



**UNIVERSITE PARIS SUD 11
FACULTE DE MEDECINE PARIS SUD**

Ecole Doctorale de Santé Publique - ED420

Année 2012/2013

N° attribué par la bibliothèque

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS SUD 11

Champ disciplinaire : Epidémiologie et intervention en santé publique

Présentée et soutenue publiquement par

Véronique DE RUFZ - GOULET

Le 28/06/2013

**Comment réduire l'incidence de la listériose humaine ?
Bilan de 30 ans de surveillance épidémiologique en France**

Thèse dirigée par : **Jean-Claude DESENCLOS**

Composition du jury :

Pr Gilles BRUCKER
Pr François DABIS
Dr Gilles SALVAT
Pr Jean-Louis GAILLARD
Pr William DAB

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

Dr Jean-Claude DESENCLOS

Directeur de thèse

Remerciements

- à Henriette de Valk qui m'a encouragée à réaliser cette thèse. Son soutien aussi bien sur le plan humain que scientifique a été essentiel tout au long de ce travail.
- A Edith Laurent qui m'a accompagnée du LNS au RNSP et à l'InVS. Je suis reconnaissante du travail efficace qu'elle a assuré pendant toutes ces années et admirative de sa culture géographique acquise au fil du temps (imbattable sur les numéros de département et la localisation des établissements hospitaliers !)
- A tous mes collègues du RNSP-InVS avec lesquels j'ai eu le plaisir d'investiguer différentes épidémies de listériose, en particulier Isabelle Rebière, Véronique Vaillant, Lisa King
- A l'ensemble du DMI, en particulier l'unité EAZ
- Aux différents responsables du CNR des Listeria avec lesquels j'ai pu avoir des échanges stimulants, notamment Jocelyne Rocourt qui a assuré la direction du laboratoire des Listeria de 1987 à 2000
- A mes collègues du Ministère de l'Agriculture avec lesquelles j'ai eu grand plaisir à collaborer pendant toutes ces années et grâce auxquelles nous avons surmonté les quelques moments de « crises », notamment Frédérique Lequerrec et Nathalie Pihier
- A mon directeur de thèse Jean-Claude Desenclos, pour ses conseils stimulants et sa disponibilité sans faille
- A François Dabis et Gilles Salvat d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail, ainsi qu'aux membres du jury, William Dab et Jean-Louis Gaillard, et plus particulièrement au président du jury, Gilles Brucker, qui a vécu des alertes Listeria lorsqu'il était directeur de l'InVS
- A mon mari, Olivier, pour son soutien indéfectible en particulier pendant les crises Listeria où il était toujours présent pour assurer au pied levé la gestion de notre famille. Son intérêt à l'égard de ce travail a été essentiel pour l'achèvement de cette thèse
- A mes enfants, Pierre-Arthur, Charles, Alix et Marine pour avoir subi mes retours tardifs le soir pendant les alertes Listeria, notamment lors de l'année 1992. L'aptitude de mes fils à faire la cuisine est peut-être une retombée positive de mes absences.
- A mon ancêtre, le Professeur Etienne Rufz de Lavison, premier professeur agrégé de médecine à la Martinique au 19^{ème} siècle. Ses écrits (Études historiques et statistiques sur la population de la Martinique, Enquête sur le serpent de la Martinique) témoignent d'un intérêt pour la santé publique. J'ai été heureuse de m'apercevoir que le seul ancêtre médecin de ma famille avait cette fibre et cela m'a incité à entreprendre ce travail de thèse dans un esprit de continuité familiale. Peut-être que ma fille Marine reprendra le flambeau ?

SOMMAIRE

<i>Glossaire</i>	7
<i>Résumé de la thèse</i>	8
<i>Résumé de la thèse en anglais</i>	9
<i>Liste des articles publiés dans le cadre de la thèse</i>	10
<i>Contexte de ce travail</i>	11
<i>Introduction</i>	13

CHAPITRE 1 : PREVENTION ET CONTROLE DES EPIDEMIES PAR UNE SURVEILLANCE ADAPTEE AU COURS DU TEMPS..... 22

1.1 Reconnaissance de la listériose comme maladie d'origine alimentaire à potentiel épidémique 22

1.1.1 Apport des épidémies pour reconnaître la listériose comme une maladie d'origine alimentaire..... 22

1.1.1.a) Epidémie française de 1975 22

1.1.1.b) Epidémie canadienne de 1982..... 24

1.1.1.c) Epidémie californienne de 1985 25

1.1.2 Les premiers pas de la surveillance de la listériose en France 27

1.1.2.a) Etudes nationales sur la listériose en France avant 1980 27

1.1.2.b) Création d'un CNR des listeria et mise au point de la lysotypie 29

1.1.2.c) Surveillance de la listériose en France à partir de 1984..... 29

1.1.3 L'épidémie historique de 1992 (279 cas) 33

1.2 Mise en place d'une surveillance nationale de la listériose ... 40

1.2.1 L'épidémie de 1993 valide en France la démarche de l'épidémiologie dite d'intervention 40

1.2.2 L'épidémie de 1995 : une traçabilité complexe 47

1.2.3 Enquête cas-témoin sur les listérioses de l'année 1997 50

1.2.3.a) Enquête cas-témoins sur les listérioses sporadiques..... 50

1.2.3.b) Epidémie de listériose de 1997..... 53

1.2.4	<i>Mise en place de la Déclaration Obligatoire de la listériose</i>	56
1.2.5	<i>Cas-groupés de listériose liés à la consommation d'Epoisses</i>	59
1.2.6	<i>Avis du HCSP sur l'antibioprophylaxie</i>	61
1.3	Mise en place d'une surveillance renforcée de la listériose avec investigations systématiques	62
1.3.1	<i>L'épidémie de 2000: une épidémie maîtrisée où le producteur n'a pas été identifié</i>	62
1.3.2	<i>Enquête avec prélèvements d'aliments pour les cas de listérioses neuroméningées</i>	71
1.3.3	<i>Formalisation en 2004 de la surveillance de la listériose humaine en France</i>	73
1.4	Amélioration de l'efficacité de la surveillance	75
1.4.1	<i>Améliorer l'efficacité de la surveillance en adaptant le seuil de signalement</i>	75
1.4.1.a)	Modification du seuil en 2005 consécutivement à l'analyse sur la période 2001-2004	75
1.4.1.b)	Modification du seuil en 2012 consécutivement à l'analyse sur la période 2006-2011.....	77
1.4.2	<i>Enseignements des enquêtes alimentaires réalisées de 2003 à 2011 pour les listérioses neuroméningées.</i>	84
1.4.3	<i>Adapter les questionnaires aux nouvelles connaissances</i>	85
1.4.3.a)	Contenu du questionnaire alimentaire	86
1.4.3.b)	Adapter l'interrogatoire à la durée d'incubation de la listériose	88
1.5	Conclusion du chapitre 1	93

CHAPITRE 2 : UNE SURVEILLANCE QUI CONTRIBUE A EVALUER ET ORIENTER LA POLITIQUE DE SANTE PUBLIQUE 96

2.1 Tendances au long cours 96

2.1.1 Diminution de l'incidence de la listériose entre 1987 et 1997 99

- 2.1.1.a) Comparaison à partir des données disponibles en 1987 (enquête annuelle LNS) et en 1997 (enquête listériose sporadique) 99
- 2.1.1.b) Prise en compte du risque *Listeria* par l'administration de 1986 à 1994 100
- 2.1.1.c) Evolution de la contamination des aliments par *Listeria monocytogenes* de 1993 à 1996 104
- 2.1.1.d) Peut-on interpréter la diminution de l'incidence de listériose de 1987 à 1997 ? 105

2.1.2 Augmentation de la listériose en 2006 107

- 2.1.2.a) Comparaison des cas de listériose identifiés en 2001-2005 et en 2006-2007 107
- 2.1.2.b) Peut-on interpréter l'augmentation de l'incidence de listériose de 2005 à 2006-2007 ? 110
- 2.1.2.c) Une hypothèse à considérer sérieusement : l'augmentation des traitements par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) 114

2.2 Hiérarchisation des groupes à risque de listériose 117

2.2.1 Estimation de la prévalence des différents groupes à risque 117

- 2.2.1.a) Pathologies avec un système de surveillance (Invs, agence de biomédecine, registres) 117
- 2.2.1.b) Enquêtes ponctuelles 119
- 2.2.1.c) Pathologies sans source de données disponibles 120
- 2.2.1.d) Estimation de la taille de la population indemne de ces pathologies 120

2.2.2 Incidence de la listériose dans les différents groupes à risque 120

2.2.3 Facteurs associés à la létalité 125

2.2.4 Sur quels groupes faudrait-il renforcer la prévention ? 126

2.2.5 Prévention chez la femme enceinte 128

- 2.2.5.a) Particularités de la listériose chez la femme enceinte 128
- 2.2.5.b) Analyse de 606 cas de listériose materno-néonatales 129
- 2.2.5.c) Action de prévention auprès des femmes enceintes 131
- 2.2.5.d) Lien entre listériose materno-néonatale et immunité contre la toxoplasmose 133

<i>Synthèse</i>	136
<i>Conclusion</i>	146
<i>Perspectives</i>	151
<i>Liste des figures</i>	153
<i>Liste des tableaux</i>	157
<i>Bibliographie</i>	160
<i>Articles réalisés dans le cadre de la thèse :</i>	169

ANNEXES 1 ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

Documents divers (notes administratives, circulaires, protocole, coupures de presse)..... Erreur ! Signet non défini.

ANNEXES 2 ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

DVD : extraits de journaux télévisés ou de reportage d’investigation ayant trait aux épidémies de listériose Erreur ! Signet non défini.

GLOSSAIRE

AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
BEH	Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
cfu/g	colony forming unit (unité de mesure pour dénombrer les Listeria dans les aliments)
CNR	Centre National de Référence
DDASS	Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
DGAL	Direction Générale de la Santé
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DGS	Direction Générale de la Santé
DO	Déclaration Obligatoire
InVS	Institut de Veille sanitaire
LNS	Laboratoire National de la Santé
MN	Materno-neonatal
MONALISA	Multicentric Observational National Analysis of Listeriosis and Listeria PHRC NCT01520597
PFGE	Pulsed Field Gel Electrophoresis : Electrophorèse en gel pulsé
RNSP	Réseau National de Santé Publique
RNTMT	Réseau National Téléinformatique sur les Maladies Transmissibles
TIAC	Toxi Infection Alimentaire Collective

RESUME DE LA THESE :

La surveillance de la listériose en France s'est construite par étapes depuis les années 1980 sur deux piliers, la microbiologie et l'épidémiologie. Grâce à la création du Centre National de Référence des *Listeria* et à la mise au point de techniques de typage performantes, l'Institut Pasteur assure une surveillance microbiologique depuis 1987. Une surveillance épidémiologique initiée entre 1984 et 1992 par le Laboratoire National de la Santé, a été développée par le Réseau National de Santé Publique de 1993 à 1999, puis amplifiée par l'Institut de Veille Sanitaire à partir de 2000.

Le premier objectif de cette thèse est de décrire les différentes phases de la construction de cette surveillance afin d'analyser leurs contributions respectives au cours de ces 30 dernières années. Cette construction s'est faite en 4 phases :

1. L'étape fondatrice de 1982 à 1992 a été la reconnaissance et la prise en compte du rôle des aliments dans la transmission de la maladie et dans la survenue d'épidémies.
2. La deuxième phase de 1993 à 2000 a été l'édification d'un système de surveillance opérationnel pour détecter et investiguer les épidémies en France.
3. La troisième phase de 2000 à 2005 a permis de consolider le système de surveillance et de le perfectionner en ajoutant un volet complémentaire avec des prélèvements alimentaires.
4. Depuis 2005, nous sommes dans la quatrième phase avec comme objectif l'optimisation du système. Cette optimisation repose sur l'adaptation des outils de surveillance et d'alerte aux connaissances. Ainsi, après avoir montré que la durée d'incubation de la maladie varie selon la forme clinique de la maladie, nous avons proposé d'intégrer cette variation pour déterminer la période d'évaluation des expositions alimentaires à risque. L'analyse des performances du système a permis à deux reprises de proposer de nouveaux seuils de signalement plus spécifiques afin d'optimiser cette surveillance tout en réduisant son coût.

Le deuxième objectif de cette thèse est de montrer la contribution des données de surveillance à une politique de santé publique. Un premier travail a consisté à mettre en perspective les variations temporelles d'incidence observées avec les différentes sources de données disponibles afin d'en analyser les déterminants. La phase de décroissance de 1987 à 1997 a été concomitante des mesures de contrôles prises par l'industrie agro-alimentaire et de la réduction de la contamination des aliments. La phase d'augmentation en 2006-2007 semble multifactorielle. L'augmentation de la prescription de traitements de réduction de l'acidité gastrique par des inhibiteurs de la pompe à protons pourrait être l'un des déterminants majeurs de cette augmentation.

Dans une deuxième analyse, nous avons hiérarchisé les groupes à risque de listériose sur la base de l'estimation du taux d'incidence de listériose et de sa mortalité dans ces groupes. Cela a permis d'identifier les groupes les plus vulnérables : hémopathies, certains cancers (digestifs, cérébral et pulmonaire), maladie de Horton, cirrhose hépatique, les dialysés rénaux, les greffés, et les femmes enceintes. Une analyse épidémiologique des listérioses materno-néonatales (MN) a montré une association entre les régions avec une incidence plus faible de listérioses materno-néonatales et les régions où la séroprévalence toxoplasmique des femmes enceintes est la plus faible, ce qui suggère un effet positif des recommandations contre la toxoplasmose pour la prévention de la listériose MN.

Une synthèse met en perspective les principaux résultats de ce travail et s'attache à montrer comment la surveillance de la listériose en France remplit les objectifs d'un système de surveillance.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS

Listeriosis surveillance was built up stage by stage in France since the 1980s on a twofold basis: microbiology and epidemiology. Thanks to the creation of the Listeria National Reference Centre (Centre National de Référence des Listeria), the Pasteur Institute has been doing microbiological surveillance since 1987. Epidemiological surveillance was initiated by the National Health Laboratory, then conducted by the National Health Network and further developed by the National Institute of Health Surveillance.

This thesis aims first of all to describe the different stages in the setting up of this surveillance system in order to analyze their respective inputs during these last thirty years. The four stages are:

1. From 1982 to 1992: awareness and recognition of the role of food in the transmission of listeriosis and as the source of outbreaks.
2. From 1993 to 2000: building a reliable surveillance system in order to detect and investigate outbreaks in France.
3. From 2000 to 2005: strengthening and perfecting the surveillance system by taking additional measures, such as food sampling.
4. Since 2005, we have reached the fourth stage, designed to optimize the surveillance system. This optimization involves adapting surveillance and early warning tools to new knowledge and information. For instance, having established that listeriosis incubation periods vary according to the clinical form of the illness, we suggested the integration of the variation of exposure period factor when interviewing patients with the food questionnaire. On two separate occasions, analysis of the surveillance system performance results made it possible to modify the criteria for early warning so as to optimize surveillance by increasing its specificity whilst reducing costs.

The second aim of this thesis is to illustrate how surveillance data can contribute to public health policies. A first study analyzed temporal trends, using all available data in order to give some explanation as to major trends. The first trend was a reduction of incidence from 1987 to 1997 that was concomitant with control measures by the food industry and a drop in food contamination. The increased trend observed in 2006-2007 appears to be due to several factors. The increased rate of sales of proton pump inhibitors medication could be the major factor in this increase.

In a second study, we ranked groups at risk of acquiring listeriosis based on the incidence of listeriosis and its lethality in each group. This enabled us to identify the most vulnerable groups : hematological malignancy, some cancers (digestive, lung, and brain cancer), dialysis, cirrhosis, organ transplantation and pregnancy. Epidemiological analysis of listeriosis cases associated with pregnancy indicated an association between regions with low rate listeriosis associated with pregnancy and regions where toxoplasmosis prevalence of pregnant women is low. This suggests that recommendations for avoiding toxoplasmosis have a positive effect on preventing listeriosis during pregnancy.

LISTE DES ARTICLES PUBLIES DANS LE CADRE DE LA THESE

1: **Goulet V**, King LA, Vaillant V, de Valk H. What is the incubation period for listeriosis? BMC Infect Dis. 2013 Jan 10;13:11.

2: **Goulet V**, Hebert M, Hedberg C, Laurent E, Vaillant V, De Valk H, Desenclos JC. Incidence of listeriosis and related mortality among groups at risk of acquiring listeriosis. Clin Infect Dis. 2012

3: **Goulet V**, Hedberg C, Le Monnier A, de Valk H. Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. Emerg Infect Dis. 2008

Accepté pour publication à Eurosurveillance :

4 : Girard D, Leclercq A, Laurent E, Lecuit M, De Valk H, **Goulet V**. Pregnancy-related listeriosis in France, with an emphasis on 606 cases : 12-fold decrease of incidence from 1984 to 2011 but still a high proportion of fetal loss, and prematurity

PRINCIPAUX ARTICLES PUBLIES EN LIEN AVEC LA THESE

1: **Goulet V**, Jacquet C, Martin P, Vaillant V, Laurent E, de Valk H. Surveillance of human listeriosis in France, 2001-2003. Euro Surveill. 2006;11(6):79-81.

2: de Valk H, Jacquet C, **Goulet V**, Vaillant V, Perra A, Simon F, Desenclos JC, Martin P; Listeria Surveillance Feasibility Study Participants. Surveillance of listeria infections in Europe. Euro Surveill. 2005 Oct;10(10):251-5.

3: de Valk H, Vaillant V, Jacquet C, Rocourt J, Le Querrec F, Stainer F, Quelquejeu N, Pierre O, Pierre V, Desenclos JC, **Goulet V**. Two consecutive nationwide outbreaks of Listeriosis in France, October 1999-February 2000. Am J Epidemiol. 2001 Nov 15;154(10):944-50..

4: **Goulet V**, de Valk H, Pierre O, Stainer F, Rocourt J, Vaillant V, Jacquet C, Desenclos JC. Effect of prevention measures on incidence of human listeriosis, France, 1987-1997. Emerg Infect Dis. 2001 Nov-Dec;7(6):983-9.

5: **Goulet V**, Rocourt J, Rebiere I, Jacquet C, Moysse C, Dehaumont P, Salvat G, Veit P. Listeriosis outbreak associated with the consumption of rillettes in France in 1993. J Infect Dis. 1998 Jan;177(1):155-60.

6: **Goulet V**, Marchetti P. Listeriosis in 225 non-pregnant patients in 1992: clinical aspects and outcome in relation to predisposing conditions. Scand J Infect Dis. 1996;28(4):367-74.

7: **Goulet V**, Jacquet C, Vaillant V, Rebière I, Mouret E, Lorente C, Maillot E, Stainer F, Rocourt J. Listeriosis from consumption of raw-milk cheese. Lancet. 1995 Jun 17;345(8964):1581-2.

8: Linnan MJ, Mascola L, Lou XD, **Goulet V**, May S, Salminen C, Hird DW, Yonekura ML, Hayes P, Weaver R, et al. Epidemic listeriosis associated with Mexican-style cheese. N Engl J Med. 1988 Sep 29;319(13):823-8.

9: **Goulet V**, Leonard JL, Celers J. [Epidemiologic study of human listeriosis in France, 1984]. Rev Epidemiol Sante Publique. 1986;34(3):191-5.

CONTEXTE DE CE TRAVAIL

La surveillance de la listériose humaine en France s'est construite par étapes depuis les années 1980, sur deux piliers, la microbiologie et l'épidémiologie. Le premier acteur de cette surveillance est l'Institut Pasteur qui assure une surveillance microbiologique depuis 1987 grâce à des techniques performantes de typage. Cette thèse concerne le deuxième pilier de cette construction, la surveillance épidémiologique à laquelle j'ai consacré une partie de mon temps professionnel successivement au Laboratoire National de la Santé (1984 à 1992), au Réseau National de Santé Publique (1993 à 1998), et à l'Institut de Veille Sanitaire de 1999 à 2012.

Après un court passage à l'Inserm où j'ai complété mon cursus médical par un DEA de Biomathématiques, j'ai commencé ma vie professionnelle en 1982 au Laboratoire National de la Santé (LNS), avec comme mission de mettre en place une surveillance épidémiologique des maladies infectieuses par l'intermédiaire des laboratoires de biologie hospitaliers. Mon premier système de surveillance, EPIBAC, concernait un recueil de l'ensemble des bactéries pathogènes isolées dans le sang ou le LCR. C'est ainsi que j'ai constaté lors de ma première analyse des données de 1982 que le nombre de cas de listérioses recensés était bien supérieur au nombre de cas répertoriés par le CNR des *Listeria*. A l'époque, je ne connaissais pas le mode de transmission de cette maladie mais les gardes dans un service de néonatalogie m'avaient sensibilisée à cette maladie grave redoutée des néonatalogistes. Pour estimer au mieux l'incidence de cette maladie, j'ai donc réalisé en 1984 une étude spécifique sur les listérioses en demandant aux biologistes de noter l'ensemble des cas diagnostiqués par leur laboratoire quel que soit le site de prélèvement. Cette étude publiée dans la revue d'épidémiologie et santé publique est ma première publication sur la listériose.

En 1985, au cours d'un séjour de 6 mois à Los Angeles, j'ai eu l'opportunité de participer à l'investigation du CDC d'une épidémie « historique » de listériose. Cela m'a donné une expérience d'investigation de terrain et m'a valu une deuxième publication sur la listériose, cette fois-ci dans le *New England Journal of Medicine*. De retour au LNS, persuadée qu'il existait en France, compte-tenu de l'incidence élevée rapportée par l'étude de 1984, des épidémies de listériose méconnues, et soutenue dans cette démarche par le Pr Audurier, expert reconnu au niveau international de la lysotypie des *Listeria*, j'ai constitué avec l'aide de l'Inserm et de la DGS le réseau télématique de surveillance des maladies transmissibles, adossé au réseau de médecins sentinelles du Pr Valleron. Mon expérience dans ce domaine m'a valu d'être chargée de coordonner l'enquête cas-témoin de l'épidémie historique française de 1992. En 1993, j'ai rejoint le Réseau National de Santé Publique dès sa création où j'ai assuré la gestion des alertes émanant de J Rocourt, responsable du laboratoire des *Listeria* de l'Institut Pasteur, puis la coordination de la surveillance de la listériose par la Déclaration Obligatoire. Cette activité a été à l'origine de plusieurs publications comme premier ou dernier auteur dans *Emerging Infectious Diseases*, *Journal of Infectious Diseases*, *American Journal of Epidemiology* et *Clinical Infectious Diseases*.

En 2009, j'ai souhaité faire un travail de synthèse des différentes phases de la construction de cette surveillance, afin de montrer les déterminants de l'évolution de ce système de surveillance au cours de ces 30 dernières années. Ce travail est le premier objectif de ma thèse.

Cette construction s'est faite en 4 phases :

- L'étape fondatrice a été la reconnaissance du rôle des aliments dans la transmission de la maladie et dans la survenue d'épidémies.
- La deuxième phase a été l'édification d'un système de surveillance opérationnel pour détecter et investiguer les épidémies en France.
- La troisième phase a permis de consolider le système de surveillance et de le perfectionner en ajoutant un volet complémentaire avec des prélèvements alimentaires.
- Depuis 2005, nous sommes dans la quatrième phase avec comme objectif l'amélioration du dispositif en intégrant les nouvelles connaissances et l'optimisation de l'efficacité par simplification du système sans en réduire les performances.

L'expérience acquise lors de l'investigation des épidémies de listériose m'ayant convaincue que la durée d'incubation de la listériose était plus courte dans les formes neuroméningées de la maladie, j'ai souhaité réaliser, dans le cadre de la thèse, un travail de synthèse original des publications documentant avec précision des durées d'incubation de la listériose. Ce travail a donné lieu à une publication montrant que la durée d'incubation de la maladie varie selon la forme clinique de la maladie. Cette information est importante pour évaluer les périodes d'exposition alimentaire à risque lors de l'interrogatoire des malades et améliorer ainsi le système de surveillance.

Le deuxième objectif de ma thèse est de montrer la contribution des données de surveillance à une politique de santé publique.

Un premier travail a consisté à mettre en perspective les variations temporelles d'incidence observées avec les différentes sources de données disponibles afin d'en analyser les déterminants.

Dans une deuxième analyse, j'ai hiérarchisé les groupes à risque de listériose sur la base de l'estimation du taux d'incidence de listériose dans ces groupes à risque. Cela a permis d'identifier les groupes les plus vulnérables. Une analyse particulière a été faite sur les femmes enceintes qui est le seul groupe à bénéficier d'une politique de prévention.

Après une introduction permettant au lecteur de connaître ce qu'il faut savoir sur la bactérie, la physiopathologie de la maladie et ses caractéristiques épidémiologiques, j'ai structuré la présentation de mon travail en deux parties : la construction du système de surveillance en faisant ressortir les déterminants des différentes phases de cette construction, puis la présentation d'une analyse des données de surveillance accumulées depuis la Déclaration Obligatoire de cette maladie. ...

La thèse se termine par une synthèse mettant en perspective les principaux résultats de ce travail, et une conclusion qui s'attache à montrer comment la surveillance de la listériose en France remplit les objectifs d'un système de surveillance et donne des pistes sur l'avenir de ce système de surveillance.

INTRODUCTION

La listériose était une infection inconnue du public avant les années 1980. Elle a fait irruption dans notre vie par son implication dans la chaîne alimentaire et la médiatisation des épidémies des années 1990. L'agent de la listériose, la bactérie *Listeria monocytogenes*, a la fâcheuse habitude de contaminer nos bons produits du terroir français comme les rillettes, la langue de porc en gelée, le foie gras et même nos réputés fromages. Elle est sournoise car contrairement aux autres bactéries, elle continue à se multiplier à des températures basses d'où son surnom « la bactérie des frigos ». C'est une tueuse car elle est létale dans 25 % des cas d'infection. Lorsqu'elle provoque des épidémies, elle déclenche les médias (« le fromage qui tue » titre France soir en 1987) (Annexe 1). En 2000, elle a donné lieu en France à un phénomène de panique qualifié par certains d'« hystériorose » (Annexe 2). En Amérique du Nord elle a provoqué des désastres pour l'industrie agroalimentaire (rappel de plusieurs millions de tonnes de dinde traitée en salaison en 2000 et 2002) et a provoqué une crise gouvernementale au Canada en 2007 (1) (2) (3).

Quelle est donc cette bactérie ?

Elle a été décrite pour la première fois en 1911 par Hultén (Suède) qui l'avait isolée au cours d'une septicémie chez le lapin (4). Il l'appelle « Bacillus hepatitis » au vu de l'importance des foyers nécrotiques observés dans le foie. Murray (Cambridge) en 1924, isole cette bactérie au cours d'une épizootie de lapins et de cobayes caractérisée par une mononucléose sanguine remarquable. Il propose le terme « Bacterium monocytogenes ». La dénomination « *Listeria monocytogenes* » en hommage au Professeur Lister est adoptée au congrès international de microbiologie de New York en 1939 (5). Le Professeur Lister était un chirurgien anglais (1827-1912) de renom, contemporain de Louis Pasteur, dont les travaux sur l'antisepsie ont révolutionné la chirurgie, en réduisant le taux de mortalité des interventions.

Les observations humaines de listériose ont d'abord concerné des cas de méningites (Dumon, 1921 ; Atkinson, 1917) (6). En 1934, Burn démontre le rôle de cette bactérie dans l'infection périnatale (7), et en 1952, Potel décrit la forme septicémique du nouveau-né (8).

Le genre *Listeria* comprend 8 espèces dont deux espèces sont pathogènes pour l'homme : *L. monocytogenes* et exceptionnellement *L. ivanovii*.

Listeria monocytogenes est un petit bacille à Gram positif, non sporulé, se présentant en chaînettes ou petits amas. La présence de 2 à 3 flagelles péritriches leur confère une mobilité entre 20 et 25°C. Les bactéries se multiplient facilement sur milieux de culture ordinaires et donnent des colonies de 1-2mm, à bords réguliers, translucides en goutte de rosée(9).

La multiplication des *Listeria monocytogenes* sur gélose au sang induit une β -hémolyse provoquée par la listériolysine qui est un facteur clé de leur virulence. *Listeria monocytogenes* est une bactérie aéro-anaérobie, fermentant le glucose et l'esculine sans gaz.

La croissance de *Listeria monocytogenes* est optimale entre 30 et 37 °C, mais est possible entre 1 et

45°C. *Listeria monocytogenes* est un des rares pathogènes bactériens d'origine alimentaire à pouvoir se multiplier à des PH bas et à des concentrations en chlorure de sodium élevé.

Listeria monocytogenes est sensible à la plupart des antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif tels que les Beta lactamines (amoxicilline), les aminoglycosides (kanamycine, gentamycine) ainsi que le cotrimoxazole. *Listeria monocytogenes* est naturellement résistante à un certain nombre d'antibiotiques (céphalosporines, fosfomycine, acide nalidixique). Les souches de *Listeria monocytogenes* isolées chez l'homme ne présentent pas de résistance acquise. Le traitement des infections invasives s'appuie sur une combinaison d'amoxicilline et de gentamycine avec une durée du traitement de 3 semaines (10).

Typage

L'espèce *Listeria monocytogenes* est divisée en 13 sérovars basés sur les antigènes somatiques et flagellaires. Quatre sérovars (1/2a, 1/2b, 1/2c, 4b) sont responsables de plus de 99% des listérioses humaines. Depuis 2005, le Centre National de Référence des listeria (CNR) utilise une méthode PCR par réaction multiplex sur 5 gènes qui permet de classer les souches en 5 géosérogroupes : géoséro groupe IIa (sérovars 1/2a et 3a), géoséro groupe IIb (sérovars 1/2b et 3b), IIc (sérovars 1/2c et 3c), IVb (sérovars 4b, 4d et 4e) et L (autre sérovars)(11;12). Le faible pouvoir discriminant de la sérotypie a favorisé le développement d'autres méthodes de typage plus performantes.

La lysotypie a été la première méthode permettant de discriminer de façon intéressante les souches de *Listeria monocytogenes*. Cette méthode phénotypique est basée sur l'interaction spécifique entre un bactériophage et une souche de listeria qui conduit à la lyse de la bactérie. Elle permet de subdiviser les souches d'un même sérovar. La lysotypie permet de répartir les souches de *Listeria monocytogenes* en près de 100 sous-types qualifiés de lysotype(13). Cette technique très innovante en 1980 a été utilisée pour le typage des souches impliquées dans les épidémies des années 80-90(14). Elle était appréciée pour sa simplicité, sa rapidité et son faible coût. Elle a été abandonnée par le CNR en 2000 pour des problèmes de reproductibilité et d'interprétation.

Les méthodes génotypiques se sont développées depuis les années 2000

La technique la plus utilisée pour la surveillance est l'analyse des profils de macrorestriction d'ADN génomique par l'électrophorèse en gel pulsé (PFGE : Pulsed Field Gel Electrophoresis). Cette technique repose sur la migration de gros fragments d'ADN préalablement sectionnés par des enzymes de restriction(15). Chaque migration détermine un profil appelé pulsotype. Pour la surveillance de la listériose, le CNR utilise en routine 2 enzymes (ApaI et AscI) pour typer les souches humaines. La bonne reproductibilité de cette méthode et la standardisation des profils de migration permettent d'échanger des profils entre laboratoires. La comparaison rapide des profils de souches de *Listeria monocytogenes* de différentes provenances est précieuse en situation épidémique. Cette méthode est utilisée par le réseau de surveillance nord-américain PulseNet, et par la plupart des pays européens pour le typage des souches isolées d'aliments ou sur des prélèvements cliniques(16). Cependant cette technique est coûteuse, délicate à mettre en œuvre et ne donne pas de résultats avant 3 jours.

D'autres méthodes de typage génomique sont disponibles :

Analyse des profils de restriction de l'ADN chromosomique : Cette méthode présente un pouvoir

discriminant satisfaisant mais le grand nombre de fragments générés rend difficile l'analyse des profils d'ADN. La technique de « Restriction Fragment Length Polymorphism Pattern » (RFLP) résout en partie ce problème par couplage de l'électrophorèse d'ADN total au transfert et à l'hybridation de certains fragments d'ADN (17).

Ribotypage : Cette technique utilise les profils de restriction des gènes codant pour l'ARN ribosomique après hybridation sur des sondes spécifiques d'ADN. Son pouvoir discriminant varie en fonction des sérovars. L'automatisation a permis de réduire la lourdeur et la longueur de cette technique mais son coût élevé restreint son utilisation aux laboratoires de grande capacité (18).

Typage par séquençage de sites multiples : Le « Multi Locus Sequence Typing » (MLST) repose sur le séquençage de plusieurs gènes conservés au sein d'une espèce. L'avantage de cette technique est la possibilité de comparer les résultats entre différents laboratoires et de donner des relations phylogénétiques entre les souches (19). Dans le cas de *Listeria monocytogenes*, cette méthode est moins discriminante que l'analyse en champ pulsé. Par ailleurs le MLST est une méthode coûteuse qui ne peut être réalisée que par des laboratoires équipés pour le séquençage.

Les puces à ADN : Basée sur le principe de l'hybridation moléculaire des brins d'ADN par complémentarité, la puce d'hybridation est constituée de plusieurs milliers de sondes, fragments d'ADN ou oligonucléotides de séquence connue, déposés sur une membrane de nylon(20) . La détection des phénomènes d'hybridation, après le lavage de l'ADN hybridé de manière non spécifique, s'effectue soit par détection de la fluorescence soit de la radioactivité. Ceci permet d'estimer avec plus ou moins de précision l'intensité d'expression d'un gène. Par une seule expérience d'hybridation, ces puces permettent d'établir les gènes exprimés ou non dans un clone et constitue ainsi une méthode globale de typage. A la différence des autres méthodes utilisées pour *Listeria monocytogenes*, les puces à ADN apportent une information fonctionnelle sur la nature des gènes qui différencient deux isolats. Ces résultats peuvent être comparés aux données phénotypiques sur les souches, notamment celles en relation avec leur virulence (21;22).

Analyse multilocus du polymorphisme des séquences répétées en tandem (Multiple-Locus Variable-number Tandem-Repeat Analysis, MLVA)(23). Cette méthode de sous-typage est basée sur une l'amplification d'une collection définie de locus répétés en tandem par PCR et la mesure de la taille de ces amplicons. Elle permet d'assigner à une souche une série de nombres correspondant à ceux des unités répétées à chaque locus. Elle est simple à mettre en œuvre, possède une grande capacité discriminante et permet en moins de 48 heures de caractériser des souches de *Listeria monocytogenes* (24).

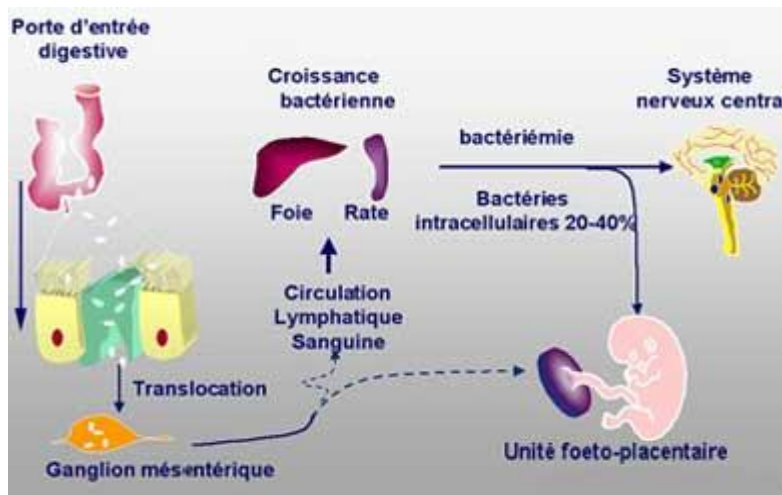
Physiopathologie

Listeria monocytogenes est une bactérie intracellulaire facultative, qui engendre une immunité à médiation cellulaire alors que l'immunité à médiation humorale, compte-tenu de la capacité qu'a *Listeria* de passer de cellule en cellule, semble jouer un rôle mineur.

La porte d'entrée de l'infection est digestive par des aliments contaminés. La bactérie franchit la barrière intestinale par un processus d'internalisation actif grâce à l'internaline A , puis accède aux ganglions lymphatiques régionaux et à la circulation sanguine. Les *Listeria monocytogenes* se multiplient dans le cytoplasme des monocytes qui véhiculent et libèrent les bactéries dans la circulation. Les bactéries se multiplient ensuite dans le foie et la rate qui sont les organes-cibles.

Généralement, le système immunitaire contrôle l'infection chez les sujets immunocompétents qui font une infection inapparente. Cependant, si l'inoculum a été massif ou chez certains sujets fragilisés, l'infection n'est pas contrôlée, les bactéries libérées dans la circulation sanguine peuvent disséminer au placenta et au système nerveux central. Un déterminant majeur du pouvoir pathogène de *Listeria monocytogenes* est sa capacité à franchir les barrières placentaire et hémato-encéphalique. Le mécanisme de traversée de la barrière placentaire a été récemment élucidé mettant en évidence le rôle des internalines A et B. Le mécanisme de traversée de la barrière hémato-encéphalique n'est pas précisément connu (25) (26).

Figure 1: Trajet des *Listeria monocytogenes* après franchissement de la barrière digestive



Source : <http://www.microbe-edu.org/etudiant/listeriam.html>

Chez la femme enceinte les bactéries colonisent le placenta avec formation de nombreux granulomes inflammatoires, puis induisent une chorio-amnionite et l'infection de l'enfant in utero. Plus rarement, l'enfant peut être contaminé à la naissance (< 10% des cas néonataux).

Ecologie, transmission

Listeria monocytogenes est une bactérie ubiquiste très répandue dans l'environnement et résistante dans le milieu extérieur. Les ensilages (procédé de conservation des céréales utilisant la fermentation lactique) de mauvaise qualité (acidification insuffisante) peuvent contenir des *Listeria* en grandes quantités et sont à l'origine de la contamination du cheptel bovin. L'environnement est principalement contaminé par les excréments des animaux sains et malades qui hébergent naturellement cette bactérie dans leur tube digestif. Ces animaux sont la principale source de contamination des aliments de façon directe ou indirecte par l'environnement.

La contamination des aliments peut se produire à tous les stades de la chaîne alimentaire, qu'il s'agisse de la production, de la transformation, de la distribution ou de la cuisine du consommateur. La contamination des matières premières a lieu à la ferme pour les produits laitiers et lors de l'abattage pour les produits carnés et les produits de la mer. Les vaches peuvent excréter dans leur lait de façon asymptomatique des *Listeria monocytogenes* en quantités importantes. Le lait peut être également contaminé lors de la traite si les règles d'hygiène ne sont pas respectées. Lors de la production, la contamination des aliments est possible lors des étapes suivant la pasteurisation : maturation des fromages, tranchage et conditionnement des produits de charcuterie ou de la mer. La contamination à la distribution dans les rayons « à la coupe » des produits de charcuterie et des

fromages est également possible. Les ruptures de chaîne du froid sont un élément d'amplification du niveau de contamination. *Listeria monocytogenes* étant un germe tellurique, les végétaux peuvent être également contaminés. Certains fruits comme le melon peuvent être un milieu propice à la multiplication des *Listeria monocytogenes* si la contamination de surface se transmet au fruit lors du tranchage(27). Le suivi des règles d'hygiène de la fourche à l'assiette est nécessaire pour éviter de consommer des produits contaminés par *Listeria monocytogenes*.

La transmission par le lait maternel paraît conceptuellement possible. Elle a été décrite à notre connaissance à une seule reprise dans une lettre à l'éditeur du Lancet en 1988 pour présenter un cas de listériose néonatale tardive chez un nouveau-né allaité par sa mère (28). *Listeria monocytogenes* avait été isolée du LCR du nouveau-né et du lait de la mère. De plus des chiots nourris par le lait en surplus de la mère étaient morts d'encéphalite ! Chez la femme, on suppose que le traitement systématique actuel par amoxicilline, de la mère suspecte d'infection à *Listeria*, est efficace pour prévenir l'éventualité d'un passage de *Listeria* dans le lait maternel. Lors d'une épidémie de listériose survenue en Allemagne en 1983, *Listeria monocytogenes* avait été isolé dans du lait maternel(29).

Une transmission par les produits dérivés du sang a été documentée en 1991 par le CNR des *Listeria*. Une septicémie à *Listeria monocytogenes* a été diagnostiquée chez un malade qui venait d'être transfusé. L'enquête de traçabilité a permis de retrouver une poche résiduelle du prélèvement de sang à l'origine de ces dérivés et de l'analyser. Les *Listeria monocytogenes* isolées de cette poche résiduelle étaient du même lysotype que celles du receveur (Annexe 3).

D'autres types de transmission ont été évoqués dans des publications : la transmission aérienne par aérosols notamment dans des fermes où le foin était contaminé, la contribution des relations sexuelles dans la transmission *in utero* (30;31).

Une transmission par le contact a été décrite chez des vétérinaires qui avaient manipulé des fœtus de bovins atteints de listériose (32). De 48 à 72 heures après l'exposition, les vétérinaires présentaient des signes généraux (maux de tête, fièvre) et des lésions cutanées avec des papules contenant des *Listeria monocytogenes*. Une conjonctivite a également été décrite chez un laborantin traitant des prélèvements contaminés par *Listeria monocytogenes*, chez un nouveau-né et chez une femme atteinte de méningite(30).

La transmission nosocomiale par transmission de personne à personne a été documentée à plusieurs reprises dans des maternités. Cette transmission se transmet d'un nouveau-né infecté à un autre nouveau-né de la même maternité (33). Dans ces situations, le nouveau-né contaminé secondairement a toujours une forme neuroméningée de listériose. La sonde d'aspiration gastrique a été impliquée comme mode de transmission dans plusieurs publications anciennes.

La présence de *Listeria monocytogenes* dans les selles de personnes est peu fréquente. Quelques études réalisées sur un nombre important de sujets (>100) indiquent le taux de portage dans les selles est inférieur à 1% : 0,2% chez 505 volontaires en bonne santé(34) ; 0,2% de 7775 selles de patients hospitalisés auxquels était demandé un bilan de diarrhée(35) ; 0,6% chez 1000 personnes avec de la diarrhée(36) ,et de 0,8% chez des personnes manipulant des aliments(36). Le taux de portage est plus important chez les personnes de l'entourage d'un cas de listériose (21%)(37) . La durée du portage est courte comme l'a montré une étude réalisée sur 3 volontaires qui ont eu des

prélèvements quotidiens de selles sur une période de un an (34). La proportion des 868 selles avec culture positive à *Listeria monocytogenes* était de 1,15% correspondant à une moyenne de 2 épisodes par an et par personne. La proportion de selles positives en PCR est de 3,57% correspondant à 16 épisodes de 1 jour (jour précédant et jour suivant avec selles négatives), 4 épisodes de 2 jours, un épisode 3 jours et un épisode de 4 jours.

Quelles sont les manifestations cliniques de la listériose ?

Les listérioses se manifestent sous forme invasive (avec passage de *Listeria monocytogenes* dans la circulation sanguine) et non invasive (essentiellement sous forme de gastroentérites fébriles). Le terme de «listériose» est communément utilisé pour qualifier la forme invasive. Les tableaux cliniques sont différents selon qu'il s'agit d'une listériose survenant chez une femme enceinte ou dans la période néonatale (listériose materno-néonatale) ou sans aucun lien avec la période périnatale (listériose non materno-néonatale). En France et sur la période 1999-2011, les listérioses non materno-néonatales sont beaucoup plus fréquentes (médiane : 202 cas/an ; entre 144 et 278 cas/an) que les listérioses materno-néonatales (médiane : 46 cas /an ; entre 37 et 67 cas/an) (38).

Chez la femme enceinte la listériose se manifeste par un syndrome grippal ou une fièvre isolée. Les troubles digestifs sont rares et les méningites exceptionnelles. Les fœtus s'infectent *in utero* par passage transplacentaire de la bactérie. Les conséquences sont graves : mort fœtale *in utero*, accouchement prématuré, infection néonatale. L'infection néonatale se manifeste généralement dans les 48 heures suivant l'accouchement par une septicémie néonatale ou une infection respiratoire. Les formes neuroméningées néonatales sont le plus souvent à début tardif, plus d'une semaine après la naissance. Ces formes tardives peuvent être d'origine nosocomiale (33). L'apport du typage dans ce type de situation est un élément déterminant pour conforter la suspicion de transmission nosocomiale.

Les listérioses non materno-néonatales invasives se manifestent principalement par une forme bactériémique et la forme avec infection du système nerveux central (forme neuro-méningée). La forme bactériémique se présente avec un tableau clinique de fièvre isolée, chez un malade immunodéprimé, ou avec une comorbidité à risque (ex: cirrhose hépatique). La forme neuro-méningée est la forme la plus fréquente chez les sujets immunocompétents. L'infection du système nerveux central se traduit par une méningite, une méningo-encéphalite ou plus rarement une atteinte encéphalitique sans atteinte méningée. Les signes cliniques des atteintes neurologiques de la listériose associent fièvre, troubles de la conscience, convulsions, déficits focaux y compris des paires crâniennes, syndrome cérébelleux et myoclonies. A l'examen, le liquide céphalo-rachidien est généralement perturbé. Il peut être stérile si le malade a été mis sous antibiotiques les jours précédant la ponction. Il peut être normal en cas de rhombencéphalite isolée.

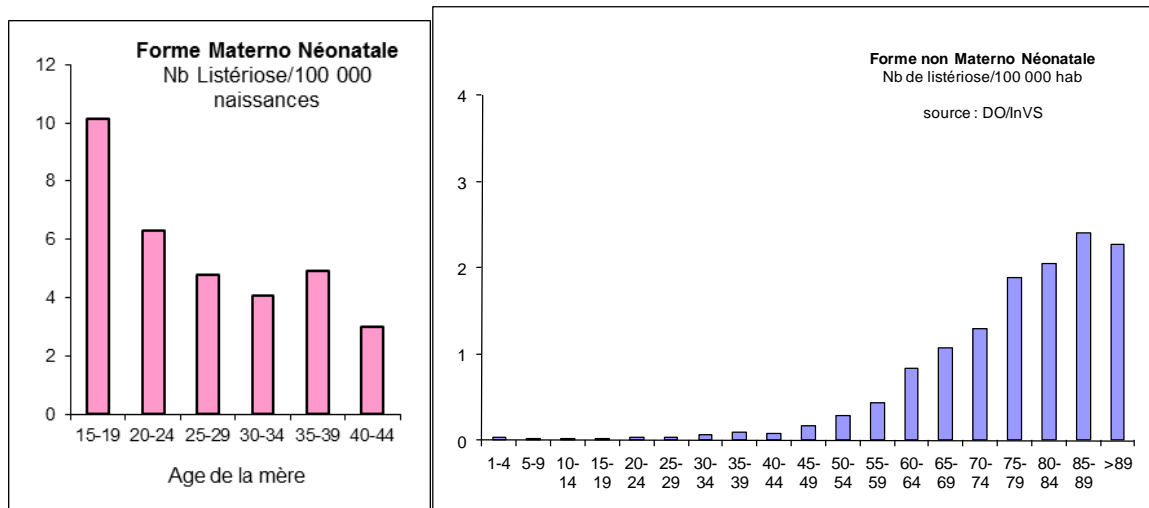
Il existe également des formes localisées de listériose où *Listeria monocytogenes* est isolée fortuitement dans un prélèvement. Ces prélèvements sont variés : ponction articulaire souvent chez une personne porteuse d'une prothèse articulaire (10), liquide d'ascite, prélèvement d'anévrisme ou de valve cardiaque. Il s'agit sans doute d'une localisation secondaire d'une bactériémie à *Listeria* passée inaperçue.

Les gastroentérites à *Listeria* sont rares. Les symptômes associent diarrhée, douleurs abdominales, fièvre, céphalées et myalgies chez des sujets immunocompétents ayant ingéré un inoculum élevé.

Epidémiologie

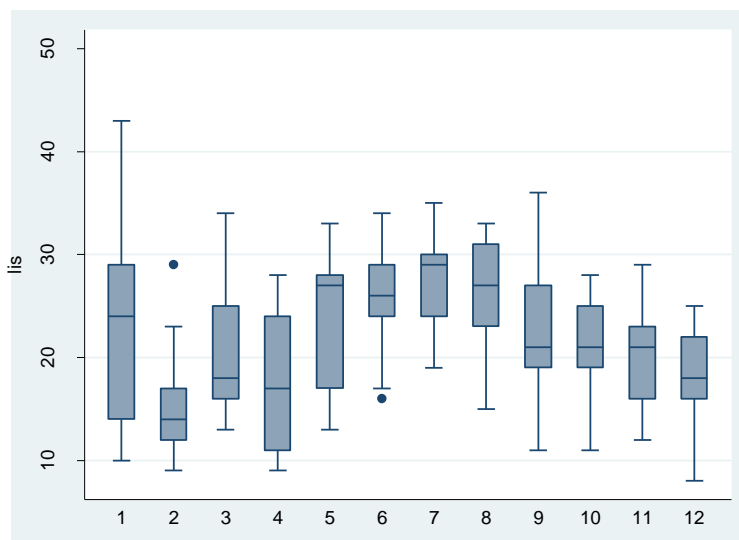
La listériose est une maladie rare dont l'incidence annuelle en France est de 0,45/100 000 hab. L'incidence augmente avec l'âge, en particulier après 60 ans. La listériose non materno-néonatale est plus fréquente chez les hommes que les femmes (sex-ratio H/F=1,5).

Figure 2: Incidence moyenne par classe d'âge des listérioses materno-néonatales et non materno-néonatales (France, 2008-2011) (38)



Il n'existe pas de variations d'incidence marquée selon les régions. On observe une saisonnalité avec une augmentation les mois d'été (mai-août) et en janvier.

Figure 3: Distribution mensuelle du nombre de cas de listériose humaine sur une période de 12 ans (France, 1999-2011) (38)



Lecture du graphique : Le trait inférieur du rectangle correspond à la valeur du quartile Q1 (25% des effectifs), le trait horizontal intérieur : la médiane, le trait supérieur : 3^{ème} quartile Q3. La moustache inférieure est la valeur minimum des données qui est supérieure à la valeur frontière basse $Q1 - 1,5 * (Q3 - Q1)$. Les valeurs situées en dehors des frontières sont des valeurs atypiques.

Comme d'autres infections d'origine alimentaire (salmonellose, infections à STEC (*Escherichia coli* productrice de shiga-toxine), les listérioses évoluent au plan épidémiologique sous un mode sporadique ou sous un mode épidémique. En revanche, contrairement aux salmonelloses, elles sont exceptionnellement à l'origine de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC).

Le terme d'épidémie est employé devant une augmentation inhabituelle, d'une grande ampleur, du nombre de cas de listériose. Avant la mise en place d'une surveillance nationale, les épidémies étaient décelées lorsque cette augmentation était localisée à une zone et d'une ampleur telle qu'elles étaient repérées au niveau d'un hôpital. L'avènement d'une surveillance nationale permet de détecter des augmentations inhabituelles du nombre de cas sur le territoire national, augmentation qui n'aurait pas été identifiée localement, vu la rareté de cette infection. Généralement ces épidémies ont une source alimentaire unique (aliment produit sur un seul site de production) ou des sources multiples reliées entre elle (plusieurs établissements contaminés par la même source). Le plus souvent les méthodes de typage discriminantes montrent que les cas sont infectés par la même souche de *Listeria monocytogenes*.

On parle de listériose sporadique pour tous les cas de listériose qui ne peuvent pas être liés entre eux par la consommation d'un produit contaminé de la même provenance.

Les épidémies de listériose concernent peu de cas par rapport aux épidémies habituelles (grippe, gastroentérites). Les termes de « cas-groupés » ou de « cluster » sont parfois utilisés, en particulier lorsque le nombre de cas concernés est peu important. Le terme « bouffée épidémique » est également utilisé par analogie au terme anglais de « outbreak ». En France, une dizaine d'épidémies ou de bouffées épidémiques ont été investiguées entre 1992 et 2012. A ces épidémies s'ajoutent des « cas-groupés » avec un nombre de cas plus faible. Lorsque le nombre de cas reste faible, il y a souvent des présomptions mais pas d'éléments suffisants pour impliquer formellement un produit.

Au niveau mondial, une quarantaine d'épidémies avec plus de 5 cas ont été publiées. (cf tableau 1). Les charcuteries ont été à l'origine de 14 épidémies touchant près de 1000 personnes, dont certaines de grande ampleur (>350 cas au Royaume Uni, 279 cas en France, 108 cas aux USA). Les 12 épidémies liées à la consommation de fromages ont touché moins de personnes (500) et ont rarement dépassé 100 cas (142 aux Etats-Unis, 122 en Suisse). Les épidémies liées au poisson, crustacés, végétaux et fruits sont exceptionnelles (1 seule épidémie par produit) mais peuvent être importantes (146 cas liés à la consommation de melon aux Etats-Unis en 2011).

Tableau 1 : Epidémies de listériose avec formes invasives 1980-2011

Pays	Année		véhicule	référence	
Canada	1980	41	coleslaw (chou)	Schlech et al., 1983	(39)
USA	1983	49	lait pasteurisé	Fleming et al., 1985	(40)
USA	1985	142	fromage à pâte molle " mexican style	Linnan et al., 1988	(31)
Suisse	1983-1987	122	fromage à pâte molle	Bille, 1991	(41)
Royaume uni	1987-89	350	pâté	Mc Lauchlin et al., 1991	(41)
USA	1989	10	crevettes	Riedo et al, 1994	(42)
Australie	1990	9	pâté	Kittson et al., 1992	
France	1992	279	langue de porc en gelée	Goulet et al., 1993, Jacquet 1995	(43) (44)
France	1993	39	rillettes	Goulet et al., 1998	(45)
Suède	1994-1995	9	Truite " gravad "	Ericsson et al., 1997	(45)
France	1995	36	brie	Goulet et al 1995	(46)
France	1997	14	" Pont l'évêque ", " Livarot "	Jacquet et al 1998	
USA	1998-9	108	hot dog, " deli meat "	Mead et al. 2006	(46)
Finlande	1999	25	beurre	Lyytikäinen et al,2000	(47)
France	1999	10	rillettes	De Valk et al ,2001	(48)
France	1999-2000	32	langue de porc en gelée, charcuterie	De Valk et al ,2001	(49)
USA	2000	8	turkey meat	Olsen et al, 2005	(50)
USA	2001	13	fromage pâte molle mexicain	Mac Donald et al, 2005	(51)
Canada	2002	17	fromage thermisé	Gaulin et al,2003	(52)
France	2002	11	spreadable sausage	InVS	
USA	2002	54	charcuterie de dinde	Gottlieb et al,2006	(1)
Royaume uni	2003	17	beurre	HPA	
Royaume uni	2003	5	sandwich (même usine)	Dawson, 2006	(53)
Suisse	2005	10	fromage pate molle pasteurisé (tomme)	Bille et al , 2006	(54)
Brésil	2006-7	6	cuisine hôpital	Martins et al,2010	(55)
Allemagne	2006-7	50	fromage	Koch et al, 2010	(56)
USA	2007	5	lait pasteurisé	MMWR;57:1097-1100,2008	
Royaume uni	2007		sandwichs	Little, Barret, 2008	(57)
Allemagne	2007	9	saucisses, hôpital	Winter et al, 2009	(58)
Norvège	2007	12	camembert, hôpital	Johnsen, 2010	(59)
Canada	2008	38	fromage pasteurisé	Gaulin et al,2012	(3)
Canada	2008	56	charcuterie	site Web agence canada10/12/2008	
Autriche, Allemagne	2009-10	34	fromage	Fretz, Avril 2010	(60)
USA	2009	8	fromage mexicain pasteurisé	Jackson et al, 2010	(61)
Danemark	2009	8	suspicion viande	Smith, 2011	(62)
USA Louisiane	2010	8	fromage de tête	MMWR April 8 2011	
USA	2011	146	melon	CDC dec 8,2011	

fromages

produits carnés

CHAPITRE 1 : PREVENTION ET CONTROLE DES EPIDEMIES PAR UNE SURVEILLANCE ADAPTEE AU COURS DU TEMPS

1.1 Reconnaissance de la listériose comme maladie d'origine alimentaire à potentiel épidémique

La listériose a d'abord été considérée comme une zoonose, les premières identifications de la bactérie *Listeria* ayant été faites chez le lapin et le cobaye. La description de la maladie chez l'homme quelques années plus tard, la fait reconnaître ensuite comme anthroponose, avec une transmission directe de l'animal à l'homme. Ce n'est qu'en 1985, que la transmission à l'homme par l'alimentation a été clairement établie. Il s'est donc écoulé près de 60 ans entre la découverte de cette bactérie et la reconnaissance des aliments comme le mode principal de transmission de la maladie chez l'homme.

1.1.1 Apport des épidémies pour reconnaître la listériose comme une maladie d'origine alimentaire

La première épidémie de listériose au cours de laquelle la transmission alimentaire est évoquée chez l'homme est survenue en Allemagne (Halle) dans les années 60 (63). Elle a concerné 271 personnes dont plus de 90% de femmes enceintes et de nouveau-nés. Elle a provoqué plusieurs dizaines d'avortements et de naissances d'enfants mort-nés. L'origine de cette épidémie n'avait pas été identifiée mais la consommation de lait cru contaminé avait été suspectée.

Dans les années 70, les vétérinaires avaient fait un lien entre alimentation et listériose animale en constatant des épidémies de listériose chez des bovins alimentés avec du foin conservé dans des silos (ensilage) (64). Des analyses avaient montré que les conditions d'ensilage de mauvaise qualité (pH>5,5 ; oxygénation) créaient un milieu favorable à la multiplication des *Listeria*.

1.1.1.a) Epidémie française de 1975

La seconde épidémie importante de listériose au cours de laquelle la transmission alimentaire est évoquée a été décrite en France en 1977 par Carbonelle (65). Cette épidémie limitée géographiquement à deux départements (Mayenne et Maine et Loire) a été identifiée en 1975 devant l'explosion soudaine du nombre de cas observés à Angers et à Laval qui est passé de 15 cas/an à 113 cas en 1975, puis est retombé à 54 cas en 1976. Le taux d'attaque était de 12,7 cas/100 000 hab. en 1975 et de 6,1 cas/100 000 hab en 1976. Parmi les 167 cas identifiés sur ces 2 années, 128 (76%) étaient des listérioses materno-fœtales qui ont donné lieu à 18 avortements et 92 accouchements prématurés. L'analyse systématique des placentas des femmes ayant eu un avortement spontané lors du premier semestre de grossesse avaient identifié 7 cas de listériose dans les 4 premiers mois de grossesse. Cette observation allait à l'encontre de la publication de Potel qui affirmait que la listériose n'affectait pas les embryons de moins de 5 mois. Les 39 autres cas de listériose identifiés sur cette période étaient majoritairement des formes neuroméningées (28 cas).

La quasi-totalité (93/96) des souches de *Listeria monocytogenes* typées par le Pr Seeliger, microbiologiste allemand expert de cette bactérie, étaient du sérotype 4b. Le typage réalisé secondairement par le Pr Audurier a montré que les souches étaient du même lysotype (13).

L'analyse géographique montrait que les cas étaient dispersés sur les 2 départements sans regroupement net à un seul endroit. Des recherches de *Listeria* avaient été réalisées dans l'entourage du malade, chez les animaux et dans l'alimentation du bétail. Ces analyses avaient été peu concluantes puisqu'une seule souche de *Listeria*, d'un sérotype différent de celui des malades, avait été isolée dans les 77 coprocultures d'animaux et deux souches de *Listeria monocytogenes* sur les 43 ensilages testés. Les hypothèses explorées à l'époque, transmission par l'animal et consommation d'eau contaminée, avaient été infirmées par l'enquête.

Le Ministère de l'Agriculture avait été sollicité alors pour voir si l'on observait une augmentation analogue chez l'animal (Annexe 4).

Dans la discussion de l'article rapportant cette épidémie, Carbonelle avait conclu en s'appuyant sur les résultats de l'investigation (aucun lien entre un animal et un cas humain n'avait été établi) que les *Listeria* n'étaient pas l'agent d'une anthropozoonose. Il fait le constat que « les listérioses humaines et animales évoluent sur des modes très semblables dans lesquels la contamination digestive doit avoir son importance ». Pour argumenter cette constatation ils s'appuient sur un certain nombre d'études réalisées :

-chez l'animal : l'animal consommateur de foin conservé dans un ensilage de mauvaise qualité pouvait être contaminé massivement, devenir porteur du germe et parfois faire une maladie

-sur les aliments : *Listeria monocytogenes* pouvait se multiplier dans les viandes, les œufs et le lait et survivre dans les abats et les végétaux,

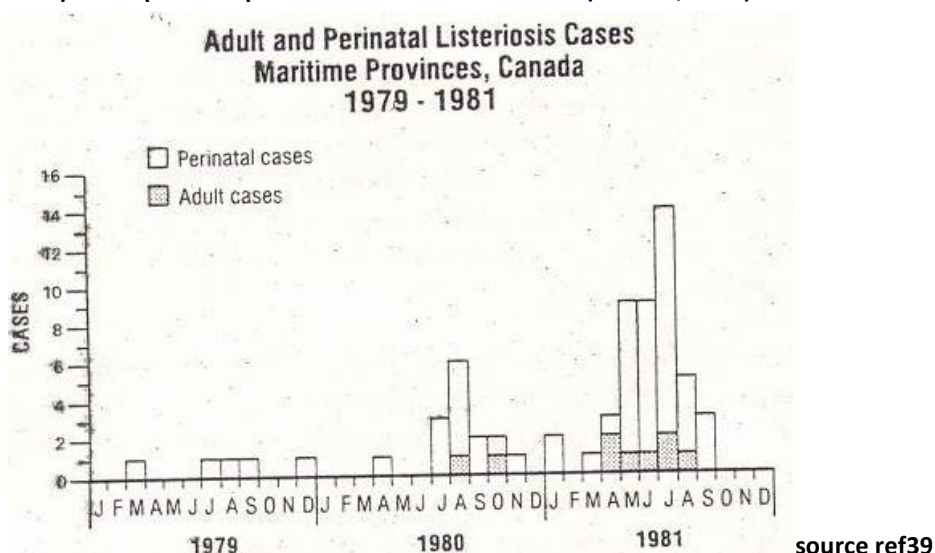
-sur le portage digestif humain (autour de 1% de coprocultures positives dans la plupart des études) : le portage existe mais sa durée est brève et les *Listeria* ne constituent pas un germe résidant de la flore intestinale.

Selon lui, la contamination digestive à partir d'aliments, observée chez l'animal, pouvait être transposée à l'homme et être à l'origine d'infection dans certaines conditions (diminution de l'immunité à médiation cellulaire, modifications de la flore intestinale, présence de lésions intestinales pouvant être provoquées par des virus). Cette hypothèse allait être confortée au début des années 1980 par l'investigation épidémiologique de nouvelles épidémies.

1.1.1.b) Epidémie canadienne de 1982

Dans les années 80, les méthodes d'épidémiologie analytique ont été introduites pour identifier les sources d'épidémies. Ainsi les Centers for Diseases Control d'Atlanta (USA) ont été sollicités en 1982 pour investiguer une épidémie de 41 cas de listériose (34 cas périnataux et 7 autres cas présentaient une forme méningée) survenue dans la région d'Halifax (Canada) (39).

Figure 4: Courbe épidémique de l'épidémie de listériose d'Halifax (Canada, 1981)



L'enquête a impliqué un produit (une salade de choux « coleslaw ») au moyen d'une enquête cas-témoins. Pour chaque cas, quatre témoins ont été sélectionnés. Pour les formes périnatales, 2 témoins appariés sur la date d'accouchement de la mère (le nouveau-né précédant et le suivant) et 2 témoins appariés sur le poids de l'enfant. Pour les autres cas, les témoins étaient des sujets hospitalisés en traumatologie. Les interrogatoires alimentaires portaient sur la consommation d'aliments sur les 3 mois précédant la maladie.

Tableau 2 : Etude cas-témoins de la consommation alimentaire lors l'épidémie de listériose d'Halifax : aliments consommés plus fréquemment par les cas que les témoins en analyse univariée et multivariée

ANALYSIS	ODDS RATIO	P VALUE *
Univariate		
Radishes	2.28	0.03
Coleslaw	2.67	0.02
Both	3.28	0.01
Multivariate		
Radishes	1.93	0.07
Coleslaw	2.31	0.04

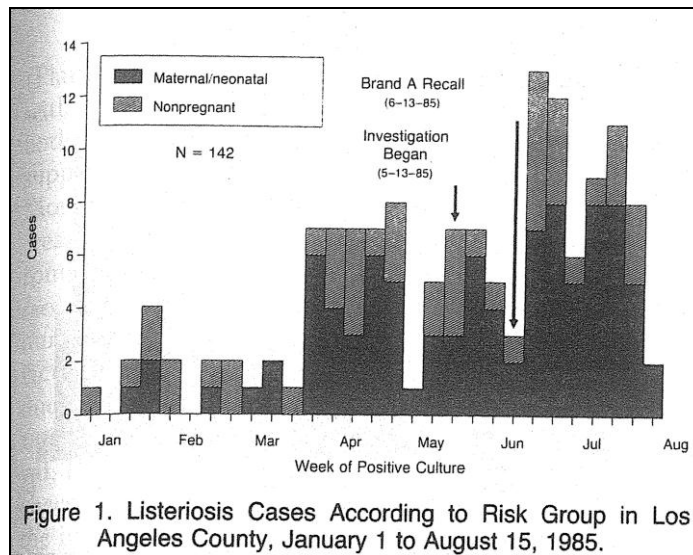
*Matched linear logistic regression analysis.

Cette hypothèse, paraissait vraisemblable vues les conditions de culture de ce chou dans une ferme qui hébergeait des ovins contaminés par listeria. De plus, une souche de listeria du même lysotype avait été isolée à partir d'un chou prélevé dans le réfrigérateur d'un patient. L'enquête n'avait cependant pas isolé de listeria chez le producteur. Les conclusions de cette enquête épidémiologique n'avaient pas convaincu l'ensemble de la communauté scientifique, notamment les microbiologistes et les professionnels de l'agroalimentaire, de la place des aliments dans la transmission de la listériose.

1.1.1.c) Epidémie californienne de 1985

Ce n'est qu'en 1985, lors d'une épidémie d'une centaine de cas survenue en Californie qu'ont été réunis tous les éléments permettant d'impliquer formellement un aliment comme vecteur de la transmission de la maladie (31).

Figure 5: Courbe épidémique de l'épidémie de listériose de Los Angeles (USA, 1985)



source ref 31

Une première enquête cas-témoins avait été réalisée sur 39 cas materno-neonataux et 39 témoins appariés. Les critères d'appariement étaient l'âge, le terme de la grossesse, et le groupe ethnique. L'analyse montrait une association entre le fait d'avoir une listériose et la consommation de fromage de type mexicain (OR=5,5, IC95% :1,2-24,8). La seconde enquête était axée sur les marques de fromages consommés. Une seule marque (marque A) était associée à la listériose.

Tableau 3 : Etude cas-témoins de l'épidémie de listériose de Los Angeles : marque de fromage consommée plus fréquemment par les cas que les témoins appariés (analyse univariée)

BRAND OF CHEESE	ODDS RATIO	95% CONFIDENCE INTERVAL	% OF CASES REPORTING CONSUMPTION
A	8.5	2.4-26.2	77
B	1.6	0.2-12.9	38
C	1.5	0.1-26.6	21

source ref31

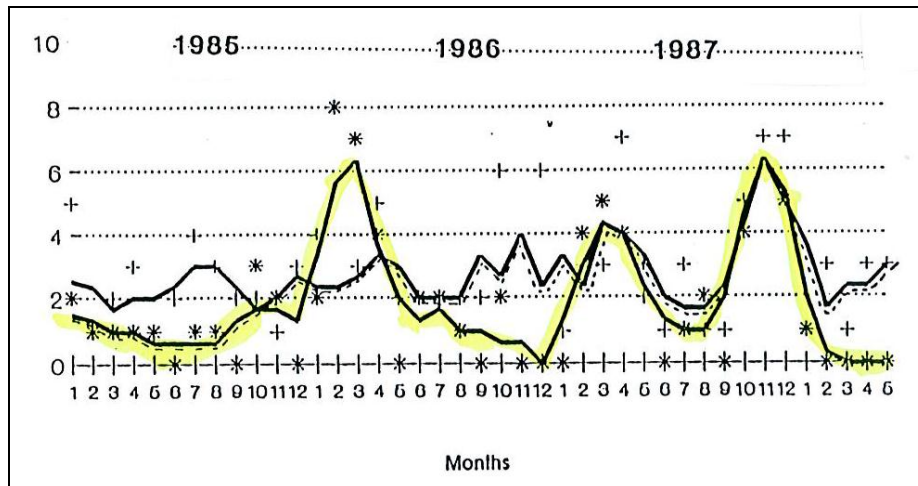
Au cours de cette épidémie, les souches épidémiques de *Listeria monocytogenes* (souche de Lm du même lysovar que celle des malades) ont été isolées, dans du fromage de la marque A, prélevé chez les malades, à la distribution, et dans l'environnement de l'usine, ce qui signifiait que la contamination avait eu lieu à la production.

A la suite de cette investigation, qui confirmait le rôle majeur des aliments dans la transmission de la listériose, les USA ont instauré la norme « zéro listeria » sur les fromages et ont imposé cette norme aux fromages importés. Dès 1986, les pays exportateurs de fromage comme la France ont dû contrôler les entreprises qui exportaient du fromage aux USA et ajouter la recherche de *Listeria monocytogenes* au protocole d'agrément à l'exportation.

1.1.1.d) Epidémie Suisse de 1984-1987

A la même époque, la Suisse connaissait également une crise sanitaire « Listeria ». De 1984 à 1987, on assistait chaque hiver à une recrudescence de cas de listériose dans le canton de Vaud, sans en comprendre l'origine (41).

Figure 6: Courbe épidémique de l'épidémie suisse de 1985 à 1987 dans le canton de Vaud (■) et les autres cantons (—)



source ref41

Au bout de 2 ans la possibilité d'une contamination de l'homme par du vacherin avait été évoquée. Suite à une épidémie de salmonellose, les autorités suisses avaient imposé pour la fabrication du vacherin des mesures de prévention du risque sanitaire dont la pasteurisation du lait. Toutefois, l'épidémie de listériose perdurait pendant les 6 mois de production du vacherin.

Ce n'est qu'au bout de 4 ans, après avoir réalisé des centaines de prélèvements sur plus de 200 types d'aliments, que la source de l'épidémie a été identifiée en 1987. Le vacherin Mont d'or a été impliqué à la suite d'une enquête cas-témoin et de l'isolement de *Listeria monocytogenes* sur plusieurs prélèvements de vacherins Mont d'or, affinés dans des établissements différents. La souche de *Listeria monocytogenes* épidémique se serait propagée d'une cave d'affinage à l'autre par le cerclage en bois du fromage.

A la suite de la décision des autorités suisses de suspendre la production de vacherin, une crise médiatique de grande ampleur a mis « Listeria » sur le devant de la scène. En novembre 1987, France-Soir titrait : « Deux-cent français victimes du fromage qui tue ». Dès lors l'affaire prend des allures de crise sanitaire, politique et économique (Annexe 1). Cette crise qui a eu des conséquences économiques importantes pour l'industrie laitière française, a conduit les pouvoirs publics français à élargir le contrôle ciblant la *Listeria* à l'ensemble de la filière

En conclusion, les enquêtes cas-témoins utilisées dans plusieurs épidémies de listériose survenues dans les années 1980 ont permis d'identifier des aliments dont la contamination a été confirmée par l'isolement de la souche épidémique. Ces épidémies et leur investigation ont montré l'importance de la transmission alimentaire dans l'épidémiologie de la listériose humaine.

1.1.2 Les premiers pas de la surveillance de la listériose en France

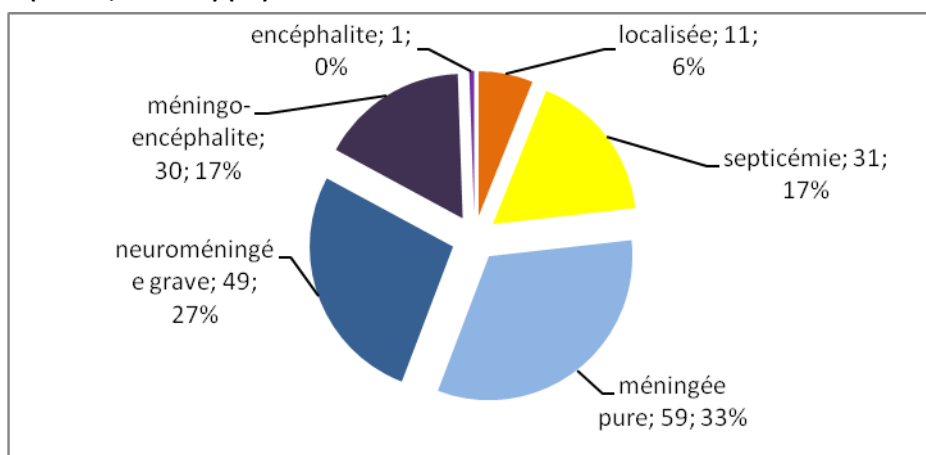
1.1.2.a) Etudes nationales sur la listériose en France avant 1980

Deux études avec recensement de cas de listériose au niveau national ont été réalisées en France avant 1980. La première étude a été réalisée sur la période 1958-69 par Burdin, infectiologue à Nancy qui a recensé 679 cas publiés en France sur une période de 12 ans (66).

La deuxième étude a été réalisée sous l'impulsion de la société française de pathologie infectieuse dans la continuité de celle de Burdin, de janvier 1970 à juin 1975 par Humbert, infectiologue à Rouen, avec la collaboration de services cliniques et des microbiologistes de la plupart des centres hospitaliers universitaires de France. Sur cette période de 5 ans et demi, 1021 cas ont été recensés (779 femmes enceintes ou nouveau-nés de moins de 1 mois, 19 enfants âgés de 1 mois à 15 ans, et 223 adultes) (67). Parmi ces cas tous confirmés sur le plan microbiologique, 824 (81%) ont été documentés sur le plan épidémiologique et clinique. En regroupant les listérioses materno-néonatales (MN), où dans 29 cas un dossier a été complété pour la mère et l'enfant, on obtient 601 cas MN et 194 cas non materno-néonatales documentés.

Parmi les 194 listérioses non MN, 181 ont été classées selon leur forme clinique : septicémie, localisée et neuroméningée réparties en 4 sous- groupes : méningée pure, méningo-encéphalitique avec signes neurologiques, grave neuroméningée et encéphalitique pure, exceptionnelle.

Figure 7: Répartition des formes cliniques des 181 cas de listériose non materno-néonatale recensés par Humbert (France, 1990-95) (67)



Les auteurs espéraient que cette étude allait permettre d'élucider ce qu'ils qualifiaient « l'irritant mystère épidémiologique des listérioses humaines ». L'analyse épidémiologique a exploré la répartition temporo-spatiale et les modes de contamination possibles (par l'animal, alimentaire, interhumaine, intrahospitalière). Très peu de résultats ont pu être tirés de cette analyse épidémiologique, si ce n'est une répartition géographique plutôt dans le nord et le sud-ouest de la France, une majorité de cas observés en zone urbaine et pas d'éléments sur le mode de transmission. La contamination alimentaire n'a été évoquée qu'à une seule occasion lors de la survenue d'un cas

de listériose néonatale et d'un avortement infectieux dans la même famille. Les 2 mères avaient participé un mois avant au même repas et avaient consommé de la viande d'une brebis qui avait récemment avorté (la listériose provoque des avortements chez le mouton).

