlementation et classification des aliments**

En 1992 le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) a proposé une densité critique sanitaire (relation dose-réponse) de 100 UFC de *L. monocytogenes*/g à la consommation. D'après les données épidémiologiques de cette époque, aucune épidémie n'avait pour origine un aliment qui contenait une densité inférieure à celle proposée et les



données actuelles ne sont pas suffisantes pour la modifier. Cette densité est admise pour les aliments n'ayant pas fait l'objet de traitement assainissant ou susceptibles d'avoir été re-contaminés après traitement, il s'agit notamment de certains laits et produits laitiers, des produits fumés et/ou séchés des produits ayant été re-manipulés avant leur conditionnement, des produits végétaux de IVe gamme qui sont susceptibles d'être consommé cru.

Dans le cadre de la gestion des non-conformités, la note de service DGAL/SDHA/N98/N° 8088 du 12 mai 1998 édicte en France les instructions aux services de contrôle. D'après ces instructions, le critère cible à la production et à la distribution est l'absence de *L. monocytogenes* dans 25 grammes de produits (tableau XIII).

Au niveau européen, la Directive Européenne 92/46/CEE fixe des critères microbiologiques pour les produits laitiers et mentionne l'absence de *L. monocytogenes* dans 1 ou 25 grammes. Il n'y a pas de réglementation commune couvrant l'ensemble des denrées alimentaires, mais certains pays ont établis des recommandations et des critères. En Allemagne et au Pays Bas la présence de 100 ou même 1 000 *L. monocytogenes* dans un gramme de certaines denrées au moment de leur consommation est tolérée. En Italie tout comme aux Etats-Unis, l'absence totale dans 25 grammes de produits est recommandée. Au Danemark et au Canada, une contamination inférieure à 100 *L. monocytogenes* par gramme pour certains produits, et l'absence de ces microorganismes dans d'autres est requise, et en particulier pour ceux qui présentent des facteurs écologiques favorisant la croissance bactérienne et dont la durée de conservation est relativement longue (Gravani, 1999).

La mise en évidence de *L. monocytogenes* dans les aliments rencontre encore d'énormes difficultés qui seraient sans doute liées au fait que la contamination d'un même lot d'aliments n'est pas homogène car pour deux produits d'un même lot, l'un peut être contaminé et l'autre non. De même la contamination au sein d'un aliment n'est pas homogène car un produit peut être contaminé en profondeur et ne pas l'être en surface (Catteau, 1999). À titre informatif plusieurs méthodes de recherche, de dénombrement et d'identification de *L. monocytogenes* dans les aliments existent : il y'a les méthodes dites classiques et les méthodes modernes qui utilisent des protocoles et qui sont dites normalisées et standardisées (normes NF EN ISO 11290-1/ NF EN ISO 11290-2 et normes EN ISO 16140 pour la recherche et le dénombrement, norme NF EN ISO 7218 pour l'identification).

**Tableau XIII:** Classement des aliments et seuils critiques sanitaire (d'après la note de service DGAL/SDHA/N98/N°8088)

	<b>Recherche de <i>L. monocytogenes</i> dans 25 g (sur 5 unités)</b>	<b>Dénombrement (sur 5 unités)</b>	<b>Critères applicables à la PRODUCTION</b>	<b>Critères applicables à la DISTRIBUTION</b>
Catégorie A : Aliments spécialement destinés à la consommation par des populations à risque (aliment pour nourrissons, Aliments spéciaux à usage médical)	Oui	Inutile	Absence dans 25g	Absence dans 25g
Catégorie B : Aliments ayant fait l'objet d'un traitement assainissant dans leur conditionnement définitif ou conditionnés aseptiquement après traitement	Oui	Inutile	Absence dans 25g	Absence dans 25g
Catégorie C1 : Produits crus ou ayant subi un traitement insuffisant pour les assainir, à l'exception des produits à base de lait, qu'ils soient consommés crus ou après cuisson	Oui	Oui	Absence dans 25g ; tolérance possible si les tests ont montré que le critère à la distribution était respecté	m=100/g, avec n=5 et c=0 : tout résultat sur une unité supérieur à 100 <i>L. monocytogenes</i> /g conduit à conclure à un résultat non satisfaisant pour l'échantillon <sup>(1)</sup>
Catégorie C2 : Produits ayant subi un traitement assainissant puis manipulés avant conditionnement, à l'exception des produits à base de lait	Oui	Oui	Absence dans 25g ; tolérance possible si les tests ont montré que le critère à la distribution était respecté	m=100/g, avec n=5 et c=0 : tout résultat sur une unité supérieur à 100 <i>L. monocytogenes</i> /g conduit à conclure à un résultat non satisfaisant pour l'échantillon <sup>(1)</sup>
Catégorie C3 : Produits à base de lait autre que ceux visés aux point A et B	Oui	Utile	Absence dans 25g ou dans 1g pour certains fromages	m=100/g, avec n=5 et c=0 : tout résultat sur une unité supérieur à 100 <i>L. monocytogenes</i> /g conduit à conclure à un résultat non satisfaisant pour l'échantillon <sup>(1)</sup>

(1) La limite de 100 *L. monocytogenes* par gramme correspond à une tolérance qui n'est acceptable que dans le cas où le producteur de la denrée a fait réaliser une « étude de vieillissement » prouvant qu'à la DLC (date limite de consommation) la denrée respecte le critère fixé dans la colonne distribution

Des recommandations ont aussi été proposées par le Comité Scientifique Vétérinaire de Santé Publique (tableau XIV et XV). Ces recommandations sont fondées sur les tolérances admises en fonction de la technologie employée. Ces tableaux ont été réalisés à partir d'éléments recueillis en Allemagne et au Danemark.

**Tableau XIV:** Classement des produits prêts à être consommés et critères proposés (d'après le Comité Scientifique Vétérinaire de Santé Publique 1999)

Aliments	Critères proposés
<p>A : Aliments traités dans le conditionnement</p> <p>B : Produits ayant subi un traitement thermique, puis manipulés, et supportant la croissance de <i>L. monocytogenes</i> au cours de la conservation à la température préconisée</p> <p>C : Produits ayant subi un léger traitement, non thermiquement, et supportant la croissance de <i>L. monocytogenes</i> au cours de la conservation à la température préconisée.</p>	Absence de <i>L. monocytogenes</i> dans 25 g de produits à la production
<p>D : Produits ayant subi un traitement thermique, puis manipulés, et stabilisés contre la croissance de <i>L. monocytogenes</i> au cours de la conservation à la température préconisée</p> <p>E : Produits légèrement traités, non thermiquement, et stabilisés contre la croissance de <i>L. monocytogenes</i> au cours de la conservation à la température préconisée</p> <p>F : Produits crus, prêts à être consommés</p>	$m < 100$ <i>L. monocytogenes</i> /g au moment de la consommation, et pendant toute la conservation

