



**HAL**  
open science

# Listeria monocytogenes, études de l'épidémiologie et de l'impact des mesures de préventions

Romain Givaudan

► **To cite this version:**

Romain Givaudan. Listeria monocytogenes, études de l'épidémiologie et de l'impact des mesures de préventions. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04102496

**HAL Id: dumas-04102496**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04102496v1>**

Submitted on 22 May 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 5 mai 2023

PAR

Mr Givaudan Romain

Né le 8 février 1994 à Miramas

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

*Listeria monocytogenes*, études de l'épidémiologie et  
de l'impact des mesures de préventions

**JURY :**

Président : Docteur Seydina M. Diene

Membres : Docteur Isabelle Pagnier  
Docteur Elisa Dumaine

# Liste du personnel de la faculté de Pharmacie de Marseille



Màj : 23.02.2023

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

## **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

## **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

**ENSEIGNANT CDI**

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

**A.H.U.**

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE**PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

**A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

**DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs »



## Remerciements

Je tenais à remercier un certain nombre de personnes qui m'ont aidé chacune à leurs façons à finir ce travail malgré toutes les difficultés que j'ai pu rencontrer.

Tout d'abord je tenais à remercier ma directrice de thèse, le docteur Isabelle Pagnier pour son encadrement, son soutien et son expertise. Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans son appui et sa bienveillance.

Je remercie également la Faculté de Pharmacie de Marseille pour m'avoir donné l'occasion de terminer mon travail malgré le retard pris.

Je voulais également remercier le docteur Dumaine et le docteur Diene pour avoir accepté d'évaluer la qualité de mon travail.

Je remercie également monsieur Dadi Abel DIEDHIOU et le docteur Tourdjman pour leur appui et leur expertise.

Vient ensuite le tour de mes proches. Je tenais à remercier énormément ma famille pour leur accompagnement dans les moments difficiles, mes parents, mes grands-parents ont toujours été là pour me motiver et me donner le courage d'avancer et de finir ce travail et tout particulièrement à ma maman pour son travail de relecture. Un grand merci à Nina ma compagne pour tous ses encouragements et toutes ses attentions. Un grand merci aussi à tous mes amis qui ont toujours été là depuis le début.

## Liste des abréviations

Agence régional de santé	ARS
Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	ANSES
Centre national de référence des Listéria	CNRL
Directions départementales de la cohésion sociale et de la protection des populations	DDCS
Direction générale de l'alimentation	DGAL
Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes	DGCCRF
Direction générale de la santé	DGS
Direction générale de l'offre de soin	DGOS
Listéria monocytogenes	L.m
Santé publique France	SPF

## Table des matières

I.	Introduction .....	14
A.	Le genre <i>Listeria</i> .....	14
1-	Généralité et découverte .....	14
2-	Phylogénie et différentes espèces.....	14
B.	<i>Listeria monocytogenes</i> .....	15
1-	Description .....	15
2-	Conditions de culture.....	16
3-	Sérovar.....	17
4-	Génétique et facteurs de virulence .....	17
5-	Sensibilité et résistance aux antibiotiques .....	18
6-	Ecosystème et épidémiologie de la bactérie .....	19
C-	La listériose .....	20
1-	Cycle de vie de la bactérie.....	20
2-	Manifestations cliniques.....	21
3-	Diagnostic.....	24
4-	Traitements .....	24
5-	Mesures préventives .....	25
D-	Le Réseau de surveillance de la listériose en France.....	26
1-	Les professionnels de santé et les laboratoires d'analyse biologique.....	26
2-	Les agences régionales de santé (ARS).....	27
3-	L'institut santé publique France .....	28
4-	Les centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles. ....	29
5-	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ..	32
6-	Les Directions.....	34
7-	La cellule interministérielle listéria .....	35
8-	Les organismes européens .....	37
	Deuxième partie : descriptions de l'épidémiologie et des épidémies de listériose en France de 1999 à 2018.....	40
	Année 1999 .....	41
	• Epidémiologie .....	41
	• Les cas groupés .....	42
	Année 2000 .....	43
	• Epidémiologie .....	43

• Cas groupés .....	44
Année 2001 .....	45
• Epidémiologie .....	45
• Cas groupé.....	47
Année 2002 .....	47
• Epidémiologie .....	47
• Cas groupé.....	48
Année 2003 .....	49
• Epidémiologie .....	49
• Cas groupés .....	50
Année 2004 .....	51
• Epidémiologie .....	51
• Cas groupés .....	52
Année 2005 .....	52
• Epidémiologie .....	52
• Cas groupés .....	53
Année 2006 .....	53
• Epidémiologie .....	53
• Cas groupé.....	55
Année 2007 .....	55
• Epidémiologie .....	55
• Cas groupés .....	56
Année 2008 .....	56
• Epidémiologie .....	56
• Cas groupés .....	57
Année 2009 .....	57
• Epidémiologie .....	57
• Cas groupés .....	58
Année 2010 .....	59
• Epidémiologie .....	59
• Cas groupés .....	60
Année 2011 .....	60

•	Epidémiologie .....	60
•	Cas groupés .....	61
Année 2012 .....		61
•	Epidémiologie .....	61
•	Cas groupé.....	63
Année 2013 .....		63
•	Epidémiologie .....	63
•	Cas groupé.....	64
Année 2014 .....		65
•	Epidémiologie .....	65
•	Cas groupés .....	66
Année 2015 .....		67
•	Epidémiologie .....	67
•	Cas groupés .....	68
Année 2016 .....		69
•	Epidémiologie .....	69
•	Cas groupés .....	70
Année 2017 .....		70
•	Epidémiologie .....	70
•	Cas groupés .....	71
Année 2018 .....		72
•	Epidémiologie .....	72
•	Cas groupés .....	73
Troisième partie : Evolution des pratiques de vigilance dans l'industrie et par les autorités .....		77
1-	Evolution de l'hygiène au sein des établissements.....	78
2-	Recherche et dénombrement des colonies de <i>L. monocytogenes</i> dans les aliments .....	78
3-	Méthodes alternatives.....	80
4-	Quantité de <i>Listeria</i> dans les différents aliments et tests effectués .....	81
5-	Norme ISO .....	84
6-	Evolution des pratiques de vigilance.....	85
a)	Evolution de la notion de cluster .....	85

b) Enquête sur les formes neuroméningées .....	89
7- Evolution des mesures de prévention .....	91
a. Prévention chez la femme enceinte .....	91
b. Prévention Spécifique.....	93
Quatrième partie : Impact des diverses mesures sur le nombre de cas et sur l'incidence de la listériose au sein de la population générale et des divers groupes à risque .....	94
Ouverture .....	108
Conclusion .....	110
Annexes.....	118

# I. Introduction

## A. Le genre *Listeria*

### 1- Généralité et découverte

La première mention de bactéries appartenant à ce genre remonte à 1926 dans une publication de Murray *et al.* dans laquelle l'auteur décrit une épidémie survenue chez de jeunes lapins appartenant à l'animalerie du département de pathologie de l'université de Cambridge. L'auteur attribue à la bactérie responsable de ces décès le nom de « *Bacterium monocytogenes* »(1). En 1927 Pirie *et al.* identifient à leur tour cette bactérie qu'ils nommeront ensuite « *Listerella hepatolytica* ». À la suite du rejet du nom « *Listerella* » (déjà employé par Jahn *et al.* en 1906 pour décrire un mycétozoaire), le Docteur Pirie proposa le nom de *Listeria* (le terme *listerollis* en anglais était déjà largement utilisé, ce qui amena l'auteur à choisir un nom proche)(2). En 1940 le nom de « *Listeria monocytogenes* » fut définitivement adopté.

### 2- Phylogénie et différentes espèces

#### Taxonomie

Domaine : Bacteria

Phylum : Firmicutes

Classe : Bacilli

Ordre : Bacillales

Famille : Listeriaceae

Genre : *Listeria*

Espèce : *L.monocytogenes*

A l'heure actuelle on compte 18 espèces de *Listeria*

Nom de l'espèce
<i>L.monocytogenes</i> (1)
<i>L.innocua</i> (3)
<i>L. welshimeri, L.seeligeri</i> (4)
<i>L. marthii</i> (5)
<i>L. ivanovii</i> (6)
<i>L. floridensis, L. aquatica, L. cornellensis, L. riparia, L. grandensis</i> (7)
<i>L. rocourtiae</i> (8)
<i>L. fleischmanii</i> (8)
<i>L. booriae , L. newyorkensis</i> (9)
<i>L.grayi</i> (10)
<i>L. weihenstephanensis</i> (11)
<i>L. costaricensis</i> (12)

Une autre bactérie appartenant auparavant à cette famille « *L. denitrificans* » a été transférée dans une autre famille de bactérie et s'appelle désormais « *Jonesia denitrificans* » (13)

Parmi ces 18 espèces seul *L. monocytogenes* est pathogène pour l'Homme. *L. ivanovii* est un pathogène pour les ruminants(14) et même si 8 cas de contamination chez l'être humain ont été décrits dans la littérature, depuis 1971 l'incidence de nouveaux cas peut être considérée comme négligeable si on la compare à l'incidence de nouveaux cas de contamination par *L. monocytogenes*.

## *B. Listeria monocytogenes*

### 1- Description



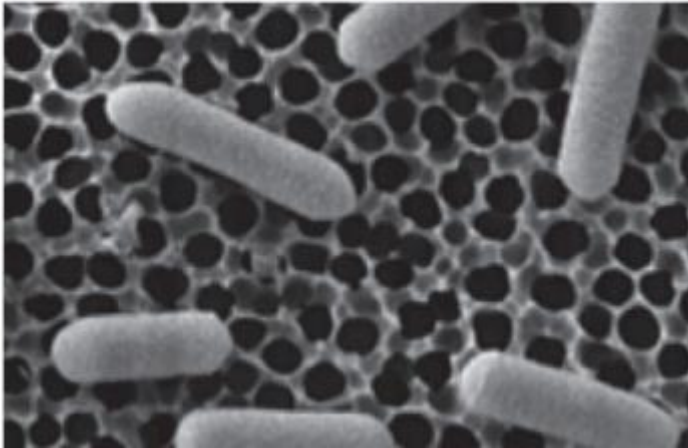


Figure 1 *Listeria monocytogenes* (15)

Les bactéries appartenant au genre *Listeria* sont des petits bacilles dont la taille est comprise entre  $0.5 \times 0.5 \mu\text{m}$  et  $2 \times 0.5 \mu\text{m}$  (Figure 1) Gram positif isolés ou en chaîne. Ils sont mobiles à  $20-25^\circ\text{C}$  non sporulés. Les bactéries appartenant à ce genre sont aéro-anaérobie facultative, catalase positive (sauf de rares souches isolées), oxydase négative, elles hydrolysent l'esculine et fermentent de nombreux glucides.

*L. monocytogenes* mesure environ  $1-4 \mu\text{m} / 0,5 \mu\text{m}$  et est non capsulé (en plus des caractéristique propre à son genre) . On retrouve cette espèce le plus souvent en chaîne courte, en petits amas ou par paires sous forme de V. Cette espèce de Listéria est toujours D-xylose négative et produit des lécithinases. Elle est généralement  $\beta$ -hémolytique et L-rhamnose positive.

## 2- Conditions de culture

Cette bactérie se développe à des températures allant de  $-2^\circ\text{C}$  à  $45^\circ\text{C}$  avec une température optimale de  $30$  à  $37^\circ\text{C}$  (elle est détruite à  $60^\circ\text{C}$ ). Elle supporte une large gamme de pH (de 4 à 9.6 avec un pH optimal de 7). Halophile, elle peut se développer sur des milieux pouvant contenir de 10 à 20% de sel mais a besoin d'une teneur en eau libre de 0.92 au minimum.

### 3- Sérovar

Il existe 13 sérovars basés sur 15 antigènes somatiques et 5 flagellaires.

Jusqu'en 2015, le typage moléculaire de référence était réalisé par électrophorèse en champs pulsé (PFGE) avec les enzymes de restriction AscI et ApaI pour obtenir des pulsotypes.

La classification actuelle est basée sur des sérogroupes qui sont déterminés par PCR.

Ainsi, la classification en sérovars a été remplacé depuis 2005 par la méthode de référence française en 5 génosérogroupes :

- IIa
- IIb
- IIc
- IVb
- L

Les sérogroupes les plus impliqués dans des cas de contamination humaine sont IIa, IIb et IVb.

### 4- Génétique et facteurs de virulence

Plusieurs déterminants de la virulence ont été identifiés chez cette bactérie(14) :

- Tout d'abord le gène Hly qui code pour une hémolysine particulière que l'on appelle listériolysine O. Cette toxine appartenant à la famille des "cholesterol dependant toxins" a un double rôle car elle permet à la bactérie de s'échapper du phagosome de la cellule hôte en créant des pores dans la membrane du phagosome. Elle a aussi un rôle dans l'immunité car elle représente l'antigène cible des lymphocyte T CD8 restreint par le CMH de classe 1a.
- Ensuite 2 enzymes avec des activités phospholipidiques sont impliquées dans la virulence : PLcA et PLcB. Ces deux enzymes jouent également un rôle dans la sortie de la bactérie dans le phagosome. De plus ces deux enzymes permettent de moduler la réponse inflammatoire de la cellule et des tissus environnants afin de subvenir aux besoins de la cellule.

- La protéine ActA est également importante dans le cycle de vie de la bactérie : cette protéine permet le recrutement et la polymérisation des filaments d'actine ce qui permet à la bactérie de se déplacer dans la cellule et de contaminer les cellules avoisinantes. En outre cette protéine pourrait être impliquée dans l'entrée de la bactérie dans la cellule par reconnaissance d'un récepteur HSPG (heparan sulfate proteoglycans)(16).
- Un autre facteur de virulence est la famille des internalines : deux protéines appartenant à cette famille jouent un rôle prépondérant, InlA et InlB. Ces deux protéines permettent non seulement à la bactérie d'être internalisée par la cellule hôte(17) mais également dans le tropisme cellulaire de la bactérie

## 5- Sensibilité et résistance aux antibiotiques

Il existe de nombreuses publications scientifiques traitant de souches de *L. monocytogenes* résistantes à un voire plusieurs antibiotiques :

<b>Résistance</b>
Céphalosporine de deuxième génération(19)
Gentamicine (19)
Streptomycine (20)
Ampicilline(21)
Trimethoprim (22)
Multi résistance : chloramphenicol, erythromycin, streptomycin, and tetracycline.(23)
Multi résistance : chloramphenicol erythromycine tetracycline, streptomycine et minocycline(22)

Plusieurs phénomènes d'apparition de ces résistances acquises et innées ont été décrits dans la littérature scientifique.

*L. monocytogenes* peut devenir résistante à certains antibiotiques par l'acquisition d'ADN soit de type plasmidique soit de type transposon (on parle de transfert horizontal de la résistance) (23) (22) (19)

Les plasmides sont des séquences ADN à double brin, circulaire, cytoplasmique douées de répllication autonome et de taille variable. Leur transmission d'une bactérie à l'autre s'effectue par conjugaison le plus souvent.

Les transposons sont des séquences d'ADN capables de changer de localisation dans le génome sans jamais apparaitre à l'état libre. Ils ne peuvent pas se répliquer mais codent pour les déterminants de la transposition et d'autres fonctions, telle la résistance aux antibiotiques. Ils sont ajoutés au génome de la nouvelle bactérie via un mécanisme nommé la transposition.

Un autre moyen d'acquérir une résistance à certains antibiotiques est la mutation spontanée. Ce mécanisme d'acquisition est relativement rare. Les résistances acquises de cette façon sont diverses et variées. En 1999 Robert Morse et son équipe ont ainsi décrit une souche de *L. monocytogenes* résistante à la Rifampicine et ont découvert que les bactéries de cette souche présentaient toutes une mutation d'une cible de cet antibiotique(24). Verheul et son équipe ont décrit une souche de *Listéria* résistante à la nisine et ont découvert que la membrane cytoplasmique de cette souche contenait plus de phosphatidylglycérol et moins de di-phosphatidylglycérol que la souche wild type sensible elle à la nisine(25). En l'an 2000 une souche de *Listéria* possédant un transporteur d'efflux de multiples drogues a été décrite acquise suite à une mutation, cette souche était plus résistante à l'érythromycine, à la clindamycine et à la cefotaxime(26).

## 6- Ecosystème et épidémiologie de la bactérie

*L.monocytogenes* est une bactérie ubiquitaire pouvant coloniser de nombreux milieux différents et pouvant donc contaminer notre alimentation à de nombreux points .

La mise en évidence de la présence de *L.monocytogenes* dans le sol date des années 60 (27) et des études plus récentes ont permis de confirmer que le sol est bien un réservoir pour la bactérie (28).

Les végétaux constituent également un réservoir pour cette bactérie (29) qui se situe notamment au niveau des racines de ceux-ci où les conditions de survie sont plus favorables.

Cette contamination des végétaux peut entraîner une contamination direct de l'homme via ingestion des végétaux contaminés ou bien contaminer le bétail qui pourrait être amené à consommer les végétaux contaminés (30) (31) .

Enfin la bactérie peut également être présente dans l'eau douce comme l'eau de surface des montagnes (32) ou l'eau des rivières (33) ce qui peut entraîner une contamination à la fois des hommes, des animaux et des végétaux.

## C- La listériose

### 1- Cycle de vie de la bactérie

La découverte du mode de contamination remonte aux débuts des années 80 à la suite d'une épidémie survenue dans une province du Canada. En 1983 le Docteur W.F Schlech et son équipe démontre que la bactérie pénètre dans l'organisme suite à l'ingestion d'aliments contaminés (34). Après ingestion, la bactérie traverse la muqueuse intestinale via un mécanisme d'endocytose active à travers les cellules endothéliales. Puis les bactéries gagnent les ganglions lymphatiques régionaux avant de rejoindre la circulation sanguine. Elles se multiplient ensuite dans le foie et la rate et peuvent chez des sujets fragiles ou en cas d'inoculum important se disséminer dans l'organisme avec un tropisme sélectif pour le placenta et le système nerveux central.

*L. monocytogenes* est une bactérie intracellulaire facultative. Elle va pénétrer dans les cellules via l'internaline qui va interagir avec la E-cadhérine exprimée par certaines cellules, ce qui va permettre la phagocytose de la bactérie. La bactérie va se retrouver dans une vacuole de phagocytose qu'elle va lyser grâce à une enzyme (la listérollysine O). Une fois dans le cytoplasme de la cellule elle va se multiplier très rapidement et va rejoindre le pôle de la cellule en polymérisant l'actine F de la cellule hôte en actine G. Une fois au pôle elle va former des filopodes en repoussant la membrane de la cellule hôte et va pouvoir également infecter les cellules adjacentes en ne s'exposant pas aux polynucléaires neutrophiles (figure 2).

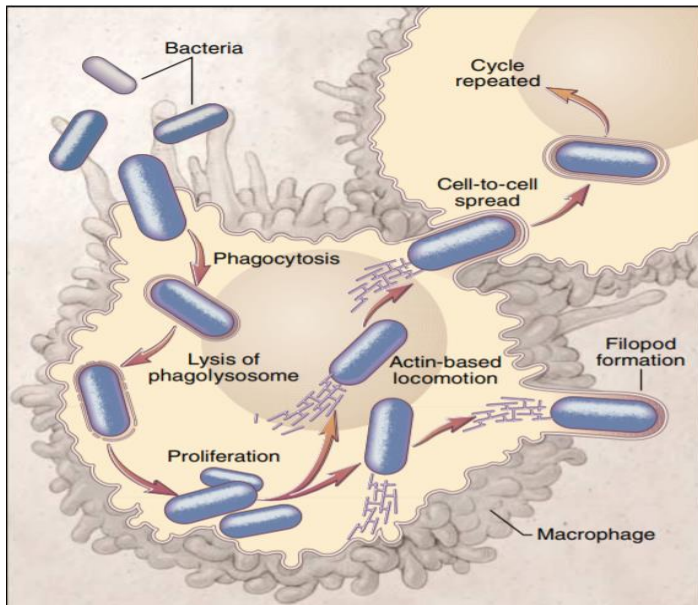


Figure 2 cycle de vie intracellulaire de L.Monocytogenes (35)

## 2- Manifestations cliniques

Le délai d'apparition des premiers symptômes va dépendre de la forme que va prendre cette infection. Les personnes à risques sont principalement les personnes âgées, les femmes enceintes et leurs bébés ainsi que toute personne souffrant d'une immunodéficience(36). Chez l'adulte immunocompétent, l'organisme va lutter contre cette bactérie via l'immunité cellulaire et les lymphocytes T cytotoxiques (37).

### *a. Bactériémie*

C'est la forme de listériose la plus fréquemment observée. Les symptômes rencontrés dans cette manifestation ne sont pas spécifiques à cette bactérie et sont le plus souvent : fièvre, myalgies, frissons et parfois des symptômes gastro-intestinaux(36).

### *b. Formes neuroméningées*

L'infection du système nerveux central par *L. monocytogenes* peut prendre la forme d'une méningite bactérienne, d'une encéphalite ou d'une rhomboencéphalite(35), ou d'un abcès cérébral. Le tableau clinique que l'on peut rencontrer dans cette forme inclut : altération de l'état de conscience, tremblement et état de grand mal épileptique (35). La rhomboencéphalite est associée à une atteinte des nerfs crâniens (6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> notamment), une ataxie et des troubles respiratoires pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire (35,38). Le LCR est clair mais le taux de neutrophiles est plus bas que dans d'autres méningites bactériennes. En présence de signes cliniques laissant penser à une atteinte cérébrale il est souhaitable de réaliser les examens adéquats.

### *c. Autres formes invasives*

L'infection par la bactérie peut aussi, dans certains cas, se traduire par différents symptômes selon la localisation de la bactérie :

- Des cas d'endocardites causées par cette bactérie ont été décrits dans la littérature scientifique (39,40). Il s'agit de patients le plus souvent âgés et souffrant de comorbidités importantes.
- Un cas de myosite avec rhabdomyolyse a également été décrit chez un patient de 74 ans sans comorbidité(41).
- Plusieurs cas d'infections articulaires notamment au niveau du genou ont été décrits chez des patients âgés (42–44).
- Des cas de listériose cutanée avec des lésions érythémateuses devenant nodulaires et formant des pustules 2 à 5 jours après le contact avec le fluide infecté ont été rapportés (45). Il s'agit de cas chez des patients majoritairement assez âgés mais avec des patients également jeunes.

### *d. Forme maternofoetal*

Chez la femme enceinte le risque d'infection par *L. monocytogenes* est 18 fois plus élevé que dans la population générale(46). Cette élévation du risque peut être en parti expliquée par la

suppression des lymphocytes T observable durant la grossesse(47,48) . La colonisation de la bactérie commence par le decidua. Mais avant d'atteindre le decidua les bactéries doivent passer les trophoblastes extra-villeux, qui peuvent éliminer jusqu'à 80% des bactéries intracellulaires dans des modèles in-vitro(49). Si cette barrière est franchie les bactéries vont alors se retrouver dans un environnement très favorable où les fonctions cytolytiques des cellules naturels killers du decidua, des macrophages et des lymphocytes T sont neutralisées grâce à l'antigène du complexe majeur d'histocompatibilité HLA-G qui protège les cellules. Une fois le placenta infecté, la bactérie peut ensuite infecter les organes de la mère grâce à la formation de micro-abcès (46,48). Les symptômes maternels sont : symptômes grippaux, raideurs de la nuque, diarrhées, septicémie. L'issue de la grossesse est également compromise avec un risque assez prononcé de fausse couche, d'amniotite et d'accouchement prématuré(50), qui pourrait être la conséquence d'un dérèglement de l'immunité maternelle par la bactérie(51).

En ce qui concerne le fœtus, il va présenter des symptômes environs 14 jours après ceux de la mère. La sévérité et le pronostic dépendent de l'avancement de la grossesse au moment de l'infection : plus la grossesse est à un stade avancé au moment de la contamination, meilleures sont les chances de survie du fœtus même si près de 28% des listérioses déclarées pendant la grossesse en France se compliquent en avortement ou mort fœtale (36,52). Le fœtus peut également souffrir d'un symptôme appelé Granulomatosis Infantiseptica qui associe des abcès ou granulomes diffusés dans les organes du fœtus : le foie, la rate, les poumons, les reins, la peau ou le cerveau, et qui est fatal dans 35 à 55% des cas (35).

#### *e. Formes néonatales*

La transmission est le plus souvent verticale (ingestion de liquide amniotique contaminé ou exposition aux fluides vaginaux durant l'accouchement) mais peut également être horizontale (maladie nosocomiale).

Les formes néonatales sont classées en deux catégories selon le début des premiers symptômes après l'accouchement :

- Les formes à début précoce (1 à 6 jours après l'accouchement) qui se caractérisent par des septicémies, des problèmes respiratoires et des symptômes de granulomatosis



infanseptica avec des méningites et des risques de séquelles neurologiques parfois lourdes.

- Les formes à début tardifs (7 à 28 jours après la naissance) : on retrouve dans ces formes le plus souvent des septicémies et des méningites mais d'autres symptômes sont possibles. Il existe un risque là aussi de séquelles incluant des retards de croissances, des retards mentaux et un risque de cécité.

### 3- Diagnostic

Le diagnostic de certitude s'effectue par l'isolement et culture sur bouillon nutritif glucosé à 0,5% selon les recommandations du centre national des Listeria.

La coproculture avec isolement sur gélose ALOA™ (Agar Listeria selon Ottaviani et Agosti) ou géloses équivalentes peut être utilisée par le centre national des Listeria et en cas de toxi-infection alimentaire collective. La détection d'ADN bactérien par détection du gène hly (via une PCR quantitative) n'est pas utilisée mais peut avoir un intérêt en cas d'infection décapitée par une antibiothérapie préventive.

### 4- Traitements

Le traitement de référence pour une infection par *L. monocytogenes* est l'utilisation d'un ou plusieurs antibiotiques. Cependant au vu du cycle de vie de la bactérie il existe plusieurs contraintes qu'un antibiotique devra respecter pour pouvoir être actif sur la bactérie :

- La bactérie étant intracellulaire l'antibiotique choisi doit pouvoir pénétrer dans la cellule par transport passif ou actif
- L'antibiotique doit être capable de provoquer la mort de la cellule en se liant au site «penicillin binding protein 3 (PBP3)» de la listeria ce qui cause la mort de la cellule (53)
- Il existe de nombreuses résistances acquises ou innées.