La contamination hospitalière a été évoquée à 2 reprises à la maternité : contamination d'un nouveau-né en salle de travail ou par l'incubateur qui avait servi au transport de 2 prématurés dont l'un était atteint de listériose. Pour 3 cas de listériose néonatale avec 2 listérioses à début retardé, le lien épidémiologique était la même sonde d'aspiration qui avait servi à la désobstruction pharyngée des 3 nouveau-nés.

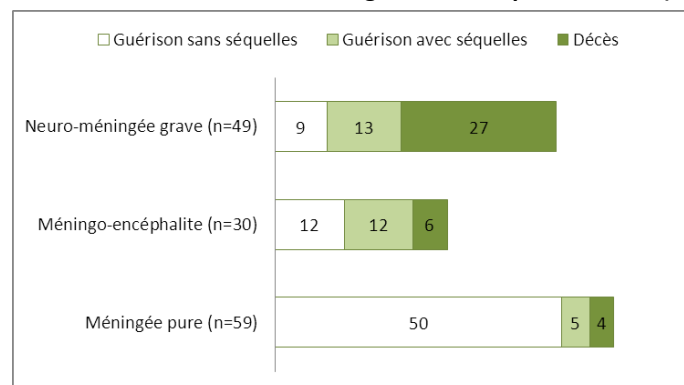
Si cette étude a été très décevante sur le plan épidémiologique, elle a été d'un intérêt majeur pour décrire les profils cliniques et le pronostic de cette infection selon les différentes formes cliniques.

Chez la femme enceinte, elle a montré :

- le caractère peu spécifique de l'infection qui rend son diagnostic difficile et justifie l'hémoculture systématique en présence de tout épisode fébrile maternel
- les conséquences graves de l'infection maternelle par l'interruption souvent prématurée de la grossesse (287 des 500 nouveau-nés sont nés avant 38 semaines de gestation) ou une infection du fœtus et du nouveau-né qui peut provoquer la mort *in utero* ou dans les premières heures de vie. Au total, 17 morts *in utero* et 167 décès sur 500 naissances vivantes ont été recensés.

Pour les formes cliniques neuroméningées, le pronostic est lié à la forme clinique : forme méningée pure (forme la plus fréquente avec le meilleur pronostic: 85% de guérison sans séquelles), forme méningo-encéphalitique (40 % de guérison sans séquelles), forme grave neuroméningée avec un taux élevé de létalité (55%). La létalité globale des formes neuroméningée est de 27%.

Figure 8: Evolution des 108 cas de listériose neuroméningée recensés par Humbert (France, 1990-95) (67)



Dans les formes septicémiques, le terrain du patient (existence de comorbidité) joue un rôle majeur. Les patients avec forme septicémique avaient tous une pathologie préexistante à la listériose. En raison de leur lourde létalité (68%), les auteurs se sont interrogés sur la responsabilité de la listériose comme cause directe de la mort des formes septicémiques.

1.1.2.b) Création d'un CNR des listeria et mise au point de la lysotypie

Les publications en 1977 de la première grande étude sur 824 cas de listériose documentés en France, et en 1978 de l'épidémie d'Angers, avaient alerté la communauté scientifique (65) (67). En 1982, l'Académie de Médecine avait publié un avis indiquant la nécessité de sensibiliser les pouvoirs publics en vue d'une meilleure connaissance des affections et des contaminations par *Listeria*. C'est dans ce contexte que le Centre National de Référence (CNR) des *Listeria* a été créé par le Ministère de la Santé en 1982, au CHU de Nantes sous la direction du Pr Courtieu. Un des objectifs de ce CNR était de centraliser les souches de *Listeria* responsables de cas de listériose afin de pouvoir les typer. Le sérotypage réalisé à cette époque permettait de répartir les souches de *Listeria monocytogenes* isolées chez l'homme en 4 groupes : 4b, 1/2a, 1/2b et 1/2c.

Dans les années 80, une méthode de typage de la *Listeria* au moyen de phages (la lysotypie) venait d'être mise au point. La lysotypie permettait de répartir les souches en près de 100 sous-types qualifiés de lysotypes. Le professeur Audurier, à l'origine de l'application de cette méthode pour *Listeria*, avait été sollicité par le CDC d'Atlanta pour typer les souches de *Listeria* isolées lors des épidémies canadienne et californienne (68). L'utilisation de la lysotypie avait été déterminante pour impliquer devant les tribunaux le fromage comme source de l'épidémie de Californie.

En 1987, un laboratoire de lysotypie des *Listeria* a été créé à l'Institut Pasteur sous la direction de J. Rocourt. Une collaboration s'installe alors entre ce laboratoire et le CNR, avec transmission régulière à l'Institut Pasteur des souches de *Listeria* reçues au CNR de Nantes. Une synthèse annuelle de l'activité de ces deux laboratoires est publiée conjointement chaque année dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH).

1.1.2.c) Surveillance de la listériose en France à partir de 1984

La première étude permettant d'estimer l'incidence de la listériose en France a été réalisée en 1984 par le laboratoire national de la santé (LNS) (69). Un recensement rétrospectif avait été réalisé auprès des 422 laboratoires de microbiologie hospitaliers répertoriés en France. Au total, 630 listérioses avaient été rapportées par des laboratoires représentant 78% du parc hospitalier français. L'incidence annuelle observée de 1,1 cas/100 000 habitants, était estimée en tenant compte du taux de participation, à 1,4 cas/100 000 hab avec 56% des cas identifiés chez une femme enceinte ou un nouveau-né. L'incidence ainsi estimée paraissait particulièrement élevée par rapport à celles rapportées par les autres pays européens.

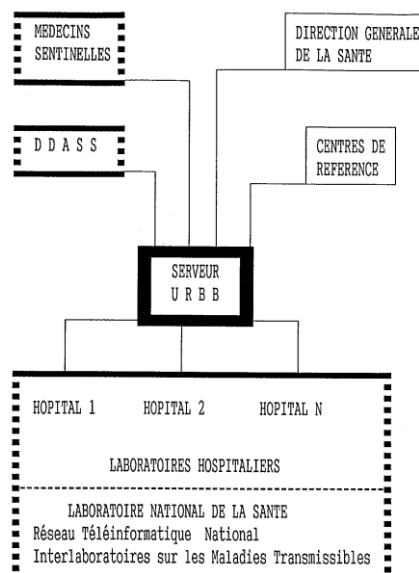
Le renouvellement de cette étude en 1986 (2,0 cas/100 000 hab.), 1987 (1,7 cas/100 000 hab.) (70), en 1988 (1,4/100 000 hab.) avait conforté ce niveau élevé d'incidence de la listériose en France, bien supérieur à celui des autres pays européens. Cependant, aucun pays n'avait de système permettant de recenser l'exhaustivité des cas ou au moins d'en estimer la représentativité. Les USA ont été le premier pays à réaliser une étude populationnelle permettant d'estimer l'incidence (71). Dans cette étude réalisée en 1986 dans 6 états, l'incidence de la listériose était de 0,7 cas/100 000 hab contre 2,0 cas 100 000 hab en France la même année. Après la crise épidémique du vacherin, la Suisse, où

l'incidence avait atteint 5 cas/100 000 hab. dans le canton de Vaud, avait mis en place une surveillance nationale. En 1988 et 1989, l'incidence rapportée en Suisse était de 0,4 cas/100 000 hab. Il semble donc qu'à cette époque l'incidence en France était nettement supérieure à celles des autres pays.

A la suite des évènements de Californie et de Suisse, il paraissait important de disposer d'un système de surveillance capable de détecter les épidémies et de les investiguer. C'est dans cette optique qu'en 1986, à l'initiative du Pr. Audurier et de V. Goulet du Laboratoire national de la santé (LNS), un groupe réunissant le Pr Courtieu responsable du CNR des Listeria, B. Hubert de la Direction Générale de la Santé (DGS), P. Dehaumont du Ministère de l'Agriculture, J. Rocourt de l'Institut Pasteur, avait mis au point un protocole d'intervention lors de cas groupés de listérioses. Ce groupe s'était constitué en une association sous le nom de GEDIL (Groupe d'études des infections à Listeria). Le protocole d'investigation définissait le rôle d'alerte des médecins cliniciens et des microbiologistes. Ce protocole a été diffusé aux Directions Départementales Actions Sanitaires et Sociales (DDASS) par une circulaire de la DGS du 28 mars 1989 (Annexe 5).

Le réseau téléinformatique national interlaboratoires sur les maladies transmissibles, créé en 1987 par le LNS, avec une mission de surveillance et d'alerte était l'un des partenaires les plus actifs de ce dispositif. Les microbiologistes hospitaliers de ce réseau déclaraient par minitel, au cas par cas, l'isolement d'une souche de *Listeria monocytogenes*. Ce réseau faisait partie intégrante du réseau national sur les maladies transmissibles (RNTMT) mis en place en 1986 par le Pr Valleron (unité Inserm URBB) (Annexe 6). La rétro-information était accessible à tous les participants du RNTMT. Le but du RNTMT, réseau très innovant, développé plus de 10 ans avant la généralisation d'internet, était de favoriser la circulation d'information entre les différents partenaires du réseau (72).

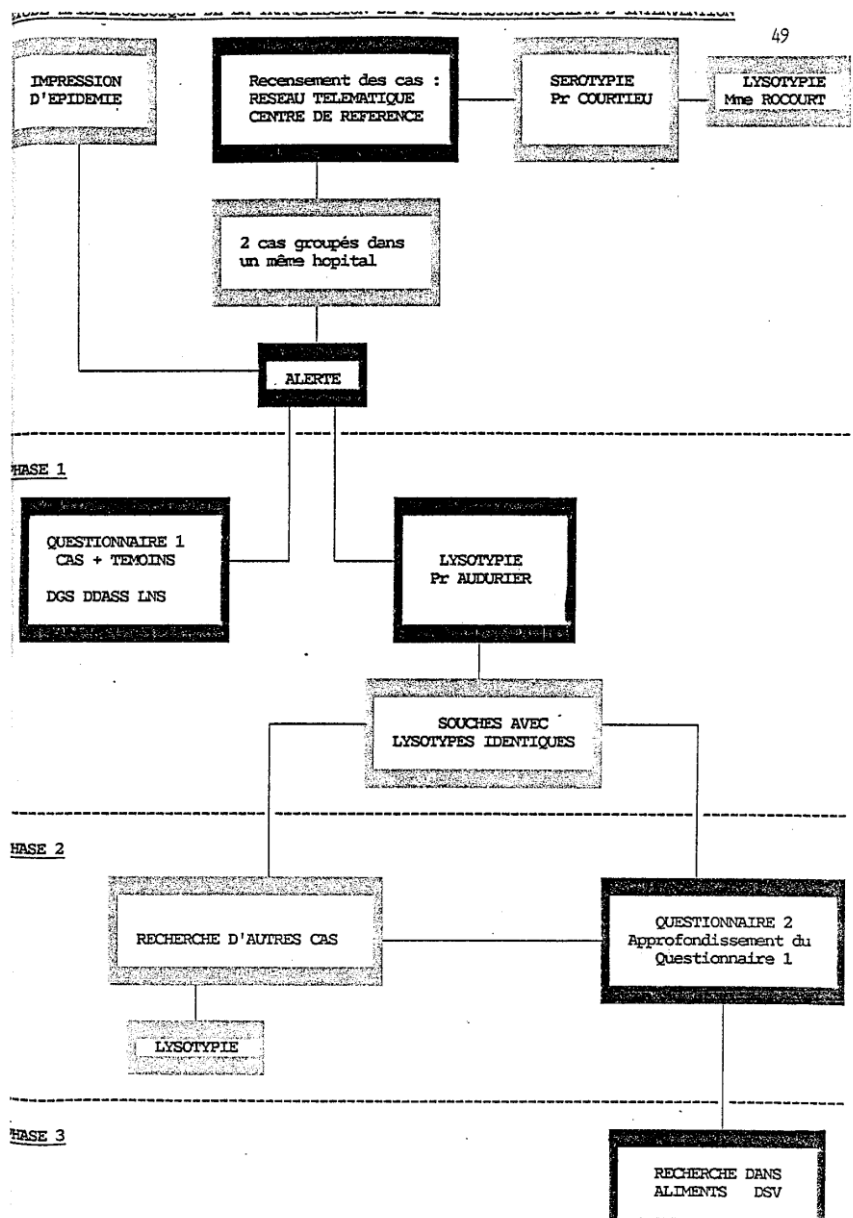
Figure 9: Les différents partenaires du réseau national sur les maladies transmissibles mis en place par l'Inserm (Unité URBB) en 1986



Le réseau interlaboratoires avait deux objectifs : la « bactériosurveillance » (surveillance en continu des infections à méningocoques et à *Listeria*) et de « bactériovigilance » (déclaration par les biologistes de toute situation inhabituelle susceptible d'avoir des répercussions sur la santé de la population).

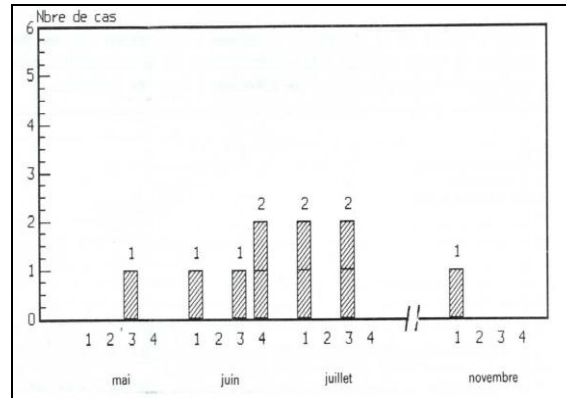
Le protocole d'investigation des cas groupés de listériose prévoyait un circuit rapide d'identification des souches et avait défini une méthode pour réaliser, si besoin, une enquête cas-témoins afin d'orienter les services vétérinaires pour les prélèvements alimentaires. Le LNS était chargé de coordonner l'enquête cas-témoin.

Figure 10: Les différentes phases du protocole d'intervention des cas groupés de listériose (LNS-DGS 1987)



Deux groupements de cas ont ainsi été investigués mais sans identifier un aliment à l'origine de ces cas. Dans la première investigation concernant 10 cas materno-neonataux groupés géographiquement sur 3 départements, l'enquête cas-témoin a identifié 2 aliments suspects : une crème fraîche consommée crue et du Brie. Les prélèvements réalisés par les services vétérinaires n'ont pas permis d'isoler une souche du même lysotype que celle des cas (73).

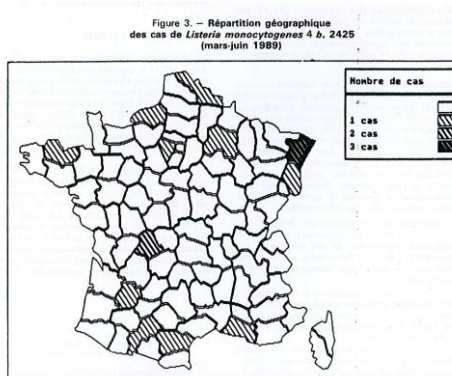
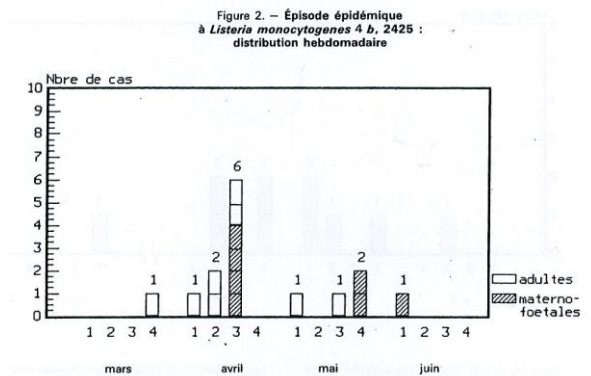
Figure 11: Courbe épidémique de 10 cas de listériose groupés en région parisienne (France, 1988)



source ref73

Dans la deuxième investigation, les 15 cas étaient distribués sur 12 départements différents mais groupés dans le temps. Les souches étaient d'un lysotype rarement identifié. L'étude cas-témoin n'avait pas permis de conclure.

Figure 12: Courbe épidémique et répartition géographique de 15 cas de listériose contaminés par une souche de listériose d'un lysotype inhabituel (France, 1989)



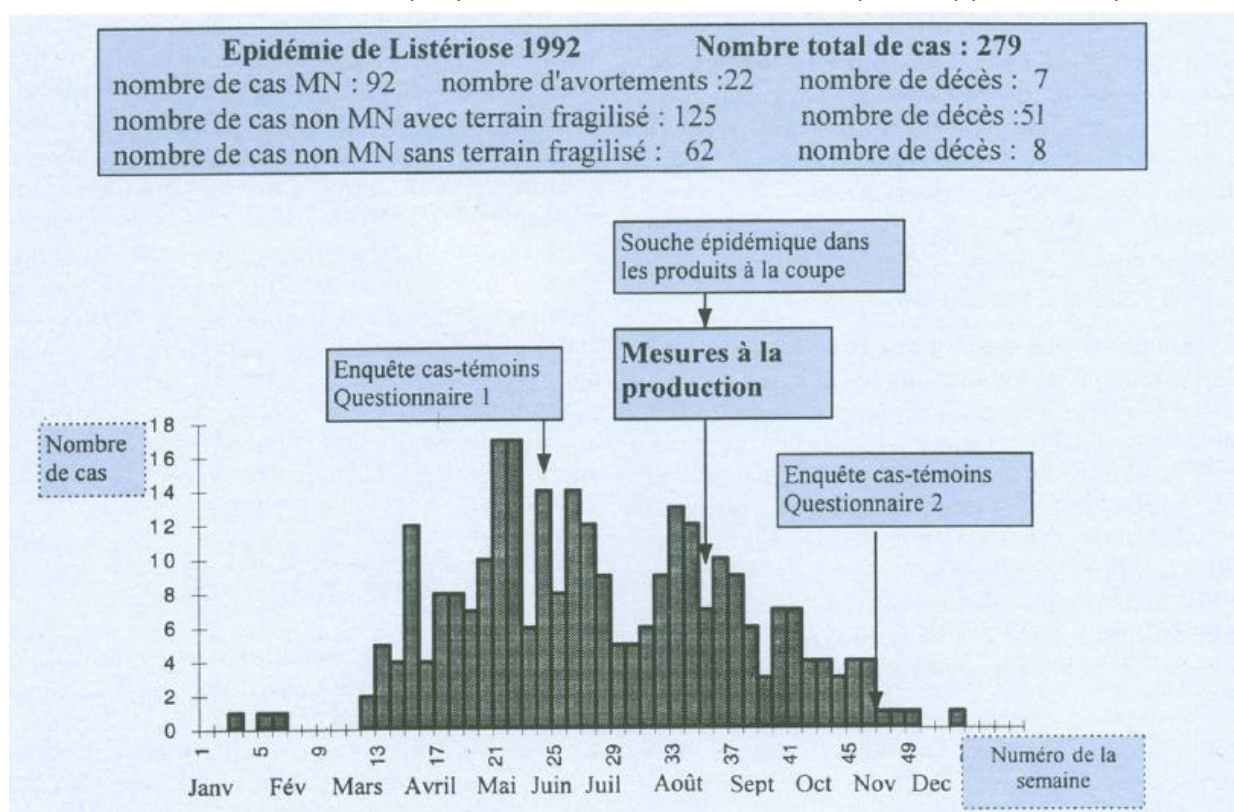
source ref73

Dans l'article du BEH relatant ces investigations, B. Hubert chargé de ce dossier à la DGS, conclut que bien que ces 2 enquêtes n'aient pas abouti, « ce système d'alerte se révélera de grande utilité si une épidémie de l'ampleur de celles décrites en Suisse ou en Californie devait survenir en France ». **C'était prémonitoire !**

1.1.3 L'épidémie historique de 1992 (279 cas)

Cette épidémie est historique autant par le nombre de cas (279 cas), que par sa durée (10 mois) et la prise en compte du « risque *Listeria* » par les pouvoirs publics. Cette épidémie a été le fondement d'une collaboration inter-administration efficace et a accéléré la création du RNSP en 1992.

Figure 13: Epidémie de listériose à lysovar 2839/2425/3274/2671/47/108/340, France : Mars-Décembre 1992 avec 92 cas materno-neonataux (MN) et 187 cas non materno-neonataux (non MN) (source ref74)



L'alerte a été donnée fin mai 1992 par l'Institut Pasteur (J Rocourt) à la DGS et au LNS, sur le constat de 30 cas de listériose infectés par une souche du même lysovar (lysovar 2839/2425/3274/2671/47/108/340), survenus depuis le 18 mars 1992. Les cas ont été investigués immédiatement avec le questionnaire de la circulaire DGS du 28 mars 1989 (Annexe 5).

Une cellule de crise est mise en place le 2 juin avec la DGS, le LNS, l'Institut Pasteur et la Direction Générale de l'Alimentation. Il est convenu que les directions des services vétérinaires (DSV) effectuent, sur demande des DDASS, des prélèvements dans les réfrigérateurs des malades. Un courrier est adressé à l'ensemble des biologistes hospitaliers leur demandant de transmettre au CNR de Nantes toutes les souches de *Listeria* isolées depuis le début de l'année, et de signaler tout nouveau cas (Annexe 7).

Le 12 juin, il est décidé de mener une enquête cas-témoin, avec un questionnaire établi en tenant compte des 20 premiers interrogatoires de cas, et des données récentes sur la contamination des aliments par *Listeria monocytogenes* (Annexe 8). Pour chaque cas, deux témoins sont choisis selon le protocole diffusé dans la circulaire DGS du 28 mars 1989 (Annexe 5).

Devant la progression de l'épidémie, la Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) est saisie. Il lui est demandé le 23 Juin d'effectuer des prélèvements dans les lieux d'achat des malades.

Le 25 juin, le Directeur Général de la Santé (Pr Jean François Girard) organise un point presse pour la presse médicale (Annexe 6) dans le but d'informer les médecins de cette épidémie et de promouvoir la diffusion de recommandations auprès des sujets à risque. A cette date, 99 cas avaient été identifiés dont 20 décès et 5 avortements (Annexe 9).

Pour identifier plus rapidement les cas épidémiques, un nouveau courrier est adressé aux microbiologistes leur demandant d'envoyer leurs souches de *Listeria* directement à l'Institut Pasteur (Annexe 10).

Le 25 Juillet, l'épidémie compte 147 cas dont 32 décès et 8 avortements. Une circulaire émanant des 3 ministres concernés par l'investigation (Santé, Agriculture, Economie et Finances) est envoyée aux préfets (Annexe 11). Cette circulaire précise le rôle de chaque service déconcentré émanant de ces 3 ministères, en demandant au préfet d'assurer la coordination de leurs actions. Il est précisé la nécessité d'assurer une permanence pendant cette période de vacances. Enfin il est demandé d'informer les producteurs de produits alimentaires afin qu'ils intensifient les contrôles et les vérifications auxquels ils sont tenus en application de l'article 11-4 de la loi modifié du 1er août 1985. Cet article de loi indique que les professionnels sont responsables de la sécurité sanitaire des produits qu'ils mettent en vente. Un courrier est également envoyé au groupement national des hypermarchés les invitant à envoyer à l'Institut Pasteur, les souches de *Listeria* isolées dans le cadre des contrôles réalisées sur les aliments en vente dans leurs établissements (Annexe 12).

Durant toute l'investigation, des réunions de la cellule de crise ont lieu régulièrement avec des représentants des 3 ministères qui remontent les informations du terrain, du LNS qui coordonne l'enquête cas-témoins, et de l'Institut Pasteur qui fait le bilan de souches de *Listeria* reçues.

Les premiers aliments contaminés par la souche épidémique (souche *Listeria monocytogenes* lysovar 2839/2425/3274/2671/47/108/340) sont identifiés fin Août. Ce sont essentiellement des produits de charcuterie (pâté, jambon à la coupe) prélevés dans les stands à la coupe des supermarchés. Il est alors décidé de procéder à des prélèvements sur des produits identiques encore conditionnés dans leur emballage d'origine.

Le 11 septembre lors d'un nouveau communiqué de presse, le DGS recommande aux personnes à risque d'éviter de consommer en l'état les produits de charcuterie cuite tranchés sur les lieux de vente (Annexe 13).

Fin septembre, la souche épidémique est identifiée dans plusieurs produits de charcuterie conditionnés dans leur emballage d'origine, provenant d'une dizaine d'établissements différents (Annexe 14). Il est alors décidé de procéder à une inspection de tous les établissements concernés. L'épidémie a commencé à décliner en octobre et novembre et s'est terminée en décembre.

L'enquête épidémiologique influencée par les dernières épidémies de Californie et de Suisse, s'était d'abord orientée vers des fromages. Cette piste a été rapidement écartée lors de l'enquête cas-témoin, les témoins étant de plus grands consommateurs de fromages que les cas. Les malades, quant à eux, étaient quasiment tous des consommateurs de charcuterie. L'enquête cas-témoin avait donc permis d'orienter les prélèvements vers la charcuterie.

Tableau 4 : résultats de la première enquête cas-témoin de l'épidémie de 1992

	Analyse statistique (cas appariés)		
	Malades n = 144	Témoins n = 288	Mantel-Henzel p
	%	%	
Charcuterie.....	97,9	94,8	0,26
Charcuterie à la coupe.....	89,5	84,7	0,17
Pâte.....	63,2	54,2	0,07
Rillettes.....	26,6	27,1	0,91
Jambon.....	92,3	90,6	0,56
Fromage.....	93,8	94,1	0,58
Pâte molle, croûte fleurie.....	70,1	80,9	0,02
Pâte molle, croûte lavée.....	21,5	26,4	0,26
Pâte pressée non cuite.....	42,4	38,5	0,44
Pâte pressée cuite.....	79,2	82,8	0,38
Pâte persillée.....	43,8	51,0	0,15

source ref43

Lorsque les résultats des investigations se sont portés sur les produits de charcuterie « à la coupe », une nouvelle enquête épidémiologique a été réalisée. Cette enquête était focalisée sur les charcuteries vendues dans les stands « à la coupe ». Une liste détaillée de tous les produits pouvant être tranchés à l'étal a été soumise au malade (Annexe 15). A partir des premiers interrogatoires, un deuxième questionnaire a été établi avec quelques aliments considérés comme suspects d'être à l'origine de l'épidémie.

Au mois de décembre, les cas et leurs témoins ont été à nouveau sollicités pour un questionnaire ciblé sur les produits en gelée. Au 8 janvier 1993, 76 malades et 99 témoins ont été interrogés. La langue de porc apparaît très significativement liée à la maladie (OR : 8,4 IC95% : 2,8-25,9). Fin janvier, l'interrogatoire de 140 malades et 164 témoins conforte ce résultat (43).

Tableau 5 : analyse de la deuxième enquête cas-témoin appariée (140 cas-164 témoins) impliquant la consommation de langotine avec stratification sur la forme clinique de listériose (France, 1992)

	Analyse stratifiée selon la forme de listériose					
	Langue de porc en gelée		Mantel-Henzel	Odds ratio avec appariement		
	Malades	Témoins	p	O.R.	I.C.	
	N	%	N	%		
Forme maternelle/néonatale.....	60	60,0	82	6,1	< 0,00001	16,8 (3,8-73,7)
Autres formes :						
Total.....	80	37,5	82	11,0	< 0,0001	5 (1,8-15,9)
Sans pathologie sous-jacente.....	44	50,0	52	8,8	< 0,0001	9,5 (2,1-45,0)
Avec pathologie sous-jacente.....	36	22,2	30	13,3	0,35	1,4 (0,2-10,0)

source ref43

Le 15 Février, le DGS réunit la presse pour annoncer la fin de l'épidémie (diminution de cas à partir de septembre et plus de cas depuis deux mois) et la création du Réseau National de Santé Publique (RNSP) localisé à Saint-Maurice (Annexe 16). Il était prévu que le Ministre de la Santé, Bernard Kouchner, tienne cette conférence de presse sur le site de l'hôpital de Saint-Maurice pour lancer le RNSP qui venait de s'y installer. Finalement B. Kouchner retenu à Sarajevo n'était pas présent et la conférence de presse s'est tenue à la DGS en présence du Pr J-F Girard, Directeur Général de la Santé et du Pr Jacques Drucker, nouveau directeur du RNSP, et des représentants des 2 autres ministères.

Listériose : la langue de porc en gelée coupable

La listériose, dont le premier cas avait été observé le 18 mars 1992, a été provoquée par la consommation de langue de porc en gelée. Cette épidémie, qui a fait 63 morts et entraîné 22 avortements, semble terminée. Le ministère vient d'annoncer qu'aucun cas n'a été identifié depuis le 23 décembre. page 23



Jean-François Girard, directeur général de la Santé. L'alerte fut donnée le 22 mai 1992. Une cellule de crise fut mise en place dès le 2 juin.

(DGS)

Les « détectives » de la santé publique

La surveillance et l'alerte : deux mots définissent les missions du Réseau national de santé publique, mis en place, l'été dernier, par Bernard Kouchner. « *Nous sommes des praticiens de la prévention* », explique le Pr Jacques Drucker qui anime le réseau de Saint-Maurice. « *L'épidémie de listériose n'a pu être contrôlée que grâce à des mesures préventives, adaptées au fur et à mesure que progressait l'enquête épidémiologique.* »

La *Listeria* a constitué la première « bataille » du réseau. Même s'il a été créé quelques mois après le début de l'épidémie, c'est à lui qu'est revenue la coordination des investigations, en lien avec l'Institut Pasteur et les trois ministères concernés (Consommation, Agriculture, Santé).

gestion des bases d'information épidémiologique. Dès à présent, il est investi dans la surveillance des maladies transmissibles à déclaration facultative. Priorités du moment : un système d'alerte sur la coqueluche. Il mène une réflexion qui pourrait déboucher sur une amélioration de la couverture vaccinale. L'équipe de Jacques Drucker travaille aussi sur les hépatites C. La question de son dépistage est notamment posée. Dans les mois qui viennent, le Réseau de Saint-Maurice devrait enfin proposer un nouveau système de surveillance de la tuberculose : « *Celle que l'on rencontre aujourd'hui n'est plus la même qu'il y a vingt ans, il était nécessaire de réévaluer le système actuel de surveillance qui fonctionne à partir de déclarations obligatoires* », note le Pr Drucker.

l'environnement : les épidémiologistes du Réseau national se pencheront bientôt sur l'impact de certaines pollutions sur la santé. Jacques Drucker envisage d'ailleurs de déconcentrer à Rennes l'animation de ce pôle environnement et santé.

Toujours à l'ouest : un partenariat se met en place avec le centre d'hématovigilance de Bordeaux. Ponctuellement, c'est à la demande de la Direction générale de la santé ou des hôpitaux et des DDASS que le réseau enquête sur des phénomènes épidémiques. Ces six premiers mois d'existence ont d'ailleurs permis de resserrer les liens avec les acteurs de santé publique de terrain. Saint-Maurice fonctionne avec une demi-douzaine d'épidémiologistes (une dizaine en juin prochain).

Le produit (la langue de porc en gelée ou « langotine ») considéré comme responsable de l'épidémie est annoncé (Annexe 17). L'épidémie étant terminée, la souche épidémique ayant été trouvée dans plusieurs établissements, il n'est pas jugé utile de communiquer sur la source précise de l'épidémie. Un faisceau d'arguments oriente cependant vers un producteur (producteur A) de langotine: les prélèvements de langotine positifs à la distribution provenaient d'un seul producteur ; le niveau de

contamination à la distribution d'un prélèvement de langotine emballé était très élevé (>1 000 000 *Listeria monocytogenes*/g) alors qu'il ne dépassait généralement pas 100 *Listeria monocytogenes*/g pour les autres aliments. La souche épidémique avait été trouvée à plusieurs reprises dans l'usine et son environnement (gelée, chariot, grille d'évacuation).

Une enquête a été réalisée en Mars 1993 par les services de la DGCCRF dans les lieux d'achat des cas et des témoins afin d'identifier les marques de langotine vendues, relever les ustensiles (trancheurs, couteaux) utilisés pour couper les langotines, et la liste des produits coupés par ces ustensiles (pâtés, jambons...). Cette enquête a montré que les langotines de la marque du producteur A était plus souvent fréquente dans les magasins des cas que dans les magasins des témoins. Les autres marques de langotines étaient présentes de façon similaire dans les magasins des cas et des témoins.

Tableau 6 : Analyse cas-témoin non appariée de la consommation de langotine, selon la marque de langotine en vente dans les lieux d'achat de la personne interrogée

	Cas (n=80)	Témoins (n=104)	OR	IC de l'OR à 95%	
Consommation de langotine marque A*	38	7	15	5	45
Consommation de langotine d'autres marques**	6	5	1,6	0,4	7

* sujets ayant consommé de la langotine achetée dans un magasin vendant de la langotine de la marque A

**sujets ayant consommé de la langotine achetée dans un magasin ne vendant pas de la langotine de la marque A

A plusieurs reprises, lors des investigations dans les lieux de vente, la souche épidémique avait été isolée sur de nombreux produits prélevés sur le stand « traiteur », ainsi que sur les couteaux ou trancheurs. Cela témoignait d'une transmission de produit à produit lors de la coupe. Cette transmission est qualifiée de contamination « croisée » entre les différents produits.

Pour étudier le rôle de la contamination croisée dans la transmission de la listériose, les cas et témoins ont été classés en 3 classes : les consommateurs du produit impliqué comme étant la source de l'épidémie (langotine A), les consommateurs de produits coupés par le même ustensile que la langotine A, et les autres. Cette dernière catégorie regroupaient ceux qui n'avaient pas consommé de langotine A ni aucun produit ayant pu être contaminé par la langotine A.

Tableau 7 : Analyse cas-témoins de la consommation de langotine A ou de produits ayant été en contact avec de la langotine A, par rapport aux sujets non consommateurs de langotine A et de produits ayant été en contact avec de la langotine A

	Cas (n=83)	Témoins (n=115)	OR	IC de l'OR à 95%	
Consommation de langotine marque A	38	7	16,9	6,4	49
Consommation de produits coupés par le trancheur de la langotine de marque A*	16	18	2,8	1,2	6,5
Pas de consommation de langotine A, ni de produits en contact avec la langotine A	29	90	1		

Une association avec la listériose était trouvée avec une force très élevée chez les consommateurs de langotine de marque A (OR : 16,9). Une association était également trouvée chez les consommateurs de produits potentiellement contaminés par la langotine A avec une force plus faible (2,8) mais

significative.

L'analyse stratifiée selon les 3 grands groupes à risque de listériose a montré que cette contamination croisée avait un impact différent selon les groupes à risque.

Tableau 8 : Analyse cas-témoin selon la forme clinique de listériose, de la consommation de langotine A, ou de produits en contact avec de la langotine A par rapport aux sujets non consommateurs de langotine A et de produits ayant été en contact avec de la langotine A

	OR	IC de l'OR à 95%	
Forme sans terrain (cas=20, témoins=26)			
Consommation de langotine marque A	20	2,9	212
Consommation de produits coupés par le trancheur de la langotine A	0,8	0,01	11
Pas de consommation de langotine A, ni de produits en contact avec langotine A	1		
Forme materno-néonatale (cas=43, témoins=59)			
Consommation de langotine marque A	52	9,6	486
Consommation de produits coupés par le trancheur de la langotine A	3,8	1	14
Pas de consommation de langotine A, ni de produits en contact avec la langotine A	1		
Forme avec terrain (cas=21, témoins=31)			
Consommation de langotine marque A	2,5	0,3	19
Consommation de produits coupés par trancheur de langotine A	3,2	0,7	18
Pas de consommation de langotine A, ni de produits en contact avec la langotine A	1		

Les patients sans terrain ont été infectés par la listériose uniquement en consommant de la langotine A, source de l'épidémie. Les femmes enceintes ont été contaminés principalement en consommant la langotine A, mais également par des produits contaminés lors de la coupe. Chez les personnes avec terrain, la force de l'association est du même niveau que le patient ait ingéré de la langotine A ou un produit contaminé par de la langotine A.

Lors de l'investigation, les produits contaminés par la langotine sur les lieux de vente avaient un niveau de contamination très faible alors que la langotine pouvait avoir un niveau de contamination très élevée. L'analyse cas-témoins conforte cette observation. Les sujets sans terrain sont ceux qui ont besoin d'une dose forte de *Listeria* pour être infectés, alors que les sujets avec terrain qui sont pour la plupart immunodéprimés peuvent se contaminer avec des doses faibles. Pour des produits contaminés sur le lieu de vente tels que le jambon, le délai entre la contamination et la consommation au domicile ne permet pas une multiplication importante des *Listeria*. De plus, la composition du jambon est moins propice à la multiplication des *Listeria* que des produits en gelée tels que la langotine.

Plusieurs enseignements ont été tirés de cette investigation :

- 1) tout d'abord, elle a convaincu le ministre de la santé de l'époque (B. Kouchner) de la nécessité d'une structure de coordination composée de personnels compétents et mobilisables à tout moment pour investiguer ce type d'épidémie. Elle a accéléré la création de cette structure, inspirée du CDC américain, dont le projet était en gestation depuis plusieurs années. Le Réseau National de Santé Publique (RNSP), est créé par décret en septembre 1992, et installé à l'hôpital National de Saint-Maurice à partir de janvier 1993. Lors de la conférence de presse du 15 février 1993, le Pr J-F Girard expliquait « Cette épidémie est pour nous comme un cas d'école confirmant la nécessité de l'existence d'un système performant de surveillance épidémiologique » (Annexe 17).
- 2) l'efficacité de la cellule de coordination interministérielle qui s'était formée spontanément au cours de l'investigation.
- 3) le rôle déterminant des enquêtes cas-témoin qui ont permis tout d'abord d'orienter les prélèvements sur la charcuterie et dans un second temps, d'identifier le produit (44).
- 4) l'efficacité des prélèvements chez les distributeurs qui a permis d'identifier des produits contaminés par la souche épidémique. La présence de *Listeria* sur les ustensiles de découpes (couteau, trancheur) a mis en évidence le rôle de certaines pratiques dans la diffusion de la contamination de la langue de porc à d'autres aliments.
- 5) l'intérêt de raccourcir les délais de transmission des souches au CNR et de centraliser l'ensemble des souches au même endroit.

Cette épidémie a eu également des conséquences pour la gestion du risque de contamination par *Listeria* avec la sensibilisation :

- des producteurs sur le risque de contamination par *Listeria* avec inspection de 3000 établissements
- des distributeurs sur les bonnes pratiques d'hygiène dans les rayons à la coupe
- des consommateurs sur les mesures de prévention, notamment sur le risque de contamination dans le réfrigérateur
- des femmes enceintes, des personnes immunodéprimés, et personnes âgés sur leur plus grande vulnérabilité à cette maladie

1.2 Mise en place d'une surveillance nationale de la listériose

1.2.1 L'épidémie de 1993 valide en France la démarche de l'épidémiologie dite d'intervention

Cette nouvelle épidémie survenue dans l'année 1993 est importante car pour la première fois, les autorités de santé ont communiqué sur un risque en se fondant sur des arguments épidémiologiques, en l'absence de certitude microbiologique (45).

Cette épidémie localisée principalement dans la partie ouest de la France, a concerné 38 cas, principalement des femmes enceintes ou des nouveau-nés (31 cas). Elle a été à l'origine de 10 morts foétales ou néonatales, et du décès d'un homme de 57 ans.

L'alerte a été donnée en Juillet 1993 par le CNR et le RNSP a été chargé de l'enquête le 12 août 1993.

Figure 14: Courbe épidémique de l'épidémie de listériose survenue en France en 1993 (45)

JID 1998; 177 (January)

Listeriosis Outbreak and Rillettes

157

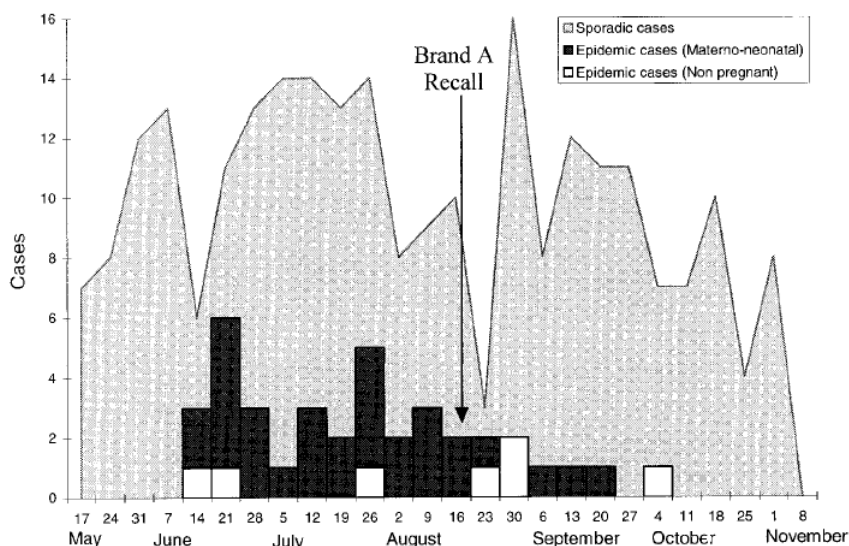


Figure 1. Reported cases of listeriosis by week of diagnosis, France, 17 May 1993 to 8 November 1993.

L'investigation a bénéficié des retombées positives de l'épidémie de 1992 :

-existence du RNSP : les épidémiologistes du RNSP mobilisés pour investiguer cette alerte le 12 Aout ont réalisé immédiatement les interrogatoires pendant une période où les effectifs sont réduits au niveau central et départemental.

-enquête exploratoire : elle a pu être menée rapidement grâce à l'existence des questionnaires élaborés lors de l'investigation de 1992 ; les questionnaires des témoins de l'épidémie de 1992

résidant dans l'ouest ont été utilisés pour formuler des hypothèses

-la cellule inter-administrations formée en 1992 a pu être réunie avec des interlocuteurs expérimentés

-la nomination du laboratoire de J. Rocourt à l'Institut Pasteur comme unique CNR des Listeria depuis 1993, après le départ du Pr Courtieu du CNR de Nantes, avait simplifié le circuit des souches. L'envoi direct à l'I. Pasteur permettant une meilleure réactivité du CNR (alerte donnée sur 10 cas).

L'hypothèse sur la source (rillettes achetées dans un magasin de l'enseigne Leclerc) a été émise à partir de 6 interrogatoires de l'enquête exploratoire, grâce à l'utilisation des interrogatoires des témoins de l'épidémie de 1992.

Une enquête cas-témoins a été réalisée ensuite avec des témoins appariés sur les cas de l'épidémie en cours. Les témoins ont été choisis sur 2 types de critère : même susceptibilité à la listériose que le malade (grossesse, pathologie sous-jacente, âge) et possibilité d'être exposé au véhicule de l'épidémie (proximité géographique). Pour augmenter la puissance de l'étude, 4 témoins ont été sélectionnés pour chaque cas MN.

Le produit (rillettes et pâté de la marque Tradilège qui est une marque fabriquée exclusivement pour les magasins Leclerc) a été incriminé le 19 Aout sur les 4 éléments suivants:

1) enquête cas-témoins: force de l'association entre la listériose et le fait d'avoir acheté dans un magasin Leclerc de la charcuterie (OR : 11,7 IC (2,1-64)) et en particulier des rillettes (OR : 18; IC (2,7-118))

Tableau 9 : Etude cas-témoins de la consommation de charcuterie lors l'épidémie de listériose de 1993 : résultats au 19 Aout

	Malades n = 13	Témoins n = 18	Odds-ratio non apparié	Intervalle de confiance à 95 %
Charcuterie	13	15	non calculable	0,3 - non calculable
Pâté	11	13	2,1	0,3 - 13,1
Pâté de foie	8	9	1,6	0,4 - 6,8
Rillettes de porc	11	7	8,6	1,5 - 51,3
Jambon	11	17	0,3	0,03 - 4,0
Saucisses	8	8	2,0	0,5 - 8,6
Charcuterie « Leclerc »	10	4	11,7	2,1 - 64,0
Rillettes de porc «Leclerc»	9	2	18,0	2,7 - 118,4

« Leclerc » : acheté dans un établissement Leclerc

2) les consommateurs de rillettes achetées dans un magasin autre que Leclerc n'avaient pas un risque significativement plus élevé d'être atteint de listériose que les non –consommateurs de rillettes.

Tableau 10 : Etude cas-témoins de la consommation de rillettes lors l'épidémie de listériose de 1993 : résultats au 19 Aout

	Malades	Témoins	Odds ratio non apparié O.R.	Intervalle de confiance à 95%	
Effectifs				Borne inf	Borne sup
Rillettes «Leclerc»	9	2	25	2	300
Rillettes achetées dans un autre supermarché	2	5	2	0,1	7
Non consommateurs de rillettes	2	11	1 (réf)		

3) notion d'un incident dans l'usine fin mai : du 17 au 30 Mai, il y a eu un doublement de la production de rillettes conditionnées en pot avec passage de la rotation des équipes de production travaillant sur la chaîne de fabrication des rillettes de 2 à 3 "huit". Ce passage à une production continue, aurait raccourci le temps de désinfection de certaines pièces. Début Juin, lors d'un contrôle de routine, il avait été noté une augmentation du nombre de coliformes isolés sur un prélèvement de surface effectué sur la chaîne de fabrication des rillettes.

4) existence d'une souche de *Listeria monocytogenes* isolée en mai lors d'un prélèvement de lardon réalisé dans cette usine. Cette souche était du même lysotype que les souches de *Listeria monocytogenes* des cas épidémiques.

Le rappel des rillettes a été fait par le producteur le 19 août sur ces arguments épidémiologiques. Il a été suivi le 24 août par un communiqué de presse du DGS alertant les consommateurs(Annexe 18).

COMMUNIQUE DE PRESSE du 24 Août 1993

La Direction Générale de la Santé, la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes et la Direction Générale de l'Alimentation communiquent :

Le Centre National de Référence des Listérioses de l'Institut Pasteur de Paris ayant constaté la survenue de plusieurs cas groupés de listériose dûs à une souche relativement rare (et différente de celle responsable de l'épidémie de 1992), une enquête épidémiologique a été confiée fin juillet par les autorités sanitaires au Réseau National de Santé Publique.

Le 18 août 1993 les premiers résultats de l'enquête épidémiologique ont permis d'envisager une origine alimentaire en relation avec la consommation de rillettes de porc de marque "TRADILEGE" fabriquées en mai 1993 par les établissements KERMENE et dont les Centres Leclerc sont les distributeurs exclusifs.

En liaison avec les services de l'Etat et dans l'attente des résultats des études microbiologiques approfondies actuellement en cours, les établissements Kermene ont préventivement suspendu la fabrication de ce produit. Les Centres Leclerc qui le commercialisent l'ont retiré de la vente ; ils ont également demandé à leurs clients de rapporter les rillettes en leur possession à des fins d'analyses complémentaires.

Au 23 août 1993, 25 cas en rapport avec cette souche sont connus. Les autorités sanitaires rappellent que cette affection dont on dénombre en moyenne 500 cas par an est surtout grave chez les femmes enceintes (risque vital pour le fœtus et le nouveau-né), chez les sujets immunodéprimés ainsi que chez les personnes âgées. Il est conseillé aux femmes enceintes qui auraient consommé ce produit et qui ressentiraient un accès de fièvre de consulter leur médecin sans délai.

Le distributeur, Michel Edouard Leclerc, déclare alors lors d'une conférence de presse : « Nous prenons des précautions car « **nous ne serons pas les Garretta de la distribution** ». Nous allons utiliser la dramatisation du ministère de la santé pour récupérer les pots suspects mais nous sommes perplexes sur l'origine de la contamination. Les contrôles effectués à l'abattoir, dans les chaînes de production, dans les magasins, par les services vétérinaires sont tous négatifs. De plus ce type de *Listeria* disparaît à la cuisson à 70°C et les rillettes sont des produits cuits à 100°C. Enfin le ministère de la santé a fait une relation entre la contamination et l'ouest de la France, or nos rillettes sont vendues dans toute la France » (Annexe 19)

La confirmation par le CNR que les rillettes Tradilège étaient bien contaminées par une souche de *Listeria monocytogenes* identique à celle des malades a été faite le 10 septembre. Vingt jours se sont écoulés entre les mesures de rappel et l'implication microbiologique des rillettes.

Après le communiqué de presse du 24 août, l'information à la presse était assurée exclusivement par la cellule de communication de la DGS. Michel Edouard Leclerc a profité du mécontentement de journalistes qui ne trouvaient pas d'informations suffisantes auprès de cette cellule pour gérer au mieux sa communication par sa disponibilité et sa rapidité à diffuser les informations. Dès qu'il a connu les résultats de l'Institut Pasteur, il a ainsi devancé l'annonce officielle en organisant une conférence de presse pour annoncer la confirmation bactériologique de la contamination de ses produits, et mettre en avant la promptitude du retrait et son action constante pour la défense du consommateur (Annexe 19).

Des prélèvements avaient été réalisés dans les réfrigérateurs de 13 malades portant sur 29 aliments dont 4 pots de rillettes Tradilège. La souche épidémique a été isolée uniquement dans les rillettes Tradilège. Finalement, la souche épidémique a été isolée dans 3 des 4 pots de rillettes prélevés chez des malades, et dans 15 des 510 pots de rillettes Tradilège retirées du marché ou rapportés par les consommateurs (3% de pots contaminés). Dans les 349 produits de charcuterie de différentes marques prélevés sur les lieux de vente, la souche épidémique a été isolée uniquement sur des produits de la marque Tradilège (pâté de foie et de campagne, lardons).

La majorité des interrogatoires (59 %) ayant été effectués après cette annonce, l'influence de l'annonce dans les médias du retrait des rillettes Tradilège sur les résultats de l'enquête cas-témoins a été prise en compte dans l'analyse. Après l'annonce dans les médias, la force de l'association entre consommation de pâté de foie et listériose reste stable alors que la force de l'association consommation de rillettes de porc et listériose a doublé.

Figure 15: Etude cas-témoins de la consommation de produits de charcuterie achetés dans un magasin « Leclerc » lors de l'épidémie de listériose de 1993 : analyse globale et analyse chez les sujets interrogés avant la médiatisation de l'épidémie impliquant les rillettes Tradilège

cas/ témoins	Analyse partielle interrogatoires des malades effectués avant la médiatisation c: 21 / t: 77		Analyse globale sur tous les interrogatoires c: 35/ t:120	
	OR apparié	IC à 95 %	OR apparié	IC à 95 %
Charcuterie « Leclerc »	16,1	2,7 - 95	29,2	5,5 - 155
Pâté de foie « Leclerc »	6,6	1,6 - 26,2	6,9	2,0 - 23,6
Pâté de campagne « Leclerc »	5,7	1,6 - 20,4	4,0	1,5 - 10,5
Rillettes de porc « Leclerc »	14,1	2,6 - 76,6	29,6	6,0 - 145,5

Compte-tenu des modifications observées après l'annonce auprès du grand public, l'analyse multivariée finale par régression logistique conditionnelle a été réalisée à la fin de l'étude sur les 21 cas et 77 témoins interrogés avant le communiqué de presse. Une analyse de a été faite en ne tenant compte, comme pour l'analyse univariée, que des réponses obtenues lors du premier interrogatoire.

Les 8 variables correspondant à la consommation d'aliments apparaissant à risque dans l'analyse univariée (OR supérieur à 1 et limite inférieure de l'IC proche de 1) ont été entrées dans le modèle. Le modèle complet donnait les résultats présentés dans le tableau suivant.

Tableau 11 : Etude cas-témoins de la consommation de produits de charcuterie achetés dans un magasin « Leclerc » lors de l'épidémie de listériose de 1993 : analyse multivariée

	OR ajusté	IC95%
Pâté de foie «Leclerc»	7,3	0,6-85,5
Pâté de campagne «Leclerc»	4,6	0,5-40,8
Rillettes de porc «Leclerc»	8,6	0,97-75,6
Jambon cuit «Leclerc»	0,6	0,08-4,0
Jambon cru «Leclerc»	0,8	0,1-5,6
Saucisson sec «Leclerc»	0,4	0,05-3,3
Saucisson à l'ail «Leclerc»	13,1	0,6-282,5
Saucisses de Strasbourg «Leclerc»	1,4	0,1-17,4

Après exclusion successive des variables ne contribuant pas significativement au modèle ($p < 0,05$), le modèle final conserve 2 variables associées significativement à la maladie : les rillettes de porc «Leclerc» » et le « pâté de campagne «Leclerc» » :

	OR ajusté	IC95%
Pâté de campagne «Leclerc»	5,0	1,0-24,1
Rillettes de porc «Leclerc»	10,9	2,1-54,4

Plusieurs enseignements ont été tirés de cette épidémie:

1) le bien fondé de réaliser un rappel même si la source n'a pas été formellement identifiée : le nombre de cas évités par ce retrait, en se basant sur le tonnage des rillettes non mises sur le marché a été estimé à 6 cas

2) l'intérêt des prélèvements réalisés au domicile des malades: la probabilité de trouver la souche épidémique est plus élevée dans ces produits que dans les produits rappelés.

3) la gestion du « risque listeria » au niveau de la production : lorsqu'une souche est implantée dans une usine, elle peut contaminer plusieurs chaînes de production (pâtés, lardons, rillettes).

L'enquête a également montré la limite des contrôles réalisés dans l'usine : les analyses des pots présents dans l'usine étaient toutes négatives alors qu'elles ont été positives sur les pots de rillettes produits au moment de l'arrêt de la fabrication et saisis dans les magasins. Il se peut que la contamination des pots présents dans l'usine ait été trop faible pour être détecté par les méthodes utilisées à l'époque. Les ruptures de la chaîne du froid lors du transport et du stockage chez le distributeur auraient pu élever également le niveau de contamination et permettre d'isoler plus facilement des *Listeria*. L'investigation a identifié la phase finale de production (mise des rillettes en pot) comme la phase sensible où la contamination avait dû se produire (une souche épidémique a été isolée dans cette salle ainsi que sur le plateau où étaient posés les pots de rillettes pendant la phase de remplissage). Lorsque la contamination est intermittente, la probabilité que l'échantillon prélevé en fin de production soit contaminé est extrêmement faible. Cette investigation a montré l'intérêt de promouvoir une démarche de maîtrise de risque s'appuyant sur une analyse des points critiques de fabrication.

4) les effets du communiqué de presse par les ministères : une rupture brutale de la courbe épidémique a été observée à partir du moment où l'information a été donnée au public. Vu la durée d'incubation et le nombre de cas observés les semaines précédant le retrait, le nombre de cas materno-neonataux attendus était de 9 cas. Seuls 4 cas ont été observés. Il se peut que des cas de listériose aient été évités par une antibiothérapie prescrite aux femmes enceintes fébriles ayant consommé des rillettes Tradilège. Les recommandations du communiqué de presse ont dû avoir un effet car aucun des 5 cas diagnostiqués après le 23 août n'avaient consommé de rillettes Tradilège après cette date. Le seul cas tardif, qui s'est probablement contaminé après le communiqué du 23 août avait consommé du pâté de campagne Tradilège acheté à la coupe. Ce cas aurait peut-être pu être évité si le communiqué n'avait pas été ciblé uniquement sur les rillettes

Lors de cette épidémie, une étude a été réalisée auprès des malades et de leurs témoins sur leur façon de consommer les rillettes. L'analyse de ce questionnaire complémentaire a montré un lien entre la maladie et des ruptures successives de la chaîne du froid chez le consommateur.

L'analyse cas-témoin chez les 58 consommateurs de rillettes (26 malades et 32 témoins) montre que les malades se distinguent des témoins par une consommation plus fractionnée d'un même pot que les témoins. Ils ont tendance à sortir plus fréquemment le pot de rillettes du réfrigérateur et donc à le maintenir à une température plus favorable à la multiplication des *Listeria*.

Tableau 12 : *Tableau Etude cas-témoins de la fréquence de consommation du même pot de rillettes lors l'épidémie de listériose de 1993*

Fréquence de consommation du même pot de rillettes			
	Malades	Témoins	OR non app.
<5 fois	12	24	1
5-9 fois	8	6	2,9
>9 fois	3	1	6,5
Chi2 de tendance	p=0,04		

Les malades semblent avoir l'habitude de conserver le pâté à la coupe et les rillettes en pot plus longtemps que les témoins, bien que les chi2 de tendance ne soient pas significatifs.

Tableau 13 : *Etude cas-témoins de la durée de conservation des rillettes en pot et du pâté à la coupe lors de l'épidémie de listériose de 1993*

Durée de conservation	Pâté à la coupe			Rillettes en pot		
	Malades	Témoins	OR non ap.	Malades	Témoins	OR non app.
<3 jours	9	31	1	7	14	1
4-6 jours	3	5	2,1	6	9	1,3
>6 jours	4	4	3,4	12	9	2,7
	Chi2 de tendance p=0,10			Chi2 de tendance p=0,12		

D'autres facteurs ont été étudiés : achat de rillettes à la coupe/versus rillettes en pot ; nombre de fois où les rillettes ont été consommées durant le mois précédant la maladie. Ces facteurs n'ont pas été trouvés associés à la maladie.

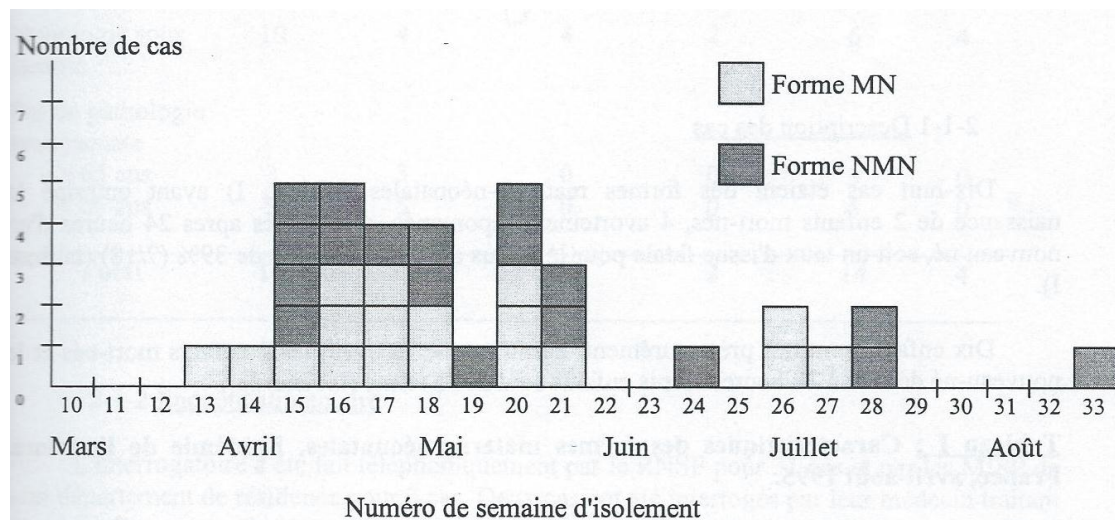
Lors de cette épidémie, les délais d'incubation calculés chez les personnes ayant consommé des rillettes une seule fois, étaient plus longs chez la femme enceinte (42 jours) que chez les autres cas (13 et 10 jours).

Cette épidémie a également permis de mieux définir le rôle respectif de la DGS et du RNSP pour l'investigation des épidémies. Lors de la première alerte du CNR fin juillet, l'investigation avait été commencée par la DGS, le RNSP n'ayant été chargé de l'enquête qu'à partir du 12 août lorsque l'épidémie s'est amplifiée. La rapidité de l'enquête et son succès ont donné une légitimité au nouveau dispositif mis en place en 1992. L'intervention du RNSP dès la phase d'alerte avec des conclusions rapides apportées quant au véhicule de l'épidémie, permettant aux autorités de prendre des décisions argumentées, a validé auprès de ces dernières l'intérêt et l'efficacité de ce dispositif.

1.2.2 L'épidémie de 1995 : une traçabilité complexe

L'investigation de l'épidémie de 1995 liée à la consommation de brie de Meaux a été marquée par une enquête de traçabilité difficile avec une contamination de différents établissements intervenant dans le processus de production (fromagerie, affineur).

Figure 16: Répartition hebdomadaire des 36 cas (18 Materno-néonataux et 18 non Materno-néonataux) de l'épidémie de listériose liée à la consommation de brie de Meaux, Avril-Août 1995



L'alerte a été donnée le 28 avril 1995 par le CNR qui signalait la survenue de 6 cas de listérioses sur une période de 15 jours. Ces cas étaient tous infectés par une souche de *Listeria monocytogenes* 4b du lysovar 2389 :3552 :2425 :1444 :1317 :3274 :267 :47 :52 :108 :340 :312). Ce lysovar, était à l'origine de 1 à 8 cas de listériose par an les années précédentes (46).

Le CNR avait reçu, depuis le début de l'année, 5 souches du même lysovar provenant de 4 produits laitiers et d'un produit de charcuterie. L'identification précise des produits concernés a été difficile du fait de la clause de confidentialité à laquelle sont astreints les laboratoires en charge des autocontrôles des entreprises. L'identité des producteurs n'a pu être obtenue pour des raisons de santé publique qu'avec un délai de 4 jours ouvrables après l'alerte du CNR. Les 4 souches isolées de produit laitier provenaient de brie de Meaux.

Au 5 mai, l'enquête exploratoire auprès des malades a montré que le seul aliment consommé par l'ensemble des 6 cas était le brie de Meaux. Une enquête cas-témoins a alors été initiée avec appariement sur le terrain. Les témoins des cas materno-néonataux étaient sélectionnés par les obstétriciens et ceux des cas avec pathologie sous-jacente par le médecin des cas. Les témoins des cas sans terrain étaient sélectionnés par le patient parmi ses relations.

Le 18 mai, les premiers résultats des enquêtes cas-témoins confirmaient ceux de l'enquête exploratoire. Les autorités publiques ont émis un communiqué de presse informant de l'existence d'une épidémie de listériose due à des lots de brie de Meaux (Annexe 20).

L'interrogatoire des témoins a été suspendu après la médiatisation de l'information sur l'aliment mis en cause. Deux type d'analyse ont été réalisées : une analyse appariée portant sur les cas interrogés avant la médiatisation pour lesquels au moins un témoin avait été interrogé avant cette date et une analyse non appariée sur l'ensemble des cas et des témoins interrogés avant la médiatisation après stratification sur le terrain (forme materno-néonatales, malades avec terrain, malades sans terrain).

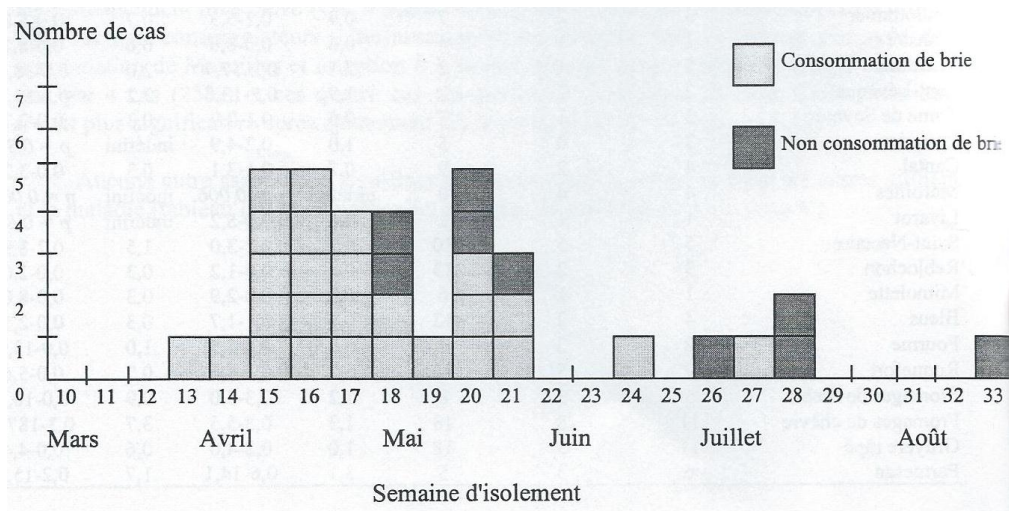
Tableau 14 : Consommation de fromages des cas et des témoins, épidémie de listériose, avril-août 1995

EXPOSITION	CAS		TEMOIN (n =26)	ANALYSE NON APPARIEE		ANALYSE APPARIEE	
	Analyse non appariée (n = 16)	Analyse appariée (n = 9)		OR	IC à 95%	OR	IC à 95%
Camembert	12	6	17	2,2	0,4-10,2	1,21	0,1-14,5
Brie	14	9	13	9,8	1,4-65,0	indéfini	$p = 0,02$
Marcellin	1	1	6	0,2	0,0-2,3	0,4	0,0-5,5
Coulommier	3	2	7	0,9	0,1-5,3	0,7	0,0-6,8
Munster	1	1	4	0,6	0,0-8,6	0,6	0,0-8,7
Vacherin	2	1	2	2,1	0,2-17,4	2,0	0,0-38,4
Pont-Lévêque	2	2	2	1,9	0,2-13,6	2,2	0,1-33,8
Tome de Savoie	3	1	7	0,6	0,1-2,9	0,3	0,0-2,7
Pyrénées	3	0	5	1,0	0,2-4,9	indéfini	$p = 0,39$
Cantal	4	2	9	0,7	0,1-3,1	0,3	0,0-3,2
Maroilles	4	4	0	indéfini	$p = 0,006$	indéfini	$p = 0,004$
Livarot	1	1	2	0,6	0,0-8,2	indéfini	$p = 0,83$
Saint-Nectaire	5	5	10	0,7	0,2-3,0	1,5	0,2-8,9
Reblochon	3	2	13	0,2	0,0-1,2	0,3	0,0-2,0
Mimolette	1	1	6	0,3	0,0-2,9	0,3	0,0-8,0
Bleus	4	2	12	0,4	0,1-1,7	0,3	0,0-2,1
Fourme	2	2	4	0,6	0,1-3,5	1,0	0,0-13,0
Roquefort	9	5	14	1,2	0,3-4,6	0,7	0,0-5,6
Fromages de brebis	5	3	8	1,2	0,3-5,0	0,9	0,0-10,1
Fromages de chèvre	11	8	18	1,3	0,3-5,5	3,7	0,3-187,1
Gruyère râpé	11	5	18	1,0	0,2-4,0	0,6	0,0-4,4
Parmesan	6	3	5	3,1	0,6-14,1	1,7	0,2-15,1

L'enquête sur l'origine des bries consommés par les cas a été faite simultanément à l'enquête cas-témoins, avec des prélèvements dans les lieux de vente ou restaurants indiqués par les malades. Les différentes investigations ont montré que l'épidémie était attribuable à la consommation de brie de Meaux provenant d'un circuit regroupant 4 établissements : 3 fromageries et un affineur. Des souches de *Listeria monocytogenes* d'un lysovar similaire à celui des cas ont été isolées dans des fromages prélevés des 2 de ces fromageries et chez leur affineur.

Trente des trente-six cas épidémiques ont été diagnostiqués en avril, mai et juin. Sur les six cas survenus en fin d'épidémie, seuls 2 avaient consommé du brie. L'enquête auprès des témoins ayant été arrêtée après la médiatisation, il n'a pas été possible de faire une analyse cas-témoins sur ces derniers cas.

Figure 17: Distribution hebdomadaire des cas de listériose en fonction de leur consommation de brie lors de l'épidémie de 1997



Cette épidémie a mis en lumière les problèmes posés par :

- une mauvaise traçabilité dans certains magasins ne permettant pas d'identifier le producteur du brie de Meaux acheté par le malade
- les clauses de confidentialité des laboratoires chargés des autocontrôles qui ont retardé de quelques jours la mise de l'établissement sous procédure de contrôle renforcé ;
- la non communication du résultat d'un autocontrôle positif aux services vétérinaires (prélèvement de brie à la distribution contaminé à un niveau élevé : >10 000 cfu/g)
- les difficultés de trouver des témoins appariés sur le terrain en s'adressant au médecin traitant (un seul cas avec un terrain a pu être apparié avec un témoin ayant la même pathologie) et l'intérêt de continuer l'enquête cas-témoins tant que l'épidémie n'est pas terminée.

Cette épidémie a souligné l'intérêt que les souches isolées de prélèvements alimentaires et humaines soient analysées dans le même laboratoire (CNR). Elle a également contribué à mieux connaître le délai d'incubation de la listériose. En effet, 7 cas avaient consommé une seule fois du brie de Meaux. L'incubation était nettement plus longue chez les femmes enceintes (12, 22, 31, 33, 37, 67 jours) que pour le cas avec forme neuroméningée (8 jours)

1.2.3 Enquête cas-témoin sur les listérioses de l'année 1997

Une enquête avec inclusion prospective des cas de listérioses a été entreprise en 1997 (Annexe 21). Son but principal était d'identifier des facteurs de risque alimentaires (type d'aliments et pratiques à risque) et médicamenteux (prise d'antiacides-antiulcéreux, de laxatifs, d'antibiotiques) des listérioses sporadiques.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

- évaluer la connaissance des mesures préventives dans les groupes à risque
- déterminer, en cas d'épidémie la pertinence de disposer des résultats de l'interrogatoire alimentaire au moment de l'alerte, l'objectif étant de donner des arguments pour décider ou non d'instaurer dans l'avenir un interrogatoire systématique de tous les patients atteints de listériose.

La méthode utilisée était une étude cas-témoin (1 cas/ 1 témoin) avec appariement sur le terrain (forme MN ou non MN, pathologie sous-jacente), avec un interrogatoire sur le mois précédant la date de diagnostic de la maladie (Annexe 22).

L'analyse de cette étude réalisée par Henriette de Valk a porté sur 242 listérioses identifiées en 1997, dont 228 cas sporadiques et 14 cas épidémiques

1.2.3.a) Enquête cas-témoins sur les listérioses sporadiques

120 cas et 120 témoins ont été inclus dans l'analyse (47 cas MN et 73 cas non MN). L'association entre le facteur étudié (exposition) et la maladie a été évaluée en calculant l'Odds Ratio (OR) apparié et son intervalle de confiance à 95% calculé par la méthode de Mantel Haenszel.

Tableau 15 : Consommation de charcuterie des 120 cas et 120 témoin appariés, analyse univariée, étude listériose sporadique 1997

Charcuterie	Cas N=120 %	Témoins N=120 %	Paires discordantes		OR apparié	IC 95%	p
			Cas exposés	Cas Non exposés			
Strasbourg non cuite	9	5	11	6	1,8	0,7-5,0	0,3
Rillettes	33	30	28	24	1,2	0,7-2,0	0,6
Lardons cru	6	7	7	8	0,9	0,3-2,4	1
Pâté	53	59	23	30	0,8	0,5-1,3	0,4
Charcuterie à cuire (chipolata, farce)	54	60	24	31	0,8	0,5-1,3	0,4
Jambon blanc	78	84	14	21	0,7	0,3-1,3	0,3
Saucisson sec	41	53	21	36	0,6	0,3-1,0	0,05
Charcuterie en gelée	20	31	19	32	0,6	0,3-1,1	0,07

Tableau 16 : Consommation de fromage et de lait par 120 cas et 120 témoins appariés, analyse univariée, étude listériose sporadique 1997

Produit consommé	Cas	Témoins	Paires discordantes		OR	IC 95%	
	n	n	exposé	non exposé	apparié		
Emmental râpé préemballé, non cuit	39	32	27	18	1,5	0,8-2,7	0,2
Pont-l'Évêque	8	6	6	4	1,5	0,4-5,3	0,8
Munster	11	8	10	7	1,4	0,5-3,8	0,6
St Paulin	12	9	11	8	1,4	0,6-3,4	0,6
Emmental/Gruyère	65	60	28	22	1,3	0,7-2,2	0,6
Brie	43	36	35	27	1,3	0,8-2,1	0,4
Camembert	72	68	26	21	1,2	0,7-2,2	0,6
Fromages des Pyrénées	12	10	11	9	1,2	0,5-3,0	0,8
Parmesan râpé préemballé, non cuit	10	8	11	9	1,2	0,5-3,0	0,8
Comté	30	28	19	16	1,2	0,6-2,3	0,7
Chèvres	46	43	27	23	1,2	0,7-2,1	0,7
Fêta	6	5	7	6	1,2	0,4-3,5	1
St Félicien	6	5	7	6	1,2	0,4-3,5	1
Coulommiers	31	31	24	24	1	0,5-1,8	0,9
Morbier	7	7	7	7	1	0,4-2,9	0,8
Reblochon	20	21	19	20	1	0,5-1,8	1
Tomme	17	18	18	19	1	0,5-1,8	1
St Nectaire	16	17	15	16	0,9	0,5-1,9	1
Cantal	19	21	17	19	0,9	0,5-1,7	0,9
St Marcellin	8	9	8	9	0,9	0,3-2,3	1
Bleus	35	38	23	26	0,9	0,5-1,6	0,8
Mozzarella	7	9	6	9	0,7	0,2-1,9	0,6
Fromage de type hollandais	9	18	6	16	0,4	0,2-1,0	0,04

Tableau 17 : Consommation de produits de la pêche, de crudités et de desserts par 120 cas et 120 témoins appariés, analyse univariée, étude listériose sporadique 1997

Aliment	Cas	Témoins	Paires discordantes		apparié	IC 95%	
	n (%)	n (%)	exposé	non exposé			
Produits de la pêche :							
Crevettes	38	48	27	40	0,7	0,4 – 1,1	0,14
Poisson fumé	33	40	22	30	0,7	0,4 – 1,3	0,3
Coquillages crus	11	19	9	19	0,5	0,2 – 1,1	0,09
Tarama	7	9	6	9	0,7	0,2 – 1,9	0,61
Surimi	14	18	12	17	0,7	0,3 – 1,5	0,46
Crudités :							
Crudités ou salade prêt à consommer	29	36	18	26	0,7	0,4 – 1,3	0,29
Graines germées	5	6	6	7	0,9	0,3 – 2,6	1
Desserts :							
Crème glacée	38	38	23	24	1	0,5 – 1,2	1
Pâtisserie achetée	47	55	24	34	0,7	0,4 – 1,2	0,24

Les fromages ont été regroupés pour l'analyse multivariée en classes de fromage. Un fromage a été défini comme potentiellement au lait cru si ce fromage était produit, uniquement ou entre autres, au lait cru, et si la personne ne pouvait pas assurer que le fromage était pasteurisé ni citer une marque connue comme celle d'un fromage pasteurisé.

Une analyse de régression logistique conditionnelle a été effectuée en fonction des résultats de l'analyse univariée. Ont été retenues les variables statistiquement associées à la maladie, pour l'ensemble des cas, avec un seuil $p \leq 0,1$. La procédure d'élimination descendante pas à pas a été suivie pour obtenir le meilleur modèle réduit. Les variables suivantes ont été retenues pour le modèle initial : consommation de : fromage à pâte molle possiblement au lait cru, fromage type Hollandais, fromage râpé préemballé et consommé cru, charcuterie en gelée, saucisson sec, saucisse de Strasbourg non réchauffée, crevettes, dinde. Le modèle final suggère que, après ajustement sur la consommation des autres aliments, la consommation de fromage à pâte molle possiblement au lait cru était associée à une augmentation de risque de listériose avec un OR de 2,1 (IC : 1,1 – 4,2)

Tableau 18 : Aliments à risque de listériose: analyse multivariée de l'étude cas-témoins, étude listériose sporadique de 1997

Aliment	Odds ratio		
	ajusté	IC95%	P
Fromage à pâte molle possiblement au lait cru	2,1	1,1 – 4,2	0,02
Fromage type hollandais	0,3	0,1 – 0,9	0,03
Dinde	0,5	0,3 – 0,9	0,02

Parmi les autres facteurs analysés, un autre facteur de risque était associé significativement aux cas en analyse univariée: la prise d'antiacides ou d'antiulcéreux (OR:2,4 IC 95% 1,1-5,3).