**Tableau XV:** Exemple de produits (d'après le Comité Scientifique Vétérinaire de Santé Publique 1999)

Catégorie	Exemples de produits
B - D	Produits carnés tels le jambon cuit, les saucisses, les poissons fumés à chaud, les fromages à pâte molle fabriqués à partir de lait pasteurisé
C - E	Poissons ou produits carnés fumés à froid, fromages fabriqués à partir de laits non pasteurisés
F	Tartare, légumes tranchés, graines germées
La séparation respective entre les groupes B et D, C et E, est fondée sur la technologie de préparation utilisée	

En dépit de tous les traitements listéricides qui ont été évoqués et de toutes les précautions prises par les industries agro-alimentaires, certains aliments présentent toujours des taux anormalement élevés de *L. monocytogenes* à la production et à la distribution. Une prévention secondaire semble nécessaire pour stopper la recrudescence des cas de listériose observée ces dernières années. Les professionnels de santé en générale et les pharmaciens d'officine en particulier pourraient jouer un rôle important dans cette prévention secondaire notamment chez les sujets à risque comme la femme enceinte.

## **5. Rôle du pharmacien d'officine**

La loi numéro 2009-879 du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST) a redéfini les missions du pharmacien d'officine. D'après cette loi, l'une des missions du pharmacien d'officine est la participation aux actions d'éducation pour la santé et la prévention. Grâce à sa proximité et son accessibilité, le pharmacien pourra identifier les femmes enceintes, leur parler de la maladie et des risques qu'elles encourent en la contractant, et leur donner des conseils pour éviter la contamination.

Il sera donc recommandé aux femmes enceintes d'éviter « *les aliments fréquemment contaminés par *L. monocytogenes* tels que les fromages au lait cru (surtout à pâte molle), la croûte des fromages en général, les poissons fumés, les coquillages crus, le tarama et les produits carnés crus type charcuterie* » (ANSES, 2013).

Il est aussi important d'adopter de bonnes pratiques d'hygiène domestique comme par exemple :

- « - *Pour les aliments qui doivent être conservés au froid, le réfrigérateur doit être réglé à 4 °C au plus.*
- *À chaque fois que des aliments ont souillé des surfaces, les nettoyer sans tarder.*
- *Ne pas poser d'aliments non emballés directement sur les étagères.*
- *Respecter l'hygiène domestique : nettoyer ustensiles et surfaces de travail avant et après usage.*
- *Se laver les mains après la manipulation de produits crus.*
- *Bien laver les légumes et herbes aromatiques avant de les manger ou de les cuisiner.*
- *Conservé les restes au réfrigérateur moins de 3 jours, et dans le cas d'aliments à consommer chauds, les réchauffer à une température interne supérieure à +70 °C.*
- *Respecter les dates limites de consommation (DLC) pour les aliments conditionnés et s'il s'agit de produits à la coupe, les consommer le plus rapidement possible »* (ANSES, 2013) (voir annexe 2)

## V. CONCLUSION

---

*Listeria monocytogenes* est une bactérie virulente et pathogène pour l'homme. Cette virulence et cette pathogénicité sont d'autant plus importantes lorsque le système immunitaire est affaibli comme c'est le cas chez la femme enceinte. La transmission se fait par l'alimentation et par voie materno-fœtale avec des conséquences grave pour le fœtus et/ou l'enfant à naitre. Le développement des moyens de lutte contre *L. monocytogenes* et la mise en place d'un système de surveillance en 1998 ont certes permis de contrôler les épidémies de listériose, mais des cas sporadiques de listériose et de listériose materno-fœtale avec des mortalités fœto-néonatales sont toujours rapportés. La présence de taux anormalement élevés de la bactérie dans une certaines catégories d'aliments dit à risque et l'ingestion de ces aliments semblent en être la cause, car la plupart des femmes enceinte ayant contracté la listériose pendant leur grossesse affirme avoir consommé un aliment à risque au cours cette période. Il s'avère important de renforcer la sécurité lors des processus de transformation des aliments afin de limiter les éventuelles contaminations liées aux 5 M, de renforcer les contrôles des aliments à la production et à la distribution, finalement il faut continuer à diffuser les informations nécessaires à la prévention. Cette dernière perspective nécessite l'implication des professionnelles de santé en générale et des pharmaciens d'officine en particulier. La première perspective nécessite un travail rigoureux de la part des industries qui devraient renforcer : la sélection, la désinfection, le nettoyage et le contrôle des matières premières, la désinfection et le nettoyage soigneux des locaux, plans de travail et du matériel, l'hygiène corporelle stricte du personnel (lavage régulier des mains et port de gant, de toque), le respect de la chaine du froid, des températures de stockage et la réduction des dates limites de consommation. Le développement et la promotion de nouveaux traitements listéricides comme l'utilisation des phages semble être des perspectives pleines de potentielles et prometteuses, il ne reste qu'à l'industrie agro-alimentaire de s'affranchir des problèmes techniques auxquelles elle fait face et de trouver les bons arguments pour convaincre les consommateurs.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

---

AE. Czeizel, M. J. (2000). A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand. J. Infect. Dis* , 32, pp. 309- 313.

AFSSA. (2003, 11 10). *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments Rapport de la commission Listeria de l'AFSSA 2000*. Consulté le septembre 25, 2014, sur [www.afssa.fr](http://www.afssa.fr): <http://www.afssa.fr/dossiers/rapport.asp>

AFSSA. (2009). *Agence française de sécurité sanitaire des aliments, avis sur l'augmentation des cas de listériose et le lien éventuel avec l'évolution des modes de production de préparation et de consommation des aliments*. Consulté le Mai 22, 2014, sur [www.afssa.fr](http://www.afssa.fr): <http://www.afssa.fr/Documents/MIC-Ra-ListeroseAliments.pdf>

AFSSA. (2000). *Rapport de la Commission d'étude des risques liés à Listeria monocytogenes*. afssa.

Angelidis, A. S., & Smith, G. M. (2003). Role of the glycine betaine and carnitine transporters in adaptation of *Listeria monocytogenes* to chill stress in defined medium. *App. Env. Microbiomogy* , 69, pp. 7492-7498.

ANSES. (2013, Mai 13). *Articles de A à Z/ ANSES- Agence nationales de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*. Consulté le Octobre 05, 2014, sur [www.anses.fr](http://www.anses.fr): <https://www.anses.fr/fr/glossaire/1120>

Aureli, P., Giovanni, C. F., Caroli, D., & al. (2000). An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes*. *N. Engl. J. Med.* , 342, pp. 1236-1241.

Bartual, S. G., Otero, J. M., Doval, C. G., & al. (2010). Structure of the bacteriophage T4 long tail fiber receptor-binding tip. *PNAS Direct* , 107, pp. 20287–20292.