Au vu de ces différents critères et notamment de la liaison au site PBP3 il apparaît que la pénicilline, l'ampicilline et l'amoxicilline sont les molécules qui serait le mieux à même de traiter la listériose. Une étude française menée sur 4,668 souches de la bactérie entre 1989 et 2007 ne fait état d'aucune résistance à ces trois antibiotiques (54). La durée et la dose utilisée dépendent cependant de la forme de la pathologie et de la réalisation d'un antibiogramme pour s'assurer qu'aucune résistance ne soit présente. Le traitement de première ligne qui ressort des analyses de la littérature est l'amoxicilline (100 à 200 mg/kg/j en intraveineux), qui peut dans certains cas être associée à de la gentamycine (3 à 5 mg/kg/j).

Selon les recommandations du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, il n'y a pas de raisons d'initier une antibioprophylaxie après l'ingestion d'un élément contaminé en l'absence de signes cliniques de la maladie (55).

## 5- Mesures préventives

Afin de prévenir l'infection par cette bactérie il existe plusieurs recommandations (56,57) :

- Des mesures d'hygiène : nettoyer son réfrigérateur en cas de souillure par un aliment cru, nettoyer les plans de travail et les ustensiles après avoir cuisiné des aliments crus, vérifier le bon fonctionnement de son réfrigérateur régulièrement, laver les fruits, légumes et herbes aromatiques, se laver les mains après avoir manipulé des aliments crus, conserver les restes alimentaires au réfrigérateur moins de trois jours et jamais au-delà de la date limite de consommation mentionnée sur le produit initial.
- Pour les populations les plus exposées à un risque de listériose (femmes enceintes, personnes âgées, personnes immunodéficientes ou les enfants), il est conseillé d'éviter de consommer certains types d'aliments : les aliments crus (coquillages, viandes et poissons), les produits de charcuteries, les poissons fumés, les fromages au lait cru ainsi que les graines germées.
- Il existe également des recommandations concernant la préparation des aliments : cuire les aliments avant la consommation (les steaks hachés étant des aliments reconditionnés il faut les cuire au cœur car des bactéries peuvent s'y trouver), réchauffer les aliments consommés à chaud à une température interne supérieure à + 70°, enlever la croûte du fromage, ne pas utiliser les mêmes ustensiles (couteau, cuillère, plat, etc.) pour les aliments crus et les aliments cuits.

## D- Le Réseau de surveillance de la listériose en France

### 1- Les professionnels de santé et les laboratoires d'analyse biologique

Depuis le décret 86-770(58) la listériose fait partie des maladies dites « surveillées ». De 1986 à 1999 la listériose fait partie d'une liste de maladies justiciables de mesures à prendre à l'échelon local et faisant l'objet d'un rapport périodique au ministère chargé de la santé suivant les modalités propres à chacune de ces maladies et définies par arrêté.

Depuis 1999(59) la listériose fait désormais partie des maladies à déclaration obligatoire. Cela signifie que tous les médecins et tous les biologistes qui auraient connaissance d'un cas de listériose sont obligés de déclarer ce cas à l'Agence Régional de Santé et à Santé Publique France.

Comment cela se passe t'il en pratique ?

Quand un médecin ou un biologiste médical identifie un cas de listériose il doit en faire la déclaration à l'ARS au moyen d'une fiche de déclaration spécifique (voir annexe 1). Cette fiche comprend, outre l'identification du déclarant et un code d'anonymisation fourni par l'ARS pour le patient, les éléments nécessaires à la surveillance épidémiologique :

- Les données géographiques
- La forme clinique rencontrée
- La bactériologie
- L'évolution du cas
- Le contexte clinique

Cette fiche est à transmettre soit par voie postale dans une enveloppe scellée sous pli confidentiel avec la mention « secret médical », soit via une télétransmission.

Il est toutefois à noter que cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale, en conséquence de quoi elle doit être signalée par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS avant même confirmation par le CNR ou envoi de la fiche.

C'est L'ARS qui se chargera ensuite de transmettre les données à l'Institut Santé publique France.

## 2- Les agences régionales de santé (ARS)



Elles sont au nombre de 18, réparties sur tout le territoire Français de la métropole et dans les outre-mers où elles portent des noms particuliers comme « agence territoriale de santé » pour le territoire de Saint-Pierre et Miquelon ou « agence de santé de l'océan Indien » pour la Réunion.

Elles possèdent 3 champs d'intervention :

- La définition, le financement et l'évaluation des actions de prévention et de promotion de la santé ;
- L'anticipation, la préparation et la gestion des crises sanitaires ;
- La veille, la sécurité sanitaire et l'observation de la santé.

### Le rôle des ARS dans la surveillance de la listériose :

La mission de surveillance des maladies à déclaration obligatoire (dont fait partie la listériose) est menée via une plateforme régionale composée d'une équipe du CIRE (cellule d'intervention en région) et de la cellule de veille, d'évaluation et de gestion sanitaire (CVAGS).

La CIRE est une équipe qui représente l'Institut Santé publique France au sein des ARS. Elle apporte son expertise à l'ARS, mène des investigations en cas de situation inhabituelle et est également chargée de réaliser une analyse annuelle des différentes données collectées.

La CVAGS est placée au sein de chaque ARS. C'est elle qui va assurer la réception et la gestion des déclarations des cas de listériose par les professionnels de santé. De plus elle va activement participer à l'élaboration des politiques régionales de santé.

### 3- L'Institut Santé Publique France



Créé en mai 2016 par ordonnance et décrets l'Institut Santé Publique France (SPF) est né de la fusion de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES), l'Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires (EPRUS) et du groupement d'intérêt public addiction, drogue, alcool info service (Addalis). Il a le statut d'établissement public et est placé sous la tutelle du Ministère de la Santé.

Cette agence dotée d'un budget de 175 196 919 euros compte 645 agents en 2018. Elle a en charge :

- La surveillance épidémiologique de certaines maladies (les maladies à déclaration obligatoire) et de la santé de la population en générale.
- La veille sur les risques sanitaires menaçant les populations ;
- Le lancement de l'alerte sanitaire ;
- La promotion de la santé et la réduction des risques pour la santé (campagne anti-tabac, anti-drogue, ...) ;
- Le développement de la prévention et de l'éducation pour la santé ;
- La préparation et la réponse aux menaces, alertes et crises sanitaires.

Elle mène ses missions selon des objectifs stratégiques fixés par l'État et détaillés dans le Contrat d'objectifs et de performances quinquennal (COP). Ce contrat délimite un certain nombre d'objectifs et d'actions jalonnées dans le temps dans le but d'assurer une convergence avec les priorités définies par la stratégie de recherche nationale.

#### Son rôle dans la surveillance de la listériose :

En ce qui concerne la listériose voici les missions de SPF tel que décrites sur son site internet (<https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos>) :

- **Surveiller l'évolution épidémiologique de la listériose** : en partenariat avec le centre de référence de la Listéria de l'institut Pasteur, l'institut centralise tous les cas de listériose avérés déclarés par les médecins et les biologistes. Ces données s'accompagnent d'une enquête alimentaire sous forme de questionnaire qui a pour but de déterminer s'il s'agit d'un cas isolé ou s'il s'agit d'une infection alimentaire qui

peut engendrer une épidémie. Les données sont analysées et font l'objet de nombreuses publications de la part de SPF.

- **Permettre d'adapter les mesures préventives** : si les données recueillies montrent une augmentation du nombre de cas ou si l'enquête alimentaire révèle une intoxication collective voire une épidémie, SPF peut activer la cellule Listéria composée des différents acteurs du réseau de surveillance de la listériose : le CNR des Listeria, la Direction Générale de la Santé (DGS), la Mission des Urgences Sanitaires de la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL), la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence, et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), et l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (Anses). L'activation de cette cellule permet la mise en œuvre des mesures nécessaires pour éviter que d'autres personnes ne soient intoxiquées.
- **Informier le grand public** : le site de SPF propose un dossier sur la maladie avec des informations accessibles au grand public ainsi que des conseils et mesures de prévention que chacun peut mettre en place. De plus les données épidémiologiques et les analyses de ces données sont accessibles à tous sur le site de SPF. De la documentation pour les patients atteints de listériose concernant la déclaration obligatoire est également disponible.

#### 4- Les centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles.

Ces centres (des laboratoires experts dans certaines maladies) ont été créés avec un certain nombre de missions : identifier les maladies et les souches, préparer des immun-sérums et donner l'alerte en cas de problèmes ou de dangers pour la population. A l'heure actuelle il existe 44 centres de référence répartis dans toute la France ainsi que 32 centres associés(60). Ils sont désignés par arrêté ministériel pour un mandat de cinq années renouvelables.

##### Le CNR listéria (CNRL)

Ce centre est hébergé depuis 1993 au sein de l'institut Pasteur et depuis 2008 c'est l'unité biologie des infections du département « infections et épidémiologie » de l'institut Pasteur qui assume ce rôle.

Le CNRL réalise l'ensemble des missions définies ci-dessus et de plus contribue aux systèmes de surveillance internationaux et en particulier européens notamment dans le cadre de l'application de la directive zoonoses 2003/99/CE. Le CNRL fait partie de la cellule Listeria.

En plus de ces missions en santé publique, le CNRL peut également être amené à effectuer des analyses dans le secteur agroalimentaire à titre privé. Dès la réception de souches bactériennes pures en culture (le laboratoire n'accepte pas l'envoi d'échantillons biologique quel qu'il soit) il va procéder

- A l'identification du genre et de l'espèce par spectrométrie de masse (technique de spectrométrie de masse Maldi-Tof) ;
- A la détermination du sérotype par méthode PCR. Cette méthode va cibler le gène *prfA* et quatre autres gènes (*Lmo1118*, *Lmo0737*, *ORF2110*, *ORF2819*) ;
- A la réalisation d'un antibiogramme sur un panel de 23 antibiotiques différents, selon une méthode conforme aux recommandations de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ;
- Au séquençage du génome. La méthode utilisée est la méthode cgMLST (Core genome multilocus sequence typing) qui remplace la méthode de l'électrophorèse sur gel en champs pulsé depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2017. Cette nouvelle méthode possède un pouvoir discriminant supérieur et permet en outre d'identifier des épidémies nationales ou internationales en utilisant des nomenclatures standardisées pour les gènes et les allèles, permettant ainsi une comparaison des souches entre plusieurs laboratoires(61).

Le CNRL peut également réaliser d'autres expertises à la demande des autorités de santé pour des projets de recherches ou à des fins de surveillances épidémiologiques :

- Typage MLST 7 gènes : le but de cette analyse est de comparer les souches par rapport aux complexes clonaux ayant déjà été à l'origine d'épidémie ou de cas groupés dans le but de pouvoir prévoir leurs potentiels infectieux. En effet plusieurs études ont démontré que les complexes clonaux de *L. monocytogenes* ne possèdent pas tous le même potentiel infectieux (62,63) et donc en comparant une souche à une base de données on peut prédire le potentiel infectieux de cette souche. Il existe deux autres méthodes utilisées par le laboratoire pour déterminer la virulence d'une souche : le typage MLST par PCR multiplexe (méthode brevetée par le CNRL) et la détermination de la virulence par inoculation/ voie orale/parentérale de gerbilles ou de souris humanisées (ou test in vitro). Cette méthode est employée en parallèle de la

méthode PGFE depuis 2015 et est utilisé seul depuis 2017 dans la surveillance des épidémies effectuée par le CNRL.

- Analyse et détection de souches de la bactérie dans des échantillons de selles via l'isolement sur gélose.

Enfin le CNRL réalise une collection de souches de *L. monocytogenes* en collaboration avec le Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé pour la recherche et la formation en santé mentale (CCOMS) : il s'agit de la collection de souches (107.684 souches à la fin de l'année 2016), de sérums anti-facteurs (13 sérums contre les antigènes somatiques de *Listeria*, et si nécessaire les 5 sérums anti-flagellaires) ainsi qu'une collection de bactériophages de lysotypie.

Les centres doivent répondre à un cahier des charges fixé par arrêté du ministère des affaires sociales et de la santé(64). Parmi les missions de ces centres :

- *L'expertise concernant la microbiologie, la pathologie des agents infectieux et leur sensibilité aux agents anti-infectieux*

Il s'agit non seulement de la confirmation de l'identification et du typage de souches d'espèces courantes et de l'identification et du typage de souche d'espèces peu courantes qui lui sont adressé, mais également du développement et de la diffusion de nouvelles techniques de diagnostic et d'identification. On retrouve aussi dans cette mission l'analyse de la sensibilité d'une souche aux anti-infectieux et aux procédures de d'inactivations utilisées.

- *La contribution à la surveillance épidémiologique*

Cette mission est effectuée conjointement avec SPF, les CNR doivent contribuer à renseigner des informations épidémiologiques (âge, sexe, notions de cas groupés, origine géographique, origine nosocomiales, ...). Ils travaillent également avec les laboratoires d'analyses, ils doivent inciter ces laboratoires à participer à la détection et à la surveillance d'infections rares.

- *Mission d'alerte*

Le CNR doit prévenir SPF si :



- Il constate une augmentation de l'isolement d'un agent pathogène ou si un cas groupé et détecté
- Une maladie rare ou un nouvel agent pathogène est détecté
- Une nouvelle forme clinique ou une mutation de l'agent pathogène est détectée
- En cas d'informations provenant d'un pays étranger

- *Mission de conseil*

Les CNR participent avec SPF, les agences de sécurité sanitaire et la haute autorité de santé à l'élaboration de mesure de lutte contre les maladies infectieuses et exercent une activité de conseil auprès des professionnels de santé.

- *Mission de formation*

Les CNR s'engagent à transmettre leurs savoir-faire aux directeurs de laboratoire de biologie médical, aux stagiaires qu'ils accueillent et via des colloques et conférences.

Des tâches et missions spécifiques existent pour chaque CNR, elles sont détaillées dans un cahier des charges types défini par un arrêté (64).

Il existe un comité des CNR placé sous la responsabilité de SPF. Il est composé de représentant aussi bien de SPF, de la direction générale de la santé (DGS) et de la direction générale de l'offre de soin (DGOS), ainsi que d'expert sélectionnés pour leurs compétences dans le domaine de l'épidémiologie, de la santé publique ou de la microbiologie. Tous les membres sont nommés pour cinq ans par le directeur général de SPF. Le rôle de ce comité va de participer à l'établissement de la liste de pathologies nécessitant un CNR mais aussi d'élaborer le cahier des charges spécifique à chaque centre et d'évaluer chaque centre annuellement et à l'issue de leur mandat. Le comité va également proposer la création de nouveaux centres de référence si besoin durant son mandat et peut également proposer la suspension d'un laboratoire de la liste des CNR si celui-ci venait à manquer à l'une de ces obligations.

L'ANSES est un établissement public à caractère administratif dépendant des ministères chargés de la Santé, de l'Agriculture, de l'Environnement, du Travail et de la Consommation.

Cette agence a été créée dans le but d'évaluer tout le risque, quel que soit la nature de ce risque, auquel un individu peut être exposé indépendamment de son âge, pendant son travail, ses loisirs ou bien via son alimentation, ainsi que d'éclairer les pouvoirs publics sur ces risques. Ainsi l'ANSES participe à l'élaboration des politiques nationales et aux mesures de polices sanitaires quand la santé publique est menacée par un danger grave. Mais les missions de l'anses ne s'arrêtent pas là :

- Elle joue le rôle d'autorité compétente dans le domaine de la phytothérapie, c'est elle qui va être chargée d'évaluer l'efficacité et les risques liés à l'utilisation des produits phytopharmaceutiques et de mettre en place un système national de phytovigilance.
- Elle exerce des activités de laboratoire de référence (dans son champ de compétence), et participe aux travaux de recherches nationales et internationales.
- Elle est chargée de mettre en place un réseau de nutrivigilance et participe au réseau de toxivigilance.

#### Son rôle dans la listériose :

L'ANSES est un laboratoire de référence en matière de listériose. A ce titre, non seulement il coordonne le réseau de laboratoires français chargé d'analyser la présence de la bactérie dans les aliments, mais il est aussi chargé de développer de nouvelles méthodes de diagnostic et de les transférer à son réseau. Ce rôle est également assumé au niveau européen en qualité de laboratoire de référence européen.

Au niveau de ses activités de recherches, l'ANSES mène un certain nombre de projets de recherches :

- Elle participe au projet COMPARE (COllaborative Management Platform for detection and Analyses of (Re-)emerging and foodborne outbreaks in Europe) : un programme de recherche européen, coordonné par l'université technique du Danemark, qui vise à améliorer l'identification et la prise en charge des cas d'épidémie liés à une contamination alimentaire (<https://cordis.europa.eu/project/rcn/194068/factsheet/fr>).

- Elle coordonne le projet ListAdapt : un projet de recherche internationale sur les mécanismes d'adaptation de *L. monocytogenes* à diverse niches écologiques ayant fait l'objet d'une publication en 2018 (65)
- Elle est membre avec plusieurs partenaires institutionnels et industriels du projet de recherche OPTICOLD qui vise à optimiser la chaîne du froid notamment dans une dimension écologique.
- Elle publie de nombreux articles scientifiques portant sur le sujet de la listériose

Sur le volet de l'évaluation des risques, elle va être conduite par un comité spécialisé de l'ANSES : le comité d'experts spécialisés « Evaluation des risques biologiques des aliments ». Ce comité va avoir la responsabilité d'évaluer le risque microbiologique lié à la préparation des aliments, à l'évolution des modes de préparations et de consommation des aliments ainsi qu'à l'émergence de nouveaux aliments et va évaluer les options de gestion des risques.

## 6- Les Directions

Les directions sont des organismes dépendants de différents ministères. Elles vont être impliquées à différents degrés dans la lutte et la surveillance des épidémies alimentaires. Les différentes directions impliquées dans la surveillance de la listériose sont :

- La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) : elle dépend du ministère de l'économie. Les missions de cette administration peuvent se décliner en 3 volets : la régulation concurrentielle des marchés, la protection économique du consommateur et la sécurité du consommateur. C'est dans l'accomplissement de cette dernière mission que la DGCCRF va être impliquée dans la surveillance de la listériose. Il existe depuis 1993 une campagne menée par cette administration qui porte sur un minimum de 3000 à 4000 échantillons de denrées alimentaires prélevés au stade de la distribution dans toutes les régions y compris l'Outre-mer.
- La Direction Générale de l'alimentation : elle dépend du ministère de l'agriculture. Elle joue un rôle central dans la gestion de l'alimentation en France puisqu'elle pilote l'ensemble des politiques nationales d'alimentation. Elle réalise également

régulièrement des plans de surveillance où un certain nombre d'échantillons vont être analysés. Ces plans de surveillance sont plus ciblés que les campagnes menées par la DGCCRF et vont se concentrer sur un nombre de catégories de produits restreints.

- La direction générale de la santé
- La direction générale de l'offre de soin
- Les Directions départementales de la cohésion sociale et de la protection des populations : ce sont des concentrés de l'état agissant au niveau départemental. Ces directions peuvent elles aussi effectuer des contrôles officiels sur des produits dans le cadre du suivi des établissements, dans le cadre d'alertes-produits et lors d'enquêtes sur des cas humains.

## 7- La cellule interministérielle Listéria

Cette cellule interministérielle regroupe les différents acteurs impliqués dans la surveillance et la prévention de la Listéria. On retrouve parmi ses membres :

- Santé Publique France
- La direction de l'offre de soin
- La direction générale de la santé
- La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
- L'agence national de sécurité sanitaire
- Le centre national de référence dans la Listéria

SPF et le CNRL vont avoir pour rôle de servir d'appui technique et scientifique à cette cellule. Ce sont eux qui vont pouvoir activer cette cellule (Figure 3) :

### Activation par le CNRL

Le CNRL va pouvoir activer cette cellule s'il identifie, au cours de ses analyses, au moins trois cas liés à des souches présentant des caractéristiques identiques sur une période de six semaines ou en cas de phénomènes jugés anormaux par le centre.

### Activation par SPF

SPF va pouvoir activer la cellule si, parmi les cas qui lui sont notifiés par les professionnels de santé, il remarque une augmentation de l'incidence d'une manifestation clinique en particulier ou s'il identifie une augmentation significative du nombre de notification.

### Phase de surveillance renforcée

Une fois la cellule activée un plan de surveillance va être mis en place. Ce plan de surveillance va impliquer une accélération de la vitesse des analyses du CNRL associée à l'établissement de l'historique de la souche détectée remontant sur une période de deux dernières semaines et portant également sur les analyses alimentaires effectuées au cours des six derniers mois afin de tenter de trouver une correspondance. D'autre part SPF va conduire une enquête détaillée afin de pouvoir déterminer si l'origine est alimentaire et s'il s'agit d'un cas de contamination alimentaire de tenter de trouver l'origine de l'épidémie. Enfin les services gouvernementaux (la DGAL, la DGCCRF et la DGOS/DGS) vont conduire également une série d'enquêtes auprès des industriels et des points de distributions qui pourront aboutir à des sanctions pouvant aller jusqu'à la fermeture administrative.

A la suite de cette phase d'activation et selon les résultats des différentes enquêtes et analyses ,la cellule peut soit retourner à son état normal, soit passer en phase d'alerte.

### Phase d'alerte

Cette phase est mise en œuvre si la situation nécessite la mise en place d'investigations ou de mesures complémentaires. Cela peut être le cas du fait du nombre élevé de cas ou selon l'origine de la contamination. Dès la phase d'alerte un circuit d'information entre les membres et entre les services décentralisés (DDCS) et leurs administrations centrales est mis en place. Il régira l'ensemble des communications pendant la période d'alerte. Le CNRL peut être amené à émettre des protocoles particuliers pour le traitement de certaines souches. La cellule Listeria va proposer des investigations et actions complémentaires à mener dans le cadre de la gestion de l'épidémie.

La levée de la phase d'alerte et le retour à une phase normale ou de surveillance renforcée est proposé par la cellule.

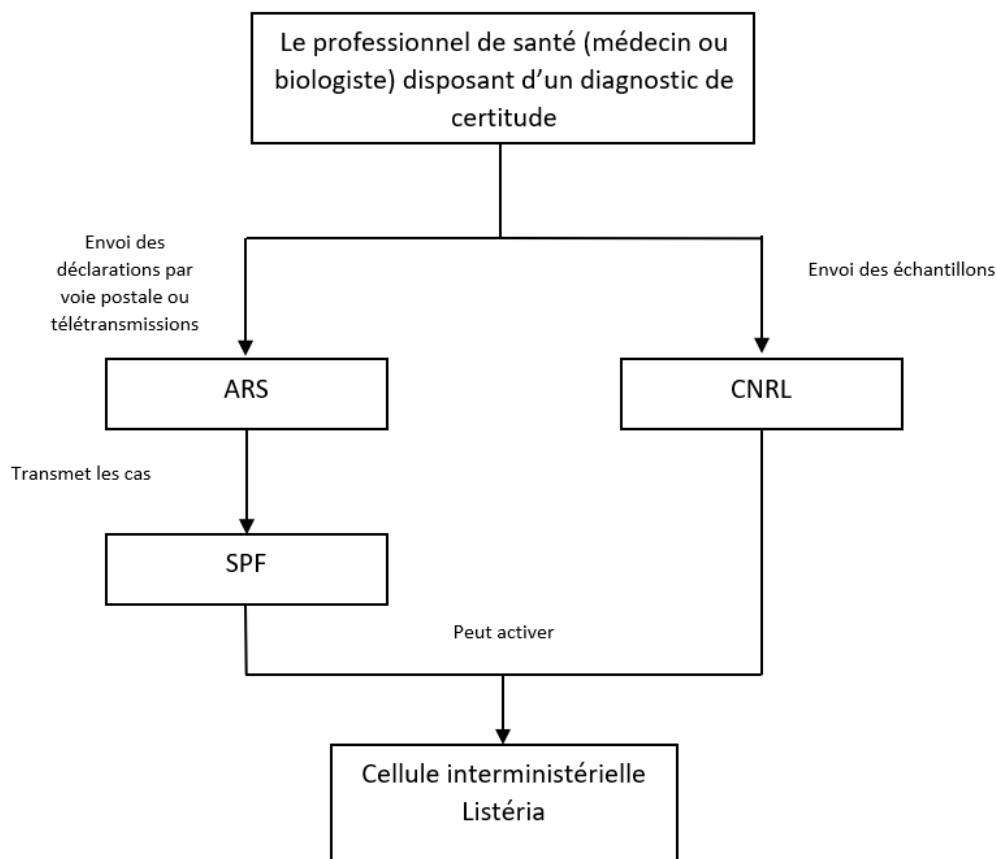


Figure 3 activation de la cellule interministérielle Listéria

## 8- Les organismes européens

- *EFSA (European food safety authority)*



Crée en 2002 à la suite d'une série de crises alimentaires survenues au cours des années 90 l'EFSA est une agence européenne indépendante en charge de l'évaluation des risques dans le domaine des denrées alimentaires, situé à Palermee en Italie.

Elle ne possède pas de valeurs législatives mais apporte son expertise au pouvoirs européens dans la gestion des risques et remplit également d'autres fonctions définies par le règlement européen 178/2002 (66) notamment :

- Emission d'avis (par exemple si un industriel ou un groupe d'industriels émet une demande d'allégation sur des aliments) ou d'avis scientifique de sa propre initiative. Si l'avis émis par l'autorité diverge d'un avis émis par une autre agence alors l'autorité européenne contacte cette agence afin d'essayer de comprendre la source de la divergence et d'essayer d'harmoniser les publications.
- Promotion d'harmonisation des mesures d'évaluation des risques et plus généralement amélioration de la coopération internationale
- Identification des risques émergents
- Participation au système d'alertes rapides

L'agence peut entreprendre des travaux scientifiques sur divers risques liés à ces domaines de compétences de sa propre initiative ou à la demande de la commission européenne.

Les champs couverts par cette agence sont vastes (bien-être animal, santé des animaux et des plantes, impacts des organismes génétiquement modifiés, ...etc.) et comprend un groupe scientifique travaillant sur les divers contaminants de la chaîne alimentaire, dont *L.monocytogenes*.