Tableau 19 : Consommation de médicaments: analyse univariée de l'étude cas-témoins apparié, étude listériose sporadique de 1997

Médicament	Cas %	Témoins %	Paires discordantes		OR apparié	IC 95%	P
			Cas exposé	Cas non exposé			
Anti-acides ou anti-ulcéreux (n)	(107)	(108)					
Oui	29	18	22	9	2,4	1,1 – 5,3	0,1
Non	71	82			1		
Laxatifs (n)	(104)	(108)					
Oui	16	9	11	6	1,8	0,7 – 5,0	0,3
Non	84	91			1		
Antibiotiques (n)	(103)	(107)					
Oui	18	14	12	8	1,5	0,6 – 3,7	0,5
Non	82	86			1		

Aucune pratique à risque de listériose n'a été identifiée parmi l'ensemble des pratiques explorées :

prise en compte de la DLC, temps entre l'achat et le stockage dans le réfrigérateur, hygiène du réfrigérateur : fréquence de nettoyage, mode de conservation des aliments, taux de remplissage), hygiène pour la préparation des repas (lavage des mains, nettoyage des ustensiles en contact avec des aliments crus, nettoyage des légumes)

D'autres enseignements ont été tirés de cette étude :

1) difficulté pour les consommateurs d'identifier les fromages au lait cru : 19% des personnes pensant ne pas consommer du fromage au lait cru ont cités dans leur consommation un fromage au lait cru.

2) connaissance de la listériose et des mesures préventives : aucune différence entre les malades et les témoins. En revanche, les femmes enceintes paraissaient mieux informées sur cette maladie que les autres groupes à risque : 45% d'entre elles connaissaient la listériose contre 25% des autres cas de listériose. Des informations sur la prévention avaient été délivrées à 28% des femmes enceintes. Aucune personne appartenant aux autres groupes à risque n'avait reçu de recommandations.

1.2.3.b) Epidémie de listériose de 1997

Cette épidémie est intéressante car l'enquête de traçabilité a permis de remonter à la source : une vache excrétrice de *Listeria*. Cette épidémie localisée principalement en Normandie a duré 5 mois. Elle a concerné un nombre de cas plus faible que les précédentes épidémies (14 cas : 5 cas MN; 9 cas non MN). Le nombre de personnes sans facteur de risque était élevé (6 cas). Il s'agissait d'une souche de *Listeria monocytogenes* rarement isolée par le CNR (0 cas en 1996, 1 cas en 1995) du sérotype 4 et du lysovar 2671/108/312.

L'alerte du CNR a débuté en septembre et a porté sur 6 cas en Juillet et Août dont 4 cas entre le 14 et 23 août.

Figure 18: Répartition hebdomadaire des cas de listériose épidémiques et sporadiques de Janvier à Octobre 1997

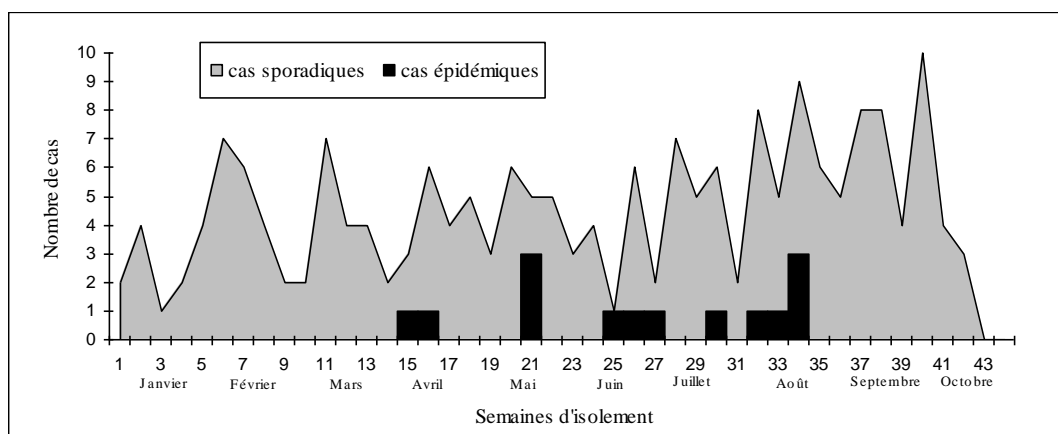
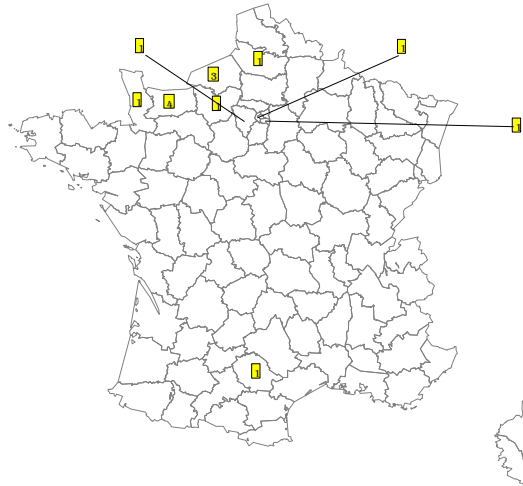


Figure 19: Répartition des cas de listériose épidémique en fonction du département de résidence, Episode épidémique 1997



Une première analyse cas-témoins a été réalisée rapidement grâce à l'enquête cas-témoins en cours sur les listérioses de l'année 1997. Le nombre de cas étant faible, l'analyse manquait de puissance (OR ns) mais avait permis de cibler plusieurs produits (OR ≥ 3) : brie, pont l'évêque, livarot, et rillettes

Un deuxième questionnaire a été établi pour obtenir plus d'informations sur ces aliments. Finalement, 11 sur 14 cas avaient consommé du pont l'évêque ou du livarot.

L'enquête de traçabilité avait été facilitée par 2 cas qui avaient consommé du pont l'évêque et du livarot une seule fois lors d'un repas pris au restaurant. L'enquête de traçabilité auprès de l'un des 2 restaurateurs avait permis d'identifier le producteur.

L'enquête chez ce producteur a révélé qu'une souche de *Listeria monocytogenes* avait été isolée d'un prélèvement de pont l'évêque lors d'un contrôle officiel réalisé 2 mois auparavant. L'inspection réalisée à l'époque chez ce producteur avait isolé d'autres souches de *Listeria monocytogenes* sur des prélèvements de pont l'évêque et sur des prélèvements de surface (hâloir). Une enquête de traçabilité avait été alors réalisée chez les 6 producteurs de lait livrant la fromagerie : La souche épidémique avait été retrouvée dans le tank d'un producteur avec du lait de 23 vaches ; des prélèvements réalisés sur du lait de ces 23 vaches avaient permis l'identification d'une vache excrétrice de lait contaminé par *Listeria*. Des mesures avaient alors été prises : fermeture de l'usine pour désinfection et exclusion de cette vache pour la collecte de lait.

Le typage par le CNR de cette souche isolée 2 mois auparavant a indiqué que cette souche était du même lysovar que celles des cas, et a donc confirmé l'implication de ce producteur dans l'épidémie en cours. L'inspection de l'établissement réalisée en septembre a identifié un nouveau dysfonctionnement. Lors de la reprise de la production en Juillet, après la désinfection de l'établissement, il y avait eu à nouveau un isolement de *Listeria monocytogenes* indiquant une persistance de la contamination de l'environnement. Cet isolement n'avait pas été notifié à la Direction des Services Vétérinaires comme cela aurait dû l'être. Un deuxième dysfonctionnement avait été identifié : la vache excrétrice continuait à produire du lait contaminé et le lait envoyé à une usine fabriquant du fromage pasteurisé.

Finalement, l'établissement producteur de pont l'évêque a été à nouveau fermé et la vache excrétrice a été abattue. Cette enquête a montré que la contamination avait concerné plusieurs chaînes de production (pont l'évêque et livarot).

Les enseignements de cette épidémie survenue au décours d'une enquête cas-témoins ont été nombreux :

1) l'intérêt de disposer des interrogatoires alimentaire des patients pour l'enquête exploratoire a été clairement démontré. Il a permis d'établir au plus vite un questionnaire ciblé sur les produits consommés par la majorité des cas.

2) l'intérêt que le CNR reçoive les souches de *Listeria monocytogenes* isolées lors de contrôles officiels permettant une mise en cause rapide du producteur. L'établissement a été identifié en une semaine grâce à la conjonction de rapidité de l'enquête alimentaire et du typage d'une souche isolée chez le producteur et qui avait été envoyée précédemment par le laboratoire vétérinaire au CNR. Une directive demandant aux laboratoires de transmettre les souches de *Listeria monocytogenes* isolées lors contrôles officiels figure dans la note de service DGAL/SDHA/N.98/N°8088 du 12 mai 1998 sur la gestion des non-conformités des denrées alimentaires.

3) l'interrogatoire ne portait pas sur une période assez longue puisque l'une des femmes enceintes de cette épidémie avait consommé du pont l'évêque une seule fois, 36 jours avant d'être malade.

4) le questionnaire utilisé dans l'enquête cas-témoins n'était pas assez détaillé pour l'investigation d'un épisode épidémique. Il manquait la marque des aliments et les lieux d'achat.

5) l'intérêt du typage par PFGE (électrophorèse en gel pulsé) des souches similaires en lysotypie : après analyse par PFGE de l'ensemble des souches de l'alerte (même lysovar), 5 souches étaient différentes. Les 5 cas infectés par ces souches habitaient dans des régions éloignées de la Normandie et ne consommaient pas de pont l'évêque, ni de livarot. Finalement ces 5 cas n'ont pas été considérés comme faisant partie de l'épidémie. Pour le bilan de l'enquête, l'appartenance au clone épidémique a été déterminée sur la base de la lysotypie et de la PFGE (profils similaires après digestion par 3 enzymes différentes). Les souches isolées du fromage, de l'environnement de la fromagerie et du lait de la vache étaient toutes similaires en PFGE à celles des cas épidémiques.

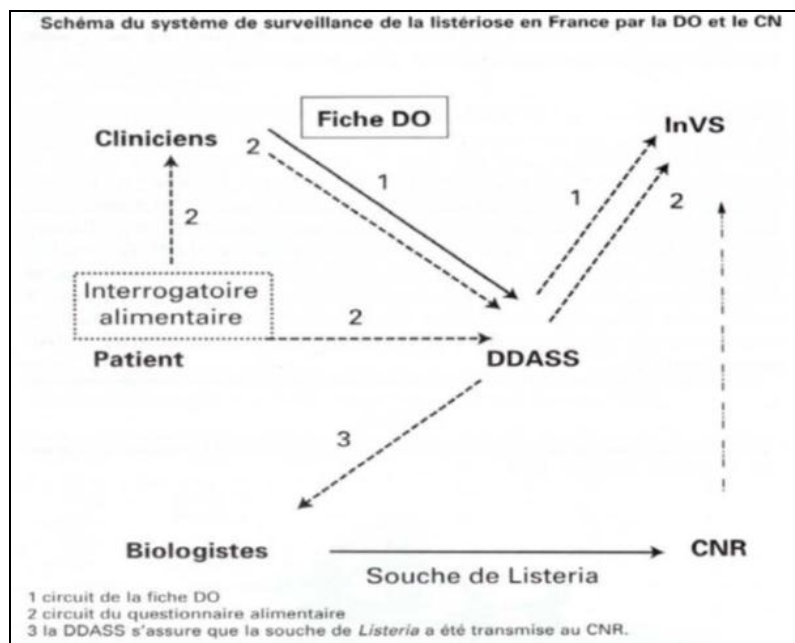
1.2.4 Mise en place de la Déclaration Obligatoire de la listériose

Instruit par les enseignements de l'investigation de l'épidémie de 1997, la proposition de soumettre la listériose à une DO a été faite en Octobre 1997. Après l'avis positif de l'académie de médecine du 4 novembre 1997 et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique (CSHP) de France du 26 novembre 1997, le secrétaire d'état à la santé a demandé l'addition de la listériose dans la liste des maladies à DO. Cette inclusion de la listériose dans la liste des maladies à DO a été fixée par décret le 13 mars 1998 et la circulaire DGS.VS n°98/240 du 15 avril 1998 en détaillait les modalités (Annexe 23).

Il était demandé également au Médecin Inspecteur de Santé Publique (MISP) de chaque DDASS de diffuser cette circulaire à tous les établissements de soins publiques et privés ainsi qu'aux établissements spécialisés, aux ordres des professionnels et dans le cadre des formations professionnelles initiales et continues. Il leur était recommandé de sensibiliser plus particulièrement les médecins prenant en charge des patients immunodéprimés, ainsi que les gynécologues-obstétriciens et les sages-femmes afin de les inciter à réaliser une information systématique sur les risques d'infection auprès de leurs patients et sur les mesures de précautions. Les mesures de prévention étaient détaillées dans cette circulaire.

La listériose devait dorénavant être déclarée par tout médecin dès le diagnostic posé, à la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS) du département où réside le patient. Une fiche de déclaration complétée par le médecin clinicien est envoyée au médecin inspecteur de santé publique (MISP) de la DDASS qui la transmet à l'InVS après avoir vérifié que toutes les informations ont bien été recueillies.

Figure 20: Circuit de la Déclaration Obligatoire d'un cas de listériose



source ref(75)

Le MISP est également chargé de faire compléter un questionnaire auprès du patient ou de son entourage proche, sur les aliments consommés par le patient au cours des 2 mois précédant sa maladie (Annexe 24). Il doit également s'assurer que la souche de *L. monocytogenes* isolée chez le patient a bien été envoyée au CNR des Listeria pour caractérisation.

Le but de l'interrogatoire alimentaire est de pouvoir identifier, par recoupement des différents questionnaires, les éléments communs (aliments, chaîne de magasin...) entre des patients infectés par des souches similaires, afin de pouvoir remonter à une éventuelle source commune de contamination. Afin que la DO puisse rapidement atteindre une bonne exhaustivité, un système de « rattrapage » des cas de listérioses non déclarés a été mis en place grâce à une collaboration entre le CNR et l'InVS.

A chaque réception de souche isolée chez un patient hospitalisé en France, le CNR signale le cas à l'InVS qui se charge de prévenir la DDASS du département où se trouve le laboratoire ayant isolé la souche. Cela permet au MISP, si le cas ne lui avait pas été signalé, d'activer le circuit de déclaration en contactant le médecin en charge du patient afin d'obtenir rapidement la fiche de DO et si cela est possible le questionnaire alimentaire.

La définition de cas est basée sur l'isolement de *L. monocytogenes* chez un patient. Les suspicions de listériose basées sur des techniques sérologiques ne sont pas prises en compte. Un cas est considéré comme materno-néonatal (MN) lorsqu'il concerne une femme enceinte, un produit d'avortement, un nouveau-né mort-né ou un nouveau-né de moins de un mois. S'il n'appartient pas à l'un de ces groupes le cas est considéré comme non materno-néonatal (nonMN). Lorsqu'une souche est isolée chez une femme enceinte et son nouveau-né, un seul cas est comptabilisé.

Les patients considérés comme ayant un terrain à risque sont les patients qui peuvent avoir une altération de leur état immunitaire : cancer, hémopathie, transplanté, dialysé, insuffisance hépatique, diabète, sujet séropositif vis-à-vis du VIH, traitement par immunosuppresseurs, cytolytiques, corticoïdes.


Les informations figurant sur la fiche de DO permettent de connaître le département de résidence du patient, son âge, la forme clinique de la maladie, l'existence éventuelle d'une pathologie sous-jacente au moment du diagnostic de la listériose et l'évolution de la maladie au moment de la déclaration (évolution favorable, incertaine, décès). Pour le nouveau-né jusqu'à l'âge de 1 mois, les informations recueillies concernent la mère

Le questionnaire alimentaire comporte une liste d'aliments susceptibles d'être contaminés par *Listeria*. La liste a été établie à partir des produits ayant été à l'origine de cas de listériose et d'aliments qui, s'ils sont consommés en l'état peuvent être, d'après les connaissances scientifiques, contaminés par *Listeria monocytogenes*. Vu la grande diversité des produits existant en France, cette liste n'est pas exhaustive et ne tient pas compte de certains produits régionaux. Le questionnaire est composé d'une liste avec 76 items groupés en 4 catégories : produits de la pêche (7

items) : produits à base de poisson, poisson fumé, crevettes et coquillages ; produits végétaux (3 items) : salades et crudités emballées, prêtes à l'emploi et germes de soja; produits laitiers (34 items) : 33 fromages et lait cru ; charcuterie et produits carnés (32 items) : pâté, rillettes, jambon, saucisses, produits en gelée, produits à base de volaille...

Le système de DO a été mis en place progressivement au cours du 2ème trimestre de l'année 1998. En 1998, sur l'ensemble des cas notifiés à l'InVS par les DDASS et le CNR, 66% des fiches de DO et 37% des questionnaires alimentaires ont été transmis à l'InVS. En 1999, le taux de transmission s'est amélioré : 94% pour les fiches de DO et 66% pour les questionnaires alimentaires. En 2011, 80% des questionnaires alimentaires ont été transmis à l'InVS.

Figure 21: Fiche de Déclaration Obligatoire d'un cas de listériose

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service _____ Adresse _____ Téléphone _____ Télécopie _____ Signature _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service _____ Adresse _____ Téléphone _____ Télécopie _____	 Listériose Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie, ...) au médecin inspecteur de la DDASS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.
---	--	---

Caractéristiques du patient ou de la mère s'il s'agit d'un nouveau-né < 1 mois :

Initiale du nom : Prénom : _____ Sexe : M F Date de naissance (jj/mm/aaaa) : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par la DDASS) Date de la notification : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par la DDASS) Date de la notification : _____

Caractéristiques du patient ou de la mère s'il s'agit d'un nouveau-né < 1 mois :

Sexe : M F Date de naissance : _____ Département du domicile du patient : _____

Evolution de la listériose au jour de la notification (Sauf mort *in utero*)
 (En cas de forme materno-néonatale, l'évolution concerne le nouveau-né)

Décès : Oui Non
 Si OUI, date : _____
 Si NON, évolution : favorable Incertaine

Listériose

Critères de notification :
Isolément de *Listeria monocytogenes*

Forme clinique :

Non materno-néonatale (Adulte (sauf femme enceinte) et enfant > 1 mois)

Forme neuro-méningée : (présence de signes neurologiques ou isolement dans du L.C.R.)
 Méningo-encéphalite : (coma, convulsions ou présence de signes neurologiques en foyer)
 Méningite isolée

Bactériémie/Septicémie : (hémoculture positive et absence de signes neurologiques)

Autres, préciser : _____ (absence de signes neurologiques, et isolement dans un prélèvement autre qu'hémoculture ou LCR)

Materno-néonatale (femme enceinte et nouveau-né < 1 mois)

Terme de la grossesse : _____ (en semaine d'aménorrhée)

Nouveau-né né vivant, date de naissance : _____
 Sexe : M F

Mort *in-utero*, date de l'expulsion : _____ (avortement ou mort-né)

Forme maternelle isolée (sans atteinte fœtale ou néonatale immédiate)

Bactériologie

Date du premier prélèvement positif à *Listeria monocytogenes* : _____

Site(s) de prélèvement(s) positif(s) :

Forme non materno-néonatale : Hémoculture L.C.R. Autre, préciser : _____

Forme materno-néonatale :

Mère : Hémoculture Placenta Autre, préciser : _____

Nouveau-né : Hémoculture L.C.R. Autre, préciser : _____

Produit d'avortement ou mort-né :

Patient

Pathologie(s) sous-jacente(s) : Oui Non Ne sait pas
 Si oui, préciser : _____

Traitement(s) immunodépresseur(s) : Oui Non Ne sait pas
 Si oui, préciser : _____

Au moment de diagnostic de listériose, le patient était-il hospitalisé depuis plus de 10 jours ?
 Oui Non Ne sait pas. Si OUI, préciser la date d'hospitalisation _____
 et le motif : _____

1.2.5 Cas-groupés de listériose liés à la consommation d'Epoisses

En 1999, une épidémie pourtant limitée a eu un fort retentissement médiatique (48). Cette épidémie se caractérise par le nombre faible de cas, leur dispersion géographique, la rareté de la souche, et la polémique qu'elle a engendrée (Annexe 26).

L'alerte a été donnée par le CNR le 18 février 1999 sur 3 cas regroupés dans le temps (12/01, 28/01, et 01/02) infectés par une souche de *Listeria monocytogenes* d'un lysotype très inhabituel (souche sérovar 4b, lysovar 3552/2425/3274/2671). L'enquête épidémiologique avait été rapide car les 3 cas résidant dans des régions très éloignées (Ile de France, Alsace et Bourgogne) avaient tous consommé de l'époisses. Un producteur a été mis en cause 5 jours après l'alerte grâce à l'enquête de traçabilité dans les lieux d'achat. Le producteur en question avait été contrôlé par la DSV de la Côte d'Or fin janvier-début février avec des prélèvements positifs à *Listeria* sur 3 lots de fromage.

Dès que ce producteur a été suspecté, les souches de *Listeria monocytogenes* isolées sur ces fromages ont été immédiatement transmises au CNR et comparées aux souches des 3 malades. Les souches transmises étaient du même lysotype que les souches des patients. Le 25 février, un communiqué de presse des 3 ministères alertait le public (Annexe 25).

Bien que l'enquête ait été rapide, une polémique avait été lancée dans les médias avec une mise en cause de l'action des services vétérinaires de la Côte d'or (Annexe 26). La journaliste Catherine Coroller écrit dans Libération du 6 mars 1999 : « *La Direction générale de l'alimentation du ministère de l'Agriculture a-t-elle prévenu suffisamment rapidement ses homologues de la Santé quand elle a su que des fromages vendus par cette entreprise étaient contaminés? N'a-t-elle pas trop tardé à ordonner la fermeture de l'établissement?* »

En réponse, le ministre de l'agriculture, Jean Glavany, a demandé un rapport d'inspection à l'IGA (Inspection Générale de l'Administration). L'inspection sur le fonctionnement des services chargés du contrôle alimentaire, de la veille, et de l'alerte sanitaire, a été réalisée conjointement par des membres de l'Inspection générale des affaires sociales et de l'Inspection générale de l'agriculture. Le rapport d'inspection a conclu qu'au niveau national le dispositif avait fonctionné correctement avec identification rapide des sources de contamination. Le rapport a pointé le manque de coordination au plan local entre les services vétérinaires et la DDASS. Il a noté également que la surveillance de la listériose n'était pas optimale au niveau local du fait de délais trop importants entre le diagnostic de listériose et la transmission de la DO au RNSP (3 à 6 semaines), et pour la transmission d'une souche au CNR (24 jours pour un cas).

Cette épidémie est survenue dans une période mouvementée de grève de transmission des DO au RNSP, par les Médecins Inspecteurs de santé publique (MISP) inquiets sur l'évolution de leur statut. Cette grève consistait à gérer les DO de façon habituelle au niveau de la DDASS mais à ne pas les transmettre à l'InVS. Ce délai a été sans conséquence pour l'investigation car dès que l'alerte a été donnée par le CNR, les DO et les questionnaires alimentaires réalisés ont été transmises à l'InVS.

Cette épidémie a illustré le bien-fondé du dispositif de la DO grâce à l'efficacité de l'interrogatoire systématique mis en place courant 1998. Elle a montré qu'il était possible d'identifier une source pour 3 cas de listériose. Le seuil d'alerte du CNR qui était basé sur 6 cas a été abaissé à 3 cas.

L'inspection par l'IGA a sensibilisé les DDASS à l'intérêt de faire compléter la DO et les questionnaires alimentaires dans les plus brefs délais, avec transmission immédiate au RNSP. Elle a montré aux préfets la nécessité d'avoir une coordination locale entre les différents services.

Au total, les 3 patients de cet épisode ont tous eu une forme grave de listériose : 2 patients, sans terrain à risque connu, ont eu une forme neuro-méningée avec coma dont l'un est décédé. Le 3ème cas concernait une forme MN dont le nouveau-né, né au terme de 35 semaines de grossesse est décédé d'une septicémie.

En plus de ces 3 cas, 2 autres cas probables ont pu être reliés à cet épisode épidémique. Il s'agit pour le premier cas d'une femme enceinte chez laquelle la souche épidémique a été isolée le 08/03. Bien que cette femme n'ait pas mentionné la consommation du fromage impliqué, la rareté de la souche et le fait qu'elle résidait en Bourgogne, région de production de ce fromage, suggère qu'elle a été contaminée par la même source soit en ayant consommé sans s'en souvenir, soit en ayant consommé un produit contaminé par ce dernier par contamination croisée. Pour le deuxième cas probable il s'agit d'une patiente, consommatrice d'époisses de la marque impliquée, hospitalisée en janvier dans un hôpital allemand pour une rhombencéphalite à *Listeria*, mais dont la souche n'avait pas été conservée.

Un dernier patient pourrait être relié à cet épisode. Il s'agit d'un patient jeune, sans terrain, résidant en Lorraine, ayant consommé de l'époisses pendant les fêtes de fin d'année, hospitalisé fin janvier pour listériose neuro-méningée avec un diagnostic de listériose posé sur des arguments cliniques et une évolution favorable sous antibiothérapie efficace sur *Listeria*.

Les perquisitions réalisées dans les deux sites de l'entreprise incriminée lors de cette épidémie ont identifiés des manquements graves, tels que la non-transmission de résultats d'autocontrôles aux services de l'Etat. Trois dirigeants ont été mis en examen pour « *homicide involontaire par manquement délibéré à une obligation de sécurité ou de prudence imposée par la loi* » et ont été écroués (Annexe 27).

1.2.6 Avis du HCSP sur l'antibioprophylaxie

En 1998, le ministère de l'agriculture rédige une note de service qui définit la conduite à tenir par les services de contrôle en cas de présence de *Listeria monocytogenes*. Cette note précise que lorsque les produits retirés sont non-conformes (seuil >100 cfu/g) il convient de faire une information au moyen d'affichettes dans le magasin et de communiqués dans les médias au niveau local ou national selon le circuit de distribution du produit contaminé.

Ces rappels médiatiques engendrent des inquiétudes des consommateurs et posent le problème de la prise en charge des consommateurs qui ont consommé ces produits contaminés. Devant cette inquiétude, des médecins recommandent une chimioprophylaxie pour les personnes à risque qui auraient consommé un produit contaminé. L'expérience des épidémies précédentes avait montré que chaque alerte jetait l'opprobre sur tous les produits du même type. Ainsi pendant l'épidémie liée aux rillettes Tradilège, l'ensemble des rillettes avait connu une chute spectaculaire des ventes. Dans le doute sur l'origine du produit consommé, la chimioprophylaxie concernerait à chaque alerte un nombre élevé de consommateurs pour une probabilité très faible d'avoir consommé un produit réellement contaminé.

Listeria : une chimioprophylaxie en cas de facteur de risque

QUELLE doit être l'attitude devant une personne ayant consommé un aliment supposé contaminé par *Listeria monocytogenes* ? Il n'y a pas de directives officielles écrites sur la conduite à tenir dans ce cas, indique au « Quotidien » le Pr Christian Perronne (hôpital Raymond-Poincaré, Garches). Des recommandations peuvent cependant être données.

Chez la femme enceinte, deux cas de figure sont possibles :

- la femme est asymptomatique (et, en particulier, n'a pas de fièvre) : une chimioprophylaxie par amoxicilline à la dose de 3 g par jour pendant environ 7 jours peut être prescrite ;

- la femme a de la fièvre : c'est une extrême urgence. La patiente doit bénéficier d'une antibiothérapie par amoxicilline, après la réalisation d'un prélèvement pour hémoculture. L'antibiotique est donné à la dose initiale de 2 g, par voie veineuse ou, éventuellement, par voie intramusculaire. Le relais peut être pris par la voie orale en fonction de l'évolution de l'infection, l'apparition de signes

de gravité imposant une hospitalisation. La durée de ce traitement curatif est d'environ 14 jours.

En ce qui concerne le suivi de la grossesse, un premier contrôle échographique pratiqué le plus vite possible permettra de disposer d'un document de référence.

Chez les autres sujets à risque, une chimioprophylaxie du même type est recommandée.

Outre la grossesse, les facteurs de risque sont : l'immunodépression, les traitements immunosuppresseurs (corticothérapie, chimiothérapie anticancéreuse, etc.), l'achlorhydrie gastrique (gastrectomisés, sujets sous antiacides), l'alcoolisme, le diabète mal équilibré, etc.

Les personnes non à risque doivent être informées du risque de listériose et de la nécessité de consulter en cas d'apparition d'une fièvre.

Il faut noter à propos des alertes répétées concernant la listériose que nous mangeons tous des *Listeria* sans le savoir, rappelle le Pr Perronne.

Dr Catherine FABER

La DGS sollicite alors le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) pour statuer sur cette question. Le CSHPF rend un avis le 29 juin 1999 sur l'opportunité d'une antibioprophylaxie pour les personnes ayant consommé un produit contaminé par *Listeria monocytogenes*. Il préconise de ne pas faire d'antibioprophylaxie systématique mais recommande aux consommateurs de consulter sans délai devant l'apparition de signes cliniques (fièvre, maux de tête) dans les 2 mois suivant la consommation de l'aliment contaminé. Cet avis a été publié dans le BEH consacré à cette épidémie (48)(Annexe 28).

1.3 Mise en place d'une surveillance renforcée de la listériose avec investigations systématiques

1.3.1 L'épidémie de 2000: une épidémie maîtrisée où le producteur n'a pas été identifié

L'épidémie de 2000 est survenue dans un contexte particulier de chevauchement de deux épisodes épidémiques(49).

Pour le premier épisode, le CNR avait donnée l'alerte le 29/12/1999. Le produit, des rillettes de la marque Coudray, avait été identifié rapidement grâce à des prélèvements réalisés au domicile d'un patient. Le 6 janvier 2000, les autorités ont fait un communiqué de presse recommandant de ne pas consommer ce produit (Annexe 29). Cette information avait été fortement relayée par les médias notamment parce que l'établissement producteur de rillettes était celui impliqué lors de l'investigation de l'épidémie de 1992, liée à la consommation de langue de porc en gelée (Annexe 30).

Il se trouve que la souche isolée des rillettes incriminées était similaire (même pulsotype) à celle de l'épidémie de 1992. Cette souche était donc à nouveau retrouvée dans la même usine. On ne peut écarter l'hypothèse que cette souche ait résidé dans l'usine pendant ces 8 ans. Une colonisation de ce type a été décrite au même moment aux Etats-Unis lors d'une épidémie liée à la consommation de charcuterie de dinde. Le producteur avait été à l'origine en 1989 d'un épisode épidémique de listériose liée à la consommation de saucisse de volailles. La souche épidémique isolée en 1989 était similaire en PFGE à la souche épidémique isolée dans la même usine en 2000 (Olsen et al, CID 2005). Les auteurs de l'investigation avaient conclu que la souche avait pu résider dans cet établissement pendant 12 ans et contaminer des aliments de façon intermittente. Dans l'investigation française, le pulsotype des souches isolées dans le même établissement en 1992 et 1999 étant fréquent, il se peut que la souche, éradiquée en 1992 se soit à nouveau introduite dans l'usine par des matières premières contaminées.

L'enquête avait montré que le producteur avait identifié une contamination faible (<100 cfu/g) alors d'un contrôle de sa production de rillettes. Les rillettes présentes dans l'entreprise n'avaient pas été mises sur le marché mais les rillettes expédiées n'avaient pas été rappelées. Le producteur s'est retranché derrière la réglementation qui tolère un niveau de contamination faible (<100 cfu/g à la Date limite de consommation) et a rejeté la faute sur le distributeur qui aurait rompu la chaîne de conservation par le froid. L'enquête de la répression des fraudes à la distribution a conclu qu'«une défaillance dans la logistique d'approvisionnement ne pouvait expliquer l'épidémie» dont la cause devait être recherchée dans l'usine (Annexe 31).

Pour le deuxième épisode épidémique, l'alerte du CNR a été donnée le 26 janvier 2000, alors que l'investigation de l'épidémie de fin 1999 n'était pas terminée, des cas étant survenus jusque fin

février.

Les problèmes de typage ont compliqué l'investigation initiale. Une première alerte a été faite le 26 janvier sur 5 cas avec souches de même pulsotype. Ces résultats infirmés par la lysotypie ont conduit à la clôture de cette alerte, puis à sa réouverture une semaine plus tard avec caractérisation de la souche épidémique basée uniquement sur la PFGE.

Une analyse des questionnaires alimentaires transmis par la DO a été réalisée dans un premier temps, sans identifier de source commune, mais montrant que les cas étaient tous des consommateurs de charcuterie. Les analyses successives des fréquences de consommation chez les cas, réalisées au fur et à mesure que les cas épidémiques étaient identifiés, indiquaient que les cas consommaient beaucoup de produits de charcuterie. Le 17 février, une lettre d'information sur l'épidémie a été envoyée aux professionnels par les directeurs de la DGAL et de la DGCCRF en faisant état d'une suspicion sur les produits de charcuterie. Devant la variété de produits consommés par les patients, et par analogie avec l'épidémie de 1992, la contamination croisée des produits dans les rayons à la coupe est suspectée. Dans ce courrier, les règles d'hygiène sont rappelées aux professionnels de la distribution. Le 18 février, le ministère de la santé décide d'informer le public de cette épidémie et des premiers résultats de l'enquête (Annexe 31).

A cette date, l'hypothèse retenue sur le véhicule possible était : un produit de charcuterie, en particulier de la langue de porc en gelée, du pâté, du foie gras ou, moins probablement, du saucisson sec ou du saumon fumé. L'épidémie s'amplifiant, une enquête cas-témoin a été mise en œuvre à partir du 20 février 2000 afin de tester l'hypothèse générée par l'enquête exploratoire. Afin de réaliser cette analyse cas-témoins dans des délais rapides, il a été décidé de choisir des groupes de témoins déjà disponibles :

1) des témoins appariés suivant les critères classiquement utilisés dans ce type d'épidémie : **personnes indemnes de listériose** mais présentant le même terrain (grossesse ou pathologie prédisposante), appartenant au même groupe d'âge (+/- 5 ans), et résidant dans le même département que le cas.

2) des **témoins atteints de listériose** sporadique (souche avec sérovar ou pulsovar différent de la souche de l'épidémie en cours et de la souche responsable de l'épisode de cas groupés lié à la consommation de rillettes d'octobre 1999 – janvier 2000) survenus en France depuis le 26/11/1999, période de survenue des premiers cas épidémiques. Cette méthode qualifiée d'enquête cas-témoins « cas-cas » dont les principes venaient d'être présentés dans un article publié en 1999 a été testée pour la première fois sur le terrain lors de cette épidémie de listériose (76).

Pour le groupe de témoins composés de personnes indemnes de listériose, il a été utilisé 2 groupes de témoins :

1.a) ensemble des témoins de l'enquête cas-témoins listériose sporadique de 1997 (tableau 21) ;

1.b) ensemble des témoins interrogés lors de l'épidémie de 1992 (tableau 22).

Tableau 20 : *population témoin composée des témoins indemnes de listériose interrogés lors de l'enquête cas-témoins listérioses sporadiques réalisée en 1997.*

Aliment	Cas épidémiques (n = 20)	Population témoin (n=120)	OR	Intervalle de confiance à 95%	p
Langue de porc	11	9	15,1	4,4 – 53,9	<0,0001
Cervelas	6	12	3,9	1,1 – 13,5	0,2
Jambon blanc	18	101	1,7	0,3 – 11,0	0,73
Pâté de campagne	11	45	2,0	0,7 – 5,9	0,21
Fromage de chèvre	9	51	1,1	0,4 – 3,1	0,97
Pâté de foie	8	45	1,1	0,4 – 3,2	0,97
Saucisson sec	15	64	2,6	0,8 – 8,9	0,11
Pâté autre	11	20	6,1	2,0 – 19,0	<0,001
Jambon de pays	9	55	1,0	0,3-2,7	0,86
Crevette	12	58	1,6	0,6-4,7	0,47
Foie gras	11	21	5,8	1,9-18,0	<0,001
Foie gras*	11	10/19 *	1,1	0,3-4,7	0,86
Rillettes d'oie	4	11	2,5	0,6-9,9	0,23
Saumon fumé	11	47	1,9	0,7-5,5	0,28
Rillettes de porc	5	31	1,0	0,3-3,1	0,84
Emmental Gruyère	13	72	1,2	0,4-3,7	0,85

* Consommation de foie gras parmi les témoins identifiés en janvier-février 1997 (post-fêtes fin d'année comme les cas épidémiques)

Tableau 21 : *population témoin composée de témoins indemnes de listériose interrogés lors de l'enquête cas-témoins réalisée en 1992 à l'occasion de l'épidémie de 1992.*

Aliment	cas épidémiques (n = 20)	population témoin (n= variable suivant les aliments)	OR	Intervalle de confiance à 95%	p
Langue de porc	11	16/169	11,7	3,8-36,8	<0,0001
Jambon blanc	18	286/313	0,9	0,2 – 5,6	0,7
Fromage de chèvre	9	145/326	1,0	0,4 – 2,7	0,9
Saucisse de Strasbourg	9	67/239	2,1	0,8-5,8	0,18
Saumon fumé	11	64/326	5,0	1,8-13,8	<0,001
Rillettes de porc	5	88/326	0,9	0,3-2,8	0,95
Emmental Gruyère	13	245/326	0,6	0,2-1,8	0,45
Camembert	10	222/326	0,5	0,2-1,3	0,15

Le 2^{ème} groupe de **témoins atteints de listériose sporadique (enquête cas-cas)**. Plusieurs groupes témoins ont été ainsi constitués :

2.a) témoins atteints de listériose sporadique (souche avec pulsotype différent de la souche de l'épidémie en cours et de la souche responsable de l'épisode épidémique précédant) survenus en France depuis le 26/11/1999, période de survenue des cas épidémiques.

Tableau 22 : *Consommation d'aliments (% de consommateurs) par les cas et par les témoins (cas de listériose sporadique) au 20 février 2000. France, décembre - février 2000.*

Aliment	cas n = 20	témoins n=22	OR	Intervalle de confiance à 95%	p
Langue de porc	11 (55)	0 (0)	indéfini	4,6 – indéfini	0,0002
Cervelas	6 (30)	1 (4)	9,0	0,9 – 221,2	0,04
Jambon blanc	18 (90)	13 (59)	6,2	1,0 – 50,4	0,05
Pâté de campagne	11 (55)	5 (23)	4,2	0,9 – 19,8	0,06
Fromage de chèvre	9 (45)	4 (18)	3,7	0,8 – 19,0	0,12
Pâté de foie	8 (40)	4 (18)	3,0	0,6 – 15,6	0,22
Saucisson sec	15 (75)	11 (50)	3,0	0,7 – 13,9	0,18
Jambon de pays	9 (45)	5 (23)	2,8	0,6 – 13,1	0,23
Saucisse de Strasbourg	9 (45)	5 (23)	2,8	0,6 – 13,1	0,23
Foie gras	11 (55)	9 (41)	1,8	0,4 – 7,2	0,54
Saumon fumé	11 (55)	11 (50)	1,2	0,3 – 4,9	0,99
Rillettes de porc	5 (25)	5 (23)	1,1	0,2 – 5,8	1
Emmental Gruyère	13 (65)	15 (68)	0,9	0,2 – 3,8	0,9
Camembert	10 (50)	11 (50)	1,0	0,3 – 4,0	0,76

2.b) témoins atteints de listériose sporadique survenus en janvier et février 1999 interrogés avec le questionnaire alimentaire de la déclaration obligatoire

Tableau 23 : *population témoin composée de cas de listériose sporadique avec une date d'isolement en janvier février 1999, interrogés avec le questionnaire de la déclaration obligatoire.*

Aliment	cas épidémiques (n = 20)	population témoin (n=9)	OR	Intervalle de confiance à 95%	p
Langue de porc	11	1	9,8	0,9 – 250,8	0,04
Cervelas	6	2	1,5	0,2 – 14,3	1
Jambon blanc	18	7	2,6	0,2 – 34,0	0,6
Pâté de campagne	11	4	1,5	0,2 – 9,9	0,69
Fromage de chèvre	9	4	1,0	0,2 – 6,6	1
Pâté de foie	8	4	0,8	0,1 – 5,4	1
Saucisson sec	15	7	0,9	0,1 – 7,3	1
Jambon de pays	9	5	0,7	0,1-4,1	0,7
Saucisse de Strasbourg	9	4	1,0	0,2-6,5	1
Foie gras	11	3	2,4	0,4-17,5	0,4

Saumon fumé	11	3	2,4	0,4-17,5	0,4
Rillettes de porc	5	1	2,7	0,2-71,4	1
Emmental Gruyère	13	6	0,8	0,1-6,4	1
Camembert	10	5	0,8	0,1-5,0	1

2.c) témoins composés de cas de listériose sporadiques survenus en janvier et février 1997 interrogés dans le cadre de l'enquête cas-témoins sporadiques

Tableau 24 : *population témoin composée de cas de listériose sporadique avec une date d'isolement en janvier-février 1997, interrogées lors de l'enquête cas-témoins sporadiques réalisée en 1997.*

Aliment	cas épidémiques (n = 20)	témoins (n=19)	OR	Intervalle de confiance à 95%	p
Langue de porc	11	0	indéfini	indéfini	<0,001
Cervelas	6	4	1,6	0,3 – 8,8	0,7
Jambon blanc	18	14	3,2	0,4 – 28,6	0,2
Pâté de campagne	11	6	2,7	0,6 – 12,2	0,2
Fromage de chèvre	9	4	1,1	0,4 – 3,1	0,2
Pâté de foie	8	8	0,9	0,2 – 4,0	0,8
Saucisson sec	15	10	2,7	0,6 – 13,2	0,3
Jambon de pays	9	9	0,9	0,2-3,9	0,86
Foie gras	11	4	4,6	0,9-24,4	0,06
Saumon fumé	11	10	1,1	0,3-4,7	0,86
Rillettes de porc	5	5	0,9	0,2-4,9	1
Emmental Gruyère	13	13	1,2	0,2-4,0	0,91
Camembert	10	14	0,4	0,1-1,7	0,2

La fréquence de consommation de langue de porc en gelée des cas (55%) était très supérieure à celle des 5 autres populations de témoins (témoins indemnes de listériose : 7%,9% ; témoins listériose sporadique 1997 : 0% ; 1999 :11% ; 2000 : 0%). Quel que soit le groupe de témoins, l'analyse mettait en cause la consommation de langue porc.

L'analyse cas-témoin a donc pu être réalisée rapidement et a identifié la « langue de porc en gelée » comme la source principale de cette épidémie. L'analyse donnait des résultats comparables quel que soit le groupe témoin. Le 22 février dans un communiqué de presse, la secrétaire d'état à la santé indique que l'aliment responsable a été repéré (annexe 31).

Une investigation a été alors réalisée dans les 22 magasins cités par les malades consommateurs de langue de porc en gelée. Ces investigations ont été lancées quelques jours après que les producteurs de langue de porc en gelée aient été informés des premiers résultats de l'enquête orientant notamment sur ce produit. Lorsque les inspecteurs sont allés dans les lieux de vente, il restait peu de langue de porc à prélever. Au total 660 prélèvements ont été réalisés dans les lieux d'achat des cas, dont 19 sur des langues de porc en gelée. Les prélèvements de langue de porc en gelée étaient tous négatifs. La souche épidémique a été isolée sur 2 produits faiblement contaminés (rillettes d'oie entamées et saucisson de couenne), sans doute contaminés dans le magasin.

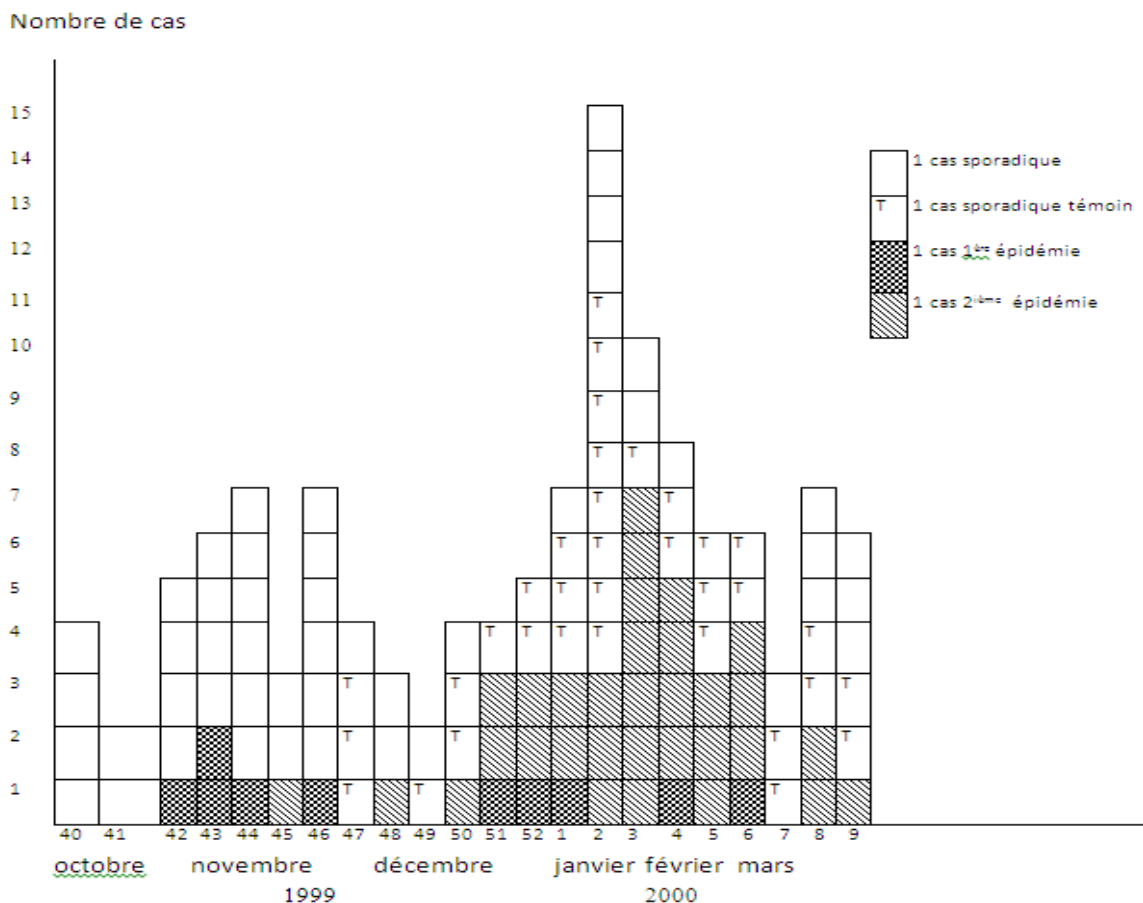
Les marques de langue de porc en gelée vendues dans les magasins des patients ont été relevées. Deux producteurs ont été retrouvés nettement plus fréquemment (producteur A : 13 fois, producteur B : 9 fois) que les autres. Les établissements producteurs de langue de porc en gelée vendus dans ces magasins ont tous été inspectés par les services vétérinaires. L'enquête chez les producteurs A et B a révélé que ces 2 producteurs avaient eu un autocontrôle positif à *Listeria* en décembre 1999. Les souches n'ayant pas été conservées, il n'a pas été possible de les typer.

Analyse à la fin de l'investigation

Au total, cette épidémie aura concerné 32 cas (9 formes MN, 12 personnes avec terrain, et 11 sans terrain) sur une période de 5 mois avec 20 cas sur 5 semaines.

L'analyse cas-témoin finale a été réalisée par la méthode « cas-cas » sur les cas épidémiques et de listériose sporadiques survenus entre décembre 1999 et février 2000.

Figure 22: Distribution hebdomadaire des cas de listériose en fonction de la date d'isolement. France, octobre 1999-mars 2000.



Source : rapport InVS « De Valk H, Vaillant V, Goulet V. [Cas groupés de listériose liés à la consommation de langue de porc en gelée, France, novembre 1999-février 2000.](#) Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2001. 63 p. »

Seuls les malades interrogés avant que leur statut (épidémique ou sporadique) ne soit connu, ont été inclus dans l'analyse et seules les informations recueillies lors d'un premier interrogatoire ont été retenues pour l'estimation de l'Odds Ratio (OR).

Tableau 25 : *Consommation d'aliments par les cas et les témoins (cas de listériose sporadique sur la période décembre 1999-février 2000). Cas groupés de listériose, France, décembre - février 2000.*

Aliment	Nombre (%) de consommateurs		OR	Intervalle de	
	cas N = 29 *	témoins N=32 *		confiance à 95%	p
Langue de porc	14 (48)	1 (3)	28,0	3,2 – 636,6	0,0002
Cervelas	7 (24)	1 (3)	9,6	1,0 – 225,6	0,05
Jambon blanc	26 (90)	19 (63)	5,0	1,1 – 26,9	0,04
Pâté de campagne	16 (57)	7 (23)	4,6	1,3 – 16,9	0,01
Pâté de foie	10 (36)	7 (22)	2,0	0,6 – 7,3	0,4
Saucisson sec	21 (72)	14 (45)	3,2	1,0 – 11,0	0,06
Saucisse de Strasbourg	12 (41)	7 (23)	2,3	0,7 – 8,4	0,2
Foie gras	18 (62)	13 (42)	2,3	0,7 – 7,4	0,2
Jambon de pays	12 (43)	8 (26)	2,2	0,6 – 7,6	0,3
Rillettes de porc	7 (24)	7 (23)	1,1	0,3 – 4,3	0,9
Fromage de chèvre	13 (45)	8 (25)	2,4	0,7 – 8,4	0,2
Crevette	18 (62)	12 (39)	2,6	0,8 – 8,5	0,1
Saumon fumé	15 (52)	13 (41)	1,6	0,5 – 5,0	0,5
Emmental Gruyère	19 (65)	18 (58)	1,4	0,4 – 4,5	0,7
Camembert	17 (59)	16 (50)	1,4	0,5 - 4,5	0,7

Données obtenues lors d'un premier interrogatoire.

* nombre des cas et témoins pour lesquels l'aliment est renseigné

Les résultats de l'analyse finale allaient dans le même sens que ceux de l'analyse du 20 février. La force de l'association entre le fait d'avoir été atteint de la listériose avec la souche épidémique et la consommation de langue de porc en gelée était très élevée (OR: 28,0 $p < 0,001$)

Une analyse multivariée (régression logistique non conditionnelle) a été réalisée en incorporant dans le modèle les variables significativement associées en analyse univariée à la survenue de la maladie avec un $p < 0,10$ ou avec un OR > 3 . La variable « rillettes » a également été incluse car l'épisode précédent de cas groupés était lié à la consommation de ce produit et la souche de l'épisode en cours avait été retrouvée dans ce produit. La procédure d'élimination pas à pas descendante a été suivie pour obtenir le meilleur modèle réduit. L'analyse multivariée réalisée à la fin de l'investigation, en ajustant sur le terrain du patient, montre que la force de l'association avec la consommation de 2 aliments est extrêmement élevée pour la langue de porc en gelée (OR : 75, IC95%: 5-1216) et reste importante pour le pâté de campagne (OR: 9, IC95% 2-46)

Cette épidémie a montré la pertinence de la méthode « cas-cas » pour ce type d'investigation, rendu possible grâce à l'interrogatoire systématique de patients atteints de listériose. Depuis la publication

de cette épidémie dans l'American Journal of Epidemiology, cette méthode a été utilisée à plusieurs reprises par les américains pour l'investigation de leurs épidémies de listériose (49) (50) (1) (2).

Pour l'étude cas-témoins, le choix de cas sporadiques de listériose comme témoins, au lieu de personnes indemnes de la maladie habituellement pris comme témoins pour ces études, a permis d'éviter des biais d'information et de mémorisation. En effet, en janvier, les consommateurs avaient été informés que, du fait de la longue durée d'incubation de la listériose, il était possible que d'autres cas liés à la consommation de rillettes ou de langue de porc en gelée produite dans le même établissement, surviennent au cours du mois de janvier et février. Du fait de la médiatisation autour de ce rappel, les enquêteurs auraient pu rechercher la consommation de ces produits chez les patients atteints de listériose, avec plus d'insistance que chez les personnes indemnes de la maladie. De même, les patients atteints de listériose plus sensibilisés à cette infection et donc à la médiatisation des produits incriminés auraient pu citer plus fréquemment la consommation de ces produits. Au moment de l'interrogatoire, la personne interrogée ainsi que l'enquêteur ne savaient si le cas de listériose appartenait à l'épidémie. En prenant des cas de listériose sporadique comme témoin on limitait, voire neutralisait les biais d'interrogatoire.

Cette méthode est particulièrement intéressante pour les investigations d'épidémies de listériose qui concernent essentiellement des patients avec un terrain particulier. L'appariement sur la pathologie sous-jacente est indiquée car la consommation alimentaire des principaux groupes à risque (femmes enceintes, personnes atteintes de cancers) est différente de celle de la population générale. Identifier rapidement des témoins appartenant à ces groupes à risque n'est pas une tâche facile. Par cette méthode, on dispose donc de témoins appartenant aux mêmes groupes à risque. L'analyse multivariée peut donc être ajustée sur le terrain des patients. Le seul risque en surappariant sur des personnes pouvant avoir des habitudes similaires au cas, est de manquer de puissance. A contrario, un résultat positif a d'autant plus de force.

D'autres enseignements ont été tirés de cette épidémie :

-les difficultés d'interprétation et de reproductibilité de la lysotypie ont conduit le CNR à abandonner cette méthode de typage. La PFGE devient la méthode de typage de routine alors qu'elle était auparavant réservée aux épisodes épidémiques.

-l'importance de réaliser des prélèvements alimentaires le plus tôt possible par rapport à la contamination du patient, les produits pouvant ne plus être en circulation au moment des investigations.

-l'importance pour les laboratoires de conserver pendant un an les souches d'autocontrôles positifs.

Cette épidémie a présenté beaucoup d'analogies avec celle de 1992 : véhicule (langue de porc en gelée) consommé par la moitié des cas, formes cliniques, distribution géographique nationale, taux d'attaque élevé, souche déjà connue.

Figure 23: Distribution géographique des cas en fonction de leur département de résidence. Cas groupés de listériose, France, novembre 1999 - février 2000.

Le nombre noté sur la carte indique le nombre de cas résidant dans le département

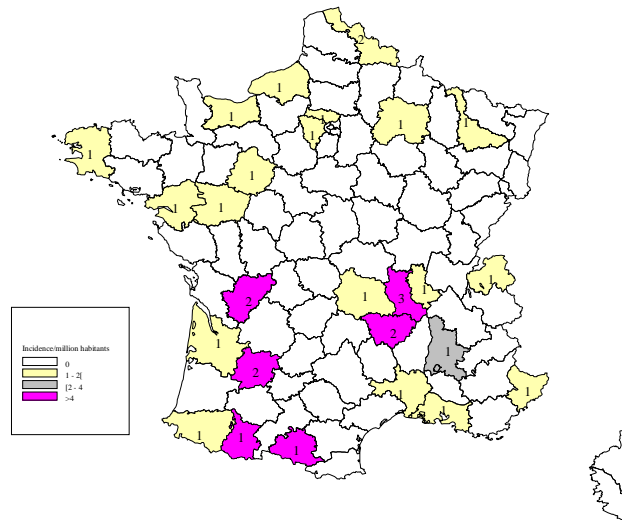
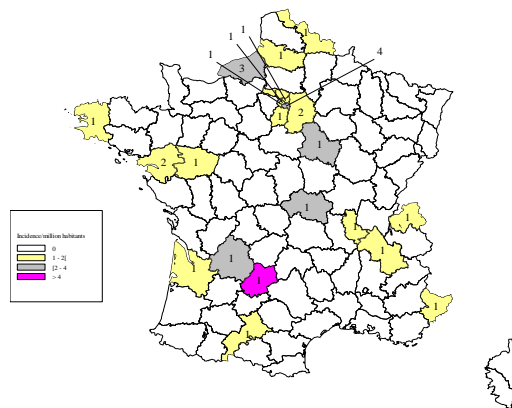


Figure 24: Distribution géographique des témoins (cas sporadiques) en fonction de leur département de résidence. Cas groupés de listériose, France, novembre 1999 - février 2000.

Le nombre noté sur la carte indique le nombre de témoins résidant dans le département



Du fait de sa complexité, l'épidémie a un grand retentissement médiatique avec une course à la communication entre le ministère de la santé et de l'agriculture (Annexe 32). Cette « guerre des chefs » a été arbitrée par le premier ministre et a conduit à l'élaboration d'un protocole de communication où le rôle de chaque administration/institut était clairement défini. Ce protocole élaboré à l'initiative de la DGS a été signé par les directeurs généraux des 3 ministères concernés et envoyé aux préfets le 15/6/2000 (Annexe 33).

1.3.2 Enquête avec prélèvements d'aliments pour les cas de listérioses neuroméningées

Jusqu'en 2000 (à l'exception de l'enquête cas-témoin de 1997), les prélèvements réalisés au domicile des patients ou dans leurs lieux d'achat étaient réservés aux situations épidémiques. Les prélèvements réalisés dans les lieux d'achat avaient été très informatifs pour l'épidémie de 1992 et dans les réfrigérateurs des patients pour l'épidémie de 1993. Des prélèvements de rillettes réalisés à l'initiative d'une DSV dans le réfrigérateur d'un malade ont été décisifs pour stopper l'épidémie de fin 1999 liée à la consommation de rillettes.

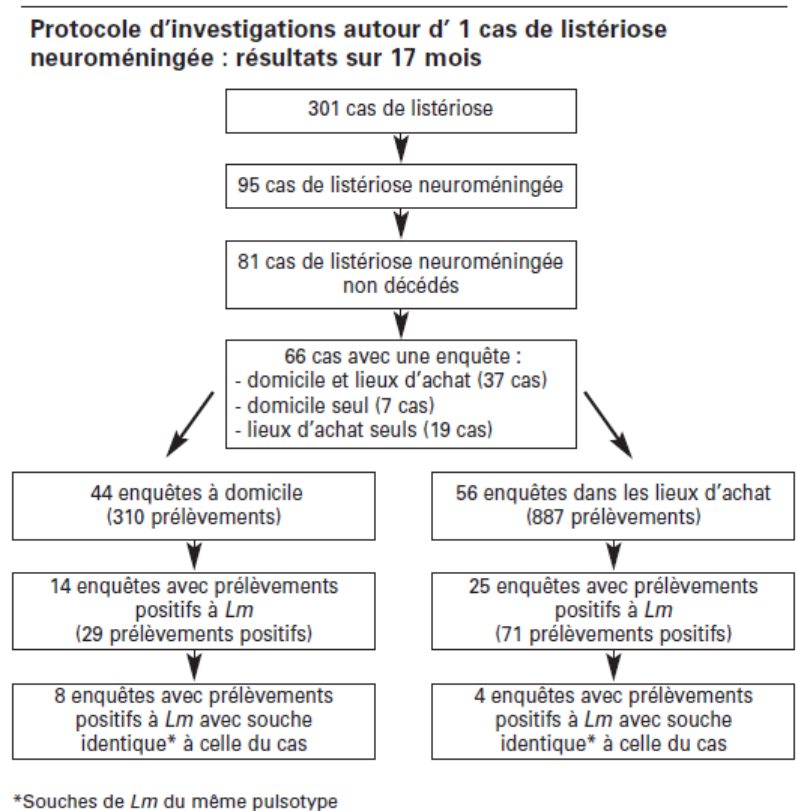
Dans ces situations épidémiques, les prélèvements étaient réalisés pour les nouveaux cas signalés par le CNR et non pas pour les cas à l'origine de l'alerte qui pouvaient dater de plusieurs semaines. Aucun prélèvement réalisé au début de l'épidémie n'était donc disponible. L'épidémie de 2000 avait montré que l'intervention en phase épidémique lorsque l'on avait déjà des soupçons sur un produit pouvait être trop tardive pour identifier le produit. Cette intervention tardive avec de multiples prélèvements avait été très coûteuse financièrement et en temps d'intervention sur le terrain. De plus ces prélèvements n'avaient pas été rentables puisque le produit n'avait pas été identifié.

Une façon de pallier à ce problème était de faire des prélèvements pour des cas listériose au moment du diagnostic de la maladie avant le résultat du typage. Pour des raisons économiques, il n'était pas envisageable de proposer cela pour tous les cas de listériose. L'expérience des épidémies antérieures avait montré que 2 formes cliniques étaient observées plus fréquemment dans les épidémies que chez les cas sporadiques. Il s'agissait des formes MN et des formes neuroméningées. Les données dont on disposait montraient que l'incubation de la listériose chez la femme enceinte était nettement plus longue (25-30 jours) que dans les formes neuroméningées (autour de 10 jours). La probabilité de trouver des aliments contaminés au domicile d'une femme enceinte était donc très faible. Lors des interrogatoires réalisés lors de l'enquête cas-témoins de 1997, nous avons constaté que certaines femmes enceintes atteintes de listériose se sentaient culpabilisées d'avoir consommé des aliments qu'on leur avait recommandé d'éviter, en particulier lorsque l'issue de la grossesse avait été fatale pour le fœtus. Il apparaissait donc plus pertinent de limiter les investigations systématiques aux cas de listériose neuroméningée

Une étude de faisabilité a été proposée en 2001 par l'InVS à la DGAL et la DGCCRF. L'étude consistait à réaliser pour chaque cas de listériose neuroméningée des prélèvements à domicile dans le réfrigérateur du cas et sur les aliments cités dans le questionnaire alimentaire du malade sur les lieux d'achat spécifiés. L'objectif était d'intervenir rapidement après le diagnostic de la maladie dans les 15 jours suivant le diagnostic de listériose. Le protocole de l'étude a été diffusé aux DSV et DDCCRF et aux DDASS (circulaire DGS/SD5B N°105-2001 du 30 juillet 2001) (Annexe 34).

A bout de 17 mois de fonctionnement, une évaluation de ce dispositif a été réalisée par S Richard, une vétérinaire en stage à l'InVS (77).

Figure 25: Bilan de fonctionnement du dispositif de prélèvements réalisés autour d'un cas de listériose neuroméningée du 01/08/2001 au 31/12/2002



Cette étude a montré que les enquêtes à domicile étaient plus efficaces que celles réalisées dans les lieux d'achat : des souches de *Listeria monocytogenes* similaires à celles de cas ont été isolées dans 20% (8/44) des interventions à domicile, contre 8% (4/56) des enquêtes dans les lieux d'achat ($p=0,05$). De plus elles étaient plus économes en temps d'intervention et nombre de prélèvements réalisés (310 prélèvements à domicile contre 887 dans les lieux d'achat).

Deux prélèvements réalisés à domicile ont été déterminants pour l'investigation de suspicion de cas groupés. Il s'agissait, dans ces 2 épisodes épidémiques, d'aliments absents du questionnaire alimentaire (tartinettes, mortadelle) et donc difficilement identifiables par l'interrogatoire. Dans ces 2 investigations, la souche de *Listeria monocytogenes* isolée dans des prélèvements réalisés à domicile était identique à celle du patient. L'identification du produit a été déterminante pour la suite de l'enquête. Ces enquêtes à domicile permettaient également aux DSV de compléter les questionnaires alimentaires par des informations permettant de réaliser des prélèvements pertinents dans les lieux d'achat.

Cette étude s'est conclue par la décision de renforcer la surveillance de la listériose réalisée par la DO et le CNR en incluant systématiquement les prélèvements au domicile des patients atteints de listériose neuroméningée.

1.3.3 Formalisation en 2004 de la surveillance de la listériose humaine en France

Le fonctionnement de la cellule « Listeria » a été formalisé par un document signé le 15/01/2004 par les directeurs généraux de chaque administration (Ministère de la Santé, de l'Agriculture et des Finances) de l'Institut Pasteur et de l'InVS (Annexe 35). Cette procédure relative au fonctionnement de la cellule « Listeria » chargée de la coordination des investigations et des actions autour des cas groupés de listériose, définit notamment le critère de signalement des cas groupés de listériose utilisé par le CNR depuis l'épidémie de 2000.

Ce critère de signalement est de 3 cas de listériose dus à des souches présentant des caractéristiques microbiologiques identiques, groupés sur une période de 14 semaines. Il a été basé sur l'épisode « Epoisses » où l'alarme sur 3 cas avait permis d'identifier une source commune. Il n'y a pas de critère géographique, les modes de distribution en France étant très souvent nationaux. Le critère de temps avait été fixé arbitrairement à 14 semaines, en se basant sur la durée maximale d'incubation décrite dans la littérature.

Depuis que la listériose est à déclaration obligatoire (DO), le CNR participe à la DO en faxant systématiquement à l'InVS la fiche envoyée par le biologiste de l'hôpital lors de la transmission de la souche pour typage. Sur cette fiche, le CNR mentionne le numéro de la souche qu'il attribue à l'arrivée du prélèvement au laboratoire (Numéro clip: collection listeria de l'institut Pasteur). Ce numéro clip est saisi sur la base de gestion de la DO de l'InVS.

Depuis Janvier 2000, le CNR type par PFGE toutes les souches de *Listeria monocytogenes* isolées d'un prélèvement humain. La lecture des profils en PFGE est faite chaque semaine par le biologiste. Celui-ci compare visuellement les profils nouvellement identifiés avec les profils des souches humaines typées depuis 14 semaines. Si 3 souches présentent des profils similaires, une liste de ces cas avec leur numéro de souches est envoyée à l'InVS. Le CNR joint également à cette liste de cas, la liste des souches de *Listeria monocytogenes* du même profil isolées sur des prélèvements non humains (aliments, environnement). Cela donne des indications sur le type d'aliments contaminés par cette souche.

Avec cette liste, l'InVS repère dans sa base les cas concernés par ce signalement et analyse leurs questionnaires alimentaires.

Une analyse des caractéristiques de ces cas (forme cliniques, gravité, lieu de résidence, consommation alimentaire) est alors réalisée par l'InVS. Si l'analyse permet d'évoquer une source commune, un point sur ce signalement, est transmis à la cellule Listeria.

Chaque semaine le CNR transmet les éventuels nouveaux cas identifiés lors du typage des souches. Cette transmission d'information se termine lorsqu'aucun nouveau cas n'est identifié sur une période de 14 semaines. Le signalement est alors considéré comme clos et le CNR s'il identifie à nouveau ce type de souche de ne signalera plus les cas à l'InVS, sauf si à nouveau 3 cas groupés

survenaient.

La procédure relative au fonctionnement de la cellule « Listeria » chargée de la coordination des investigations et des actions autour des cas groupés de listériose, décrit les différents niveaux d'alerte : surveillance de routine, surveillance renforcée, alerte et formalise le rôle des différentes administrations (Annexe 35). La surveillance renforcée, correspond à une suspicion de cas groupés contaminés par une source commune. La phase d'alerte est réservée aux situations où un produit hautement suspecté d'être contaminé peut être encore détenu par des consommateurs. Cette phase d'alerte de menace pour la santé publique, est généralement accompagnée d'une communication auprès de consommateurs par des medias grand public (TV, radio, presse nationale et régionale). Cette communication a pour but d'éviter la consommation de produits impliqués encore présent au domicile et de prévenir les consommateurs de ces produits du risque encouru. Cette information vise essentiellement les personnes vulnérables afin qu'elles soient vigilantes sur la survenue de signes cliniques évocateurs de listériose. S'il y a des signes cliniques, il leur est recommandé de consulter un médecin, afin de favoriser une prise en charge thérapeutique adaptée.

1.4 Amélioration de l'efficacité de la surveillance

Depuis 2000, la surveillance de la listériose a fonctionné selon le canevas présenté dans la procédure de fonctionnement de la cellule « Listeria » de mars 2004 (chap 1.3.3). Des améliorations ont été apportées à la surveillance microbiologique grâce à l'utilisation du logiciel Bionumerics qui analyse les profils obtenus par PFGE et recherche les profils similaires dans la base des profils du CNR constituée depuis 2005.

1.4.1 Améliorer l'efficacité de la surveillance en adaptant le seuil de signalement

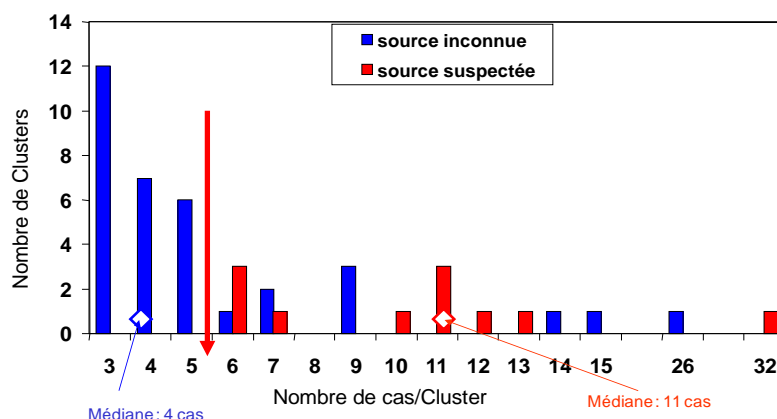
La surveillance renforcée en 2001, grâce notamment aux prélèvements réalisés chez des patients atteints de listériose neuroméningée a permis d'identifier les sources de plusieurs épisodes de cas-groupés.

1.4.1.a) Modification du seuil en 2005 consécutivement à l'analyse sur la période 2001-2004

Un bilan de plusieurs années de surveillance basées sur le tryptique : « centralisation et typage des souches, interrogatoire alimentaire du patient et prélèvements au domicile du patient », a été établi pour essayer d'optimiser le dispositif. L'analyse des 45 dépassements de seuil avec signalements de cas transmis par le CNR sur la période de 2000 à 2004 a indiqué qu'une source commune avait été suspectée à 11 reprises, soit dans moins de 25% de ces signalements.

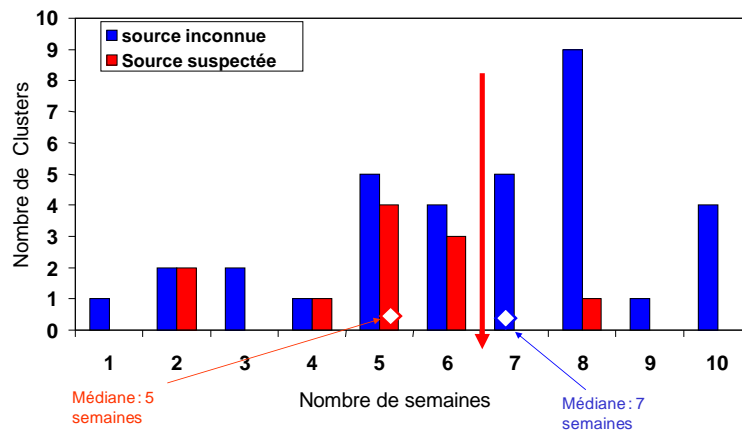
Le Pr Craig Hedberg (Minnesota, USA), spécialiste des maladies à transmission alimentaire, en année sabbatique à l'InVS, a analysé les caractéristiques des signalements avec source commune probable et les a comparé avec celles des signalements où les cas ne semblent pas liés. Il a montré que les clusters avec source commune probable avaient un nombre médian de cas plus élevé (11 cas) que les autres clusters (4 cas). Les clusters de moins de 6 cas correspondaient à 74% des clusters avec source inconnue et à aucun des clusters avec source commune probable.

Figure 26: Relation entre la taille du cluster et l'identification de la source, France 2000-2004



De même, il a constaté que l'intervalle de temps médian entre le 1^{er} et le 3^{ème} cas était plus court (5 semaines) pour les clusters avec suspicion de source commune que pour les autres clusters (7 semaines). En sélectionnant les 25 clusters où le délai entre le premier et le troisième cas était inférieur à 6 semaines, 40% des clusters étudiés avaient une source commune probable. Parmi les 20 clusters où le délai entre le premier et le troisième cas était supérieur à 6 semaines, seul un cluster avait une source commune probable ($p=0,01$).

Figure 27: Relation entre l'intervalle de temps entre le cas 1 et le cas 3 d'un cluster et la suspicion sur une source commune, France 2000-2004



Un groupement de cas avec un délai supérieur à 6 semaines entre le 1^{er} et 3^{ème} cas peut ne pas être signalé dans un premier temps, mais être détecté par la suite si de nouveaux cas continuent à survenir, et atteignent finalement le délai requis pour être signalés. Ainsi le seul cluster avec source suspectée, dont le délai entre le cas 1 et 3 était supérieur à 6 semaines (8 semaines) aurait été détecté par la suite.

Au total, il a constaté qu'en utilisant comme critère de signalement d'un cluster, 3 cas avec souche de pulsotype identique sur une période de 6 semaines au lieu des 14 semaines précédentes, la totalité des clusters avec source commune probable auraient été identifiés (sensibilité de 100%). Cela aurait économisé les ressources utilisées pour analyser les 12 signalements qui n'auraient pas été transmis par le CNR. Finalement, seuls 33 clusters auraient été analysés avec une valeur prédictive positive de 33% (11 clusters avec source probable sur 33 clusters investigués). Finalement ce critère aurait donc permis d'économiser des ressources tout en maintenant les mêmes résultats.

Au vu de ces résultats, la modification des critères de transmission d'information est devenue effective à partir d'août 2005: signalement de 3 cas de listériose avec une souche du même pulsotype sur une période de 6 semaines. Une fois le signalement effectué, le CNR continue de transmettre à l'InVS les semaines suivantes tout nouveau cas avec une souche du même pulsotype. La transmission des cas s'interrompt lorsque l'intervalle entre les 2 derniers cas est supérieur à 6 semaines.

1.4.1.b) Modification du seuil en 2012 consécutivement à l'analyse sur la période 2006-2011

Malgré la modification du seuil, le nombre de clusters signalés par le CNR n'a pas diminué les années suivantes. On n'avait pas anticipé qu'en raccourcissant le délai pour clôturer un signalement de 14 à 6 semaines, certains clusters avec souches fréquentes dont le signalement pouvait perdurer pendant plusieurs mois allaient être, morcelés en plusieurs petits signalements. Cependant la charge de travail a diminué car l'analyse de petits clusters est plus simple que celle de grands clusters

La gestion des signalements de cas réalisés par le CNR lors d'un dépassement de seuil est consommatrice de ressources pour les différents partenaires de la surveillance. Le CNR pour chaque dépassement de seuil, édite des tableaux avec la liste de cas concernés, ainsi que la liste des isollements provenant d'aliments ou de l'environnement. Chaque semaine, cette liste est mise à jour s'il y a de nouveaux cas jusqu'à fermeture du signalement. A la réception de ces listes, l'InVS constitue un dossier avec les fiches des cas concernés et si nécessaire contacte l'ARS pour récupérer les informations manquantes. Les informations saisies sur une application internet depuis 2010 (Voozadoo) sont exportés sur un fichier Excel à des fins d'analyse. Une liste des cas et un tableau avec la consommation alimentaire des cas sont générés pour chaque nouveau cluster signalé par le CNR afin de rechercher systématiquement une source commune. Les tableaux et l'analyse sont renouvelés à chaque nouveau cas. En fonction de ces éléments une analyse descriptive plus détaillée est réalisée (répartition géographique, courbe épidémique, lieux d'achat, conditionnement des aliments...). Ces éléments permettent de considérer l'opportunité de réaliser des investigations complémentaires.

Ces investigations consistent à : réinterroger les malades afin d'avoir plus de précision sur la marque, ou le conditionnement du produit acheté, relever dans les magasins les marques des produits en vente au moment de l'achat, et inspecter le cas échéant un producteur ciblé sur les éléments recueillis lors de ces enquêtes. Les enquêtes sur les marques vendues dans les lieux d'achat et les producteurs sont coordonnées par la DGAL. Ces enquêtes mobilisent généralement les services vétérinaires de plusieurs départements. La gestion de la DO listériose à l'InVS mobilise plus de 50% du temps de travail d'une technicienne d'information médicale. La gestion des dépassements de seuils signalés par le CNR est une part importante de son activité.