Beaufort, A. (2010). *Guides européens relatifs à la durée de vie des aliments prêts à être consommés au regard de Listeria monocytogenes*. Anses.

Berche, P. (1995). Physiopathologie des infections à *Listeria monocytogenes*. *Med. Mal. Infect.* , 25, pp. 197-209.

Bertholom, C. (2008). Impact de la prévention sur l'évolution des infections maternofoetales. *OptionBio numero 410 ( 15 decembre 2008)* .

Bielecki, J., Youngman, P., & Connelly, P. (1990). *Bacillus subtilis* expressing a haemolysin gene from *Listeria monocytogenes* can grow in mammalian cells. *Nature* , 345, pp. 175-176.

Bigot, B., Lee, W. J., & McIntyre, L. (2011). Control of *Listeria monocytogenes* growth in a ready-to-eat poultry product using a bacteriophage. *Food Microbiology* , 28, pp. 1448-1452.

Bigwood, T., Hudson, J. A., Billington, C., & al. (2008). Phage inactivation of foodborne pathogens on cooked and raw meat. *Food Microbiology* , 25, pp. 400-406.



- Bonnet, A. L. (2003). La listériose chez la femme enceinte. *La revue de la sage femme* , 2, pp. 191-196.
- Bréand, S., Fardel, G., Flandrois, J., & al. (1998). Model of the influence of time and mild temperature on *Listeria monocytogenes* nonlinear survival curves. *Int. J. Food. Microbiol* , 40, pp. 185-195.
- Breer, C., & Baumgartner, A. (1992). Vorkommen und Verhalten von *Listeria monocytogenes* auf Salaten und Gemüsen sowie in frischgepreßten Gemüsesäften. *Arch. Lebensmittelhyg* , 43, pp. 97-120.
- Bren, L. (2007). Bacteria-eating virus approved as food additive. *FDA Consum* , 41, pp. 20-22.
- Brun Del re, U. H. (1973). Maternofetal passage of ticarcilline. *Journal of Perinatal Medecin* , 5 (137-40).
- Buchanan, R. L., & Phillips, J. G. (1990). Response surface model for predicting the effects of temperature, pH, sodium chloride content, sodium nitrite concentration and atmosphere on the growth of *Listeria*. *J. Food. Protect* , 53, pp. 370-376.
- Buchanan, R. L., Stahl, H. G., & Whiting, R. C. (1989). Effects and interactions of temperature, pH, atmosphere, sodium chloride, and sodium nitrite on the growth of *Listeria monocytogenes*. *J. Food. Protect* , 52, pp. 844-851.
- Buchrieser, C., Rusniok, C., Kusnt, F., & al. (2003). comparaisn of the genome sequences of *Listeria monocytogenes* and *Listeria innocua*: clues for evolution and pathogénicity. *FEMS. Immunol. Med. Microbiol* , 35, pp. 207-213.
- Camilli, A., Tinley, L., & Portnoy, D. (1993). Dual roles of *plcA* in *Listeria monocytogenes* pathogenesis. *Mol. Microbiol* , 8, pp. 143-157.
- Carlton, R. M., Noordman, W. H., Biswas, B., & al. (2005). Bacteriophage P100 for control of *Listeria monocytogenes* in foods: genome sequence, bioinformaticanalyses, oral toxicity study, and application. *Reg. Tox. Pharmacology* , 43, pp. 301-312.
- Catteau, M. (1999). *Listeria monocytogenes* : un problème de méthode d'analyse. *Bull.Soc.Fr.Microbiol* , 14, pp. 99-101.
- Catteau, M. (2006). *Listeria monocytogenes*. AFSSA ( Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Aliments).
- Chatzipanagiotou, S., & Hof, H. (1987). The role of surface structures of *listeria* SPE for pathogenicity. *Institute of Hygiene and Microbiology, University of Würzburg, D-87 Würzburg (FRG)* .
- Chawla, S. P., & Chander, R. (2004). Microbiological safety of shelf-stable meat products prepared by employing hurdle technology. *Food control ( Elsevier)* , 15, pp. 559–563.

- Cheftel, J. C., & Culioli. (1997). Effects of High pressure on meat. *A review. Meat Sci.* , pp. 211-236.
- Cossart, P. (1995). Bases génétiques et moléculaires du pouvoir pathogène de *Listeria monocytogenes*. *Méd. Mal. Infect.* , 25, pp. 210-218.
- Cossart, P., & Kocks, C. (1994). The actin-based mobility of the facultative intracellular pathogen *Listeria monocytogenes*. *Mol. Microbiol.* , 13, pp. 395-402.
- Cossart., P. (1993). Mécanismes d'adhésion chez les bactéries à Gram positif. *Ann. Inst. Pasteur/Actualites* , 4, pp. 113-120.
- Cowart, R. E., Lashmet, J., & Mcintosh, M. E. (1990). Adherence of a virulent strain of *Listeria monocytogenes* to the surface of a hepatocarcinoma cell line via lectin-substrate interaction. *Arch. Microbiol.* 1990 , 153, pp. 282-286.
- Crowford, E., Gstelnd, E. M., & Gstelnd, R. F. (1964). The adsorption of bacteriophage R17. *Virology* , 22 (165-167).
- Czeizel, A. E., Rockenbauer, M., Olsen, J., & al. (2000). A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand. J. Infect. Dis* , 32, pp. 309-313.
- Dacosta, Y. (1995). *Listeria monocytogenes*. Dans Y. Dacosta, *Effets comparés des divers modes de conditionnement sur la croissance des bactéries pathogènes responsables des intoxications alimentaires* (p. 142). Paris: LAVOISIER SAS.
- Dalton, C. B., Austin, C. C., Sobel, J., & al. (1997). An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk. *N.Engl. J. Med.* , 336, pp. 100-105.
- De Chastellier, C., & Berche, P. (1994). Fate of *Listeria monocytogenes* in murine macrophages : evidence for simultaneous killing and survival of intracellular bacteria. *Infect Immun.* , 62, pp. 543-553.
- De Valk, H. M., Rocourt, J., Lequerrec, F., & al. (1998). Bouffée épidémique de listériose liée à la consommation de rillettes. France, Octobre-décembre 1999. Synthèses des données disponibles au 12/01/2000. *BEH* , 4, pp. 15-16.
- Defranco, Robertson, & Locksley. (2009). Les cellules du système immunitaires: caractéristiques fonctionnelles. Dans Defranco, Robertson, & Locksley, *Immunité: la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires*. Bruxelles: Groupes de Boeck S.A.
- Defranco, Robertson, & Locksley. (2009). Les cellules du système immunitaires:caractéristiques fonctionnelles. Dans Defranco, Robertson, & Locksley, *Immunité: la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoire*. Bruxelles: Groupe de Boeck S.A.
- Deguelte, S., Metge, M. P., Quereux, C., & al. (2004). Listériose au cours de la grossesse. *EMC-Gynécologie Obstétrique 1* , I.