- *Direction générale de la santé et des consommateurs*

Ce service administratif de la commission européenne a pour but de mettre et à jour et de surveiller l'application de la législation européenne

- ECDC



Le Centre européen de contrôle des maladies est une structure européenne formée en 2004 à la suite de l'épidémie de SRAS de 2003. Son but est de renforcer les défenses de l'Europe face à tous types de maladies infectieuses dont la listériose grâce notamment :

- A la mise en place d'une surveillance épidémique et de la tenue du journal « eurosurveillance »
- A des communications scientifiques sur les sujets dont elle s'occupe
- A des activités de microbiologies (comme la caractérisation de souche microbienne)
- A la préparation de plans d'urgences en collaboration avec les autorités nationales et européennes
- A la formation et à l'entraînement du personnel de santé des états membres de l'union
- A l'émission d'avis scientifique issu de comités d'experts



Deuxième partie : descriptions de  
l'épidémiologie et des épidémies de  
listériose en France de 1999 à 2018

Les données suivantes sont issues du travail de santé publique France (56)

## Année 1999

- Epidémiologie

Au cours de l'année 1999, 269 cas de listériose ont été déclarés aux autorités. Parmi ces cas, 254 ont lieu dans la métropole, 7 ont lieu dans les DOM-TOM et 8 concernent des ressortissants français à l'étranger. L'incidence des nouveaux cas pour la métropole est de 4,3/millions d'habitants et pour la France entière de 4,5/ millions d'habitants.

L'incidence est relativement stable d'une région à l'autre (16 régions sur 22 ont une incidence comprise entre 4 et 6). Les régions les moins touchées sont l'Alsace et la Lorraine avec une incidence de moins de 2/ millions d'habitants et les plus touchées sont l'Auvergne, la Basse-Normandie, les Pays de la Loire et la Picardie avec une incidence supérieure à 6/ millions d'habitants

Au niveau de la population 146 patients sont des femmes et 123 sont des hommes. L'âge médian se situe à 63 ans et 64% des patients présentent des pathologies sous-jacentes.

Pour ce qui est de la répartition des manifestations cliniques on observe :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	67 (25%)	(19%)	47 (23% des formes NMF)	117 (43% des formes NMF)	70 (26%)	15 (6%)

### *Souches isolées*

Le CNRL a analysé toutes les 240 souches qui lui ont été envoyés et la répartition par génotype est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de Souches isolées	27%	20%	5%	48%	0%

- Les cas groupés

11 signalements de cas groupés ont été émis en 1999 par le CNRL. 8 d'entre eux n'ont pas donné lieu à une activation de la cellule Listeria, les résultats des enquêtes effectuées n'ayant pas permis de trouver une source commune chez tous les patients.

3 signalements ont été considérés comme des alertes : deux d'entre eux ont permis d'orienter l'investigation vers des produits de charcuterie mais sans permettre de trouver un produit contaminé en particulier dans la circulation. Le troisième signalement a permis d'obtenir des résultats

#### *Contamination aux fromages d'époisses*

Le CNRL a signalé en février 1999, 3 cas de listériose dont les souches isolées de la bactérie possèdent toutes le même lysovar/séovar : il s'agit de deux adultes sans pathologie sous-jacente et d'une femme enceinte. Les cas sont tous survenus dans un cadre temporel restreint (du 12/01/99 au 01/02/99). L'investigation (notamment les réponses au questionnaire alimentaire) a permis d'isoler un aliment en particulier : le fromage d'Epoisse. 2 autres cas seront reliés à cette épidémie à posteriori et un autre cas pourrait être relié. L'investigation menée sur les lieux d'achats des patients ont permis de trouver un producteur unique.

L'enquête chez le producteur a permis de mettre en évidence plusieurs contrôles officiels positifs pour la Listeriose. Les souches relevées sur place ont ensuite été comparées aux souches isolées sur les patients et une correspondance a été établie.

A la suite de cette enquête les lots contaminés ont été rappelés et un communiqué de presse a été établi par les 3 ministères concernés incitant toutes personnes ayant consommé ces produits

et présentant des symptômes à consulter un médecin dans les meilleurs délais. Au niveau des conséquences légales, l'usine incriminée a été fermée administrativement et les dirigeants ont été condamnés à des peines de prisons avec sursis et à des dommages et intérêts auprès des victimes(67).

## Année 2000

- Epidémiologie

Au cours de l'année 2000, 263 cas de listériose ont été déclarés aux autorités dont 257 dans la métropole et 5 dans les DOM-TOM et à l'étranger. L'incidence de nouveau cas est de 4,36 cas/millions d'habitants dans la métropole et de 4,34 cas/millions d'habitants pour toute la France.

L'incidence varie d'une région à l'autre : deux régions ont une incidence de moins de 2 cas/millions d'habitants, 9 régions ont une incidence comprise entre 2 et 4 cas/millions d'habitants, 7 régions ont une incidence comprise entre 4 et 6 cas/millions d'habitants et 4 régions ont une incidence supérieure à 6 cas/millions d'habitants. La région la moins touchée est le Limousin et la région la plus touchée est le Poitou-Charentes. Aucun cas n'a été signalé à Mayotte, en Guyane ou en Polynésie Française.

Au niveau de la population 137 patients sont des femmes et 126 sont des hommes. L'âge médian se situe à 63 ans et 65% des patients présentent des pathologies sous-jacentes.

En ce qui concerne les manifestations cliniques on observe :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	64 (24%)	(33%)	35 (18% des forme NMF)	106 (40% des formes NMF)	78 (30%)	15 (6%)

### *Souches isolées*

Le CNRL a analysé cette année-là 222 souches qui lui ont été envoyées. La répartition par génosérogroupe est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de <i>Souches isolées</i>	33%	16%	3%	48%	0%

- Cas groupés

En l'an 2000, 9 signalements de cas groupés ont été émis par le CNRL. Parmi ces signalements deux ont permis de remonter jusqu'à un aliment précis.

#### *Contamination par l'ingestion de rillettes*

Le 29/12/1999 le CNR informe la cellule Listeria de l'existence de 4 cas survenus dans un cadre temporel restreint (du 25/10 au 22/11) et dont les souches isolées chez les patients sont identiques. Deux autres cas survenus le 30/12/99 et le 05/01/2000 sont reliés à cette épidémie. Les 6 patients sont 5 adultes présentant des pathologies sous-jacentes les prédisposant à la maladie et une femme enceinte. 3 décès seront attribués à cette épidémie, dont un nouveau-né à la suite de l'accouchement prématuré de sa mère.

Lors du premier cas des prélèvements effectués au domicile du patient ont mis en évidence une contamination bactérienne sur deux pots de rillettes du même fabricant. Les enquêtes menées sur place n'ont démontré aucune infraction. Après comparaison des souches prélevées aux différentes banques de données disponibles, une correspondance a été faite avec des échantillons issues d'un contrôle de certification réalisé par le Centre technique de la salaison des charcuteries des conserves de viande. Une nouvelle inspection sur tous les types de rillettes dirigée par la DGAL a été réalisée. Cette enquête a révélé des autocontrôles positifs. La

fréquence de contamination des rillettes vendus en pot était faible (7/393 des lots produits entre septembre et décembre) avec un niveau de contamination faible (<10 Listeria/g).

A la suite de cette enquête les lots incriminés ont fait l'objet d'un rappel et un communiqué de presse invitant les consommateurs ayant consommé ces produits et présentant des symptômes à consulter un médecin rapidement. De plus la production dans l'usine a été arrêtée pour une désinfection approfondie de la chaîne de production et de l'environnement de l'usine. L'efficacité de la désinfection a été vérifiée et la production a pu reprendre. Le CNRL a ensuite notifié systématiquement tous les cas de listériose impliquant la même souche, et 5 cas sur une période de 10 mois ont été signalés sans que les investigations menées puissent identifier un aliment précis.

#### *Contamination par la consommation de langue de porc en gelé*

Cette alerte concerne 32 cas dont 9 formes materno-fœtales survenues entre le 12/11/1999 et le 01/03/2000. Cette épidémie avait entraîné la mort de 4 enfants prématurés, 5 adultes avec des pathologies sous-jacentes et 1 avortement.

Aucun aliment n'avait pu être isolé lors des investigations menées par les autorités. Une enquête cas-témoin portant sur 29 cas contaminés par la souche incriminée et 32 témoins, a été menée (68). Les résultats avaient montré que la consommation de langue de porc en gelée était systématiquement retrouvée. 9 producteurs spécifiques de langue de porc en gelée ont été mis en cause. En se basant sur les arguments épidémiologiques, la consommation de ce type d'aliment avait été déconseillée par les autorités de santé.

## Année 2001

- Epidémiologie

Au cours de l'année 2001, 188 cas de listériose ont été déclarés aux autorités dont 173 dans la métropole et 15 dans les DOM-TOM et à l'étranger. L'incidence de nouveau cas est de 2,9 cas/millions d'habitants dans la métropole et de 3,1 cas/millions d'habitants pour toute la France.

L'incidence est relativement stable d'une région à l'autre (19 régions sur 22 ont une incidence comprise entre 0 et 4). 5 régions ont une incidence de moins de 1/ millions d'habitants et les plus touchées sont l'Aquitaine, le Limousin, la région Midi-Pyrénées avec une incidence supérieure à 4 cas / millions d'habitants . Aucun cas n'a été recensé en Alsace, en Corse, en Franche-Comté, en Guyane, en Guadeloupe, à Mayotte et en Polynésie Française .

Au niveau de la population 100 patients sont des femmes et 88 sont des hommes. L'âge médian se situe à 66 ans et 73% des patients présentent des pathologies sous-jacentes.

En ce qui concerne les manifestations cliniques on observe :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	44 (23%)	(23%)	46 (32% des forme NMF)	85 (45% des formes NMF)	51 (27%)	8 (4%)

#### *Souches isolées*

Le CNRL a analysé cette année-là 186 souches qui lui ont été envoyées. La répartition par géno-séro-groupe est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de <i>Souches isolées</i>	33%	22%	3%	42%	0%

- Cas groupés

En 2001 le CNRL a émis 4 signalements de cas groupés concernant 18 cas. La cellule listeria a été mobilisée pour l'investigation d'un de ces signalements considérés comme une alerte (alerte du 3 décembre 2001) et qui concerne 6 patients. Les prélèvements effectués par la DGCCRF et les directions départementales aux domiciles des patients et sur leurs lieux d'achats ont permis d'établir une correspondance avec 13 souches d'origine non humaine. Toutefois ces investigations n'ont pas permis d'identifier un aliment en particulier.

## Année 2002

- Epidémiologie

Au cours de l'année 2002, 220 cas de listériose ont été déclarés aux autorités dont 206 dans la métropole et 14 dans les DOM-TOM et à l'étranger. L'incidence de nouveau cas est de 3,5 cas/millions d'habitants dans la métropole et de 3,6 cas/millions d'habitants pour toute la France.

L'incidence est relativement stable d'une région à l'autre avec 18 régions sur 22 ayant une incidence entre 2 et 6 cas/millions et 10 régions ayant une incidence entre 2 et 4 cas/millions. Les régions les plus touchés sont l'Aquitaine, l'Auvergne et la Basse-Normandie. Aucun cas n'a été recensé en Corse, en Guadeloupe, à Mayotte et en Polynésie Française.

Au niveau de la population 126 patients sont des femmes et 94 sont des hommes. L'âge médian est de 59 ans et 67% des patients présentent des pathologies sous-jacentes.

En ce qui concerne les manifestations cliniques :



	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	55 (25%)	(35%)	35 (21% des forme NMF)	87 (40% des formes NMF)	70 (32%)	8 (4%)

### Souches isolées

Le CNRL a analysé cette année-là 202 souches qui lui ont été envoyées. La répartition par génosérogroupe est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	22%	18%	4%	55%	0%

- Cas groupés

En 2002 le CNRL a émis 10 signalements de cas groupés concernant 82 cas. Les investigations menées à la suite de ces signalements ont permis d'identifier deux aliments en cause.

### *Contamination par consommation de saucisse à tartiner (tartinettes)*

Le 20/06/2002 le CNRL a émis un signalement concernant 11 cas dont 8 survenues sur une période de 3 semaines. Parmi les 11 cas, 7 ont présenté une forme neuro-méningée et 4 une forme bactériémique. 7 patients ont un terrain à risque. 1 patients est décédé. Après analyse des lieux d'habitations et des lieux d'achats des patients et de leurs chaînes d'approvisionnement le CNRL a établi une correspondance entre la bactérie isolée chez les

patients et une souche issue d'un paquet de tartinette (préparée à base de porc cru et de gras) non ouvert découvert dans le réfrigérateur d'un des patients issus, d'un producteur dans l'est de la France. La société qui les produit ces produits a effectué un rappel de tous les produits de type tartinette puis dans un second temps de tous les produits contenant du porc(69). En 2009 cette société a été relaxée mais ses dirigeants ont été condamnés à verser 237 000 euros aux victimes(70).

Alerte du 23/08/2002

Le 23/08/2002 le CNRL a émis un signalement concernant 7 cas au total (tout d'abord 4 élargi à 7 par la suite). Les enquêtes effectuées ont permis de trouver un aliment consommé par deux patients : un fromage de tête produit en France. Un croisement avec un autre cas a permis d'identifier un autre cas et un producteur. Les analyses effectuées par les services vétérinaires ont trouvé des traces de *Listéria* mais à des niveaux inférieurs aux limites légales de cette époque. L'usine a été désinfectée par mesure de précaution et mise sous contrôle renforcé.

## Année 2003

- Epidémiologie

Au cours de l'année 2003, 209 cas de listériose ont été déclarés aux autorités dont 196 dans la métropole et 13 dans les DOM-TOM et à l'étranger. L'incidence de nouveau cas est de 3,3 cas/millions d'habitants dans la métropole et de 3,4 cas/millions d'habitants pour toute la France.

L'incidence est très uniforme sur l'ensemble du territoire de la métropole avec 17 régions sur 22 ayant une incidence comprise entre 2 à 4 cas/millions d'habitants. Les trois régions les plus touchées sont la région Basse-Normandie, la région Midi-Pyrénées et la Picardie. Aucun cas n'a été déclaré à Mayotte ou en Corse.

Au niveau de la population, 121 patients sont des femmes et 88 sont des hommes. L'âge médian est de 65 ans et 68% des patients présentent des pathologies sous-jacentes.

En ce qui concerne les manifestations cliniques :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	47 (22%)	(21%)	27 (17% des forme NMF)	99 (47% des formes NMF)	55 (26%)	8 (4%)

Au cours de cette année 27 décès ont été imputés à la listériose soit une létalité de 17%.

#### *Souches isolées*

Le CNRL a analysé cette année-là 197 souches qui lui ont été envoyées. La répartition par génosérogruppe est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	26%	22%	5%	47%	0%

- Cas groupés

En 2003 le CNRL a émis 11 signalements de cas groupés concernant 78 cas. Les investigations menées à la suite de ces signalements ont permis d'identifier un aliment suspect.

#### Alerte du 06/01/2003

Cette alerte concerne 11 cas dont 4 rapprochés dans le temps (les deux premières semaines de décembre 2002). Les analyses effectuées (notamment une analyse-cas témoins) ont permis aux enquêteurs de s'orienter vers des produits de types charcuteries et notamment vers un aliment en particulier : la mortadelle (consommée par 4 patients).

Les analyses et prélèvements effectués chez les patients ont permis d'isoler une souche identique aux souches isolées chez les patients dans le réfrigérateur d'un patient dans un paquet

de mortadelle ouvert et dont la date de péremption a été dépassée. A la suite de cette découverte le producteur italien de cet aliment a décidé d'effectuer un rappel des mortadelles vendues en France.

## Année 2004

- Epidémiologie

Au cours de l'année 2004, 236 cas de listériose ont été déclarés aux autorités dont 220 dans la métropole et 16 dans les DOM-TOM et à l'étranger. L'incidence de nouveau cas est de 3,6 cas/millions d'habitants dans la métropole et de 3,8 cas/millions d'habitants pour toute la France.

L'incidence varie selon les régions avec une majorité de régions ayant une incidence entre 4 et 6 cas/millions d'habitants (9 régions). Les 3 régions les plus touchées sont l'Aquitaine, la région Midi-Pyrénées et la Bourgogne. Aucun cas n'a été déclaré en Guyane, Martinique et Polynésie Française.

Au niveau de la population, 125 patients sont des femmes et 111 sont des hommes. L'âge médian est de 66 ans et 75% des patients présentent des pathologies sous-jacentes.

En ce qui concerne les manifestations cliniques :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	49 (21%)	(27%)	38 (20% des formes NMF)	124 (53% des formes NMF)	54 (23%)	9 (4%)

*Souches isolées*

Le CNRL a analysé cette année-là 233 souches qui lui ont été envoyées. La répartition par génosérogroupe est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	30%	11%	4%	55%	0%

- Cas groupés

En 2004 le CNRL a émis 13 signalements de cas groupés concernant 88 cas. Les investigations menées à la suite de ces signalements n'ont permis d'identifier aucun aliment suspect à l'origine d'épidémie.

## Année 2005

- Epidémiologie

Lors de l'année 2005, 221 cas de listériose ont été déclarés aux autorités, dont 204 dans la France métropolitaine. L'incidence totale en France est de 3,5 cas/millions d'habitant et de 3,3 cas/ millions d'habitant pour la France métropolitaine.

L'incidence est assez peu uniforme avec une majorité de régions ayant une incidence comprise entre 2 et 4 cas/millions d'habitant. Les 3 régions les plus touchées sont la Corse, la région Midi-Pyrénées et l'Aquitaine et les 3 régions les moins touchées sont le Poitou-Charentes, le Limousin et l'Auvergne. Aucun cas n'a été déclaré en Guyane, en Martinique ou à Mayotte.

Au niveau de la population, 115 patients sont des femmes et 106 patients sont des hommes. L'âge médian est 66 ans et 78% des patients ont des pathologies sous-jacentes.

Pour les manifestations cliniques :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	39 (18%)	(26%)	31 (17% des forme NMF)	113 (51% des formes NMF)	62 (28%)	7 (3%)

### *Souches isolées*

Le CNRL a analysé cette année-là 212 souches qui lui ont été envoyées. La répartition par génosérogroupe est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	24%	17%	3%	56%	0%

- Cas groupés

En 2005 11 signalements de cas groupé ont été émis par le CNRL concernant 65 cas. A la suite des différentes enquêtes aucun aliment n'a pu être incriminé.

### *Année 2006*

- Epidémiologie

En 2006 en France, 290 cas de listériose ont été déclarés dont 268 cas en France métropolitaine et 22 dans les DOM-TOM et à l'étranger. L'incidence en France métropolitaine est de 4,4 cas/millions d'habitants et de 4,6 cas/millions d'habitants dans toute la France.

Au niveau de la répartition régionale, on voit que l'incidence est assez uniforme, on a une majorité de régions avec une incidence comprise entre 4 et 6 cas/millions d'habitants (10 régions sur 22) et une forte proportion de régions avec une incidence comprise entre 2 et 4 cas/millions d'habitants. Les trois régions les moins touchées sont la Franche-Comté, la Basse-Normandie et le Nord pas de Calais et les trois plus touchées sont la Corse, la région Midi-Pyrénées et la région PACA.

Au niveau de la population, 151 patients sont des femmes et 139 patients sont des hommes. L'âge médian est 68 ans et 81% des patients ont des pathologies sous-jacentes.

Pour les manifestations cliniques :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	36 (12%)	(28%)	56 (22% des formes NMF)	170 (59% des formes NMF)	67 (23%)	17 (6%)

### *Souches isolées*

Le CNRL a analysé cette année-là 280 souches qui lui ont été envoyées. La répartition par géno-séro-groupe est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de <i>Souches isolées</i>	29%	17%	4%	54%	0%

- Cas groupés

11 signalements de cas groupés concernant 98 patients ont été émis par les autorités. Cependant aucun aliment n'a été incriminé à la suite des investigations.

## Année 2007

- Epidémiologie

En 2007 319 cas de listériose (ou 359 selon les chiffres du rapport annuel du CNRL) dont 307 en France métropolitaine (ou 299) et 12 dans les DOM-TOM et à l'étranger. L'incidence en France métropolitaine et dans toute la France est de 5 cas/millions.

L'incidence sur le territoire est peu uniforme, avec une majorité de régions ayant une incidence comprise entre 4 et 6 cas/millions d'habitants et 5 régions ont une incidence supérieure à 6 cas/millions d'habitant (2 régions ont une incidence supérieure à 10). Les trois régions les moins touchées sont le pays de la Loire, la Lorraine et la Franche-Comté. Les trois régions les plus touchées sont l'Aquitaine, la Corse et le Limousin. Aucun cas n'a été déclaré en Polynésie-Française.

Au niveau de la populations, 150 patients sont des femmes et 169 sont des hommes. L'âge médian est de 68 ans et 80% des patients présentent une pathologie sous-jacente.

Pour les formes cliniques :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	46 (14%)	13 (28%)	59 (22% des formes NMF)	173 (54% des formes NMF)	86 (27%)	14 (4%)



### *Souches isolées*

Cette année le CNRL a analysé 299 souches qui lui ont été envoyées. La répartition par génosérogroupe est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	30%	14%	5%	51%	0,5%

- Cas groupés

Le CNRL a émis en 2007 16 signalements qui concerne 106 cas. Malgré les différentes enquêtes aucun aliment n'a été désigné comme étant à l'origine d'une épidémie.

### Année 2008

- Epidémiologie

En 2008, 276 cas de listériose ont été déclarés dans toute la France dont 265 cas en France métropolitaine et 12 cas dans les départements d'outre-mer et à l'étranger. L'incidence en France métropolitaine et dans la France entière est de 4,3 cas/millions d'habitant.

L'incidence sur l'ensemble du territoire est assez peu uniforme avec une majorité de régions ayant une incidence comprise entre 2 et 4 cas/millions d'habitant (11 régions). Les 3 régions les plus touchées sont la région Rhône-Alpes, la région Midi-Pyrénées et l'Alsace. Les 3 régions les moins touchées sont la Corse (aucun cas déclaré), la Franche-Comté et le Limousin.

Au niveau de la population, il existe une parité dans la répartition des sexes des patients (138 femmes et 138 hommes) et l'âge médian est de 71ans. 80% des patients présentent une pathologie sous-jacente.

Pour les formes cliniques :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	31 (11%)	11 (35%)	39 (16% des formes NMF)	159 (58% des formes NMF)	70 (25%)	16 (6%)

### *Souches isolées*

Le CNRL a analysé 267 souches qui lui ont été envoyées :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	33%	10%	4%	53%	0%

- Cas groupés

Le CNRL a émis 9 signalements de suspicion de cas groupé concernant 58 cas. Malgré les différentes enquêtes aucun aliment n'a été désigné comme étant à l'origine d'une épidémie.

## Année 2009

- Epidémiologie

En 2009, 328 cas de listériose ont été déclarés aux autorités dont 320 en France et 8 dans les départements et territoire d'outre-mer ainsi qu'à l'étranger. L'incidence est de 5,1 cas/millions d'habitant en France.

L'incidence est uniforme sur le territoire métropolitain avec une grande majorité de régions ayant une incidence comprise entre 4 et 6 cas/millions d'habitants (16 régions). On peut noter que seul une région a une incidence inférieure à 2cas/millions d'habitant. Les trois régions les plus touchées sont le Languedoc-Roussillon, la région Rhône-Alpes et la régions Centre. Les trois régions les moins touchées sont la Corse, l'Alsace et les pays de la Loire. Aucun cas n'a été déclaré, en Guyane et en Polynésie française.

Au niveau de la population 161 patients sont des femmes et 167 sont des hommes et l'âge médian se situe à 71 ans et 81% des patients présentent des pathologies sous-jacentes.

Pour les formes cliniques :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	50 (15%)	14 (28%)	68 (24% des forme NMF)	173 (53% des formes NMF)	87 (27%)	18 (5%)

### *Souches isolées*

Le CNRL a analysé les 317 souches d'origine humaine qui lui ont été envoyées cette année. La répartition par génosérogroupe est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	28%	14%	8%	50%	0%

- Cas groupés

En 2009 le CNRL a émis 11 signalements de cas groupés concernant 87 cas. Malgré les enquêtes diligentées par les différents services concernés, aucun aliment n'a pu être identifié comme source d'une épidémie.

## Année 2010

- Epidémiologie

En 2010, 312 cas de listériose ont été déclarés aux autorités de santé dont 305 cas en France métropolitaine et 7 cas dans les territoires et départements d'outre-mer. L'incidence pour la France entière est de 4,8 cas/millions d'habitants et de 4,9 cas/millions d'habitants pour la France métropolitaine

L'incidence est assez peu uniforme sur l'ensemble du territoire métropolitain, avec une majorité de régions ayant une incidence de 4 à 6 cas/millions d'habitants (12 régions), on peut noter qu'une seule région a une incidence inférieure à 2 cas/millions d'habitants. Les trois régions les plus touchées sont la Corse, le Limousin et la région Rhône-Alpes. Les trois régions les moins touchées sont la Picardie, la région PACA, et les Pays de la Loire. Aucun cas n'a été déclaré en Guadeloupe, Guyane et en Polynésie Française.

Au niveau de la population, 150 patients sont des femmes et 162 sont des hommes. L'âge médian se situe à 68 ans et 82% des patients présentent une pathologie sous-jacente.

Pour les formes cliniques :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	43 (14%)	13 (30%)	53 (20% des forme NMF)	168 (54% des formes NMF)	78 (25%)	23 (7%)

### *Souches isolées*

En 2010 le CNRL a analysé 298 souches d'origines humaines. La répartition par génosérogroupe est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	34%	13%	2%	51%	0%

- Cas groupés

En 2010 le CNRL a émis 13 signalements concernant 85 cas. Malgré les enquêtes diligentées par les différents services concernés aucun aliment n'a pu être identifié comme source d'une épidémie.

## Année 2011

- Epidémiologie

En 2011, 282 cas de listériose ont été déclarés aux autorités de santé, dont 274 en France métropolitaine 8 cas dans les territoires et départements d'outre-mer. L'incidence pour la France entière est de 4,3 cas/millions d'habitants.

Au niveau de l'incidence sur le territoire métropolitain, une majorité de région (11) a une prévalence comprise entre 2 et 4 cas/millions d'habitants et on peut noter qu'aucune région ne possède une incidence inférieure à 2 cas/millions d'habitants. Les trois régions les plus touchées sont la Champagne-Ardenne, l'Auvergne et la Franche-Comté. Les trois régions les moins touchées sont la Picardie, la Haute Normandie et le Languedoc-Roussillon. Aucun cas n'a été déclaré en Martinique et en Polynésie Française.

Au niveau de la population 133 patients sont des femmes et 149 sont des hommes, l'âge médian se situe à 72 ans et 83% des patients ont une pathologie sous-jacente.