Une analyse des clusters signalés par le CNR de 2006 à 2011 a été réalisée pour voir s'il était possible d'alléger à nouveau ce dispositif sans en altérer la performance. Sur ces 6 années, 69 signalements de dépassement de seuil ont été signalés par le CNR. Deux de ces signalements correspondaient à des cas groupés avec une source commune identifiée.

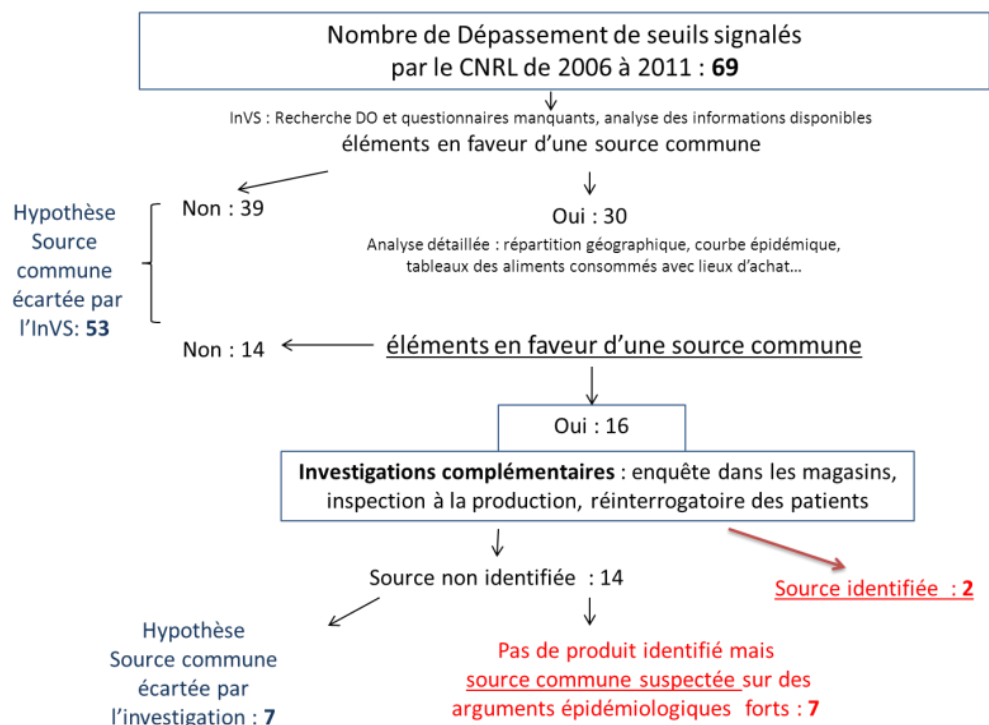
Pour l'un de ces signalements, il s'agissait de fromage de chèvres. La souche avait été isolée sur ce produit dans un prélèvement issu du réfrigérateur d'un malade. Le niveau de contamination était très élevé ce qui laissait supposer que ce produit était déjà contaminé à l'arrivée chez le patient et non pas secondairement dans le réfrigérateur. L'établissement producteur de ce fromage avait été

inspecté et une souche similaire à celle du patient avait été isolée dans l'environnement de l'usine. Après la mise en place de mesures de nettoyage-désinfection de l'établissement, il n'y a plus eu de cas de listériose avec cette souche.

Le second signalement concernait 5 cas hospitalisés dans le même établissement. La souche a été isolée dans les cuisines de l'hôpital, dans des prélèvements d'environnement et sur des aliments, dont certains étaient tranchés sur place. L'enquête a montré que l'environnement de la cuisine était contaminé par cette souche. Le trancheur a été suspecté d'avoir contribué à la propagation de cette contamination dont la source initiale pouvait être un jambon contaminé qui aurait introduit la souche dans la cuisine. Les enquêtes réalisées chez les producteurs des jambons livrés à l'hôpital n'ont pas permis de retrouver la souche de *Listeria* impliquée dans ce signalement.

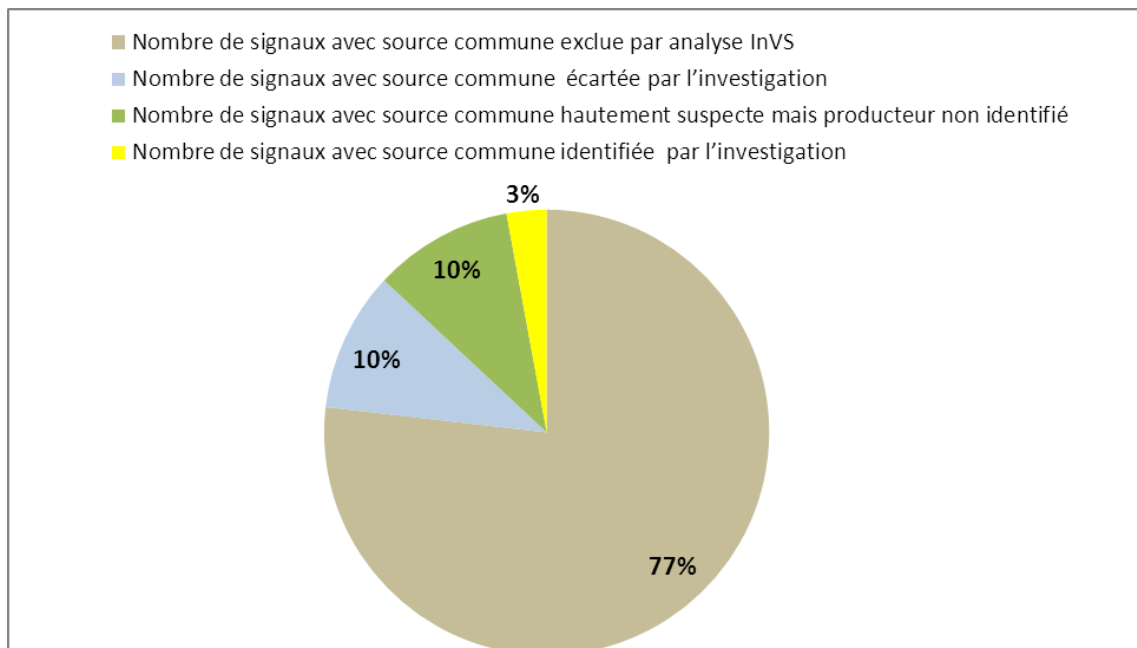
Pour 53 signalements (77%), l'InVS après avoir analysé les informations disponibles (DO, questionnaire alimentaire, résultats des enquêtes autour des cas neuroméningées) a considéré qu'il n'y avait pas d'éléments permettant de lier les cas entre eux. Pour 16 signalements (23%), des investigations complémentaires ont été entreprises : 2 investigations ont identifié une source commune et 7 d'écarter l'hypothèse d'une source commune. Les éléments recueillis lors de l'investigation des 7 autres signalements n'ont pas permis d'identifier un produit mais les éléments de l'enquête (force de l'association de l'enquête cas-témoin..) étaient en faveur d'une source commune.

Figure 28: Gestion et investigations des 69 dépassements de seuils signalés par le Centre National de Référence des *Listeria* signalés de 2006 à 2011



Pendant ces 6 années, sur les 69 signalements effectués, une source commune a été fortement suspectée ou identifiée à 9 reprises. La valeur prédictive positive du seuil utilisé est donc de 9/69 soit 13%. Ce dispositif apparaît donc peu performant car la proportion de signalements dont les conclusions de l'analyse a écarté une source commune est très forte (87%). De même seules 9 sur 16 (56%) des investigations complémentaires peuvent être qualifiées de pertinentes.

Figure 29: Distribution des signalements transmis par le CNR lors d'un dépassement de seuil de 2006 à 2011



Une étude a été réalisée afin d'améliorer la performance du système en diminuant la part des dépassements de seuils infructueux (c'est-à-dire aboutissant à écarter l'hypothèse d'une source commune par l'InVS (77%)) et la réduction des investigations complémentaires inutiles (44% des investigations). L'intérêt d'avoir des critères plus spécifiques en sus de l'économie importante de temps de gestion pour le CNR, l'InVS, et la DGAL est de mobiliser les différents acteurs à bon escient. Trop de signaux provoquent le risque de ne plus distinguer le signal important, entraînent une moins bonne réactivité des acteurs et un risque de démobilité devant le peu de résultats probants de cette surveillance.

Une analyse des profils des souches à l'origine de ces signalements a été réalisée sur les 3 années récentes afin d'identifier les pulsotypes le plus fréquemment rencontrés. De 2009 à 2011, 3 pulsotypes ont été fréquemment identifiés (à l'origine de plus de 32 cas, soit plus d'un cas/mois). Ces pulsotypes avaient suscités 14 des 33 dépassements de seuil (42%) de cette période (tableau 1). Ces pulsotypes étaient présents également les années précédentes puisqu'ils avaient été à l'origine de 19 signalements de 2006 à 2008. Les 166 cas de listériose contaminés par une souche de ces

pulsotypes représentaient 18 % de l'ensemble des cas de listériose identifiés de 2009 à 2011. Vu leur fréquence et leur permanence parmi les souches humaines depuis plusieurs années, on peut les qualifier de **pulsotypes endémiques**. Ils peuvent toutefois également être la cause d'épisodes épidémiques puisqu'ils ont été à l'origine de l'épidémie de 1992 et de celle de 2000. Pour ces souches le recours à un typage plus discriminant en PFGE par l'utilisation d'un 3^{ème} enzyme de restriction a montré une diversité de profils indiquant le caractère non monoclonal de ces souches.

Cinq autres pulsotypes sont régulièrement identifiés mais à une fréquence moindre et générant chacun en moyenne à 1 signalement/an contre 2 signalements/an pour les 3 pulsotypes les plus fréquents. Dans le passé, 2 de ces pulsotypes ont été à l'origine de cas groupés dont la source (tartinette, mortadelle) a été identifiée.

Tableau 26 : Pulsotypes des souches de *listeria* (profils obtenus avec les enzymes de restriction *ascl* et *apal*), à l'origine des 33 clusters signalés de 2009 à 2011 au seuil de 3 souches sur une période de 6 semaines

Numéro de Profils	Pulsotype		Total cas	Nb de signalements	
	Profil <i>ascl</i>	Profil <i>apal</i>			
1	210792	210792	66	6	pulsotype endémique
2	151005	151005	52	6	>12 cas/an 48%
3	200792	200792	48	4	
4	270801	50506	34	2	pulsotype fréquent
5	151005	111206	33	3	6-12 cas/an 36%
6	11001	160602	30	4	
7	301006	301006	27	2	
8	10901	20701	20	1	
9	241006	241006	13	1	pulsotype peu fréquent/rare
10	310801	310801	12	1	<6 cas/an 15%
11	180110	190110	7	1	
12	230908	180110B	5	1	
13	20511	20511	3	1	

L'analyse des investigations réalisées pour les signalements de 2006 à 2011 indique que les pulsotypes endémiques sont à l'origine de la majorité des investigations complémentaires: 9 investigations/16 (tab 27). Sur ces 9 investigations, 4 ont été pertinentes puisqu'une source commune était hautement suspecte.

Pour les pulsotypes non endémiques, la proportion d'investigations complémentaires est plus faible (18%, 7/38) qu'avec les pulsotypes endémique (29%, 9/31). Les 7 investigations réalisées ont été efficaces, puisque 5 d'entre elles ont été pertinentes, avec 2 fois l'identification de la source. Les investigations ont donc été plus rentables avec les pulsotypes non endémiques (5/7) qu'avec celles réalisées sur des clusters avec pulsotypes endémiques (4/9).

Tableau 27 : Analyse des 69 signaux du CNR réalisés entre 2006 et 2011

Nombre de signaux analysés	Ensembles des signaux	Signaux avec souche de pulsotype endémique	Signaux souches non endémiques
Nombre total de signaux	69	31	38
Analyse InVS			
Source commune écartée	53	22	31
Investigation complémentaire	16	9	7
Source commune écartée	7	5	2
Source commune hautement suspecte	7	4	3
Source identifiée	2	0	2

Au vu de ces résultats, il apparait que le moyen d'améliorer l'efficacité de la surveillance est de déterminer un seuil de détection différent pour les souches de pulsotype endémique.

Pour établir de nouveaux critères de dépassement de seuil pour les pulsotypes endémiques sans modification majeure de la procédure mis en place au CNR, une simulation a été réalisée en gardant la même fenêtre d'analyse (6 semaines) mais en modifiant le critère « nombre de cas »

Tableau 28 : Nombre de signalements du CNR selon différents critères (Années 2009-2011)

Années 2009-2011			Nombre de signalements sur 6 semaines selon différents critères			
Pulsotypes	Profil Ascl	Profil Apal	3 cas / 6 sem	4 cas /6 sem	5 cas /6 sem	6 cas /6 sem
puls1	210792	210792	6	6	4	2
puls2	151005	151005	6	6	6	1
puls3	200792	200792	4	2	2	2
total pulsotypes endémiques			16	14	12	5
Pulsotypes autres			3 cas / 6 sem	3 cas /6 sem	3 cas /6 sem	3 cas /6 sem
Ensemble des signalements			17	17	17	17
			33	31	29	22

Le nombre de signalements est peu modifié au seuil de 4 cas (14 au lieu de 16). Il commence à diminuer au seuil de 5 cas (12 au lieu de 16) et de façon très significative à partir de 6 cas (5 signalements au lieu de 16). En prenant le critère de 6 cas sur 6 semaines pour ces pulsotypes pendant la période 2009-2011, le seuil serait dépassé 22 fois au lieu de 33, soit une diminution de 34% de signalements.

Au total si on adapte ce changement de critère sur la période 2006-2011 où 69 signalements ont été transmis par le CNR, on aurait analysé 47 signalements et évité de gérer 22 signalements, soit un gain de 32%. L'efficacité de ce nouveau seuil a été testée rétrospectivement pour la période 2006-2011. Avec ce nouveau critère pour les souches endémiques, le nombre de signalement aurait été de 47 au lieu de 69. La valeur prédictive du seuil aurait été de 17% au lieu 13%.

Tableau 29 : Nombre de dépassement de seuils en utilisant un seuil spécifique de 6 souches pour les 3 pulsotypes endémiques pour la période 2006-2011

Années 2006-2011			Nombre de signalements	
			69	47
Pulsotypes endémiques			31	9
	profil Ascl	profil Apal	3 cas /6 sem	6 cas /6 sem
puls1	210792	210792	10	5
puls2	151005	151005	9	2
puls3	200792	200792	12	2
			3 cas /6 sem	3 cas /6 sem
Pulsotypes autres			38	38

L'économie aurait porté sur le nombre de signalements n'ayant pas nécessité d'investigations (37 au lieu de 53, soit moins 30%) et surtout sur les 7 investigations complémentaires inutiles puisqu'elles ont conduit à écarter l'hypothèse d'une source commune (2 sur 7 auraient été réalisées).

Tableau 30 : Nombre de signaux pour la période 2006-2011 selon le seuil utilisé

Nombre total de signaux	Ancien seuil pour souches endémiques	Nouveau seuil pour souches endémiques
total	69	47
Source commune écartée par analyse InVS Investigation	53	37
Source commune écartée par investigation	7	2
Source commune hautement suspecte	7	6
Source identifiée par l'investigation	2	2

Avec ce nouveau seuil, 8 des 10 investigations auraient été pertinentes puisqu'elles auraient été déclenchées à bon escient (soit avec identification de la source, soit concernant des sources communes fortement suspectes).

Le seuil aurait perdu un peu de sensibilité (sensibilité de 89%) puisqu'il aurait négligé le signalement d'un pulsotype endémique avec source commune hautement suspecte. La source évoquée par ce signalement était une consommation de saumon fumé trouvée pour les 4 cas signalés. L'enquête avait montré que 3 des cas avaient pu consommer du saumon en provenance d'un même producteur mais on n'avait pas retrouvé la souche des patients sur les produits de ce producteur.

Pour ces souches endémiques, le recours à un typage plus discriminant par un 3^{ème} enzyme a été le plus souvent réalisé. Ce typage par Smal permettait de répartir les cas en sous-groupes de souches similaires. Parfois le nombre de sous-groupes était important ce qui permettait d'écartier une situation de cas groupés avec une source commune. D'autres fois, un sous-groupe majoritaire se dessinait et l'hypothèse d'une source commune était renforcée par une analyse centrée sur ce sous-groupe. Avec ce nouveau seuil retenu pour les souches endémiques, une méthode de typage plus discriminante serait pertinente pour identifier le clone majoritaire afin de guider au mieux l'investigation.

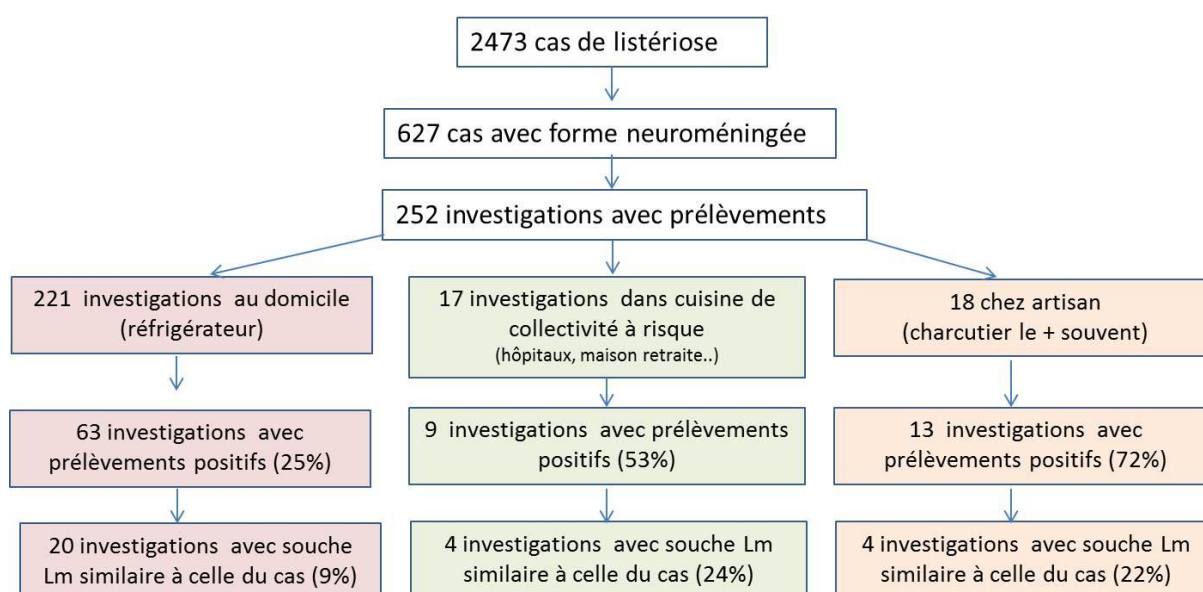
En conclusion, les signalements avec des pulsotypes que l'on peut qualifier d'endémiques sont fréquents et mobilisateurs de temps pour les différents partenaires de la surveillance avec une rentabilité faible. Ces signalements sont difficiles à investiguer car il faut pouvoir distinguer les cas potentiellement liés avec ceux du bruit de fond des cas rencontrés avec ce pulsotype. Le seuil de 3 cas/ 6 semaines paraît trop sensible pour envisager une source commune. Le changement de critère devrait permettre d'avoir une surveillance d'une efficacité quasi-similaire avec une économie importante de ressources.

Au vu de cette analyse présentée à la cellule Listeria le 11 juin 2012, celle-ci a décidé de passer le seuil d'alerte de 3 souches en moins de six semaines, à 6 souches en moins de six semaines pour les 3 profils à pulsotype endémique. Pour les autres souches, la procédure antérieure (3 cas sur une période de 6 semaines) reste applicable. Quand le seuil est dépassé pour les souches endémiques, le CNR analysera les souches par un troisième enzyme de restriction (Smal) ou par une la méthode MLVA afin d'affiner le typage de la souche et ainsi trouver d'éventuelles différences au sein de ces souches endémiques.

1.4.2 Enseignements des enquêtes alimentaires réalisées de 2003 à 2011 pour les listérioses neuroméningées.

Des enquêtes avec des prélèvements alimentaires ont été réalisées pour 40% des cas de listérioses neuroméningées. Elles ont généralement lieu au domicile du patient (88% des cas). Si le patient vit dans une structure collective (maison de retraite, hôpital), ou reçoit des repas d'un prestataire extérieur (cuisine municipale, société de restauration) les investigations sont menées dans les cuisines des établissements concernés.

Figure 30: Bilan des investigations avec prélèvements réalisées autour d'un cas de listériose neuroméningée, 2003-2011



Les enquêtes à domicile ne sont pas effectuées lorsque le réfrigérateur est vide ce qui est souvent le cas lorsqu'un malade est hospitalisé. Les refus de la famille des patients sont extrêmement rares. Les autres motifs les plus fréquents sont le décès du patient où l'impossibilité d'accéder au domicile, le patient vivant seul. Dans 25% des enquêtes, les prélèvements sont positifs et 32% des souches de *Listeria monocytogenes* isolées sont identiques à celle du malade. A quatre reprises les investigations réalisées au domicile du patient ont contribué à identifier la source d'un épisode épidémique : rillettes (1999), tartinette (2002), mortadelle (2003), chèvre (2007). A deux reprises l'aliment ne figurait pas dans le questionnaire (tartinette et mortadelle) et le prélèvement a donc été décisif pour identifier le produit susceptible d'être la source

Les investigations sont réalisées dans les cuisines hospitalières lorsque le patient était hospitalisé

pour un motif non infectieux et que les signes cliniques évocateurs de listériose neuroméningée étaient apparus après l'hospitalisation. Ces investigations semblent efficaces puisque 22% d'entre elles ont abouti à isoler une souche de listeria identique à celle du patient et donc d'affirmer la nature nosocomiale de l'infection. Les inspections des cuisines hospitalières sont l'occasion pour les services vétérinaires de pénétrer dans l'univers hospitalier et de vérifier l'hygiène des cuisines. Sur les 6 épisodes de contamination de cuisine hospitalière documentés de 2001 à 2011, des souches de *Listeria* identiques à celles des malades hospitalisés ont été isolées à 4 reprises sur des trancheurs et une fois sur des couteaux. Le nettoyage de ces trancheurs, parfois non démontables, est délicat et ne permet pas toujours d'éradiquer les souches de listeria qui sont nichées dans des anfractuosités. La présence de listeria dans les cuisines hospitalières est préoccupante d'autant que l'un de ces épisodes concernait un centre anti-cancéreux.

Un autre épisode est survenu dans un centre médical où sont transférées, après la phase aigüe de leur maladie, des personnes atteintes des pathologies chroniques type cancer ou maladie auto-immune. Le CNR avait décelé à plusieurs mois d'intervalle des cas de listériose provenant de cet établissement avec des souches de pulsotype identique. Lors de l'investigation dans la cuisine de ce centre, des listeria identiques à celles de 2 malades avaient été isolées sur une planche à découper.

Dans les 4 épisodes notés dans le schéma ci-dessus, les cas neuroméningés étaient concomitants d'un autre cas de listériose où le malade bactériémique était infecté par une souche similaire de *Listeria*, et donc vraisemblablement contaminé également par des aliments provenant des cuisines hospitalières. Au vu de ces résultats montrant l'implication possible de l'alimentation proposée à l'hôpital dans la transmission de la listériose, il a été proposé d'élargir le champ des inspections des cuisines hospitalières aux cas bactériémiques hospitalisés depuis plus de 15 jours et n'ayant pas d'apport d'aliments extérieur à l'hôpital. Cette proposition a été acceptée par la DGAL lors de la réunion de la cellule *Listeria* du 11 juin 2012.

Des investigations chez les artisans-charcutier sont parfois réalisées à l'initiative des DSV s'ils considèrent que la charcuterie est la source probable de contamination du patient. Ces investigations sont rares mais sont souvent positives. La souche est identique à celle du malade dans environ 1/3 des investigations

1.4.3 Adapter les questionnaires aux nouvelles connaissances

Le questionnaire alimentaire est un élément important du dispositif de surveillance des listérioses. Afin de minimiser les biais de mémorisation, les informations sont recueillies le plus rapidement possible, dès que le cas est notifié à l'Agence Régionale de Santé.

Dans un contexte de surveillance, ces questionnaires doivent concilier plusieurs critères : être suffisamment informatifs tout en restant relativement court et facile à compléter. *Listeria* étant une bactérie très répandue, il est impossible de dresser la liste de tous les aliments susceptibles d'être contaminés. Le but de ce questionnaire est d'identifier des produits avec une distribution géographique large. Pour les cas groupés de listériose dans un lieu géographique circonscrit

(situation extrêmement rare), l'approche est différente car l'enquêteur s'attachera plutôt à rechercher les points de vente en commun et à identifier tous les produits achetés dans ces points de vente. Tous les épisodes épidémiques avec une source commune reconnue, répertoriés à ce jour en France, avaient des cas résidant dans plusieurs départements et le plus souvent plusieurs régions.

1.4.3.a) Contenu du questionnaire alimentaire

Le but de ce questionnaire est d'identifier les aliments consommés par les cas infectés par une souche similaire de *Listeria*. L'expérience montre qu'il est difficile d'obtenir la marque des produits achetés, et que parfois cette information est erronée. C'est le fait en particulier des produits avec un marketing fort, ou leader dans leur gamme. Il est arrivé à plusieurs reprises de voir que la marque notée sur le questionnaire n'était pas en vente dans le magasin cité par le patient

Figure 31: Questionnaire alimentaire *Listeria* 1999-2006 : extrait de la section « produits carnés »

Au cours des 2 mois précédant votre listériose, avez-vous consommé un ou des produits de charcuterie ou produits carnés listés ci-dessous ?
si oui, préciser pour chaque aliment le ou les conditionnements* : E : Pré-(E)mballé C : à la (C)oupe NSP : ne sait pas, les marques et les lieux d'achat.

	Consommation			Conditionnements*			Marques	Lieux d'achat	
	Oui	Non	NSP	E	C	NSP		indiquer les N° (liste ci-dessus)	Préciser si autres
Paté									
de foie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
de campagne	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
de volailles	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
en croûte	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Autres préciser :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Foie gras et dérivés	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Rillettes									
de porc	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
d'oie, de canard	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Jambon blanc	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			

Un des autres buts de ce questionnaire est de cibler les prélèvements à réaliser par les services vétérinaires, lorsque l'on suspecte d'une source commune. Pour les aliments courants et en vente sous de multiples conditionnements il est important d'avoir quelques éléments d'orientation.

En 2007, le questionnaire alimentaire à été modifié pour faciliter l'enquête de traçabilité dans les magasin lors de la suspicion sur un jambon. La qualité du jambon est précisée ainsi que la présence de couenne. Vu l'augmentation de la partie vente en libre service des supermarchés, le type de conditionnement a été détaillé en « Emballé par le magasin » et « Emballé par le fabricant » et le nombre de tranches a été demandé. (fig 32)

Figure 32: Questionnaire alimentaire Listeria 2007-2011 : extrait de la section « produits carnés »

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

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

	Consommation			Conditionnement			Marques	Lieux d'achat			
	Oui	Non	NSP	Emballé				C	NSP	Indiquer le N°	Préciser, si autre
				F	M	NT					
Produits à base de porc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Pâté											
<i>de foie</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>de campagne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>en croûte</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Autres préciser :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Rillettes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Jambon blanc, si oui, préciser le type	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
<i>épaule ou ordinaire</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>avec couenne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>sans couenne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>supérieur</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>avec couenne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>sans couenne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>autres : fumé, torchon, étouffé, braisé, à l'os</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>avec couenne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<i>sans couenne</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Le questionnaire doit également être adapté en fonction des nouveaux conditionnements mis sur le marché et de nouveaux aliments considérés comme à risque.

En 2012, il a été décidé d'ajouter 3 questions.

La première question qui concerne la consommation de melon, a été inspirée par l'épidémie de listériose qui a eu lieu aux Etats-Unis fin 2011 chez des personnes âgées consommatrices de melon. Selon les résultats de l'investigation, la peau des melons (peau rugueuse de melons type « cantaloupe ») avait été contaminée lors de leur stockage à la ferme. Lors du tranchage du melon, la chair était contaminée par les *Listeria* dans un milieu très favorable à leur multiplication. La contamination était amplifiée si les morceaux de melon n'étaient pas consommés immédiatement ce qui était le cas dans cette épidémie qui avait touché principalement des personnes âgées qui consommaient leur melon en plusieurs fois (78).

La deuxième question ajoutée est « consommation de fruits prédécoupés en barquette », ce type de présentation s'étant très développé ces dernières années.

La troisième question porte sur la consommation de sandwiches préemballés. En effet, plusieurs épisodes de cas-groupés ont été liés, notamment dans des hôpitaux du Royaume-Uni, à la consommation ce type d'aliment (57).

1.4.3.b) Adapter l'interrogatoire à la durée d'incubation de la listériose

La période sur laquelle porte l'interrogatoire est déterminante pour évaluer l'exposition à l'aliment à risque. Cette période influe directement le remplissage du questionnaire. Pour être sûr d'inclure tous les aliments susceptibles d'être les vecteurs de l'infection, cette période doit correspondre à la durée maximum d'incubation de la maladie. Les premières données sur l'incubation de la listériose datent de 1985, lors de l'épidémie californienne où Linnan avait documenté des durées d'incubation chez des patients qui avaient consommé une seule fois le fromage incriminé par l'enquête (31). La durée médiane identifiée était de 31 jours avec des extrêmes de 11 à 70 jours.

Lors de la mise en place de la DO en France l'interrogatoire des patients atteints de listériose portant sur la consommation d'aliments sur 2 mois était basée sur l'expérience des épidémies de 1995 et 1997. En effet lors de l'épidémie de 1997 la période de 1 mois utilisée dans l'enquête s'était révélée trop courte pour l'interrogatoire de femmes enceintes qui avaient consommé le produit incriminé plus de 30 jours avant le diagnostic de listériose.

Lors des différentes épidémies investiguées en France, lorsqu'un produit était considéré comme la source de l'épidémie, les patients étaient interrogés à nouveau afin d'identifier les cas ayant consommé une seule fois l'aliment incriminé. Les durées ainsi documentées suggéraient que ce délai paraissait bien plus court notamment pour les formes cliniques neuroméningées et qu'il était nettement plus long chez les femmes enceintes.

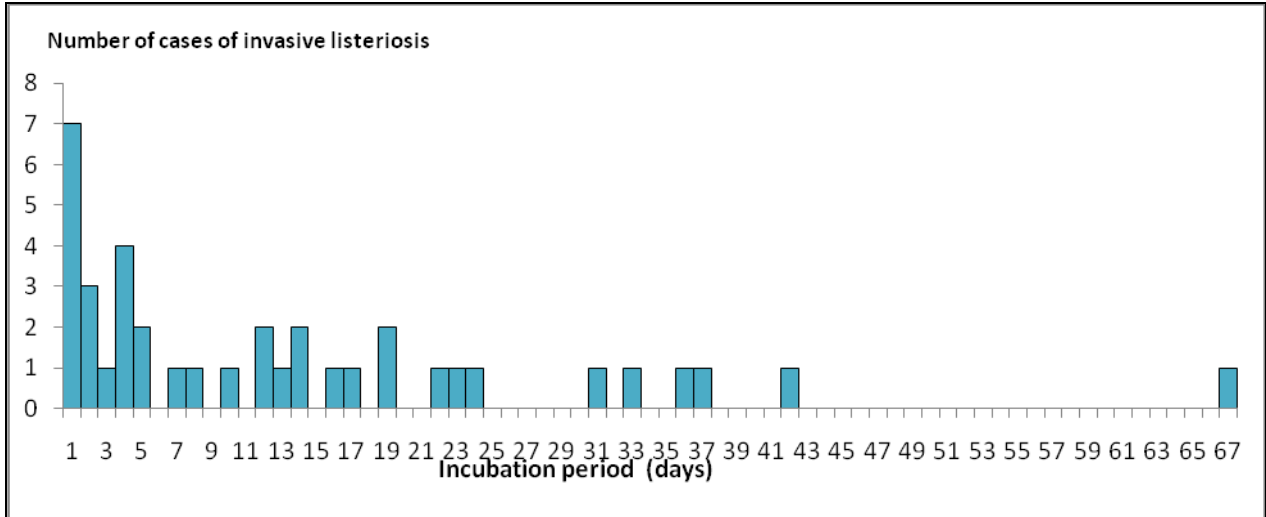
Une revue de la littérature a été entreprise afin de confronter cette constatation aux données publiées sur la période 1980 à Janvier 2012. Une recherche sur Medline formulée ainsi : “((Disease outbreaks [MeSH Terms] OR cross-infection[MeSH Terms] OR Clusters) AND (listeriosis[MeSH Terms] OR listeria monocytogenes[MeSH Terms])) AND (Food OR investigation)” a sélectionné 288 publications, dont 42 épisodes épidémiques de listérioses.

Une source commune avait été identifiée sur 16 de ces 42 épisodes épidémiques avec des durées d'incubation susceptibles d'être documentées. La bibliographie de ces articles (21;42;45;46;49;59;60;62;79-91) a permis de trouver trois autres publications. A ces 19 publications ont été ajoutées 4 épidémies investiguées par l'InVS et non publiées ainsi qu'un cas sporadique lié à la consommation d'un aliment. Au total, parmi ces 23 publications/rapports, 15 rapportaient des délais d'incubation avec exposition unique à l'aliment contaminé. Des délais d'incubation étaient documentés pour 37 cas de listériose : 10 formes neuroméningées, 15 formes associées à une bactériémie, et 12 chez une femme enceinte

Les résultats de ce travail ont été publiés dans le cadre de cette thèse en Janvier 2013 dans la revue BMC infectious diseases (92) .

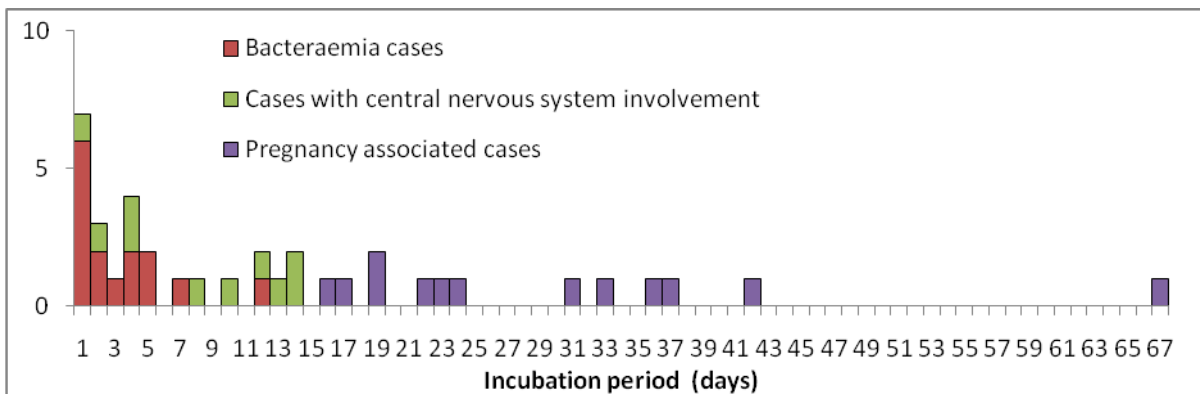
La durée d'incubation de l'ensemble de listérioses est très variable et peut être très longue puisqu'elle s'étend de 1 à 67 jours.

Figure 33: délai d'incubation de 37 cas de listériose avec consommation unique d'un aliment contaminé



Si l'on répartit ces durées selon la forme clinique, on s'aperçoit que les durées longues correspondent toutes à des formes materno-néonatales.

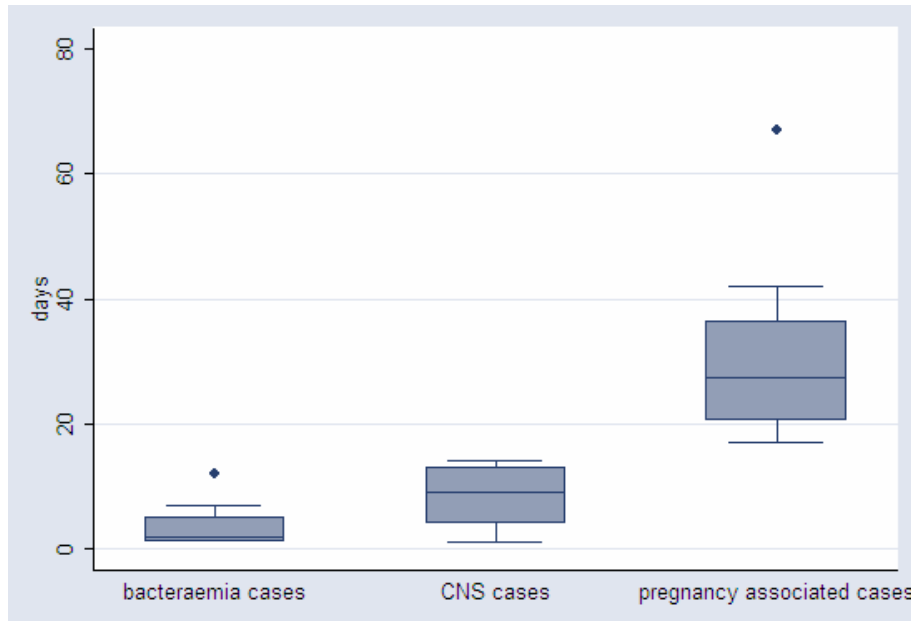
Figure 34: délai d'incubation de 37 cas de listériose avec consommation unique d'un aliment contaminé, selon la forme clinique



L'étendue des durées d'incubation sont similaires pour les formes neuroméningées et bactériémiques (1-12 jours) et neuroméningées (2-14 jours). A l'exception d'un cas, les formes bactériémiques ont toutes une durée d'incubation de moins de 8 jours, alors que celle des formes neuroméningées se distribue uniformément entre 2 et 13 jours.

La durée médiane d'incubation diffère significativement selon la forme clinique: 2 jours pour les formes associées à une bactériémie, 8 jours pour les formes avec atteinte neuroméningée, 23 jours pour la femme enceinte.

Figure 35: distribution des délais d'incubation selon la forme clinique de listériose (médian, quartiles et valeurs extrêmes)

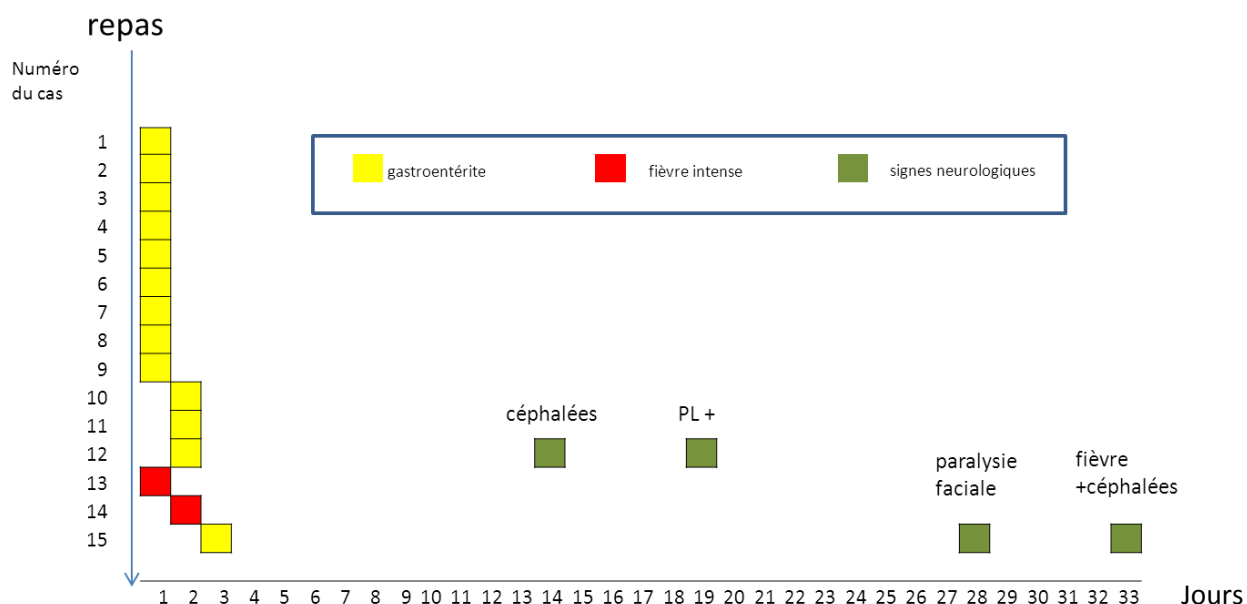


De même, des cas de gastroentérites à *Listeria* ont été rapportés dans 9 publications. Dans ces articles qui concernaient un nombre important de cas, les auteurs mentionnaient la durée d'incubation médiane avec leurs extrêmes. La valeur médiane de ces durées médiane est de 24 heures (min: 6h-max : 240h)

On voit donc une variation très sensible des durées d'incubation médiane selon la forme clinique : 1 jour pour les gastroentérites, 2 jours pour les bactériémies, 8 jours pour les formes neuro-méningées et 23 jours pour les formes materno-néonatales.

Il n'est pas possible pour des raisons éthiques évidentes de réaliser des expérimentations chez l'homme pour valider ces délais d'incubation. Toutefois, certaines situations réalisent en quelque sorte une situation expérimentale. Dans une publication récente, Pichler décrit plusieurs cas de listérioses observés chez les convives d'un repas à l'origine d'une toxi-infection alimentaire collective à *Listeria* (80). Dans les 2 jours suivant ce repas pris dans un restaurant, 11 personnes ont eu une gastroentérite (cas numéro 1 à 11); 2 une bactériémie isolée (cas 13 et 14) et 2 autres des signes neuroméningés (cas 12 et 15) dont un avec une rhombocéphalite (cas 15). La chronologie des cas est présentée sur la figure ci-dessous.

Figure 36: Chronologie des signes cliniques chez 15 cas de listériose survenus parmi un groupe de personnes présentant une gastroentérite à *Listeria* après un repas commun contaminé (Autriche,2008)



Parmi les trois cas hospitalisés, un cas a eu une hémoculture positive (cas 14), et un autre un prélèvement de selles positif. Deux gastroentérites non hospitalisées ont eu un prélèvement positif de selles.

Le cas numéro 12 a eu des signes de gastroentérite 2 jours après le repas avec une amélioration rapide de son état. Douze jours plus tard, il a présenté des signes neuroméningés avec isolement de *Listeria monocytogenes* dans le LCR quelques jours plus tard.

Un autre participant à ce repas (cas 15) a eu une gastroentérite dans les 3 jours après le repas puis une rhombocéphalite 25 jours plus tard. En l'absence d'isolement de *Listeria monocytogenes* chez le malade, le lien avec ce repas n'a pu être formellement établi.

Les restes du repas ont été analysés et le produit responsable (langue de porc en gelée) était contaminé par listeria à un niveau élevé : 3000-30 000 cfu/g. Toutes les souches de listeria isolées dans cette enquête chez les malades quel que soit le prélèvement, et dans la langue de porc en gelée étaient identiques en PFGE.

La chronologie gastroentérite, bactériémie, forme neuroméningé est en faveur d'une incubation plus courte des formes bactériémiques que celle des formes neuroméningées. Dans cette toxi-infection alimentaire collective, pour une patiente, la forme neuroméningée a été précédée de symptômes évocateurs d'une bactériémie.

Les formes materno-néonatales avec durée d'incubation documentées sont diagnostiquées lors de l'accouchement. Il se peut que ces femmes aient eu une bactériémie asymptomatique plusieurs jours auparavant. L'incubation de la listériose peut être due au temps de colonisation et d'infection du placenta. Une autre hypothèse suggérée par l'expérimentation animale peut être émise. Dans cette expérimentation réalisée chez des souris (93), le portage intestinal était plus long chez les souris gravides que chez les autres souris. Dans cette étude le passage des bactéries dans le sang se fait aussi bien au début qu'en fin de grossesse. Les auteurs concluent que ce n'est pas l'immunosuppression induite par la grossesse qui expliquerait les listérioses materno-néonatales, mais plutôt les conséquences d'un portage intestinal plus long et d'une colonisation répétée du foie et du placenta. Ces résultats ne sont pas transposables à l'homme mais ouvrent des pistes de réflexion sur la physiopathologie de la listériose materno-néonatale.

En pratique, pour des investigations de terrain, ces résultats nous incitent à modifier la période de consommation d'aliments sur laquelle porte l'interrogatoire des patients atteints de listériose. Il paraît plus pertinent de prendre en compte les 14 jours précédant la maladie pour les patients atteints de forme neuroméningée ou avec une bactériémie et de prendre en compte 6 semaines pour les femmes qui ont été infectées lors de leur grossesse

Les résultats de cette étude amènent également à reconsidérer les messages diffusés lors des retraits de produits contaminés. Dans ces messages il est recommandé aux personnes qui auraient consommés+ les produits concernés par le retrait et qui présenteraient de la fièvre, isolée ou accompagnée de maux de tête, de consulter leur médecin traitant en lui signalant cette consommation. Il était ajouté : « Les femmes enceintes doivent être particulièrement attentives à ces symptômes, ainsi que les personnes immuno-déprimées et les personnes âgées. Ces symptômes peuvent évoquer une listériose, maladie qui peut-être grave et dont le délai d'incubation peut aller jusqu'à huit semaines ».

Ces messages peuvent donc être adaptés notamment pour les personnes immunodéprimées et âgées, en restreignant à 2-3 semaines la période de vigilance.

1.5 Conclusion du chapitre 1

Si pendant des années la listériose a été considérée comme une maladie « mystérieuse », ce n'est que lorsque sa transmission alimentaire a été établie que des moyens ont été mis en œuvre pour construire un dispositif de surveillance. L'apport des épidémies et de la Déclaration Obligatoire ont été déterminants dans cette construction.

Les premiers fondements ont été posés à la fin des années 90 et c'est l'épidémie de 1992 qui a permis l'édification du système de surveillance (tab 31). L'épidémie de 1992 a montré le rôle majeur d'une surveillance microbiologique réactive et d'un typage discriminant. Les mesures qui en ont résulté : centralisation des souches à l'Institut Pasteur devenu CNR unique, encouragement des laboratoires à envoyer les souches de *Listeria* des malades de leur hôpital au CNR, et création d'une structure nationale chargée de l'investigation sur le terrain ont été décisives pour la suite de l'élaboration de ce système. Les mesures de gestion mises en place lors de l'épidémie de 1992 (cellule interministérielle, prélèvements dans les lieux de vente lors de suspicion d'épidémie) et réactivées pour l'investigation de chaque nouvelle épidémie ont montré leur efficacité, et l'utilité de la démarche d'épidémiologie d'intervention.

Tableau 31 : *Chronologie de la construction du système de surveillance de la listériose*

Année	Faits marquants	Retombées
<1987	Epidémie 1975	Création CNR listeria (Nantes)
1987-1991	Surveillance par RNTMT Lysotypage des souches	Protocole d'investigation Création CNR lysotypie (I Pasteur)
Epidémie 1992	Cellule interministérielle Prélèvements lieux de vente	Création du RNSP Un seul CNR (I Pasteur)
Epidémie 1993	Enquête cas-témoin Communication des pouvoirs publics	Reconnaissance de la démarche d'épidémiologie d'intervention
1997	Enquête cas-témoin listériose sporadique Consommation alimentaire des cas disponible pour l'épidémie de 1997	DO de la listériose avec interrogatoire alimentaire systématiquement proposé
1999	Transmission au CNR des souches isolées lors de contrôles officiels	Seuil d'alerte du CNR sur 3 cas avec souche identique
2000	Enquête cas-témoin avec cas de listériose sporadique comme témoins	Prélèvements d'aliments pour les listérioses neuroméningées

Le deuxième moment clé de l'élaboration de ce dispositif a été en 1997 la Déclaration Obligatoire de la listériose. L'interrogatoire des patients, au moment de leur hospitalisation, sur leur consommation

alimentaire les semaines précédentes, a amélioré notablement la qualité des informations recueillies. Auparavant les interrogatoires étaient réalisés en cas d'alerte lancée par le CNR, soit plusieurs semaines après le diagnostic de leur maladie. Des informations concernant certains produits suspectés comme étant la source de l'épidémie en cours, diffusées par les médias lors de l'investigation, pouvaient également biaiser l'interrogatoire. Depuis 1999, le malade est interrogé avant le typage de la souche de Lm et ne sait donc pas s'il est concerné par une éventuelle épidémie en cours. Le grand apport de ces questionnaires, outre le fait de connaître l'alimentation de patients suspects d'être contaminés par un même produit, est de pouvoir considérer les cas de listériose sporadique comme des témoins des cas épidémiques. En outre cette méthode permet de disposer de témoins appartenant aux mêmes groupes à risque et ayant donc la même susceptibilité. Depuis 2000, cette méthode est utilisée régulièrement pour toute suspicion de cas groupés contaminés par une source commune.

L'épidémie de 2000, la seule épidémie d'importance, où le producteur n'a pas été identifié a montré l'intérêt de disposer, comme pour les interrogatoires alimentaires, de prélèvements réalisés en amont de l'épidémie. Le dispositif de prélèvements à domicile pour les patients atteints de forme neuroméningée, contaminés probablement par une dose importante de *Listeria monocytogenes*, et donc par un produit très contaminé, a été la dernière pierre de cet édifice. Depuis 2001, année depuis laquelle le dispositif complet existe, un seul épisode épidémique significatif (≥ 10 cas) a été identifié contre 6 épisodes épidémiques de 1992 à 2000. Cependant avec un seuil d'alerte très sensible, le nombre de suspicion de cas groupés déclarés par le CNR est resté autour de 10 par an. Un travail sur le seuil d'alerte afin de rendre plus efficace la surveillance par une détection moins fréquente de cas-groupés « non significatifs » c'est-à-dire sans source commune a permis d'économiser du temps de gestion consacrée à cette surveillance.

L'épidémiologiste en charge d'un système de surveillance a un rôle un acteur clé pour proposer des adaptations pour améliorer l'efficacité du dispositif. L'évolution du dispositif de surveillance de la listériose au fil du temps est un exemple de cette adaptation (tab 32).

Toutefois, ces évolutions doivent être bien réfléchies et pas trop fréquentes pour ne pas fragiliser un dispositif assez complexe du fait de l'implication de plusieurs ministères, de 2 agences, de l'Institut Pasteur et de plusieurs centaines d'établissements de santé.

Cependant, la surveillance ne se limite pas à la détection et à la prévention d'épidémies. Les données accumulées peuvent être exploitées pour contribuer à améliorer la politique de santé publique concernant cette maladie. C'est ce que nous allons développer dans la seconde partie de cette thèse en analysant les tendances au long cours et en identifiant les populations les plus exposées à cette maladie sur lesquelles la prévention pourrait être ciblée.

Tableau 32 : Points clés de la construction du dispositif de surveillance de la listériose au cours du temps

Malade	Souche de Lm isolée sur un prélèvement clinique envoyée directement au CNR de l'Institut Pasteur	1993
	DO et Questionnaire alimentaire	1997
	Prélèvements à domicile si forme Neuroméningée avec envoi des souches de Lm au CNR	2003
Lieux de production et de vente	Note de la DGAL demandant aux laboratoires de transmettre au CNR les souches de Lm isolées lors de contrôles officiels	1998
	Transmission au CNR des souches de Lm isolées lors de plans de surveillance réalisés par la DGAI ou la DGCCRF	2009
CNR Institut Pasteur	Typage systématique des souches par lysotypie	1993
	Typage systématique des souches par PFGE	2000
	seuil de signalement à 3 cas sur 14 semaines	2000
	seuil de signalement à 3 cas sur 6 semaines	2005
	seuil de signalement différent selon pulsotype	2012

CHAPITRE 2 : UNE SURVEILLANCE QUI CONTRIBUE A EVALUER ET ORIENTER LA POLITIQUE DE SANTE PUBLIQUE

2.1 Tendances au long cours

Si l'objectif principal de la surveillance de la listériose est de détecter des épidémies, l'analyse de l'évolution des tendances observées sur le long terme en est également un aspect important. Une analyse de l'augmentation de l'incidence est nécessaire pour en comprendre les déterminants et voir s'il est possible d'y remédier. Il est également intéressant d'explorer une réduction d'incidence afin de voir si elle a un lien avec des mesures prises dans ce sens.

Plusieurs sources d'informations ont permis de suivre les tendances de la listériose au cours de ces 30 dernières années :

1) Les études du Laboratoire National de la Santé (LNS) : Des études annuelles ont été menées par le LNS auprès des laboratoires hospitaliers en 1984, 1986 et 1987 afin de recenser les cas de listériose. Chaque étude s'est enrichie d'une nouvelle information (69;70). En 1984, ont été recueillies pour chaque cas : le département de l'hôpital, la date de prélèvement, l'âge et la forme clinique. En 1986, a été ajoutée l'évolution (décès, mort fœtale). En 1987, a été ajouté le terrain.

les données du réseau téléinformatique (mentionné au chapitre 1.1.1), qui a fonctionné de 1988 à 1991, ont servi de relais aux études précédentes (94). Des estimations nationales ont été réalisées par pondération du nombre de lits en court séjour des hôpitaux participants/ nombre de lits en court séjour de l'ensemble des hôpitaux.

2) Le réseau EPIBAC : réseau de surveillance des bactériémies et des méningites par les microbiologistes hospitaliers. L'animation de ce réseau, mis en place en 1983, au laboratoire national de la santé, a été poursuivie au RNSP puis à l'InVS. Les laboratoires hospitaliers participant transmettent des données mensuelles sur leurs isollements de souches bactériennes dans les hémocultures et le liquide céphalorachidien (LCR). Les données sont disponibles pour l'analyse temporelle depuis leur informatisation en 1987 (95).

Ce réseau a eu 2 phases de recueil. Dans une première phase l'ensemble des isollements bactériens du laboratoire était rapporté agrégé mensuellement sur une fiche hémoculture et une fiche LCR. Il était impossible d'identifier les cas ayant eu à la fois un isolement dans le sang et dans le LCR. Le cumul des 2 valeurs surestimait le nombre de listérioses invasives en comptabilisant à 2 reprises les cas ayant eu un isolement dans les 2 sites de prélèvement.

A partir de 1990, le système a évolué en se limitant à quelques bactéries d'acquisition majoritairement communautaire. Un enregistrement pour chaque patient est demandé pour les 6 bactéries sélectionnées. Un cas de méningite à listeria avec des isollements dans des hémocultures et

du LCR et est donc enregistré qu'une fois. Cette nouvelle formule de collecte a permis de recueillir des informations sur le cas comme l'âge, les types de prélèvement et la date de prélèvement. Depuis 1987, des estimations nationales du nombre de listériose invasives sont réalisées par pondération du nombre d'hospitalisations en court séjour des hôpitaux participant/nombre d'hospitalisations en court séjour de l'ensemble des hôpitaux.

3) Les données du CNR des listeria : l'envoi des souches de listeria au CNR est volontaire. En 1986, la couverture du réseau du CNR par comparaison avec le nombre de cas identifiés par une enquête menée auprès de l'ensemble des laboratoires hospitaliers était <33%. Jusqu'en 1992, le nombre de correspondants augmentait chaque année et rendait impossible l'analyse des tendances. Lors de l'épidémie historique de 1992, les microbiologistes hospitaliers ont été sollicités à deux reprises par un courrier du ministère de la santé pour transmettre leurs souches systématiquement au CNR. Ces courriers, plus l'impact médiatique des épidémies de 1992 et 1993 ont eu un effet positif sur leur participation. Une étude capture-recapture réalisée en 1997 entre le réseau EPIBAC et les cas notifiés par le CNR pour l'étude cas-témoins a permis d'évaluer à 76% (IC 95% : 72-81) le taux de souches envoyées au CNR (96).

4) L'étude cas-témoin listériose sporadique menée en liaison avec le CNR listeria en 1997 (voir chapitre 1.2.3)

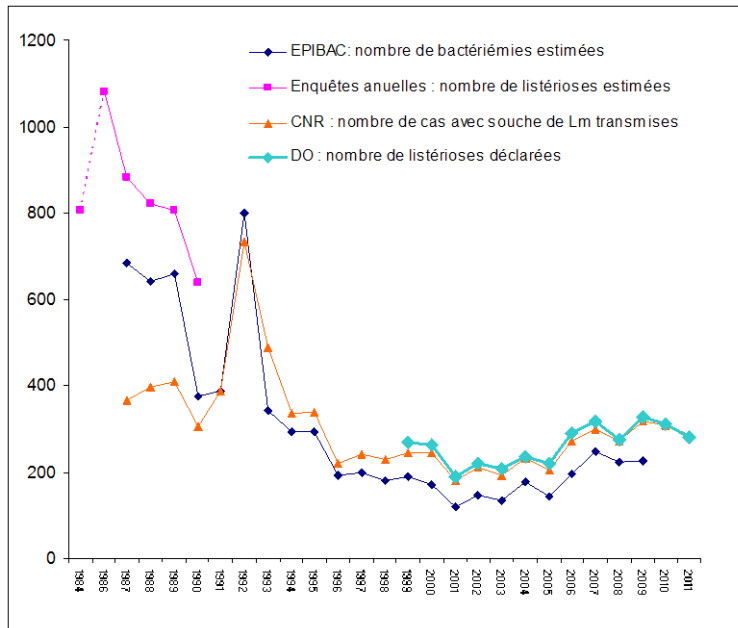
5) Les déclarations obligatoires (DO) de listériose disponibles depuis 1999 (voir chapitre 1.2.4).

Tableau 33 : Sources d'information disponibles permettant de suivre les tendances des listérioses de 1984 à 2011

	Années	Type de données
Réseau EPIBAC	1987-2011	Agrégée pour hémoculture et LCR de 1987 à 1990 Individuelle pour hémoculture et LCR depuis 1991
Centre National de Référence des Listeria	1986-2011	Prélèvement, Age, Forme clinique, Typage
Enquêtes annuelles du LNS (Laboratoire National de la Santé)	1984,86,87,	Prélèvement, Age, Forme clinique, terrain léthalité:1986-87,terrain: 1987
Réseau téléinformatique interlaboratoires	1988,89,90	Prélèvement, Age, Forme clinique, terrain
Enquête cas-témoin listériose sporadique	1997	Type de prélèvement, Forme clinique, âge, évolution Terrain, Traitement, Alimentation
Déclaration Obligatoire	depuis 1999	Type de prélèvement, Forme clinique, Age, Evolution Terrain, Traitement, Alimentation Durée d'hospitalisation au moment du diagnostic

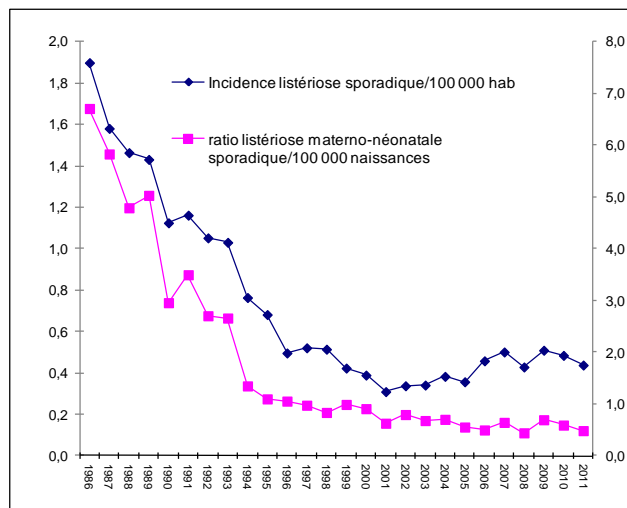
Les tendances observées sont présentées à l'aide de deux figures (fig 37 et 38). La figure 37 présente le nombre de cas estimé de listérioses selon toutes les sources d'informations disponibles entre 1984 et 2011 avec l'ensemble des cas épidémiques et sporadiques. Ces estimations ont été obtenues à partir des différentes enquêtes pondérées par leur taux d'exhaustivité.

Figure 37: Evolution du nombre de listérioses en France selon différentes sources d'information (réseau EPIBAC, enquêtes LNS, souches transmises au CNR, cas déclarés par la DO) de 1984 à 2011



La figure 38 présente les tendances de l'incidence des listérioses sporadiques estimée après exclusion des cas liés aux épidémies de listériose.

Figure 38: Evolution de l'incidence des listérioses sporadiques/ 100 000 hab et du ratio listérioses sporadiques materno-néonatales/ nombre de naissances en France de 1986 à 2011



De 1986 à 2001, on observe une diminution de l'incidence globale des listérioses sporadiques ainsi que celle des listérioses materno-néonatales. Après une période de relative stabilité jusqu'en 2005, on observe en 2006-2007 une remontée de l'incidence globale des listérioses sporadiques, tandis

que les listérioses materno-néonatales restent stables.

2.1.1 Diminution de l'incidence de la listériose entre 1987 et 1997

A l'exception de l'épisode épidémique de 1992, l'incidence de la listériose a diminué constamment de 1987 à 2001. Cette diminution observée par tous les systèmes, est particulièrement marquée pour les périodes 1987-1990 et 1993-1996

2.1.1.a) Comparaison à partir des données disponibles en 1987 (enquête annuelle LNS) et en 1997 (enquête listériose sporadique)

Afin d'analyser cette diminution, une comparaison a été réalisée entre l'enquête ponctuelle de 1987 et l'enquête cas-témoin sporadique de 1997. Ces 2 études comportent des informations sur le terrain des patients atteints de listériose et permettent une analyse des tendances selon le terrain. Afin de vérifier s'il n'y avait pas de biais liés à la participation d'hôpitaux différents entre les 2 études, une comparaison a été réalisée pour le sous-groupe d'hôpitaux participant aux études de 1987 et 1997. La diminution observée dans ce sous-groupe est tout à fait similaire à celle observée sur l'ensemble des cas.

On observe une diminution majeure du nombre de cas, en particulier chez les femmes enceintes (nombre de cas divisé par 5,8) et chez les sujets jeunes sans terrain (nombre de cas divisé par 5,1). La diminution est encore marquée chez les sujets âgés sans terrain et elle est relativement faible chez les sujets avec terrain.

Tableau 34 : Réduction de la listériose de 1987 à 1997 selon la forme clinique

	1987	1997	Facteur de réduction (nb cas 1987 divisé par nb cas 1997)
Cas materno-néonataux	336	58	5,8
Sujets sans terrain; âge < 65 ans	66	13	5,1
Sujets sans terrain; âge > 65 ans	51	22	2,3
Sujets avec terrain	208	148	1,4
Total	661	241	2,7

La diminution est encore plus nette si l'on analyse les évolutions d'incidences estimées en tenant compte de l'exhaustivité de chaque étude. L'incidence passe de 1,6 cas/100 000 hab. à 0,5 cas/100 000 hab.) soit une réduction d'un facteur 3 au lieu de 2,7.

Pour analyser les raisons de cette diminution importante, nous passons en revue les mesures prises par les autorités et discutons le lien, notamment en terme de temporalité, entre celles-ci et la réduction de l'incidence.

2.1.1.b) Prise en compte du risque *Listeria* par l'administration de 1986 à 1994

Dès 1986, le ministère de l'agriculture a pris des mesures pour réduire le «risque *Listeria*» dans les entreprises. Plusieurs notes de services allant dans ce sens ont été envoyées aux services vétérinaires entre 1986 et 1993. Ces notes décrivaient les contrôles à réaliser mais ne donnaient pas d'indications sur la conduite à tenir devant des lots contaminés

- 1) En 1986, les premiers contrôles ont concerné les établissements producteurs de fromages à pâte molle exportés aux Etats-Unis. La notification d' « agrément pour l'exportation » était délivrée si trois séries de contrôle réalisés à 15 jours d'intervalle sur 10 fromages fabriqués le même jour étaient conformes, c'est-à-dire « absence de *Listeria monocytogenes* dans 25g » (Annexe 36).

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE DIRECTION DE LA QUALITÉ	
SERVICE VÉTÉRINAIRE D'HYGIÈNE ALIMENTAIRE	: Note de Service/ DQ/SVHA/N.86/N°8059
BUREAU : Produits Laitiers	: du 03 AVR. 1986
ADRESSE : 175, rue du Chevaleret	: 75646 PARIS CEDEX 13
Téléphone : 594.13.13 poste 55.05	: CLASSEMENT : PA/32523
FL/JB - N° 54	
NOTE DE SERVICE	
OBJET : Etablissements de fabrication de fromages à pâte molle, à pâte persillée et à pâte fraîche (aromatisée ou non). Recherche de <i>Listeria monocytogenes</i> . Agrément pour l'exportation.	

- 2) En 1988, alerté par l'épidémie suisse et les résultats des premiers plans de surveillance *Listeria* réalisés par les services vétérinaires sur les produits laitiers, ces contrôles sont élargis à tous les établissements producteurs de fromage avec une diffusion autre que locale (Annexe 37).

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE DIRECTION GÉNÉRALE DE L'ALIMENTATION	
SERVICE VÉTÉRINAIRE D'HYGIÈNE ALIMENTAIRE	: Note de Service DG.AL/SVHA/N 88/N° 80 26
BUREAU : Lait, Produits Laitiers	: du 10 FEV. 1988
Adresse : 175, rue du Chevaleret	: 75646 PARIS CEDEX 13
Téléphone : 45.84.13.13 - Poste - 55.02	: CLASSEMENT : PA/32523
- 19	
NOTE DE SERVICE	
Objet : Etablissements de fabrication de fromages : recherche de <i>Listeria monocytogenes</i> ; qualification des établissements de production.	
Annule et remplace : Note de service DG.AL/SVHA/N 87/N°8041 du 16 mars 1987 Excepté les annexes II, III, IV B, VI.	
Date de mise en application : Immédiate.	
<p>Depuis le 1er janvier 1988, la notion de qualification "<i>Listeria</i>" des établissements de production a été introduite, car les établissements agréés ne sont plus les seuls assujettis à la recherche de <i>Listeria monocytogenes</i>. En effet, il est apparu nécessaire d'étendre également cette mesure à la production nationale, lorsque les établissements fabriquent des fromages susceptibles de fournir un support à la prolifération de <i>Listeria monocytogenes</i>.</p> <p>La présente note définit les protocoles de contrôles officiels et d'autocontrôles à mettre en place suivant les types de produits fabriqués.</p>	

- 3) En 1992, les résultats d'un plan de surveillance *Listeria* réalisé en 1991 sur les produits carnés consistant à rechercher *Listeria monocytogenes* sur un échantillon d'aliments transformés et de plats cuisinés, amènent les pouvoirs publics à étendre ce contrôle sur les établissements producteurs de charcuterie (Annexe 38)

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DU DEVELOPPEMENT RURAL DIRECTION GENERALE DE L'ALIMENTATION SERVICE DE LA QUALITE ALIMENTAIRE ET DES ACTIONS VETERINAIRES ET PHYTOSANITAIRES	
Sous-Direction de l'Hygiène Alimentaire Bureau : CONTAMINANTS : MAITRISE DE LA QUALITE Adresse : 175, rue du Chevaleret : 75646 PARIS CEDEX 13 Téléphone : 49.55.84.06	NOTE DE SERVICE DGAL/SDHA/N°8167 du 02 novembre 1992 CLASSEMENT :
AP-DP/JP N° 146	NOTE D'INFORMATION
OBJET : Bilan du plan de surveillance des <i>Listéria</i> dans les produits transformés et les plats cuisinés à base de viande pour l'année 1991.	

2 - S'agissant des produits cuits (type pâtés, jambons prétranchés, rillettes, plats cuisinés), la fréquence de contamination est très variable. Il convient de souligner que ces produits subissent des traitements thermiques assainissants. En conséquence, la présence de *Listeria monocytogenes* peut être due soit à une *erreur de traitement thermique*, soit à une *recontamination post-cuisson* (ce dernier cas étant de loin le plus fréquent).

Les fréquences de contamination enregistrées sont donc excessives et il convient de rappeler fermement aux opérateurs concernés qu'ils doivent mettre en oeuvre les mesures correctives nécessaires. Ces mesures seront fondées sur des analyses de risque de type HACCP.

Toutefois, les niveaux de contamination sont limités dans la plupart des cas à moins de 100 germes par gramme et ne sont pas réellement préoccupant en terme de santé publique. Toutefois, les rillettes du fait de leur technologie de fabrication particulière devront faire l'objet d'une **vigilance renforcée**. En effet, dans quelques cas des valeurs très élevées ont pu être observées (cinq valeurs supérieures à 10^3 , respectivement 1500, 4700, 5000, 370 000, 7 600 000 *Listeria monocytogenes* par gramme).

Dans la conclusion cette note, le directeur de l'Hygiène alimentaire, J. Lessirard, tire les conclusions des mauvais résultats de ce plan de surveillance, en recommandant aux services vétérinaires de

prendre en compte le « risque *Listeria* » dans les entreprises de transformation des produits carnés.

En résumé, l'ensemble des constatations effectuées démontrent la nécessité d'une prise en compte raisonnée du risque "Listeria" dans les entreprises.

Deux axes de travail seront à privilégier :

- Sensibilisation des professionnels qui devront désormais tenir compte de ce risque lors de la validation de leurs procédés de fabrication et s'assurer que les performances sont bien atteintes en réalisant en particulier des autocontrôles microbiologiques (tels que contrôles de produits en cours de fabrication, produits finis à J0 et à DLC, efficacité du nettoyage et de la désinfection) ;

- Mise en place de contrôles officiels périodiques dans les entreprises afin de vérifier l'efficacité des mesures précédentes.

- 4) Les contrôles réalisés sur les lieux de vente lors de l'épidémie de 1992 ont mis en évidence un nombre important de mauvaises pratiques. En pleine épidémie, une note du chef de service de la qualité alimentaire du 23 septembre alerte les services vétérinaires sur les conditions d'hygiène dans les lieux de vente. Il insiste notamment sur l'hygiène des manipulations (Annexe 39).

En outre, les personnes qui servent les consommateurs ne doivent pas manipuler d'objets susceptibles de transmettre des souillures aux denrées (pièces de monnaie par exemple). A ce titre, il est conseillé d'utiliser des gants à usage unique lors des manipulations.

Le petit matériel destiné au tranchage, doit être utilisé de telle sorte qu'il n'occasionne pas de contamination croisée des différents produits. Il conviendra à cette fin d'adapter le nombre de couteaux ou de tranchoirs et leur fréquence de désinfection à la nature et au nombre de produits travaillés.

- 5) En 1993, la note de service DGAL/SDHA/N.93/N°8108 du 5 juillet 1993 stipule que les contrôles sont destinés à **tous les établissements producteurs d'aliments susceptibles d'être contaminés par listeria** (y compris les produits de la pêche et les végétaux conditionnés dans des sachets prêts à l'emploi).(Annexe 40).

Ces mesures devront concerner l'ensemble des opérateurs depuis la culture ou l'élevage, jusqu'au consommateur final. S'agissant des produits dans lesquels *Listeria monocytogenes* serait isolée, il est intéressant de souligner qu'à l'instar de l'Organisation Mondiale de la Santé, le CSHPF n'en préconise pas le retrait systématique. Il prône une attitude pragmatique qui, sans négliger l'impératif de santé publique, consiste à interpréter la présence de ce germe en fonction des données actuelles épidémiologiques, scientifiques et techniques disponibles dans la limite du seuil de 100 *Listeria monocytogenes* par gramme à la consommation considéré comme un maximum admissible.

Ces aliments peuvent être :

C1 : des produits crus ou ayant subi un traitement considéré comme non assainissant (produits végétaux de 4ème gamme, produits fumés et/ou séchés, fromages autres qu'au lait pasteurisé ...).

C2 - des produits ayant subi un traitement assainissant puis ayant été remanipulés avant conditionnement.

Les produits considérés comme à risque *Listeria* sont tous les produits consommés sans cuisson dans lesquels *Listeria* peut se multiplier. Les produits pasteurisés étaient également considérés comme à risque s'ils avaient été manipulés après la phase de pasteurisation et avant d'être conditionnés (ex : fromages à croûte lavée).

Cette note décrit pour la première fois la conduite à tenir devant la découverte de *Listeria monocytogenes* dans un aliment. Les autorités s'appuient sur l'avis rendu par le Conseil Supérieur Hygiène Publique de France (CSHPF) le 8 septembre 1992 fixant à 100 *Listeria monocytogenes/g* le seuil maximum admissible au stade de la consommation. **Lorsque la contamination dépasse ce seuil, les lots doivent être retirés de la vente.** Ce seuil fixé de façon arbitraire permet aux autorités de ne pas appliquer la norme « zéro *Listeria* » pour le retrait de produits. Cet avis du CSHPF, très précieux pour les services vétérinaires, sert toujours de référence en 2012. Toutefois, cette note indique que la norme « zéro *Listeria* » doit être systématiquement appliquée pour certains produits (aliments infantile, certains aliments spéciaux à usage médical) (Annexe 41).

Durant cette période, de nombreuses initiatives ont été prises pour éduquer le personnel des entreprises agro-alimentaires sur le risque *Listeria*. Des guides professionnels de bonne pratique ont été établis par les associations professionnelles des différentes filières industrielles (syndicat des industries fromagères, AFIC (fédération des industriels de la charcuterie). Des vidéos permettant de former le personnel au risque *Listeria* ont été diffusées par les associations professionnelles. En 1992, des guides pour promouvoir la démarche HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) ont été établis par l'AFIC avec des logiciels d'aide à la maîtrise des points critiques. Pendant cette période

les prélèvements à la recherche de *Listeria* sur les aliments se sont multipliés.

2.1.1.c) Evolution de la contamination des aliments par *Listeria monocytogenes* de 1993 à 1996

Des données indicatrices de la contamination des aliments par *Listeria monocytogenes* à la distribution sont disponibles depuis 1993, grâce aux plans de surveillance de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). De 1993 à 1996, environ 3000 prélèvements ont été réalisés chaque année. Pour chaque prélèvement positif, un dénombrement a été réalisé. Les résultats sont classés selon le niveau de contamination (faiblement contaminé <100cfu/g ; contamination importante \geq 100cfu/g). Les prélèvements ont été regroupés sur 2 ans 1993-94 et 1995-1996 pour permettre l'analyse sur un nombre suffisant de prélèvements.