- Denes, T., & Wiedmann, M. (2014). Environmental responses and phage susceptibility in foodborne pathogens: implications for improving applications in food safety. *Curr. Opin. Biotechnology journal.* , 26, pp. 45-49.
- Domann, E., Wehland, J., & Rohde, M. (1992). novel bacterial virulence gene in *Listeria monocytogenes* required for host cell microfilament interaction with homology to the proline-rich region of vinculin. *EMBO J.1992 ;* , 11, p. 1981.
- Donker-Voet, J. (1959). A serological study of some strains of *Listeria monocytogenes* isolated in Michigan. *Am. J. Vet. Res* , 20, pp. 176-179.
- Dramsi, S., Biswas, i., & Maguin, E. (1995). Entry of *Listeria monocytogenes* into hepatocytes requires expression of InlB, a surface protein of the internalin multigene family. *Mol. Microbiol.*
- Dramsi, S., Dehoux, & Cossart, P. (1993). Common features of Gram positive bacterial proteins involved in cell recognition. *Mol. Microbiol.* , 9, pp. 1119-1122.
- Duche, O., Tremoulet, F., Glaser, P., & al. (2002). Salt stress protéins induced in *Listeria monocytogenes*. *App. Env. Microbiology* , 68, pp. 1491-1498.
- Duffes, F. (1999). Improving the control of *Listeria monocytogenes* in cold smoked salmon. *Trends Food Sci.Technol.* , 10, pp. 211-216.
- Eklund, M. W., Poysky, F. T., Paranjpye, R. N., & al. (1995). Incidence and sources of *Listeria monocytogenes* in cold-smoked fishery products and processing plants. *J. Food. Protect* , 58, pp. 502-508.
- Epelboin, L., & Bossi, P. (2010). Listériose. *EMC ( Elsevier Masson SAS, Paris) Traité de médecine AKOS* .
- Gaillard, J. L., Berche, P., & Frehel, C. (1991). Entry of *L. monocytogenes* into cells is mediated by internalin, a repeat protein reminiscent of surface antigens from gram positive cocci. *Cell. 1991 ; 65 : 1127-41. Cell* , 65, pp. 1127-1141.
- Gaillard, J. L., Berche, P., & Mounier, J. (1987). In vitro model of penetration and intracellular growth of *L. monocytogenes* in the human enterocyte-like cell line Caco-2. *Infect. Immun* , 55, pp. 2822-2829.
- Gasanov, U., Hughes, D., & Hansbro, P. M. (2005). Methods for the isolation and identification of *Listéria* spp. and *Listéria Monocytogenes*: a review. *FEMS Microbiology Reviews* , 29, pp. 851-875.
- Gockel, C. M., & Beagley, K. W. (2003). Regulation of innate and adaptative immunity by the female sex hormones estradiol and progesterone. *FEMS. Immunol. Medi. Microbiol* , 18, pp. 13-22.
- Goulet, V., de Valk, H., Pierre, O., & al. (2001). Effect of prevention measures on incidence of human listeriosis, France, 1987-1997. *Emer. Infect. Dis* , 7(6), pp. 983-989.

- Goulet, V., Hedberg, C., Lemonnier, A., & al. (2008). Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. *Emer. Infect. Dis* , 14, pp. 734-740.
- Goulet, V., Leclercq, A., Laurent, E., & al. (2012). Surveillance de la listériose humaine en France, 1999-2011. *BEH (INVS)* .
- Gravani, R. (1999). Incidence and control of Listeria in food-processing facilities. In: Listeria, listeriosis and food safety. *M. Dekker Inc. Publisher, New-York* , 2, pp. 657-709.
- Greer, G. G. (1982). "Psychrotrophic bacteriophages for beef spoilage pseudomonads". *J. Food. Protect* , 45, pp. 1318-1325.
- Greer, G. G. (1988). Effect of phage concentration, bacterial density and temperature on phage control of beef spoilage. *J. Food. Sci* , 53, pp. 1226-1227.
- Guenther, S., & Loessner, M. J. (2011). Bacteriophage biocontrol of Listeria monocytogenes on soft ripened white mold and red-smear cheeses. *Bacteriophage* , 1, pp. 94-100.
- Guenther, S., Huwyler, D., Richard, S., & al. (2009). Virulent bacteriophage for efficient biocontrol of Listeria monocytogenes in ready-to-eat foods. *App. Env. Microbiology* . , 75, pp. 93-100.
- Hall, S. M., Pelerin, M., Soltanpoor, N., & al. (1995). A case control study of sporadic listeriosis in England and Wales. *Eleventh International Symposium on Problems of Listeriosis. Perth Western, Australia* .
- Harty, J. T., Lenzt, L. L., & BevatG, M. J. (1996). Primary and secondary immune responses to Listeria monocytogenes. *Curr. Opin. Immunology* , 8, pp. 526-530.
- Hernandez-Diaz, S., Werler, M. M., Walker, A. M., & al. (2000). folic acid antagonists during pregnancy. *N. Engl. Med.* , 343, pp. 1608-1614.
- Höhne, H. P., & Seeliger, K. (1979). Serotyping of Listeria monocytogenes and related species In: Bergen T, Norris, JR, Eds. *Methods in microbiology. London: Academic Press* , , pp. 31-49.
- Holck, A., & Berg, J. (2009). Inhibition of Listeria monocytogenes in cooked ham by virulent bacteriophages and protective cultures. *App. Env. Microbiology* , 75, pp. 6944-6946.
- Hsieh, C. S., Macatonia, S. E., O'Garra, A., & al. (1993). Pathogen-induced Th1 phenotype development in CD4+ alpha beta-TCR transgenic T cells is macrophage dependent. *Int. Immunol* , 5, pp. 371-382.
- INVS. (2014). *Données épidémiologiques/Listériose/Maladies à déclaration obligatoire/Maladies infectieuses/Dossiers thématiques/Accueil*. Consulté le juillet 10, 2014, sur [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr).
- Jensen, N. E., Aarestrup, F. M., Jensen, J., & al. (1996). Listeria monocytogenes in bovine mastitis. Possible implication for human health. *Int. J. Food Microb.* , 32, pp. 209-216.