La répartition par formes clinique est la suivante :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	35 (12%)	9 (26%)	50 (20% des forme NMF)	171 (61% des formes NMF)	68 (24%)	8 (3%)

#### *Souches isolées*

En 2011 le CNRL a analysé 277 souches d'origine humaine qui lui ont été envoyées. La répartition par génosérogroupe est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	30%	14%	2%	54%	0%

- Cas groupés

En 2011 le CNRL a émis 9 signalements de cas groupés concernant 61 cas. Malgré les enquêtes diligentées par les différents services concernés aucun aliment n'a pu être identifié comme source d'une épidémie.

#### Année 2012

- Epidémiologie

346 cas dont 339 en France métropolitaine ont été déclarés aux autorités de santé cette année. L'incidence en France métropolitaine et dans la France entière est de 5,3 cas/ millions d'habitants.

Au niveau de l'incidence sur le territoire métropolitain, on observe une majorité de régions avec une incidence comprise en 4 et 6 cas/millions d'habitants et une forte proportion de régions avec une incidence supérieure à 6 cas/millions d'habitants dont 3 avec une incidence supérieure à 9 cas/millions d'habitants. On peut également noter qu'aucune région ne possède une incidence inférieure à 2 cas/millions d'habitants. Les trois régions les plus touchées sont la Champagne Ardennes, la Corse et le Limousin.

Au niveau de la population, 170 patients sont des femmes et 176 sont des hommes. L'âge médian se situe à 71 ans et 83% des patients présentent une pathologie sous-jacente.

La répartition par formes clinique est la suivante :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	38 (11%)	11 (29%)	60 (19% des forme NMF)	182 (53% des formes NMF)	102 (29%)	24 (7%)

#### *Souches isolées*

En 2012 le CNRL a analysé 338 souches d'origine humaine qui lui ont été adressées. La répartition par groupe PCR est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	29%	13%	3%	55%	0%

- Cas groupés

En 2012 le CNRL a émis 13 signalements de suspicion de cas groupé de listériose concernant 86 cas. L'un de ces signalement (L12/13) survenue en Octobre 2012 concerne 11 souches humaines : 5 formes materno-fœtales, 3 formes méningés et 3 bactériémies. Le questionnaire émis par l'INVS ont permis mettre en lumière un lien possible entre la consommation de fromage à pâte molle à croûte fleurie qui aurait été fabriqué en Juillet 2012. Les investigations menées chez le producteur suspecté n'ont pas permis de confirmer les soupçons.

## Année 2013

- Epidémiologie

En 2013, 369 cas de listériose dont 364 en France métropolitaine et 5 dans les départements et territoires d'outre-mer ont été déclarés aux autorités. L'incidence en France métropolitaine est de 5,7 cas par millions d'habitant et de 5,6 cas par millions d'habitants dans la France entière.

Au niveau de l'incidence sur le territoire on peut observer qu'une majorité de régions ont une incidence supérieure à 6 cas par millions d'habitants, on peut également observer que pour la troisième année consécutive aucune région ne possède une prévalence inférieure à 2 cas par millions d'habitants. Les trois régions les plus touchées sont la Basse-Normandie, la Picardie et la région Rhône-Alpes. Les trois régions les moins touchées sont le Limousin la Lorraine et le Poitou-Charentes. Aucun cas n'a été déclaré en Guadeloupe, Guyane et Martinique.

Au niveau de la population 181 patients sont des femmes et 188 sont des hommes, l'âge médian est de 70 ans et 81% des patients présentent des pathologies sous-jacentes.

Au niveau de la répartition par formes cliniques :



	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	41 (11%)	6 (15%)	64 (20% des forme NMF)	210 (57% des formes NMF)	100 (27%)	18 (5%)

### *Souches isolées*

En 2013 le CNRL a analysé 363 souches d'origine humaine qui lui ont été adressées. La répartition par groupe PCR est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	37%	9%	3%	51%	0%

- Cas groupés

En 2013 le CNRL a transmis 11 signalements de dépassement de seuil à la cellule Listéria concernant 83 cas. Les différentes enquêtes ont permis d'identifier deux aliments à l'origine d'épidémie :

- Le Fromage de Brebis à l'origine d'une épidémie de 3 personnes qui a durée 2 mois
- La quenelle à l'origine d'une épidémie de 11 personnes qui a durée 4 mois

Les résultats des enquêtes administratives n'étant pas rendues publiques nous ne disposons pas de plus d'informations sur ces différentes épidémies.

## Année 2014

- Epidémiologie

En 2014, 373 cas de listériose dont 363 en France métropolitaine et 10 dans les départements et territoires d'outre-mer ont été déclarés aux autorités. L'incidence en France métropolitaine est de 5,7 cas par millions d'habitant et de 5,6 cas par millions d'habitants dans la France entière.

Au niveau de l'incidence sur le territoire on peut observer qu'il existe autant de régions possédant une incidence supérieure à six cas par millions d'habitants que de région avec une incidence comprise entre quatre et six cas par millions d'habitants. On peut également observer que pour la quatrième année consécutive aucune région ne possède une prévalence inférieure à 2 cas par millions d'habitants. Les trois régions les plus touchées sont le Limousin, la Basse Normandie et la Corse. Les trois régions les moins touchées sont le Poitou-Charentes, la Champagne-Ardenne et la Haute-Normandie. Aucun cas n'a été déclaré en Guadeloupe et en Martinique.

Au niveau de la population, 175 patients sont des femmes et 198 sont des hommes, l'âge médian est de 71 ans et 76% des patients présentent des pathologies sous-jacentes.

Au niveau de la répartition par formes cliniques :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	49 (13%)	9 (18%)	51 (16% des forme NMF)	219 (68% des formes NMF)	84 (26%)	21 (6%)

### *Souches isolées*

En 2014 le CNRL a analysé 359 souches d'origine humaine qui lui ont été adressées. La répartition par groupe PCR est la suivante :

	Type IIa		Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	38%		11%	3%	48%	0%

- Cas groupés

Le CNRL a émis en 2014, 17 signalements de suspicions de cas groupés concernant 104 cas. Deux signalements (L14/05 et L14/06) ont présenté des similitudes et ont permis de remonter jusqu'à un établissement commun, situé en Franche-Comté. Le premier signalement concerne 5 cas dont un cas d'atteinte neuroméningée qui a conduit à une fouille du domicile du patient afin de rechercher une éventuelle source de contamination. Aucun aliment possédant une souche identique à celle du patient n'a été détecté mais après analyse du réfrigérateur du patient, un émincé de porc congelé présentant une contamination par *L. monocytogenes* a été détecté. Comme aucun aliment commun n'a pu être identifié et en l'absence de nouveaux cas cette alerte a été clôturée le 22 avril 2014.

Le 16 juin 2014 une nouvelle alerte a été émise par le CNRL concernant 6 cas. Aucun aliment précis n'a pu être isolé mais l'analyse de la consommation alimentaire des patients a mis en exergue un lien entre 2 patients qui auraient consommé des produits issus du même producteur. La similitude du profil entre la souche de *L. monocytogenes* issue des patients de ce signalement et celle issue des patients de l'alerte précédent a permis de relier ces deux alertes : en effet, l'émincé de porc congelé retrouvé chez un patient de l'alerte précédente est issue du même producteur (Producteur A). Devant la similitude de ces deux alertes, ces deux signalements ont été considérés comme un seul événement dans les analyses.

Une enquête alimentaire a de nouveau été réalisée en prenant en compte les 11 cas issus des deux alertes. Ce questionnaire recueille la consommation alimentaire du patient et notamment les aliments « à risque » de transmettre la listériose ainsi que les lieux d'achats et les marques.

10 patients sur les 11 cas ont pu être réinterrogés (un patient étant décédé) notamment sur leurs fréquentations de l'établissement A. Parmi ces 10 personnes, 6 ont révélé avoir consommé un

ou plusieurs aliments issus de l'établissement A dans les deux mois précédent leur listériose, mais aucun aliment commun n'a pu être isolé. Une inspection de l'Établissement A a été réalisée conjointement par la Direction départementale de la cohésion sociale et de la protection des populations (DDCSPP) du Doubs et par la DGAI, afin d'identifier d'éventuelles déficiences dans les mesures d'hygiène de la production à la distribution, et l'origine des matières premières (exploitants et dates de production). Plusieurs non-conformités relatives à l'hygiène ont été retrouvées dans la zone de manipulations des fromages et le plan de gestion du risque de contamination par *Listeria* notamment en ce qui concerne les fréquences de contrôle a été jugé « inadapté ». 10 prélèvements ont été effectués à divers endroits de l'usine sur des surfaces en contact avec les produits. Plusieurs prélèvements se sont montrés positifs pour *L. monocytogenes*.

L'usine incriminée a été fermée par décision administrative le 3 juillet 2014 afin de pouvoir effectuer non seulement une désinfection de l'usine en profondeur, mais également pour pouvoir analyser les produits allant être commercialisés. A la suite de cette désinfection des prélèvements ont été à nouveau effectués et se sont révélés négatifs. La production a repris le 7 juillet 2014 après que le plan de gestion du risque de contamination de *L. monocytogenes* ai été révisé et amélioré.

## Année 2015

- Epidémiologie

En 2015, 413 cas de listériose dont 408 en France métropolitaine et 5 dans les départements et territoires d'outre-mer ont été déclarés aux autorités. L'incidence en France métropolitaine est de 6,3 cas par millions d'habitants et de 6,2 cas par millions d'habitants dans la France entière.

Au niveau de l'incidence sur le territoire on peut observer qu'il existe autant de régions possédant une incidence supérieure à six cas par millions d'habitants que de région avec une incidence comprise entre quatre et six cas par millions d'habitants. On peut également observer que pour la première année une région possède une prévalence supérieure à 15 cas par millions d'habitants. Les trois régions les plus touchées sont l'Auvergne, la Basse

Normandie et la Corse. Les trois régions les moins touchées sont le Poitou-Charentes, la Champagne-Ardenne et la Haute-Normandie. Aucun cas n'a été déclaré en Guadeloupe et en Martinique.

Au niveau de la population, 194 patients sont des femmes et 219 sont des hommes, l'âge médian est de 74 ans et 79% des patients présentent des pathologies sous-jacentes.

Au niveau de la répartition par formes cliniques :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	37 (9%)	10 (27%)	75 (20% des formes NMF)	221 (59% des formes NMF)	110 (29%)	45 (12%)

#### *Souches isolées*

En 2015 le CNRL a analysé 402 souches d'origine humaine qui lui ont été adressées. La répartition par groupe PCR est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	32%	16%	3%	49%	0%

- Cas groupés

En 2015, le CNRL a transmis 16 signalements de dépassement de cas concernant 150 cas humains avec la méthode PFGE et 39 selon la méthode cgMLST. C'est la première année où cette nouvelle méthode est utilisée. Les différentes enquêtes ont permis d'isoler plusieurs aliments à l'origine d'épidémies :

- Le p elardon à l'origine de 8 cas sur une p eriodede 2 mois
- Le Saint-Nectaire à l'origine de 3 cas sur une p eriodede 1 mois
- L'andouille à l'origine d'une épidémie de 13 cas sur une p eriodede 8 mois
- Des produits corses à l'origine de 2 cas sur une p eriodede 1,6 mois

Les résultats des enquêtes administratives n'étant pas rendu publiques nous ne disposons pas de plus d'informations sur ces différentes épidémies.

## Année 2016

- Epidémiologie

En 2016 un nouveau découpage de la France en régions administratives a eu lieu. Les données pr esent es par la suite tiennent compte de ce nouveau découpage.

En 2016, 375 cas de listériose ont été déclarés aux autorités dont 368 sur le territoire métropolitain et 7 dans les départements et régions d'outre-mer. L'incidence en France métropolitaine est de 5,7 cas par millions d'habitants et de 5,6 cas par millions d'habitants dans la France entière.

Au niveau de la répartition géographique la répartition est peu homogène avec une majorité de régions ayant une prévalence comprise entre 4 et 6 cas par millions d'habitants et une région avec une incidence inférieure à 2 cas par millions d'habitant. Les 3 régions les plus touch es sont la région Auvergne-Rhône-Alpes, la Normandie et la région Nouvelle-Aquitaine. Les trois régions les moins touch es sont la Corse, la région Haut-de-France et la région Bourgogne-Franche-Comté. Aucun cas n'a été déclaré en Corse, Martinique, Mayotte et en Polynésie Française.

Au niveau de la population, 165 patients sont des femmes et 210 sont des hommes, l'âge médian est de 76 ans et 80% des patients présentent des pathologies sous-jacentes

Au niveau de la répartition par formes cliniques :

			Décès	Bactériémie		Autres
--	--	--	-------	-------------	--	--------

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale			Forme neuro-méningée	
Nombre de cas	33 (9%)	9 (27%)	53 (15% des formes NMF)	210 (61% des formes NMF)	97 (28%)	35 (10%)

### *Souches isolées*

En 2016 le CNRL a analysé 357 souches d'origine humaine qui lui ont été adressées. La répartition par groupe PCR est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	35%	13%	3%	49%	0%

- Cas groupés

En 2016, le CNRL a effectué 15 signalements de dépassement de seuil selon la méthode PGFE. Les investigations menées suites à ces signalements ont permis d'identifier un aliment comme étant la cause probable d'une épidémie qui a touché 22 personnes et qui a duré 4 mois : il s'agit d'un Reblochon. La méthode cgMLST, utilisée en parallèle de la méthode PGFE, a permis de mettre en évidence 66 clusters.

### *Année 2017*

- Epidémiologie

En 2017, 371 cas de listériose ont été déclarés aux autorités dont 359 sur le territoire métropolitain et 12 dans les départements et régions d'outre-mer. L'incidence en France est de 5,5 cas par millions d'habitants.

Au niveau de la répartition géographique elle est répartie est peu homogène avec une majorité de région ayant une prévalence comprise entre 4 et 6 cas par millions d'habitants et une région avec une incidence inférieure à 2 cas par millions d'habitant. Les 3 régions les plus touchées sont la Bretagne, la Normandie et la région Nouvelle-Aquitaine. Les trois régions les moins touchées sont la Corse, la région Grand-Est et la région Provence-Alpes-Côte d'azur. Aucun cas n'a été déclaré en Corse, Mayotte et en Polynésie Française.

Au niveau de la population, 182 patients sont des femmes et 189 sont des hommes, l'âge médian est de 76 ans et 79% des patients présentent des pathologies sous-jacentes

Au niveau de la répartition par formes cliniques :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	32 (9%)	6 (21%)	58 (17% des forme NMF)	206 (61% des formes NMF)	100 (29%)	33 (10%)

#### *Souches isolées*

En 2017 le CNRL a analysé 353 souches d'origine humaine qui lui ont été adressées. La répartition par groupe PCR est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de souches isolées	39%	12%	2%	47%	0%

- Cas groupés



Données non disponibles

## Année 2018

- Epidémiologie

En 2017, 339 cas de listériose ont été déclarés aux autorités dont 334 sur le territoire métropolitain et 5 dans les départements et régions d'outre-mer. L'incidence en France métropolitaine est de 5,2 cas par millions d'habitants et de 5,1 cas par millions d'habitants pour l'ensemble du territoire.

Au niveau de la répartition géographique, elle est assez homogène avec une majorité de régions ayant une prévalence comprise entre 4 et 6 cas par millions d'habitants. Les 3 régions les plus touchées sont la région Bourgogne Franche-Comté, la Normandie et la région Nouvelle-Aquitaine. Les trois régions les moins touchées sont la Corse, l'Ile-de-France et la région Provence-Alpes-Côte d'azur. Aucun cas n'a été déclaré en Guyane, Mayotte et en Polynésie Française.

Au niveau de la population, le ratio H/F est de 1.2, l'âge moyen est de 78 ans. Dans 52% des cas renseignés en 2018, une ou plusieurs pathologies sous-jacentes étaient rapportées.

Au niveau des formes cliniques :

	Formes materno-fœtale	Létalité fœtale	Décès	Bactériémie	Forme neuro-méningée	Autres
Nombre de cas	29 (9%)	6 (21%)	41 (13% des forme NMF)	199 (64% des formes NMF)	80 (26%)	31 (10%)

### *Souches isolées*

En 2018 le CNRL a analysé 326 souches d'origine humaine qui lui ont été adressées. La répartition par groupe PCR est la suivante :

	Type IIa	Type IIb	Type IIc	Type IVb	Type L
Pourcentage de <i>Souches isolées</i>	32%	10%	4%	54%	0%

- Cas groupés

En 2018 le CNRL a identifié 94 clusters de listériose en utilisant la méthode cgMLST. Une source de contamination a été confirmée pour 20 (21%), les clusters investigués avec cause identifiée sont tous inférieurs à 2 cas.

Quand on résume les différentes données sous formes d'un graphique cela donne les figures suivantes :

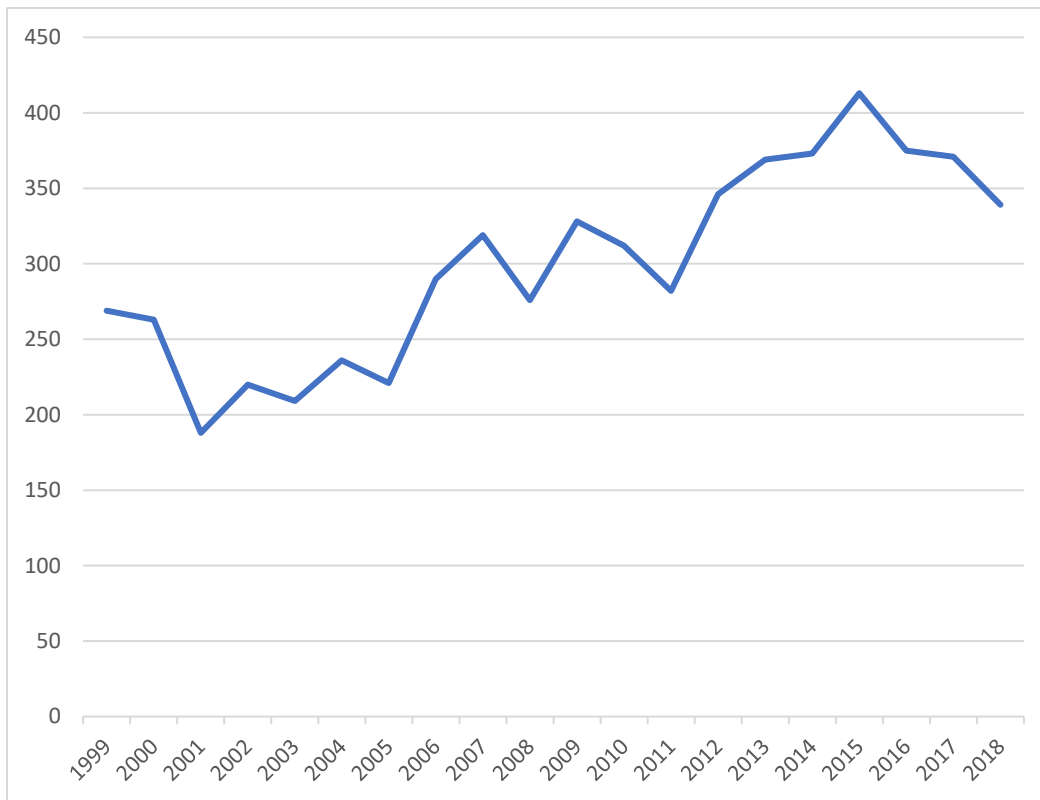


Figure 4 Nombre de cas par an

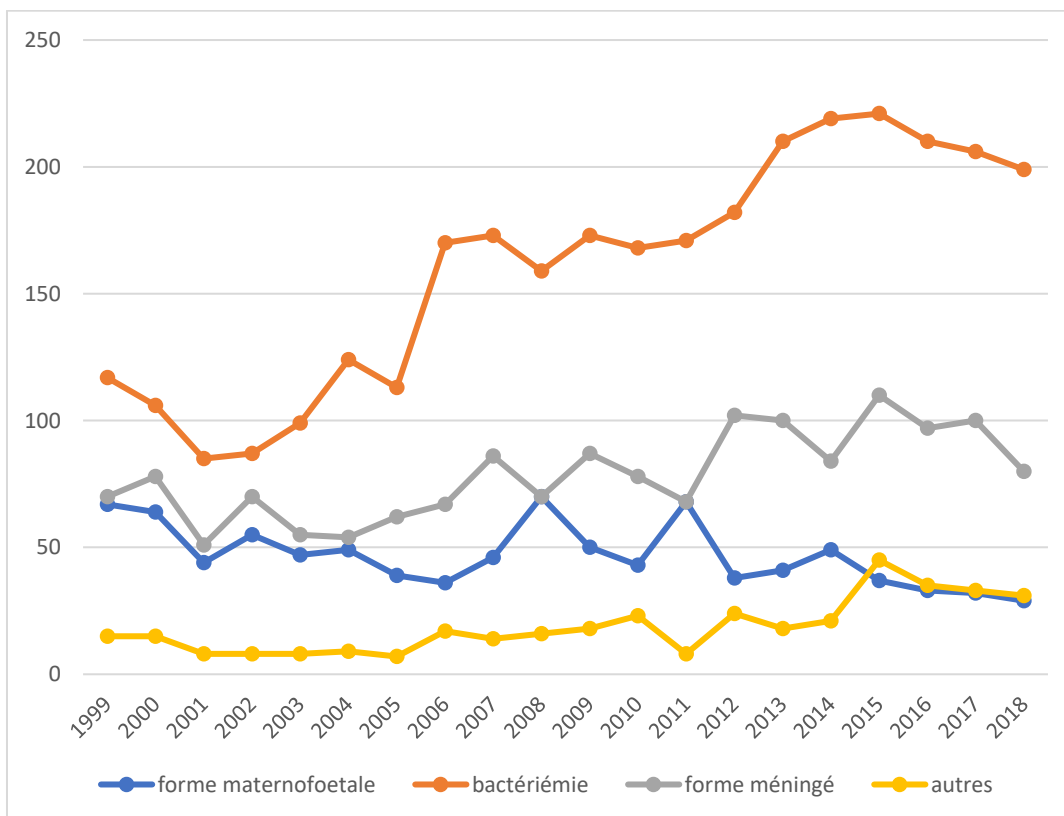


Figure 5 Nombre de cas par an selon la manifestation clinique

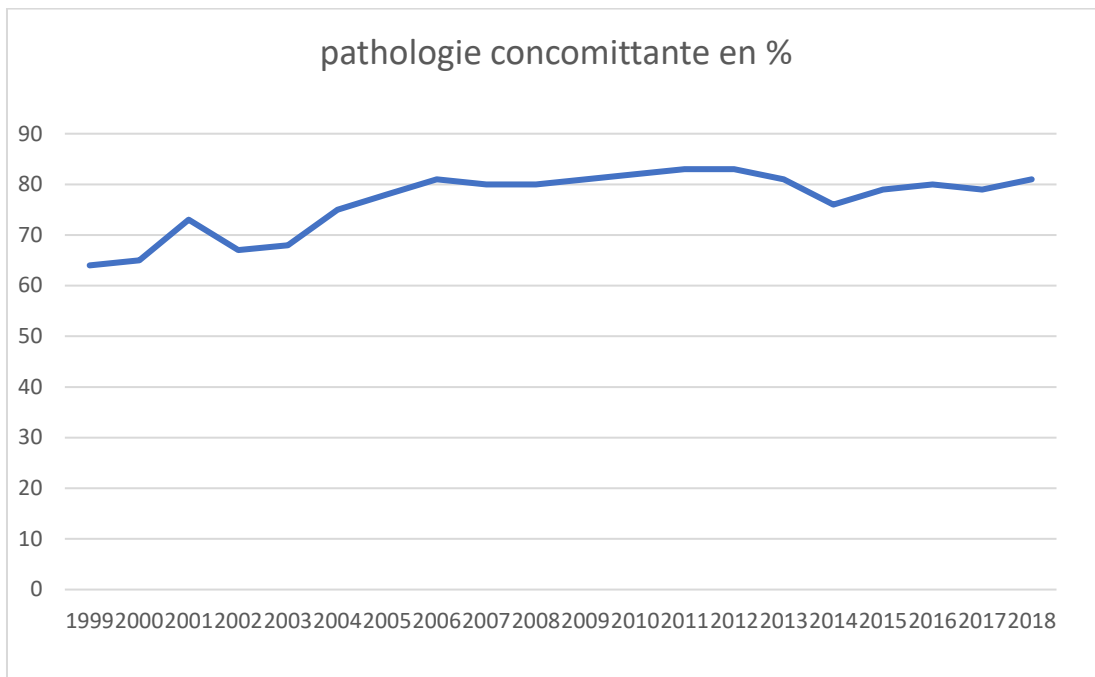


Figure 6 Pourcentage de pathologies concomittante chez les patients atteint de listériose en fonction de l'année