Tableau 35 : Evolution de la contamination des aliments entre 1993-94 et 1995-96, selon de niveau de contamination (Plans de surveillance de la DGCCRF)

	% d'aliments contaminés		% de diminution	P
	1993-94	1995-96		
Total (n)	(5809)	(6147)		
>0 et < 100 cfu/g	6.6	5.9	-10	ns
\geq 100 cfu/g	1.3	0.8	-38	0.007
Produits de charcuterie (n)	(1533)	(1750)		
>0 et < 100 cfu/g	11.0	8.5	-23	0.02
\geq 100 cfu/g	1.6	0.7	-56	0.03
Produits laitiers (n)	(1695)	(1846)		
>0 et < 100 cfu/g	3.2	2.7	-16	ns
\geq 100 cfu/g	2.2	1.3	-41	0.03
Salades préemballées (n)	(1740)	(1426)		
>0 et < 100 cfu/g	4.9	3.3	-33	0.02
\geq 100 cfu/g	0.3	0.3	0	ns
Produits de la mer (n)	(841)	(1125)		
>0 et < 100 cfu/g	9.3	11.4	22	ns
\geq 100 cfu/g	0.7	0.5	-29	ns

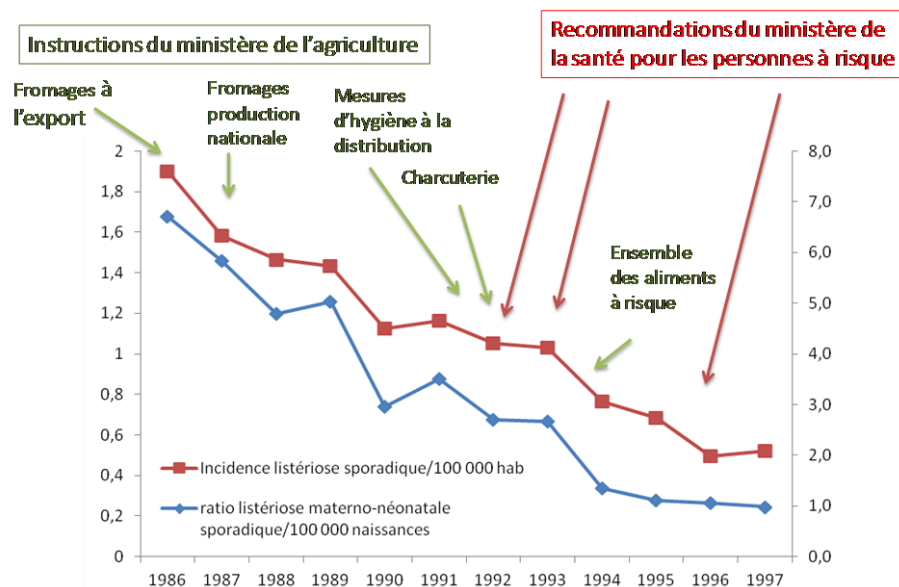
De 1993-94 à 1995-96, la diminution du taux de produits avec une contamination importante est significative (-38% p=0,007). Cette diminution est observée notamment sur les produits charcuterie (diminution de 1,6% à 0,7%) et les fromages (2,2% à 1,3%). Le niveau est resté stable pour les produits avec un taux de contamination >100cfu/g faible (salades préemballées : 0,3%, produits de la mer : 0,7%). Pendant cette même période, la proportion de produits faiblement contaminés (<100cfu/g) est restée relativement stable ; elle a toutefois diminué pour les charcuteries et les salades préemballées.

2.1.1.d) Peut-on interpréter la diminution de l'incidence de listériose de 1987 à 1997 ?

Cette diminution peut être mise en relation avec 2 types d'actions : les mesures de maîtrises prises par l'industrie agro-alimentaire présentées ci-dessus et les recommandations auprès des populations à risque faites par le ministère de la santé. Pour les personnes à risque, la prévention consiste à éviter la consommation des aliments les plus fréquemment contaminés (fromage au lait cru, charcuterie, produits de la mer fumés ou crus, graines germées) et à respecter certaines règles lors de la manipulation et la préparation des aliments. C'est pendant l'épidémie de 1992 que le Ministère de la Santé commença à promouvoir des recommandations alimentaires destinées aux personnes à risque: les femmes enceintes, les personnes âgées et les sujets immunodéprimés. Ces recommandations ont été relayées par voie de presse pendant les épidémies suivantes, ainsi que dans des journaux spécialisés et grand public.

Des actions ont été faites auprès des professionnels de santé. Au printemps 1995, un courrier a été envoyé par le ministre de la santé à tous les médecins accompagné d'un dépliant d'information « vous attendez un enfant » à l'intention des femmes enceintes (800 000 exemplaires). Une évaluation de cette action a été réalisée en décembre 1995 par le réseau « Sentinelles » (Annexe 42). Un tiers des médecins se souvenaient avoir reçu ce dépliant et la moitié d'entre eux l'avait mis à la disposition de leur patientes. Seulement 13% des médecins ont répondu faire systématiquement des recommandations aux femmes enceintes sur le choix des aliments dans le but de prévenir la listériose. Aucun document de source officielle destiné spécifiquement aux autres groupes à risque n'a été retrouvé. Les recommandations diffusées par les médias lors de chaque épidémie s'adressaient de façon large aux sujets âgés et aux sujets immunodéprimés.

Figure 39: Evolution de l'incidence de la listériose sporadique de 1986 à 1997 avec les différentes mesures prises par le ministère de l'agriculture et les recommandations du ministère de la santé auprès des personnes à risque lors des épidémies de listériose de 1992, 1993 et 1995



Les diminutions les plus marquées observées entre 1987 et 1997 ont concerné 2 groupes : les femmes enceintes (nombre de cas divisé par 5,8) et les sujets jeunes sans terrain (nombre de cas divisé 5,1). On observe donc une diminution importante chez les sujets jeunes sans terrain, le seul groupe non ciblé par les recommandations ce qui est en faveur d'une baisse indépendante de celles-ci. De plus, il n'y a pas eu de diminution des listérioses materno-néonatales en 1995, année marquée par la promotion des mesures préventives auprès des médecins généralistes, et des recommandations émises lors l'épidémie due au pont-l'évêque.

Les plans d'analyse de la DGCCRF montrent une réduction importante des produits contaminés au-dessus du seuil toléré à la consommation (≥ 100 cfu/g). Cela suggère que les groupes où la réduction du nombre de cas est la plus marquée (sujets sans terrain et femmes enceintes) contractent la listériose lorsqu'ils consomment des produits fortement contaminés. Cette hypothèse est confortée par les modèles d'analyse de risque dose-réponse montrant que les sujets sans terrain et les femmes enceintes s'infectent en consommant une dose de *Listeria* plus importante que les autres groupes(97). De même on s'aperçoit qu'au cours des épidémies liées à un produit très contaminé (rillettes en 1993 (45), fromage aux USA(31)) la proportion de femmes enceintes et de sujets sans terrain est beaucoup plus élevée que dans les listérioses sporadiques. Vu le niveau élevé et similaire de la réduction de l'incidence de la listériose chez les femmes enceintes et les sujets jeunes bien portant, il est difficile d'analyser l'effet spécifiques des recommandations de prévention pour le groupe des femmes enceintes. Seulement 28% des femmes de la population témoin de l'enquête cas-témoin de 1997 avait reçu des informations sur les aliments à éviter pour prévenir une listériose. L'effet de ces recommandations, s'il existe, semble donc marginal.

La faible diminution du nombre de listérioses chez les sujets immunodéprimés peut être mise en parallèle au maintien au même niveau, sur la période de 1992 à 1996, de la proportion des produits contaminés à de faibles doses de *Listeria*. Dans les épidémies où le produit source a contaminé secondairement sur les lieux de vente d'autres produits, la proportion de sujets immunodéprimés est plus élevée. Les produits contaminés secondairement ont généralement des doses faibles de *Listeria*. Cela a été constaté dans l'épidémie française de 1992 où la langotine prélevée dans les lieux de vente était très contaminée alors que le niveau de contamination des autres produits vendus à la coupe était faible.

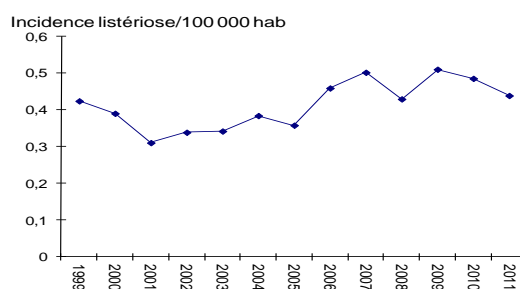
Bien que l'évaluation des raisons de la baisse de l'incidence soit basée seulement sur des données de surveillance, sans schéma d'évaluation comparative, l'observation d'une diminution de l'incidence de la listériose sur une longue période parallèlement à une diminution de la proportion de produits contaminés >100 cfu/g suggère une relation de causalité. Une diminution temporelle similaire a été observée aux USA lorsque les mesures de contrôle de l'industrie agroalimentaire ont été mises en place. La réduction de l'incidence observée en France est bien plus importante qu'aux USA, puisque que l'incidence est passée de 1,47/100 000 hab. en 1986 à 0,54 cas/100 000 hab. en 1997 contre 0,73 à 0,48/100 000 hab. sur la même période aux USA (71). Le niveau d'incidence en 1997 en France est proche de celui des USA alors qu'il était 2 fois plus élevé en 1986.

2.1.2 Augmentation de la listériose en 2006

Au moment de la mise en place de la DO en 1999, l'incidence était de 0,45 cas/100 000 habitants. Après une poursuite de la décroissance de 1999 à 2001, l'incidence de la listériose s'est stabilisée de 2002 à 2005 autour de 0,35 cas/100 000 habitants. En 2006, on a observé un renversement de tendance avec une augmentation notable de l'incidence à 0,46 cas puis à 0,50 cas/100 000 habitants en 2007. Entre 2007 et 2011, l'incidence fluctue entre 0,45 et 0,50 cas/100 000 habitants.

La description de cette augmentation et des hypothèses sur les déterminants de cette augmentation ont été publiés dans un article de Emerging Infectious Diseases (EID) et correspondent au premier article publié dans le cadre de cette thèse (98).

Figure 40: Evolution de l'incidence de la listériose de 1999 à 2011 (source : Déclaration Obligatoire)

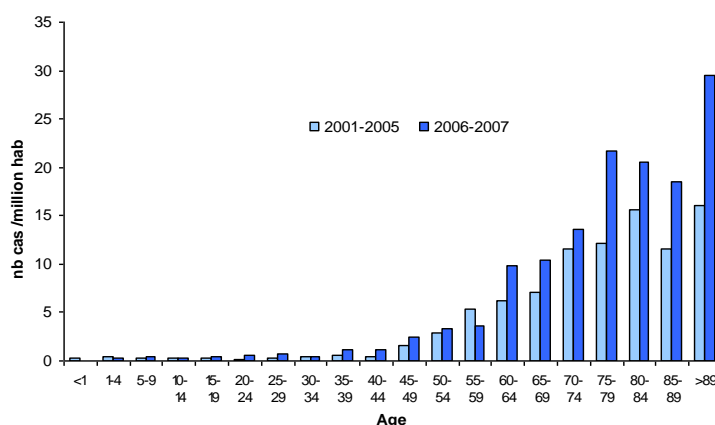


2.1.2.a) Comparaison des cas de listériose identifiés en 2001-2005 et en 2006-2007

Les informations disponibles par la DO sur les périodes 2006-2007 versus 2001-2005 ont été étudiées pour dégager les caractéristiques de cette augmentation.

L'incidence de la listériose non materno-néonatale a globalement augmenté de 37% entre les 2 périodes étudiées ce qui se traduit par un excès de 85 cas/an (dont 70 cas/an pour la forme bactériémique) sur la deuxième période. L'augmentation est marquée chez les sujets âgés de plus de 60 ans (+51%) (figure 2) et tout particulièrement chez les sujets dont l'âge est ≥ 75 ans (+59%).

Figure 41: Evolution de l'incidence par classe d'âge des listérioses non materno-néonatales entre 2001-2005 et 2006-2007

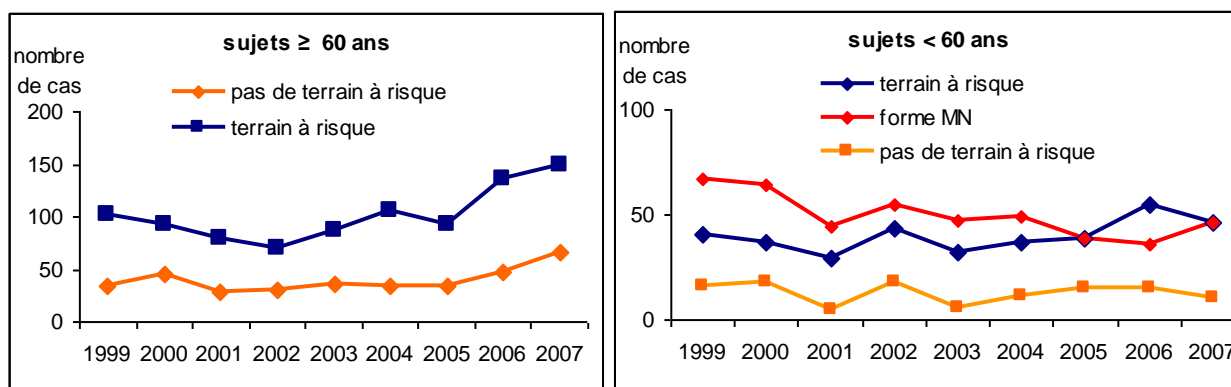


Si l'on analyse les caractéristiques des sujets âgés de 60 ans et plus, on voit que l'augmentation du nombre de cas concerne principalement les formes bactériémiques (+81%) et est similaire chez les sujets immunodéprimés (+65%) et chez les non immunodéprimés (+68%)(figure 3).

L'augmentation du nombre de cas âgés de moins de 60 ans est plus faible. Elle concerne essentiellement les personnes ayant un terrain à risque (+56%), peu les sujets sans terrain (+14%) et pas les formes materno-néonatales (-12%)

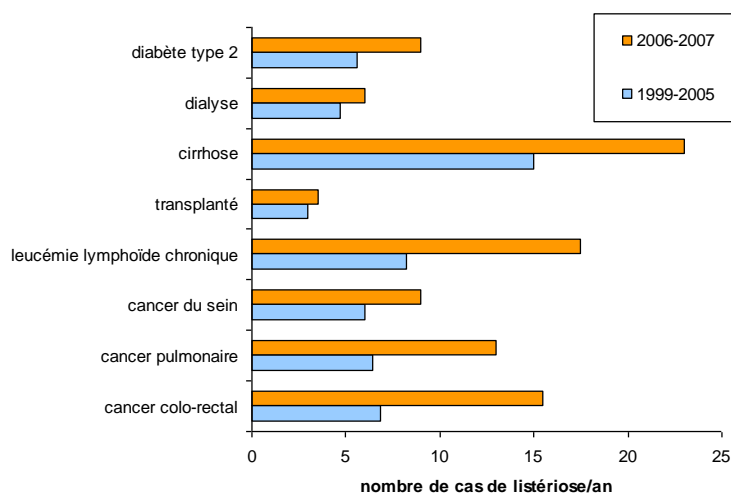
L'excès de cas entre la période 2001-2005 et la période 2006-2007 concerne principalement des sujets présentant un terrain à risque, à l'exception des femmes enceintes.

Figure 42: Evolution du nombre de listériose (forme bactériémique) selon la présence d'un terrain à risque chez les sujets âgés de plus de 60 et de moins de 60 ans. France, 1999-2007



Le nombre de cas de listériose associés à certaines pathologies préexistantes est en forte progression pour les pathologies suivantes : cancer du poumon (+117%), leucémie lymphoïde chronique (+113%), cancer colorectal (+109%) (figure 4).

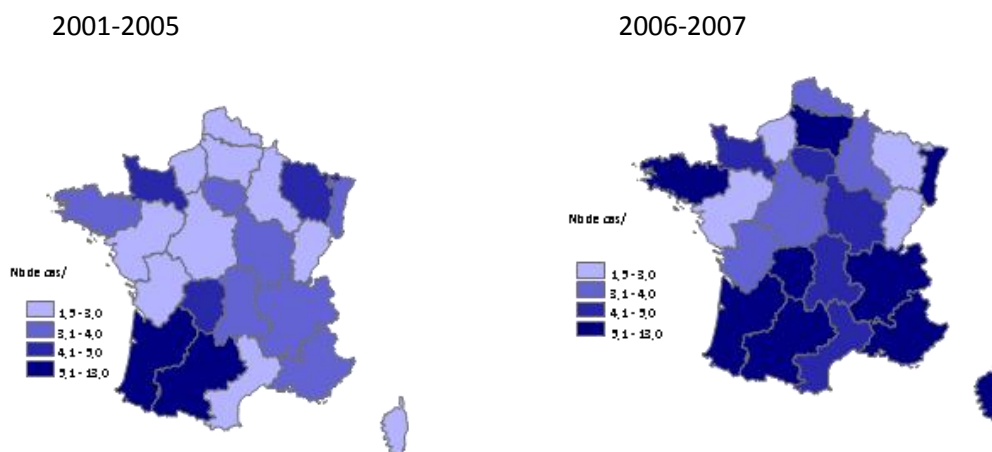
Figure 43: Evolution du nombre annuel de cas de listériose chez des sujets selon leur pathologie associée entre 1999-2005 et 2006-2007



La proportion de patients sous immunosuppresseurs (34% vs 32%) et la létalité (22% vs 21%) n'ont pas augmenté significativement pendant cette période

En 2006-2007, l'incidence régionale médiane est de 4,5 cas/million d'habitants et varie de 1,7 à 13 cas/million d'habitants. L'incidence régionale a augmenté dans 19 régions, est restée stable dans 3 régions et n'a diminué que dans une seule région .

Figure 44: Evolution de l'incidence régionale de la listériose de 2001-2005 à 2006-2007



La saisonnalité observée en 2006 et 2007 (augmentation des cas le trimestre d'été) est similaire aux années 2001-2005.

Les patients atteints de listériose et âgés de plus de 60 ans n'ont pas consommé plus fréquemment en 2006-2007 des produits considérés comme « sensibles » pour le risque *Listeria*. Par exemple la proportion de sujets ayant consommé au moins un fromage au lait cru (48% en 2006-2007 vs 54% en 2001-2005) a eu plutôt tendance à diminuer entre les 2 périodes. La consommation d'au moins un produit de charcuterie, tels que les pâtés, rillettes et produits en gelée (63% en 2006-2007 vs 67% en 2001-2005) et celle des sujets ayant consommé au moins une fois du poisson fumé (30% en 2006-2007 vs 33% en 2001-2005) n'a pas varié significativement sur les 2 périodes.

2.1.2.b) Peut-on interpréter l'augmentation de l'incidence de listériose de 2005 à 2006-2007 ?

Devant cette augmentation de l'incidence observée en 2007, l'InVS a alerté les différentes administrations concernées par le risque Listeria (Annexe 43). Une recherche de toutes les données publiées par les instituts des différents pays européens en charge de la surveillance des maladies infectieuses a été réalisée sur internet et par pubmed. Des données disponibles sur l'évolution de l'incidence de la listériose de 2000 à 2006 ont été trouvées pour 8 pays. L'article publié dans EID décrit l'augmentation en France ainsi les tendances observées dans les autres pays européens.

Tableau 36 : Evolution de l'incidence de la listériose de 2000 à 2006 dans 8 pays européens. Source : www.cdc.gov/eid vol 14 N°5

Country	Source	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Belgium	Scientific Institute of Public Health*	4.7	5.6	4.3	7.3	8.6	5.9	6.4†
Denmark	Statens Serum Institut‡	7.5	7.1	5.2	5.4	7.6	8.5	10.3‡
England-Wales	Health Protection Agency§	1.9	2.8	2.6	4.5	4.0	3.5	3.5
Finland	National Public Health Institute¶	3.5	5.4	3.8	7.9	6.7	6.8	8.5
Germany	Robert Koch Institute#		2.6	2.9	3.1†	3.6†	6.2	6.2†
Netherlands	National Institute of Public Health**			2	3	3	5.6††	3.9†
Sweden	Swedish Institute for Infectious Disease Control‡‡	5.9	7.5	4.4	5.3	4.7	4.4	4.6
Switzerland	Office Fédéral de la Santé Publique§§		5.1	3.8	6.1	7.8	9.8	9.1

*www.iph.fgov.be/bacterio/frames/rapports/2005/Listeria_2005_FR_web.pdf.

†www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-178620753812_1178671312912.htm.

‡www.ssi.dk/sw44830.asp.

§www.hpa.org.uk/infections/topics_az/listeria/data_ew.htm.

¶www3.ktl.fi/stat.

#www.eurosurveillance.org/em/v11n06/1106-124.asp.

**www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/bul1712/art_listeria.html.

††Introduction of active surveillance.

‡‡www.smittskyddsinstitutet.se/in-english/statistics/listeriosis.

§§www.bag.admin.ch/k_m_meldesystem/00733/00804.

Une augmentation de l'incidence a été notée de 2000 à 2006 dans 7 pays : Allemagne, Pays-Bas, Royaume Uni, Belgique, Danemark, Finlande, et Suisse. Gillespie qui a analysé cette augmentation en Angleterre et aux Pays de Galles, montre que les caractéristiques de cette augmentation (sujets âgés de plus de 60 ans, forme bactériémique, concernant la plupart des régions, souches de sous-type variés) sont similaires à celles de la France (99). De même, en Allemagne, le nombre de cas des personnes de plus de 60 ans a doublé entre 2001 et 2005 (100).

Différentes hypothèses ont été explorées pour analyser les déterminants de cette augmentation en France.

1) S'agit-il d'une augmentation réelle ?

- Les cas de listériose sont-ils mieux déclarés qu'auparavant ?

En 2003, des modifications significatives ont été apportées au dispositif de DO, avec le renforcement de l'anonymat des personnes et l'implication des biologistes dans la déclaration des cas. Ces modifications ont été accompagnées d'une large campagne d'information associant : communiqué de presse, courrier personnalisé à l'ensemble des médecins et biologistes déclarants potentiels, ainsi

qu'une information ciblée vers les médecins inspecteurs de santé publique travaillant dans les DDASS. Cette campagne d'information avait pour but de promouvoir ce dispositif et d'améliorer la participation des acteurs de la déclaration.

Une évaluation de la proportion de cas de listériose déclarés par la DO a été réalisée par la méthode capture-recapture en croisant les données avec le réseau EPIBAC. Ce réseau est composé de plus de 300 laboratoires hospitaliers qui transmettent à l'InVS les cas mensuels d'isolements de plusieurs bactéries dont *Listeria monocytogenes* dans le sang et le liquide céphalorachidien. En 2001 l'exhaustivité a été évaluée à 87% [84%-89%] et en 2006 à 92% [91%-94%] ce qui témoigne d'une amélioration toutefois beaucoup trop limitée (6%) pour expliquer l'augmentation actuelle.

- les bactériémies à *Listeria monocytogenes* sont-elles mieux détectées ?

L'augmentation concerne principalement les bactériémies qui sont diagnostiquées par hémocultures. Elle pourrait donc être due à une amélioration de la technologie (milieux, matériel) et à un recours plus fréquent aux hémocultures chez les patients fébriles. Depuis 10 ans, il n'y a pas eu de changement dans les automates et les milieux de culture allant dans ce sens. L'hypothèse d'une augmentation du nombre de cas diagnostiqués due à une prescription accrue d'hémocultures par les cliniciens plutôt qu'à une réelle augmentation de l'incidence de la listériose mérite d'être envisagée. Les seules données disponibles sur le nombre d'hémocultures pratiquées proviennent des établissements privés et sont donc parcellaires (source : base de données de l'assurance maladie : SNIIRAM). Si elles montrent une augmentation des hémocultures de 14% de 2005 à 2007 chez les plus de 60 ans, ces données ne permettent pas à elles seules d'expliquer la nette augmentation d'incidence dans cette tranche d'âge. D'autre part, il n'y a pas eu à cette époque, des recommandations cliniques quant aux indications et à la réalisation des hémocultures qui permettrait d'expliquer un isolement plus fréquent de *Listeria*.

2) Augmentation de la susceptibilité à la listériose ?

- l'augmentation est-elle la conséquence du vieillissement de la population et de l'augmentation du nombre de sujets avec des pathologies à risque ?

Le vieillissement de la population pourrait expliquer une augmentation du nombre de cas de listériose par augmentation d'une population ayant une moindre résistance aux infections. Cependant le calcul de l'incidence dans les différentes classes d'âge (soit le nombre de cas divisé par la population de sujets de cet âge) indique qu'il y a une réelle augmentation indépendante de l'âge. En effet, chez les sujets de plus de 60 ans l'incidence de la listériose a augmenté de 51%.

L'augmentation de certains cancers, l'amélioration de la survie grâce aux nouveaux traitements et au dépistage des cancers à un stade précoce pourrait entraîner un accroissement de la population à risque. Des estimations de prévalence de sujets avec pathologies à risque tels que les cancers et les leucémies ont été réalisées à partir des données des registres français. D'après les estimations de prévalence obtenues pour les années 1993, 2003 et 2012, l'augmentation de la population atteinte

de cancer du poumon, de cancer colorectal et de leucémies serait entre 40 et 50% sur une période de 20 ans. Cette augmentation qui est étalée dans le temps, ne semble pas de nature à expliquer une augmentation aussi rapide que celle observée pour la listériose.

- l'augmentation est-elle liée à de nouveaux traitements ?

Les informations collectées par la DO montrent que la proportion de personnes atteintes de listériose ayant des traitements diminuant l'immunité est passée de 32% sur la période 2001-2005 à 34% en 2006-2007. Bien que la proportion de cas de listériose avec des traitements provoquant une baisse de l'immunité n'ait pas récemment augmenté, l'introduction récente de traitements plus agressifs pourrait rendre cette population plus vulnérable.

Les traitements visant à réduire l'acidité gastrique peuvent favoriser le passage des *Listeria* dans l'intestin. La relation de ces traitements avec la listériose a été montrée chez l'animal et chez l'homme. L'étude cas-témoin sporadique menée en 1997 en France avait montré que la prise de traitements visant à réduire l'acidité gastrique était associée à la survenue de listériose (OR : 2,4 ; IC 95%:1,1-5,3).

La généralisation de l'usage de nouveaux traitements tels que les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) pourrait également contribuer à cette augmentation.

- L'immunité a-t-elle diminué consécutivement à une baisse de l'exposition ?

Un modèle mathématique a été développé récemment par Lavi pour expliquer l'augmentation récente de l'incidence observée en Angleterre (101). Avec ce modèle, Lavi développe l'idée qu'il existe actuellement une diminution de l'immunité chez les personnes âgées, liée à la réduction massive de l'exposition à *Listeria* consécutive à la maîtrise du risque *Listeria* par l'industrie agroalimentaire depuis les années 1990. Les personnes âgées en 2008 seraient donc plus vulnérables que les personnes du même âge 10 ans auparavant. Ce modèle s'appuie sur l'hypothèse de l'existence d'une immunité durable après exposition à *Listeria monocytogenes* qui, cependant, n'a pas été démontrée chez l'homme.

3) Modification des souches : émergence de certains clones ou de la résistance aux antibiotiques ?

Selon le CNR des *Listeria*, l'évolution des profils des souches de 2005 à 2008 ne montre pas l'installation d'un nouveau clone de *L. monocytogenes* en France. Le nombre de souches de certains clones a augmenté depuis 2006, mais sans qu'aucun clone ne devienne dominant.

La surveillance de la sensibilité des souches, réalisée par le CNR des *Listeria*, ne montre pas une augmentation de la résistance des souches circulantes de *L. monocytogenes* aux antibiotiques utilisées pour traiter les cas de listériose.

4) Augmentation de l'exposition des consommateurs à *Listeria monocytogenes*?

La composition des aliments permettant une multiplication prolongée ou accrue des *Listeria* après

fabrication pourrait augmenter les taux de contamination des aliments. L'Anses a recommandé en 2002 de baisser la teneur en sel des aliments. L'hypothèse que la réduction du taux du sel induise une croissance accrue des *Listeria* n'est pas exclue. En effet, les réductions du taux de sel des aliments peuvent permettre soit la multiplication des micro-organismes dans des aliments qui ne la permettraient pas initialement, soit une multiplication microbienne plus rapide.

L'augmentation observée en France a donné lieu à une auto-saisine de l'Afssa (saisine n°2008-SA-0174) en date du 02 juillet 2008. L'objectif principal de cette saisine était d'étudier les hypothèses, notamment alimentaires, pouvant expliquer l'augmentation des cas de listériose constatée en France depuis 2006 .

Différents points ont été explorés :

- Rôle du sel : Le suivi des teneurs en sel dans 357 aliments courants, menée par l'institut national de la consommation (INC - 60 millions de consommateurs) montre une relative stagnation de la teneur moyenne en sel des charcuteries et fromages entre 2003 et 2008, contrairement à d'autres groupes de produits qui ont connu une baisse sensible suite aux recommandations de l'Afssa de 2002.
- Contamination des produits : L'hypothèse d'une augmentation de la contamination ne semble pas confortée par les résultats des plans de surveillance de la DGCCRF, qui ne montrent pas d'évolution notable de la contamination des denrées analysées sur la période considérée.
- Rôle des réfrigérateurs : L'hypothèse d'une multiplication accrue des *Listeria* chez le consommateur lié à une augmentation de la température des réfrigérateurs semble peu probable, compte-tenu de la réglementation récente qui impose depuis 2002 un indicateur de température permettant le respect d'une température inférieure ou égale à 4°C dans la zone la plus froide des nouveaux réfrigérateurs. Néanmoins, lors de l'enquête INCA 2 portant sur les habitudes de consommation des français, les températures de réfrigérateur (pour les foyers qui sont équipés de thermomètres) les plus élevées sont plutôt rencontrées dans les foyers les plus âgés.

Au total, parmi toutes les hypothèses évoquées pour interpréter l'augmentation de l'incidence en 2006 et 2007, aucune ne permet à elle seule d'expliquer une hausse aussi soudaine. Une partie de l'augmentation des cas est sans doute liée à certaines pistes évoquées ou à la combinaison de plusieurs d'entre elles. Il est toutefois étonnant que cette augmentation ait été observée au même moment dans plusieurs pays européens. Certains éléments évoqués comme la diminution de la teneur en sel ou l'augmentation des traitements par IPP sont observés à l'échelle européenne.

L'hypothèse du rôle du sel ne paraissant pas plausible, nous avons réalisé une étude complémentaire sur la consommation d'IPP en France et en Europe.

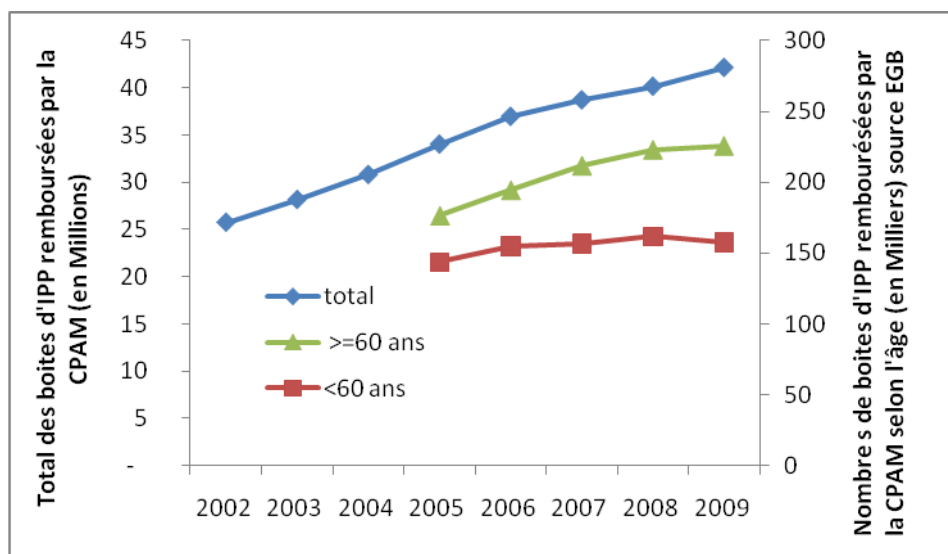
2.1.2.c) Une hypothèse à considérer sérieusement : l'augmentation des traitements par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les IPP sont utilisés dans le traitement et la prévention des atteintes gastro-duodénales provoquées par l'usage prolongé d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les IPP sont associés systématiquement aux AINS chez les sujets de plus de 65 ans.

La progression de la vente d'IPP a augmenté de façon spectaculaire à partir de 2000 (doublement de la consommation entre 2000 et 2006 selon l'assurance maladie) et notamment en 2004 lorsque la forme générique a été mise sur le marché. Les IPP sont l'un des médicaments les plus prescrits par les médecins généralistes. Selon l'assurance maladie ils ont été prescrits à environ 10 millions de personnes en 2006.

Nous avons réalisé en 2010 une analyse de la consommation d'IPP à partir des données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie et de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie. L'évolution d'un indicateur disponible (nombre de boîtes achetées) a été étudiée sur la période 2005 à 2009.

Figure 45: Evolution annuelle du nombre de boîtes d'IPP remboursées par le Régime Général de l'Assurance Maladie (Source : Ameli pour le nombre total, Echantillon Généraliste des Bénéficiaires pour l'évolution selon l'âge)



Entre 2005 et 2006, on observe une augmentation de 9% du nombre de boîtes d'IPP remboursées. Cette augmentation se poursuit en 2007 et 2008 chez les personnes de plus de 60 ans. Chez les plus jeunes, le nombre de boîtes vendues est stable depuis 2006.

En 2009 la progression semble s'atténuer chez les plus de 60 ans et diminuer chez les plus jeunes.

Cette modification est peut-être la conséquence de la diffusion en novembre 2007 des recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS, «Les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte» . Le Mémo "Prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS" diffusé en février 2009 par l'assurance maladie a peut être également eu un impact sur la prescription d'IPP par les médecins

La fiche de la Déclaration Obligatoire de la listériose a été modifiée en 2011 afin d'inclure de nouveaux indicateurs qui pouvaient avoir une influence sur l'augmentation de l'incidence. Les traitements réducteurs de l'acidité gastrique ont été introduits dans le nouveau formulaire diffusé courant 2011. Une première analyse des DO transmises avec ce nouveau formulaire montre que la proportion de patients atteints de listériose sous traitement antiacide (21/50 ; 36%) a peu changé depuis 1997 (29%). Par contre les molécules ont évolué, puisque 28 sur 29 des patients étaient traités par IPP, alors qu'en 1997 ils étaient traités par des pansements gastriques ou des antihistaminiques H2.

Figure 46: Formulaire Déclaration Obligatoire, version 2011 (section concernant le terrain et le traitement)

Pathologie(s) sous-jacente(s) : oui non ne sait pas
 Si oui, préciser :

Si cancer ou hémopathie :
 stade : évolutif rémission diagnostic <5 ans : oui non ne sait pas

Traitements réducteurs de l'acidité gastrique : oui non ne sait pas
 Si oui, préciser : inhibiteurs de la pompe à protons IPP anti H2 antiacide, pansement gastrique

Traitement(s) immunodépresseur(s) : oui non ne sait pas
 Si oui, préciser : chimiothérapie antiTNF antirejet corticoïdes autre(s) immunodépresseur(s)
 Si autre(s) immunodépresseur(s), préciser :

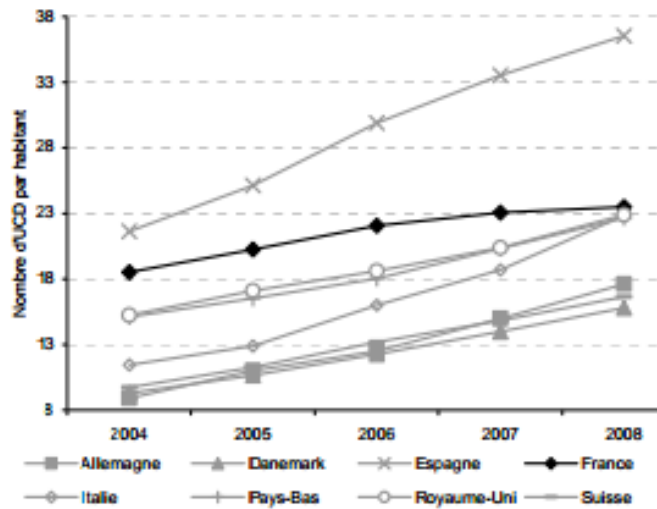
L'augmentation des prescriptions a été progressive sur plusieurs années et non brusque comme pour l'incidence de la listériose en 2005-2006. Cependant, on ne peut exclure devant la progression du nombre de patients ayant des prescriptions d'IPP, que ce traitement, très efficace pour réduire l'acidité gastrique, puisse avoir un impact.

Plusieurs éléments vont dans ce sens :

- D'un point de vue physiopathologique, c'est tout à fait plausible, l'acidité gastrique étant efficace pour détruire les listeria (102).
- Un effet des IPP a été publié sur le risque d'infections à salmonelle et à campylobacter (103).
- L'augmentation de vente des IPP concerne essentiellement les personnes âgées de plus de 60 ans
- La percée de ces médicaments dans les autres européens, permettrait d'expliquer la concomitance de l'augmentation de la listériose observée dans la plupart des pays européens (cf fig 47).

Figure 47: Augmentation de la consommation d'IPP dans 8 pays européens de 2004 et 2008.

Graphique 1a : IPP



Source : rapport à la commission des comptes de la sécurité sociale de Juin 2009 (données issues de la base internationale d'IMS-Health)

- Le nombre important de personnes concernées par ces traitements (environ 10 millions de personnes en 2007 selon l'assurance maladie) en France pourrait expliquer un impact sur le nombre de cas de listériose même si l'incidence de cette maladie est faible.

La meilleure façon de répondre à cette question serait d'analyser par une étude cas-témoin entre des malades atteints de listériose et les personnes indemnes de listériose. Cette comparaison pourra être réalisée prochainement par l'étude prospective MonaLisa (Multicentric Observational National Analysis of Listeriosis and Listeria; PHRC NCT01520597) conduite sur les cas de listériose identifiés entre 2009 et 2013 avec une approche cas-témoin.

2.2 Hiérarchisation des groupes à risque de listériose

Selon l'étude réalisée sur les listérioses recensées en France en 1992, plus de 80% des listérioses surviennent chez des personnes ayant une comorbidité ou un état où les défenses immunitaires sont diminuées (personnes âgées, femmes enceintes (104)). Ces comorbidités sont très variées et peuvent concerner des groupes de personnes de taille importante comme les diabétiques. Un travail a été fait pour classer ces pathologies selon leur niveau de risque afin d'identifier les groupes les plus exposés à cette infection.

Les pathologies ou groupes à risque de listériose retenus pour cette étude sont ceux classiquement décrits comme associés à la listériose (cancers, hémopathies, patients dialysés ou transplantés, cirrhose, diabètes) ainsi que les pathologies dont le traitement peut induire une immunosuppression comme les maladies auto-immunes et inflammatoires. En dehors du SIDA, classiquement considéré comme à risque, et des cancers, qui ont tous été inclus dans l'analyse pour pouvoir les comparer entre eux, les autres maladies ont été prises en compte uniquement si le nombre de cas de listériose était d'au moins un cas par an. Les malades atteints de valvulopathie cardiaque ou porteur de prothèse valvulaire, chez lesquels on observe plus de 3 cas de listériose par an, alors qu'ils ne sont pas classiquement considérés comme une population à risque, ont été ainsi inclus dans l'analyse. Les prévalences ont été estimées en collaboration avec Marjolaine Hébert dans le cadre d'une thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie soutenue le 26 octobre 2009.

Cette hiérarchisation des groupes à risques en fonction de l'incidence de la listériose et de sa létalité a été publiée en 2011 dans *Clinical Infectious Diseases* qui est le deuxième article rédigé dans le cadre de la thèse (105).

2.2.1 Estimation de la prévalence des différents groupes à risque

Les sources d'informations disponibles pour estimer le nombre prévalant de personnes vivant à un instant donné avec une pathologie sont de qualité variable. Trois situations se présentent : il existe soit un système de surveillance de cette pathologie avec des données disponibles, soit des études ponctuelles, soit il n'y a pas de données publiées.

2.2.1.a) Pathologies avec un système de surveillance (Invs, agence de biomédecine, registres)

1) Cancers : la surveillance des cancers en France est assurée par des registres qui ont le plus souvent une base régionale. Les registres français sont regroupés dans le réseau FRANCIM (France-cancer-incidence et mortalité) créé en 1991. Les incidences des cancers sont publiées régulièrement par le réseau FRANCIM (106). Des estimations nationales sont obtenues en estimant les incidences dans les régions non couvertes par les registres par l'intermédiaire du nombre de décès dus à ces cancers (issues du CepiDc) que l'on multiplie par l'inverse du ratio décès/nombre de cas incidents des

registres .Les estimations de prévalence sont plus difficiles à obtenir car elles tiennent compte de l'espérance de vie de chaque type de cancer. En France ces estimations de prévalence sont réalisées pour une prévalence à 5 ans (107). Les sujets porteurs de cancers qui ont dépassé la durée de 5 ans ne sont plus inclus dans la prévalence. Dans le cadre de la DO listériose, les informations recueillies sur le terrain du sujet infecté sont sans limite de temps. Pour estimer l'incidence de la listériose dans ce groupe à risque, il faut donc pouvoir estimer le nombre prévalant total de personnes vivantes avec un cancer, quel que soit la date de début de ce cancer.

Les pays scandinaves qui ont des registres exhaustifs de cancers (registre NORDCAN) avec une mise à jour de la base jusqu'au décès du sujet, publient des prévalences totales et des prévalences sur 5 ans. Le registre NORDCAN permet donc d'estimer le ratio prévalence totale/ prévalence à 5 ans. L'étude européenne EUROPREVAL a analysé les prévalences des cancers selon les différents pays européens. EUROPREVAL ayant montré que les prévalences à 5 ans de la France et des pays scandinaves étaient similaires, nous avons utilisé le ratio prévalence total/prévalence à 5 ans de NORDCAN pour estimer la prévalence totale des cancers en France. Les prévalences à 5 ans des cancers en France ont été obtenues à partir des estimations publiées dans l'étude de Colonna. Les données de NORDCAN disponibles sont sur le site web : <http://www.ancr.nu>

Tableau 37 : Estimation du nombre de cas prévalant de cancers en France en 2007

Localisation du cancer	Nombre de cas prévalant à 5 ans) Colonna et al (107)	Ratio : prévalence totale /prévalence 5 ans registre NORDCAN	Nombre de cas prévalant estimé*
Cerveau	9715	3	29 000
ORL	49 825	2,6	130 000
Œsophage	7 320	1,4	10 000
Pancréas	5 265	1,3	7 000
Foie	6 685	1,4	9 000
Estomac	13 700	2,3	32 000
Colo-rectal	118 680	2,2	261 000
Poumon	43 000	1,5	64 000
Rein	26 940	2,5	67 000
Vessie	30 310	2,4	73 000
Prostate	168 350	1,6	270 000
Sein	197 870	2,7	534 000
Gynécologique	50 030	3,0	150 000
Lymphome non Hodgkinien	25 315	2,2	56 000
Myélome multiple	11 845	1,5	18 000
Maladie de Hodgkin	5 990	4,3	26 000
Leucémie	20 805	2,2	46 000
Toute localisation	901 735	2,5	2 225 000

*Nombre de cas arrondi à la valeur 1000 la plus proche

Pour les hémopathies, il y a peu de sources disponibles permettant d'estimer le nombre de cas prévalant. Colonna et NORDCAN donnent des estimations pour le myélome multiple, le lymphome

non hodgkinien et la maladie de Hodgkin et l'ensemble des leucémies (107). Les estimations de Leucémie Lymphoïde Chronique, leucémie aigüe et de syndrome myéoloprolifératif ont été réalisées à partir de la publication de Troussard sur la prévalence des hémopathies en Normandie (108). La proportion de ces différentes hémopathies par rapport à l'ensemble des leucémies a été appliquée aux 46 000 patients atteints de leucémie estimée à partir de Colonna et de NORDCAN.

2) SIDA : les estimations sur le SIDA proviennent de la base de la Déclaration Obligatoire des cas de SIDA gérée par l'InVS.

3) VIH : les estimations du nombre de séropositifs viennent d'un rapport sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH (http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_experts_2006.pdf)

4) Transplantations : La prévalence des personnes vivantes avec un organe greffé est publiée annuellement sur le site de l'agence de biomédecine (<http://www.agence-biomedecine.fr>).

5) Dialyse : le nombre de personnes sous hémodialyse est estimé par le REIN : réseau épidémiologie information néphrologie géré par l'agence de biomédecine (<http://www.agence-biomedecine.fr>)

2.2.1.b) Enquêtes ponctuelles

1) Diabète type 1 et 2 : la prévalence du diabète a été estimée à partir de l'étude INSTANT coordonnée par l'Inserm, qui donne la prévalence du diabète type 2 qu'il soit traité ou non traité ; et des études réalisées à partir des données de l'Assurance Maladie chez les malades diabétiques de type 1 et 2 traités (109) (110).

2) Cirrhose : la cirrhose est une pathologie dont la prévalence est très difficile à évaluer. De nombreuses cirrhoses évoluent à bas bruit et ne sont diagnostiquées qu'après la mort. La seule étude sur la prévalence de la cirrhose hépatique est une étude ancienne de 1995 réalisée par Calès. Il a estimé la prévalence à 0,4% de la population en s'appuyant sur les données de certificat de décès et la durée moyenne de survie après diagnostic (111).

3) Polyarthrite rhumatoïde : la prévalence dans la population française a été estimée en 2001 par une étude transversale d'un échantillon de la population française de 9395 personnes âgées de 18 ans et plus, par sélection randomisée du numéro de téléphone. Dans cette étude, Guillemin a estimé à 0,31% le taux de prévalence dans la population française (112).

4) Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn : le nombre de cas prévalant est issu du travail de Molinié et al à partir du registre des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif EPIMAD. La prévalence estimée par ce registre à partir de l'incidence observée est autour de 100 cas/100 000 hab pour la maladie de Crohn et de 60cas/100 000 hab pour la rectocolite hémorragique (113).

5) Valvulopathies/prothèse valvulaire: le nombre de personnes porteurs de valvulopathie cardiaque ou de prothèse valvulaire , estimée dans une étude sur un échantillon de population française, a été rapporté dans l'article de Duval sur l'estimation du risque d'endocardite infectieuse (114).

2.2.1.c) Pathologies sans source de données disponibles

Maladie de Horton : aucune étude dans la population française n'a été retrouvée. La seule publication européenne identifiée donne une estimation de prévalence au Royaume uni. L'incidence de cette maladie pouvant varier notablement d'un pays à l'autre, nous avons utilisé la prévalence estimée par Orphanet (115) bien qu'elle soit assez différente de celle des anglais.

2.2.1.d) Estimation de la taille de la population indemne de ces pathologies

Pour calculer la taille de la population indemne de ces pathologies, l'effectif des différents groupes à risque a été soustrait aux chiffres de la population française de France entière fournies par l'INSEE. Afin de calculer la taille de la population indemne de ces pathologies selon les 3 groupes d'âge étudiés (<65ans, 65-74 ans et > 74 ans) il a fallu au préalable estimer le nombre prévalant de sujets avec cette pathologie dans les 3 groupes d'âge, puis les retrancher de la population de ce groupe d'âge.

2.2.2 Incidence de la listériose dans les différents groupes à risque

Les 1954 cas inclus dans cette analyse sont les cas de listériose diagnostiqués entre 2001 et 2008 en France et rapportés à l'InVS dans le cadre de la DO. Les réponses aux questions « pathologie sous-jacente, si oui préciser : » et « traitement immunosuppresseur, si oui préciser : » ont été exploitées. Toutes les DO sont validées au niveau des DDASS et à l'InVS. Lorsque la question n'est pas complétée ou la pathologie peu précise, le médecin à l'origine de la DO est sollicité à nouveau. Au total, les imprécisions sur les pathologies sous-jacentes (diabète sans précision, cancer ou leucémie sans précision) concernent seulement 2% des cas.

La distribution de ces cas selon les groupes de pathologies retenues est présentée dans le tableau 36 avec une estimation de l'intervalle de confiance de l'estimation du nombre de cas observés (Loi de poisson).

Le nombre de décès, le taux de létalité et la proportion de patients avec un traitement immunosuppresseur au moment de l'infection listérienne (cytolytiques, cytostatiques, antiTnf, corticoïdes) sont également présentés.

Le tableau 37 présente pour chaque groupe à risque, le nombre de sujets appartenant au groupe, et l'incidence estimée de la listériose dans ce groupe. Les mêmes informations sont données pour les groupes de 3 classes d'âge sans comorbidité. Ce tableau présente également le risque relatif d'avoir une listériose pour chaque groupe par rapport au groupe de référence (sujets âgés de moins de 65 ans sans pathologie associée). Les intervalles de confiance de l'incidence et du risque relatif sont précisés. Les valeurs des bornes des intervalles de confiance ont été obtenus en calculant l'incidence et le risque relatif des bornes supérieures et inférieures de l'intervalle de confiance du nombre de listériose estimée par la loi de Poisson : $N(\text{nombre de listérioses}) * 1,96 \pm \text{racine carrée de } N$.

Tableau 38 : Nombre de listérioses, létalité et proportion de cas traités par immunosuppresseurs selon la pathologie sous-jacente de 2001 à 2008

Pathologie sous-jacente	listérioses	Borne inf	Borne sup	listérioses /an	Cas de listériose décédés	Létalité (%)	% traité Immuno-supresseurs
Cancers	668	617	719	83,5	185	28	68
Cancers non hématologiques							
Cancer du foie	26	16	36	3,3	8	31	29
Cancer de l'œsophage	13	6	20	1,6	3	23	77
Cancer du poumon	67	51	83	8,4	28	42	82
Cancer du pancréas	7	2	12	0,9	3	43	71
Cancer du cerveau	14	7	21	1,8	5	36	91
Cancer colorectal	70	54	86	8,8	17	24	45
Cancer ORL	18	10	26	2,3	7	39	18
Cancer du sein	56	41	71	7,0	13	23	80
Cancer de la prostate	19	10	28	2,4	6	32	56
Cancer gynécologique	13	6	20	1,6	2	15	75
Cancer de la vessie	4	0	8	0,5	0	0	25
Cancer du rein	1	0	3	0,1	0	0	0
Hémopathies malignes							
LLC	88	70	106	11,0	15	17	71
Leucémie aigue	17	9	25	2,1	5	29	83
Myélome multiple	32	21	43	4,0	8	25	84
Syndrome myéloprolifératif	23	14	32	2,9	6	26	77
Lymphome non Hodgkinien	69	53	85	8,6	16	23	86
Maladie de Hodgkin	2	0	5	0,3	0	0	100
Dialyse rénale	46	33	59	5,8	8	17	19
Patients avec greffe d'organe	16	8	24	2,0	1	6	100
M hépatique Cirrhose	118	97	139	14,8	28	24	7
Femmes enceintes	347	310	384	43,4	109	31	1
Maladies inflammatoires							
Polyarthrite rhumatoïde	42	29	55	5,3	8	19	90
Rectocolite hémorragique	8	2	14	1,0	1	13	100
Maladie de Horton	8	2	14	1,0	1	13	100
Maladie de Crohn	10	4	16	1,3	0	0	90
VIH							
SIDA	6	1	11	0,8	2	33	17
VIH (pas au stade SIDA)	16	8	24	2,0	2	13	0
Diabète							
Total Diabète	79	62	96	3,7	11	14	
Diabète type 1	20	11	29	2,5	1	5	18
Diabète type 2	41	28	54	5,1	4	10	6
Cardiopathie							
Atteinte valvulaire	29	18	40	3,6	4	14	0
Personnes sans pathologie sous-jacente listé ci-dessus							
âge > 74 ans	268	236	300	33,5	42	16	13
âge 65-74 ans	109	89	129	13,6	11	10	24
âge < 65 ans	189	162	216	23,6	10	5	18
Population générale	1959	1872	2046	244,9	439	22	35

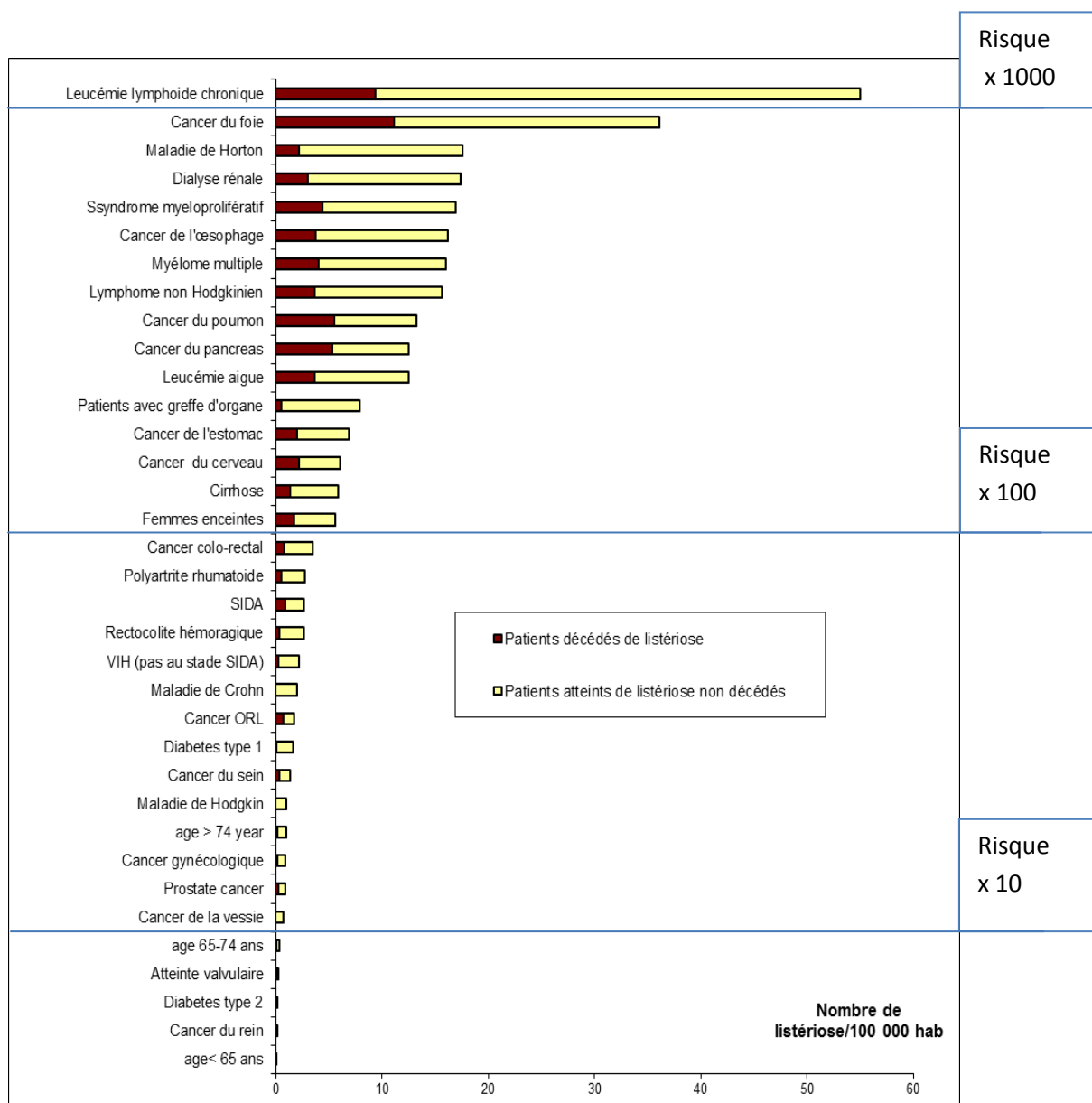
Tableau 39 : Incidence de la listériose selon la pathologie sous-jacente et ratio de risque/incidence listériose chez sujets sans terrain <65 ans

Pathologie sous-jacente	Prévalence des groupes à risque		Incidence de la listériose / 100000 personnes avec terrain			Ratio de risque		
	Nombre de cas	listérioses selon le terrain /an	Incidence estimée	Borne inférieure incidence	Borne inférieure incidence	Ratio de risque RR	Borne inf RR	Borne sup RR
Cancers	2 254 000	83,5	3,7	3,4	4,0	77	71	83
Cancers non hématologiques								
Cancer du foie	9 000	3,3	36,1	22,2	50,0	748	460	1035
Cancer de l'œsophage	10 000	1,6	16,3	7,4	25,1	336	154	519
Cancer du poumon	63 000	8,4	13,3	10,1	16,5	275	209	341
Cancer du pancréas	7 000	0,9	12,5	3,2	21,8	259	67	450
Cancer de l'estomac	31 000	2,1	6,9	3,6	10,1	142	74	209
Cancer du cerveau	29 000	1,8	6,0	2,9	9,2	125	59	190
Cancer colo-rectal	254 000	8,8	3,4	2,6	4,3	71	55	88
Cancer ORL	127 000	2,3	1,8	1,0	2,6	37	20	54
Cancer du sein	523 000	7,0	1,3	1,0	1,7	28	20	35
Cancer de la prostate	260 000	2,4	0,9	0,5	1,3	19	10	27
Cancer gynécologique	176 000	1,6	0,9	0,4	1,4	19	9	30
Cancer de la vessie	71 000	0,5	0,7	0,0	1,4	15	0	29
Cancer du rein	66 000	0,1	0,2	0,0	0,6	4	0	12
Hémopathies malignes								
LLC	20 000	11,0	55,0	43,5	66,5	1139	901	1377
Leucémie aigue	17 000	2,1	12,5	6,6	18,4	259	136	382
Myélome multiple	25 000	4,0	16,0	10,5	21,5	331	216	446
Syndrome myeloprolifératif	17 000	2,9	16,9	10,0	23,8	350	207	493
Lymphome non Hodgkinien	55 000	8,6	15,7	12,0	19,4	325	248	401
Maladie de Hodgkin	26 000	0,3	1,0	0,0	2,3	20	0	47
Dialyse rénale	33 000	5,8	17,4	12,4	22,5	361	256	465
Patients avec greffe d'organe	25 300	2,0	7,9	4,0	11,8	164	83	244
M hépatique Cirrhose	251 000	14,8	5,9	4,8	6,9	122	100	144
Femmes enceintes	774 000	43,4	5,6	5,0	6,2	116	104	128
Maladies inflammatoires								
Polyarthrite rhumatoïde	194 000	5,3	2,7	1,9	3,5	56	39	73
Rectocolite hémorragique	38 000	1,0	2,6	0,8	4,5	54	17	92
Maladie de Horton	5 674	1,0	17,6	5,4	29,8	365	112	618
Maladie de Crohn	63 000	1,3	2,0	0,8	3,2	41	16	67
VIH								
SIDA	28 000	0,8	2,7	0,5	4,8	55	11	100
VIH (pas au stade SIDA)	92 000	2,0	2,2	1,1	3,2	45	23	67
Diabète								
Total diabète	2 681 000	3,7	0,1	0,3	0,4	3	6	9
Diabète type 1	153 500	2,5	1,6	0,9	2,3	34	19	48
Diabète type 2	2 527 500	5,1	0,2	0,1	0,3	4	3	5
Cardiopathie								
Atteinte valvulaire	1 400 000	3,6	0,3	0,2	0,4	5	3	7

Personnes sans pathologie sous-jacente listée ci-dessus								
age > 74 ans	3 496 911	33,5	1,0	0,8	1,1	20	17	22
age 65-74 ans	3 541 157	13,6	0,4	0,3	0,5	8	6	9
age < 65 ans	48 909 403	23,6	0,0	0,0	0,1	1		
Population générale	63 786 446	244,9	0,4	0,4	0,4		8	8

Les pathologies classées par importance de risque avec la part des cas décédés sont présentées sous forme graphique dans la figure ci-dessous.

Figure 48: Distribution des terrains à risque de listériose classés par ordre décroissant d'incidence de la listériose



Les incidences de la listériose varient de 0,05 à 55 cas/100 000 selon le groupe de population considéré. Cette variation importante permet d'identifier clairement des groupes plus exposés que d'autres au risque de listériose. Bien qu'approximatives, les estimations de la taille des différentes populations de malades sont suffisantes pour calculer un ordre de grandeur de l'incidence de la listériose dans ce groupe de population. Le risque de listériose selon les différentes populations allant de 1 à 1000, son niveau est peu impacté par des variations de la prévalence de quelques %, voire de dizaines de %.

De même, lors de comorbidités multiples, le choix d'avoir pris en considération la pathologie considérée comme la plus à risque n'affecte pas notablement le niveau de risque. Les deux pathologies que l'on trouve le plus fréquemment présente de façon concomitante chez les malades atteints de listériose sont la cirrhose et le diabète. Le choix a été fait de prendre la cirrhose comme pathologie principale. Si l'on avait fait le choix contraire en considérant par exemple le diabète type 1 comme pathologie principale, l'incidence de la listériose chez les diabétiques de type 1 serait passée de 1,6 à 2,9/100 000 diabétiques. Malgré le doublement d'incidence de la listériose, le diabète serait resté dans la catégorie des populations à risque modéré.

Plusieurs constatations peuvent être faites :

Les groupes les plus à risque sont les hémopathies malignes avec en particulier les LLC dont le risque de listériose est 1000 fois plus élevé que chez un sujet jeune sans comorbidité.

L'incidence est différente au sein d'un groupe comme les cancers lorsqu'ils sont classés par type d'organe. Le risque est plus élevé dans les cancers touchant la sphère digestive (foie, œsophage, pancréas, estomac, colorectal) que pour les cancers touchant la sphère uro-génitale.

Certaines personnes considérées classiquement comme à risque comme celles atteintes du SIDA ou les diabétiques ont un risque modéré. Les maladies inflammatoires, à part la maladie de Horton, ont un risque modéré.

Les patients avec une valvulopathie ou une prothèse cardiaque n'apparaissent pas à risque.

Les personnes âgées sans comorbidités associées ont un risque très modéré par rapport aux autres pathologies à risque.

En résumé, les personnes les plus à risque sont celles atteintes d'hémopathies à l'exception de la maladie de Hodgkin, de cancers digestifs, de cancers du cerveau et du poumon, de la maladie de Horton, de cirrhose hépatique ainsi que les personnes ayant un organe greffé ou sous dialyse rénale. Les personnes vivant avec un organe greffé apparaissent à risque mais leur pronostic vital est bon.

2.2.3 Facteurs associés à la létalité

Une analyse univariée et multivariée par régression logistique multiple des facteurs de risque de la létalité a été réalisée, en prenant comme variables l'âge, le traitement, la comorbidité, la présentation clinique, et le sexe du malade.

Tableau 40 : Analyse univariée et multivariée des facteurs associés à la létalité

	OR brut	IC 95%		p	OR ajusté	IC 95%		p
Age								
<65 ans	1			0,001	1			0,01
65-74 ans	1,34	0,98	1,86		1,35	0,89	2,05	
75-79 ans	1,21	0,85	1,73		1,1	0,67	1,83	
>=80 ans	2	1,43	2,78		2,21	1,34	3,64	
Traitement								
				0,17				0,84
Pas de traitement	1,00				1			
Immunosupresseur								
Chimiothérapie	1,31	0,96	1,78		1,05	0,65	1,72	
Corticoïdes	1,04	0,72	1,50		1,01	0,60	1,73	
Autres immunosupresseurs	0,54	0,21	1,41		0,62	0,19	1,99	
Terrain								
Pas de terrain	1			<0,001	1			<0,001
Diabète type 1	0,69	0,09	5,55		0,77	0,09	6,35	
Diabète type 2	1,42	0,44	4,55		1,43	0,44	4,68	
Valvulopathie	2,1	0,64	6,89		2,53	0,74	8,69	
LLC	2,7	1,24	5,87		3,31	1,42	7,72	
Polyarthrite rhumatoïde	3,09	1,2	7,93		3,46	1,23	9,68	
Dialyse rénale	2,84	1,11	7,25		3,96	1,48	10,5	
Lymphome non-Hodgkinien	3,96	1,81	8,65		5,22	2,17	12,5	
Cancer du sein	3,97	1,74	9,06		5,31	2,12	13,2	
Cancer colorectal	4,21	1,95	9,1		5,15	2,24	11,8	
Syndrome myéloprolifératif	4,38	1,66	11,5		5,77	2,00	16,6	
Myelome multiple	4,63	1,57	13,6		6,64	2,07	21,2	
Cirrhose	4,08	2,05	8,14		6,46	3,08	13,5	
Cancer de la prostate	6,06	2	18,3		6,99	2,18	22,3	
Cancer de l'estomac	5,47	1,68	17,7		7,47	2,15	25,9	
Cancer du foie	5,84	2,16	15,7		8,65	3,01	24,8	
Leucémie aigue	5,47	1,68	17,7		9,29	2,66	32,4	
Cancer ORL	8,36	2,8	24,9		10,7	3,45	33,5	
Cancer du poumon	9,43	4,55	19,5		14,6	6,34	34,0	
Présentation clinique								
Forme localisée	1			<0,001	1			<0,05
Forme bactériémique isolée	1,99	1,04	3,81		2,07	0,82	5,17	
Avec signes neuroméningées	1,52	0,78	2,97		3,07	1,18	7,95	
Sexe								
Femme	1			0,21	1			0,62
Homme	0,86	0,67	1,09		0,91	0,63	0,91	

La mortalité chez les patients atteints de listériose est plus élevée chez les patients ayant une comorbidité associée à l'exception des patients diabétiques ou de ceux qui ont une valvulopathie ou une prothèse cardiaque. La mortalité est liée au terrain mais pas au traitement immunosuppresseur.

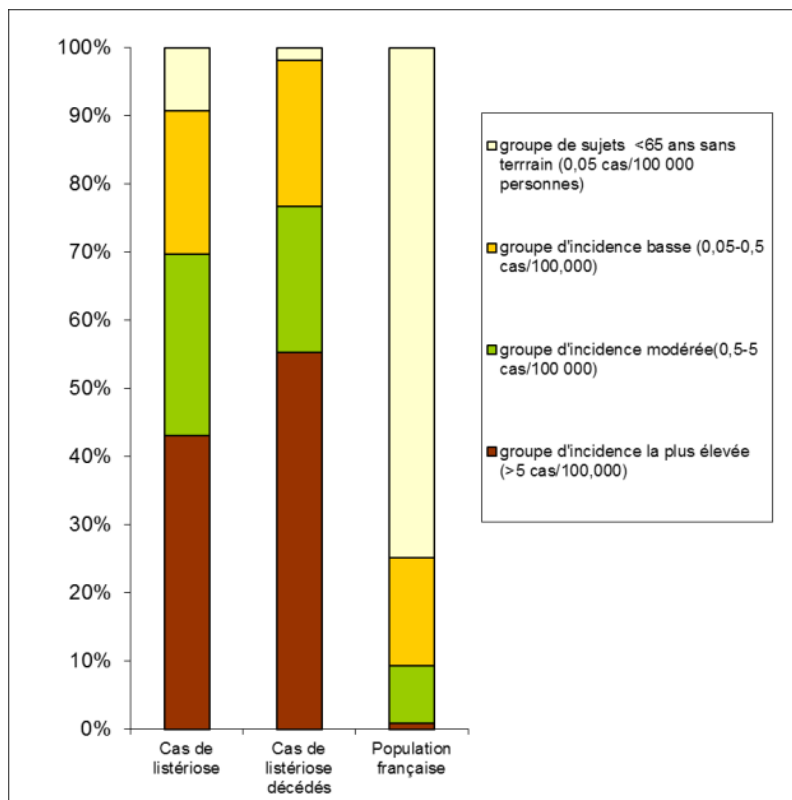
L'analyse multivariée montre que si l'on ajuste sur le terrain la mortalité est plus élevée chez les patients avec des signes cliniques neuroméningés. En univariée, on aboutit à une conclusion inverse car la létalité est plus élevée chez les personnes bactériémiques, qui ont quasiment toutes une comorbidité associée. Cette analyse montre bien l'importance majeure de la comorbidité dans le pronostic de la listériose. La létalité observée chez les personnes jeunes sans terrain est de 5%.

2.2.4 Sur quels groupes faudrait-il renforcer la prévention ?

Au total, nous avons identifié 14 pathologies avec une **incidence > à 5/100 000** pour lesquelles le risque de listériose est multiplié par 100 par rapport à une population jeune bien portante. Comme illustré sur le graphique ci-dessous, les personnes atteintes de ces pathologies **représentent 1% de la population française**. Ils sont à l'origine de **43% de l'ensemble des listérioses** et de 55% des décès associés à la listériose.

Les groupes avec une **incidence modérée (0,5-5 cas/100 000)** représentent **16% de la population**, **21% des cas de listériose** et 21% des décès.

Figure 49: distribution des cas de listériose, des décès de listériose et de la population générale française en 4 groupes de niveau croissant d'incidence de la listériose



Il semble plus efficace de cibler les recommandations sur les groupes les plus à risque qui sont moins nombreux numériquement (1% de la population) mais chez lesquels on trouve la moitié des décès et 43% des cas de listériose.

Il n'a pas été possible d'étudier l'incidence de la listériose chez les personnes traitées par immunosuppresseurs versus ceux non traités. Ce calcul nécessite d'avoir une estimation du nombre de personnes traitées en France. L'utilisation des bases de données du SNIRAM devrait permettre, à l'avenir, de disposer de cette estimation. Le traitement immunosuppresseur était rapporté pour 32% des cas appartenant aux groupes à risque étudiés, dont 7% en déclarait plusieurs. Les chimiothérapies anticancéreuses étaient le traitement le plus fréquent (54% des cas traités) puis les corticoïdes (45% des cas traités). Les autres traitements immunosuppresseurs (antiTnf) étaient peu mentionnés. Une autre piste de travail intéressante serait d'estimer le nombre prévalant pour chaque groupe à risque de personnes sous traitement immunosuppresseur afin d'étudier l'incidence de la listériose chez les groupes à risque traités et non traités, et ainsi voir l'effet du traitement. Cela permettrait de voir si les groupes sans traitement ont également un excès de risque important.

Il est fréquemment rapporté que la listériose est plus fréquente chez l'homme que chez la femme. La nature des pathologies à risque (cirrhose, cancer du poumon) pourrait être une explication. Toutefois, dans notre étude, l'incidence des listérioses chez des personnes sans terrain à risque est plus élevée chez l'homme que chez la femme (sex-ratio H/F: 1,7) quel que soit l'âge. Selon, l'étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires (INCA 2) sur les consommations alimentaires des français, les hommes sont plus fréquemment consommateurs de charcuterie que les femmes (93,3% vs 89,2, $p < 0,01$). De plus les hommes consomment une quantité bien plus importante de charcuterie (H :41,9g/j vs F :27,5 g/j, $p > 0,001$) et de fromage (H :41,0g/j vs F : 26,6g/j ; $p > 0,001$) que les femmes. Cette différence d'habitudes alimentaires pourrait être l'origine de la « sur » incidence observée chez l'homme. Toutefois cet effet est minime par rapport à celui du terrain.

L'effet de l'âge a été étudié sur les pathologies pour lesquelles il existe un nombre suffisant de cas par classe d'âge. Pour la plupart des pathologies on n'observe pas d'augmentation de l'incidence selon l'âge. L'effet de l'âge est maximal (incidence x5) chez les cirrhotiques. L'effet de l'âge est donc sans commune mesure avec l'effet du terrain qui peut multiplier par 1000 l'incidence de la listériose.

Tableau 41 : *Incidence de la listériose par pathologie sous-jacente selon 3 classes d'âge*

	Incidence /100 000 personnes		
	<65 ans	65-74 ans	>74 ans
cancer pulmonaire	13,6	13,5	12,5
cancer du foie	6,3	6	5,1
cancer de l'estomac	8,9	7,5	5
cancer colorectal	4,7	3,5	2,9
cancer ORL	1,3	2,1	2,5
syndrome myéloprolifératif	21,7	58,3	61,3

LLC	34,1	63,5	19,2
Myélome multiple	17,5	20	14,3
Lymphome non Hodgkinien	12	18,3	12,5
Cirrhose	3,9	19	13,1
Diabète type 2	0,1	0,2	0,5
Polyarthrite rhumatoïde	0,9	2,5	45,8
Dialyse rénale	14,3	16,7	22,5

Pour affiner la description des groupes atteints de listériose, le formulaire de la DO a été modifié en 2011 (cf2.1 2.b). Les données recueillies permettront de connaître le nombre de listériose en fonction de l'ancienneté du cancer (plus ou moins 5 ans) et de son stade (rémission, évolutif). Il sera plus facile à l'avenir de déterminer l'incidence des listérioses par type de cancer, en restreignant l'analyse sur les cancers avec 5 ans de survie.

2.2.5 Prévention chez la femme enceinte

L'épidémiologie de la listériose chez la femme enceinte présente des particularités intéressantes.

2.2.5.a) Particularités de la listériose chez la femme enceinte

1) La listériose MN est la forme majeure de listériose jusqu'à la fin des années 1990

Jusque dans les années 1990, c'est dans cette population que la majorité des cas étaient rapportés. Dans l'étude française de 1970-75, 779 cas de formes materno-néonatales ont été rapportés contre 242 cas des autres formes. Dans les enquêtes du LNS des années 1980, cette forme était majoritaire avec un nombre de cas autour de 320 cas par an. Depuis les années 2005, le nombre de cas de listériose materno-néonatale est inférieur à 50 par an et cette forme représente moins de 20% de l'ensemble des cas.

2) Certaines épidémies semblent toucher préférentiellement les femmes enceintes

Certaines épidémies de listériose ont concernés quasi-uniquement des femmes enceintes (Allemagne de l'Est dans les années 1960, Californie en 1985 (31), France en 1993 (45)) alors que l'aliment en cause était consommé également par beaucoup d'hommes et d'immunodéprimés (comme les rillettes en France en 1993).

3) Une réduction majeure du nombre de cas a été observée entre 1990 et 2000

La diminution de la listériose observée entre les années 1990 et 2000 a été particulièrement marquée chez les femmes enceintes que ce soit en Europe (UK, France) qu'aux USA

4) Une durée d'incubation nettement plus longue que pour les autres formes de listériose

La durée d'incubation a une médiane de 23 jours alors qu'elle est de 8 jours pour les formes neuroméningées et de 2 jours pour les formes bactériémiques.

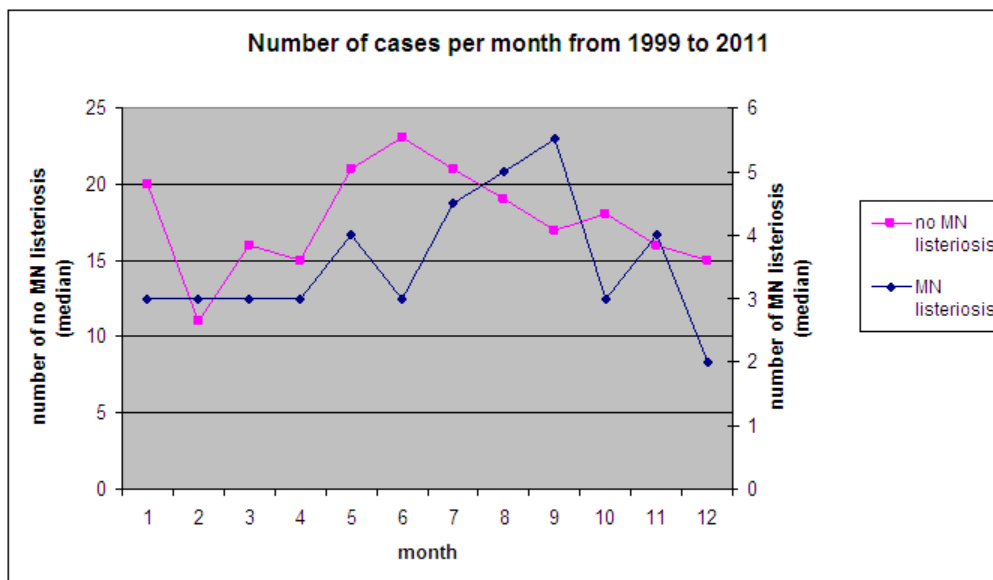
2.2.5.b) Analyse de 606 cas de listériose materno-néonatales

L'analyse des listérioses déclarées par la DO sur la période 1999-2011 a permis d'identifier d'autres caractéristiques épidémiologiques propres à la population des femmes enceintes. Cette analyse a donné lieu à la rédaction du 4ème article réalisé dans le cadre de cette thèse qui a été soumis au journal «Clinical Infectious Diseases » le 8 mars 2013.

1) Une saisonnalité décalée par rapport aux autres formes de listériose

L'incidence est plus élevée de Juillet à Septembre (moyenne : 5,0 cas/mois versus 3,5 cas/mois les autres mois) alors que pour les autres formes de listériose, l'incidence est plus élevée de Mai à Juillet (moyenne : 21,7 cas/mois, versus 16, cas/mois les autres mois). Ce décalage est en cohérence avec les données présentées sur l'incubation de la listériose dans le chapitre précédant (1.4.3.b). Ainsi le diagnostic de listériose chez une femme enceinte et une personne immunodéprimée qui ont consommé au même moment un produit contaminé peut être décalé de plus d'un mois.