- Juneja, V. K., Foglia, T. A., & Marmer, B. S. (1998). Heat resistance and fatty acid composition of *Listeria monocytogenes*: effect of pH, acidulant, and growth temperature. *J. Food. Prot.* 1998 , 61, pp. 683-687.
- Kayem, G., & Batteux, F. (2008). Immunologie de la grossesse. *La presse médicale* , 11, p. 37.
- Kocks, C., Gouin, E., & Tabouret, M. (1992). *Listeria monocytogenes*-induced actin assembly requires the actA gene product, a surface protein. *Cell.* , 68, pp. 521-531.
- Kuntzer, T., Radziwill, A. J., & Maeder, P. P. (2004). Listériose et Neurolistériose. *EMC (Elsevier Massons SAS Paris) Neurologie.* , pp. 17-30.
- Labrie, S. J., Samson, J. E., & Moineau, S. (2010). Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat. Rev. Microbiology* , 8, pp. 317-327.
- Lamont, R. J., Postlethwait, R., & MacGowan, A. P. (1988). *Listeria monocytogenes* and its role in human infection. *J. Infect* , 17, pp. 7-28.
- Lanni, Y. T. (1965). DNA transfer from phage T5 to host cells: dependence on intercurrent protein synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* (53), pp. 969-973.
- Lanni, Y. T., Mc Corquodale, D. J., & Wilson, C. M. (1964). Molecular aspects of DNA transfer from phage T5 to host cells.II. Origin of first-step-transfer DNA fragments. *J. Mol.Biol.* , 10, pp. 19-27.
- Lara Tejero, M., & Pamer, E. G. (2004). T Cell responses to *Listeria Monocytogenes*. *Curr. Opin. Microbiology* , 7, pp. 45-50.
- Larpent, J. P. (2000). Listéria. Dans J. Larpent, *Listéria*. Clermont-Ferrand: TEC & DOC.
- Lecuit, M., & Leclercq, A. (2012). *Rapport annuel d'activités du Centre national de référence des Listéria-année 2011*. Paris: Institut pasteur.
- Leverentz, B., Conway, W. S., Janisiewicz, W., & al. (2004). Optimizing concentration and timing of a phage sprayapplication to reduce *Listeria monocytogenes* on honeydewmelon tissue,. *J.Food. Protect* , 67, pp. 1682–1686.
- Leverentz, B., Conway, W., Camp, S., & al. (2003). Biocontrol of *Listeria monocytogenes* on fresh-cut produce by treatmentwith lytic bacteriophages and a bacteriocin. *App. Env. Microbiology* , 69, pp. 4519–4526.
- Lovett, J., Francis, D. W., & Hunt, J. M. (1987). *Listeria monocytogenes* in raw milk: detection, incidence, and pathogenicity. *J. Food. Protect* , 50, pp. 188-192.
- Luppi, P. (2003). How immune mechanisms are affected by pregnancy. *vaccine 2003* , 21, pp. 3352-3357.

- Mahon, B. E., Rosenmann, M. B., & Kleiman, M. B. (2001). Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotic as risk factor for infant hypertrophic pyloric stenosis. *J. Ped* , 139, pp. 380-384.
- Mahony, J., McAuliffe, O., Ross, R. P., & al. (2011). Bacteriophages as biocontrol agents of food pathogens. *Curr. Opin. Biotech* , 22, pp. 157-163.
- Mead, S., Slutsker, L., & Dietz, V. (1999). Food-related illness and death in the United States. *Emer. infect. Dis [serial online]* .
- Moorhead, G. A., & Dykes, S. M. (2002). Combined antimicrobial effect of nisin and a listeriophage against *Listeria monocytogenes* in broth but not in buffer or on raw beef. *Int. J. Food Microbiology* , 73, pp. 71-81.
- Morillon, M., & Garnotel, E. (2008). Listériose. *EMC (Elsevier Masson sas Paris) maladies infectieuses* , 8, p. 10.
- Morobe, I. C., Obi, C. L., Nyila, M., & al. (2012). Molecular Characterization and Serotyping of *Listeria monocytogenes* with a Focus on Food Safety and Disease Prevention Biochemical Testing, Dr. Jose C. Jimenez-Lopez (Ed.), ISBN: 978-953-51-0249-6, InTech (<http://www.intechopen.com/books/biochemical-testing/molecular-characterization-and-serotyping-of-listeria-monocytogenes-isolates-from-various-foods-in-g>).
- Morvan, A., Moubareck, C., A., L., & al. (2010). Antimicrobial Resistance of *Listeria monocytogenes* Strains Isolated from Humans in France. *Ant. Agents. Chemotherapy* , 56, pp. 2728–2731.
- Murray, E. G., Webb, R. A., & Swann, M. B. (1926). A disease of rabbits characterized by a large mononuclear leucocytosis, caused by a hitherto undescribed bacillus bacterium *monocytogenes*. *J. Pathol. Bacteriol* , 29, pp. 407-439.
- North, R. J. (1963). Some Structural Aspects of *Listeria monocytogenes*. *J. Ultrastruct. Res.* , 9, pp. 187-197.
- Oh, D., & Marshall, D. L. (1994). Enhanced inhibition of *Listeria monocytogenes* by glycerol monolaurate with organic acids. *J. Food Sci.* , 59, pp. 1258-1261.
- OIE. (2005). Chapitre 2.10.14 : *Listeria Monocytogenes*. Dans O. (. animale), *Manuel terrestre de L'OIE*. organisation mondiale de la santé animale.
- Pagan, R., Condon, S., & Sala, F. J. (1997). Effects of several factors on the heat-shock-induced thermotolerance of *Listeria monocytogenes*. *Appl. Environ. Microbiol.* , 63, pp. 3225-3232.
- Pan, Y., Breidt, F., & Gorski, L. (2010). Synergistic Effects of Sodium Chloride, Glucose, and Temperature on Biofilm Formation by *Listeria monocytogenes* Serotype 1/2a and 4b Strains. *Appl. Env. Microbiology* , 76, pp. 1433–1441.