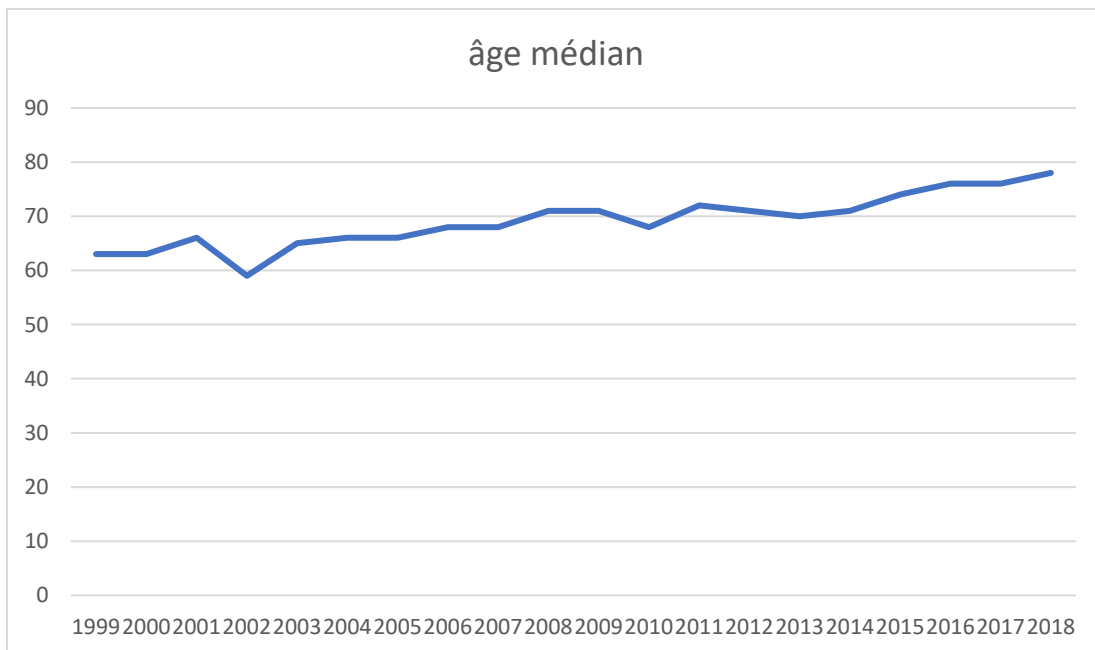


Figure 7 Age médian des patients atteint de listériose en fonction de l'année

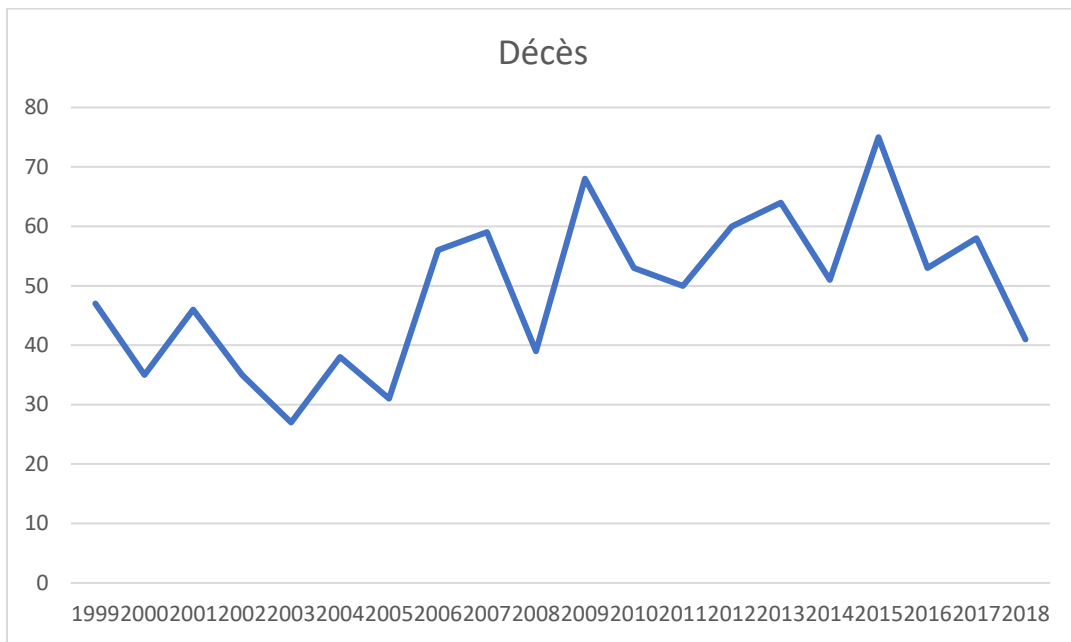


Figure 8 Nombre de décès dues à la listériose par an

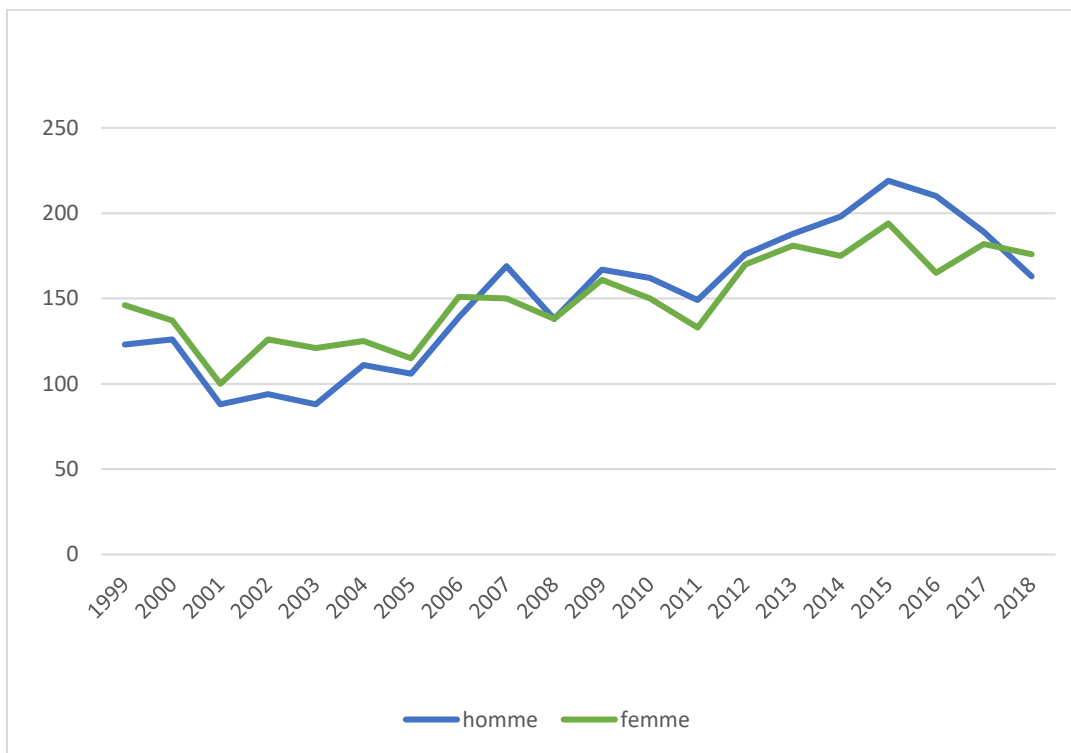


Figure 9 Nombre de cas en fonction de l'année selon le sex

Troisième partie : Evolution des pratiques  
de vigilance dans l'industrie et par les  
autorités

Depuis l'année 1999 de nombreux changements ont été faits dans les pratiques de prévention de la contamination mais également dans les méthodes d'investigations des contaminations par *L. monocytogenes*, tant aux niveaux des exigences réglementaires mais également dans les pratiques courantes des industries.

## 1- Evolution de l'hygiène au sein des établissements

La notion d'hygiène et de sécurité des produits alimentaires est une préoccupation majeure de l'industrie agroalimentaire. Toutes les mesures prises pour assurer la sécurité des produits alimentaires sont décrites dans un « Plan de maîtrise sanitaire » propre à chaque établissement.

Ce plan se base à la fois sur des textes réglementaires comme le règlement CE 852/2004 ou le règlement 853/2004 et sur des textes de référence comme le « Guide de bonnes pratiques d'hygiène ».

Parmi les divers éléments décrits par ce plan on retrouve les étapes du nettoyage et de la désinfection.

On entend par nettoyage les actions permettant de retirer totalement les résidus et souillures des surfaces, les laissant visuellement propres et aptes à être désinfectées efficacement. Le nettoyage permet à la fois d'éliminer des salissures organiques (graisses, sang, sucre, amidon, protéines dont allergènes, ...) et inorganiques (sels minéraux, rouille, résidus de carbonisation). Il permet également d'éliminer des corps étrangers.

La désinfection quant à elle permet d'éliminer les micro-organismes portés sur des milieux inertes contaminés.

Les produits ainsi que les protocoles utilisés dans le nettoyage et la désinfection évoluent au fil du temps et l'industriel doit toujours se tenir au courant des dernières normes en vigueur.

## 2- Recherche et dénombrement des colonies de *L. monocytogenes* dans les aliments

Mais le nettoyage et la désinfection ne sont pas les seules étapes ayant subi des évolutions avec le temps.

Les méthodes utilisées pour analyser les aliments et rechercher les colonies de *Listeria monocytogenes* dans les aliments ont aussi évolué avec les progrès techniques.

La méthode de référence utilisée en France date de février 1997, et est décrite dans la norme ISO 11290-1 dans la partie 1. Elle se déroule en plusieurs étapes :

- Une première étape d'enrichissement primaire en bouillon Fraser avec des agents sélectifs en demi-concentration. Cette étape est suivie d'un enrichissement secondaire en bouillon Fraser avec des agents sélectifs, cette fois-ci en concentration entière. Le bouillon de Fraser est composé de peptose, glucose, extrait de levure et de viande, et de chlorure de sodium pour permettre à la bactérie de se développer dans un milieu favorable, d'esculine qui va être hydrolysée par la bactérie en esculetine formant un complexe noir avec les ions ferreux du citrate de fer et le chlorure de lithium. L'acide nalidixique, et l'acriflavine (colorant antiseptique) permettent d'inhiber la croissance de microflore secondaire(71).
- Un isolement est effectué sur deux géloses sélectives : Palcam et Oxford. La gélose Palcam est une gélose spécifiquement élaborée pour *L.monocytogenes*. Sa composition est très proche de la composition du bouillon de Fraser, on note l'absence d'extrait de viande remplacé par de l'amidon et le choix de différents antibiotiques (la ceftazidime et la polymyxine) pour inhiber la culture de microflore secondaire. La Gélose d'Oxford est également spécifique de cette bactérie avec une autre composition similaire.
- L'identification de l'espèce se réalise à travers une série de tests : catalase, utilisation de glucide, recherche d'hémolyse.
- Le dénombrement s'effectue après l'enrichissement primaire avant ajout du supplément.

Avec le développement de nouvelles techniques de détection cette norme a été modifiée en 2005 (ISO 11290-1/A1 et ISO 11290-2/A1) :

- L'utilisation des géloses d'Oxford et Palcam pour le dénombrement a été remplacée par la gélose ALOA : cette gélose permet de détecter les colonies de *Listeria* en se



basant sur la détection de deux enzymes, la  $\beta$ -glucosidase et phospholipase C spécifique au phosphatidylinositol (PI-PLC). La  $\beta$ -glucosidase est détectée en utilisant un substrat chromogène dont l'hydrolyse conduit à l'apparition d'une couleur bleu/bleu-vert au sein des colonies. La PI-PLC est quant à elle détectée via l'utilisation de phosphatidylinositols dont l'hydrolyse provoque l'apparition d'un halo opaque autour des colonies.

- L'utilisation de milieux chromogéniques tel que ALOA ou encore Rapid'L.Mono.

Concernant l'identification du genre et de l'espèce la méthode décrite dans la norme ISO présente l'inconvénient d'être assez lourde et fastidieuse. De nombreuses méthodes alternatives existent et sont normalisées et validées

### 3- Méthodes alternatives

Certaines méthodes alternatives utilisant la PCR ont vu le jour à la fin des années 1990, qui ciblent le plus souvent des gènes de virulence spécifiques à *L.monocytogenes*.

Pour rappel la PCR se déroule en 3 étapes :

- Une première étape de dénaturation de l'ADN par chauffage afin de séparer les deux brins d'ADN ;
- Une deuxième étape dite d'hybridation où la température va progressivement être baissée afin de permettre aux amorces nucléotidiques de se lier aux brins d'ADN et permettre également de délimiter la séquence d'intérêt qui va être ciblée ;
- Une troisième et ultime étape d'élongation durant laquelle les oligonucléotides hybrides vont servir d'amorce à l'ADN Polymérase qui est l'enzyme qui va recopier chacun des deux brins initiaux présents avant la PCR. Les brins nouvellement synthétisés s'allongent dans le sens 5' \_3', et on obtient deux copies constituées chacune d'un brin original et d'un brin exactement complémentaire.

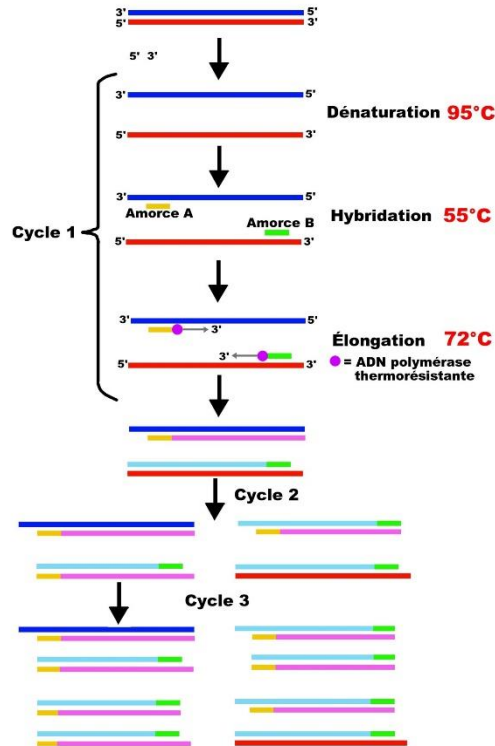


Figure 10 chronologie d'une amplification par PCR (72)

Certaines méthodes comme la méthode ACCUPROBE® L.monocytogenes de l'entreprise Biomérieux couplent cette méthode avec l'utilisation de protéines fluorescentes. La détection des complexes ARN-ADN formés et donc marquée, se réalise via la détection des photons émis par un luminomètre le résultat est positif si le luminomètre indique une valeur supérieure ou égale à la valeur seuil et est négatif s'il indique une valeur inférieure.

D'autres méthodes utilisent des technique immunoenzymatiques comme la méthode ELISA mais ces tests ne servent qu'à identifier le genre Listeria et non l'espèce.

#### 4- Quantité de Listeria dans les différents aliments et tests effectués

L'efficacité du nettoyage, de la désinfection et la mesure de l'efficacité du plan de maîtrise sanitaire dans sa globalité se mesurent notamment par la quantité de L.m dans les aliments. Celle-ci est réglementée par le règlement européen CE n°2073/2005. Ce règlement est applicable à partir du 01/01/2006.

Les aliments produits sont divisés en trois catégories selon ce règlement :

- « Catégorie 1 : les aliments appartenant à cette catégorie nécessitent, au stade de leur consommation, soit une cuisson, soit « une autre transformation efficace pour éliminer ou ramener à un niveau acceptable les micro-organismes dangereux ». Cette catégorie 1 ne fait pas l'objet de critères dans le règlement (CE) n° 2073/2005 « critères microbiologiques ». Les aliments appartenant à cette catégorie peuvent dépasser le seuil de contamination si le traitement effectué par le consommateur ou l'opérateur permet de ramener le niveau de consommation sous le seuil de 100 ufc/g au moment de la consommation. Dans cette catégorie on peut retrouver les carcasses de volaille ou les pièces de découpe de viandes. (73)
- « Catégorie 2 : au moment de leur mise sur le marché, ces denrées prêtes à être consommées ne contiennent pas *L. monocytogenes*, à un niveau supérieur à celui fixé par un critère microbiologique réglementaire et ne permettent pas la multiplication de *L. monocytogenes*.

C'est le cas notamment :

- Si le pH est inférieur à 4,2, ou à 4,5
- si l'acidification est obtenue avec de l'acide lactique ou de l'acide acétique ;
- si l'activité de l'eau est inférieure à 0,90, quand le glycérol est utilisé pour ajuster ce facteur dans le milieu, ou à 0,92/0,93 dans d'autres conditions ;
- si le produit est sous une forme congelée ou surgelée ;
- si la preuve de la non-croissance peut-être apportée expérimentalement au moyen d'un « test de croissance de phase 1 » négatif;
- si la preuve de la non-croissance est apportée par des données scientifiques publiées et/ou par tout autre moyen fourni par les professionnels (historique par exemple). »

Selon le règlement (CE) n° 2073/2005 « critères microbiologiques », les cas suivants relèvent également de la catégorie 2 :

- pH inférieur ou égal à 5,0 associés à une activité de l'eau (aw) inférieure ou égale à 0,94
- si le produit a une durée de vie de moins de 5 jours,
- si son pH inférieur à 4,4.

La preuve scientifique doit être établie via des études validées. Il importe cependant de souligner que les résultats ne pourront être extrapolables aux différents lots de fabrication que si les valeurs des différents paramètres contribuant à la non croissance (paramètres physico-chimiques, flore annexe...) de cette bactérie sont respectés pour l'ensemble des lots de fabrication(73)

- « Catégorie 3 : ce sont les denrées alimentaires prêtes à être consommées dans lesquelles *L. monocytogenes* peut se multiplier et dont la sécurité sanitaire et la conformité aux critères microbiologiques dépend à la fois :
  - de l'application des bonnes pratiques d'hygiène (et du système HACCP là où cela est possible) tout au long de la chaîne alimentaire de la production primaire à la consommation,
  - de la fixation appropriée et du respect de la durée de conservation,
  - des informations destinées au consommateur (étiquetage ou autres moyens de communication par les professionnels indiquant notamment la température, la durée de conservation et l'usage prévu) et de leur respect.

Pour les aliments de cette catégorie, la fixation de la durée de vie microbiologique est un élément crucial de la sécurité sanitaire. Cette durée de vie microbiologique dépend du potentiel de croissance de *L. monocytogenes*, moins élevé lorsqu'il s'agit de denrées qui séjournent constamment à des températures réfrigérées par rapport à des denrées qui séjournent entièrement ou temporairement hors du réfrigérateur. Une attention particulière doit être portée sur les denrées de cette catégorie dont la consommation s'accompagne de multiples ruptures de la chaîne du froid. Les denrées après décongélation feront également l'objet d'une attention particulière. »

Sous certaines conditions strictes pour les aliments appartenant à cette catégorie, la bactérie peut être présente dans les aliments si et seulement si le professionnel est en mesure de respecter l'obligation de mise sur le marché d'un produit non dangereux associant une maîtrise sur :

- le niveau de contamination de ses matières premières,
- les conditions d'hygiène de production (maîtrise de l'hygiène du procédé de fabrication, surveillance de *L. monocytogenes* dans l'environnement, ...)
- la durée de vie des produits mis sur le marché. Il doit aussi apporter les éléments permettant de garantir que le produit respecte le critère  $\leq 100$  ufc/g à

la fin de sa durée de vie, sous des conditions raisonnablement prévisibles de distribution, de stockage et d'utilisation.

En plus de ces 3 catégories une dichotomie est effectuée entre des aliments considérés comme « à risque » et des aliments à risques « modéré ». Une attention particulière est portée aux aliments destinés à des nourrissons, prêts à être consommés et aliments spéciaux à usage médical, prêts à être consommés. (73)

Ces catégories vont impacter non seulement le seuil maximal de *Listéria* toléré dans les aliments mais également le nombre et la taille des tests effectués.

Certains tests sont réalisés directement dans l'usine en sortie de production tandis que d'autres sont réalisés sur les produits finis. Les produits doivent respecter les limites de quantité de *Listéria* tout le long de la durée de vie du produit de la production jusqu'à sa date limite de consommation.

Selon l'article 7 n°2 du présent règlement, en cas de résultats qui révéleraient des anomalies, le producteur doit non seulement prendre toutes les mesures pour assurer la sécurité du consommateur mais aussi doit mettre en œuvre des mesures destinées à découvrir et à corriger la source de l'anomalie. Ces mesures peuvent concerner par exemple la modification des procédures HACCP.

## 5- Norme ISO



L'organisation internationale de normalisation (International Organization for Standardization), est un organisme de normalisation internationale composé de membres issus de 167 pays. Cette organisation, fondée en 1947 produit un ensemble de normes internationales appelées normes ISO dans les domaines de l'industrie et du commerce notamment.

L'industrie alimentaire comme toutes les industries est concernée par ces règles. La norme majeure concernant la sécurité alimentaire est la norme ISO 22000 qui décrit les systèmes de management de la sécurité des denrées alimentaires et établit des exigences valables pour tout

organisme appartenant à la chaîne alimentaire . Cette norme a été établie en 2005 et actualisée en 2018 (74) sous la direction du comité ISO/TC 34/SC 17.

Cette norme est étroitement liée à la méthode HACCP.

Elle a ensuite été agréementée de divers standards additionnels :

- ISO 22001 – Lignes directrices pour l'application de l'ISO 9001:2000 à l'industrie alimentaire et des boissons (remplace : ISO 15161:2001 Retirée).
- ISO/TS 22002 - Programmes préalables à la sécurité des denrées alimentaires — Partie 1: Fabrication de denrées alimentaires; Partie 2: Restauration; Partie 3 : Agriculture; Partie 4 : Fabrication d'emballages alimentaires; Partie 5: Transport et stockage; Partie 6: Production d'aliments pour animaux et d'aliments pour animaux
- ISO/TS 22003 – Sécurité des denrées alimentaires — Partie 1: Exigences pour les organismes procédant à l'audit et à la certification des systèmes de management de la sécurité des denrées alimentaires; Partie 2: Exigences applicables aux organismes assurant l'évaluation et la certification des produits, procédés et services, y compris un audit du système de sécurité des denrées alimentaires
- ISO/TS 22004 – Systèmes de management de la sécurité des denrées alimentaires – Lignes directrices pour l'application de l'ISO 22000:2005.
- ISO 22005 – Traçabilité dans la chaîne alimentaire animale et humaine – Principes généraux et exigences de base pour la conception et la mise en œuvre des systèmes.
- ISO 22006 – Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'application de l'ISO 9002:2000 à la production végétale.

## 6- Evolution des pratiques de vigilance

La listériose est une maladie qui est surveillée par les pouvoirs publics depuis 1986 mais la déclaration obligatoire apparait en 1999. Depuis 1999 la surveillance de cette maladie a sensiblement évolué.

### a) Evolution de la notion de cluster

L'une des évolutions les plus notables dans le domaine surveillance de la listériose est la notion de cluster. Pour rappel un cluster est le regroupement de plusieurs cas d'une maladie

rare en des lieux proches et dans un intervalle de temps donné. Cette notion de cluster est importante car elle permet le déclenchement d'enquêtes pour trouver une origine.

Ainsi le nombre de cas et le cadre temporel ont été modifiés dans cette définition :

- Jusqu'en 2005 on parlait d'un cluster quand au moins 3 souches de même profil PFGE étaient détectées sur une période de 14 semaines. La transmission s'arrêtait quand l'intervalle entre les 2 derniers cas était supérieur à la durée de 14 semaines.
- En 2005 à la suite des travaux du Pr Craig Hedberg, le cadre temporel a été modifié et est passé de 14 semaines à 6 semaines. La raison de ce changement est la suivante : en analysant les 45 dépassements de seuil contenu dans la période 2000-2004 l'équipe du Professeur Hedberg s'est aperçu que les clusters avec une source commune identifiable étaient non seulement plus importants en termes de nombre de patients mais également plus courts dans le temps. Ainsi si on applique cette méthode sur la période analysée on se rend compte que tous les clusters avec une source identifiable probable auraient été détectés. Ainsi l'efficacité de la surveillance aurait été inchangée et les coûts auraient été moindres.
- La nouvelle définition d'un cluster de *Listeria* est donc la suivante : On parle de cluster quand au moins 3 souches de même profil PFGE sont détectées sur une période de 6 semaines sauf s'il s'agit de pulsotypes endémiques auquel cas la limite est de 6 cas sur une durée de 6 semaines. Il s'agit là encore d'une mesure de réduction des coûts, ces pulsotypes étant plus fréquemment associés dans des dépassements de seuil où une source probable n'a pas pu être identifiée.
- C'est en 2015 que la notion de cluster subit son changement le plus radical. Jusqu'à cette date la méthode de référence utilisée par les autorités est la méthode PFGE qui correspond à la technique d'électrophorèse en champs pulsé en français. Le principe de cette méthode est le suivant : l'ADN de la bactérie, obtenue via deux enzymes de restriction *AscI* et *ApaI*, est déposé sur un gel d'agarose ou de polyacrylamide constitué d'un réseau de longues fibres désorganisées. Pour rappel les molécules d'ADN sont chargées négativement. Sous l'effet d'un courant électrique ces molécules

vont migrer vers les pôles et leur vitesse va dépendre de leur taille (plus elles sont petites plus elles vont migrer rapidement). Le champ électrique est qualifié de « pulsé » car il est discontinu et sa direction est périodiquement modifiée : les petites molécules vont passer plus de temps à migrer que les grosses qui vont passer plus de temps à se repositionner après les changements de direction du champ. Ainsi on aura bien une différence de position selon la taille des fragments d'ADN. Les résultats ainsi obtenus permettent non seulement de classer les souches obtenues selon des profils PGFE mais également de pouvoir comparer les souches et ainsi de déterminer si les souches sont identiques pour pouvoir déterminer s'il s'agit d'un cas groupé voir d'une épidémie.

A partir de 2015 une nouvelle méthode voit le jour : il s'agit de la méthode Core Genome Multilocus Sequence Typing (cgMLST). Cette méthode hautement discriminante se base sur l'analyse complète et le séquençage du génome de la bactérie. L'ADN est extrait et des profils cgMLST sont établis grâce à un algorithme : le Basic Local Alignment Search Tool et grâce à un logiciel nommé Bacterial Isolate Genome Sequence Database. L'utilisation conjointe de cet algorithme et de ce logiciel permet la comparaison entre des séquences protéiques ou des nucléotides et une base de données en calculant la différence statistique. Cela nous donne une classification phylogénique basée sur des profils cgMLST. Deux souches vont être rattachées au même profil si elles partagent une similarité de 99.6% (soit un maximum de 7 allèles différentes entre les deux souches sur 1,748 allèles)(75). La base de données est réalisée par le CNRL qui va séquençer toutes les souches alimentaires et humaines qu'elle reçoit. La définition suivante a été proposée pour les cluster : « On parle de cluster, qui déclenche des enquêtes complémentaires, quand on a au moins deux souches de même profils cgMLST dont au moins une d'origine humaine »(61). Les résultats peuvent être obtenus en 9 jours contre 7 pour l'ancienne méthode (61). L'efficacité de cette nouvelle méthode a été testée en parallèle de la méthode de référence de l'époque (PGFE) par l'équipe du docteur Moura sur la période 2015-2016 (61), les résultats sont les suivants :

- Sur le nombre de clusters : la méthode PGFE a permis de détecter 31 clusters. En même temps la méthode cgMLST a permis elle de détecter 119 clusters soit une augmentation de 384% par rapport à l'ancienne méthode. Parmi ces 119



clusters, 37 comprennent un cas humain et 82 comprennent au moins 2 cas humains.