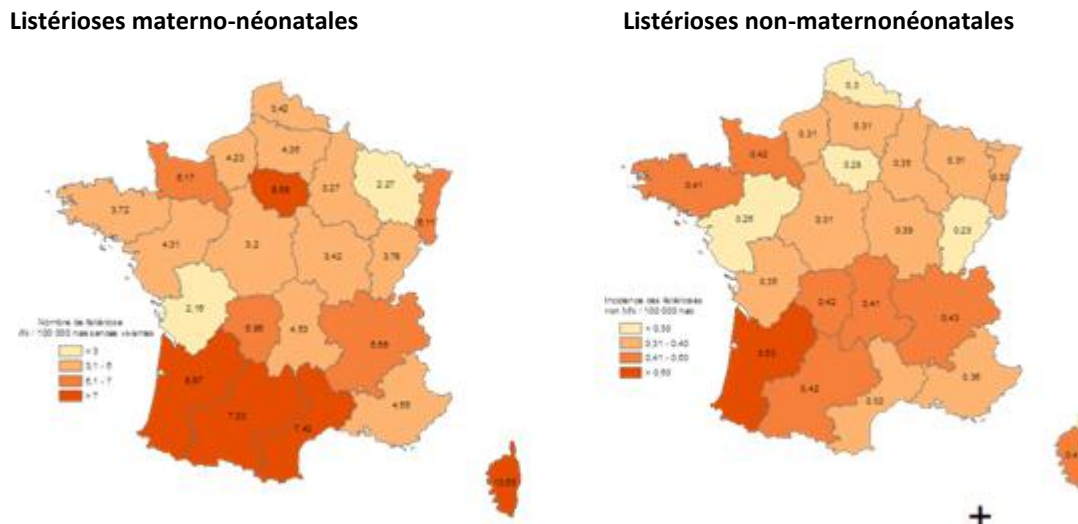
Figure 50: Distribution mensuelle du nombre moyen de cas de listérioses Maternonéonatales et des autres cas de listériose (1999-2001)



2) Une disparité régionale différente que pour les autres formes de listériose

Les incidences régionales des formes MN sont contrastées (2,3 à 14,7 cas/100 000 naissances) alors que les disparités sont moins beaucoup moins marquées pour les autres formes (0,2 à 0,5 / 100 000 hab.). L'incidence régionale de la listériose MN n'est pas corrélée significativement à l'incidence régionale des autres de formes de listériose ($r^2 = 0,16$ $p=0,07$), (r^2 de Spearman $=0,16$ $p=0,054$)

Figure 51: Distribution régionale de l'incidence de la listériose non materno-néonatale et de l'incidence de la listériose materno-néonatale



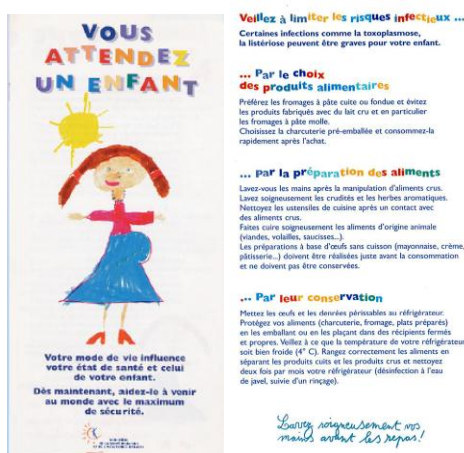
Pour la listériose, les disparités régionales peuvent avoir 2 raisons, soit des habitudes alimentaires différentes favorisant la consommation de produits à risque dans les régions ayant une incidence plus élevée, soit un meilleur suivi des recommandations proposées aux femmes enceintes. Si les habitudes alimentaires seules intervenaient dans la transmission de la listériose, l'incidence régionale des 2 formes de listériose devraient être corrélée. Des pratiques particulières aux femmes enceintes pourraient être alors à l'origine de ces différences régionales.

3) La gravité de la forme MN se manifeste par une proportion importante de mort fœtales (avortements spontanés, enfants mort-nés : 27%). Chez les enfants nés vivants, la proportion de prématurité est extrêmement importante (64%). La proportion de grand prématurés (22-27 SA) est de 9% des naissances vivantes.

2.2.5.c) Action de prévention auprès des femmes enceintes

Les femmes enceintes sont les seules populations qui ont bénéficié d'actions de prévention initiées par le ministère de la santé

- Courrier envoyé en 800 000 exemplaires par le ministre de la santé à tous les médecins accompagné d'un dépliant d'information à l'intention des femmes enceintes (1995)



- Information des médecins par les DDASS au moment de la mise à DO de la listériose (1998)
- Informations dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire et sur les sites web de la DGS et de l'InVS
- Affiche sur les risques listériose et toxoplasmose diffusée en 1999 aux gynécologues, obstétriciens, PMI, maternités hospitalières et privées, écoles de puéricultrices et de sages-femmes
- Carnet de l'enfant du premier âge : le livre bleu édité par le Comité National de l'Enfance adressé par la CPAM aux femmes enceintes lors de la déclaration de grossesse : une page est consacrée à la listériose depuis 2000



Tous ces documents, à l'exception d'un seul associent la prévention de la toxoplasmose et la listériose.


Figure 52: Recommandations présentes dans le carnet de maternité

Certaines maladies infectieuses peuvent être transmises par l'alimentation

Ce sont principalement la toxoplasmose, la listériose (voir glossaire) et les intoxications alimentaires.

Des précautions peuvent permettre de les éviter:

- ne consommer que des viandes et des poissons bien cuits;
- ne consommer que des végétaux (fruits, légumes ou herbes aromatiques) soigneusement lavés, épluchés ou cuits;
- respecter les dates limites de consommation et les températures de conservation des aliments (réfrigérateur réglé en dessous de 4 °C);
- se laver, soigneusement et systématiquement, les mains (savonner au moins 30 secondes), après avoir touché des légumes, des fruits ou de la viande et avant de passer à table;
- éviter les contacts directs avec les objets qui pourraient être contaminés par de la terre;
- laver soigneusement les ustensiles de cuisine et le plan de travail;
- nettoyer et désinfecter le réfrigérateur régulièrement avec de l'eau javellisée;
- pour prévenir la toxoplasmose:
 - éviter les chats et tout ce qui peut être contaminé par leurs excréments. Cependant, si vous en avez un : désinfecter son bac à litière avec de l'eau de Javel, si possible, confier cette tâche à une autre personne, sinon, porter toujours des gants pour ce genre de manipulation;
 - porter tout le temps des gants pour jardiner.

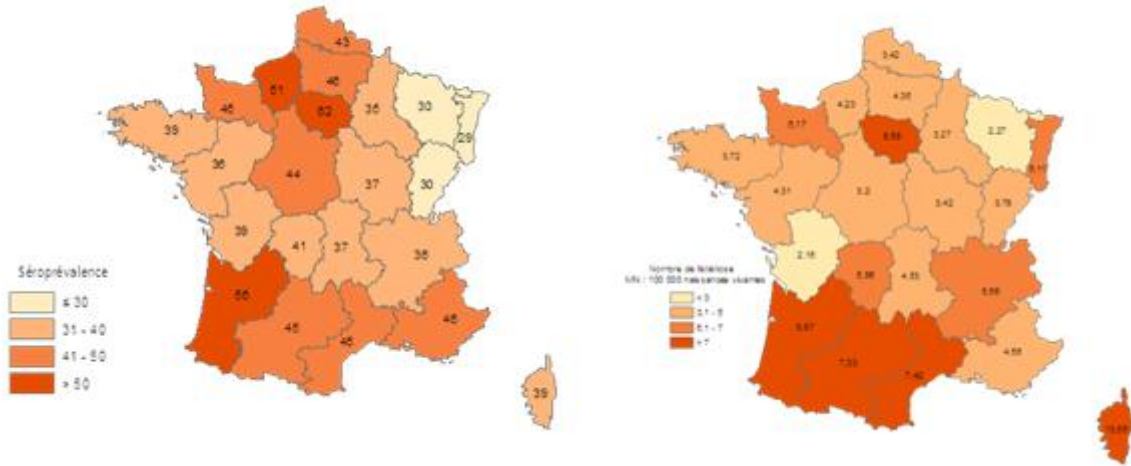


2.2.5.d) Lien entre listériose materno-néonatale et immunité contre la toxoplasmose

Plusieurs études ont montré une distribution régionale particulière de la séroprévalence de la toxoplasmose avec une prévalence basse dans l'Est de la France et une prévalence élevée dans le Sud-Ouest, et en Ile de France. Cette particularité régionale a été retrouvée dans les différentes enquêtes réalisées chez les femmes enceintes ainsi que dans les enquêtes de séroprévalence menées en population générale. Cette particularité est aussi observée chez les jeunes que chez les sujets plus âgés. L'analyse réalisée par Franck Berger sur les données de séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France a montré un lien entre les zones de consommation forte de mouton et de séroprévalence élevée vis-à-vis du toxoplasme. Il a montré également une association entre les régions à prévalence élevée et les régions avec des températures plus froides.

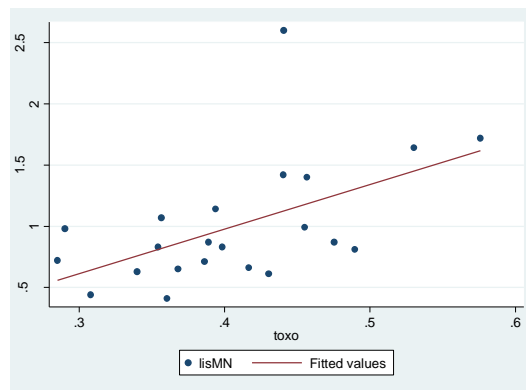
Comme il semblait avoir une certaine correspondance entre la carte géographique de l'incidence de la listériose chez la femme enceinte et celle de la séroprévalence de la toxoplasmose en France, une analyse plus poussée a été réalisée pour explorer cette analogie.

Figure 53: Distribution régionale de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes et de l'incidence de la listériose materno-néonatale



Il existe une corrélation significative entre l'incidence régionale de la listériose materno-néonatale et le taux de séroprévalence régionale de la toxoplasmose chez les femmes enceintes (r^2 de Spearman=0,28, $p=0,01$)

Figure 54: Droite de régression : Incidence régionale de la listériose MN en fonction de la séroprévalence de la toxoplasmose



Les femmes séronégatives pour la toxoplasmose sont prélevées chaque mois pour vérifier qu'elles n'ont pas contracté la toxoplasmose et sont donc sensibilisées régulièrement aux précautions alimentaires pour éviter une primo infection par le toxoplasme. L'intrication des messages toxoplasmose et listériose doit de ce fait contribuer à sensibiliser la femme aux mesures de prévention alimentaires dans leur ensemble. Il est donc plausible que les femmes séronégatives pour la toxoplasmose mettent en pratique ces recommandations de façon plus soutenue que les femmes

séropositives notamment dans les derniers mois de grossesse et soient donc, de ce fait, moins atteintes par la listériose.

Les femmes enceintes séropositives pour la toxoplasmose sont sensibilisées aux recommandations principalement au moment de la prescription du test de dépistage lors de la première visite, soit au début de la grossesse. Par la suite, l'annonce d'une sérologie positive vis-à-vis de la toxoplasmose les rassure et peut leur faire oublier les autres infections transmises par l'alimentation comme la listériose. Au contraire, la femme enceinte séronégative se sentant plus à risque doit être plus vigilante sur son alimentation durant toute sa grossesse.

Une enquête réalisée en 1999 auprès du personnel médical suivant la grossesse (23 médecins, 36 sage-femme et 17 élèves sage-femmes) a montré que 94% d'entre eux parlent avec la femme enceinte de la toxoplasmose et seulement 46 % de la listériose. Le risque toxoplasmose semble donc prépondérant sur le risque listériose dans l'esprit du personnel médical.

Dans l'enquête listériose sporadique de 1997 où était demandé le statut sérologique vis-à-vis de la toxoplasmose de la femme enceinte, la population témoin était composée de femmes enceintes sans listériose. Parmi cette population témoin, 55% de celles qui n'étaient pas immunisées contre la toxoplasmose avaient reçu des informations sur les aliments susceptibles de transmettre la listériose contre 24% chez celles qui étaient immunisées contre la toxoplasmose ($p=0,04$).

Cette hypothèse de lien entre l'incidence de la listériose maternonéonatale et la séroposivité vis-à-vis de la toxoplasmose pourra être explorée prochainement par l'étude Monalisa qui fait une description détaillée des listérioses maternonéonatales observées de 2008 à 2011. La séroprévalence vis-à-vis de la toxoplasmose des femmes incluses devrait ainsi être plus forte que celle de la population témoin. Toutefois, cette comparaison pourra être faite que si la population témoin a été appariée sur l'âge de la mère et sur la région.

SYNTHESE

Reconnaissance de la listériose comme maladie d'origine alimentaire à potentiel épidémique

Dès les années 1970, les communautés médicale et vétérinaire françaises étaient sensibilisées à cette infection qui touchait l'homme et l'animal avec des tableaux cliniques similaires. L'épidémiologie de la listériose qualifiée de «mystérieuse» les interpellait. L'épidémie de 1975, qui a touché, dans une zone géographique limitée, plus de 100 cas sur une période de 18 mois, les avait déconcertés. L'investigation n'avait pas permis d'en identifier la source mais les interrogations sur son origine avaient suscité l'intérêt des scientifiques. Dès cette époque l'hypothèse de la transmission alimentaire, connue chez l'animal, paraissait plausible et même suspectée par certains comme un mode majeur de transmission chez l'homme.

Le mystère de la transmission de cette infection a été élucidé en 1982, lors d'une épidémie canadienne investiguée selon des techniques épidémiologiques modernes. L'enquête cas-témoin a identifié un aliment (chou) consommé plus fréquemment par les malades que par les témoins. *Listeria monocytogenes* a été isolé dans ce chou grâce aux méthodes développées pour rechercher *Listeria monocytogenes* dans les végétaux. Grâce à la lysotypie, une nouvelle méthode de typage discriminante de *Listeria monocytogenes* mise au point en France par le Pr Audurier, un lien a été établi entre les souches de *Listeria monocytogenes* isolées du chou et les cas de listériose.

Ce n'est cependant, qu'en 1985, lors d'une épidémie plus importante survenue en Californie, touchant un fromage commercialisé dans plusieurs Etats, que les autorités américaines ont pris réellement conscience du risque alimentaire *Listeria*, notamment dans les fromages au lait cru. Les mesures prises (instauration de la norme « zéro listeria») ont eu des conséquences sur l'industrie agro-alimentaire américaine et par ricochet en France, sur les producteurs de fromage exportant aux USA.

En France, parallèlement aux mesures prises par le Ministère de l'Agriculture, des initiatives ont été prises par des épidémiologistes sensibilisés à ce sujet. Des études réalisées dans les années 1985 laissaient supposer que l'incidence de la listériose en France était élevée par rapport aux autres pays. La France n'était donc pas à l'abri d'épidémies comme celles survenues sur le continent nord-américain. Un « embryon » de surveillance a été mis en place par le laboratoire national de la santé afin de détecter les cas groupés de listériose et de les investiguer de manière réactive. Cette surveillance s'appuyait sur un réseau de « bonne volonté » composé de microbiologistes déclarant les cas de listériose par minitel, des spécialistes du typage des *Listeria monocytogenes*, et des épidémiologistes motivés au ministère de la santé. Ils avaient établi un protocole détaillé d'investigation de cas groupés de listériose avec enquête cas-témoin. Ce protocole a été utilisé lors de l'épidémie historique de 1992, qui a duré 10 mois et a concerné 279 malades répartis sur tout le territoire français. Cette épidémie de grande ampleur a mobilisé les services du Ministère de l'Agriculture et de l'Economie et des Finances qui ont réalisé de nombreux prélèvements chez les

malades, dans les magasins et dans des établissements produisant de la charcuterie. Les mesures prises dans ces différents établissements ont permis d'éteindre l'épidémie et ce n'est qu'à la fin de celle-ci que la source, la langotine, a été identifiée par l'enquête cas-témoin.

Cette épidémie majeure, et la crise sanitaire qu'elle a provoquée ont convaincu le Ministre de la Santé de la nécessité d'une structure de coordination pour investiguer ce type d'épidémie avec des experts mobilisables à tout moment. Le décret de création du Réseau National de Santé Publique (RNSP), est sorti en pleine épidémie en septembre 1992.

Cette épidémie a montré l'efficacité de la cellule de coordination interministérielle, l'intérêt de l'enquête cas-témoin pour orienter les prélèvements et identifier la source, et l'importance de centraliser l'ensemble des souches de *Listeria monocytogenes* dans un seul laboratoire capable de réaliser rapidement un typage discriminant. Elle a révélé le rôle de la contamination « croisée » à la distribution par les ustensiles de découpe (couteau, trancheur) dans la propagation de l'infection.

Cette épidémie a eu également des conséquences sur la gestion du risque listeria avec la sensibilisation des producteurs sur leur maîtrise, des distributeurs sur les bonnes pratiques d'hygiène dans les rayons à la coupe et des consommateurs sur les mesures de prévention, notamment sur le risque de contamination dans le réfrigérateur.

Mise en place d'une surveillance nationale de la listériose

La surveillance de la listériose s'est structurée pendant les années 1993-1999 grâce au Réseau National de Santé Publique (RNSP), acteur nouveau dans la surveillance et l'intervention en santé publique. Cette structuration s'est appuyée sur l'investigation réussie de plusieurs épidémies, l'enquête cas-témoin des listérioses sporadiques, et sur l'inscription de la listériose dans la liste des maladies à DO.

L'épidémie de 1993, importante pour le RNSP qui venait d'être créé, a contrasté avec l'épidémie précédente par la rapidité de sa résolution. En une semaine, l'enquête cas-témoins a permis d'identifier la source et des mesures de retrait par le producteur. Elle fut novatrice en raison de l'attitude des autorités de santé. Pour la première fois, ces autorités ont communiqué sur un risque établi sur l'enquête épidémiologique, malgré l'absence de certitude microbiologique. Plusieurs enseignements ont été tirés de cette épidémie dont le bien fondé de réaliser un rappel de produits sur des arguments épidémiologiques forts, et les effets positifs du communiqué de presse pour prévenir de nouveaux cas.

L'épidémie de 1997 a été résolue très rapidement grâce à l'enquête cas-témoins alors en cours sur l'ensemble des cas de listériose de l'année 1997. Cette épidémie a montré l'intérêt de disposer d'un interrogatoire alimentaire pour chaque cas de listériose et de recueillir sur ce questionnaire, la marque des aliments et leurs lieux d'achat.

Instruit par l'investigation de l'épidémie de 1997, la mise de la listériose à DO a été fixée par décret le 13 mars 1998. La listériose devait dorénavant être déclarée par tout médecin dès le diagnostic posé, à la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS) du département où réside le patient. La DDASS (maintenant l'ARS) est également chargée de faire compléter un questionnaire auprès du patient ou de son entourage proche, sur les aliments consommés par le patient au cours des 2 mois précédant sa maladie

En 1999, une épidémie, pourtant limitée, a eu un fort retentissement médiatique. Cette épidémie était caractérisée par le faible nombre de cas, leur dispersion géographique, la rareté de la souche, et la polémique qu'elle a engendrée. L'enquête épidémiologique a été rapide car les 3 cas résidant dans des régions très éloignées avaient tous consommé de l'Epoisses. Le producteur de ce fromage a été identifié 5 jours après l'alerte grâce à l'enquête de traçabilité dans les lieux d'achat. Malgré la rapidité de l'enquête, une polémique a été lancée dans les médias avec une mise en cause de l'action des services vétérinaires de la Côte d'Or. Un rapport de l'Inspection Générale de l'Administration, commandité par le Ministre de l'Agriculture, a conclu qu'au niveau national le dispositif avait fonctionné correctement et a pointé le manque de coordination au plan local entre les services vétérinaires et la DDASS.

En conclusion, les enseignements des épidémies de 1993 et 1997 ont contribué à construire le système de surveillance. La résolution rapide de l'épisode « Epoisses » a montré l'efficacité du nouveau dispositif complété par la DO.

Mise en place d'une surveillance renforcée de la listériose avec investigations systématiques

En 2000, une nouvelle épidémie avec également un fort retentissement médiatique a contribué à renforcer le système de surveillance. Cette épidémie a présenté beaucoup d'analogies avec celle de 1992 : une suspicion sur des produits de charcuterie, une communication des pouvoirs publics sur une épidémie dont l'origine était incertaine, une sensibilisation des producteurs de charcuterie avant d'avoir identifié le produit. Le produit finalement impliqué, le même qu'en 1992 (langotine), était consommé par la moitié des malades ce qui était en faveur, par analogie à 1992, d'une contamination « croisée » à la distribution. Les différences majeures avec l'épidémie de 1992 sont que le produit, considéré comme la source, a été identifié moins d'un mois après l'alerte du CNR et qu'elle a concerné près de 10 fois moins de cas (32 au lieu de 279). L'autre différence notable est que le producteur n'a pas été identifié.

L'identification rapide du produit a été obtenue grâce à l'utilisation d'une méthode innovante. Cette méthode qualifiée d'enquête cas-témoins « cas-cas » a été testée pour la première fois lors d'une épidémie de listériose. Les témoins utilisés étaient des cas de listériose sporadique (souche de *Listeria monocytogenes* avec pulsotype différent de la souche de l'épidémie en cours) survenus en

France depuis le 26/11/1999, période de survenue des cas épidémiques. L'intérêt de cette méthode est de s'affranchir du biais habituel de l'enquête cas-témoins où les malades, davantage concernés par le résultat de l'enquête, tendent à répondre avec plus d'attention que les témoins non malades. En outre, par cette méthode, on dispose de témoins appartenant aux mêmes groupes à risque (femmes enceintes, personnes atteintes de cancers...) et donc ayant la même susceptibilité. La force de l'association obtenue par analyse multivariée était extrêmement élevée (OR : 75, IC95% :5-1216). Cette épidémie a montré la pertinence de cette méthode pour ce type d'investigation. Cette méthode est, depuis, couramment utilisée pour les investigations d'épidémie de listériose. Elle nécessite cependant d'avoir un système de surveillance intégrant un typage moléculaire de chaque souche adressée au CNR et un interrogatoire alimentaire systématique des cas de listériose. Cette méthodologie a été intégrée dans la surveillance de la listériose depuis 2005 par le CDC d'Atlanta (« Listeria initiative »), puis par des pays confrontés à leur tour à des épisodes épidémiques (Angleterre, Canada).

En raison de sa complexité, l'épidémie a eu un grand retentissement médiatique avec une « course à la communication » entre les ministères de la Santé et de l'Agriculture. Cette « guerre des chefs », arbitrée par le Premier Ministre, a conduit à l'élaboration d'un protocole de communication où le rôle de chaque administration/institut était clairement défini. Cette épidémie a révélé les limites de la lysotypie (reproductibilité, interprétation) et a conduit le CNR à abandonner cette méthode de typage et à adopter la PFGE en typage de routine. Elle a montré également l'importance de réaliser des prélèvements alimentaires le plus tôt possible par rapport à la contamination du patient, pour améliorer la probabilité d'identifier le produit en cause. Pour pallier ce point, il a été proposé de faire des prélèvements d'aliments au moment du diagnostic de listériose. Une étude pilote a montré que les enquêtes au domicile du patient étaient plus efficaces que celles réalisées dans leurs lieux d'achat. Dans le cadre de cette étude, des prélèvements d'aliments absents du questionnaire alimentaire (tartinettes, mortadelle), ont été déterminants pour l'investigation et pour l'alerte des consommateurs. Cette étude s'est conclue par la décision de renforcer la surveillance de la listériose en incluant systématiquement des prélèvements alimentaires au domicile des patients atteints de listériose neuroméningée.

Le fonctionnement de la cellule « Listeria » inter-administration, qui se réunissait à chaque investigation pour proposer des mesures à mettre en œuvre, a été formalisé en janvier 2004 par un document signé des directeurs généraux de chaque administration (Ministère de la Santé, de l'Agriculture et des Finances), de l'Institut Pasteur et de l'InVS.

Améliorer l'efficacité de la surveillance

Depuis 2000, la surveillance de la listériose fonctionnait selon le canevas présenté dans la procédure de fonctionnement de la cellule « Listeria » de 2004. Sur le plan épidémiologique, les adaptations proposées depuis 2005 ont consisté principalement à alléger le dispositif de surveillance pour le centrer sur l'objectif principal d'éviter l'installation d'une épidémie en identifiant au plus tôt la

source des cas groupés de listériose. L'expérience sur plusieurs années a montré que les investigations étaient le plus souvent peu productives. Sur la dizaine de signalements par an réalisés par le CNR, seuls un à deux par an pouvaient avoir une source commune identifiée par l'investigation. Le challenge était de voir comment modifier les critères de signalement tout en gardant une surveillance efficace pour repérer les cas de listériose contaminés par la même source alimentaire. Deux études rétrospectives ont été réalisées avec cet objectif. La première a porté sur la période 2000—2004 et la seconde sur la période 2006-2011.

La conclusion de la première étude réalisée en 2005 a conduit à modifier la période de référence prise en compte par le CNR pour signaler 3 cas de listériose avec une souche du même pulsotype. Cette période a été raccourcie de 14 à 6 semaines à partir d'Aout 2005. Ce critère, d'après l'étude rétrospective, devait permettre de réduire le nombre de signalements par deux, tout en gardant la même efficacité. Cette modification a réduit le nombre de cas concernés par les signalements, mais pas le nombre de signalements du CNR. Il n'avait pas été anticipé les conséquences sur les clusters de souches dont le pulsotype était fréquent. Ces signalements qui pouvaient auparavant durer pendant plusieurs mois, allaient être, avec le passage à 6 semaines, morcelés en plusieurs petits signalements. Parmi l'ensemble des pulsotypes, 3 pulsotypes sont à l'origine de près de 50% des signalements sur la période de 2006 à 2011. De nouveaux critères ont donc été recherchés en 2012 pour ces 3 pulsotypes qualifiés d'endémique. Le critère retenu depuis Juillet 2012 pour signaler les cas avec des souches de pulsotype endémique sur une période de 6 semaines, est passée de 3 à 6 cas.

Le bilan des enquêtes avec prélèvements alimentaires pour les malades atteints de listériose neuroméningée a montré l'importance des enquêtes dans les cuisines hospitalières. Dans ces enquêtes le taux de souches similaires à celle du malade était de 22% contre 8% dans les réfrigérateurs des patients. Le plus souvent la souche de listeria identique à celle des cas était isolée de l'appareil à trancher. Le nettoyage de ces trancheurs, pas toujours démontables, est délicat et ne suffit pas toujours à éradiquer les souches de listeria nichées dans des anfractuosités. Le bilan des enquêtes a montré qu'en plus du cas avec atteinte neuroméningée, il y avait eu un autre cas de listériose bactériémique infecté par une souche similaire de Listeria. En raison de ces résultats, il a été proposé d'élargir le champ des inspections des cuisines hospitalières aux cas bactériémiques hospitalisés depuis plus de 15 jours et n'ayant pas d'apport d'aliments venant de l'extérieur à l'hôpital.

Le questionnaire alimentaire est un élément important du dispositif de surveillance des listérioses. Ces questionnaires doivent concilier plusieurs critères : être suffisamment informatifs tout en restant relativement courts et facile à compléter. Un des buts de ce questionnaire, lors d'une suspicion d'une source commune, est de cibler les prélèvements à réaliser par les services vétérinaires. Pour les aliments courants et en vente sous de multiples conditionnements, il est important d'avoir quelques éléments d'orientation. Le questionnaire alimentaire a été modifié dans ce sens en 2007.

Un autre point important de l'interrogatoire est la période sur laquelle il porte. Pour être sûr

d'inclure tous les aliments susceptibles d'être les vecteurs de l'infection, cette période doit correspondre à la durée maximale d'incubation de la maladie. Les premières données sur l'incubation de la listériose datent de 1985, lors de l'épidémie californienne où la durée médiane identifiée était de 31 jours avec des extrêmes de 11 à 70 jours. L'expérience des différentes épidémies nous avait convaincu que la durée d'incubation était nettement moins importante chez les formes neuroméningées que chez les femmes enceintes. Pour étayer cette hypothèse, une revue de la littérature réalisée sur la période 1980 à Janvier 2012 et les rapports d'enquête d'épidémie française de listériose ont été analysés. Des délais d'incubation ont ainsi été documentés pour 37 cas de listériose. Cette synthèse confirme que la durée d'incubation diffère significativement selon la forme clinique. La durée médiane de l'incubation est de 2 jours pour les formes associées à une bactériémie et de 8 jours pour les formes avec atteinte neuroméningée. Elle est beaucoup plus longue pour les formes de la femme enceinte : 23 jours. L'intervalle des différentes durées d'incubation sont similaires pour les formes neuroméningées et bactériémiques (1-12 jours) et neuroméningées (2-14 jours). Chez les femmes enceintes, l'intervalle est beaucoup plus large (12-67 jours). En pratique, pour des investigations de terrain, ces résultats incitent à revoir le questionnaire des patients atteints de listériose en modifiant la période de consommation d'aliments sur laquelle porte l'interrogatoire : dans les 14 jours précédant la maladie pour les patients atteints de forme neuroméningée ou associés à une bactériémie, et 6 semaines pour les femmes qui ont été infectées au cours de leur grossesse.

En conclusion, l'efficacité du système de surveillance a été globalement améliorée depuis 2000 par des modifications des critères de signalement et du contenu du questionnaire alimentaire, par un élargissement des critères d'inspection des cuisines hospitalières et par une adaptation de l'interrogatoire consécutive à l'amélioration des connaissances sur l'incubation.

Tendances au long cours

Si l'objectif principal de la surveillance de la listériose est de détecter des épidémies, l'évolution des tendances observées sur le long terme présente également un grand intérêt. L'augmentation de l'incidence est une alarme à analyser afin d'en identifier les causes et voir s'il est possible d'agir. La réduction de l'incidence est également intéressante à explorer afin d'en évaluer les déterminants. Plusieurs sources d'information sont disponibles et ont permis de suivre les tendances de la listériose au cours de ces 30 dernières années. En se basant sur ces différentes données, l'incidence de la listériose a été estimée pour la période 1986-2011. Deux évolutions temporelles sont notables : une diminution importante de l'incidence entre 1987 et 1996, et une remontée de l'incidence en 2006-2007.

Diminution de l'incidence de la listériose entre 1987 et 1996

Afin d'analyser cette diminution, une comparaison a été réalisée entre 1987 et 1997. La réduction du nombre de listériose est majeure, en particulier chez les femmes enceintes (cas divisés par 5,8) et

chez les sujets jeunes sans terrain (cas divisés par 5,1). La diminution est encore marquée chez les sujets âgés sans terrain (cas divisés par 2,3) mais est faible chez les sujets avec terrain (cas divisés par 1,4).

De 1986 à 1993, différentes actions ont été menées par le Ministère de l'Agriculture pour maîtriser le risque *Listeria* dans les entreprises. En 1986, les premiers contrôles ont concerné les entreprises qui exportaient du fromage aux Etats-Unis, puis en 1988, ce contrôle s'est étendu à la production nationale. En 1992, un contrôle a été institué pour les établissements producteurs de charcuterie et en 1993 pour tous les aliments susceptibles d'être contaminés par *Listeria*. Durant cette période, de nombreuses initiatives ont été prises pour former le personnel des entreprises agro-alimentaires sur le risque *Listeria*. Des guides professionnels de bonne pratique ont été établis par les associations professionnelles des différentes filières industrielles (syndicat des industries fromagères, fédération des industriels de la charcuterie,...). Pour élaborer une réglementation, les autorités se sont appuyées sur l'avis rendu par le Conseil Supérieur Hygiène Publique de France (CSHPF) du 8 septembre 1992 fixant à 100 Lm/g (100cfu/g) le seuil maximum admissible au stade de la consommation. Des données indicatrices de la contamination des aliments par Lm à la distribution sont disponibles depuis 1993, grâce aux plans de surveillance de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). De 1993-94 à 1995-96, la diminution du taux de produits dépassant le seuil toléré de 100cfu/g est importante (de 1,9% à 0,8%) en particulier pour la charcuterie (de 1,6% à 0,7%) et les fromages (2,2% à 1,3%). Pendant cette même période, la proportion de produits faiblement contaminés est restée relativement stable (6,6% à 5,3%). Les mesures de contrôle ont donc été efficaces pour réduire rapidement le pourcentage de produit non conformes (>100cfu/g).

La diminution de l'incidence de la listériose peut s'expliquer par les mesures de contrôles prises par l'industrie agro-alimentaire, mais également par les recommandations auprès des populations à risque faites par le Ministère de la Santé. Pour les personnes à risque, la prévention consiste à éviter la consommation des aliments les plus fréquemment contaminés (fromage au lait cru, charcuterie, produits de la mer fumés ou crus) et à respecter certaines règles lors de la manipulation et la préparation des aliments. C'est pendant l'épidémie de 1992 que le Ministère de la Santé commença à promouvoir des recommandations alimentaires destinées aux personnes à risque : les femmes enceintes, personnes âgées et sujets immunodéprimés

Entre 1987 et 1997, le nombre de listériose du seul groupe non ciblé par les recommandations : les sujets jeunes sans terrain, a fortement diminué. Il y a donc eu un effet indépendant des recommandations. Vu l'importance de la réduction de l'incidence de la listériose à un niveau équivalent chez les sujets jeunes bien-portants et les femmes enceintes, il est difficile d'analyser l'effet des recommandations de prévention chez ces dernières. La diminution nettement moins importante du nombre de listérioses chez les sujets immunodéprimés peut être mise en parallèle à la persistance de produits contaminés à de faibles doses de *Listeria*, dont le taux a peu varié de 1992 à 1996.

Bien que l'évaluation de la baisse de l'incidence soit réalisée sans schéma d'évaluation comparative, l'observation d'une diminution de l'incidence de la listériose, parallèlement à une diminution de la proportion de produits contaminés $\geq 100\text{Lm/g}$, suggère une relation de causalité. De plus, une diminution temporelle similaire a été observée aux USA lorsque les mesures de contrôle de l'industrie agroalimentaire ont été mises en place.

Augmentation de la listériose en 2006-2007

Au moment de la mise en place de la DO en 1999, l'incidence était de 0,45 cas/100 000 habitants. Après une décroissance de 1999 à 2001, l'incidence de la listériose s'est stabilisée de 2002 à 2005 autour de 0,35 cas/100 000 habitants. En 2006, il y eut un renversement de tendance avec une augmentation notable de l'incidence à 0,46 cas/100 000 habitants, puis à 0,50 cas/100 000 habitants en 2007.

Une étude comparative des informations disponibles par la DO sur la période 2006-2007 *versus* 2001-2005 a été réalisée pour dégager les caractéristiques de cette augmentation. L'incidence de la listériose non materno-néonatale a globalement augmenté de 37% entre les 2 périodes étudiées. L'augmentation marquée chez les sujets âgés de plus de 60 ans (+51%), concerne principalement les formes bactériémiques (+81%). Elle est similaire chez les sujets immunodéprimés (+65%) et chez les non immunodéprimés (+68%). L'augmentation du nombre de malades âgés de moins de 60 ans est plus modeste et porte essentiellement les personnes immunodéprimées (+56%). L'excès de cas entre la période 2001-2005 et la période 2006-2007 concerne donc principalement des sujets présentant un terrain à risque en dehors de la grossesse.

Une augmentation de l'incidence de la listériose a été également observée de 2000 à 2006 dans 7 pays européens : Allemagne, Pays-Bas, Royaume Uni, Belgique, Danemark, Finlande, et Suisse. Les caractéristiques de cette augmentation observée en Angleterre et en Allemagne (sujets âgés de plus de 60 ans, forme bactériémique) sont similaires à celles de la France.

L'augmentation observée en France a donné lieu à une auto-saisine de l'Afssa pour explorer les hypothèses envisagées et les confronter aux données disponibles permettant d'en apprécier la plausibilité. Le rapport a conclu que l'augmentation était bien réelle et ne relevait pas d'un biais de la surveillance, qu'elle concernait les personnes les plus âgées indépendamment du vieillissement de la population et qu'elle n'était pas due à l'émergence d'un clone particulier de *Listeria monocytogenes*. Les informations disponibles sur la contamination des aliments par *Listeria monocytogenes* n'étaient pas en faveur d'une augmentation de la contamination.

La seule hypothèse explicative à considérer sérieusement paraît être l'augmentation des traitements par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) qui réduisent l'acidité gastrique. Les IPP sont utilisés dans le traitement et la prévention des atteintes gastro-duodénales provoquées par l'usage prolongé d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et dans la prévention des lésions oesophagiennes du reflux gastro-oesophagien. Les IPP sont associés systématiquement aux AINS chez les sujets de plus

de 65 ans. La progression de la vente d'IPP a augmenté de façon spectaculaire à partir de 2000. Selon l'assurance maladie ils ont été prescrits à environ 10 millions de personnes en 2006. Une analyse de la consommation d'IPP a été réalisée en 2010 à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie. L'évolution d'un indicateur disponible (nombre de boîtes achetées) a été étudiée sur la période 2005 à 2009. Entre 2005 et 2006, on observe une augmentation de 9% du nombre de boîtes d'IPP remboursées. Cette augmentation se poursuit en 2007 et 2008 chez les personnes de plus de 60 ans. Chez les plus jeunes, le nombre de boîtes vendues est stable depuis 2006. Cette augmentation de la consommation d'IPP a été observée également dans la plupart des pays européens.

Hiérarchisation des groupes à risque de listériose

Plus de 80% des listérioses surviennent chez des personnes ayant une comorbidité ou un état où les défenses immunitaires sont diminuées (personnes âgées, femmes enceintes). Ces comorbidités sont très variées et peuvent concerner des groupes de personnes de taille importante (diabétique). Un travail a été réalisé pour classer pathologies selon leur niveau de risque afin d'identifier les groupes les plus exposés à cette infection.

Les sources d'informations disponibles pour estimer la prévalence des personnes vivant à un instant donné avec une pathologie, sont de qualité variable. La situation la plus favorable est celle des pathologies ayant un système de surveillance. C'est le cas des cancers (registres), du SIDA et du VIH (Déclaration Obligatoire), des transplantations (Agence de Biomédecine), des dialysés (réseau REIN). D'autres pathologies disposent d'études ponctuelles isolées ou répétées, de qualité variable et parfois anciennes. Pour quelques pathologies où aucune étude dans la population française n'était disponible, les estimations d'Orphanet ont été utilisées.

Les cas inclus dans cette analyse sont les 1959 cas de listériose diagnostiqués entre 2001 et 2008 en France et rapportés à l'InVS dans le cadre de la DO. Pour chaque pathologie retenue, le nombre de listériose, le nombre de décès, le taux de létalité et la proportion de patients avec un traitement immunosuppresseur au moment de l'infection listérienne a été présentée. L'incidence estimée de la listériose a été calculée pour chaque pathologie avec au dénominateur le nombre de cas prévalant estimé, ainsi que pour les 3 classes d'âge sans comorbidité. Les incidences de la listériose varient de 0,05 à 55 cas/100 000 personnes selon le groupe de population considéré. Cette variation importante permet d'identifier clairement des groupes plus exposés que d'autres au risque de listériose. Bien qu'approximatives, les estimations de la taille des différentes populations de malades sont suffisantes pour calculer un ordre de grandeur de l'incidence de la listériose dans ce groupe de population.

Les groupes les plus à risque sont les hémopathies malignes avec en particulier les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) dont le risque est 1000 fois plus élevé que chez un sujet jeune sans comorbidité. L'incidence est différente au sein d'un groupe comme les cancers lorsqu'ils sont classés

par type d'organe. Le risque est plus élevé dans les cancers touchant la sphère digestive que pour les cancers touchant la sphère uro-génitale. Certaines personnes considérées classiquement comme à risque comme celles atteintes du SIDA ou les diabétiques ont un risque modéré. Les maladies inflammatoires ont également un risque modéré. Les patients avec une valvulopathie ou une prothèse cardiaque n'apparaissent pas à risque. Les personnes âgées sans comorbidités associées ont un risque très modéré par rapport aux autres pathologies à risque. Finalement, les personnes les plus à risque sont celles atteintes d'hémopathies à l'exception de la maladie de Hodgkin, celles atteintes de cancers digestifs, de cancers du cerveau et du poumon, de la maladie de Horton, de cirrhose hépatique ainsi que les personnes ayant un organe greffé ou sous dialyse rénale et les femmes enceintes. Les personnes vivant avec un organe greffé apparaissent à risque mais contrairement aux autres terrains, leur pronostic vital est bon.

L'effet de l'âge a été étudié sur les pathologies pour lesquelles il existe un nombre suffisant de cas par classe d'âge. Pour la plupart des pathologies, il n'y a pas d'augmentation significative de l'incidence de la listériose sporadique selon l'âge.

Une analyse multivariée par régression logistique multiple des facteurs de risque de la létalité a été réalisée, en prenant comme variables l'âge, le traitement, la comorbidité, la présentation clinique, et le sexe du malade. Les facteurs associés à la mortalité en cas de listériose sont la présence d'une comorbidité, l'âge supérieur à 80 ans et la forme clinique neuroméningée.

Au total, nous avons identifié 14 pathologies avec une incidence élevée (>5 cas/100 000), pour lesquelles le risque de listériose est multiplié par 100 par rapport à une population jeune bien portante. Les personnes atteintes de ces pathologies constituent 1% de la population française et sont à l'origine de 43% des cas de listérioses et de 55% des décès associés à la listériose. Les groupes avec une incidence modérée (0,5-5 cas/100 000) représentent 16% de la population, 21% des cas de listériose et 21% des décès. Une prévention ciblée sur les pathologies les plus à risque pourrait donc avoir plus d'impact qu'une prévention prenant en compte tous les groupes à risque de listériose. La seule population qui bénéficie actuellement d'une politique de prévention sont les femmes enceintes. Cette prévention est basée sur des recommandations alimentaires généralement couplées à celle de la toxoplasmose. L'incidence plus basse de la listériose materno-néonatales dans les régions où les mères sont moins immunisées contre la toxoplasmose et donc plus à même d'être sensibilisées au risque infectieux véhiculé par l'alimentation est en faveur de l'efficacité de ces recommandations.

CONCLUSION

En se référant aux 6 objectifs d'un système de surveillance tel qu'ils sont définis dans l'ouvrage Epidémiologie de terrain (116) , on constate que la listériose est un exemple d'une surveillance appropriée puisqu'elle satisfait à tous les critères exposés.

Critère 1 : Estimer l'importance d'un phénomène de santé

C'est ce à quoi se sont attachées les premières études réalisées au sein du Laboratoire National de la Santé (LNS) dans les années 80. Chaque étude avait apporté un élément de plus permettant d'apprécier l'importance du phénomène de santé. En 1984, la première étude avait révélé une incidence plus importante qu'attendue. En 1986, une nouvelle étude confirmant le niveau d'incidence, avait donné une estimation de la létalité de 30% et en 1987 une distribution des terrains à risque. Depuis 1999, la DO permet de suivre annuellement l'incidence de la listériose, de suivre l'évolution des groupes à risque, des formes cliniques, de la létalité, des morts foetales et du taux de prématurité des nouveau-nés infectés.

Critère 2 : Détecter des épidémies

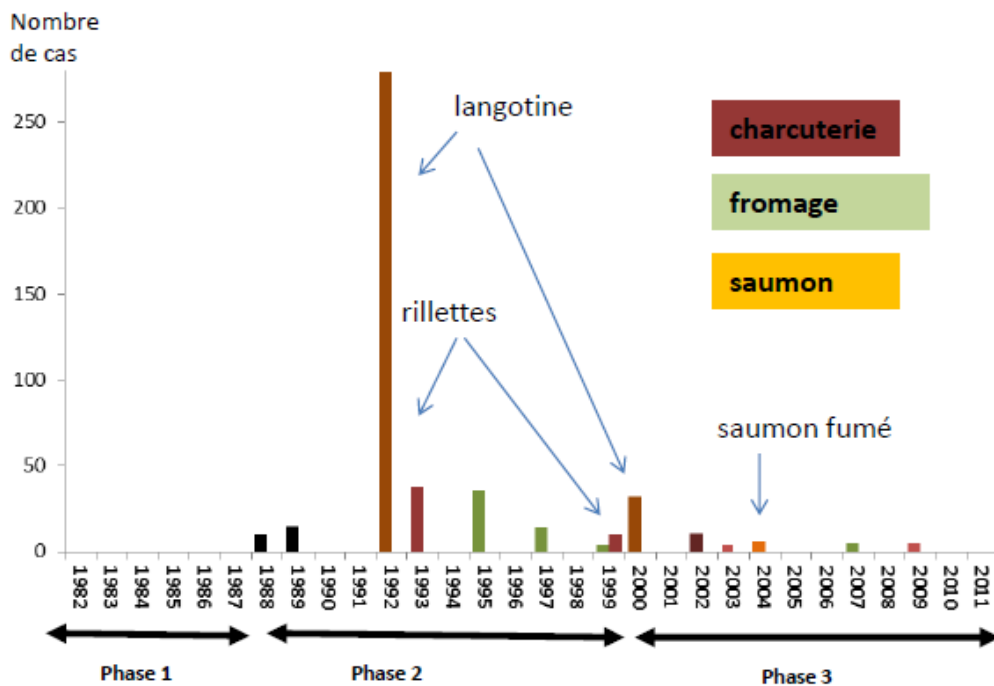
Sans surveillance, comme dans les années pré 1990, les seules épidémies décrites que ce soit en France où à l'étranger sont les épidémies locorégionales. Généralement ce sont les microbiologistes qui s'alarment par plusieurs cas d'infections d'un pathogène rarement isolé. C'est ce qui s'est passé en France en 1975 à Angers et Laval, ainsi que quelques années plus tard à Halifax en 1982, à Los Angeles en 1985. A cette époque, des épidémies avec des cas dispersés sur tout le territoire comme en France en 1992, pouvaient facilement passer inaperçues. L'Angleterre, qui est un des rares pays fonctionnant depuis des décennies avec une centralisation des souches bactériennes, a détecté en 1991 une épidémie nationale de plusieurs centaines de cas liés à la consommation d'un pâté.

En France, la centralisation des souches de *Listeria monocytogenes* au CNR des Listeria de Nantes, ne permettait pas de réaliser une surveillance efficace. Tout d'abord, le nombre de microbiologistes correspondants était faible (<30% des microbiologistes) et les techniques de typage utilisées n'étaient pas assez discriminante pour pouvoir repérer l'émergence d'un clone particulier de *Listeria monocytogenes*. On peut donc considérer que jusqu'en 1987, il n'existait pas en France un moyen de détecter des épidémies autre que locale (fig 55, phase 1). L'analyse rétrospective de la distribution mensuelle du nombre de cas répertoriés par le LNS montre un pic de cas en octobre 1984 permettant de supposer un phénomène épidémique. L'absence de typage discriminant n'a pas permis de savoir s'il s'agissait d'un clone unique. La surveillance de la listériose a commencé à être opérationnelle en 1987 avec le signalement de cas par le réseau téléinformatique interlaboratoires et

la lysotypie des souches du CNR des *Listeria* par le laboratoire de l'Institut Pasteur. L'épidémie de 1992 a été détectée par le laboratoire de Pasteur qui en lysotypant les souches a remarqué l'émergence d'un seul lysotype. Les cas étaient dispersés géographiquement et aucune alerte n'avait été déclenchée par le réseau téléinformatique interlaboratoires, ni par le CNR de Nantes qui était pourtant le premier lieu de centralisation des souches. On peut se demander, sans cette centralisation de souches et cette technique de typage, combien de temps l'épidémie de 1992 aurait pu évoluer avant d'être reconnue (fig55, phase 2).

De 1993 à 1999, une surveillance efficace a été réalisée par le CNR des *Listeria* de l'Institut Pasteur qui a donné l'alerte à plusieurs reprises. Parmi les 7 alertes investiguées par le RNSP, 5 ont une source identifiée. L'alerte était donnée par le CNR sur les résultats de la lysotypie, sans critères formalisés, en raison de l'expérience de J. Rocourt. Généralement l'alerte était faite sur un nombre de cas supérieur à 5. Si le lysotype était inhabituel, l'alerte pouvait être donnée sur un nombre de cas plus faible comme en 1999 sur 3 cas. Grâce à l'efficacité de cette surveillance et au dispositif d'investigation, ces bouffées épidémiques ont été rapidement élucidées et le nombre de cas concernés de plus en plus réduits (1993: 38 cas, 1995: 36 cas, 1997: 14 cas; 1999: 3 cas).

Figure 55: Nombre de cas de listériose impliqués dans des bouffées épidémiques où une source commune a été identifiée, selon l'évolution de la surveillance et l'aliment en cause



Phase 1 : surveillance par une méthode non discriminante (pas d'alerte)

Phase 2 : surveillance par méthode discriminante (lysotypie)

Phase 3 : surveillance microbiologique + surveillance épidémiologique par DO et interrogatoire

A partir de 2000, la surveillance et l'alerte déclenchée par le CNR étaient basées sur la PFGE. Des critères d'alerte ont été alors formalisés. L'échec de l'identification de la provenance du produit source à l'origine de l'épidémie de 2000 a entraîné un renforcement du système de surveillance par des prélèvements d'aliments chez les patients atteints de listériose neuroméningée (fig55, phase3)..

De 2001 à 2011, la surveillance semble moins efficace pour identifier la source des bouffées épidémiques détectées par le CNR. Les critères utilisés, basés sur l'expérience de 1999 où l'Époisses avait été identifiée par l'interrogatoire de 3 cas de listériose, paraissent trop sensibles. La question des ressources mises à disposition de cette surveillance s'est posée. Il a fallu se recentrer sur son objectif principal : éviter le développement de bouffées épidémiques d'ampleur importante par une identification rapide de la source. Le but n'est pas d'identifier l'origine des épisodes de quelques cas de listériose limités dans le temps pouvant être due à la contamination ponctuelle d'un produit. La difficulté est donc de trouver le bon curseur entre ressources attribuées et efficacité de la surveillance, entre sensibilité et spécificité de cette surveillance.

Critère 3 : Evaluer dans le temps les tendances d'un phénomène de santé

Grâce aux données accumulées depuis 1999 par la déclaration obligatoire de listériose, il est possible de suivre l'évolution de cette maladie en fonction de : l'âge, la forme clinique, le terrain, la létalité. Lorsque l'incidence après une longue période de décroissance, a augmenté 2 années consécutives en 2006 et 2007, il a été possible de caractériser cette augmentation qui concernait essentiellement les formes bactériémiques des sujets âgés de plus de 60 ans. L'analyse a montré que cette augmentation n'était pas localisée géographiquement et qu'elle concernait des patients avec des comorbidités variées. Finalement, il est apparu que l'introduction de quelques variables dans le formulaire de DO améliorerait cette analyse. Dans une optique de surveillance, l'addition de nouveaux items dans un formulaire est toujours à considérer avec précaution. Pertinence et faisabilité doivent attentivement être appréciées.

Critère 4 : Contribuer à l'évaluation des politiques de lutte et de prévention

La succession d'épidémies de listériose en France de 1992 à 2000, publiées ou présentées à des colloques, donnait l'apparence à nos collègues étrangers que la listériose était un problème majeur de santé publique en France. Il est alors apparu important dans les années 2000 d'analyser les données disponibles pour mettre en avant la réduction de l'incidence observée depuis les années 1990. Cette analyse a été possible grâce aux études réalisées par le LNS, notamment celle de 1987 qui donnait les caractéristiques des personnes atteintes de listériose. L'étude du LNS réalisée au moment de l'introduction des premières mesures a été décisive pour analyser l'évolution. Grâce aux plans de surveillance de la contamination des aliments, il a été possible de suggérer une relation de causalité entre les mesures de contrôle, la diminution de la contamination des aliments et la réduction de l'incidence. Ce travail a contribué à montrer l'efficacité de cette politique.

Critère 5 : Caractériser un phénomène de santé

Les groupes à risque de listériose sont connus depuis les années 1975 où l'étude de Humbert (67) de a décrit 194 cas. L'anglais Mac Lauchlin, par sa description en 1990 de 474 cas de listériose a également contribué à cette connaissance (117) ainsi que l'étude française des 225 cas de listériose de l'année 1992. Les groupes étaient connus mais l'incidence de la listériose dans chacun de ces groupes n'était pas décrite. Pour caractériser l'importance de la listériose dans chacun de ces groupes, il ne suffit pas de connaître le nombre de cas de listériose dans chaque groupe mais il est nécessaire d'en estimer l'incidence dans chacun de ceux-ci. Cette classification des groupes selon leur niveau d'incidence a permis de déterminer les groupes sur lesquels il fallait porter la prévention.

Une question importante, concernant la prévention, est de se pencher sur l'acceptabilité des recommandations. Une réflexion multidisciplinaire (médecins, sociologues, nutritionniste, épidémiologistes) serait opportune pour envisager le bénéfice et les effets « collatéraux » de ces recommandations. Faut-il recommander d'éviter certains aliments à des personnes en fin de vie ? Faut-il favoriser la qualité de vie ou la réduction d'un risque très faible de contracter une infection grave ?

Critère 6 : Interface avec la recherche

Même si ce n'est pas l'objectif principal d'un système de surveillance, contribuer par l'amélioration des connaissances à une meilleure compréhension de la maladie étudiée, est un objectif essentiel. La recherche peut se décliner sur plusieurs axes : recherche épidémiologique, recherche clinique, recherche génétique ... Pour la listériose, plusieurs interrogations persistent. Notamment pourquoi le délai d'incubation est aussi variable ? Pourquoi, il n'y a quasiment jamais, au sein d'une même famille, plusieurs cas de listériose invasive après ingestion de produits contaminés ? Pourquoi lors de certaines épidémies, les cas sont quasiment tous des femmes enceintes ? Y-a-t-il une prédisposition génétique à la listériose ? Y-a-t-il une immunité acquise ?

Certaines questions ont été explorées par notre système de surveillance, d'autres sont en cours d'exploration par des équipes *ad hoc* en collaboration avec l'InVS.

Durant ces 20 années, nous nous sommes attachés à mieux caractériser le délai d'incubation de la listériose, notamment en documentant, lors d'épisodes épidémiques, tous les cas où une durée d'incubation pouvait être calculée. Cette piste de recherche date de l'investigation de l'épidémie de 1993 où les durées d'incubation observées paraissaient très différentes entre les femmes enceintes et les formes neuroméningées. Pour confirmer ou infirmer cette impression, il a été convenu, dans le cadre de la surveillance réalisée au RNSP puis à l'InVS, de documenter au mieux les délais d'incubation. Ces informations ont été collectées dans une optique de recherche afin de faire progresser la connaissance sur la transmission de cette maladie. Les résultats de ce travail ont donné lieu à une publication apportant des données novatrices sur le délai d'incubation.

La confrontation des données régionales d'incidence de la listériose et de la prévalence de la toxoplasmose a permis de proposer des hypothèses sur le lien entre le prélèvement biologique effectué dans le cadre du suivi des femmes séronégatives et un comportement « préventif ». En effet, ces « piqûres de rappel » semblent être efficaces pour sensibiliser les femmes aux précautions alimentaires jusqu'à la fin de leur grossesse.

PERSPECTIVES

Des pistes d'amélioration de la surveillance de la listériose existent déjà.

Le développement du séquençage du génome de la *Listeria* ouvre la voie à des méthodes de typage plus discriminantes que la PFGE. Toutefois, ces méthodes peuvent être tellement discriminantes que les souches étudiées pourront être toutes différentes les unes des autres. Le challenge est donc de trouver la méthode qui permettra de mieux discriminer les souches qualifiées actuellement d'endémiques, tout en gardant le potentiel de relier les cas susceptibles d'être contaminés par la même source. Mais la généralisation de techniques rapides comme la PCR, utilisées massivement dans l'agroalimentaire et de plus en plus fréquemment comme diagnostic biologique des infections, peut compromettre l'efficacité de la surveillance, si ces méthodes remplacent la culture. En effet, en l'absence de souche et de leur typage, il ne serait plus possible de faire un lien entre les produits contaminés et les souches isolées dans le cadre de la clinique ce qui constituerait une véritable régression.

Les investigations vont être facilitées par les nouvelles technologies. D'ores et déjà, les achats réalisés avec des cartes de fidélité, permettent, si elles ont été utilisées par les patients, de remonter à la marque des produits achetés. La diffusion aux patients ou à leur entourage de documents par internet est également prometteuse. Les patients peuvent ainsi identifier ce qu'ils ont acheté sur des photos présentant les différentes marques des produits présents à la vente. Les conférences téléphoniques avec plusieurs patients leur permettent parfois d'identifier au cours de leurs échanges des produits consommés en commun. Cette méthode, utilisée en 2012 lors de l'investigation de cas groupés suspects d'avoir été contaminés par du foie gras, s'est montrée utile pour raviver la mémoire des participants. Au cours de la conversation, une personne a rapporté une consommation, jusque-là oubliée.

Une meilleure connaissance des formes cliniques de la listériose et des complications de ces infections sera bientôt disponible grâce à l'étude MONALISA, financée par un PHRC national en 2009 et 2011. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective nationale multicentrique avec étude cas/témoin emboîtée, réalisée sous la direction scientifique du Pr Marc Lecuit, responsable actuel du CNR des *Listeria*. Cette étude, conduite de 2009 à 2013, a comme objectif principal d'étudier les facteurs de risque de survenue d'une listériose (cliniques, biologiques), et les facteurs pronostiques de mortalité. Cette étude, qui portera certes sur un nombre nettement plus restreint de cas (environ 300 cas prévus dans le protocole) que pour l'étude sur 1959 cas menée dans le cadre de cette thèse, devrait permettre, grâce aux nombreuses données recueillies, d'affiner le profil des populations à risque. Les résultats de l'étude MONALISA permettront, le cas échéant, d'améliorer le formulaire de DO et d'évaluer la qualité des informations transcrites sur le formulaire de DO par leur confrontation avec celles documentées par MONALISA.

L'avenir de la surveillance de la listériose se décline également au niveau européen. L'InVS et le CNR avaient réalisé en 2000 une étude, financée par la DG SANCO de l'Union Européenne, sur la faisabilité d'une surveillance au niveau européen (projet Listernet). Cette étude avait montré qu'une surveillance basée sur une centralisation des profils d'électrophorèse en gel pulsé des souches de *Listeria monocytogenes* isolées chez des malades, était réalisable. Les Etats Unis ont déjà développé ce type de surveillance depuis une dizaine d'année par le réseau Pulsenet développé par les CDC d'Atlanta. La volonté actuelle de l' «European Centre for Disease prevention and Control» (ECDC) est, dans la droite ligne du projet Listernet, de mettre en place une surveillance européenne avec constitution d'une base commune des profils en PFGE des souches isolées chez des patients atteints de listériose dans les états membres de l'Union Européenne.

Il est important de noter qu'aux Etats-Unis, il s'est écoulé plus de 10 ans entre les épidémies des années 1980 et celles de la fin des années 1990, ces dernières ayant eu des conséquences économiques retentissantes. Il serait dangereux de penser que nous sommes à l'abri d'un tel évènement. Il paraît important de continuer à disposer du dispositif avec des prélèvements réalisés en amont d'une épidémie. L'expérience de l'épidémie française de listériose en 2000 et de trois investigations réalisées au cours des années suivantes a montré l'importance de disposer de ces prélèvements précoces. Dans la perspective d'une réduction de moyens attribués à la surveillance, il serait imprudent que l'Etat se désengage de cette surveillance qui pourrait paraître superflue compte-tenu du nombre d'épisodes épidémiques identifiés. En effet, l'efficacité de la surveillance de la listériose en France, reconnue par les industriels, a également le mérite de les dissuader de prendre à la légère le contrôle de qualité de leur production. Ils sont conscients du risque d'être identifiés par l'investigation, en cas de bouffée épidémique de listériose provoquée par un de leurs produits, et des retombées nuisibles pour leur entreprise (médiatisation, procès..). L'Etat s'étant désengagé financièrement du contrôle, laissant au producteur la charge de contrôler sa production, il importe qu'il garde un système opérationnel pour identifier des problèmes de santé publique liés à d'éventuelles dérives de la maîtrise de la qualité.

FIGURES

Figure 1: Trajet des <i>Listeria monocytogenes</i> après franchissement de la barrière digestive	16
Figure 2: Incidence moyenne par classe d'âge des listérioses materno-néonatales et non materno-néonatales (France, 2008-2011) (38)	19
Figure 3: Distribution mensuelle du nombre de cas de listériose humaine sur une période de 12 ans (France, 1999-2011) (38)	19
Figure 4: Courbe épidémique de l'épidémie de listériose d'Halifax (Canada, 1981)	24
Figure 5: Courbe épidémique de l'épidémie de listériose de Los Angeles (USA, 1985)	25
Figure 6: Courbe épidémique de l'épidémie suisse de 1985 à 1987 dans le canton de Vaud (■) et les autres cantons (—)	26
Figure 7: Répartition des formes cliniques des 181 cas de listériose non materno-néonatale recensés par Humbert (France, 1990-95) (67)	27
Figure 8: Evolution des 108 cas de listériose neuroméningée recensés par Humbert (France, 1990-95) (67)	28
Figure 9: Les différents partenaires du réseau national sur les maladies transmissibles mis en place par l'Inserm (Unité URBB) en 1986	30
Figure 10: Les différentes phases du protocole d'intervention des cas groupés de listériose (LNS-DGS 1987)	31
Figure 11: Courbe épidémique de 10 cas de listériose groupés en région parisienne (France, 1988)	32
Figure 12: Courbe épidémique et répartition géographique de 15 cas de listériose contaminés par une souche de listériose d'un lysotype inhabituel (France, 1989)	32
Figure 13: Epidémie de listériose à lysovar 2839/2425/3274/2671/47/108/340, France : Mars-Décembre 1992 avec 92 cas materno-neonatales (MN) et 187 cas non materno-neonatales (non MN) (source ref74)	33
Figure 14: Courbe épidémique de l'épidémie de listériose survenue en France en 1993 (45)	40
Figure 15: Etude cas-témoins de la consommation de produits de charcuterie achetés dans un magasin « Leclerc » lors de l'épidémie de listériose de 1993 : analyse globale et analyse chez les sujets interrogés avant la médiatisation de l'épidémie impliquant les rillettes Tradilège	44
Figure 16: Répartition hebdomadaire des 36 cas (18 Materno-néonatales et 18 non Materno-néonatales) de l'épidémie de listériose liée à la consommation de brie de Meaux	

Avril-Août 1995.....	47
Figure 17: Distribution hebdomadaire des cas de listériose en fonction de leur consommation de brie lors de l'épidémie de 1997.....	49
Figure 18: Répartition hebdomadaire des cas de listériose épidémiques et sporadiques de Janvier à Octobre 1997.....	53
Figure 19: Répartition des cas de listériose épidémique en fonction du département de résidence, Episode épidémique 1997	54
Figure 20: Circuit de la Déclaration Obligatoire d'un cas de listériose	56
Figure 21: Fiche de Déclaration Obligatoire d'un cas de listériose	58
Figure 22: Distribution hebdomadaire des cas de listériose en fonction de la date d'isolement. France , octobre 1999-mars 2000.	67
Figure 23: Distribution géographique des cas en fonction de leur département de résidence. Cas groupés de listériose, France, novembre 1999 - février 2000.	70
Figure 24: Distribution géographique des témoins (cas sporadiques) en fonction de leur département de résidence. Cas groupés de listériose, France, novembre 1999 - février 2000.	70
Figure 25: Bilan de fonctionnement du dispositif de prélèvements réalisés autour d'un cas de listériose neuroméningée du 01/08/2001 au 31/12/2002	72
Figure 26: Relation entre la taille du cluster et l'identification de la source, France 2000-2004	75
Figure 27: Relation entre l'intervalle de temps entre le cas 1 et le cas 3 d'un cluster et la suspicion sur une source commune, France 2000-2004.....	76
Figure 28: Gestion et investigations des 69 dépassements de seuils signalés par le Centre National de Référence des Listeria signalés de 2006 à 2011	78
Figure 29: Distribution des signalements transmis par le CNR lors d'un dépassement de seuil de 2006 à 2011.....	79
Figure 30: Bilan des investigations avec prélèvements réalisées autour d'un cas de listériose neuroméningée, 2003-2011	84
Figure 31: Questionnaire alimentaire Listeria 1999-2006 : extrait de la section « produits carnés »	86
Figure 32: Questionnaire alimentaire Listeria 2007-2011 : extrait de la section « produits carnés »	87
Figure 33: délai d'incubation de 37 cas de listériose avec consommation unique d'un aliment contaminé	89
Figure 34: délai d'incubation de 37 cas de listériose avec consommation unique d'un	

aliment contaminé, selon la forme clinique.....	89
Figure 35: distribution des délais d'incubation selon la forme clinique de listériose (médian, quartiles et valeurs extrêmes)	90
Figure 36: Chronologie des signes cliniques chez 15 cas de listériose survenus parmi un groupe de personnes présentant une gastroentérite à <i>Listeria</i> après un repas commun contaminé (Autriche,2008)	91
Figure 37: Evolution du nombre de listérioses en France selon différentes sources d'information (réseau EPIBAC, enquêtes LNS, souches transmises au CNR, cas déclarés par la DO) de 1984 à 2011	98
Figure 38: Evolution de l'incidence des listérioses sporadiques/ 100 000 hab et du ratio listérioses sporadiques materno-néonatales/ nombre de naissances en France de 1986 à 2011	98
Figure 39: Evolution de l'incidence de la listériose sporadique de 1986 à 1997 avec les différentes mesures prises par le ministère de l'agriculture et les recommandations du ministère de la santé auprès des personnes à risque lors des épidémies de listériose de 1992, 1993 et 1995.....	105
Figure 40: Evolution de l'incidence de la listériose de 1999 à 2011 (source : Déclaration Obligatoire)	107
Figure 41: Evolution de l'incidence par classe d'âge des listérioses non materno-néonatales entre 2001-2005 et 2006-2007.....	107
Figure 42: Evolution du nombre de listériose (forme bactériémique) selon la présence d'un terrain à risque chez les sujets âgés de plus de 60 et de moins de 60 ans. France, 1999-2007	108
Figure 43: Evolution du nombre annuel de cas de listériose chez des sujets selon leur pathologie associée entre 1999-2005 et 2006-2007.....	108
Figure 44: Evolution de l'incidence régionale de la listériose de 2001-2005 à 2006-2007	109
Figure 45: Evolution annuelle du nombre de boîtes d'IPP remboursées par le Régime Général de l'Assurance Maladie (Source : Ameli pour le nombre total, Echantillon Généraliste des Bénéficiaires pour l'évolution selon l'âge)	114
Figure 46: Formulaire Déclaration Obligatoire, version 2011 (section concernant le terrain et le traitement)	115
Figure 47: Augmentation de la consommation d'IPP dans 8 pays européens de 2004 et 2008.	116
Figure 48: Distribution des terrains à risque de listériose classés par ordre décroissant d'incidence de la listériose	123

Figure 49: distribution des cas de listériose, des décès de listériose et de la population générale française en 4 groupes de niveau croissant d'incidence de la listériose.....	126
Figure 50: Distribution mensuelle du nombre moyen de cas de listérioses Maternonéonatales et des autres cas de listériose (1999-2001).....	129
Figure 51: Distribution régionale de l'incidence de la listériose non materno-néonatale et de l'incidence de la listériose materno-néonatale.....	130
Listérioses materno-néonatales Listérioses non-maternonéonatales.....	130
Figure 52: Recommandations présentes dans le carnet de maternité	133
Figure 53: Distribution régionale de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes et de l'incidence de la listériose materno-néonatale	134
Figure 54: Droite de régression : Incidence régionale de la listériose MN en fonction de la séroprévalence de la toxoplasmose	134
Figure 55: Nombre de cas de listériose impliqués dans des bouffées épidémiques où une source commune a été identifiée, selon l'évolution de la surveillance et l'aliment en cause	147

TABLEAUX

Tableau 1 : Epidémies de listériose avec formes invasives 1980-2011	21
Tableau 2 : Etude cas-témoins de la consommation alimentaire lors l'épidémie de listériose d'Halifax : aliments consommés plus fréquemment par les cas que les témoins en analyse univariée et multivariée	24
Tableau 3 : Etude cas-témoins de l'épidémie de listériose de Los Angeles : marque de fromage consommée plus fréquemment par les cas que les témoins appariés (analyse univariée)	25
Tableau 4 : résultats de la première enquête cas-témoin de l'épidémie de 1992	35
Tableau 5 : analyse de la deuxième enquête cas-témoin appariée (140 cas-164 témoins) impliquant la consommation de langotine avec stratification sur la forme clinique de listériose (France, 1992)	35
Tableau 6 : Analyse cas-témoin non appariée de la consommation de langotine, selon la marque de langotine en vente dans les lieux d'achat de la personne interrogée	37
Tableau 7 : Analyse cas-témoins de la consommation de langotine A ou de produits ayant été en contact avec de la langotine A, par rapport aux sujets non consommateurs de langotine A et de produits ayant été en contact avec de la langotine A	37
Tableau 8 : Analyse cas-témoin selon la forme clinique de listériose, de la consommation de langotine A, ou de produits en contact avec de la langotine A par rapport aux sujets non consommateurs de langotine A et de produits ayant été en contact avec de la langotine A	38
Tableau 9 : Etude cas-témoins de la consommation de charcuterie lors l'épidémie de listériose de 1993 : résultats au 19 Aout	41
Tableau 10 : Etude cas-témoins de la consommation de rillettes lors l'épidémie de listériose de 1993 : résultats au 19 Aout	42
Tableau 11 : Etude cas-témoins de la consommation de produits de charcuterie achetés dans un magasin « Leclerc » lors de l'épidémie de listériose de 1993 : analyse multivariée	44
Tableau 12 : Etude cas-témoins de la fréquence de consommation du même pot de rillettes lors l'épidémie de listériose de 1993	46
Tableau 13 : Etude cas-témoins de la durée de conservation des rillettes en pot et du pâté à la coupe lors de l'épidémie de listériose de 1993	46
Tableau 14 : Consommation de fromages des cas et des témoins, épidémie de listériose, avril-août 1995	48
Tableau 15 : Consommation de charcuterie des 120 cas et 120 témoin appariés, analyse	

univariée, étude listériose sporadique 1997.....	50
Tableau 16 : Consommation de fromage et de lait par 120 cas et 120 témoins appariés, analyse univariée, étude listériose sporadique 1997.....	51
Tableau 17 : Consommation de produits de la pêche, de crudités et de desserts par 120 cas et 120 témoins appariés, analyse univariée, étude listériose sporadique 1997.....	51
Tableau 18 : Aliments à risque de listériose: analyse multivariée de l'étude cas-témoins, étude listériose sporadique de 1997.....	52
Tableau 19 : Consommation de médicaments: analyse univariée de l'étude cas-témoins apparié, étude listériose sporadique de 1997.....	52
Tableau 20 : population témoin composée des témoins indemnes de listériose interrogées lors de l'enquête cas-témoins listérioses sporadiques réalisée en 1997.....	64
Tableau 21 : population témoin composée de témoins indemnes de listériose interrogés lors de l'enquête cas-témoins réalisée en 1992 à l'occasion de l'épidémie de 1992.	64
Tableau 22 : Consommation d'aliments (% de consommateurs) par les cas et par les témoins (cas de listériose sporadique) au 20 février 2000. France, décembre - février 2000.	65
Tableau 23 : population témoin composée de cas de listériose sporadique avec une date d'isolement en janvier février 1999, interrogés avec le questionnaire de la déclaration obligatoire.	65
Tableau 24 : population témoin composée de cas de listériose sporadique avec une date d'isolement en janvier-février 1997, interrogés lors de l'enquête cas-témoins sporadiques réalisée en 1997.	66
Tableau 25 : Consommation d'aliments par les cas et les témoins (cas de listériose sporadique sur la période décembre 1999-février 2000). Cas groupés de listériose, France, décembre - février 2000.....	68
Tableau 26 : Pulsotypes des souches de listeria (profils obtenus avec les enzymes de restriction ascl et apal), à l'origine des 33 clusters signalés de 2009 à 2011 au seuil de 3 souches sur une période de 6 semaines	80
Tableau 27 : Analyse des 69 signaux du CNR réalisés entre 2006 et 2011	81
Tableau 28 : Nombre de signalements du CNR selon différents critères (Années 2009-2011)	81
Tableau 29 : Nombre de dépassement de seuils en utilisant un seuil spécifique de 6 souches pour les 3 pulsotypes endémiques pour la période 2006-2011.....	82
Tableau 30 : Nombre de signaux pour la période 2006-2011 selon le seuil utilisé	82
Tableau 31 : Chronologie de la construction du système de surveillance de la listériose ...	93

Tableau 32 : Points clés de l'adaptation du dispositif de surveillance de la listériose au cours du temps	95
Tableau 33 : Sources d'information disponibles permettant de suivre les tendances des listérioses de 1984 à 2011	97
Tableau 34 : Réduction de la listériose de 1987 à 1997 selon la forme clinique	99
Tableau 35 : Evolution de la contamination des aliments entre 1993-94 et 1995-96, selon de niveau de contamination (Plans de surveillance de la DGCCRF)	104
Tableau 36 : Evolution de l'incidence de la listériose de 2000 à 2006 dans 8 pays européens. Source : www.cdc.gov/eid vol 14 N°5	110
Tableau 37 : Estimation du nombre de cas prévalant de cancers en France en 2007	118
Tableau 38 : Nombre de listérioses, létalité et proportion de cas traités par immunosuppresseurs selon la pathologie sous-jacente de 2001 à 2008	121
Tableau 39 : Incidence de la listériose selon la pathologie sous-jacente et ratio de risque/incidence listériose chez sujets sans terrain <65 ans	122
Tableau 40 : Analyse univariée et multivariée des facteurs associés à la létalité	125
Tableau 41 : Incidence de la listériose par pathologie sous-jacente selon 3 classes d'âge	127

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Gottlieb SL, Newbern EC, Griffin PM, Graves LM, Hoekstra RM, Baker NL, et al. Multistate outbreak of Listeriosis linked to turkey deli meat and subsequent changes in US regulatory policy. *Clin Infect Dis* 2006 Jan 1;42(1):29-36.
- (2) Mead PS, Dunne EF, Graves L, Wiedmann M, Patrick M, Hunter S, et al. Nationwide outbreak of listeriosis due to contaminated meat. *Epidemiol Infect* 2006 Aug;134(4):744-51.
- (3) Gaulin C, Ramsay D, Bekal S. Widespread listeriosis outbreak attributable to pasteurized cheese, which led to extensive cross-contamination affecting cheese retailers, Quebec, Canada, 2008. *J Food Prot* 2012 Jan;75(1):71-8.
- (4) Hulphers G. Lefvernekros hos kanin orsakad af en ej forut beskrifven bakterie. *Sven vet Tidskr* 1911;16:265-73.
- (5) Harvey Pirie JH. Listeria: change of name for a genus bacteria. *Nature* 1940;145:264.
- (6) Atkinson E. Meningitis associated with gram-positive bacilli of diptheroid type. *Med J Australia* 1917;1:115-8.
- (7) Burn CG. Clinical and Pathological Features of an Infection Caused by a New Pathogen of the Genus Listerella. *Am J Pathol* 1936 May;12(3):341-8.
- (8) Potel J. [Granulomatosis infantiseptica]. *Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg* 1952 Jun;158(3-5):329-32.
- (9) Anses. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments:Listeria monocytogenes. 2011 Dec.
- (10) Charlier C, Leclercq A, Lortholary O, Lecuit M. Listériose,une infection d'origine alimentaire rare mais grave. *Rev du Prat* 2009;59:905-11.
- (11) Doumith M, Buchrieser C, Glaser P, Jacquet C, Martin P. Differentiation of the major Listeria monocytogenes serovars by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2004 Aug;42(8):3819-22.
- (12) Doumith M, Jacquet C, Gerner-Smidt P, Graves LM, Loncarevic S, Mathisen T, et al. Multicenter validation of a multiplex PCR assay for differentiating the major Listeria monocytogenes serovars 1/2a, 1/2b, 1/2c, and 4b: toward an international standard. *J Food Prot* 2005 Dec;68(12):2648-50.
- (13) Audurier A, Taylor AG, Carbonnelle B, McLauchlin J. A phage typing system for Listeria monocytogenes and its use in epidemiological studies. *Clin Invest Med* 1984;7(4):229-32.
- (14) Audurier A, Martin C. Phage typing of Listeria monocytogenes. *Int J Food Microbiol* 1989

Jun;8(3):251-7.