- Paterson, J. S. (1939). Flagellar antigens of organisms of the genus *Listerella*. *J. Pathol. Bacteriol* , 48, pp. 25-32.
- Paterson, J. S. (1940). The antigenic structure of organisms of the genus *Listerella*. *J. Pathol. Bacteriol* , 51, pp. 427-436.
- Phan-Thanh, L., Mahouin, F., & Alige, S. (2000). Acid responses of *Listeria monocytogenes*. *Int. j. food. Microbiology* , 55, pp. 1491-1498.
- Piard, J. C., & Desmazeaud, M. (1992). Inhibiting factors produced by lactic acid bacteria. 2. Bacteriocins and other antibacterial substances. *Le lait* , 72, pp. 113-142.
- Pinner, R., Schuchat, A., Swaminathan, B., & al. (1992). The role of foods in sporadic listeriosis: II. Microbiologic and epidemiologic investigation. *JAMA* , 267, pp. 2046-2050.
- Porritt, R., & Sutherland, P. (1996). Dissemination and ecology of *Listeria monocytogenes* in Australian dairy factory environments. *Food Australia* . , 48, pp. 172-178.
- Potter, M. E., & Osterholm, M. T. (1997). Irradiation pasteurisation of solid foods : taking food safety to the next level. *Emerg. Infect. Dis* , pp. 575-577.
- Prescott, L. M., Harley, J. P., & Klein, D. A. (2003). Microbiologie 2eme édition. Dans L. M. Prescott, J. P. Harley, & D. A. Klein, *Microbiologie 2eme édition*. Bruxelles: De Boeck.
- Radomski, N. (2005-2006). *Organisation de la gestion d'un soucier de Listeria monocytogenes*. Lille: Institut Pasteur de Lille.
- Raimond, E., Graesslin, O., & Gabriel, R. (2012). Listériose au cours de la grossesse. *EMC-obstétrique/gynécologie [article-5039-E-10]* .
- Regev, R. H., Litmanowitz, I., Arnon, S., & al. (2000). Gentamicin serum concentration in neonates born to gentamicin-treated mothers. *Ped. Infect. Dis. J.* , 19, pp. 890-891.
- Reiss, H. J., Potel, J., & Krebs, H. (1951). Granulomatis infantiseptica. Eine allgemeinfektion by neugeborenen und säuglingen mit milliaren granulomen. *Ges. Inn. Med.* , 6, pp. 451-457.
- Robert-Gnansia, E. (2006). Antibiotiques et grossesse. *EMC ( Elsevier SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique* , A-80, pp. 5-20.
- Rosenquist, H., Nielsen, N. L., Sommer, H. M., & al. (2003). Quantitative risk assessment of human campylobacteriosis associated with thermophilic *Campylobacter* species in chickens. *Int. J. Food. Microbiology* , 83, pp. 87-103.
- Roucourt, J. (1995). La listériose humaine 1985-1995: aspect microbiologiques et épidémiologiques. *bulletin de l'academie nationale de médecine* , 179, 8, pp. 1613-1624.
- Roussel, S., Félix, B., Agbessi, A., & al. (2014). Caractérisation moléculaire des souches de *Listeria monocytogenes* isolées en France, dans le cadre d'une enquête de prévalence

communautaire ciblant certaines denrées alimentaires prêtes à être consommées. *Bulletin Épidémiologique santé animale-alimentation (ANSES)* , 61, pp. 5-8.

Ryser, E. T., & Marth, E. H. (1987). Fate of *Listeria monocytogenes* during the manufacture and ripening. *J. Food. Protect* , 50, pp. 372-378.

Salamina, G., Dalle Donne, E., Niccolini, A., & al. (1996). A foodborne outbreak of gastroenteritis involving *Listeria monocytogenes*. *Epidemiol. Infect.* , 117, pp. 429-436.

Samson, J. E., Magadan, A. H., Sabri, M., & al. (2013). Revenge of the phages : defeating bacterial defences. *Nat. Rev. Microbiology* , 11, pp. 1-13.

Schlech, W. F., Lavigne, P. M., & Bortolussi, R. A. (1983). Epidemic Listeriosis. Evidence for transmission by food. *N. Engl. J. Med* , 308, pp. 203-206.

Schuchat, A., Deaver, K., Wenger, J. D., & al. (1992). Role of foods in sporadic listeriosis. *JAMA* , 267, pp. 2041-2045.

Schwartz, B. B. (1988). Association of sporadic listeriosis with consumption of uncooked hot dogs and undercooked chicken. *Lancet.* , 2, pp. 779-782.

Sheehan, B. K. (1994). Molecular and genetic determinants of the *Listeria monocytogenes* infectious process. *Curr. Topics. Microbiol. Immunol* , pp. 187-216.

Sillankorva, S. M., Oliveira, H., & Azeredo, J. (2012). Bacteriophages and Their Role in Food Safety. *Int. J. Microbiology* 10.1155/2012/863945 , p. 13.

Silver, H. M. (1998). Listériosis during pregnancy. *obstetrical & gynecological survey* , 53, pp. 737-740.

Snyde, L., & Champness, W. (2007). Lytic bacteriophages: genetic analysis and use in transduction,” in *Molecular Genetics of Bacteria. ASM Press, Washington, DC, USA* , pp. 293–305.

Somerset, D., Zheng, Y., Kilby, M., & al. (2004). Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* , 112, pp. 38-43.

Soni, K. A., & Nannapaneni, R. (2010). Removal of *Listeria monocytogenes* biofilms with bacteriophage P100. *J. Food. Protect* , 73, pp. 1519–1524.

Soni, K. A., Nannapaneni, R., & Hagens, S. (2010). Reduction of *Listeria monocytogenes* on the surface of fresh channel catfish fillets by bacteriophage listex p100. *Foodborne. Path. Dis. J* , 7, pp. 427–434.

Sulakvelidze, A. (2013). Using lytic bacteriophages to eliminate or significantly reduce contamination of food by foodborne bacterial pathogens. *J. Sci. Food. Agric.* , pp. 1-10.



- Sulakvelidze, A., & Pasternack, G. (2010). Industrial and regulatory issues in bacteriophage applications in food production and processing, in *Bacteriophages in the Control of Food- and Waterborne Pathogens*. *ASM Press, Washington, DC*, , pp. 297–326.
- Toledo-Arana, A., Dussurget, O., Nikitas, G., & al. (2009). The *Listeria* transcriptional landscape from saprophytism to virulence. *Nature*, *459*, pp. 950-956.
- Tripp, C. S., Kanagawa, O., & Unanue, E. R. (1995). Secondary response to *Listeria* infection requires IFN-gamma but is partially independent of IL-12. *J. Immunol.*, *155*, pp. 3427-3432.
- Tripp, C., Wolf, S., & Unanue, E. (1993). Interleukin 12 and tumor necrosis factor alpha are costimulators of interferon gamma production by natural killer cells in severe combined immunodeficiency mice with listeriosis, and interleukin 10 is a physiologic antagonist. *Proc. Natl .Acad .Sci .USA*, *90*, pp. 3725-3729.
- Van Furth, R., Van Zwet, T., Buisman, A. M., & al. (1994). Anti-tumor necrosis factor antibodies inhibit the influx of granulocytes and monocytes into an inflammatory exudate and enhance the growth of *Listeria monocytogenes* in various organs. *J. Infect. Dis.*, *170*, pp. 234-237.
- Van Nieuwenhoven, V., Heineman, M. J., & M., F. M. (2003). The immunology of successful pregnancy. *Hum. Reprod. update*, *9*, pp. 347–357.
- Vasilev, V., Japheth, R., Andorn, N., & al. (2009). A survey of laboratory-confirmed isolates of invasive *Listeria* in Israel, 1997-2007. *Epid. Infect.*, *137*, pp. 577-580.
- Wagner, M., & Allerberger, F. (2010). Listeriosis: a resurgent foodborn infection. *Clin. Microbiol. Infect*, *16*, pp. 16-23.
- Weidel, W., & Kellenberger, E. (1955). The *E. coli* B receptor for phage T5. II. Electron microscopic studies. *Bioch. biophys. Acta*, *17*, pp. 1-9.
- Yoshimura, T., Inaba, M., Sugiura, K., & al. (2003). Analyses of dendritic cell subsets in pregnancy. *Am.J.Reprod.Immunology*, *50*, pp. 147-145.