- Sur l'identification des sources probables de contamination : 3 sources ont pu être identifiées parmi les 31 clusters identifiés par la méthode PGFE (environ 10%). Pour les 37 clusters cgMLST de 1 cas humains ce chiffre est de 10 sources probables identifiées (18%) et parmi les 82 clusters d'au moins 2 cas humains 12 sources ont pu être identifiées (15%).
- Sur l'identification des « faux clusters » : due à la puissance discriminante limitée de la méthode PGFE, certaines souches ont été regroupées dans le même cluster à tort. Grâce à la puissance discriminante plus élevée de la méthode cgMLST certains clusters identifiés via l'ancienne méthode ont été divisés en plusieurs clusters. Par exemple en 2015 un cluster (L15/08) qui comporte 22 cas humains sur une période de plus de 5 mois. Via la nouvelle méthode ce cluster a été divisé en 3 clusters différents (FR022, FR023, and FR025).
- Détection de clusters non détectés : en 2015, une alerte (FR013 (L1-SL1-ST1-CT300)) comportant 11 cas répartis à travers le pays a été identifiée. Parmi ces 11 cas seul 4 appartiennent à une alerte PGFE.
- Meilleure identification des clusters et détection de souches persistantes : en affranchissant le cadre temporel cette nouvelle méthode permet de détecter des clusters qui auraient échappé à la méthode PGFE notamment à cause de la période de 6 semaines. C'est notamment en s'affranchissant du cadre temporel et en comparant les souches entre elles que l'on peut identifier des souches qui auraient persisté : par exemple si un patient souffre de listériose et que l'on peut remonter jusqu'à la source de l'infection alors si un autre patient souffre de la même souche de listériose et ce malgré les efforts de désinfection alors on pourra parler de souches persistantes et de nouvelles méthodes de nettoyage devront être employées.

Cette nouvelle méthode est devenue la méthode de référence, utilisée seule depuis 2017.

## b) Enquête sur les formes neuroméningées

Depuis Aout 2001 toutes les déclarations de forme de listériose de type neuroméningée s'accompagnent systématiquement d'enquêtes avec prélèvement alimentaire au domicile du patient et sur ses lieux d'achat, par des agents des Directions départementales des services vétérinaires (DDSV) et des Directions départementales de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DDCCRF) après l'accord du patient. Ce type d'enquête était jusqu'alors réservé aux épidémies car il était impossible de réaliser des prélèvements pour toutes les déclarations.

L'épidémie de 2000 a permis de mettre en évidence l'importance d'une intervention avant la déclaration de l'épidémie. De plus les précédentes épidémies ont permis de démontrer que deux formes sont observées plus souvent lors des épidémies : les formes materno-fœtales et les formes neuroméningées.

La durée d'incubation des formes neuroméningées est bien plus courte que celle des formes materno-fœtales (10 jours en moyenne contre 25 à 30 jours). La longue durée d'incubation des formes maternofoetal réduit fortement la probabilité de permettre l'isolement d'un aliment responsable (en plus de la douleur psychologique en cas d'interruption de la grossesse).

L'efficacité de ce type de prélèvement a été évalué au bout de 17 mois d'utilisation par l'institut de veille sanitaire. Les résultats sont les suivants :

- Sur les 301 cas de listériose, 95 sont des formes neuroméningées.
- 44 cas ont fait l'objet d'une enquête à domicile avec un délai moyen de 6 jours après le diagnostic. 301 prélèvements ont été réalisés avec une moyenne de 5 prélèvements par patient. Ces prélèvements concernent principalement les produits carnés et les prélèvements de surface. 29 prélèvements sont revenus positifs concernant 14 domiciles. Chez ces 14 patients, 8 souches détectées ont des pulsotypes identiques à celui isolé chez les patients. Parmi ces 8 souches, 5 ont données lieu à des enquêtes dans les lieux de productions.

- 56 cas ont fait l'objet d'un prélèvement dans les lieux d'achat des patients avec un délai de 9 jours après le diagnostic. 887 prélèvements ont été réalisés dans 73 établissements de grande et moyenne surface et 54 chez des artisans. À chaque fois qu'un prélèvement a révélé la présence de Lm, des mesures correctives ont été mises en œuvre selon la réglementation en vigueur.
- Ce protocole a pu être appliqué pour 81 % des cas de listériose neuroméningée non décédés dans les jours suivant le diagnostic. Les principales difficultés rencontrées sont retrouvées lors des enquêtes au domicile des patients : difficulté de collaboration avec l'entourage des patients (lié au contexte psychologique difficile), les réfrigérateurs peuvent être nettoyés et vidés. Malgré cela ces enquêtes se révèlent précieuses pour les enquêteurs. L'intérêt de ces visites est de pouvoir également prélever des aliments ne figurant pas dans le questionnaire alimentaire, notamment les produits de charcuterie ou les fromages de consommation régionale. Ainsi à deux reprises des aliments très contaminés par une souche du même pulsotype que celle du cas ont aidé de façon décisive l'investigation de cas groupés signalés par le CNR.
- La principale difficulté rencontrée lors des prélèvements dans les grandes et moyennes surfaces est la grande multiplicité des marques.

La conclusion de l'auteur est la suivante : « Les prélèvements à domicile se sont montrés plus pertinents que les prélèvements dans les lieux d'achat pour identifier des produits contaminés et pour orienter les investigations en situation épidémique. L'efficacité du dispositif serait peu altérée si on le limitait aux prélèvements à domicile. Bien que l'incidence de la listériose ait tendance à diminuer de façon constante depuis 1987, le risque épidémique persiste. Cette étude montre que les prélèvements à domicile proposés systématiquement à tous les cas de listériose neuroméningée paraissent un complément utile à la surveillance de la listériose réalisée par la DO et le CNR. »

## 7- Evolution des mesures de prévention

### a. Prévention chez la femme enceinte

Les femmes enceintes sont la seule population à bénéficier d'une attention particulière de la part du ministère de la santé.

Voici les principales mesures de préventions :

- En 1999 une affiche sur les risques de toxoplasmose et de listériose est diffusée aux gynécologues, obstétricien, PMI ainsi qu'à toutes structures susceptibles de prendre en charge la femme enceinte.
- Depuis 2000 une page concernant la listériose a été ajoutée au livre bleu (devenu par la suite le carnet édité par le Comité National de l'Enfance adressé par la CPAM aux femmes enceintes lors de la déclaration de grossesse.

Votre  
Carnet de Santé  
MATERNITÉ

Le suivi des 9 mois  
de votre grossesse...



Figure 11 Carnet de santé maternité (76)

- Une refonte du carnet de santé 2005 édité par les conseils régionaux incorporant des informations dans le cadre du plan périnatalité 2005-2007(77)
- En 2005 la HAS a publié des recommandations professionnelles à l'attention des professionnels de santé qui seraient amenés à prendre en charge les femmes enceintes.

Dans ces recommandations se trouvent des conseils destinés aux femmes enceintes (ce sont surtout des conseils alimentaires avec des aliments à éviter).

- Depuis 2007 un guide élaboré par L'AFSSA est à la disposition des femmes enceintes.

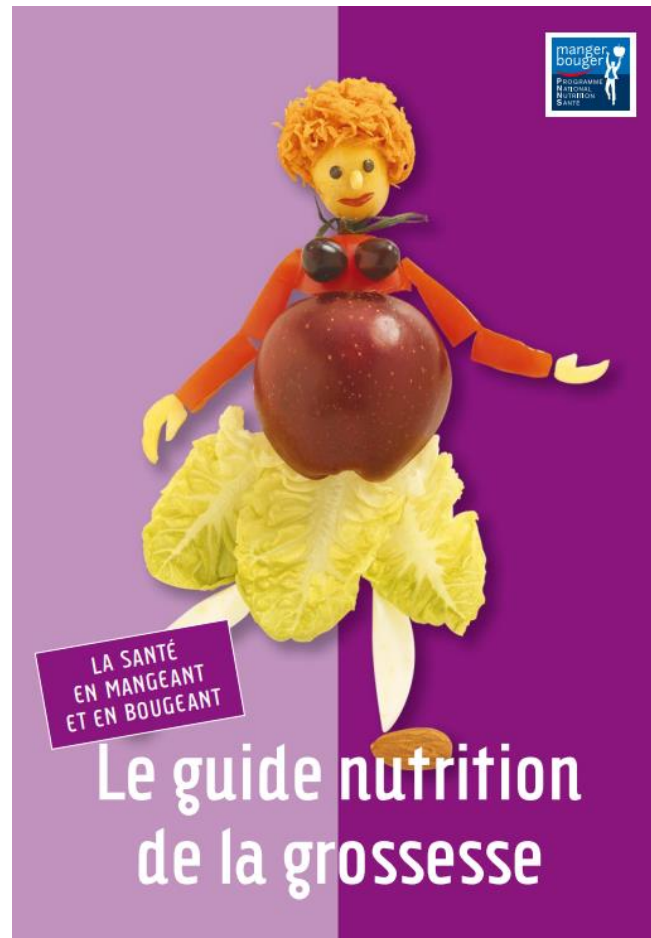


Figure 12 le guide nutrition de la grossesse (78)

Il n'existe à ce jour aucun autre groupe de personnes à risque ciblés par des mesures de prévention de ce style. Pourtant une étude menée sur l'ensemble des patients contaminés par la listériose entre 2001 et 2008 (79) à permis de mettre en évidence plusieurs groupes de patients à risque :

- Les patients ayant certains types de cancers (leucémie lymphoïde chronique, cancer du foie, myélome multiple, cancer de l'œsophage)
- Les patients souffrant d'un certain type d'arthrite
- Les patients sous dialyse

- Les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe
- Les patients souffrant d'une cirrhose

Pour ces patients, le risque de contracter la listériose est environ 100 fois plus important que pour le reste de la population.

### b. Prévention Spécifique

Une affiche de prévention a été réalisée par le ministère de l'agriculture en partenariat avec l'institut national de recherche et sécurité et avec la sécurité sociale agricole.

Elle concerne essentiellement les activités professionnelles au contact d'animaux d'élevage. Les fiches zoonoses ont pour objectif d'aider à l'évaluation des risques et de présenter les mesures de prévention applicables, y compris les principales consignes d'hygiène. Elles concernent ceux qui travaillent au contact d'animaux ou de leur environnement. Ces fiches reprennent les modes de transmission, les principaux symptômes chez l'animal et chez l'homme et les mesures de prévention recommandées. Elles sont destinées aux travailleurs, aux acteurs de prévention mais aussi à tout médecin suspectant chez un patient un lien possible entre une pathologie et son activité professionnelle.

Quatrième partie : Impact des diverses  
mesures sur le nombre de cas et sur  
l'incidence de la listériose au sein de la  
population générale et des divers groupes  
à risque

### 1- Population générale

Afin de pouvoir analyser l'impact des diverses mesures sur la prévalence et l'incidence de la listériose sur la population générale, les données épidémiologiques ont été représentées sous formes de courbes :

#### Analyse du nombre de cas par année (entre 1999 et 2018) :

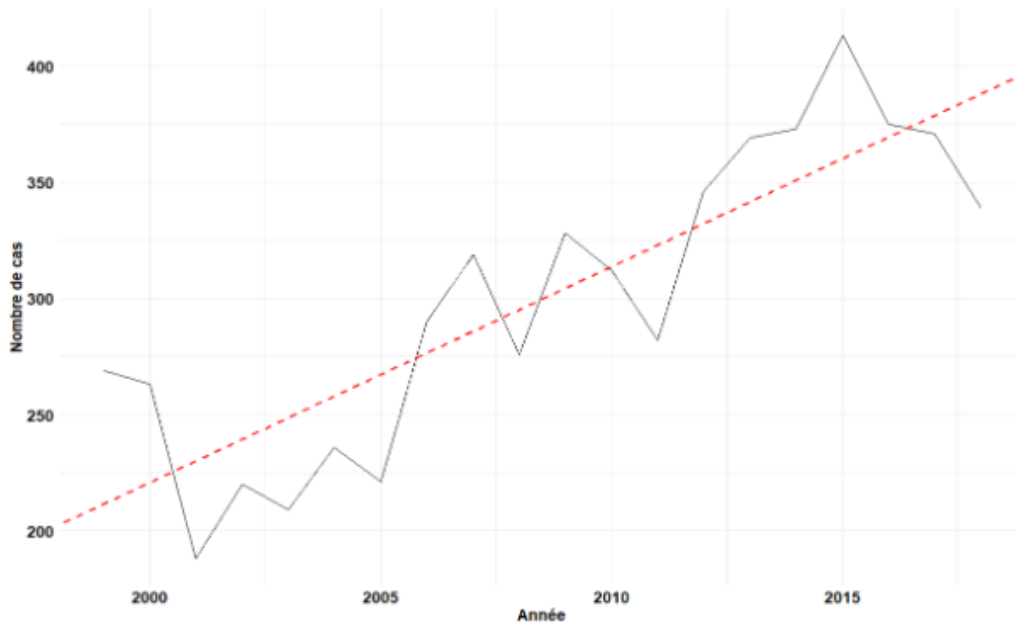


Figure 13 Prévalence en fonction de l'année entre 1999 et 2018

#### Analyse du nombre de cas par année (entre 1999 et 2005) :

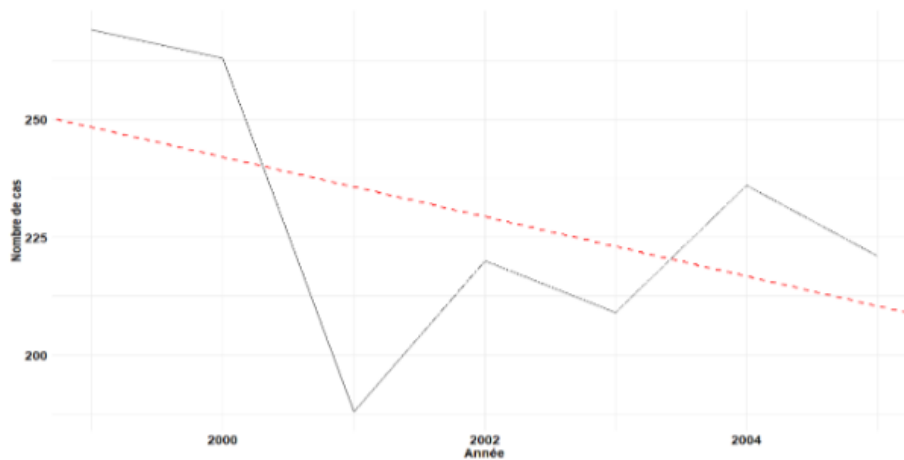


Figure 14 Analyse du nombre de cas entre 1999 et 2005



### Analyse du nombre de cas par année (entre 2006 et 2018) :

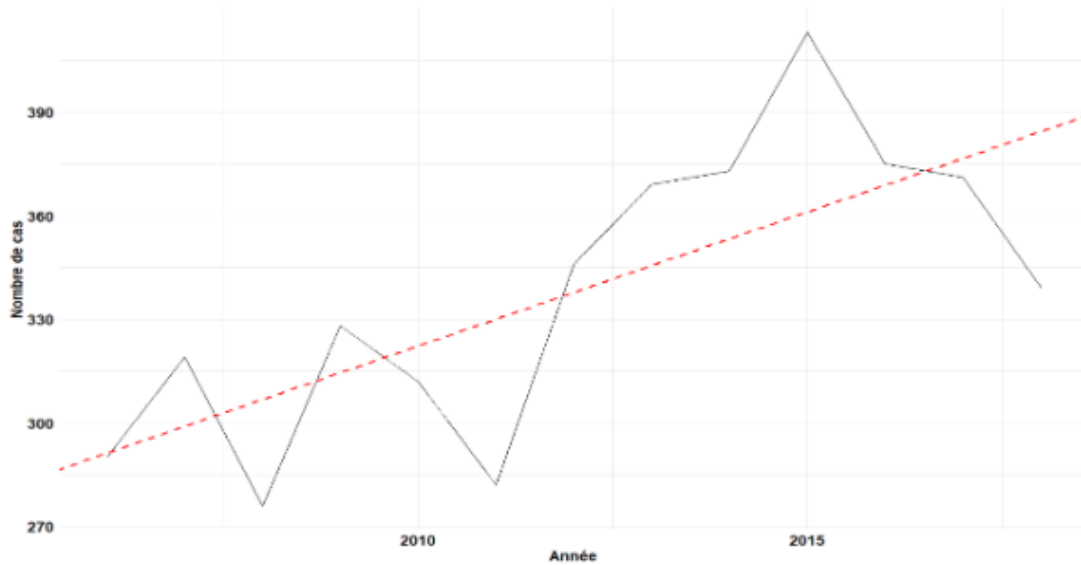


Figure 15 Analyse du nombre de cas entre 2006 et 2018

Nous pouvons observer une première phase de diminution de la prévalence des nouveaux cas qui passe de 269 cas par an en 1999 à 221 cas par an en 2005. Cependant après utilisation d'un test de corrélation de Spearman on s'aperçoit que cette diminution n'est pas statistiquement significative ( $p$  value= 0,444) il est donc plus juste de parler d'une chute entre 2000 et 2001 puis d'une légère augmentation jusqu'en 2005. Cependant l'augmentation de la prévalence entre 2006 et 2018 est statistiquement plus significative ( $\rho$  =0,7417).

De façon globale la prévalence augmente entre 1999 et 2018 (269 cas par an en 1999 à 339 cas par an en 2018) de façon statistiquement très significative ( $p$  = 2,102 e-6 et  $\rho$  =0,8498)

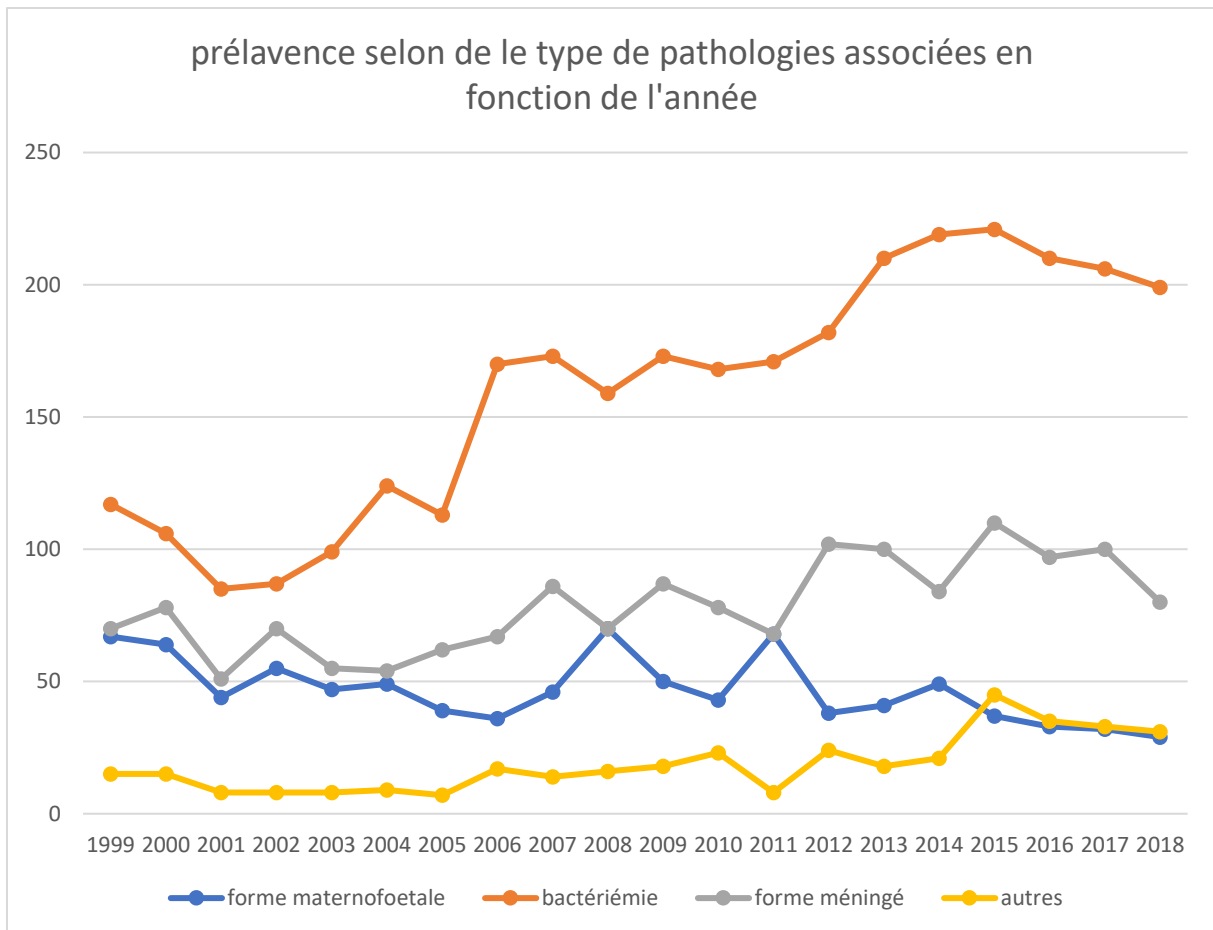


Figure 16 Prévalence selon le type de pathologies associées en fonction de l'année

## 2- Bactériémies

Tout d'abord on peut constater que les bactériémies sont les formes les plus rencontrées de listériose.

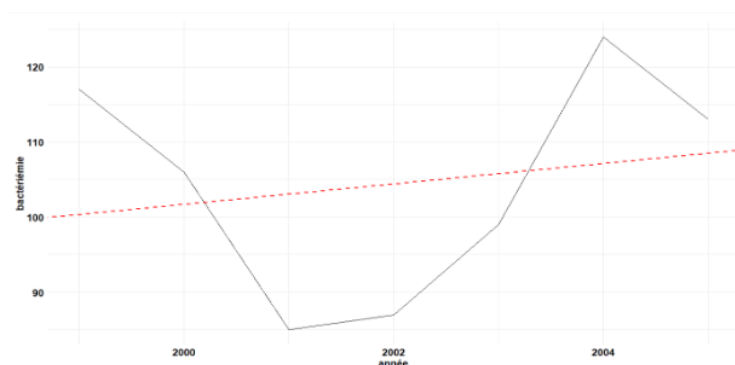


Figure 17 Nombre de cas de listériose avec bactériémie en fonction de l'année entre 1999 et 2005

La prévalence de bactériémies causées par *L.m* connaît une première phase de baisse similaire à celle observée dans la population générale.

**Bactériémie** : augmentation très significative au fil du temps pour la bactériémie avec une  $p\text{-value} < 0.001$ .

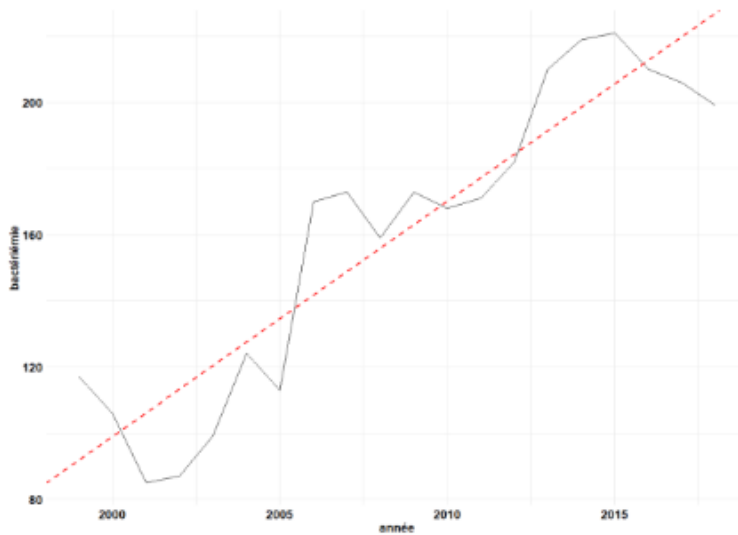


Figure 18 Nombre de cas de bactériémie en fonction de l'année entre 1999 et 2018

Malgré cela si on s'intéresse à l'ensemble de la courbe on trouve une forte augmentation très significative statistiquement ( $p\text{-value} = 1,029 \text{ e-}7$  et  $(\rho = 0,8946)$ ). La prévalence passe de 177 cas par an en 1999 à 199 cas par an en 2018 avec un pic à 221 cas par an en 2015).

### 3- Formes méningées

Les formes méningées sont les secondes formes les plus rencontrés de listériose.