- (15) Brosch R, Buchrieser C, Rocourt J. Subtyping of *Listeria monocytogenes* serovar 4b by use of low-frequency-cleavage restriction endonucleases and pulsed-field gel electrophoresis. *Res Microbiol* 1991 Jul;142(6):667-75.
- (16) Gerner-Smidt P, Hise K, Kincaid J, Hunter S, Rolando S, Hyytia-Trees E, et al. PulseNet USA: a five-year update. *Foodborne Pathog Dis* 2006;3(1):9-19.
- (17) Orsi RH, Maron SB, Nightingale KK, Jerome M, Tabor H, Wiedmann M. Lineage specific recombination and positive selection in coding and intragenic regions contributed to evolution of the main *Listeria monocytogenes* virulence gene cluster. *Infect Genet Evol* 2008 Sep;8(5):566-76.
- (18) Aarnisalo K, Autio T, Sjoberg AM, Lunden J, Korkeala H, Suihko ML. Typing of *Listeria monocytogenes* isolates originating from the food processing industry with automated ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis. *J Food Prot* 2003 Feb;66(2):249-55.
- (19) Zhang W, Jayarao BM, Knabel SJ. Multi-virulence-locus sequence typing of *Listeria monocytogenes*. *Appl Environ Microbiol* 2004 Feb;70(2):913-20.
- (20) Glaser P. [DNA-arrays, a breakthrough in bacterial identification?]. *Med Sci (Paris)* 2005 May;21(5):539-44.
- (21) Doumith M, Jacquet C, Goulet V, Oggioni C, Van LF, Buchrieser C, et al. Use of DNA arrays for the analysis of outbreak-related strains of *Listeria monocytogenes*. *Int J Med Microbiol* 2006 Dec;296(8):559-62.
- (22) Doumith M, Cazalet C, Simoes N, Frangeul L, Jacquet C, Kunst F, et al. New aspects regarding evolution and virulence of *Listeria monocytogenes* revealed by comparative genomics and DNA arrays. *Infect Immun* 2004 Feb;72(2):1072-83.
- (23) Hyytia-Trees EK, Cooper K, Ribot EM, Gerner-Smidt P. Recent developments and future prospects in subtyping of foodborne bacterial pathogens. *Future Microbiol* 2007 Apr;2(2):175-85.
- (24) Sperry KE, Kathariou S, Edwards JS, Wolf LA. Multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis as a tool for subtyping *Listeria monocytogenes* strains. *J Clin Microbiol* 2008 Apr;46(4):1435-50.
- (25) Lecuit M, Nelson DM, Smith SD, Khun H, Huerre M, Vacher-Lavenu MC, et al. Targeting and crossing of the human maternofetal barrier by *Listeria monocytogenes*: role of internalin interaction with trophoblast E-cadherin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 Apr 20;101(16):6152-7.
- (26) Disson O, Lecuit M. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes*. *Virulence* 2012 Mar;3(2):213-21.

- (27) Laksanalamai P, Joseph LA, Silk BJ, Burall LS, Tarr L, Gerner-Smidt P, et al. Genomic characterization of *Listeria monocytogenes* strains involved in a multistate listeriosis outbreak associated with cantaloupe in US. *PLoS One* 2012;7(7):e42448.
- (28) Svabic-Vlahovic M, Pantic D, Pavicic M, Bryner JH. Transmission of *Listeria monocytogenes* from mother's milk to her baby and to puppies. *Lancet* 1988 Nov 19;2(8621):1201.
- (29) Nicolai-Scholten ME, Potel J, Natzschka J, Pekker S. [Increased incidence of listeriosis diseases in Lower Saxony, 1983]. *Immun Infekt* 1985 Apr;13(2):76-7.
- (30) Gray ML, Killinger AH. *Listeria monocytogenes* and listeric infections. *Bacteriol Rev* 1966 Jun;30(2):309-82.
- (31) Linnan MJ, Mascola L, Lou XD, Goulet V, May S, Salminen C, et al. Epidemic listeriosis associated with Mexican-style cheese. *N Engl J Med* 1988;319(13):823-8.
- (32) OWEN CR, MEIS A, JACKSON JW, STOENNER HG. A case of primary cutaneous listeriosis. *N Engl J Med* 1960 May 19;262:1026-8.
- (33) Taylor AG, McLauchlin J, Green HT, Macauley MB, Audurier A. Hospital cross-infection with *Listeria monocytogenes* confirmed by phage-typing. *Lancet* 1981 Nov 14;2(8255):1106.
- (34) Grif K, Patscheider G, Dierich MP, Allerberger F. Incidence of fecal carriage of *Listeria monocytogenes* in three healthy volunteers: a one-year prospective stool survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003 Jan;22(1):16-20.
- (35) Schlech WF, III, Schlech WF, Haldane H, Mailman TL, Warhuus M, Crouse N, et al. Does sporadic *Listeria gastroenteritis* exist? A 2-year population-based survey in Nova Scotia, Canada. *Clin Infect Dis* 2005 Sep 15;41(6):778-84.
- (36) Muller HE. *Listeria* isolations from feces of patients with diarrhea and from healthy food handlers. *Infection* 1990 Mar;18(2):97-9.
- (37) Schuchat A, Deaver K, Hayes PS, Graves L, Mascola L, Wenger JD. Gastrointestinal carriage of *Listeria monocytogenes* in household contacts of patients with listeriosis. *J Infect Dis* 1993 May;167(5):1261-2.
- (38) Goulet V, Leclercq A, Laurent E, King LA, Chenal-Francisque, Letort J, et al. Surveillance de la listériose humaine en France, 1999-2011. *Bull Epidémiol Hebdom* 2012;Numero spécial.
- (39) Schlech WFI, Lavigne PM, Bortolussi RA, Allen AC, Haldane EV, Wort AJ, et al. Epidemic listeriosis--evidence for transmission by food. *N Engl J Med* 1983;308(4):203-6.
- (40) Fleming DW, Cochi SL, MacDonald KL, Brondum J, Hayes PS, Plikaytis BD, et al. Pasteurized milk as a vehicle of infection in an outbreak of listeriosis. *N Engl J Med* 1985;312(7):404-7.
- (41) Bille J. Epidemiology of human listeriosis in Europe, with special reference to the Swiss outbreak. In: Miller AJ, Smith JL, Somkuti GA, editors. *Foodborne listeriosis*. Amsterdam:

Elsevier Science Publisher; 1990. p. 71-4.

- (42) Riedo FX, Pinner RW, Tosca ML, Cartter ML, Graves LM, Reeves MW, et al. A point-source foodborne listeriosis outbreak: documented incubation period and possible mild illness. *J Infect Dis* 1994;170(3):693-6.
- (43) Goulet V, Lepoutre A, Rocourt J, Courtieu AL, Dehaumont P, Veit P. Epidémie de listériose en France - Bilan final et résultats de l'enquête épidémiologique. *Bull Epidémiol Hebdom* 1993;(4):13-4.
- (44) Jacquet Ch, Catimel B, Brosch R, Buchrieser C, Dehaumont P, Goulet V, et al. Investigations related to the epidemic strain involved in the French listeriosis outbreak in 1992. *Appl Environ Microbiol* 1995;61(6):2242-6.
- (45) Goulet V, Rocourt J, Rebiere I, Jacquet C, Moyse C, Dehaumont P, et al. Listeriosis outbreak associated with the consumption of rillettes in France in 1993. *J Infect Dis* 1998;177(1):155-60.
- (46) Goulet V, Jacquet Ch, Vaillant V, Rebiere I, Mouret M, Lorente Ch, et al. Listeriosis from consumption of raw-milk cheese. *Lancet* 1995;345(8964):1581-2.
- (47) Lyytikäinen O, Nakari UM, Lukinmaa S, Kela E, Nguyen Tran MN, Siitonen A. Surveillance of listeriosis in Finland during 1995-2004. *Euro Surveill* 2006 Jun;11(6):82-5.
- (48) de Valk H, Rocourt J, Lequerrec F, Jacquet C, Vaillant V, Portal H, et al. Bouffée épidémique de listériose liée à la consommation de rillettes. France, octobre-décembre 1999. Synthèse des données disponibles au 12/01/2000. *Bull Epidémiol Hebdom* 2000 Jan 25;2000(4):15-6.
- (49) 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* 2001 Nov 15;154(10):944-50.
- (50) Olsen SJ, Patrick M, Hunter SB, Reddy V, Kornstein L, MacKenzie WR, et al. Multistate outbreak of *Listeria monocytogenes* infection linked to delicatessen turkey meat. *Clin Infect Dis* 2005 Apr 1;40(7):962-7.
- (51) MacDonald PD, Whitwam RE, Boggs JD, MacCormack JN, Anderson KL, Reardon JW, et al. Outbreak of listeriosis among Mexican immigrants as a result of consumption of illicitly produced Mexican-style cheese. *Clin Infect Dis* 2005 Mar 1;40(5):677-82.
- (52) Gaulin C, Ramsay D, Ringuette L, Ismail J. First documented outbreak of *Listeria monocytogenes* in Quebec, 2002. *Can Commun Dis Rep* 2003 Nov 1;29(21):181-6.
- (53) Dawson SJ, Evans MR, Willby D, Bardwell J, Chamberlain N, Lewis DA. Listeria outbreak associated with sandwich consumption from a hospital retail shop, United Kingdom. *Euro Surveill* 2006 Jun;11(6):89-91.
- (54) Bille J, Blanc DS, Schmid H, Boubaker K, Baumgartner A, Siegrist HH, et al. Outbreak of human

listeriosis associated with tomme cheese in northwest Switzerland, 2005. *Euro Surveill* 2006 Jun;11(6):91-3.

- (55) Martins IS, Faria FC, Miguel MA, Dias MP, Cardoso FL, Magalhaes AC, et al. A cluster of *Listeria monocytogenes* infections in hospitalized adults. *Am J Infect Control* 2010 Nov;38(9):e31-e36.
- (56) Koch J, Dworak R, Prager R, Becker B, Brockmann S, Wicke A, et al. Large listeriosis outbreak linked to cheese made from pasteurized milk, Germany, 2006-2007. *Foodborne Pathog Dis* 2010 Dec;7(12):1581-4.
- (57) Little CL, Barrett NJ, Grant K, McLauchlin J. Microbiological safety of sandwiches from hospitals and other health care establishments in the United Kingdom with a focus on *Listeria monocytogenes* and other *Listeria* species. *J Food Prot* 2008 Feb;71(2):309-18.
- (58) Winter CH, Brockmann SO, Sonnentag SR, Schaupp T, Prager R, Hof H, et al. Prolonged hospital and community-based listeriosis outbreak caused by ready-to-eat scalded sausages. *J Hosp Infect* 2009 Oct;73(2):121-8.
- (59) Johnsen BO, Lingaas E, Torfoss D, Strom EH, Nordoy I. A large outbreak of *Listeria monocytogenes* infection with short incubation period in a tertiary care hospital. *J Infect* 2010 Dec;61(6):465-70.
- (60) Fretz R, Sagel U, Ruppitsch W, Pietzka A, Stoger A, Huhulescu S, et al. Listeriosis outbreak caused by acid curd cheese Quargel, Austria and Germany 2009. *Euro Surveill* 2010 Feb 4;15(5).
- (61) Jackson KA, Biggerstaff M, Tobin-D'Angelo M, Sweat D, Klos R, Nosari J, et al. Multistate outbreak of *Listeria monocytogenes* associated with Mexican-style cheese made from pasteurized milk among pregnant, Hispanic women. *J Food Prot* 2011 Jun;74(6):949-53.
- (62) Smith B, Larsson JT, Lisby M, Muller L, Madsen SB, Engberg J, et al. Outbreak of listeriosis caused by infected beef meat from a meals-on-wheels delivery in Denmark 2009. *Clin Microbiol Infect* 2011 Jan;17(1):50-2.
- (63) Ortel S. Bakteriologische,serologische und epidmiologische Untersuchungen wahrend einer Listeriose-Epidemie. *Dtsch Gesund* 1968;23:753-9.
- (64) Nicolas JA, Pestre-Alexandre, Taillander F. Contribution à l'étude de la listériose; Lalistériose,maladie alimentaire.Relation entre l'alimentation par l'ensilage et la listériose ovine. *Rev Med Vet* 1972;125:61-8.
- (65) Carbonnelle B, Cottin J, Parvery F, Chambreuil G, Kouyoumdjian S, Le Lirzin M, et al. Epidemic of listeriosis in Western France (1975--1976). [French]. *Revue D'Epidemiologie et de Sante Publique* 1979;26(6):451-67.
- (66) Burdin JC, Weber M, Martin F. Etude épidémiologique de la listériose humaine en France : à propos de 62 cas observés en Lorraine. *Rev Epid Méd Soc Sant Pub* 1974;22:279-302.

- (67) Humbert G, Duval CI, Fessard CI, Meunier M, Ledoux A. Les listérioses en France. Résultats d'une enquête nationale. *Méd Mal Infect* 1976;(6-9bis):60-9.
- (68) Audurier A, Ortel S, Benoist F, Labia R, Gordon G, Dore JC. [Study of phages used in lysotyping of *Listeria monocytogenes* and proposal of classification by multidimensional treatment]. *J Biol Stand* 1986 Apr;14(2):81-93.
- (69) Goulet V, Leonard JL, Celers J. Etude épidémiologique de la listériose humaine en France en 1984. *Revue D'Epidemiologie et de Sante Publique* 1986;(34):191-5.
- (70) Goulet V, Espaze E, Bastide I, Rebiere I. Human listeriosis in France in 1987. *Acta Microbiologica Hungarica* 1989;36(2-3):173-6.
- (71) Gellin BG, Broome CV, Bibb WF, Weaver RE, Gaventa S, Mascola L. The epidemiology of listeriosis in the United States--1986. Listeriosis Study Group. *American Journal of Epidemiology* 1991;133(4):392-401.
- (72) Valleron AJ, Bouvet E, Garnerin P, Menares J, Heard I, Letrait S, et al. A computer network for the surveillance of communicable diseases: the French experiment. *Am J Public Health* 1986 Nov;76(11):1289-92.
- (73) Lemagny F, Rebiere I, Rocourt J, Hubert B. Listériose humaine : enquête épidémiologique de deux épisodes épidémiques en France, en 1988 et 1989. *Bull Epidemiol Hebd* 1989;39:162-3.
- (74) Goulet V. Investigation en cas d'épidémie de listériose. *Méd Mal Infect* 1995;Spécial(25):184-90.
- (75) Goulet V, Jacquet C, Laurent E, Rocourt J, Vaillant V, de VH. La surveillance de la listériose humaine en France en 1999. *Bull Epidemiol Hebd* 2001;(34):161-5.
- (76) McCarthy N, Giesecke J. Case-case comparisons to study causation of common infectious diseases. *Int J Epidemiol* 1999 Aug;28(4):764-8.
- (77) Richard S, Oggioni Ch, Jacquet C, Laurent E, Lequerrec F, Quelquejeu N, et al. Investigation autour des cas de listériose neuroméningée : bilan de 17 mois de fonctionnement (08/01 - 12/02). *Bull Epidémiol Hebdom* 2004 Feb 24;2004(9):35-6.
- (78) Multistate outbreak of listeriosis associated with Jensen Farms cantaloupe--United States, August-September 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011 Oct 7;60(39):1357-8.
- (79) McLauchlin J, Greenwood MH, Pini PN. The occurrence of *Listeria monocytogenes* in cheese from a manufacturer associated with a case of listeriosis. *Int J Food Microbiol* 1990 May;10(3-4):255-62.
- (80) Pichler J, Much P, Kasper S, Fretz R, Auer B, Kathan J, et al. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with jellied pork contaminated with *Listeria monocytogenes*. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121(3-4):149-56.

- (81) Junttila J, Brander M. *Listeria monocytogenes* septicemia associated with consumption of salted mushrooms. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1989;21(3):339-42.
- (82) Salamina G, Dalle DE, Niccolini A, Poda G, Cesaroni D, Bucci M, et al. A foodborne outbreak of gastroenteritis involving *Listeria monocytogenes*. *Epidemiol Infect* 1996 Dec;117(3):429-36.
- (83) Gilot P, Hermans C, Yde M, Gigi J, Janssens M, Genicot A, et al. Sporadic case of listeriosis associated with the consumption of a *Listeria monocytogenes*-contaminated 'Camembert' cheese. *Journal of Infection* 1997;35(2):195-7.
- (84) Coetzee N, Laza-Stanca V, Orendi JM, Harvey S, Elviss NC, Grant KA. A cluster of *Listeria monocytogenes* infections in hospitalised adults, Midlands, England, February 2011. *Euro Surveill* 2011;16(20):19869.
- (85) Dalton CB, Austin CC, Sobel J, Hayes PS, Bibb WF, Graves LM, et al. An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk [see comments]. *N Engl J Med* 1997;336(2):100-5.
- (86) Aureli P, Fiorucci GC, Caroli D, Marchiaro G, Novara O, Leone L, et al. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes* [see comments]. *New England Journal of Medicine* 2000 Apr 27;342(17):1236-41 2000;342(17):1236-41.
- (87) Sim J, Hood D, Finnie L, Wilson M, Graham C, Brett M, et al. Series of incidents of *Listeria monocytogenes* non-invasive febrile gastroenteritis involving ready-to-eat meats. *Lett Appl Microbiol* 2002;35(5):409-13.
- (88) Miettinen MK, Siitonen A, Heiskanen P, Haajanen H, Bjorkroth KJ, Korkeala HJ. Molecular epidemiology of an outbreak of febrile gastroenteritis caused by *Listeria monocytogenes* in cold-smoked rainbow trout. *Journal of Clinical Microbiology* 1999;37(7):2358-60.
- (89) Frye DM, Zweig R, Sturgeon J, Tormey M, LeCavalier M, Lee I, et al. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with delicatessen meat contaminated with *Listeria monocytogenes*. *Clin Infect Dis* 2002 Oct 15;35(8):943-9.
- (90) Carrique-Mas JJ, Hokeberg I, Andersson Y, Arneborn M, Tham W, Danielsson-Tham ML, et al. Febrile gastroenteritis after eating on-farm manufactured fresh cheese--an outbreak of listeriosis? *Epidemiol Infect* 2003 Feb;130(1):79-86.
- (91) Makino SI, Kawamoto K, Takeshi K, Okada Y, Yamasaki M, Yamamoto S, et al. An outbreak of food-borne listeriosis due to cheese in Japan, during 2001. *Int J Food Microbiol* 2005 Oct 15;104(2):189-96.
- (92) Goulet V, King LA, Vaillant V, de VH. What is the incubation period for listeriosis? *BMC Infect Dis* 2013;13(1):11.
- (93) Suyemoto MM, Spears PA, Hamrick TS, Barnes JA, Havell EA, Orndorff PE. Factors associated with the acquisition and severity of gestational listeriosis. *PLoS One* 2010;5(9):e13000.

- (94) Goulet V, Rebiere I, Mamet JP, Miegerville AF, Courtieu AL. Surveillance de la listériose humaine en France de 1987 à 1989 à partir d'un réseau de laboratoires. In: ASEPT, editor. Proceedings of the international conference - Listeria and Food safety- Laval - France. 1991. p. 31-7.
- (95) Plouin-Gaudon IF, Vanhems PF, Allard RF, Sahajian FF, Fabry J. [Surveillance of laboratory based infections by biological and medical analyses: review of the literature].(0995-3914 (Print)).
- (96) Goulet V, de Valk H, Pierre O, Stainer F, Rocourt J, Vaillant V, et al. Effect of prevention measures on incidence of human listeriosis, France, 1987-1997. *Emerg Infect Dis* 2001 Nov;7(6):983-9.
- (97) Risk Assessment of Im in Ready to Eat Foods . WHO (Genova), FAO (Roma); 2004.
- (98) Goulet V, Hedberg C, Le MA, de VH. Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. *Emerg Infect Dis* 2008 May;14(5):734-40.
- (99) Gillespie IA, McLauchlin J, Grant KA, Little CL, Mithani V, Penman C, et al. Changing pattern of human listeriosis, England and Wales, 2001-2004. *Emerg Infect Dis* 2006 Sep;12(9):1361-6.
- (100) Koch J, Stark K. Significant increase of listeriosis in Germany--epidemiological patterns 2001-2005. *Euro Surveill* 2006 Jun;11(6):85-8.
- (101) Lavi O, Louzoun Y, Klement E. Listeriosis: a model for the fine balance between immunity and morbidity. *Epidemiology* 2008 Jul;19(4):581-7.
- (102) Cotter PD, Hill C. Surviving the acid test: responses of gram-positive bacteria to low pH. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003 Sep;67(3):429-53.
- (103) Bavishi CF, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection.(1365-2036 (Electronic)).
- (104) Goulet V, Marchetti P. Listeriosis in 225 non-pregnant patients in 1992: clinical aspects and outcome in relation to predisposing conditions. *Scand J Infect Dis* 1996;28(4):367-74.
- (105) Goulet V, Hebert M, Hedberg C, Laurent E, Vaillant V, de VH, et al. Incidence of listeriosis and related mortality among groups at risk of acquiring listeriosis. *Clin Infect Dis* 2012 Mar 1;54(5):652-60.
- (106) Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007 Jan;43(1):149-60.
- (107) Colonna M, Danzon A, Delafosse P, Mitton N, Bara S, Bouvier AM, et al. Cancer prevalence in France: time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. *Eur J Cancer* 2008 Jan;44(1):115-22.

- (108) Troussard X, Duchenet V, Cornet E, Mouchel D, Malet M, Collignon A. [Haematological malignancies: incidence in Basse-Normandie, France, for 1997-2004]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2009 Jun;57(3):151-8.
- (109) Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B, Ricordeau P, Allemand H. Prevalence and treatment of diabetes in France: trends between 2000 and 2005. *Diabetes Metab* 2008 Jun;34(3):266-72.
- (110) Bringer J, Fontaine P, Detournay B, Nachit-Ouinekh F, Bami G, Eschwege E. Prevalence of diagnosed type 2 diabetes mellitus in the French general population: the INSTANT study. *Diabetes Metab* 2009 Feb;35(1):25-31.
- (111) Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008 Mar 8;371(9615):838-51.
- (112) Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le BE, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005 Oct;64(10):1427-30.
- (113) Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 2004 Jun;53(6):843-8.
- (114) Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, et al. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006 Jun 15;42(12):e102-e107.
- (115) Orphanet report series. Prevalence of rare diseases: bibliographic data. 2011 May.
- (116) Dabis F, Desenclos JC. *Epidémiologie de terrain. Méthodes et applications*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2012.
- (117) McLauchlin J. Human listeriosis in Britain, 1967-85, a summary of 722 cases. 2. Listeriosis in non-pregnant individuals, a changing pattern of infection and seasonal incidence. *Epidemiology & Infection* 1990;104(2):191-201.

ARTICLES REALISES DANS LE CADRE DE LA THESE :

MAJOR ARTICLE

RESEARCH

Increasing Incidence of Listeriosis in France and Other European Countries

Véronique Goulet,¹ Craig Hedberg,¹ Alban Le Monnier,² and Henriette de Valk¹

From 1999 through 2008, the incidence of listeriosis in France declined from 4.5 to 3.5 cases/million persons. In 2009, it increased to 4.7 cases/million persons. Listerial epidemiologic investigations of clusters in France have ruled out the occurrence of large foodborne disease outbreaks. In addition, no increase has occurred in pregnancy-associated cases or among persons <60 years of age who have no underlying disease. Increases have occurred mainly among persons ≥60 years of age and appear to be most pronounced for persons ≥70 years of age. In 8 other European countries, the incidence of listeriosis has increased, or remained relatively high, since 2000. As in France, these increases cannot be attributed to foodborne outbreaks, and no increase has been observed in pregnancy-associated cases. European countries appear to be experiencing an increased incidence of listeriosis among persons ≥60 years of age. The cause of this selective increased incidence is unknown.

Surveillance methods for listeriosis vary across Europe. Reported incidence of listeriosis ranged from 0 to 7.5 cases/million persons in 2007; the highest rates were reported from countries with voluntary reporting of cases and surveillance through a national reference laboratory (1). In recent years, interest in developing a European surveillance network for listeriosis has led to enhanced surveillance activities in several countries and has generally heightened awareness of the public health importance of *Listeria monocytogenes*. The epidemiologic picture that has emerged from recent national surveillance reports suggests that rates of listeriosis across Europe have been increasing or have remained stable at relatively high levels (2). In contrast, the incidence of listeriosis in France declined from 4.5 cases/million persons in 1999 to 3.5 cases/million persons in 2008, but increased to 4.7 cases/million persons in 2009 (3). In other European countries, the incidence of listeriosis has increased, or remained relatively high, since 2000. As in France, these increases cannot be attributed to foodborne outbreaks, and no increase has been observed in pregnancy-associated cases. European countries appear to be experiencing an increased incidence of listeriosis among persons ≥60 years of age. The cause of this selective increased incidence is unknown.

In 2006, however, France reported an increase in the incidence of listeriosis. This increase appears to share many of the epidemiologic features of recent increases in other European countries. We describe the emerging epidemiology of listeriosis in France and discuss it in the context of recent increases in other European countries.

Methods

Data Collection from France
Surveillance of human listeriosis in France has been conducted with consistent methods since 1999 (4). These methods include mandatory reporting of cases (notified by Institut de Veille Sanitaire [InVS]) and voluntary submissions of *L. monocytogenes* strains to the National Reference Center for Listeria, Institut Pasteur, Paris (NRC). By using these complementary approaches, information about clinical data, demographic data, and food consumption can be collected for each patient. In addition, temporal trends in disease occurrence can be tracked, and possible common sources of exposure can be identified among cases in clusters detected by NRC.

Definitions

A case of listeriosis was defined by isolation of *L. monocytogenes* from a patient with a clinically compatible illness. A case is considered maternal/neonatal when it involves a pregnant woman, a miscarriage, a stillbirth, or a newborn <1 month of age. *L. monocytogenes* isolated from both a pregnant woman and her newborn child is considered as a single case. If a case fits some of these groups, it is considered not maternal/neonatal. Patients are considered to be at risk if they have an underlying pathologic condition

Incidence of Listeriosis and Related Mortality Among Groups at Risk of Acquiring Listeriosis

Véronique Goulet,¹ Marjolaine Robert,¹ Craig Hedberg,¹ Edith Laurent,¹ Véronique Vallant,¹ Henriette de Valk,¹ and Jean-Claude Desenclos¹

¹Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France, and ²School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis

Background. Listeriosis is a foodborne disease of significant public health concern that primarily affects persons with acquired underlying conditions or diseases that impair cell-mediated immunity. The degree of risk posed by the different underlying conditions is crucial to prioritize prevention programs that target the highest risk populations.
Methods. We reviewed cases of listeriosis reported in France from 2003 to 2008. Numbers of cases and deaths were tabulated by age and underlying condition. Measures of the impact of specific underlying conditions on the occurrence of listeriosis were calculated. For estimating the total number of persons living with specific diseases, we applied prevalence estimates of these diseases to the French population. Underlying conditions were ranked by the degree to which they increased the risk of listeriosis.
Results. From 2003 to 2008, 1959 cases of listeriosis were reported in France (mean annual incidence 0.39 per 100 000 residents). Compared with persons <65 years with no underlying conditions, those with chronic lymphocytic leukemia had a >1000-fold increased risk of acquiring listeriosis, and those with liver cancer, myelodysplastic disorder, multiple myeloma, acute leukemia, giant cell arteritis, dialysis, esophageal, stomach, pancreas, lung, and brain cancer, cirrhosis, organ transplantation, and pregnancy had a 100–1000-fold increased risk of listeriosis.
Conclusions. To be effective and acceptable to physicians and patients, listeriosis prevention strategies should be targeted based on evidence of increased risk. Stringent dietary guidance, to avoid specific foods with a high risk for *Listeria* contamination, should be targeted to pregnant women and to others at highest risk of listeriosis.

Listeriosis is a foodborne disease of significant public health concern. Exposure to *Listeria* in food may be relatively common. Disease typically occurs as a result of the failure of cell-mediated immunity to control proliferation of *Listeria* in the liver, which leads to bacteremia and invasion of other organs [1]. Even though its incidence is low, ranging from 0.1 to 1 case per 100 000 per year, listeriosis is responsible for 19% of known causes of foodborne disease-related death in the United States and 17% in France [2, 3]. More than 70% of cases of listeriosis occur in persons with acquired underlying diseases such as liver disease, cancer, and diabetes. Estimates of incidence in these groups have not been

published, although the relative degree of risk posed by different underlying conditions provides crucial information to establish and prioritize prevention programs that target the highest risk populations. In addition, incidence estimates in different subgroups of the population are essential for building and refining risk analysis models to guide food regulatory activities. The study that we report here estimated the risk of listeriosis by underlying condition among residents of France to identify groups for which prevention messages should be targeted in priority.

Methods

Surveillance of Listeriosis in France

Since 1999, surveillance of human listeriosis in France has been based on mandatory notification of cases. Confirmed cases must be reported by physicians to the regional health agencies using a standardized form that documents demographic and clinical information, including disease presentation, underlying condition (disease, immunosuppressive treatment, pregnancy),

734 Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 14, No. 5, May 2008

62 • CID 2012:54 (1 March) • Goulet et al

Goulet et al. BMC Infectious Disease 2011, 11:111
http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/111



RESEARCH ARTICLE

Open Access

What is the incubation period for listeriosis?

Véronique Goulet,¹ Usa A King, Véronique Vallant and Henriette de Valk

Abstract

Background: Listeriosis is a foodborne infection with a low incidence but a high case fatality rate. Unlike common foodborne diseases, the incubation period can be long. The first incubation periods were documented during a large listeriosis outbreak published in 1967 by Linman and al. in the New England Journal of Medicine (range: 3 days to 70 days). Data on the incubation period of listeriosis are scarce. Our study aim was to estimate precisely the incubation period of listeriosis using available data since 1987.

Methods: We estimated the incubation period of listeriosis using available published data and data from outbreak investigations carried out by the French National Institute for Public Health Surveillance. We selected cases with an incubation period calculated when a patient had a single exposure to a confirmed food source contaminated by *Listeria monocytogenes*.

Results: We identified 37 cases of invasive listeriosis (10 cases with central nervous system involvement [CNS cases], 15 bacteraemia cases and 12 pregnancy-associated cases) and 9 outbreaks with gastroenteritis. The overall median incubation period of invasive listeriosis was 8 days (range: 1–67 days) and differed significantly by clinical form of the disease ($p<0.0001$). A longer incubation period was observed for pregnancy-associated cases (median: 27.5 days; range: 17–67 days) than for CNS cases (median: 9 days; range: 1–14 days) and for bacteraemia cases (median: 2 days; range: 1–12 days). For gastroenteritis cases, the median incubation period was 24 hours with variation from 6 to 260 hours.

Conclusions: This information has implications for the investigation of food-borne listeriosis outbreaks as the incubation period is used to determine the time period for which a food history is collected. We believe that, for listeriosis outbreaks, adapting the exposure window for documenting patients' food histories in accordance with the clinical form of infection will facilitate the identification of food products as the source of contamination. We therefore propose to take an exposure window of 14 days before the diagnosis for CNS and bacteraemia cases, and of 6 weeks before the diagnosis, for pregnancy-associated cases.

Keywords: Listeriosis, Incubation, Listeria monocytogenes, Outbreak

Background

Listeriosis is an uncommon bacterial infection that is potentially fatal in the fetus, in newborns and immunocompromised adults. *Listeria monocytogenes* (Lm) cause invasive listeriosis with central nervous system involvement (meningitis, meningoradialitis) and bacteraemia with a high case fatality rate (20% to 30%) [1, 2]. Lm also cause non-invasive disease such as gastroenteritis [3]. Lm is widely distributed in the environment and can contaminate a wide variety of foods [4, 5]. Lm has the ability to grow at low temperatures (+4°C) and is destroyed by heat. The

epidemiology of listeriosis has been partly elucidated since the 1960s, when foodborne transmission was established [6, 7]. Vehicles of transmission of Lm are mostly ready-to-eat foods [8].

In infected hosts, Lm crosses the intestinal epithelium barrier via transcytosis and invades the mesenteric lymph nodes and the blood [9]. The majority of bacteria become trapped in the liver and therefore are rapidly cleared from the circulatory system. Surviving bacteria replicate in hepatocytes. Early recruitment of polymorphonuclear cells leads to hepatocyte lysis, and thereby bacterial release. If the infection is not controlled at this stage, for instance because of severe immunodepression, a secondary bacteraemia develops. Bacteria circulating in the blood, either free or associated with leucocytes, are disseminated to

* Correspondence: v.goulet@invs.ssi.fr
Infectious Diseases Department, Institut de Veille Sanitaire, 12 rue de Val de Saule, 94411 Saint-Maurice, France



© 2011 Goulet et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Eurosurveillance

Pregnancy-related listeriosis in France, 1984–2011, with an emphasis on 606 cases from 1999 to 2011

—Manuscript Draft—

Manuscript Number:	eurosurveillance-D-13-00640R1
Full Title:	Pregnancy-related listeriosis in France, 1984–2011, with an emphasis on 606 cases from 1999 to 2011
Article Type:	Research
Keywords:	Listeria monocytogenes; listeriosis; pregnant women; neonatal infection; Toxoplasmosis
Corresponding Author:	Delphine Girard, Pharm. D. Assistance Publique des Hôpitaux de Paris Paris, France FRANCE
Corresponding Author's Institution:	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
First Author:	Delphine Girard, Pharm. D.
Order of Authors:	Delphine Girard, Pharm. D. Alexandre Leclercq Edith Laurent Marc Lecuit Henriette De Valk Véronique Goulet
Abstract:	This study describes trends in the incidence of pregnancy-related listeriosis, in France between 1984 and 2011, and presents the major characteristics of 606 cases reported between 1999 and 2011 to the French Institute for Public Health Surveillance through the mandatory notification system. A decrease by 1/112th in incidence of pregnancy-related listeriosis was observed from 1984 to 2011. It results from the progressive implementation of specific <i>Listeria monocytogenes</i> control measures at the food production level. A lower incidence of pregnancy-related listeriosis was observed in regions of lower prevalence of toxoplasmosis. Giving that dietary recommendations in pregnancy target both toxoplasmosis and listeriosis prevention, we suppose that recommendations are more frequently delivered and followed in these regions. Cases reported between 1999 and 2011 were classified as maternal infection with ongoing pregnancy (n=89, 15%), foetal loss (n=166, 27%), or live born neonatal listeriosis (n=351, 58%). The majority of live born neonatal listeriosis (n=216, 61%) were preterm births (22–36 weeks of gestation), of whom 14% (n=30) were extremely preterm births (22–27 weeks of gestation). Eighty percent of mothers reported having eating high risk food during pregnancy. A better awareness of dietary recommendations in pregnant women is therefore necessary.

Increasing Incidence of Listeriosis in France and Other European Countries

Véronique Goulet,* Craig Hedberg,*† Alban Le Monnier,‡ and Henriette de Valk*

From 1999 through 2005, the incidence of listeriosis in France declined from 4.5 to 3.5 cases/million persons. In 2006, it increased to 4.7 cases/million persons. Extensive epidemiologic investigations of clusters in France have ruled out the occurrence of large foodborne disease outbreaks. In addition, no increase has occurred in pregnancy-associated cases or among persons <60 years of age who have no underlying disease. Increases have occurred mainly among persons ≥60 years of age and appear to be most pronounced for persons ≥70 years of age. In 8 other European countries, the incidence of listeriosis has increased, or remained relatively high, since 2000. As in France, these increases cannot be attributed to foodborne outbreaks, and no increase has been observed in pregnancy-associated cases. European countries appear to be experiencing an increased incidence of listeriosis among persons ≥60 years of age. The cause of this selective increased incidence is unknown.

Surveillance methods for listeriosis vary across Europe (1). Reported incidence of listeriosis ranged from 0 to 7.5 cases/million persons in 2002; the highest rates were reported from countries with statutory reporting of cases and surveillance through a national reference laboratory (1). In recent years, interest in developing a European surveillance network for listeriosis has led to enhanced surveillance activities in several countries and has generally heightened awareness of the public health importance of *Listeria monocytogenes*. The epidemiologic picture that has emerged from recent national surveillance reports suggests that rates of listeriosis across Europe have been increasing or have remained stable at relatively high levels (2). In contrast, the incidence of listeriosis in France declined from

*Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice, France; †University of Minnesota School of Public Health, Minneapolis, Minnesota, USA; and ‡Institut Pasteur, Paris, France

4.5 cases/million persons during 1999–2000 to ≈3.5 cases/million during 2001–2003 (3).

In 2006, however, France reported an increase in the incidence of listeriosis. This increase appears to share many of the epidemiologic features of recent increases in other European countries. We describe the emerging epidemiology of listeriosis in France and discuss it in the context of recent increases in other European countries.

Methods

Data Collection from France

Surveillance of human listeriosis in France has been conducted with consistent methods since 1999 (4). These methods include mandatory reporting of cases (monitored by Institut de Veille Sanitaire [InVS]) and voluntary submission of *L. monocytogenes* strains to the National Reference Center for Listeria, Institut Pasteur, Paris (NRC). By using these complementary approaches, information about clinical data, demographic data, and food consumption can be collected for each patient. In addition, temporal trends in disease occurrence can be tracked, and possible common sources of exposure can be identified among cases in clusters detected by NRC.

Definitions

A case of listeriosis was defined by isolation of *L. monocytogenes* from a patient with a clinically compatible illness. A case is considered maternal/neonatal when it involves a pregnant woman, a miscarriage, a stillbirth, or a newborn <1 month of age. *L. monocytogenes* isolated from both a pregnant woman and her newborn child is counted as a single case. If a case fits none of these groups, it is considered not maternal/neonatal. Patients are considered to be at risk if they have an underlying pathologic condition

that weakens their immune system, such as cancer, blood malignancy, organ transplant, chronic hemodialysis, liver failure, diabetes, HIV, or treatment with cytolytic or corticosteroid immunosuppressants. A cluster was defined as the occurrence of at least 3 listeriosis cases that involved strains of the same pulsovar over a period of 1) 14 weeks during January 2000–July 2006 or 2) 6 weeks after July 2006. Cases not belonging to a cluster were defined as sporadic cases.

Mandatory reporting includes submission of case-related information on a standard report form. This form includes information such as the patient's district of residence, patient's age, the clinical form of disease, the possible existence of an underlying illness, and whether the patient died before follow-up. A standard questionnaire is administered in person or by telephone to ascertain food items consumed in the 2 months before onset of illness, including food items previously identified as vehicles in outbreaks and foods that have been previously found to be contaminated by *L. monocytogenes* and typically consumed uncooked. Answers are entered into a food-exposure database.

Analysis of Strains by NRC

Listeria isolates from patients and foods referred to NRC were confirmed with API *Listeria* (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) and serotyped by the classic technique until January 2005 (5) and by multiplex PCR (6) since February 2005. According to our experience, PCR group fully corresponds to the 4 major serovars that cause human disease. Ongoing subtyping was conducted by DNA macrorestriction profiles analysis (pulsed-field gel electrophoresis) according to standard protocols (7). Isolates with indistinguishable ApaI and AscI DNA macrorestriction profiles, first based on visual comparison of banding patterns (since 2006 by using BioNumerics 4.5 software [Applied Maths Saint-Martens-Latem, Belgium]), were considered to be the same pulsovar. Detected clusters were reported to InVS for investigation (3).

Data Analysis

Data analysis was performed with Epi-Info version 6.04 (Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, GA, USA). Incidence rate ratios (RRs) were calculated with

Stata version 8.2 (StatCorp, College Station, TX, USA). For the data from France, we compared incidence rates in 2006 and 2007 with the mean incidence over the precedent 5-year period (2001–2005). To estimate the incidence data for 2007 by extrapolation of the incidence observed from January to June 2007, we multiplied the incidence from January to June by a factor of 1.2, which represents the mean annual multiplier (annual cases/cases January–June) observed from 2001 through 2006.

Data from Europe

We conducted an Internet search for surveillance data from the institutes in charge of infectious disease surveillance in Western European countries. We also reviewed articles published on listeriosis trends in European countries with data for 2000–2006.

Results

Data from France

Epidemiologic Characteristics

The annual incidence of listeriosis in France decreased in 2001 (Table 1) and stabilized until 2005 at ≈ 3.5 cases/million persons. In 2006, the incidence increased to 4.7 cases/million persons. In 2007, 159 cases were reported from January through June, which corresponds to an estimated incidence of 5.6 cases/million persons. For the 6-month period from January through June, the incidence of listeriosis increased by 46% in 2006 and 2007 compared with incidence during 2001–2005 (RR 1.4; 95% confidence interval [CI] 1.2–1.6; $p < 0.001$).

The increased incidence of listeriosis in 2006–2007 over that of 2001–2005 was mainly due to a rise in cases in persons ≥ 60 years of age (+51%; RR 1.6; 95% CI 1.4–1.8; $p < 0.001$) and was most pronounced in those ≥ 75 years of age (+58%; RR 1.7; 95% CI 1.4–2.1; $p < 0.001$) (Figure 1). This increase was observed in persons ≥ 60 years of age, regardless of whether they had a recognized underlying condition. The mortality rates among these cases did not increase. From 2001–2005 to 2006 and 2007, there was a larger overall increase in bacteremia cases (+67%) than in central nervous system cases (+35%).

Table 1. Incidence and characteristics of cases of listeriosis by year, France

Characteristic	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
No. cases reported	269	263	188	220	209	236	221	290
Incidence/1 million inhabitants	4.5	4.4	3.1	3.6	3.4	3.8	3.5	4.6
Clinical form								
Maternal/neonatal	67	64	44	55	47	49	39	36
Not maternal/neonatal	202	199	144	165	162	187	182	254
Bacteriemia	122	110	85	89	100	124	115	171
Central nervous system infection	65	73	51	67	54	53	60	65
Focal infection	15	16	8	9	8	10	7	18

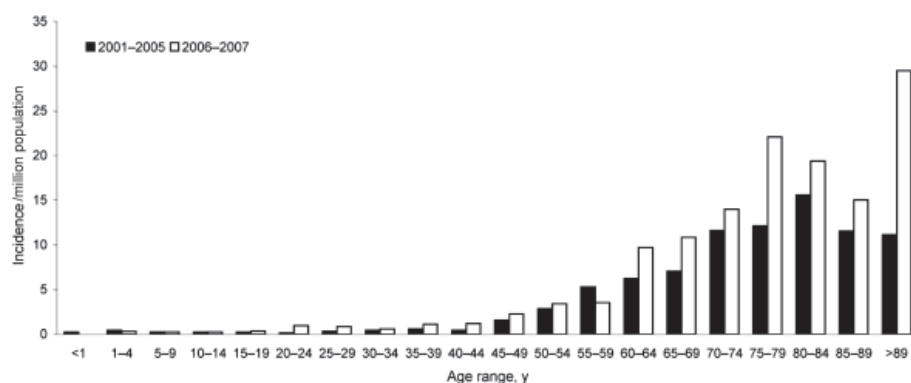


Figure 1. Trends of non-maternal/neonatal listeriosis by age, France, January 1, 2006–June 30, 2007, versus January 1, 2001–December 31, 2005.

The regional distribution of cases did not differ significantly from 1 region to another during 2006 and 2007 versus during 2001–2005. The increase was similar for sporadic cases and cluster-associated cases (Table 2). A seasonal effect, with an increase of cases during summer, was observed in 2006, as in preceding years. However, information about food consumption of patients ≥ 60 years of age showed that a decrease in consumption of foods considered to pose a risk for listeriosis occurred in 2006–2007 compared with 2001–2005.

For persons < 60 years of age, a 32% increase was observed only in patients with an underlying condition that increased their risk for listeriosis (Figure 2), particularly patients with leukemia (Figure 3). The incidence of maternal/neonatal cases of listeriosis has decreased continuously from 1999 to 2006, with the same trend in the first half of 2007. In 2006, maternal/neonatal cases represented 12% of cases.

Strains Analysis

In 2006, NRC received 280 *L. monocytogenes* strains, which accounted for 96.5% of cases reported to InVS. The distribution of strains by serovar/PCR group did not change from 2001 through 2006 (Table 3). The most common serovar was 4b, which accounted for half of all strains. Analysis of PCR group for strains received during the first 6 months in 2007 shows the same results in terms of distribution. As in previous years (3), serovar 4b was predominant among maternal/neonatal cases and central nervous system infection cases and more frequent than among bacteremia cases (Table 4).

Cluster Detection and Investigations

In 2006, 102 pulsovars were identified among the 280 isolates, with 1–30 isolates/pulsovar (Table 5). Pulsed-field

gel electrophoresis analysis identified 11 clusters: 9 involving strains of PCR group IVb and 2 of PCR group IIa (Table 5). Results of intensive epidemiologic investigation did not show any cluster suggestive of common-source outbreaks. In 1 cluster involving 14 cases, an *L. monocytogenes* strain of the case-associated pulsovar was identified in a sheep raw milk cheese that had been consumed by 3 patients but not by the other patients in the cluster. The proportion of strains related to a cluster in 2006 (34%) was similar to that in 2003–2005 (35%) (Table 2).

Data from Europe

Complete annual incidence data from 2000 through 2006 were available for 5 European countries (Table 6). In 2000, the median incidence was 4.7 cases/million persons (range 1.9–7.5 cases/million persons); in 2006, it was 6.3 cases/million persons (range 3.5–10.3 cases/million persons) in these countries. Increases were observed for Belgium, Denmark, England, Wales, and Finland. In Sweden, the incidence decreased during 2000–2006. However, the incidence in Sweden was already high in 2000–2001 (5.9–7.5 cases/million persons). Incidence data for at least 5 years during this period were also available for Germany, the Netherlands, and Switzerland. They all observed increases over this period.

In England and Wales, Gillespie et al. compared 2 periods: 1990–2000 and 2001–2004 (8). They showed that the increase resulted from a rise in sporadic cases, predominantly in patients ≥ 60 years of age. The increase was independent of sex, ethnicity, or economic status and occurred in most regions of England and Wales. The proportion of serovar 4b and 1/2 isolates and the proportion of persons with underlying illness did not change during this period. The proportion of bacteremic patients ≥ 60 years of age increased significantly during 2001–2004 versus 1990–2000

Table 2. Clusters of listeriosis, cluster-associated cases, and sporadic cases, France, 2000–2006

Characteristic	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
No. clusters detected	9	4	10	11	13	11	11
No. cases belonging to a cluster	53	21	70	78	88	65	98
No. sporadic cases	210	167	150	131	148	156	192

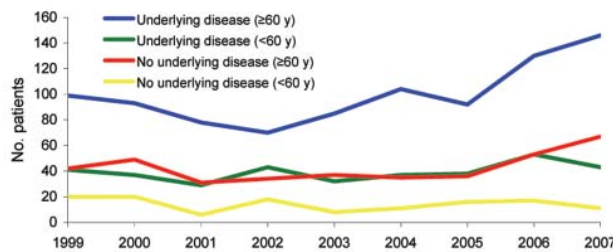


Figure 2. Trends of non-maternal/neonatal listeriosis by presence of underlying disease and age of patients, France, January 1, 1999–June 30, 2007. (Data for 2007 are estimated.)

(85% vs. 76%); after 2000, the risk among persons ≥70 years of age was higher than that for persons 60–69 years of age. During the periods compared by Gillespie et al., the incidence of maternal/neonatal cases did not change.

In Germany, surveillance data showed a continuous increase of cases since 2001, when the national reporting system was introduced. A particularly steep increase was observed in 2005, when the number of cases increased by 72%. Analyzing this increase, Koch and Stark reported that temporal and spatial distribution of cases did not show any clusters suggestive of local outbreaks (9). From 2001 through 2005, the number of cases in those ≥60 years of age increased by a factor of 2.6. Among persons ≥80 years of age, almost 4 times as many cases were reported in 2005 as in 2001. In the same period, the annual number of maternal/neonatal cases did not change.

In the Netherlands, until 2005, information was based on data from 15 regional public health laboratories that cover an estimated 44% of the population and from the Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis, which receives isolates from patients with meningitis or septicemia. According to these data, the annual incidence of listeriosis had been stable until 2002 at ≈2 cases/million persons and has increased since 2003 to ≈3 cases/million persons (10). Since 2005, an active surveillance that involved all laboratories has been implemented. Cases reported by Doorduyn et al. in 2005 (10) corresponded to an incidence of 5.6/million persons (Table 6). Although this increase may have resulted from the strengthening of listeriosis surveillance, the authors do not rule out a genuine recent increase in the number of cases.

In Switzerland, an increase has been observed since 2004. In 2005, an outbreak involving 12 cases (16% of cases reported in 2005) was linked to consumption of a cheese, accounting only for a small part of the upsurge (11). In 2006, the incidence remained high (9.1/million persons), although no common-source outbreak was identified.

In Denmark, an increase since 2004 was caused by various subtypes of *L. monocytogenes*; this increase was likely not the consequence of a single outbreak (12). This increase involved septicemia cases but not meningitis cases. A further increase was observed in 2006, leading to an incidence of 10.3 cases/million persons.

In Finland, an increase has been observed since 2003. Clusters are detected by routine serogenotyping of strains. In 2003–2004, 2 clusters with 7 cases each were investigated. In 1 cluster, food histories implicated cold fish products (13). Clinical and demographic characteristics of cases occurring in 2003–2004 and those occurring in 1999–2000 did not differ.

In Belgium, the incidence has increased since 2003 and reached a peak of 8.6 cases/million persons in 2004 (14). The large increase in 2004 was mainly caused by increasing cases in the Flemish community, and the proportion of isolates of serovar 1/2 was unusually high (68%). Therefore, the occurrence of a common-source outbreak in 2004 cannot be ruled out.

Discussion

Surveillance data in France show an upsurge in human listeriosis cases in 2006; this increase was confirmed in January–June 2007 such that the annual incidence is now at its highest level since 1998, when mandatory reporting was introduced. This upsurge is due to an increase among persons ≥60 years of age who were not pregnant and among persons <60 years of age who had a predisposing medical condition.

The methods and conditions of listeriosis surveillance in France have remained unchanged since 1998, and the sensitivity of the mandatory reporting system is high (15). In the 1990s, large outbreaks of listeriosis increased awareness among physicians and microbiologists. Because no

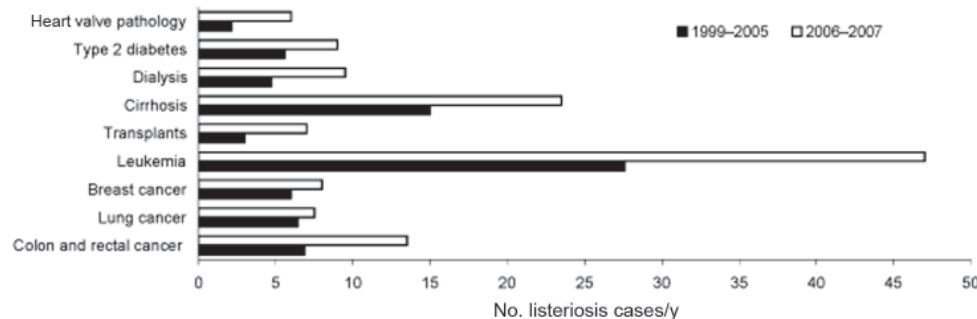


Figure 3. Trends (no. cases of listeriosis/y) by underlying medical condition, France, January 1, 1999–June 30, 2007.

Table 3. Distribution of strains of *Listeria monocytogenes* isolated from human case-patients by serovar, by year

Characteristic	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007*
No. of strains	240	222	186	202	197	233	212	280	151
Serovar 1/2a, %	27	33	33	22	26	30	24	29	27
Serovar 1/2b, %	20	16	22	18	22	11	17	17	15
Serovar 1/2c, %	5	3	3	4	5	4	3	4	4
Serovar 4b, %	48	48	42	55	47	55	56	50	54
Other serovar, %	<1	0	0	<1	0	0	0	<1	<1

*Through Jun 30.

large outbreaks occurred since 2000, this upsurge is most likely not the result of better reporting or raised diagnostic awareness. The increase of bacteremic cases could be an artifact caused by higher hospitalization rates among the elderly, increased frequency of performing blood cultures, or increased sensitivity of the blood-culturing systems. However, from 2005 through 2006, for persons ≥ 60 years of age, the incidence of listeriosis jumped 39%, the hospitalization rates increased <1%, and data from the national insurance scheme showed a 20% reduction in blood cultures. Because instrumented blood culture systems have been used in hospitals for several years with no demonstrated improvement in the sensitivity of detecting *L. monocytogenes*, the increase of bacteremic infections does not appear to be due to diagnostic practices.

In 2006, the proportion of cases related to clusters remained stable; the clusters did not account for the upsurge in incidence. Also, multiple *L. monocytogenes* strains were responsible for the increase in cases. Because of the above reasons, the increase in incidence in France is unlikely to be due to a common-source outbreak.

In several European countries, similar trends of increasing listeriosis case numbers have been observed. For countries with a long history of listeriosis surveillance, such as England, Wales, Switzerland, and Denmark, the observed upsurge is likely genuine. But even for countries with recently introduced or strengthened listeriosis surveillance systems, such as the Netherlands and Germany, the observed upsurge is not attributed to a surveillance artifact. The upsurge is due to an increase in cases in the same patient groups.

In France, Germany, England, and Wales, the increased incidence occurred predominantly in patients ≥ 60 years of age. The number of maternal/neonatal cases is declining in all countries. Clusters suspected or confirmed to represent common-source outbreaks contributed to the increased in-

cidence in some countries, such as in Switzerland in 2005, in northeast England in 2003, in Finland in 2003–2004, and possibly the Netherlands and Belgium in 2004. However, in none of these countries did these clusters account for the upsurge in incidence.

Many of these same epidemiologic features may also be occurring in the United States, where a decline in the incidence of listeriosis from 1996 to 2003 was reported on FoodNet websites (16). The incidence of listeriosis declined from 4.1 to 2.3/million persons from 1996 to 2003; the percentage of maternal/neonatal cases dropped from 15% to 11% during this period. After dropping to a record low incidence of 2.7 cases/million persons in 2004, the incidence of listeriosis cases reported on FoodNet websites increased to 3.0 cases/million persons in 2005 and 3.1 cases/million in 2006 (17).

The reasons for the increased incidence remain unclear. The incidence of listeriosis in France decreased substantially from 1987 through 1997 because of control measures implemented by the food industry in response to several large outbreaks (15). After mandatory reporting was implemented, incidence further declined from 4.5 cases/million persons during 1999–2000 to ≈ 3.5 cases/million persons during 2001–2003. As this reduction concerned all population groups (regardless of whether they were target groups for food recommendations), this further decline was essentially attributed to a reduction in exposure to contaminated food products (15). We are not aware of any changes in the control measures used by the food industry that could have increased exposure to contaminated foods in 2006 and 2007. However, in spite of these control measures, we cannot rule out that common food stuffs have been more frequently or more heavily contaminated with *L. monocytogenes* in the past 2 years (2006–2007).

Concerned by the large amount of disease attributable to hypertension-related conditions, in 2002, the French Food

Table 4. Distribution of *Listeria monocytogenes* strains isolated in 2006 from human case-patients, by serovar and clinical forms

Characteristic	No. (%) 1/2a	No. (%) 1/2b	No. (%) 1/2c	No. (%) 4b	No. (%) other	Total no.
Not maternal/neonatal	76 (31)	43 (18)	11 (4)	115 (47)	1 (<1)	246
Central nervous system infection	13 (24)	9 (16)	2 (4)	30 (54)	1 (2)	55
Bacteremia	54 (31)	31 (18)	9 (5)	81 (46)	0 (0)	175
Focal infections	9 (56)	3 (19)	0 (0)	4 (25)	0 (0)	16
Maternal/neonatal	4 (12)	6 (18)	0 (0)	24 (70)	0 (0)	34
Total	80 (29)	49 (17)	11 (4)	139 (50)	1 (<1)	280

Table 5. Description of the diversity, according to serovar, of *Listeria monocytogenes* strains isolated in 2006 for strains belonging to serovars 1/2a, 1/2b, 1/2c, and 4b

Characteristic	1/2a	1/2b	1/2c	4b	Total
No. <i>L. monocytogenes</i> strains	80	49	11	139	279
No. pulsovar	42	26	6	28	102
No. pulsovar found once	32	18	4	13	67
Range of frequency for each pulsovar, min-max	1-17	1-10	1-5	1-30	1-30
No. clusters	2	0	0	9	11
Index of diversity	0.931	0.923	0.727	0.893	0.968

Safety Agency recommended a 20% reduction in average salt intake spread over 5 years (18). Consequently, the food industry reduced the salt content of selected products, such as ready-to-eat meat products. Evidence from routine food safety investigations indicates that a substantial proportion of ready-to-eat products, such as meat and fish products, may be contaminated by *L. monocytogenes* (15). The recently reduced salt content in some of these products, if contaminated, may have contributed to the growth of the organism and increased the likelihood of infection when the products were consumed by susceptible persons. To verify this hypothesis, surveys to determine not only the frequency but also the level of contamination by *L. monocytogenes* of these ready-to-eat food stuffs were initiated in 2008.

In France, we also observed an absolute and relative increase in patients with hematologic malignancies. Improved treatment has likely resulted in an increased number of patients surviving longer with these malignancies. Nevertheless, we are not aware of a sudden and recent increase in the number of these patients that could explain the upsurge. Further investigations are needed to assess whether changes in treatments for these patients may have contributed to an increased susceptibility for illness.

Conclusion

The epidemiology of listeriosis in Europe is changing; the incidence is increasing, and the distribution of cases is

shifting, primarily affecting elderly persons and those with predisposing medical conditions. The absence of large outbreaks suggests that there may be increasing exposure to foods that have sporadic or low-level *Listeria* contamination and that have some ability to support growth of *Listeria* organisms. The relative contributions of host and environmental factors need further study.

Acknowledgments

We are indebted to clinicians, biologists, and persons from local health departments, Institut Pasteur, Institut de Veille Sanitaire, Ministry of Health, Ministry of Agriculture, and Ministry of Finance, who contribute to human listeriosis surveillance in France. We thank Edith Laurent, Véronique Vaillant, and Alexandre Leclercq for their help. We thank Bob Adak for fruitful discussions.

Dr Goulet is an epidemiologist in the Department of Infectious Diseases at the Institut de Veille Sanitaire. She coordinates surveillance and investigation of outbreaks of human listeriosis in France.

References

1. de Valk H, Jacquet C, Goulet V, Vaillant V, Perra A, Simon F, et al. Surveillance of *Listeria* infections in Europe. *Euro Surveill.* 2005;10:251-5.

Table 6. Annual incidence of listeriosis in 8 European countries

Country	Source	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Belgium	Scientific Institute of Public Health*	4.7	5.6	4.3	7.3	8.6	5.9	6.4†
Denmark	Statens Serum Institut‡	7.5	7.1	5.2	5.4	7.6	8.5	10.3†
England-Wales	Health Protection Agency§	1.9	2.8	2.6	4.5	4.0	3.5	3.5
Finland	National Public Health Institute¶	3.5	5.4	3.8	7.9	6.7	6.8	8.5
Germany	Robert Koch Institute#		2.6	2.9	3.1†	3.6†	6.2	6.2†
Netherlands	National Institute of Public Health**			2	3	3	5.6††	3.9†
Sweden	Swedish Institute for Infectious Disease Control‡‡	5.9	7.5	4.4	5.3	4.7	4.4	4.6
Switzerland	Office Fédéral de la Santé Publique§§		5.1	3.8	6.1	7.8	9.8	9.1

*www.iph.fgov.be/bacterio/iframes/rapports/2005/Listeria_2005_FR_web.pdf.

†www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-178620753812_1178671312912.htm.

‡www.ssi.dk/sw44830.asp.

§www.hpa.org.uk/infections/topics_az/listeria/data_ew.htm.

¶www3.ktl.fi/stat.

#www.eurosurveillance.org/em/v11n06/1106-124.asp.

**www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/bul1712/art_listeria.html.

††Introduction of active surveillance.

‡‡www.smittskyddsinstytutet.se/in-english/statistics/listeriosis.

§§www.bag.admin.ch/k_m_meldesystem/00733/00804.

RESEARCH

2. Hedberg C. Listeria in Europe: the need for a European surveillance network is growing. *Euro Surveill.* 2006;11:75–6.
3. Goulet V, Jacquet C, Martin P, Vaillant V, Laurent E, de Valk H. Surveillance of human listeriosis in France, 2001–2003. *Euro Surveill.* 2006;11:79–81.
4. Goulet V, Jacquet C, Laurent E, Rocourt J, Vaillant V, de Valk H. Surveillance of human listeriosis in France in 1999 [in French]. *Bul Epid Heb.* 2001;34:161–5.
5. Seeliger HPR, Höhne K. Serotyping of *Listeria monocytogenes* and related species. In: Bergan T, Norris J, editors. *Methods in microbiology*. New York: Academic Press; 1979. p. 31–48.
6. Doumith M, Buchrieser C, Glaser P, Jacquet C, Martin P. Differentiation of the major *Listeria monocytogenes* serovars by multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3819–22.
7. Graves LM, Swaminathan B. PulseNet standardized protocol for subtyping *Listeria monocytogenes* by macrorestriction and pulsed-field gel electrophoresis. *Int J Food Microbiol.* 2001;65:55–62.
8. Gillespie IA, McLauchlin J, Grant KA, Little CL, Mithani V, Penman C, et al. Changing pattern of human listeriosis, England and Wales, 2001–2004. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1361–6.
9. Koch J, Stark K. Significant increase of listeriosis in Germany—epidemiological patterns 2001–2005. *Euro Surveill.* 2006;11:85–8.
10. Doorduyn Y, de Jager CM, van der Zwaluw WK, Wannet WJ, van der Ende A, Spanjaard L, et al. First results of the active surveillance of *Listeria monocytogenes* infections in the Netherlands reveal higher than expected incidence. *Euro Surveill.* 2006;11:E060420.4.
11. Bille J, Blanc DS, Schmid H, Boubaker K, Baumgartner A, Siegrist HH, et al. Outbreak of human listeriosis associated with tomme cheese in northwest Switzerland, 2005. *Euro Surveill.* 2006;11:91–3.
12. Listeriosis 1998–2005. EPI-NEWS. Copenhagen, Denmark: Statens Serum Institut; 2006. p. 42–3.
13. Lyytikäinen O, Nakari UM, Lukinmaa S, Kela E, Nguyen Tran Minh N, Siitonen A. Surveillance of listeriosis in Finland during 1995–2004. *Euro Surveill.* 2006;11:82–5.
14. Yde M. National Reference Center for Listeria. Activity report for 2005 [in French]. Bruxelles: Institut Scientifique de Santé Publique; 2006. p. 16.
15. Goulet V, de Valk H, Pierre O, Stainer F, Rocourt J, Vaillant V, et al. Effect of prevention measures on incidence of human listeriosis, France, 1987–1997. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:983–9.
16. Voetsch AC, Angulo FJ, Jones TF, Moore MR, Nadon C, McCarthy P, et al. Reduction of incidence of invasive listeriosis in foodborne diseases active surveillance Network sites. 1996–2003. *Clin Infect Dis.* 2007;44:513–20.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary FoodNet data in the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food—10 states, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56:336–9.
18. Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFFSA). Report on salt: evaluation and recommendation. Maison-Alfort (France): AFFSA; 2002 [cited 2008 Mar 3]. Available from <http://www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-Sel.pdf>

Address for correspondence: Véronique Goulet, Infectious Diseases Department, Institut de Veille Sanitaire, 12 rue du Val d’Osne, 94415 Saint Maurice, France; email: v.goulet@invs.sante.fr



Search
past Issues

EID
Online
www.cdc.gov/eid

Incidence of Listeriosis and Related Mortality Among Groups at Risk of Acquiring Listeriosis

Véronique Goulet,¹ Marjolaine Hebert,¹ Craig Hedberg,² Edith Laurent,¹ Véronique Vaillant,¹ Henriette De Valk,¹ and Jean-Claude Desenclos¹

¹Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France; and ²School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis

Background. Listeriosis is a foodborne disease of significant public health concern that primarily affects persons with recognized underlying conditions or diseases that impair cell-mediated immunity. The degree of risk posed by the different underlying conditions is crucial to prioritize prevention programs that target the highest risk populations.

Methods. We reviewed cases of listeriosis reported in France from 2001 to 2008. Numbers of cases and deaths were tabulated by age and underlying condition. Measures of the impact of specific underlying conditions on the occurrence of listeriosis were calculated. For estimating the total number of persons living with specific diseases, we applied prevalence estimates of these diseases to the French population. Underlying conditions were ranked by the degree to which they increased the risk of listeriosis.

Results. From 2001 to 2008, 1959 cases of listeriosis were reported in France (mean annual incidence 0.39 per 100 000 residents). Compared with persons <65 years with no underlying conditions, those with chronic lymphocytic leukemia had a >1000-fold increased risk of acquiring listeriosis, and those with liver cancer; myeloproliferative disorder; multiple myeloma; acute leukemia; giant cell arteritis; dialysis; esophageal, stomach, pancreas, lung, and brain cancer; cirrhosis; organ transplantation; and pregnancy had a 100–1000-fold increased risk of listeriosis.

Conclusions. To be effective and acceptable to physicians and patients, listeriosis prevention strategies should be targeted based on evidence of increased risk. Stringent dietary guidance, to avoid specific foods with a high risk for *Listeria* contamination, should be targeted to pregnant women and to others at highest risk of listeriosis.

Listeriosis is a foodborne disease of significant public health concern. Exposure to *Listeria* in food may be relatively common. Disease typically occurs as a result of the failure of cell-mediated immunity to control proliferation of *Listeria* in the liver, which leads to bacteremia and invasion of other organs [1]. Even though its incidence is low, ranging from 0.1 to 1 cases per 100 000 population, listeriosis is responsible for 19% of known causes of foodborne disease–related death in the United States and 17% in France [2, 3]. More than 70% of cases of listeriosis occur in persons with recognized underlying diseases such as liver disease, cancer, and diabetes. Estimates of incidence in these groups have not been

published, although the relative degree of risk posed by different underlying conditions provides crucial information to establish and prioritize prevention programs that target the highest-risk populations. In addition, incidence estimates in different subgroups of the population are essential for building and refining risk analysis models to guide food regulatory activities. The study that we report here estimated the risk of listeriosis by underlying condition among residents of France to identify groups for which prevention messages should be targeted in priority.

METHODS

Surveillance of Listeriosis in France

Since 1999, surveillance of human listeriosis in France has been based on mandatory notification of cases. Confirmed cases must be reported by physicians to the regional health agencies using a standardized form that documents demographic and clinical information, including disease presentation, underlying conditions (diseases, immunosuppressive treatment, pregnancy),

Received 4 August 2011; accepted 3 November 2011; electronically published 9 December 2011.

Correspondence: Véronique Goulet, MD, Institut de Veille Sanitaire, 12 rue du Val d'Osne, 94410 Saint-Maurice, France (v.goulet@invs.sante.fr).

Clinical Infectious Diseases 2012;54(5):652–60

© The Author 2011. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

DOI: 10.1093/cid/cir902

Table 1. Sources of Data to Estimate Population Living With an Underlying Disease

Diseases	Indicator	Database
Cancer	5-year prevalence	French cancer registry [5]
	Ratio of 5-year prevalence to total prevalence for 17 sites of cancer	Scandinavian registry (NORDCAN) [6]
	Ratio of CLL to total leukemia	Cancer registry of a French region [8]
Diabetes	Prevalence of type 2 diabetes mellitus	French cross-sectional survey (INSTANT) [10]
	Prevalence of diabetes with treatment	French National Health Insurance System [9]
	Ratio of type 1 diabetes to type 2 diabetes	French random sample of diabetes patients (ENTRED) [11]
HIV	Number of persons living with AIDS	Mandatory reports in France of AIDS (http://www.invs.sante.fr)
	HIV prevalence	Prevalence surveys and modelization on French data [12]
Transplantation	Number of individuals living with a transplanted organ	French Biomedecine Agency (http://www.agence-biomedecine.fr)
Dialysis	Number of persons undergoing regular dialysis	French renal registry (REIN; http://www.soc-nephrologie.org/REIN/documents.htm)
Cirrhosis	Prevalence of cirrhosis	Study on cirrhosis in France [13]
Valvulopathy	Prevalence of persons living with abnormal heart valves or a prosthetic valve	Regional population-based survey [14]
Inflammatory diseases		
	Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's	French registry of inflammatory diseases (EPIMAD) [15]
	Prevalence of rheumatoid arthritis	Study on a random sample of French population [16]
	Prevalence of giant cell arteritis	Rare diseases network (ORPHANET) [17]
Population	Number of residents in France	French National Institute of Statistics (INSEE; http://www.insee.fr)
	Number of pregnant women	

Abbreviations: CLL, chronic lymphocytic leukemia; HIV, human immunodeficiency virus.

and disease outcome. Notification forms are then sent to the Institut de Veille Sanitaire (InVS), the national public health surveillance institute for France, to analyze case characteristics and temporal trends [4]. For this study, we reviewed cases of listeriosis reported to InVS from 2001 to 2008. Numbers of cases and deaths were tabulated by age and underlying condition.

Case Definitions

A case was defined by isolation of *Listeria monocytogenes* (LM) from a normally sterile site in a patient with a clinically compatible illness. A case was considered pregnancy-associated if it involved a pregnant woman, a miscarriage, a stillbirth, or a newborn <1 month old. When LM was isolated from both the pregnant women and her newborn, the event was counted as a single case. Cases were assigned to only 1 underlying condition. If a patient had >1 underlying disease, the case was grouped according to the condition considered to be the most immunosuppressive. Cases not associated with pregnancy were defined as a central nervous system (CNS) case (LM isolated from cerebrospinal fluid [CSF] or blood culture with clinical symptoms of CNS involvement), a bacteremic case (LM isolated

from blood culture with no clinical signs of CNS involvement), or a focal case (LM isolated in a specimen other than CSF or blood culture; eg, ascites fluid).

Underlying Conditions

Prevalence estimates for underlying conditions were derived from different data sources (Table 1).

For cancer, total prevalence refers to all persons diagnosed in the past with cancer including those considered as cured. In France, only 5-year prevalence data are available. This includes persons diagnosed in the 5 years before the reference date. We estimated 5-year prevalence of cancers for 2005 from 5-year prevalence trend data published by Colonna et al [5]. Scandinavian countries that have a long tradition of cancer registration with national coverage (NORDCAN database) are able to provide 5-year and total prevalence estimates annually [6]. For our study, the total prevalence of cancer was estimated by combining published data on 5-year prevalence in France and the ratio of total prevalence to 5-year prevalence issued from NORDCAN. Data from the European study EUROPREVAL have shown that the ratios of total prevalence to 5-year prevalence observed in

France and in Scandinavian countries are similar [7]. Prevalence could be estimated by this method for all cancers including leukemia (all types combined) but not for chronic lymphocytic leukemia (CLL), which is not present in NORDCAN. We estimated the prevalence of CLL by applying the proportion of CLL/leukemia (44.6%) given by the Normandy French register of hematologic cancers to total leukemia prevalence estimated through NORDCAN [8].

Diabetes prevalence was estimated through a cross-sectional survey and from 2 studies made of the French National Health Insurance database giving the ratio of type 1 diabetes to type 2 diabetes and age distribution [9–11].

Data on AIDS, transplantation, dialysis, giant cell arteritis, ulcerative colitis, and Crohn's disease were obtained from databases managed by agencies or registries in charge of these diseases or published reports [12–17].

For estimating the total number of persons with underlying conditions, we applied age group-specific prevalence estimates to population data obtained from the French National Institute of Statistics [8] for 3 age groups: <65 years, 65–74 years, and >74 years. Numbers of persons with no underlying conditions were obtained for each age group by subtracting the combined prevalence estimates from the total French population of this age.

Data Analysis

Risk Ranking

Several measures of the impact of specific underlying conditions on the occurrence of listeriosis were calculated. These included the following: mean incidence rates per 100 000 persons with the underlying condition, risk ratios that compared these incidence rates to the incidence rate of a reference population of persons <65 years of age with no underlying conditions, number of deaths by underlying condition reported among cases of listeriosis, and case-fatality ratios of listeriosis by group of persons with underlying condition (Table 2). For pregnancy-associated cases, only fetal/neonatal deaths were reported; no deaths occurred among pregnant women. Underlying conditions were ranked according to the degree to which they increased the risk of listeriosis (Figure 1).

Mortality

Univariate and multivariate analyses by multiple logistic regression were performed using STATA software, version 8.2 to identify factors (age, sex, clinical presentation, immunosuppressive treatment, most frequent underlying diseases [>16 cases]) independently associated with death in the population of nonpregnancy-associated listeriosis cases.

RESULTS

From 2001 to 2008, 1959 cases of listeriosis were reported among residents of France (annual mean incidence, 0.39 per 100 000

residents). Seventeen percent ($n = 347$) were pregnancy-associated cases, an annual rate of 5.6 cases per 100 000 pregnancies. Among the 1612 residents with nonpregnancy-associated listeriosis, 57% were male, 38% were aged ≥ 75 years, 25% were aged 65–74 years, 37% were aged <65 years, 65% had an underlying disease, and 41% had an immunosuppressive treatment. A majority of nonpregnancy-associated cases (63%) were bacteremic, 32% were CNS cases, and 5% were focal cases.

Among persons with no underlying disease, incidence rates increased with age from 0.05 cases per 100 000 persons <65 years to 0.98 cases per 100 000 persons ≥ 75 years (Table 2).

Incidence rates of listeriosis varied widely by underlying disease ranging from 0.19 cases per 100 000 cases of kidney cancer to 55 cases per 100 000 cases of CLL. Persons with hematological malignancies had the highest incidence (10–50 per 100 000) with the exception of Hodgkin's disease, for which the incidence rate was 1 case per 100 000 persons.

Incidence was the highest (>5 per 100 000) for persons with CLL; liver cancer; myeloproliferative disorder; giant cell arteritis; dialysis; multiple myeloma; esophageal, stomach, pancreas, lung, and brain cancer; cirrhosis; acute leukemia; organ transplantation; and pregnancy (Figure 1). Compared with persons aged <65 years with no underlying conditions, these groups had a >100 -fold increased risk of listeriosis

Incidence was low (<0.5 per 100 000) for persons with type 2 diabetes, kidney cancer, valvular disease, and aged 65–74 years with no underlying disease. Incidence in the elderly group (aged ≥ 75 years) with no underlying disease was moderate (1 case per 100 000 persons).

For the majority of underlying conditions, the case fatality rate of listeriosis ranged from 20% to 40%, with the highest for listeriosis cases with lung and pancreatic cancer. The case fatality rate was lowest for organ recipients (6%) and for persons aged <75 years with no underlying disease (7%).