## VII. ANNEXES

---

# Annexe 1 : Questionnaire alimentaire Listériose

## Questionnaire Alimentaire Listériose

Questionnaire à renvoyer complété le plus rapidement possible à l'Agence régionale de santé du département

**Patient : Date de la Listériose (date du prélèvement positif à listeria)**    / \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ /

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à identifier les aliments pouvant être à l'origine de plusieurs cas de listériose. Le but de cette enquête est d'éviter de nouveaux cas de listériose en retirant de la vente les aliments suspects d'être contaminés. Si vous êtes d'accord pour participer à cette enquête, les informations que vous nous communiquerez seront transmises à l'Institut de Veille Sanitaire. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant au médecin de l'Agence régionale de santé de votre département de résidence.

Date de naissance : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Sexe : M  F  Profession : \_\_\_\_\_

Code postal domicile : \_\_\_\_\_ Numéro de téléphone : 0 \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ si le patient accepte d'être réinterrogé

**Enquêteur : Nom :** \_\_\_\_\_ **Fonction :** \_\_\_\_\_ **Téléphone :** 0 \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Structure /établissement : \_\_\_\_\_ Date du questionnaire : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Personne interrogée :** Malade  Membre de la famille  préciser \_\_\_\_\_  
Autre :  préciser : \_\_\_\_\_

### Enquête sur la période de 2 mois précédant la date du prélèvement positif à listeria

Avez-vous séjourné hors de votre département ? oui  non

Si oui, lieux : \_\_\_\_\_ Département(s) : \_\_\_\_\_ Périodes du \_\_\_\_\_ au \_\_\_\_\_  
lieux : \_\_\_\_\_ Département(s) : \_\_\_\_\_ Périodes du \_\_\_\_\_ au \_\_\_\_\_

Avez-vous pris des traitements contre les brûlures gastriques ? oui  non

Si oui, préciser lesquels : \_\_\_\_\_

### Lieux de prise des repas (plusieurs réponses possibles)

A domicile : cuisine à domicile  repas préparé à l'extérieur et pris à domicile

Collectivité : maison de retraite  hôpital  cantine  restaurant d'entreprise  autre

Préciser les lieux : \_\_\_\_\_

Restauration commerciale (restaurant, pizzeria, café...)  préciser : \_\_\_\_\_

Préciser les lieux : \_\_\_\_\_

Restauration rapide à emporter (fast food, sandwich...)  préciser : \_\_\_\_\_

Préciser les lieux : \_\_\_\_\_

### Personne faisant habituellement les courses

Personne interrogée  Autre :  préciser : \_\_\_\_\_

### Enquête alimentaire sur la période de 2 mois précédant la date du prélèvement positif à listeria

#### Produits végétaux :

Quels sont par ordre de fréquence les établissements (Nom et Localité) où vous faites habituellement vos achats de produits végétaux?

1 - \_\_\_\_\_ 2 - \_\_\_\_\_  
3 - \_\_\_\_\_ 4 - \_\_\_\_\_

Au cours des 2 mois précédant votre Listériose, avez vous consommé un ou des produits végétaux listés ci-dessous ? Si oui, préciser la variété, la marque, et les lieux d'achats

	Consommation			Si oui, Variété et Marque	Lieux d'achat	
	Oui	Non	NSP		Indiquer le N°	Préciser, si autre
Salades épluchées emballées prêtes à l'emploi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Crudités émincées emballées prêtes à l'emploi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Graines germées (soja achetées et consommées crues)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

**Produits laitiers :**

Quels sont par ordre de fréquence les établissements (Nom et Localité) où vous faites habituellement vos achats de produits laitiers?

1 - \_\_\_\_\_ 2 - \_\_\_\_\_

3 - \_\_\_\_\_ 4 - \_\_\_\_\_

Au cours des 2 mois précédant votre Listériose, avez vous consommé un ou des produits laitiers listés ci-dessous ? Si oui, préciser pour chaque produit le ou les conditionnements, les marques et les lieux d'achats

F : Emballé par le Fabricant, M : Emballé par le Magasin, C : à la Coupe, NSP : ne sait pas.

	Consommation			Conditionnement				Marques	Lieux d'achat	
	Oui	Non	NSP	Emballé					Indiquer le N°	Préciser, si autre
				F	M	C	NSP			
Camembert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>Camembert au lait cru</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Coulommiers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>Coulommiers au lait cru</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Brie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>Brie au lait cru</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Vacherin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Chaource	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
St Paulin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
St Nectaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Reblochon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Mimolette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Morbier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Tomme de Savoie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Cantal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Comté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Gruyère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Emmental	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Leerdamer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Emmental acheté râpé, consommé cru	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Parmesan acheté râpé, consommé cru	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Mozzarella	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Bleu, fourmes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Munster	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Pont l'Evêque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Livarot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Maroilles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Epoisses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
St Marcellin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
St Félicien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Pyrénées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Chèvres, si oui préciser la variété	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
<i>crottin, bouchon</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>bûche</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>pyramide, carré, pavé, brique</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>forme camembert</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>aromatisé (herbes, épices, raisins, cendré)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>tomme</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>frais</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Brebis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
Fêta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Roquefort	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
autre brebis, si oui préciser la variété	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
<i>frais</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>à pâte dure (ex : tomme pyrénées, basque)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>à pâte molle (ex : brique..)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Autres fromages, préciser .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Beurre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Lait cru non pasteurisé, non bouilli	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

**Charcuterie et produits carnés :**

Quels sont par ordre de fréquence les établissements (Nom et Localité) où vous faites habituellement vos achats de charcuterie ?

1 - \_\_\_\_\_ 2 - \_\_\_\_\_  
3 - \_\_\_\_\_ 4 - \_\_\_\_\_

Au cours des 2 mois précédant votre Listériose, avez vous consommé un ou des produits de charcuterie listés ci-dessous ? Si oui, préciser pour chaque produit le ou les conditionnements, les marques et les lieux d'achats

F : Emballé par le Fabricant, M : Emballé par le Magasin, NT : Nombre de Tranches, C : à la Coupe, NSP : ne sait pas.