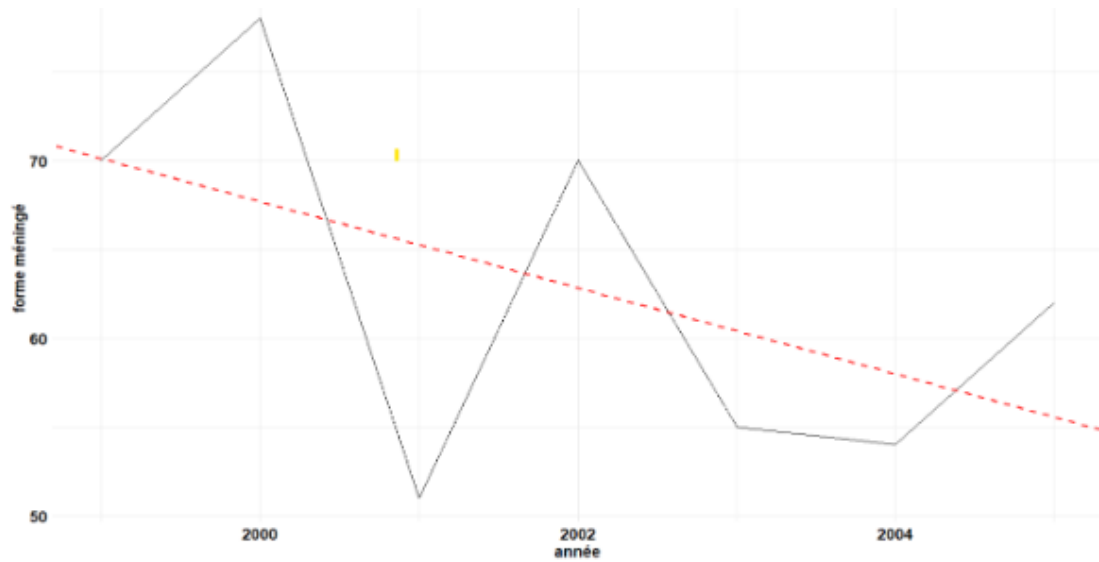


Figure 19 Nombre de cas de listériose avec forme neuroméningé entre 1999 et 2005

Il existe une baisse entre 1998 et 2005 ( $\rho = -0,450$ ) mais cette baisse n'est pas significative ( $p\text{-value} = 0,3104$ )

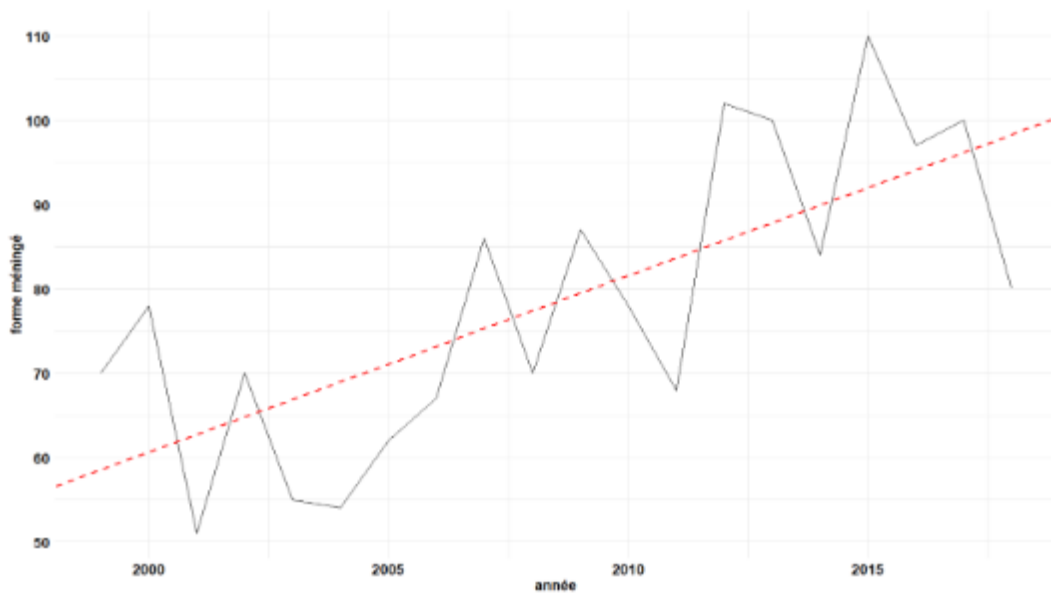


Figure 20 Nombre de cas de listériose avec forme neuroméningé entre 1999 et 2018

Si on s'intéresse à l'ensemble de la courbe entre 1999 et 2018 on voit une augmentation significative (pvalue= 0,0005552 et  $\rho = 0,7023$ )

#### 4- Formes maternofoetal

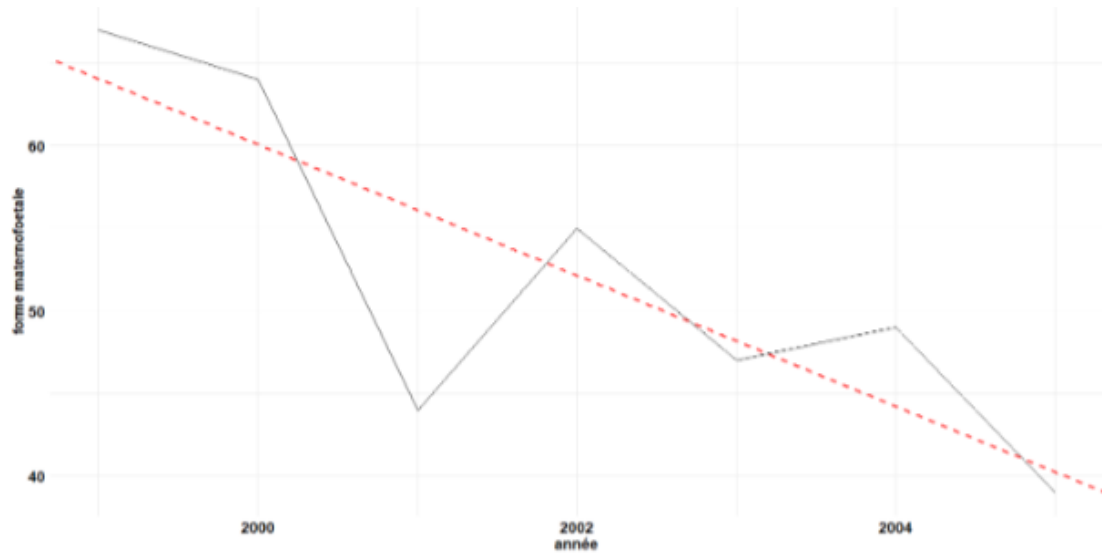


Figure 21 nombre de cas avec forme maternofoetale entre 1999 et 2005

On observe une diminution de la prévalence des formes maternofoetal entre 1999 et 2005. Une diminution qui n'est pas statistiquement significative (pvalue= 0, 06627), même s'il existe une forte corrélation entre ce type de pathologie et la durée en année ( $\rho = - 0,75$ ).

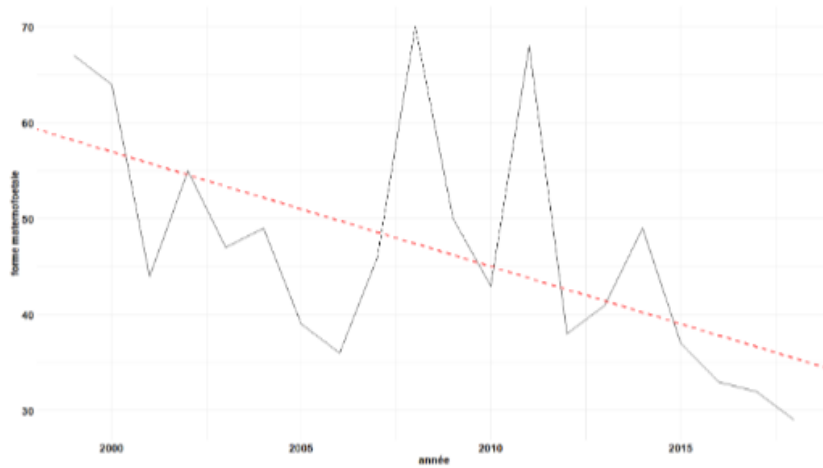


Figure 22 Nombre de cas avec forme maternofœtale entre 1998 et 2018

Si on s'intéresse à l'ensemble de la courbe, cette fois-ci la diminution de la prévalence est statistiquement significative ( $\rho = -0,61538$  et  $pvalue = 0,0285$ ) passant de 70 cas par an en 1999 à 31 cas par an en 2018 et ce malgré deux augmentations entre 2006 et 2008 et entre 2010 et 2011.

### 5- Autres manifestations

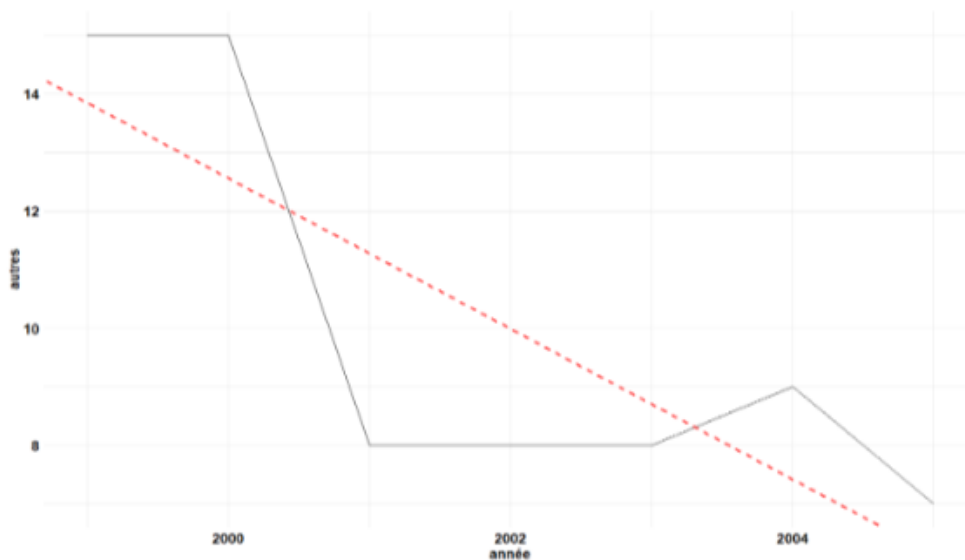


Figure 23 Nombre de cas de listériose avec une autre manifestation clinique en fonction de l'année entre 1999 et 2005

Les autres formes de listériose connaissent aussi une diminution non significative entre 1998 et 2005 (pvalue= 0,0626 et  $\rho = -0,7297$ )

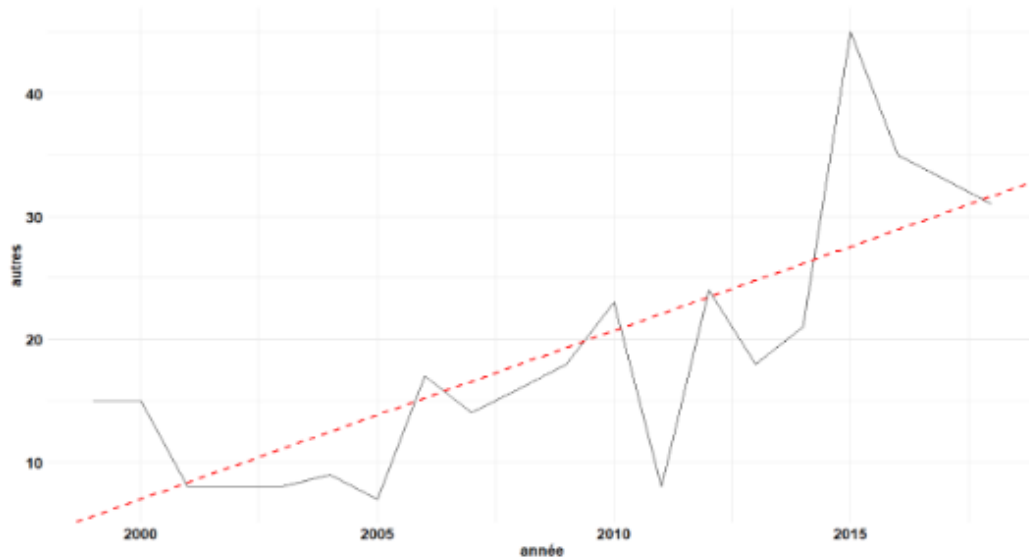


Figure 24 Nombre de cas de listériose avec une autre manifestation clinique en fonction de l'année entre 1999 et 2018

Cette augmentation est statistiquement significative ( $\rho = 0,7839$  et pvalue=  $4,304 \times 10^{-5}$ ). La prévalence de ces formes bien qu'inférieure aux autres en 1999 passe au-dessus de celle des formes maternofoetales à partir de 2015.

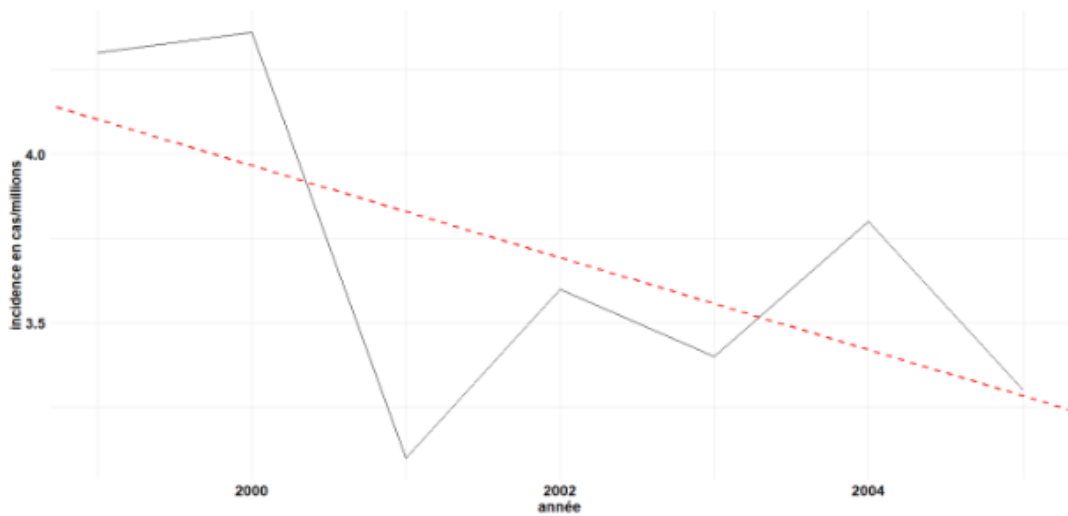


Figure 25 Incidence en fonction de l'année entre 1999 et 2005

Tout comme la prévalence l'incidence montre une première phase de diminution non statistiquement significative entre 1999 et 2005 passant de 4,30 cas par millions d'habitant par an à 3,30 cas par millions d'habitant par an en 2005 ( $\rho = -0,5$  et  $pvalue = 0,2667$ ).

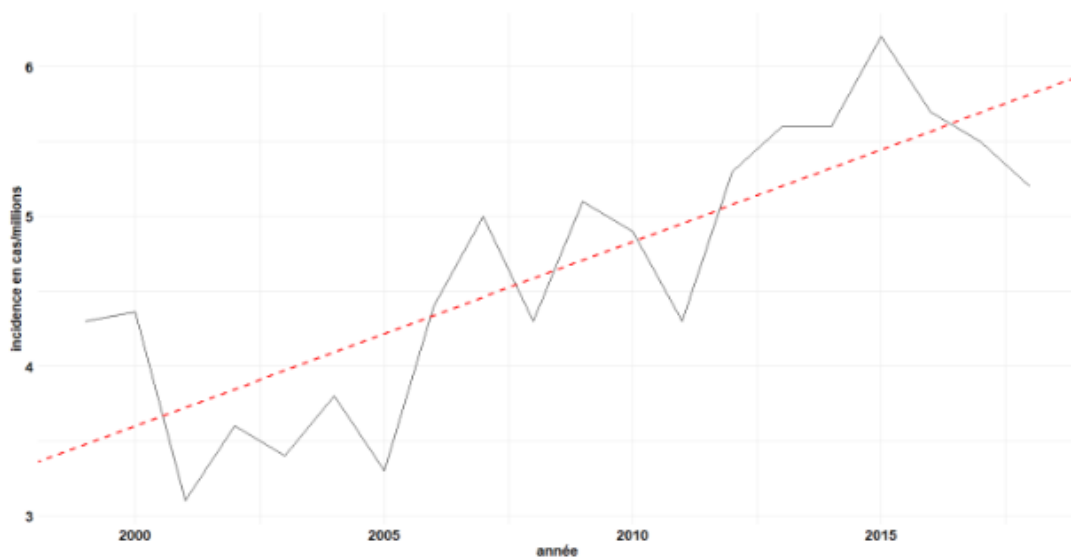


Figure 26 Incidence en fonction de l'année entre 1999 et 2018



Une fois de plus sur l'ensemble de la courbe l'augmentation de l'incidence (de 4,30 cas par millions d'habitant par an à 5,20 cas par millions d'habitant par an en 2018) est statistiquement significative ( $p = 0,8143$  et  $p\text{-value} = 1.243 \times 10^{-5}$ )

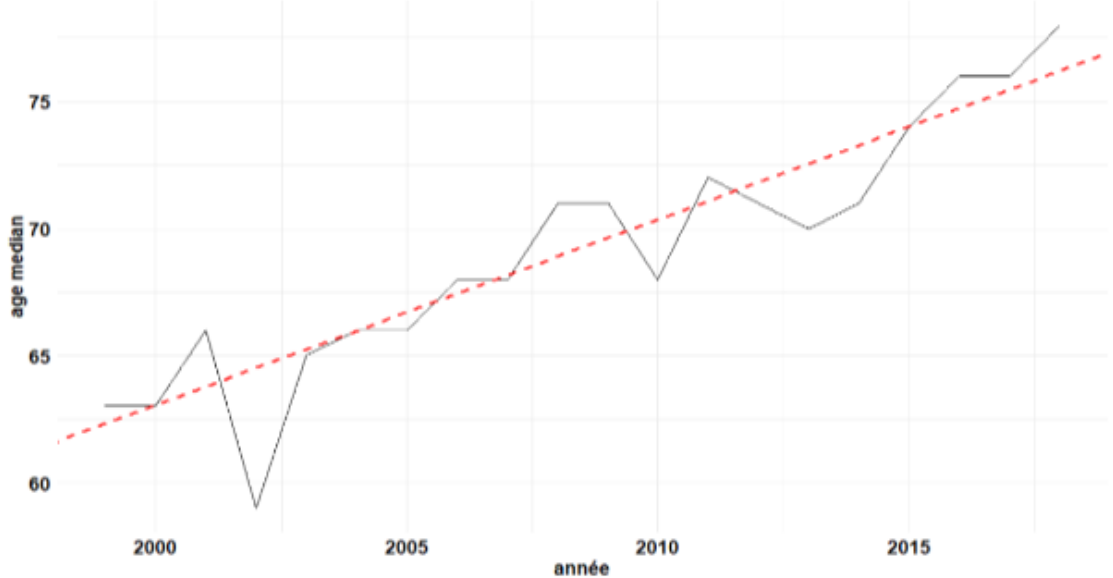


Figure 27 Age médian en fonction de l'année

On voit sur cette courbe une augmentation significative de l'âge médian des patients atteint de listériose entre 1999 (63 ans) et 2018 (78ans).

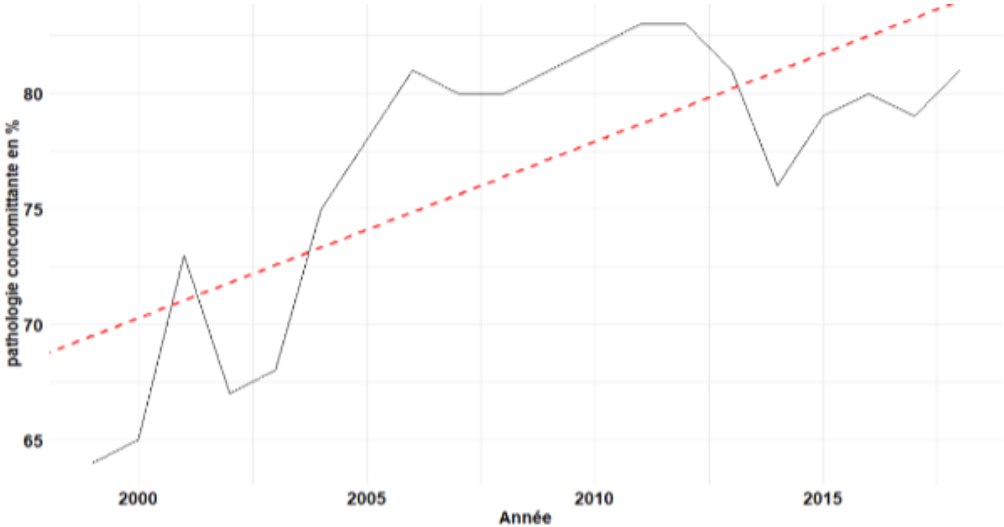


Figure 28 Pourcentage de pathologies concomitantes associées en fonction de l'année

De même on voit une augmentation nette du pourcentage de patients présentant au moins une pathologie concomitante prédisposante à la listériose (64 % en 1999 contre 81 % en 2018)

L'analyse de ces différentes courbes mettent en lumière plusieurs points :

- La prévalence et l'incidence augmente de façon globale depuis 1999
- Cette augmentation concerne les formes de types bactériémies, les formes neuroméningées et les autres manifestations clinique
- Seule la prévalence des formes maternofoetales diminuent depuis 1999.

On a un changement de la population des malades : cette population comprend maintenant plus de personnes présentant au moins un facteur de risque (âge, pathologie(s) concomitante(s))

Si on place les différentes mesures sur une frise chronologique :

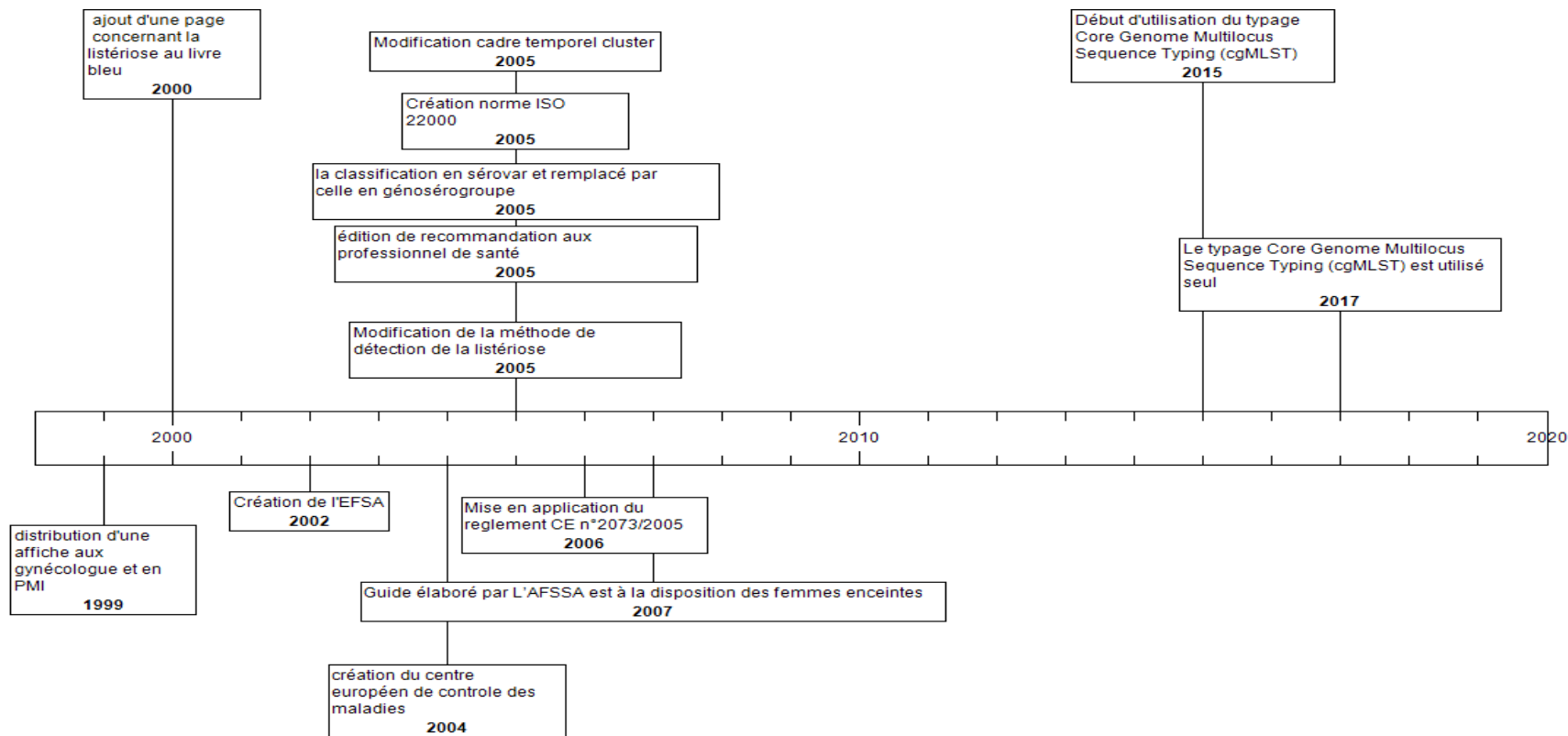


Figure 29 frise chronologique avec les principales mesures de prévention entre 1999 et 2018

On peut s'apercevoir que ce changement de population peut avoir un début d'explication :

- Pour la diminution de la prévalence chez la femme enceinte on peut voir diverses mesures de 1999 à 2007 destinées à informer et à faire de la prévention.
- On voit que diverses mesures ont été prises pour protéger la population générale mais il n'y a pas de préventions spécifiques pour les populations à risque ce qui peut expliquer pourquoi ces populations connaissent une augmentation de la prévalence de la listériose

## Ouverture

### Prévention

La femme enceinte est la seule sous-population pour laquelle les mesures de préventions font diminuer l'incidence des nouveaux cas. Cependant comme nous l'avons évoqué précédemment d'autres groupes de patients présentent un risque accru de contracter la listériose.

Ces patients présentent un point commun : leurs pathologies ou le traitement de leurs pathologies entraînent une immunodéficience temporaire ou non.

Cette diminution d'immunité prédispose donc à la listériose.

Cependant une prévention de la listériose se basant sur une élimination des aliments présentant le plus de risque ne peut s'appliquer à tous ces groupes pour plusieurs raisons :

- Pour certains patients dont l'état est fortement détérioré par leur maladie ou par le traitement de celle-ci il existe un risque de dénutrition ou de baisse conséquente de la qualité de vie qui pourrait présenter un grand risque pour ces patients.
- Contrairement à la grossesse qui est un état transitoire les patients recevant un traitement immunosuppresseur après une greffe d'organe ou les patients souffrant d'arthrite voient une baisse durable de leur immunité. Pour ces patients il faudrait alors supprimer définitivement ces aliments. Cependant plus la durée d'un impératif est longue plus le risque d'oubli ou d'accident est grand : cette prévention pourrait se révéler moins efficace sur le long terme.

Une solution pourrait consister en couplant les mesures de prévention avec les bilans biologique des patients. Les patients souffrant de ces pathologies sont régulièrement suivis et leur bilan biologique est régulièrement établi. Le praticien pourrait donc conseiller aux patients d'éviter les aliments à risque lorsque le patient présente une immunodéficience uniquement et réintroduire les aliments écartés lorsque les valeurs biologiques redeviennent

normales. Ceci est d'autant plus faisable que les patients souffrant de ces pathologies sont amenés à consulter un professionnel de santé plus souvent que la population : les occasions de procéder à des entretiens thérapeutiques sont d'autant plus nombreuses.

## Industrie

Un autre axe d'amélioration des mesures de préventions pourrait être de procéder au séquençage systématique du génome des souches bactérienne détectées dans les usines de production de nourriture et de constituer une banque de données propre à chaque site. Ainsi si l'entreprise se retrouve confrontée à une contamination par *L.monocytogenes* ultérieurement les professionnels habilités pourraient comparer le génome de la souche détectée avec la banque de données et ainsi permettre de différencier deux types de situations bien distinctes :

- Celle de la « nouvelle infection » c'est-à-dire de l'infection par une nouvelle souche de *L.monocytogenes* ce qui entraîne une désinfection et un nettoyage selon les procédures en vigueur
- Celle de l'infection par la même souche de la bactérie. Dans ce cas de figure il est probable que la désinfection et/ou le nettoyage n'a pas été adéquate en raison soit de la résistance de la souche bactérienne aux désinfectants utilisés ou alors de la présence de site où la bactérie peut survivre et se développer. Il conviendrait donc de rechercher la cause de la persistance de la contamination et de procéder à un nouveau nettoyage en changeant de produit si cela est nécessaire et en recherchant ces sites.

Avec l'essor des échanges internationaux se pose aussi la question de l'harmonisation des pratiques et des normes en ce qui concerne la contamination bactérienne tolérée. Si en Europe en théorie tous les états membres suivent les recommandations européennes qu'en est-il des autres pays dans le monde ?

## Conclusion

La listériose est une maladie pouvant prendre de multiples formes et qui touche de plus en plus de patients chaque année.