	Consommation			Conditionnement			Marques	Lieux d'achat	
	Oui	Non	NSP	Emballé				Indiquer le N°	Préciser, si autre
				F	M	NT	C	NSP	
<b>Produits à base de porc</b>									
<b>Pâté</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>de foie</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>de campagne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>en croûte</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autres préciser : .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Rillettes</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Jambon blanc, si oui, préciser le type</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>épaule ou ordinaire</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>avec couenne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>sans couenne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>supérieur</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>avec couenne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>sans couenne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>autres : fumé, torchon, étouffé, braisé, à l'os</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>avec couenne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>sans couenne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Jambon cru, préciser l'origine :</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Bacon</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Jambonneau</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Lardons</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>fumé</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>nature</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Saucissons</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>sec</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>salami</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>à l'ail</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>cervelas</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>mortadelle</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autres préciser : .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Saucisses (non réchauffées)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Strasbourg, knacks</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>saucisses apéritifs</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>saucisses à consommer crues</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Boudin noir</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Produits en gelée</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>fromage de tête</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>jambon persillé</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>galantine</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>langue de porc en gelée</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autres produits en gelée, préciser :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Produits à base de volaille</b>									
<i>préparation panée</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>dés de volaille</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>jambon de volaille</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>pâté de volaille</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>rillettes d'oie, de canard</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>foie gras et dérivés</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Autres produits du rayon charcuterie ou traiteur, préciser :</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
.....									

**Produits de la pêche :**

Quels sont par ordre de fréquence les établissements (Nom et Localité) où vous faites habituellement vos achats de produits de pêche?

1 - \_\_\_\_\_ 2 - \_\_\_\_\_  
 3 - \_\_\_\_\_ 4 - \_\_\_\_\_

Au cours des 2 mois précédant votre Listériose, avez vous consommé un ou des produits de pêche ci-dessous ? Si oui, préciser pour chaque produit le ou les conditionnements, les marques et les lieux d'achats

F : Emballé par le Fabricant, M : Emballé par le Magasin, NT : Nombre de Tranches, C : à la Coupe, NSP : ne sait pas.

	Consommation			Conditionnement			Marques	Lieux d'achat			
	Oui	Non	NSP	Emballé				C	NSP	Indiquer le N°	Préciser, si autre
				F	M	NT					
<b>Produit à base de poisson</b>											
<i>tarama</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>surimi</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>terrines, rillettes de poisson</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>préparation de poissons à consommer cru : tartare, sushi.....</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<b>Saumon fumé</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<b>Autre poisson fumé</b> préciser : .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<b>Poisson mariné</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<b>Crustacés (crevettes, langoustines...)</b>											
<i>cuites décortiquées</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>cuites entières</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>cuites congelées</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

**Gamme de produits spécifiques :**

Consommation de produits :

Asiatiques : oui  non  préciser : .....  
 Méditerranéen (type humos, taziki..) : oui  non  préciser : .....  
 Antillais ..) : oui  non  préciser : .....  
 Halal, Kasher..) : oui  non  préciser: .....  
 Biologique..) : oui  non  préciser : .....  
 Diététique ..) : oui  non  préciser : .....  
 (light, vitaminé, protéiné.....)

**Informations complémentaires recueillies lors de l'interrogatoire pouvant être utile à l'enquête**

(habitude de conservation des produits, activité à risque,.....) :

---



---



---

**Forme Neuroméningée :**

Reprendre le questionnaire avec la personne interrogée en citant les aliments consommés par le malade. Pour chaque aliment consommé, demander s'il été consommé **dans les 2 semaines précédant la Listériose**. En cas de réponse favorable, demander à l'enquêteur d'entourer l'aliment concerné.

## Annexe 2: Mesures préventives pour les personnes à risque

(Source DGS, <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/listeriose.html>, consulté le 06/11/2014)

Les personnes les plus à risques sont les femmes enceintes, les nouveau-nés, les personnes immunodéprimées et les personnes âgées.

La prévention consiste à éviter certains aliments et à respecter des règles d'hygiène lors de la préparation et de la conservation des aliments.

### 1-Les aliments à risque:

Eviter les produits de charcuterie cuits ou crus consommés en l'état (jambon cuit ou cru, produits en gelée, foie gras, pâté, rillettes...), les produits de la mer (poissons fumés...) et certains produits laitiers (lait cru, fromage à pâte molle à croûte fleurie ou lavée...). Ces aliments sont à éviter pour la femme enceinte.

### 2-La préparation des aliments:

- Se laver les mains avant, pendant, après la manipulation de tous les types d'aliments.
- Nettoyer les ustensiles de cuisine et les plans de travail en contact avec des aliments non cuits.
- Ne pas utiliser les mêmes ustensiles (couteau, cuiller, plat...) avec les aliments crus et les aliments cuits.
- Laver soigneusement les légumes crus et les herbes aromatiques, avant de les consommer.
- Préférer les produits préemballés aux produits achetés à la coupe.
- Bien cuire les aliments crus d'origine animale (viande, poisson, charcuterie crue de type lardons)
- Enlever la croûte des fromages.
- Réchauffer soigneusement les plats cuisinés ou les restes alimentaires avant consommation.

### 3-La conservation des aliments:

- Respecter les dates limites de consommation et les conditions de stockage mentionnées par le fabricant.
- Conserver séparément les aliments crus des aliments cuits ou des aliments à consommer en l'état, afin d'éviter les contaminations croisées.
- Réfrigérer rapidement les aliments nécessitant une conservation au froid.
- Maintenir la température du réfrigérateur à +4°C.
- Ne pas effectuer de grand stockage d'aliments dans le réfrigérateur pour éviter qu'ils ne se contaminent dans le temps.
- Ne conserver les restes au réfrigérateur qu'un jour ou deux et jamais au-delà de la date limite de consommation mentionnée sur le produit initial.
- Nettoyer le réfrigérateur fréquemment à l'eau savonneuse ou dès qu'il est souillé, puis le désinfecter avec de l'eau javellisée. Depuis 1998, la listériose humaine est une maladie à déclaration obligatoire: le médecin ou le laboratoire d'analyses médicales doit informer les autorités sanitaires lorsqu'il détecte un cas de listériose.



## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 10 DECEMBRE 2014

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : TABI MODESTE GILBERT</p> <p><u>Sujet</u> : LISTERIA MONOCYTOGENES ET FEMMES ENCHAINTES</p> <p>Jury :</p> <p>Président : M. CHRISTOPHE GANTZER, Professeur      Directeur : M. GABRIEL TROCKLE, Maître de conférences      Juges : Mme CATHY WELSCHBILLIG, Pharmacien      Mme NICOLE ACHTEN Pharmacien</p>	<p align="center">Vu,      Nancy, le 18 Novembre 2014</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">  M. GANTZER C.      M. TROCKLE S.     </p>
<p align="center">Vu et approuvé,      Nancy, le 20.12.2014</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie      de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <b>Françoise PAULUS</b>   </p>	<p align="center">Vu,      Nancy, le 25 NOV. 2014</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <b>Pierre MUTZENHARDT</b>      Pour le Président et par délégation      Le Vice-Président    <b>Martial DELIGNON</b> </p> <p>N° d'enregistrement :</p>