De nombreuses mesures ont été prises pour tenter de limiter la prévalence et l'incidence de cette maladie :

- Des nouvelles missions ont été confiées à des agences publiques (santé publique France, le centre de contrôles européen des maladies ) que ce soit en terme de recherche, de prévention ou d'éducation
- En France la cellule Listeria a été mise en place spécifiquement pour pouvoir réagir face aux épidémies de listériose
- Des nouvelles méthodes d'analyses ont été mise en place pour détecter la présence de listériose dans les aliments
- Des nouvelles mesures viennent se rajouter aux enquêtes lors des suspicions de cas groupés (enquêtes lors des formes neuroméningés, nouvelles normes de définitions des clusters,)
- Une campagne de prévention a été réalisée pour prévenir du risque chez la femme enceinte et chez les professionnels

Toutes ces mesures ont eu un certain impact : les femmes enceintes sont moins touchées par la listériose en 2018 qu'en 1999. Il y a également plus de personnes à risques parmi les nouveaux cas. Cependant le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cela :

- Premièrement l'augmentation de la proportion de personne de 60 ans et plus qui passe de 20,4 % en 2000 à 26% en 2018 (80). Parmi les facteurs de risque de la listériose se trouve l'âge. La plupart des personnes âgées reçoivent en plus des traitements médicamenteux susceptibles de les exposer plus encore à la listériose comme les traitements inhibiteurs de la pompe à proton (81,82).
- L'augmentation de la prévalence de certaines maladies dites à risque. Par exemple on estime l'incidence de la leucémie myéloïde chronique à 4,7/100000 en 1998 contre

17,51 en 2018(83). De même selon l'étude REIN on estime le nombre de patients dialysés à 1267 en 2022 contre 10617 en 2018,

- l'ANSES a en 2002 fixé des objectifs aux industriels au sujet de la quantité de sel présent dans certains produits. Ainsi sur certaines gammes de produits il a été fixé un objectifs à 5ans de diminution de 20% de la quantité en sel . Cependant certains produits comme les produits de charcuterie ou les fromages sont susceptibles d'être contaminé par *L.monocytogenes* et diminuer la quantité de sel pourrait faciliter le développement de la bactérie en cas de contamination.
- Des mesures prises pour lutter contre le gaspillage alimentaire. Créée en 1984 afin de prévenir les intoxications alimentaires la date de péremption des produits a subi des évolutions dans le but de réduire le gaspillage. En 1997 la date de péremption est divisée en deux date distinctes, la date limite de consommation pour les denrées microbiologiquement très périssables et la date limite d'utilisation pour les autres. En 2005 des mentions viennent compléter ces deux dates ("A consommer jusqu'au..." ou "A consommer jusqu'à la date figurant..." pour les dates limites de consommation et "A consommer de préférence avant..." lorsqu'elle comporte l'indication du jour, "A consommer de préférence avant fin..." pour les dates limites d'utilisation).
- On voit que les méthodes de détections de la maladie ont évolué et se sont perfectionnées. L'augmentation peut également venir d'une augmentation de la détection de la maladie.

Il est également intéressant de noter que cette augmentation n'est pas uniquement un phénomène propre à la France. De nombreux pays européen (84), les états-unis d'amérique (85) ainsi que d'autres pays dans le monde comme la Corée du sud (86) connaissent une augmentation de l'incidence de cas de listériose.



## Bibliographie

1. A disease of rabbits characterised by a large mononuclear leucocytosis, caused by a hitherto undescribed bacillus *Bacterium monocytogenes* (n.sp.) - Murray - 1926 - The Journal of Pathology and Bacteriology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.1700290409>
2. Pirie JHH. *Listeria*: Change of Name for a Genus Bacteria. *Nature*. févr 1940;145(3668):264-264.
3. Seeliger HP. [Nonpathogenic listeriae: *L. innocua* sp. n. (Seeliger et Schoofs, 1977) (author's transl)]. *Zentralblatt Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene 1 Abt Originale Medizin Mikrobiologie Infektionskrankheiten Parasitologie* *Int J Microbiol Hyg Med Microbiol Infect*. 1981;249(4):487-93.
4. Rocourt J, Grimont P. *Listeria welshimeri* sp. nov. and *Listeria seeligeri* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1 oct 1983;33:866-9.
5. Graves LM, Helsel LO, Steigerwalt AG, Morey RE, Daneshvar MI, Roof SE, et al. *Listeria marthii* sp. nov., isolated from the natural environment, Finger Lakes National Forest. *Int J Syst Evol Microbiol*. juin 2010;60(Pt 6):1280-8.
6. Seeliger HPR, Rocourt J, Schrettenbrunner A, Grimont PAD, Jones D. Notes: *Listeria ivanovii* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1 juill 1984;34(3):336-7.
7. den Bakker HC, Warchocki S, Wright EM, Allred AF, Ahlstrom C, Manuel CS, et al. *Listeria floridensis* sp. nov., *Listeria aquatica* sp. nov., *Listeria cornellensis* sp. nov., *Listeria riparia* sp. nov. and *Listeria grandensis* sp. nov., from agricultural and natural environments. *Int J Syst Evol Microbiol*. 64(Pt\_6):1882-9.
8. Bertsch D, Rau J, Eugster MR, Haug MC, Lawson PA, Lacroix C, et al. *Listeria fleischmannii* sp. nov., isolated from cheese. *Int J Syst Evol Microbiol*. 63(Pt\_2):526-32.
9. Weller D, Andrus A, Wiedmann M, den Bakker HCY 2015. *Listeria booriae* sp. nov. and *Listeria newyorkensis* sp. nov., from food processing environments in the USA. *Int J Syst Evol Microbiol*. 65(Pt\_1):286-92.
10. Rocourt J, Boerlin P, Grimont F, Jacquet C, Piffaretti JC. Assignment of *Listeria grayi* and *Listeria murrayi* to a single species, *Listeria grayi*, with a revised description of *Listeria grayi*. *Int J Syst Bacteriol*. janv 1992;42(1):171-4.
11. Lang Halter E, Neuhaus K, Scherer S 2013. *Listeria weihenstephanensis* sp. nov., isolated from the water plant *Lemna trisulca* taken from a freshwater pond. *Int J Syst Evol Microbiol*. 63(Pt\_2):641-7.
12. Núñez-Montero K, Leclercq A, Moura A, Vales G, Peraza J, Pizarro-Cerdá J, et al. *Listeria costaricensis* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 1 mars 2018;68(3):844-50.
13. Rocourt J, Wehmeyer U, Stackebrandt E. Transfer of *Listeria dentrificans* to a New Genus, *Jonesia* gen. nov., as *Jonesia denitrificans* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 1987;37(3):266-70.
14. *Listeria* Pathogenesis and Molecular Virulence Determinants [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88991/#B288>

15. anses. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments Décembre 2011. 2011 [Internet]. Disponible sur:  
[https://www.google.fr/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.pasteur.fr%2Ffr%2Ffile%2F3252%2Fdownload%3Ftoken%3DnuSFUB9S&psig=AOvVaw2e15Gx4t\\_HYhOdDTaY8Grj&ust=1677596345173000&source=images&cd=vfe&ved=2ahUKewiyzI7D-7X9AhVzQKQEHZ6RBngQr4kDegUIARDtAQ](https://www.google.fr/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.pasteur.fr%2Ffr%2Ffile%2F3252%2Fdownload%3Ftoken%3DnuSFUB9S&psig=AOvVaw2e15Gx4t_HYhOdDTaY8Grj&ust=1677596345173000&source=images&cd=vfe&ved=2ahUKewiyzI7D-7X9AhVzQKQEHZ6RBngQr4kDegUIARDtAQ)
16. Alvarez-Domínguez C, Vázquez-Boland JA, Carrasco-Marín E, López-Mato P, Leyva-Cobián F. Host cell heparan sulfate proteoglycans mediate attachment and entry of *Listeria monocytogenes*, and the listerial surface protein ActA is involved in heparan sulfate receptor recognition. *Infect Immun.* janv 1997;65(1):78-88.
17. Gaillard JL, Berche P, Frehel C, Gouin E, Cossart P. Entry of *L. monocytogenes* into cells is mediated by internalin, a repeat protein reminiscent of surface antigens from gram-positive cocci. *Cell.* 28 juin 1991;65(7):1127-41.
18. Glaser P, Frangeul L, Buchrieser C, Rusniok C, Amend A, Baquero F, et al. Comparative Genomics of *Listeria* Species. *Science.* 26 oct 2001;294(5543):849-52.
19. Charpentier E, Courvalin P. Antibiotic Resistance in *Listeria* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 1999;43(9):2103-8.
20. Slade P, Collins-Thompson D. *Listeria*, plasmids, antibiotic resistance, and food. *The Lancet.* 20 oct 1990;336(8721):1004.
21. Rapp MF, Pershadsingh HA, Long JW Jr, Pickens JM. Ampicillin-Resistant *Listeria monocytogenes* Meningitis in a Previously Healthy 14-Year-Old Athlete. *Arch Neurol.* 1 déc 1984;41(12):1304.
22. Charpentier E, Gerbaud G, Jacquet C, Rocourt J, Courvalin P. Incidence of Antibiotic Resistance in *Listeria* Species. *J Infect Dis.* 1 juill 1995;172(1):277-81.
23. Poyart-Salmeron C, Carlier C, Trieu-Cuot P, Courvalin P, Courtieu AL. Transferable plasmid-mediated antibiotic resistance in *Listeria monocytogenes*. *The Lancet.* 16 juin 1990;335(8703):1422-6.
24. Morse R, O'Hanlon K, Virji M, Collins MD. Isolation of Rifampin-Resistant Mutants of *Listeria monocytogenes* and Their Characterization by *rpoB* Gene Sequencing, Temperature Sensitivity for Growth, and Interaction with an Epithelial Cell Line. *J Clin Microbiol.* sept 1999;37(9):2913.
25. Verheul A, Russell NJ, Van't Hof R, Rombouts FM, Abee T. Modifications of membrane phospholipid composition in nisin-resistant *Listeria monocytogenes* Scott A. *Appl Environ Microbiol.* sept 1997;63(9):3451-7.
26. Mata MT, Baquero F, Pérez-Díaz JC. A multidrug efflux transporter in *Listeria monocytogenes*. *FEMS Microbiol Lett.* 1 juin 2000;187(2):185-8.
27. Welshimer HJ. SURVIVAL OF *LISTERIA MONOCYTOGENES* IN SOIL1. *J Bacteriol.* sept 1960;80(3):316-20.
28. DOWE MJ, JACKSON ED, MORI JG, BELL CR. *Listeria monocytogenes* Survival in Soil and Incidence in Agricultural Soils†. *J Food Prot.* 1 oct 1997;60(10):1201-7.
29. Truong H, Garmyn D, Gal L, Fournier C, Sevellec Y, Jeandroz S, et al. Plants as a realized niche for *Listeria monocytogenes*. *MicrobiologyOpen.* 17 déc 2021;10(6):e1255.

30. Ho AJ, Ivanek R, Gröhn YT, Nightingale KK, Wiedmann M. *Listeria monocytogenes* fecal shedding in dairy cattle shows high levels of day-to-day variation and includes outbreaks and sporadic cases of shedding of specific *L. monocytogenes* subtypes. *Prev Vet Med.* 16 août 2007;80(4):287-305.
31. Nightingale KK, Schukken YH, Nightingale CR, Fortes ED, Ho AJ, Her Z, et al. Ecology and Transmission of *Listeria monocytogenes* Infecting Ruminants and in the Farm Environment. *Appl Environ Microbiol.* août 2004;70(8):4458-67.
32. Schaffter N, Parriaux A. Pathogenic-bacterial water contamination in mountainous catchments. *Water Res.* 1 janv 2002;36(1):131-9.
33. Lyautey E, Lapen DR, Wilkes G, McCleary K, Pagotto F, Tyler K, et al. Distribution and Characteristics of *Listeria monocytogenes* Isolates from Surface Waters of the South Nation River Watershed, Ontario, Canada. *Appl Environ Microbiol.* sept 2007;73(17):5401-10.
34. Schlech WF, Lavigne PM, Bortolussi RA, Allen AC, Haldane EV, Wort AJ, et al. Epidemic listeriosis--evidence for transmission by food. *N Engl J Med.* 27 janv 1983;308(4):203-6.
35. Southwick FS, Purich DL. Intracellular Pathogenesis of Listeriosis [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199603213341206>. 2009 [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199603213341206>
36. Tourdjman M, Laurent É, Leclercq A. Listériose humaine: Une zoonose d'origine alimentaire. *Rev Francoph Lab.* juill 2014;2014(464):37-44.
37. Croissance microbienne et froid. Étude du cas particulier de *Listeria monocytogenes* [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2001 [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/croissance-microbienne-et-froid-etude-du-cas-particulier-de-listeria-monocytogenes/>
38. article [Internet]. [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.infezmed.it/index.php/article?Anno=2017&numero=3&ArticoloDaVisualizzare=Vol\\_25\\_3\\_2017\\_210](https://www.infezmed.it/index.php/article?Anno=2017&numero=3&ArticoloDaVisualizzare=Vol_25_3_2017_210)
39. Infective Endocarditis due to *Listeria monocytogenes*: A Report of 4 Patients [Internet]. [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.revespcardiol.org/en-linkresolver-infective-endocarditis-due-listeria-monocytogenes-S188558571630038X>
40. Kelesidis T, Salhotra A, Fleisher J, Uslan DZ. *Listeria* endocarditis in a patient with psoriatic arthritis on infliximab: Are biologic agents as treatment for inflammatory arthritis increasing the incidence of *Listeria* infections? *J Infect.* 1 mai 2010;60(5):386-96.
41. Mouyis K, Ali S, Corcoran JP, Misra A. *Listeria* infection presenting as myositis and rhabdomyolysis, needing renal replacement. *Br J Hosp Med.* 2 déc 2017;78(12):722-3.
42. Diaz-Dilernia F, Costantini J, Nicolino TI, Sanchez M del L, Carbo L. Unusual *Listeria monocytogenes* hematogenous infection in total knee replacement treated with one-stage revision surgery. *Arthroplasty Today.* 22 juill 2019;5(3):296-300.
43. PERIPROSTHETIC KNEE JOINT INFECTION FOLLOWING COLONOSCOPY: A CASE REPORT [Internet]. [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00004623-200312000-00024>

44. Charlier C, Leclercq A, Cazenave B, Desplaces N, Travier L, Cantinelli T, et al. *Listeria monocytogenes*–Associated Joint and Bone Infections: A Study of 43 Consecutive Cases. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2012;54(2):240-8.
45. Pilmis B, Leclercq A, Maury MM, Moura A, Bracq-Dieye H, Thouvenot P, et al. Cutaneous listeriosis, a case series of 16 consecutive patients over 25 years. *J Infect* [Internet]. 16 oct 2019 [cité 22 oct 2019];0(0). Disponible sur: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(19\)30298-1/abstract](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(19)30298-1/abstract)
46. Madjunkov M, Chaudhry S, Ito S. Listeriosis during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. août 2017;296(2):143-52.
47. Chemokine Gene Silencing in Decidual Stromal Cells Limits T Cell Access to the Maternal-Fetal Interface | *Science* [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://science.sciencemag.org/content/336/6086/1317/tab-article-info>
48. Bakardjiev AI, Theriot JA, Portnoy DA. *Listeria monocytogenes* Traffics from Maternal Organs to the Placenta and Back. *PLoS Pathog* [Internet]. juin 2006 [cité 23 oct 2019];2(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1483233/>
49. Zeldovich VB, Robbins JR, Kapidzic M, Lauer P, Bakardjiev AI. Invasive extravillous trophoblasts restrict intracellular growth and spread of *Listeria monocytogenes*. *PLoS Pathog*. mars 2011;7(3):e1002005.
50. Pregnancy-associated listeriosis | *Epidemiology & Infection* | Cambridge Core [Internet]. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/pregnancyassociated-listeriosis/9DED8398E0AD920769AE3EA82F3ECDCF>
51. Rowe JH, Ertelt JM, Xin L, Way SS. *Listeria monocytogenes* Cytoplasmic Entry Induces Fetal Wastage by Disrupting Maternal Foxp3+ Regulatory T Cell-Sustained Fetal Tolerance. *PLoS Pathog* [Internet]. 16 août 2012 [cité 24 oct 2019];8(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3420962/>
52. McLauchlin J. Human listeriosis in Britain, 1967-85, a summary of 722 cases. 1. Listeriosis during pregnancy and in the newborn. *Epidemiol Infect*. avr 1990;104(2):181-9.
53. Treatment of Listeriosis - Mary E Temple, Milap C Nahata, 2000 [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1345/aph.19315>
54. (13) (PDF) Antimicrobial resistance of *Listeria monocytogenes* [Internet]. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/9030115\\_Antimicrobial\\_resistance\\_of\\_Listeria\\_monocytogenes](https://www.researchgate.net/publication/9030115_Antimicrobial_resistance_of_Listeria_monocytogenes)
55. Bulletin Officiel n°2000-6 [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2000/00-06/a0060422.htm>
56. Listériose [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/listeriose>
57. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Listériose [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/listeriose>

58. Décret n°86-770 du 10 juin 1986 fixant la liste des maladies dont la déclaration est obligatoire en application de l'article L. 11 du code de la santé publique. 86-770 juin 10, 1986.
59. Décret no 99-363 du 6 mai 1999 fixant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire et modifiant le code de la santé publique (troisième partie : Décrets). 99-363 mai 6, 1999.
60. Arrêté du 7 mars 2017 fixant la liste des centres nationaux de référence, des centres nationaux de référence-laboratoires associés et des centres nationaux de référence-laboratoires experts pour la lutte contre les maladies transmissibles.
61. Moura A, Tourdjman M, Leclercq A, Hamelin E, Laurent E, Fredriksen N, et al. Real-Time Whole-Genome Sequencing for Surveillance of *Listeria monocytogenes*, France. *Emerg Infect Dis.* sept 2017;23(9):1462-70.
62. Cardenas-Alvarez MX, Townsend Ramsett MK, Malekmohammadi S, Bergholz TM. Evidence of hypervirulence in *Listeria monocytogenes* clonal complex 14. *J Med Microbiol.* nov 2019;68(11):1677-85.
63. Maury MM, Tsai YH, Charlier C, Touchon M, Chenal-Francisque V, Leclercq A, et al. Uncovering *Listeria monocytogenes* hypervirulence by harnessing its biodiversity. *Nat Genet.* mars 2016;48(3):308-13.
64. Arrêté du 16 juin 2016 fixant le cahier des charges des centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles | Legifrance [Internet]. [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/6/16/AFSP1615460A/jo/texte/fr>
65. Félix B, Feurer C, Maillet A, Guillier L, Boscher E, Kerouanton A, et al. Population Genetic Structure of *Listeria monocytogenes* Strains Isolated From the Pig and Pork Production Chain in France. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 [cité 13 nov 2019];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00684/full>
66. PDF.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002R0178>
67. Le Bien-Public [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: [http://archives.bienpublic.com/cgi/bp\\_handle?artid=/une/20040122.BPA0083.html](http://archives.bienpublic.com/cgi/bp_handle?artid=/une/20040122.BPA0083.html)
68. de Valk H, Vaillant V, Jacquet C, Rocourt J, Le Querrec F, Stainer F, et al. Two Consecutive Nationwide Outbreaks of Listeriosis in France, October 1999–February 2000. *Am J Epidemiol.* 15 nov 2001;154(10):944-50.
69. cluster of listeria France2002 [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/listeriose/documents/article/cluster-of-listeriosis-cases-in-france>
70. Stoeffler relaxé dans l'affaire de la charcuterie à la Listeria [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.20minutes.fr/strasbourg/292303-20090123-stoeffler-relaxe-affaire-charcuterie-a-listeria>
71. Fraser B. PREPARATION DU MILIEU DESHYDRATE Toujours agiter avant chaque utilisation. :3.
72. Amplification génique par PCR (Polymerase Chain Reaction) [Internet]. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/biologie-moleculaire-amplification-genique-pcr/>

73. Direction générale de l'alimentation, Sous-direction de la Sécurité Sanitaire des, Aliments, Bureau de la Surveillance des Denrées, Alimentaire, et des Alertes Sanitaires. NOTE DE SERVICE DGAL/SDSSA/N2006-8008 Date: 05 janvier 2006 [Internet]. [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: <https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/instruction-N2006-8008>
74. Naden PC. Guide pratique sur la sécurité des denrées alimentaires [Internet]. ISO. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/news/2021/03/Ref2639.html>
75. Moura A, Criscuolo A, Pouseele H, Maury MM, Leclercq A, Tarr C, et al. Whole genome-based population biology and epidemiological surveillance of *Listeria monocytogenes*. Nat Microbiol. 10 oct 2016;2:16185.
76. Nativee. carnet de santé maternité ou grossesse | Blog Nativee bola de grossesse [Internet]. 2015 [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.blog.nativee.com/grossesse-et-femme-enceinte/le-carnet-de-grossesse-ou-carnet-de-sante-maternite>
77. PLAN PERINATALITE. :44.
78. Le guide nutrition pendant et après la grossesse. :52.
79. Goulet V, Hebert M, Hedberg C, Laurent E, Vaillant V, De Valk H, et al. Incidence of listeriosis and related mortality among groups at risk of acquiring listeriosis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 mars 2012;54(5):652-60.
80. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291>
81. Kvistholm Jensen A, Simonsen J, Ethelberg S. Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Listeriosis: A Nationwide Registry-based Case-Control Study. Clin Infect Dis. 1 avr 2017;64(7):845-51.
82. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. [Internet]. EPI-PHARE. 2018 [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons/>
83. Delord M, Foulon S, Cayuela JM, Rousselot P, Bonastre J. The rising prevalence of chronic myeloid leukemia in France. Leuk Res. juin 2018;69:94-9.
84. Goulet V, Hedberg C, Le Monnier A, de Valk H. Increasing Incidence of Listeriosis in France and Other European Countries. Emerg Infect Dis. mai 2008;14(5):734-40.
85. Pohl AM, Pouillot R, Van Doren JM. Changing US Population Demographics: What Does This Mean for Listeriosis Incidence and Exposure? Foodborne Pathog Dis. 1 sept 2017;14(9):524-30.
86. Choi MH, Park YJ, Kim M, Seo YH, Kim YA, Choi JY, et al. Increasing Incidence of Listeriosis and Infection-associated Clinical Outcomes. Ann Lab Med. mars 2018;38(2):102-9.

# Annexes

## A fiche de déclaration de la listériose par les médecins

République française		
<b>Médecin ou biologiste déclarant (tampon)</b> Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	<b>Si notification par un biologiste</b> Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center; font-size: small;">Maladie à déclaration obligatoire </p> <p style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: large;">Listériose</p> <p style="text-align: center; font-size: x-small;">N° 12217*02</p> </div> <p style="font-size: x-small;">Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.</p>
<b>Caractéristiques du patient ou de la mère s'il s'agit d'un nouveau-né &lt;1 mois :</b> Initiale du nom : <input type="checkbox"/> Prénom : _____ Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Date de naissance : _____ Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____		
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <b>Caractéristiques du patient ou de la mère s'il s'agit d'un nouveau-né &lt;1 mois :</b> Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Date de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____		
<b>Evolution de la listériose au jour de la notification (sauf mort in utero, cf. infra) :</b> (En cas de forme maternelle, l'évolution concerne le nouveau-né) Décès : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, date : _____ Si non, évolution : <input type="checkbox"/> favorable <input type="checkbox"/> incertaine		<p style="text-align: center; font-weight: bold;">Listériose</p> <p style="font-size: x-small;">Critères de notification Isolément de <i>Listeria monocytogenes</i>.</p>
<b>Forme clinique :</b> <input type="checkbox"/> <b>Non maternelle</b> (adulte (sauf femme enceinte) et enfant ≥1 mois) <input type="checkbox"/> Forme neuro-méningée (présence de signes neurologiques ou isolement dans du LCR) <input type="checkbox"/> Méningo-encéphalite (coma, convulsions ou présence de signes neurologiques en foyer) <input type="checkbox"/> Méningite isolée <input type="checkbox"/> Rhomboencéphalite <input type="checkbox"/> Abcès cérébral <input type="checkbox"/> Bactériémie/septicémie (hémoculture positive et absence de signes neurologiques) <input type="checkbox"/> Autres, préciser (absence de signes neurologiques, et isolement dans un prélèvement autre qu'hémoculture ou LCR) : _____	<input type="checkbox"/> <b>Maternelle</b> (femme enceinte et nouveau-né <1 mois) Terme de la grossesse : _____ (en semaines d'aménorrhée) <input type="checkbox"/> Nouveau-né vivant Date de naissance : _____ Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Signes d'infection chez le nouveau-né : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Mort in utero (avortement ou mort né) Date de l'expulsion : _____ <input type="checkbox"/> Forme maternelle isolée (sans atteinte fœtale ou néonatale immédiate)	
<b>Bactériologie :</b> Date du premier prélèvement positif à <i>Listeria monocytogenes</i> : _____ Site(s) de prélèvement(s) positif(s) : Forme non maternelle : <input type="checkbox"/> hémoculture <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> autres, préciser : _____ Forme maternelle : Mère : <input type="checkbox"/> hémoculture <input type="checkbox"/> Placenta <input type="checkbox"/> autres, préciser : _____ Nouveau-né : <input type="checkbox"/> hémoculture <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> autres, préciser : _____ Produit d'avortement ou mort-né : <input type="checkbox"/>		
<b>Contexte :</b> Pathologie(s) sous-jacente(s) : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si oui, préciser : _____ Si cancer ou hémopathie : stade : <input type="checkbox"/> évolutif <input type="checkbox"/> rémission diagnostic <5 ans : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas		
Traitements réducteurs de l'acidité gastrique : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si oui, préciser : <input type="checkbox"/> inhibiteurs de la pompe à protons IPP <input type="checkbox"/> anti H2 <input type="checkbox"/> antiacide, pansement gastrique		
Traitement(s) immunodépresseur(s) : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si oui, préciser : <input type="checkbox"/> chimiothérapie <input type="checkbox"/> antiTNF <input type="checkbox"/> anti-rejet <input type="checkbox"/> corticoïdes <input type="checkbox"/> autre(s) immunodépresseur(s) Si autre(s) immunodépresseur(s), préciser : _____		
Au moment du diagnostic de listériose, le patient était-il hospitalisé pour une autre pathologie : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si oui, préciser la date d'hospitalisation : _____		
<b>Médecin ou biologiste déclarant (tampon)</b> Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	<b>Si notification par un biologiste</b> Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon)

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-3, D 3113-6 du Code de la santé publique)  
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*