Listeriosis, age ≥ 80 years, and all underlying conditions except diabetes and valvulopathy were associated with an increased risk of death, both in univariate and multivariate analysis. Bacteremia was associated with death in univariate analysis, but when adjusting on other factors, this association was no longer significant, whereas CNS involvement was identified as a risk factor independently associated with death. Immunosuppressive treatments and sex were not associated with death (Table 3).

The groups of persons whose underlying conditions were associated with the highest incidence of listeriosis (>5 cases per 100 000 persons) accounted for 43% of cases and 55% of deaths, but only 1% of the total population, whereas groups with low incidence accounted for 21% of cases, 21% deaths, and 16% of the whole population (Figure 2). The population considered not at risk (no underlying condition and age <65 years) accounted for 10% of cases, 2% of deaths, and 75% of the whole population.

Table 2. Incidence of Listeriosis, Proportion of Death, and Proportion of Persons With Immunosuppressive Treatment Associated With Listeriosis by Underlying Condition

Underlying Condition	Persons With Underlying Condition, No.	Listeriosis Patients With Underlying Condition (2001–2008), No.	Mean No. of Listeriosis Patients With Underlying Conditions per Year	No. of Listeriosis Cases per 100 000 Persons With Underlying Condition	Risk Ratio: Incidence of Listeriosis/Incidence of Listeriosis Among Population <65 years	No. of Deaths Reported Among Patients With Listeriosis (2001–2008)	Case-Fatality Ratio (%)	Listeriosis With Immunosuppressive Treatment (%)
Cancer	2 225 000	668	83.5	3.75	78	185	28	68
Nonhematological malignancy								
Liver cancer	9000	26	3.3	36.11	748	8	31	29
Esophageal cancer	10 000	13	1.6	16.25	336	3	23	77
Lung cancer	63 000	67	8.4	13.29	275	28	42	82
Pancreatic cancer	7000	7	0.9	12.50	259	3	43	71
Stomach cancer	31 000	17	2.1	6.85	142	5	29	69
Brain cancer	29 000	14	1.8	6.03	125	5	36	91
Colorectal cancer	254 000	70	8.8	3.44	71	17	24	45
Cancer ENT	127 000	18	2.3	1.77	37	7	39	18
Breast cancer	523 000	56	7.0	1.34	28	13	23	80
Prostate cancer	260 000	19	2.4	0.91	19	6	32	56
Gynecological cancer	176 000	13	1.6	0.92	19	2	15	75
Bladder cancer	71 000	4	0.5	0.70	15	0	0	25
Kidney cancer	66 000	1	0.1	0.19	4	0	0	0
Hematological malignancy								
CLL	20 000	88	11.0	55.00	1139	15	17	71
Myeloproliferative disorder	25 000	32	4.0	16.00	331	8	25	84
Multiple myeloma	17 000	23	2.9	16.91	350	6	26	77
Non-Hodgkin's lymphoma	55 000	69	8.6	15.68	325	16	23	86
Hodgkin's disease	26 000	2	0.3	0.96	20	0	0	100
Acute leukemia	17 000	17	2.1	12.50	259	5	29	29
Dialysis	33 000	46	5.8	17.42	361	8	17	19
Solid organ transplant	25 300	16	2.0	7.91	164	1	6	100
Liver disease (Cirrhosis)	251 000	118	14.8	5.88	122	28	24	7
Pregnancy	774 000	347	43.4	5.60	116	109	31	1
Inflammatory diseases								
Rheumatoid arthritis	194 000	42	5.3	2.71	56	8	19	90
Ulcerative colitis	38 000	8	1.0	2.63	54	1	13	100
Giant cell arteritis	5674	8	1.0	17.62	365	1	13	100
Crohn's disease	63 000	10	1.3	1.98	41	0	0	90
HIV/AIDS	28 000	6	0.8	2.68	55	2	33	17
HIV positive (no AIDS)	92 000	16	2.0	2.17	45	2	13	0
Diabetes Total diabetes	2 681 000	79	3.7	0.14	3	11	14	12
Type 1	153 500	20	2.5	1.63	34	1	5	18
Type 2	2 527 500	41	5.1	0.20	4	4	10	6
Heart Disease (Valvular disease including prosthetic valves)	1 400 000	29	3.6	0.26	5	4	14	0
Cases without conditions listed above								
Age >74 years	3 496 911	268	33.5	0.96	20	42	16	13
Age 65–74 years	3 541 157	109	13.6	0.38	8	11	10	24
Age <65 years	48 909 403	189	23.6	0.05	1	10	5	18
General population	63 757 446	1959	244.9	0.38		439	22	35

Abbreviations: CLL, chronic lymphocytic leukemia; ENT, ear, nose, throat; HIV, human immunodeficiency virus.

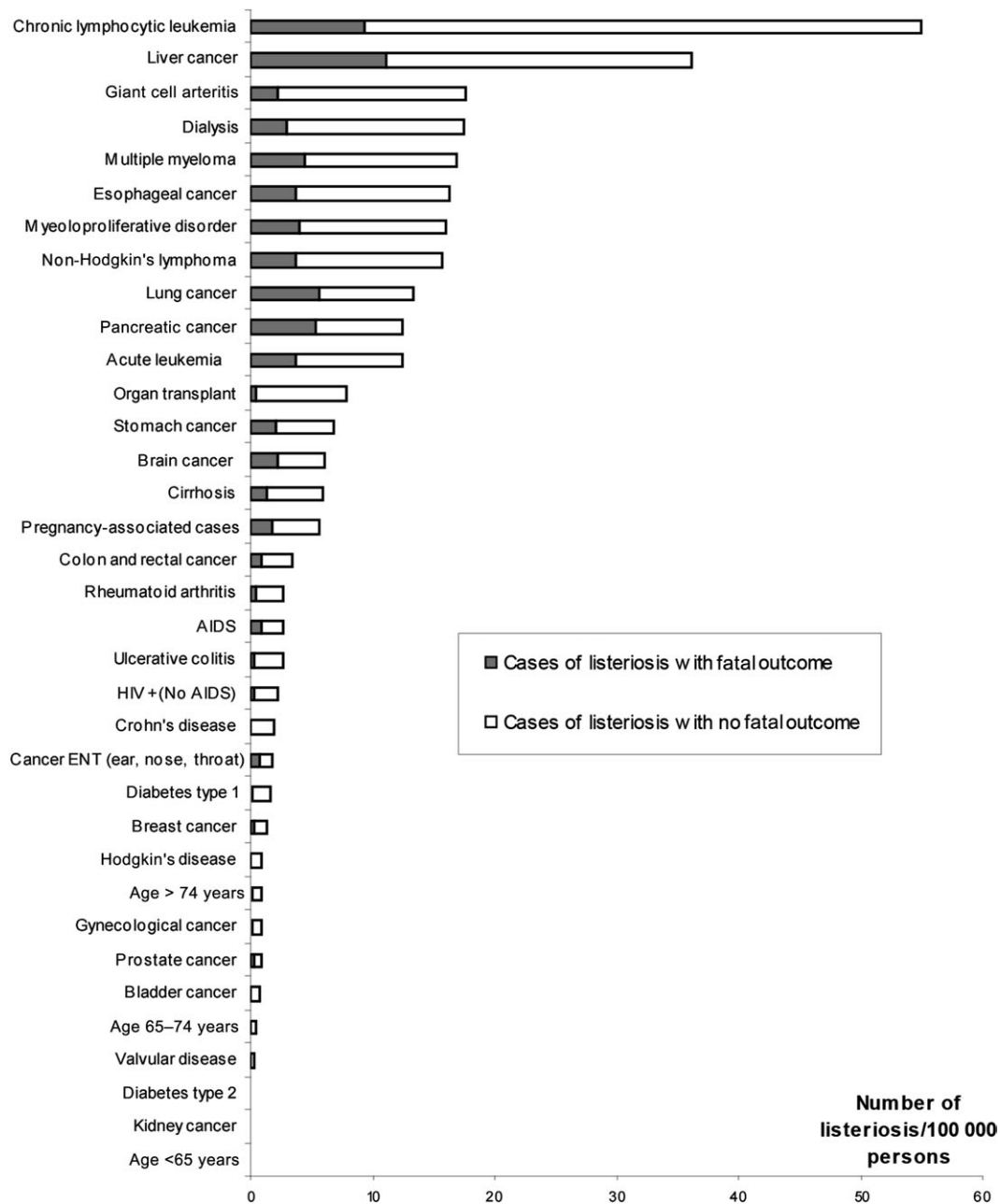


Figure 1. Ranking of population at risk for listeriosis by incidence of listeriosis. Abbreviation: HIV, human immunodeficiency virus.

DISCUSSION

There are 2 primary strategies for reducing exposure to LM and its impact on health: reducing contamination of food products and providing dietary recommendations to avoid high-risk food. Contamination of the food supply can be reduced by improving food hygiene from farm to fork. However, because LM is ubiquitous and can persist in food preparation environments, this approach has inherent limits. Surveys monitored in the

United States and in France have indicated that >1% of ready-to-eat foods are contaminated by LM, with the highest rate in smoked seafood and meat products [18, 19]. The second approach is to target high-risk groups with health education to reduce LM proliferation in foods stored at home before consumption and to avoid eating high-risk foods. To increase their efficiency, health education efforts should be targeted at persons who are at greatest risk of acquiring this infection and account for a substantial proportion of cases and deaths. Our data

Table 3. Risk Factors of Mortality for Nonpregnancy-Associated Listeriosis: Univariate and Multivariate Analysis

	Crude OR	95% CI	P Value ^a	Adjusted OR	95% CI	P Value ^b
Age						
<65	1		.001	1		.01
65–74 years	1.34	.977, 1.86		1.35	.891, 2.05	
75–79 years	1.21	.854, 1.73		1.10	.670, 1.83	
≥80 years	2.00	1.43, 2.78		2.21	1.34, 3.64	
Treatment						
No immunosuppressive treatment	1.00		.17	1		.84
Cytotoxic agents	1.31	.965, 1.78		1.05	.651, 1.72	
Steroids	1.04	.729, 1.50		1.01	.598, 1.73	
Other immunosuppressors	.549	.213, 1.41		.623	.194, 1.99	
Underlying disease						
No underlying disease	1		<.001	1		<.001
Diabetes type 1	.691	.086, 5.55		.779	.095, 6.35	
Diabetes type 2	1.42	.442, 4.55		1.43	.441, 4.68	
Valvulopathy	2.10	.641, 6.89		2.53	.740, 8.69	
CLL	2.70	1.24, 5.87		3.31	1.42, 7.72	
Rheumatoid arthritis	3.09	1.20, 7.93		3.46	1.23, 9.68	
Dialysis	2.84	1.11, 7.25		3.96	1.48, 10.5	
Non-Hodgkin's lymphoma	3.96	1.81, 8.65		5.22	2.17, 12.5	
Breast cancer	3.97	1.74, 9.06		5.31	2.12, 13.2	
Colorectal cancer	4.21	1.95, 9.10		5.15	2.24, 11.8	
Myeloproliferative disorder	4.38	1.66, 11.5		5.77	2.00, 16.6	
Multiple myeloma	4.63	1.57, 13.6		6.64	2.07, 21.2	
Cirrhosis	4.08	2.05, 8.14		6.46	3.08, 13.5	
Prostate cancer	6.06	2.00, 18.3		6.99	2.18, 22.3	
Stomach cancer	5.47	1.68, 17.7		7.47	2.15, 25.9	
Liver cancer	5.84	2.16, 15.7		8.65	3.01, 24.8	
Acute leukemia	5.47	1.68, 17.7		9.29	2.66, 32.4	
Cancer ENT	8.36	2.80, 24.9		10.7	3.45, 33.5	
Lung cancer	9.43	4.55, 19.5		14.6	6.34, 34.0	
Clinical presentation						
Focal localization	1		<.001	1		<.05
Bacteriemia	1.99	1.04, 3.81		2.07	.829, 5.17	
CSF involvement	1.52	.778, 2.97		3.07	1.18, 7.95	
Sex						
Female	1		.21	1		.62
Male	.856	.671, 1.09		.910	.631, .910	

Abbreviations: CI, confidence interval; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CSF, cerebrospinal fluid; ENT, ear, nose, throat; OR, odds ratio.

^a P value for listeriosis patients who died versus those who survived by Pearson's χ^2 test.

^b P values by logistic regression model with all variables selected if $P < .25$ in the univariate analysis.

gathered on 1959 cases of listeriosis between 2001 and 2008 in France offered a unique opportunity to determine those at highest risk of listeriosis and the number of deaths by “at-risk group” to identify relevant population subgroups to target.

Previous studies have assessed the proportion of cases of listeriosis by underlying condition but without reference to the size of the population affected by that underlying condition. Such studies do not provide absolute estimates of risk and do not allow comparisons of risk levels by underlying condition. To

identify those with underlying conditions in whom incidence was the highest, we had to obtain appropriate population denominators for each underlying condition to calculate specific incidence rates. Because prevalence data for chronic diseases are generally less available than incidence data, we had to estimate prevalence rates by combining different data sources. Therefore, population estimates that we obtained for each underlying condition have to be considered as proxies of their true size.

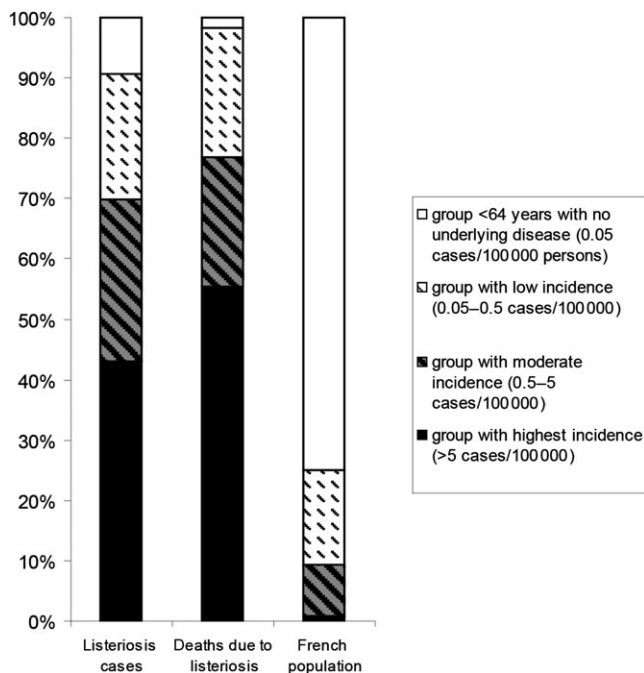


Figure 2. Proportion of cases and deaths due to listeriosis according to the level of risk of their underlying condition, and proportion of French resident population belonging to groups at risk of listeriosis.

The total population of persons with underlying diseases was obtained by adding all groups with underlying diseases, not taking into account that some persons may have multiple conditions. For instance, persons with cancer and diabetes would be counted twice. Thus, the size of the population with any underlying conditions is overestimated, whereas the number of those without underlying disease (obtained by subtracting those with any underlying disease from the total population) is underestimated. Therefore, our incidence estimates for the population with no underlying condition are likely to be overestimated, which would tend to bias risk ratios for underlying diseases to lower values. However, because the estimated population size with no underlying risk accounts for at least 75% of the whole population, the biasing effect is likely to be marginal.

Also, some persons with listeriosis have multiple conditions. Among the conditions that we assessed, the 2 that are the most concurrent with others are diabetes and cirrhosis. The choice of 1 condition (cirrhosis for a patient with diabetes and cirrhosis) has an impact on the estimate of incidence. If we had considered all cases of listeriosis with diabetes mellitus without taking out those who also had cirrhosis, the incidence among diabetes would have changed from 1.6 to 2.9 cases per 100 000, an increase of almost 100%. However, it would not have changed the risk ranking for diabetes mellitus based on risk ratios. With an incidence of 5.6 cases per 100 000 pregnancies, pregnant women are among the highest-risk groups. This incidence may be

underestimated due to cases occurring in the first term of pregnancy that are undiagnosed.

Our incidence estimates are influenced by the level of reporting of listeriosis. However, the sensitivity of surveillance of listeriosis, estimated at >90% through a capture-recapture analysis between the mandatory notification surveillance system and an independent laboratory surveillance system for LM, is quite high in France [4].

Only 2 studies have attempted to quantify risk of listeriosis by predisposing condition. In the study made in Denmark in 1989–1990 with a similar methodology on 59 patients with listeriosis, hematological malignancies were the diseases with the highest risk levels [20]. Because this study was conducted years before the availability of antiviral therapy for human immunodeficiency virus infection, patients with AIDS also had a high risk level. In our study, listeriosis incidence was low in persons with AIDS. A more recent study was conducted in the United Kingdom in a similar period (1999–2009) on 1239 cases [21]. The methodology was quite different. The denominator was not the population with the disease but the number of hospital episodes aggregated by *International Classification of Diseases, Tenth Revision* code. As in our study, they identified hematological malignancies and liver diseases as having the highest risks. Concurrently, they identified people with diabetes mellitus as part of the population with high risk. Persons that are hospitalized for diabetes mellitus often have concomitant pathologies that may act as a confounding factor. In our study, patients with diabetes mellitus have an incidence of listeriosis much lower than in patients with hematological malignancies and liver diseases and are not part of the high-risk group. We think that using a population denominator provides a more accurate identification of population groups at which prevention measures should be targeted. Mortality is also a criterion to take into account to select target groups for prevention. Mortality from listeriosis was similar in patients with diabetes as for patients with no underlying diseases. In contrast, mortality risk from listeriosis in patients with hematological malignancies and liver disease was increased by >5-fold compared with patients with no underlying disease. Due to the large number of cases included in our study, we identified more risk factors for lethal outcome than in previous studies conducted in Denmark (n = 299) and in California (n = 285) [22, 23]. Among the 18 underlying diseases included in our analysis, all except diabetes and valvular diseases were significantly associated with an increased mortality independent of age, treatment, clinical presentation, and sex. Age ≥ 80 years and CNS involvement were also independently associated with an increase in mortality. As noted in a previous study, treatment-induced immunosuppression was not associated with increased mortality [24].

Targeting high-risk groups to reduce the risk of listeriosis needs to take into account risk estimates and number of

listeriosis cases associated with the identified risk groups. Proposed measures have to be acceptable for those risk groups. Because targeted measures include avoiding specific foods, one has to balance the number of cases that can be prevented with the number of persons who will have to modify their food habits and potentially their nutritional status and the quality of life associated with their food preferences. In addition, targeting high-risk groups needs to be feasible, for instance, through opportunities for health education (eg, antenatal visits).

We have shown that patients with CLL were the most vulnerable to listeriosis, with an incidence >1000 times greater than the population with no risk factors. Mortality due to listeriosis among patients with CLL was also much higher than for other underlying conditions. Special attention is therefore warranted for these patients, in particular, the admonition to not eat foods that are at risk of contamination with LM. Because this condition is very specific, and these patients are cared for by specialized physicians, targeting information to these patients should be feasible. We also showed that 14 underlying conditions were associated with a high (>100-fold) increased risk of listeriosis and accounted for 43% of cases and 55% of deaths. Targeting food recommendations to the patients with these 14 underlying conditions will probably be more effective, feasible, and acceptable than trying to broadly change behavior for large population groups, or for all elderly patients.

In France, pregnant women are the only group for whom official recommendations (food hygiene and avoidance of at-risk food) are actively promoted [25]. Because pregnancy is a condition of limited duration, recommendations to avoid high-risk foods are usually acceptable, and opportunities exist to channel the messages during prenatal visits.

We showed that the incidence of listeriosis is extremely low in the population with no underlying disease, even in the elderly population. Food avoidance recommendations for groups at risk (such as the elderly) would be of less benefit in terms of cases avoided, would need to be lifelong, and may have nutritional side effects (such as weight loss) in this population.

CONCLUSIONS

To be effective and acceptable to physicians and patients, LM prevention strategies should be based on evidence of increased risk of illness and death. Our study including 1959 cases substantially builds the evidence base for public health recommendations. During the 1990s, the incidence of listeriosis was reduced after the implementation of *Listeria* control measures during food production. Although control of food production is the major intervention to reduce contamination and avoid infection throughout the population, we know that it is impossible to eradicate LM from all foods and that there will

remain food contaminated with low levels of LM at the retail level. To avoid LM growth in an accidentally contaminated product, proper food storage and food handling practices should be promoted primarily to those most at risk of listeriosis as identified in our study. For pregnant women and for those persons at greatest risk of listeriosis (such as patients with CLL), even more stringent dietary guidance to avoid specific at-risk foods of LM contamination should be considered.

Notes

Financial support. This work was supported by the Institut de Veille Sanitaire, which is funded by the French Ministry of Health.

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts.

All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

- Vazquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P, et al. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin Microbiol Rev* **2001**; 14:584–640.
- Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, et al. Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens. *Emerg Infect Dis* **2011**; 17:7–15.
- Vaillant V, de Valk H, Baron E, et al. Foodborne infections in France. *Foodborne Pathog Dis* **2005**; 2:1–32.
- Goulet V, Jacquet C, Martin P, Vaillant V, Laurent E, de Valk H. Surveillance of human listeriosis in France, 2001–2003. *Euro Surveill* **2006**; 11:79–81.
- Colonna M, Danzon A, Delafosse P, et al. Cancer prevalence in France: time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. *Eur J Cancer* **2008**; 44:115–22.
- Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. NORDCAN: cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the Nordic countries, version 4.0. Association of the Nordic Cancer Registries, Danish Cancer Society, **2011**. Available at: <http://www.anccr.nu>. Accessed 15 May 2011.
- Capocaccia R, Colonna M, Corazziari I, et al. EUROPREVAL Working Group. Measuring cancer prevalence in Europe: the EUROPREVAL project. *Ann Oncol* **2002**; 13:831–9.
- Troussard X, Duchenet V, Cornet E, Mouchel D, Malet M, Collignon A. [Haematological malignancies: incidence in Basse-Normandie, France, for 1997–2004]. *Rev Epidemiol Sante Publique* **2009**; 57:151–8.
- Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B, Ricordeau P, Allemand H. Prevalence and treatment of diabetes in France: trends between 2000 and 2005. *Diabetes Metab* **2008**; 34:266–72.
- Bringer J, Fontaine P, Detournay B, Nachit-Ouinekh F, Bami G, Eschwege E. Prevalence of diagnosed type 2 diabetes mellitus in the French general population: the INSTANT study. *Diabetes Metab* **2009**; 35:25–31.
- Lecomte P, Romon I, Fosse S, Simon D, Fagot-Campagna A. Self-monitoring of blood glucose in people with type 1 and type 2 diabetes living in France: the Entred study 2001. *Diabetes Metab* **2008**; 34:219–26.
- Ministry of Health, France. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH—Rapport 2006*. Available at: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_experts_2006.pdf. Accessed 27 November 2011.
- Calès P. *Epidémiologie et pronostic de la cirrhose*. *Concours Med* **1995**; 117:2707–11.
- Duval X, Alla F, Hoen B, et al. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* **2006**; 42:e102–7.
- Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in northern France (1988–1999). *Gut* **2004**; 53:843–8.

16. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* **2005**; 64:1427–30.
17. Orphanet report series. Prevalence of rare diseases: bibliographic data, May 2011–Number 1. Available at: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf. Accessed 28 July 2011.
18. Jensen A, Frederiksen W, Gerner-Smidt P. Risk factors for listeriosis in Denmark, 1989–1990. *Scand J Infect Dis* **1994**; 26:171–8.
19. Gombas DE, Chen Y, Clavero RS, Scott VN. Survey of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods. *J Food Prot* **2003**; 66:559–69.
20. AFSSA. Avis sur l'augmentation des cas de listériose et le lien éventuel avec l'évolution des modes de production, de préparation et de consommation des aliments 2009: 25–26. Available at: <http://www.anses.fr/Documents/MIC-Ra-ListerioseAliments.pdf>. Accessed 27 October 2011.
21. Mook P, O'Brien SJ, Gillespie IA. Concurrent conditions and human listeriosis, England, 1999–2009. *Emerg Infect Dis* **2011**; 17:38–43.
22. Gerner-Smidt P, Ethelberg S, Schiellerup P, et al. Invasive listeriosis in Denmark 1994–2003: a review of 299 cases with special emphasis on risk factors for mortality. *Clin Microbiol Infect* **2005**; 11:618–24.
23. Guevara RE, Mascola L, Sorvillo F. Risk factors for mortality among patients with nonperinatal listeriosis in Los Angeles County, 1992–2004. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:1507–15.
24. Skogberg K, Syrjänen J, Jahkola M, et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis* **1992**; 14:815–21.
25. Ministry of Health, France. Carnet de maternité. Available at: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Carnet_maternite.pdf. Accessed 27 November 2011.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

What is the incubation period for listeriosis?

Véronique Goulet*, Lisa A King, Véronique Vaillant and Henriette de Valk

Abstract

Background: Listeriosis is a foodborne infection with a low incidence but a high case fatality rate. Unlike common foodborne diseases, the incubation period can be long. The first incubation periods were documented during a large listeriosis outbreak published in 1987 by Linnan and al. in the *New England Journal of Medicine* (range: 3 days to 70 days). Data on the incubation period of listeriosis are scarce. Our study aim was to estimate precisely the incubation period of listeriosis using available data since 1987.

Methods: We estimated the incubation period of listeriosis using available published data and data from outbreak investigations carried out by the French National Institute for Public Health Surveillance. We selected cases with an incubation period calculated when a patient had a single exposure to a confirmed food source contaminated by *Listeria monocytogenes*.

Results: We identified 37 cases of invasive listeriosis (10 cases with central nervous system involvement (CNS cases), 15 bacteraemia cases and 12 pregnancy-associated cases) and 9 outbreaks with gastroenteritis. The overall median incubation period of invasive listeriosis was 8 days (range: 1–67 days) and differed significantly by clinical form of the disease ($p < 0.0001$). A longer incubation period was observed for pregnancy-associated cases (median: 27.5 days; range: 17–67 days) than for CNS cases (median: 9 days; range: 1–14 days) and for bacteraemia cases (median: 2 days; range: 1–12 days). For gastroenteritis cases, the median incubation period was 24 hours with variation from 6 to 240 hours.

Conclusions: This information has implications for the investigation of food borne listeriosis outbreaks as the incubation period is used to determine the time period for which a food history is collected. We believe that, for listeriosis outbreaks, adapting the exposure window for documenting patients' food histories in accordance with the clinical form of infection will facilitate the identification of food products as the source of contamination. We therefore propose to take an exposure window of 14 days before the diagnosis for CNS and bacteraemia cases, and of 6 weeks before the diagnosis, for pregnancy-associated cases.

Keywords: Listeriosis, Incubation, *Listeria monocytogenes*, Outbreak

Background

Listeriosis is an uncommon bacterial infection that is potentially fatal in the foetus, in newborns and immunocompromised adults. *Listeria monocytogenes* (Lm) cause invasive listeriosis with central nervous system involvement (meningitis, meningoencephalitis) and bacteraemia with a high case fatality rate (20% to 30%) [1,2]. Lm also cause non-invasive disease such as gastroenteritis [3]. Lm is widely distributed in the environment and can contaminate a wide variety of foods [4,5]. Lm has the ability to grow at low temperatures (+4°C) and is destroyed by heat. The

epidemiology of listeriosis has been partly elucidated since the 1980's, when foodborne transmission was established [6,7]. Vehicles of transmission of Lm are mostly ready-to-eat foods [5].

In infected hosts, Lm crosses the intestinal epithelium barrier via transcytosis and invades the mesenteric lymph nodes and the blood [8]. The majority of bacteria become trapped in the liver and therefore are rapidly cleared from the circulatory system. Surviving bacteria replicate in hepatocytes. Early recruitment of polymorphonuclear cells leads to hepatocyte lysis, and thereby bacterial release. If the infection is not controlled at this stage, for instance because of severe immunodepression, a secondary bacteraemia develops. Bacteria circulating in the blood, either free or associated with leucocytes are disseminated to

* Correspondence: v.goulet@invs.sante.fr
Infectious Diseases Department, Institut de Veille Sanitaire, 12 rue du val d'osne, 94415, Saint Maurice, France

sanctuary sites by transgressing the blood-brain barrier or the placental barrier [9]. In pregnant hosts the bacteria can probably cross the endothelium of the maternal blood-vessels, followed by the entry into the fetal circulatory system of the placental villi [10].

In foodborne diseases the incubation period is the delay between the consumption of a contaminated product and the onset of first symptoms of the disease. Unlike common food borne diseases such as salmonellosis, the incubation period of listeriosis can be long. Multiple aspects of listeriosis make the determination of a precise incubation period difficult. Firstly, *Lm* can contaminate a large variety of foods, which hinders the identification of an infected food source. Secondly, as the incubation period is thought to be variable and long, products consumed during a long period (usually 30 days) are suspected. Thirdly, many products contaminated by *Lm* are products that can be kept during several days or weeks and can therefore be eaten by the patient on multiple occasions. Therefore data on incubation period referring to single exposures are scarce. The first data on the incubation period for listeriosis were published in 1987 about a Californian outbreak associated with cheese that involved more than 100 cases [6]. Linnan reported already the difficulty in identifying sufficient cases with a single exposure from which an incubation period could be calculated. He subsequently identified a median incubation period of 31 days (range, 11 to 70) in four patients with single exposure.

Since this outbreak, authors of scientific publications and text books for epidemiologists and clinicians refer to this incubation period [11,12]. In 2006, in a paper on a nationwide outbreak associated with frankfurters involving 108 cases in the United States of America, Mead mentioned that in this outbreak “the average incubation period for invasive listeriosis is shorter than generally assumed” but could not document it more accurately as many patients had recurrent exposures to the implicated product [13].

Our study aimed to estimate precisely the incubation period of listeriosis using available published data and data obtained during outbreak investigations carried out by the Institut de Veille Sanitaire (French Institute for Public Health Surveillance, InVS). Our goal is to enhance the efficiency of investigations targeted towards identifying foods at the origin of listeriosis outbreaks by documenting as precisely as possible the incubation period, for the different forms of invasive listeriosis.

Methods

We searched in PubMed, papers published between January, 1980, and January, 2012 (inclusive), using the terms ((Disease outbreaks OR cross-infection OR Clusters)

AND (listeriosis OR listeria *monocytogenes*)) AND (Food OR investigation).

By reviewing the 288 retrieved records, we identified 42 reports on outbreaks or clusters of listeriosis, and among them 16 reports documenting food borne point-source listeriosis outbreaks. Additional documented food-borne listeriosis cases or clusters were identified by reviewing the reference lists of the retrieved reports ($n=3$). Furthermore, we reviewed french listeriosis investigation reports of the Institut de Veille Sanitaire and identified data on incubation period in three reports of unpublished outbreaks and one report of a sporadic foodborne case.

A precise incubation period was defined as the delay between the date of consumption of a contaminated food and the date of onset of clinical symptoms or, if not available, of the date of the first *Lm* positive biological sample taken from the patient.

We reviewed the selected 23 reports to identify cases with a documented incubation period, calculated when a patient had a single exposure to a confirmed food source of contamination. The estimated incubation period of cases with multiple consumptions or with no precise date of consumption (i.e. date of purchase of the contaminated product) were classified as “approximate incubation period”.

Cases of invasive listeriosis were classified as:

- cases with central nervous system involvement (CNS cases): *Lm* isolated from cerebrospinal fluid (CSF), or from blood in a patient with clinical symptoms of CNS involvement
- bacteraemia cases: *Lm* isolated from blood cultures with no clinical symptoms of CNS involvement
- pregnancy-associated cases: *Lm* isolated in blood from a pregnant woman, or in samples from placenta, a foetus, a stillbirth, or a newborn less than one month of age.

Cases of listeria gastroenteritis were defined as:

- cases with gastrointestinal symptoms and *Lm* isolates recovered from stool.
- or cases with gastrointestinal symptoms epidemiologically linked to cases of listeriosis confirmed by *Lm* isolation.

Results are expressed as a median [range] for continuous variables. Associations between quantitative and qualitative variables were assessed using the Kruskal-Wallis test. Statistical analysis and box plots were performed using Stata8[®]. For each clinical form of invasive listeriosis, we calculated the median incubation period and the first and the third quartile (in days). For gastroenteritis cases, we report for

Table 1 Estimates of incubation period of 37 cases with documented single exposure, by clinical form of invasive listeriosis

Clinical form	Country	Year	Ref	Implicated food	Number of cases	Incubation period (days)
CNS involvement						
	UK	1988	[14]	cheese	1	1
	France	1993	[15]	rillettes (pork pâté)	2	10*,12*
	France	1995	[16]	brie (cheese)	1	8*
	France	1999	[17]	rillettes (pork pâté)	1	14*
	Belgium	2001	[18]	frozen cake	1	4
	France	2003	†	spreadable sausage	1	2
	Austria	2008	[19]	jellied pork tongue	1	14
	Germany	2009	[20]	cheese	1	13
	Norway	2010	[21]	camembert (cheese)	1	4
Bacteraemia						
	Finland	1989	[22]	salted mushrooms	1	1
	Italy	1993	[23]	rice salad	2	1,1
	USA	1998	[13]	frankfurter	1	2
	Austria	2008	[19]	jellied pork tongue	1	2*
	Norway	2010	[21]	camembert (cheese)	9	3,7,1,1,5,1,12,4,5
	France	2011	†	horse minced meat	1	4
Pregnancy associated						
	USA	1989	[24]	shrimp	2	19,23
	France	1993	[15]	rillettes (pork pâté)	1	42*
	France	1995	[16]	brie (cheese)	6	17*,22*,31*,33*,37*,67*
	France	1997	†	pont l'évêque (cheese)	2	36*,24*
	France	2000	†	mozzarella	1	19*

* Duration between the consumption of contaminated food and the date of the biological sampling of the patient.

† French Institute of Public Health Surveillance, InVS (unpublished data).

each outbreak, the number of cases, the median and the range of the incubation period (in hours).

Results and discussion

Among the 23 reports, we identified 15 reports with precise documented incubation periods for invasive listeriosis (Table 1). In total, a precise incubation period was

documented for 37 invasive cases (10 CNS cases, 15 bacteraemia cases and 12 pregnancy-associated cases). For invasive listeriosis, the overall median incubation period was 8 days (range: 1–67 days) (Figure 1).

The incubation period differed significantly by clinical form of invasive listeriosis (Kruskall-wallis, $p < 0.0001$) (Figure 2). A longer incubation period was observed for

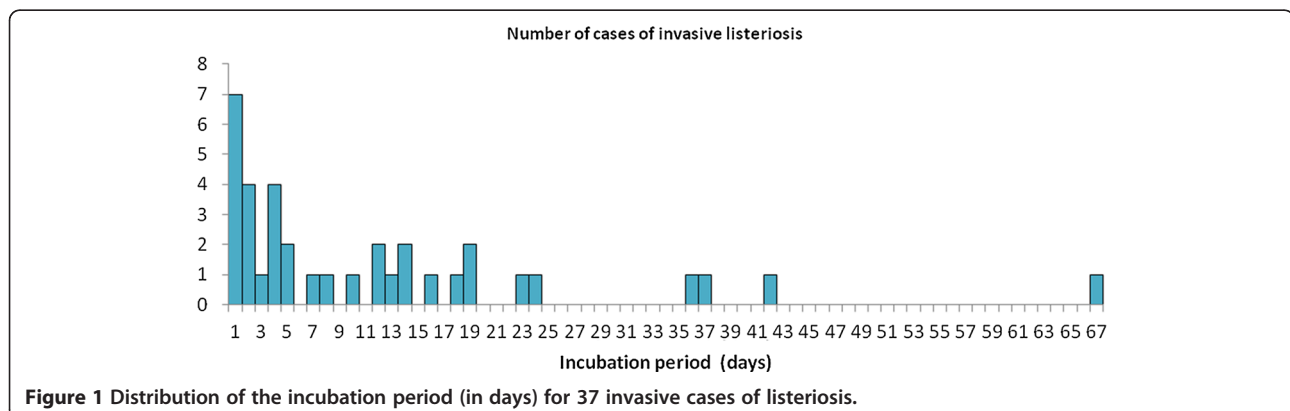


Figure 1 Distribution of the incubation period (in days) for 37 invasive cases of listeriosis.

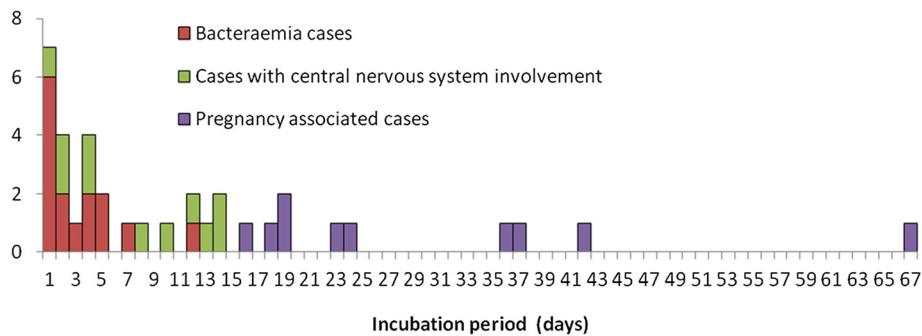


Figure 2 Distribution of the incubation period (in days) of 37 invasive cases of listeriosis by clinical form of disease.

pregnancy-associated cases (median: 27.5 days; range: 17–67 days; 1st and 3rd quartiles: 20, 36 days) than for CNS cases (median: 9 days; range: 1–14 days; 1st and 3rd quartiles: 4,13 days) and for bacteraemia cases (median: 2 days; range: 1–12 days; 1st and 3rd quartiles: 1,5 days) (Figure 3).

Estimates of an approximate incubation period were available for 14 cases (2 CNS cases, 6 bacteraemia cases, 6 pregnancy-associated cases) (Table 2).

For gastroenteritis, 9 outbreaks were reviewed. For each outbreak, the median and range of incubation periods are shown in Table 3. For gastroenteritis cases, the median incubation period was 24 hours. Incubation periods varied from 6 to 240 hours.

The results of this study clearly demonstrate that the listeriosis incubation period is shorter than generally

assumed and varies according to the clinical form of the disease. Not surprisingly the shortest incubation period is observed for listeria associated gastroenteritis (one day) with an incubation period quite similar in duration to other enteric bacteria such as *Salmonella*. The incubation period is also short for bacteraemia cases, with a median of 2 days and is longer for CNS cases, with a median of 9 days ($p < 0.05$). The range of incubation periods for CNS cases was, however, wide (1 to 14 days) compared with bacteraemia cases (1-7 days) if we exclude one outlier bacteraemia case with a much longer incubation of 12 days (Figure 2). With a median of 27.5 days and a range of 17-67 days, pregnancy-associated forms have a much longer incubation period than other clinical forms. A likely explanation is that there is a delay between bacteraemia and infection of the foetus due to the time necessary for Lm to colonize the placenta and to induce a placentitis that is at the origin of the fetal infection. An experimental study on pregnant guinea pig supports the hypothesis that the placenta is relatively protected from infection [35]. Once colonized, the placenta acts as a nidus of infection for the mother resulting in massive reseeding of maternal organs, where Lm cannot be cleared until trafficking is interrupted by expulsion of the infected placental tissue. This hypothesis is consistent with the delay observed between ingestion of a contaminated food and foetal infection.

Situations in which an incubation period can be precisely documented are exceptional for listeriosis. Evidence of the link between a contaminated food and illness can be obtained in outbreak situations, but such evidence is rarely available for sporadic cases. The situation best adapted to documentation of a precise incubation period is an outbreak linked to a single meal, since the moment of consumption of the incriminated product coincides with the moment of contamination. When the outbreak is due to a product consumed over a longer period of time or on a regular basis, it is extremely difficult to identify the exact date of contamination. To be accurate, only single exposures should be used for the

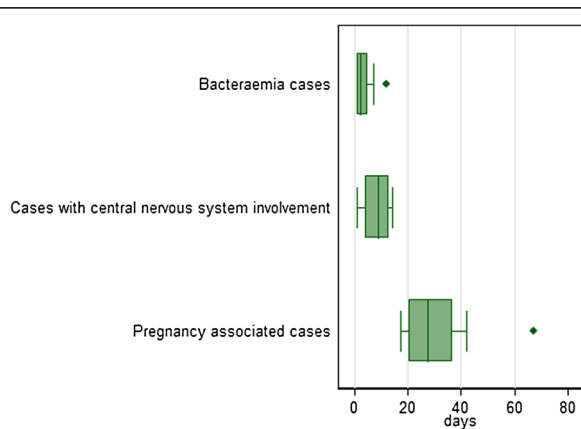


Figure 3 Distribution of incubation period for each clinical form of 37 invasive cases of listeriosis (box-plot). Line in the middle of boxes represents median of data. Boxes extend from the 25th percentile ($X_{(25)}$) to 75th percentile ($X_{(75)}$), representing interquartile range (IQR). Lines emerging from boxes extend to upper and lower adjacent values. The upper adjacent value is defined as the largest data point $\leq X_{(75)} + 1.5 \times \text{IQR}$. The lower adjacent value is defined as the smallest data point $\geq X_{(25)} - 1.5 \times \text{IQR}$. Dots are outliers (every point more than $1.5 \times \text{IQR}$ from the end of a box).

Table 2 Source of information for estimates of incubation period of 16 cases with imprecise exposure by clinical form of invasive listeriosis

Clinical form	Country	Ref	Implicated food	Year	Number of cases	Available Information	Maximum Incubation period
CNS involvement							
	France	[16]	brie (cheese)	1993	1	date of purchase	19
	Denmark	[25]	meat dish	2010	1	date of production	21
Bacteraemia							
	Belgium	[26]	camembert	1994	1	consumed a few days ago	5
	Norway	[21]	camembert	2007	3	2 possible dates of exposure	3-15, 2-6, 19-21
	Denmark	[25]	meat dish	2009	2	date of production	21,27
	UK	[27]	sandwich	2011	3	2 possible dates of exposure	1-4 to 8-13
Pregnancy associated							
	France	[15]	rillettes (pork pâté)	1993	5	date of purchase	16,18,28,38,88

calculation of the incubation period. Our study of all documented incubation periods with a point source exposure during a 32 year period was able to identify 37 precise incubation periods. It is the most complete and comprehensive series of such cases analyzed to address this question.

Approximate incubation periods that we calculated without precise point-source contamination are consistent with the precise estimates (Table 2). One outbreak reported in this table suggests that the incubation period of invasive listeriosis may be longer than our estimates [25]. All the eight patients of this outbreak had a comorbidity impairing their immunity and received ready-made food delivered at home by the same catering company. As the only meal in common was prepared on April 14, 2009, the authors suggested that this meal was at the origin of the outbreak. If this was the case, the range of incubation periods for the 7 bacteraemia cases would be 21–27 days and 21 days for the only CNS case. We were reluctant to take this outbreak into account for the calculation of precise incubation periods since most of these patients had daily delivery of meals from this catering company. As *Lm* can easily colonize kitchen surfaces, different meals

prepared on subsequent days may also have been contaminated by cross contamination or by a contaminated ingredient used in the preparation of several meals.

The wide range of incubation periods observed for each form may be related to varying levels of contamination of food, the quantity of contaminated food consumed, the virulence of the *Lm* strain or the immunological status of the patient. In our study, the majority of bacteraemia cases with documented incubation periods were observed during hospital outbreaks among persons with comorbidities that impair immunity. When *Lm* was identified by blood culture, they all received an antibiotic treatment that effectively reduced colonisation of the CNS system. Interestingly in an outbreak that occurred after a single meal in Austria, one 72 year old attendee of the meal fell ill with fever and diarrhoea, recovering within two days, but then developed CNS symptoms on day 14 [19]. Diagnosis of listeriosis with CNS involvement was confirmed by *Lm* isolation in CSF. In this outbreak, another attendee hospitalized two days after the meal for fever and diarrhea, had blood cultures positive for *Lm*. He was subsequently treated and did not develop CNS symptoms. These observations suggest that CNS involvement occurs after

Table 3 Source of information for incubation period for cases with listeria gastroenteritis

Country	Year	Ref	Implicated food	Number of cases	Incubation period	
					Median	Range
Italy	1993	[23]	rice salad	14	18h	6-36h
USA	1994	[28]	chocolate milk	45	20h	9-32h
Italy	1997	[29]	corn salad	1566	24h	6-51h
New-Zealand	2000	[30]	corn beef	31	24h	12-168h
Finland	1999	[31]	smoked trout	5		<27h
USA, LA	2001	[32]	turkey	16	25h	6-49h
Sweden	2001	[33]	cheese	17	31h	10-240
Japan	2001	[34]	cheese	28	36h	<24->144
Austria	2008	[19]	jellied pork tongue	13	24h	24-48h

transient bacteraemia and thus has a longer incubation period. In France, 75% of the bacteraemia forms of listeriosis are diagnosed in patients with comorbidity. Febrile patients with comorbidity are more likely to have blood drawn for culture and to be diagnosed in the case of bacteraemia. In contrast, blood cultures are uncommon for febrile persons without comorbidity. If these unrecognized bacteraemia are not treated, Lm can subsequently infect the CNS. The French surveillance data show that 69% of listeriosis cases in patients without comorbidity have CNS involvement.

The exposure windows considered when interviewing patients about their food consumption is a delicate issue. By taking a wide exposure window, one gains in terms of sensitivity by including a variety of foods consumed that are more or less food habits of the consumer. By taking a smaller exposure window, one reduces recall biases and gains in specificity by limiting the number of foods consumed. In a case-control study of sporadic *Salmonella Enteritidis* infections, Molbak compared food exposure data obtained for an exposure window corresponding with the maximum incubation period (7 days) to food exposure data for an exposure window corresponding to the most relevant incubation period (1 day) [36]. The conclusion was that for common food exposures, exposure classification that corresponds to the most common period of incubation rather than the maximum period is more accurate. Our study suggests that, to be efficient, food interviews for listeriosis outbreak investigations should use different exposure windows according to the clinical form of the disease. We suggest that *Listeria* gastroenteritis cases should be interviewed about their exposures during the two days before their first symptoms and pregnancy-associated cases, 6 weeks prior to their first symptoms. For other forms, the most appropriate option would be to interview bacteraemia cases about the 7 days prior to symptom onset and CNS cases during 14 days prior to their first symptoms. However, in the context of routine surveillance, it is sometimes difficult to discriminate bacteraemia patients with mental confusion from cases with CNS involvement. Therefore it could be more pragmatic to use a unique exposure window of 14 days when interviewing these patients for surveillance purpose.

Another important outcome of a more precisely documented listeriosis incubation period relates to prevention messages issued by health authorities when a contaminated product is withdrawn from the market. In France, persons who consumed Lm contaminated products are advised to watch carefully for any symptoms of listeriosis during a period of 2 months after exposure. Based on our results, we recommend that these messages should be adapted to recommend 6 weeks of

vigilance for pregnant women and 2 weeks for other exposed individuals.

Conclusions

Our results indicate that the incubation period for listeriosis varies according to the clinical presentation of the disease. A much longer incubation period was observed for pregnancy-associated cases than for cases with other clinical forms. This information has implications for the investigation of food borne listeriosis outbreaks as the incubation period is used to determine the time period for which a food history is collected. We propose for CNS and bacteraemia cases to take an exposure window of 14 days before the diagnosis and for pregnancy-associated cases, 6 weeks before the diagnosis. We believe that, for listeriosis outbreaks, adapting the exposure windows used to document patients' food histories according to the clinical form of infection will facilitate the identification of food products as the source of contamination.

Competing interests

No competing interests. This work was supported by the Institut de Veille Sanitaire which is funded by the French Ministry of health.

Authors' contributions

VG is at the origin of this work, conducted the search in Pubmed and analysed all the papers selected, and drafted the manuscript. WV, LK and HV contributed by documenting incubation periods during listeriosis outbreak investigations and critically revised the manuscript. They have approved the final manuscript.

Acknowledgements

We are indebted to the clinicians, biologists and people from local health departments, Institut Pasteur, Institut de Veille Sanitaire, Ministry of Health, Ministry of Agriculture and Ministry of Finance who contribute to human listeriosis surveillance in France. We thank Edith Laurent, for her efficient work and support.

Received: 31 July 2012 Accepted: 18 December 2012

Published: 10 January 2013

References

1. Goulet V, Marchetti P: Listeriosis in 225 non-pregnant patients in 1992: clinical aspects and outcome in relation to predisposing conditions. *Scand J Infect Dis* 1996, **28**:367-374.
2. Gerner-Smidt P, Ethelberg S, Schiellerup P, Christensen JJ, Engberg J, Fussing V, et al: Invasive listeriosis in Denmark 1994-2003: a review of 299 cases with special emphasis on risk factors for mortality. *Clin Microbiol Infect* 2005, **11**:618-624.
3. Schlech WF III: Listeria gastroenteritis--old syndrome, new pathogen. *N Engl J Med* 1997, **336**:130-132.
4. ILSI Research Foundation, Risk Science Institute: Achieving continuous improvement in reductions in foodborne listeriosis--a risk-based approach. *J Food Prot* 2005, **68**:1932-1994.
5. Little CL, Sagoo SK, Gillespie IA, Grant K, McLauchlin J: Prevalence and level of *Listeria monocytogenes* and other *Listeria* species in selected retail ready-to-eat foods in the United Kingdom. *J Food Prot* 2009, **72**:1869-1877.
6. Linnan MJ, Mascola L, Lou XD, Goulet V, May S, Salminen C, et al: Epidemic listeriosis associated with Mexican-style cheese. *N Engl J Med* 1988, **319**:823-828.
7. Schlech WF III, Lavigne PM, Bortolussi RA, Allen AC, Haldane EV, Wort AJ, et al: Epidemic listeriosis--evidence for transmission by food. *N Engl J Med* 1983, **308**:203-206.

8. Nikitas G, Deschamps C, Disson O, Niaux T, Cossart P, Lecuit M: **Transcytosis of *Listeria monocytogenes* across the intestinal barrier upon specific targeting of goblet cell accessible E-cadherin.** *J Exp Med* 2011, **208**:2263–2277.
9. Disson O, Lecuit M: **Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes*.** *Virulence* 2012, **3**:213–221.
10. Hoelzer K, Pouillot R, Dennis S: **Animal models of listeriosis: a comparative review of the current state of the art and lessons learned.** *Vet Res* 2012, **43**:18.
11. Iwamoto M, Olson C, Schlundt J: **Listeriosis.** In *Control of Communicable Diseases Manual*. Edited by Heymann D. Washington: APHA Press; 2008:1–746.
12. Swaminathan B, Gerner-Smith P: **The epidemiology of human listeriosis.** *Microbes Infect* 2007, **9**:1236–1243.
13. Mead PS, Dunne EF, Graves L, Wiedmann M, Patrick M, Hunter S, *et al*: **Nationwide outbreak of listeriosis due to contaminated meat.** *Epidemiol Infect* 2006, **134**:744–751.
14. McLauchlin J, Greenwood MH, Pini PN: **The occurrence of *Listeria monocytogenes* in cheese from a manufacturer associated with a case of listeriosis.** *Int J Food Microbiol* 1990, **10**:255–262.
15. Goulet V, Rocourt J, Rebiere I, Jacquet C, Moyses C, Dehaumont P, *et al*: **Listeriosis outbreak associated with the consumption of rillettes in France in 1993.** *J Infect Dis* 1998, **177**:155–160.
16. Goulet V, Jacquet C, Vaillant V, Rebiere I, Mouret E, Lorente C, *et al*: **Listeriosis from consumption of raw-milk cheese.** *Lancet* 1995, **345**:1581–1582.
17. de Valk H, Vaillant V, Jacquet C, Rocourt J, Le QF, Stainer F, *et al*: **Two consecutive nationwide outbreaks of Listeriosis in France, October 1999–February 2000.** *Am J Epidemiol* 2001, **154**:944–950.
18. Doumith M, Jacquet C, Goulet V, Oggioni C, Van LF, Buchrieser C, *et al*: **Use of DNA arrays for the analysis of outbreak-related strains of *Listeria monocytogenes*.** *Int J Med Microbiol* 2006, **296**:559–562.
19. Pichler J, Much P, Kasper S, Fretz R, Auer B, Kathan J, *et al*: **An outbreak of febrile gastroenteritis associated with jellied pork contaminated with *Listeria monocytogenes*.** *Wien Klin Wochenschr* 2009, **121**:149–156.
20. Fretz R, Pichler J, Sagel U, Much P, Ruppitsch W, Pietzka AT, *et al*: **Update: multinational listeriosis outbreak due to 'Quargel', a sour milk curd cheese, caused by two different *L. monocytogenes* serotype 1/2a strains, 2009–2010.** *Euro Surveill* 2010, **15**:19543.
21. Johnsen BO, Lingaas E, Torfoss D, Strom EH, Nordoy I: **A large outbreak of *Listeria monocytogenes* infection with short incubation period in a tertiary care hospital.** *J Infect* 2010, **61**:465–470.
22. Junttila J, Brander M: ***Listeria monocytogenes* septicemia associated with consumption of salted mushrooms.** *Scand J Infect Dis* 1989, **21**:339–342.
23. Salamina G, Dalle DE, Niccolini A, Poda G, Cesaroni D, Bucci M, *et al*: **A foodborne outbreak of gastroenteritis involving *Listeria monocytogenes*.** *Epidemiol Infect* 1996, **117**:429–436.
24. Riedo FX, Pinner RW, Tosca ML, Cartter ML, Graves LM, Reeves MW, *et al*: **A point-source foodborne listeriosis outbreak: documented incubation period and possible mild illness.** *J Infect Dis* 1994, **170**:693–696.
25. Smith B, Larsson JT, Lisby M, Muller L, Madsen SB, Engberg J, *et al*: **Outbreak of listeriosis caused by infected beef meat from a meals-on-wheels delivery in Denmark 2009.** *Clin Microbiol Infect* 2011, **17**:50–52.
26. Gilot P, Hermans C, Yde M, Gigi J, Janssens M, Genicot A, *et al*: **Sporadic case of listeriosis associated with the consumption of a *Listeria monocytogenes*-contaminated 'Camembert' cheese.** *J Infect* 1997, **35**:195–197.
27. Coetzee N, Laza-Stanca V, Orendi JM, Harvey S, Elviss NC, Grant KA: **A cluster of *Listeria monocytogenes* infections in hospitalised adults, Midlands, England, February 2011.** *Euro Surveill* 2011, **16**:19869.
28. Dalton CB, Austin CC, Sobel J, Hayes PS, Bibb WF, Graves LM, *et al*: **An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk.** *N Engl J Med* 1997, **336**:100–105.
29. Aureli P, Fiorucci GC, Caroli D, Marchiaro G, Novara O, Leone L, *et al*: **An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes*.** *N Engl J Med* 2000, **342**:1236–1241.
30. Sim J, Hood D, Finnie L, Wilson M, Graham C, Brett M, *et al*: **Series of incidents of *Listeria monocytogenes* non-invasive febrile gastroenteritis involving ready-to-eat meats.** *Lett Appl Microbiol* 2002, **35**:409–413.
31. Miettinen MK, Siitonen A, Heiskanen P, Haajanen H, Bjorkroth KJ, Korkeala HJ: **Molecular epidemiology of an outbreak of febrile gastroenteritis caused by *Listeria monocytogenes* in cold-smoked rainbow trout.** *J Clin Microbiol* 1999, **37**:2358–2360.
32. Frye DM, Zweig R, Sturgeon J, Tormey M, LeCavalier M, Lee I, *et al*: **An outbreak of febrile gastroenteritis associated with delicatessen meat contaminated with *Listeria monocytogenes*.** *Clin Infect Dis* 2002, **35**:943–949.
33. Carrique-Mas JJ, Hokeberg I, Andersson Y, Arneborn M, Tham W, Nielsson-Tham ML, *et al*: **Febrile gastroenteritis after eating on-farm manufactured fresh cheese—an outbreak of listeriosis?** *Epidemiol Infect* 2003, **130**:79–86.
34. Makino SI, Kawamoto K, Takeshi K, Okada Y, Yamasaki M, Yamamoto S, *et al*: **An outbreak of food-borne listeriosis due to cheese in Japan, during 2001.** *Int J Food Microbiol* 2005, **104**:189–196.
35. Bakardjiev AI, Theriot JA, Portnoy DA: ***Listeria monocytogenes* traffics from maternal organs to the placenta and back.** *PLoS Pathog* 2006, **2**:e66.
36. Molbak K, Neimann J: **Risk factors for sporadic infection with *Salmonella enteritidis*, Denmark, 1997–1999.** *Am J Epidemiol* 2002, **156**:654–661.

doi:10.1186/1471-2334-13-11

Cite this article as: Goulet *et al*: What is the incubation period for listeriosis? *BMC Infectious Diseases* 2013 **13**:11.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ANNEXES 1

Documents divers (notes administratives, circulaires, protocole, coupures de presse)

Table des matières des annexes

Annexe 1	Epidémie Suisse	3
Annexe 2	Listeria et l'hystériorose.....	5
Annexe 3	Contamination transfusionnelle	6
Annexe 4	Epidémie France 1975	7
Annexe 5	Protocole d'intervention 1989	11
Annexe 6	LNS : réseau télématique.....	18
Annexe 6a	LNS : Guide du réseau télématique.....	22
Annexe 7	Epidémie 1992.....	26
Annexe 8	Epidémie 1992 : questionnaire.....	27
Annexe 9	Epidémie 1992 : point presse 24 juin	29
Annexe 10	Epidémie 1992.....	35
Annexe 11	Epidémie 1992 : Circulaire aux Préfets du 28 Juillet	37
Annexe 12	Epidémie 1992 : lettre Hypermarchés.....	40
Annexe 13	Epidémie 1992 : communiqué de presse du 9 septembre.....	41
Annexe 14	Epidémie 1992 : Presse (Octobre).....	43
Annexe 15	Epidémie 1992 :2ème interrogatoire	45
Annexe 16	Epidémie 1992 : Point presse du 15/02/1993.....	47
Annexe 17	Epidémie 1992:Presse (Février 1993).....	52
Annexe 18	Epidémie 1993 Presse (Aout 1993)	54
Annexe 19	Epidémie 1993 : Presse (Septembre)	57
Annexe 20	Epidémie 1995.....	60
Annexe 21	Etude cas-témoin Listériose sporadique : protocole.....	62
Annexe 22	Etude cas-témoin Listériose sporadique : questionnaire.....	72
Annexe 23	Circulaire Déclaration Obligatoire	82
Annexe 24	Questionnaire Alimentaire (DO 1999).....	88
Annexe 25	Epidémie 1999 : communiqué.....	91
Annexe 26	Epidémie 1999 (époisses) : Presse	92
Annexe 26	Epidémie 1999 (époisses) : polémique.....	93
Annexe 27	Epidémie 1999 : inculpation.....	94
Annexe 28	Epidémie 1999 (rillettes) BEH.....	95
Annexe 28a	Avis du HSCP sur prophylaxie	96
Annexe 29	Epidémie 1999 (rillettes) : Presse.....	97

Annexe 30	Epidémie 1999 (rillettes) : Presse.....	98
Annexe 30	Epidémie 1999(rillettes) : Presse.....	101
Annexe 31	Epidémie 1999 (rillettes) : Presse.....	102
Annexe 32	Epidémie 2000.....	105
Annexe 33	Protocole Communication Listeria	111
Annexe 34	Protocole Prélèvements alimentaires	116
Annexe 35	Procédure Fonctionnement cellule Listeria	122
Annexe 36	Note de service DGAL agrément export.....	126
Annexe 37	Note de service DGAL production fromages.....	128
Annexe 38	Bilan Plan de surveillance produits carnés	129
Annexe 39	Note de Service DGAL Hygiène à la distribution	136
Annexe 40	Note de Service DGAL Produits contaminés	140
Annexe 41	Avis du CSPHF du 8septembre 1992 relatif à Lm et alimentation.....	145
Annexe 41	Avis du CSPHF relatif à Lm et alimentation	147
Annexe 42	Enquête auprès des médecins.....	149
Annexe 43	Note InVS 2007 sur l'augmentation de la listériose	151

PICARD
 Si vous perdez plus souvent
 vos clés que la tête,
 voici la solution...
 4, rue Saint-Jacques 75002 Paris

A 1

VENDREDI 27 NOVEMBRE 1987

**Après l'interdiction de vente du vacherin suisse
 responsable de la mort de plusieurs personnes**

**La guerre
 du fromage**

*Jugé responsable de cent onze cas de listériose, dont plusieurs mortels,
 le vacherin Mont d'Or du canton de Vaud a été interdit à la vente.*

Malgré l'extrême localisation du phénomène, une psychose se développe qui touche les fromages français.

La guerre du fromage aura-t-elle lieu ? En Suisse, pays natal du vacherin mortel, on n'est pas loin de le penser et c'est d'un air très soupçonneux qu'on contrôle désormais minutieusement tous les fromages français à croûte fleurie qui passent la frontière. Jusqu'à présent, seul le vacherin du Jura valais, res-

**PAR VALÉRIE
 DUPONCHELLE**

portable victime d'une épidémie mortelle de listériose et à ce titre interdit à la vente depuis vendredi, semblait sur la liste (nos éditions du 23 novembre). Aujourd'hui, les mesures qui visent de bloquer le flux du fromage de canton de Vaud menacent nos glaciers nationaux suisses. La Suède en a prescrit hier quatre « à titre préventif »... Pourquoi chez les consommateurs suisses, désolation chez les gastronomes depuis que le vacherin Mont d'Or a été rendu officiellement responsable de vingt-cinq des treize et un cas mortels de listériose enregistrés dans le canton de Vaud depuis 1983. Cinq producteurs et gros commerçants de ce savoureux fromage, le canton figuré en rouge dans les annuaires touristiques italiens avec un record de cent onze cas en quatre ans, dont dix cas de ces deux dernières mois, qui ne sont soignés par le mort de trois adultes, dont deux vieillards, et d'un nouveau-né. On enquête - huit malades sur dix avaient mangé du vacherin Mont d'Or. On analyse; verdict du laboratoire cantonal : 82 % des cas sont imputables au dit fromage.

Vendredi dernier, l'alerte est donnée. Le conseil d'Etat vaudois décide de suspendre la production et la vente du vacherin Mont d'Or, devenu l'ennemi numéro un. Les cantons



de Zurich et de Neuchâtel envahissent le pas, puis toute la Confédération. Cent cinquante tonnes de cette pâte molle et parfumée seront retirées du marché suisse pour être fondues. Partout ailleurs, on réagit avec plus ou moins de célérité. En France, les fromages incriminés sont retirés de la consommation dès lundi par les services vétérinaires. En Grand-Bretagne, une circulaire publiée par le ministère britannique de la Santé met désormais en garde les consommateurs contre les dangers du vacherin suisse avant qu'il ne disparaisse tout à fait des états et des plateaux de fromage.

Première en la matière, la Suède en profite pour faire aussi coup double. « A titre préventif », elle décide mercredi de fermer ses frontières au commerce vaudois ainsi qu'à quatre fromages français - le fromage de Bresse, le Tourne de l'Ain, le bleu de Bresse et le Lyz Bleu, pages auxceptibles, selon l'OCDE suédoise pour l'hygiène et l'alimentation, de contenir dans leur croûte fleurie la bactérie mortelle. Aucun cas d'intoxication n'a été enregistré en Suède

mais des traces de listériose microscopiques ont été relevées ces derniers jours sur un échantillon de nos fromages exportés jusque-là avec succès en Suède. Coïncidence ?

Devant cette mesure « préventive » aux allures discriminatives, les autorités françaises optent pour la sévérité et se contentent de rappeler le « plan de surveillance rigoureux établi au niveau de chaque usine » ainsi que les résultats irréguliers des derniers contrôles sanitaires appliqués. L'ort qui depuis vendredi, on sent vent le vent de ce côté de la frontière franco-suisse. N'a-t-il pas fallu faire précéder aussitôt, communiqué officiel vaudois à l'appui, que « le succès épidémiologique de la listériose n'avait été retrouvé nulle part ailleurs en Europe que dans le canton de Vaud, sur le territoire du vacherin Mont d'Or et dans son environnement » ?

« Il s'agit pour l'instant d'un problème ponctuel de contamination microbiciotique dans une zone géographique extrêmement localisée, et qui ne met même pas en cause le vacherin Mont d'Or fabriqué dans le Jura français », rassurent Michèle Brel, responsable de l'information au CSDI (Centre d'information et de documentation de l'industrie laitière). Il est vrai que la même appellation contrôlée recouvre dans fromages de fabrication distincte, le vacherin suisse siers fait avec du lait thermisé et le jurassien avec du lait cru. « Cela prouverait plutôt que notre producteur, plus efficace, résiste mieux aux bacté-

ries », en concluent les producteurs de chez nous.

Où s'arrête la contamination, où commence la psychose ? « Notre dernière série de contrôles, qui, d'ailleurs, se poursuit, nous permet de l'affirmer : il n'y a pas de fromage français contaminé, la situation est partiellement stable », souligne Régis Lecœur, le directeur de la qualité au ministère de l'Agriculture.

« En une semaine d'analyses intensives, nous n'avons eu aucun résultat positif en ce qui concerne le fromage que qu'on vendait en Suisse et ça ne nous a pas fait gagner un centime », dit-il. « Mais il n'y a pas de raison pour se rassurer maintenant sur les fromages français... A ce rythme, le combat pourrait très bien être infini et ça nous déplaît. Il faut une prise de conscience mondiale des faits, afin de les dériver nous vers une catastrophe ».

**« Manoeuvre
 protectionniste »**

Quasi-totalement, tel est bien le sentiment des fromagers de la région de Pontarlier (Doubs), pourtant accablés par la prohibition de leur vache, mais qui devront peut-être arrêter leur production de vacherin Mont d'Or faute de demandes au même de ramol de marchandes. Deux cents tonnes de ces fromages, victimes de l'embargo avec leurs homologues suisses, s'écoulaient déjà dans les caves. « Notre vacherin n'a rien à voir avec le leur, les analyses sanitaires sont régulières et notre région soumise à une appellation contrôlée, plaide

le producteur de Châtillon. Non seulement la fabrication au lait cru apporte des garanties antibactériennes, mais nous autres jurassiens, ne pourrions pas nous biter à partir de l'analyse, comme les Suisses. Et si l'analyse était en cause ? » Il s'agit de nourrir le par fromage humain consacré en file.

Dans la vallée de Joux, aujourd'hui partie condamnée du vacherin vaudois, on cherche alors le pourquoi et la corrélation de la contamination. Tout ce que l'on sait, c'est qu'elle est toujours au fromage lui-même et sa consommation d'avoir été apportée par un agent extérieur, eau, lait, habit humain ou animal. Conspiration possible de cette épidémie mystérieuse, tous les fromages y sont devenus suspects, surtout les nôtres. « Méthodiquement le vacherin Mont d'Or fait partie du passé, c'est au tour du Jura, de la Tourne de Bresse et du bleu de Bresse d'être dans le collimateur. On met même en doute les méthodes d'analyse françaises », rapporte un Lausannois. L'épître précédente ?

Pour l'instant, pas de barrage officiel contre nos pâtes molles à croûte fleurie. L'officié fédéral suisse de la Santé publique a fait savoir, hier, qu'il avait été soumis à une enquête contre les importations, attendant les résultats d'analyses entreprises par les laboratoires suisses. « Jusqu'à présent, nous n'avons rien constaté », assure-t-il. En France, les producteurs de camembert de Normandie comme ceux du bleu de Bresse ont très mal accueilli le message de « prévention » sévère et ont cherché bien des fois leurs fromages contre une « manoeuvre protectionniste ». Les centres « éviter la contagion ».

Les Suisses sont à cet égard, exemplaires : lors de leur vache, nombre d'entre eux se font précéder par acheter des faits de Mont d'Or avant leur destruction, quitte à aller en France... Et à retirer la croûte de fromage.

Enquête, à Pontarlier, de J.-M. BURLY et, à Genève, de Laurent MASSU.



**Une bactérie
 très résistante**

Maladie intestinale, la listériose a causé 31 décès en Suisse dans le canton de Vaud depuis 1984. Depuis 1983, 111 cas ont été recensés dans ce canton. « Mais cette maladie est loin d'être exceptionnelle. En France, près de 200 personnes seraient atteintes dans les Alpes françaises en 1987 des suites de cette infection, et 637 cas auraient été répertoriés cette année même », a remarqué hier M. Pénneret

professeur de microbiologie à la faculté de médecine et grand spécialiste des listérioses, qu'il cite : « Mais contrairement aux autres bactéries, elle se cultive et se multiplie à très basse température : à -20, elle continue donc à se développer dans un réfrigérateur ».

Le Monde

20 JAN. 2000

HORIZONS-DÉBATS

Listeria et l'hystérie

par Jean-Louis Gaillard

UNE bactérie tueuse. Une industrie alimentaire obsédée par le profit. Des informations que l'on cache au grand public. Tous les ingrédients sont là pour une « bonne bouffe » médiatique. A l'heure des OGM, de la « vache folle » et autres viandes à la dioxine ou aux hormones. Ah ! le bon vieux temps où la viande était viande et le petit commerçant si chaleureux (quoiqu'un peu cher), et où les bactéries savaient rester à leur place ! Cela pourrait être vrai, mais ce n'est pas la vérité. Plutôt une sorte d'écume médiatique un peu racoleuse. Une présentation des faits qui carresse le consommateur dans le sens du poil. Et le consommateur a le poil sensible, en ce moment.

Les informations qui sont diffusées sont toutes parfaitement correctes, il faut le reconnaître. Mais elles sont assaisonnées d'une forte dose de catastrophisme et d'une pointe de lynchage médiatique qui cachent l'essentiel. Reprenons-les sous un éclairage un peu différent. En ajoutant quelques données passées sous silence, probablement parce que trop « positives ».

Première notion, rarement mise en avant : les cas de listériose sont en régression constante depuis l'essor de l'alimentation industrielle. On déplorait 3 à 4 fois plus de listérioses il y a vingt ans. Des cas sporadiques mettant en cause une multitude de sources de contamination. Des sources jamais identifiées, car non identifiables. D'où un sentiment, totalement factice, de sécurité. Les cas sporadiques représentent encore la majorité des listérioses recensées à l'heure actuelle. Mais les aliments industriels sont les seuls accusés, car, de par leur large diffusion, ils sont responsables de cas épidémiques. Et là, il devient possible de retrouver l'aliment en cause. Un effet de loupe qui déforme la réalité !

Les *Listeria* contaminent à bas bruit de nombreux aliments, et beaucoup d'entre elles sont peu ou pas pathogènes pour l'homme. La présence de *Listeria* ne signifie donc pas forcément qu'un produit est impropre à la consommation. Les industriels sont tenus de contrôler très régulièrement leur production. Et trouvent donc très régulièrement des *Listeria*.

L'objectif général fixé par la réglementation en vigueur est le « zéro *Listeria* » pour 25 grammes d'aliment (toutes les normes citées ici concernent exclusivement l'espèce *Listeria monocytogenes*, la seule *Listeria* réellement pathogène pour l'homme).

Mais, pour certains produits, dont les charcuteries, cette même réglementation tolère la présence de quelques *Listeria*, du moment que le producteur fait réaliser des études dites de vieillissement prouvant qu'à la date de péremption il y aura moins de 100 *Listeria* par gramme. On peut donc très bien voir la mise sur le marché d'un aliment contenant des *Listeria*. Bien sûr, en cas d'épidémie, le message se brouille devant la gravité des cas : « Ils savaient, ils n'ont rien dit, des morts auraient pu être évitées ». Phrases terribles, définitives. Alors que le débat doit être porté en amont, sur le terrain de l'établissement des normes.

Le problème des normes est en effet au cœur du débat. Continuer de tolérer la présence de *Listeria* dans certains aliments, bien sûr à des taux très faibles, est-il acceptable ? Il faut comprendre qu'un produit peut faire un sacré bout de chemin avant d'être consommé. Et le taux de *Listeria* peut être multiplié par 10, 100, 1000, voire plus, atteignant alors des chiffres dangereux. Cela va vite si la fameuse chaîne du froid n'est pas respectée. Mais même si elle l'est, la contamination croît doucement, les *Listeria* étant parmi les rares bactéries à pouvoir se multiplier au froid. Sans altérer, à la différence de la plupart des autres bactéries, les qualités organoleptiques des aliments.

Les délais entre vente et consommation, les températures de stockage, les éventuelles cuissons et recuissons, autant de variables pouvant faire passer un aliment de la catégorie consommable à celle de produit dangereux, et inversement. Des variables que le producteur ne contrôle pas. Pour compliquer le tout, nous ne sommes pas égaux devant le risque représenté par les *Listeria*. Les femmes enceintes, les sujets âgés,

les personnes aux défenses immunitaires amoindries sont beaucoup plus sensibles à la maladie.

« Dans certaines usines confrontées à un problème de contamination par des *Listeria*, on pourrait manger par terre », rapportent ceux qui sont chargés des contrôles. C'est une dernière notion souvent mal comprise : les *Listeria* goûtent fort la propreté. Pour une raison très simple. Sur des surfaces traitées par des agents nettoyants auxquels elles résistent partiellement, les *Listeria* se retrouvent sans compétiteurs. Car il faut bien comprendre qu'il existe une formidable lutte pour la vie entre micro-organismes. Dans un

environnement naturel, les *Listeria* voient leur développement fortement limité par leurs congénères qui détournent les ressources nutritives du milieu à leur profit et vont jusqu'à produire des toxines pour les éliminer. Ce fragile équi-

Paradoxe : un luxe de précautions fait le lit des « Listeria ». Et explique en partie pourquoi la listériose est l'apanage des pays à haut niveau d'hygiène

libre est rompu en cas de nettoyage. D'où ce paradoxe d'un luxe de précautions qui fait le « lit » des *Listeria*. Et qui explique en partie pourquoi la listériose est l'apanage des pays à haut niveau d'hygiène.

Sans sombrer dans l'autosatisfaction béate - car il y a toujours à faire dans ce domaine -, la France dispose de moyens efficaces de prévention et d'action en matière de listériose. Une fois n'est pas coutume dans notre pays, les leçons du passé ont été retenues. Dont celle, terrible, de l'épidémie de listériose de 1992, à l'origine de 85 décès et avortements. C'est à cette époque que s'est mis en place un système de veille et d'intervention dont l'efficacité a été largement démontrée par la suite. Y compris dans l'épidémie actuelle, dont l'ampleur aurait pu être beaucoup plus importante.

Autre fait à signaler : l'absence de « guerre des polices ». Les uns et les autres collaborent efficacement. Les individus : médecins traitants, biologistes. Les institutions : les Ddass, l'Institut Pasteur, l'Institut de veille sanitaire, la direction générale de l'alimentation, la direction générale de la santé, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

Une prouesse si l'on considère que sont amenés ainsi à coopérer les ministères de la santé, de l'agriculture et de l'économie !

Le terme « épidémie » appliqué aux cas récents de listériose évoque la peste ou le choléra. On en est, heureusement, fort loin, puisque l'on déplore à ce jour moins de 10 cas, dont 2 mortels. Qu'on ne se méprenne pas sur le sens de cette remarque. Il ne s'agit pas de dédouaner qui que ce soit et encore moins d'occulter les peines de ceux qui ont été touchés par la maladie.

Il s'agit de souligner le caractère vraiment exceptionnel de la listériose (moins de 250 cas par an ces dernières années) eu égard aux tonnes d'aliments que nous ingurgitons. Et comparativement aux autres causes de mortalité chez l'homme. Ce qui pose la question de l'impact que ce type d'événement mérite d'avoir sur nos comportements.

Une question qui nous ramène tout droit au débat qui agite nos sociétés, du « zéro risque, zéro défaut ». Le fameux principe de précaution. Celui des pays riches, gagnés, sans autre ressort que le consumérisme à l'outrance. Bref, sans appétit !

Jean-Louis Gaillard est chef de service (microbiologie) à l'hôpital Raymond-Poincaré de Garches et professeur de microbiologie à la faculté de médecine Paris-Ouest.

Annexe 3 Contamination transfusionnelle



CENTRE NATIONAL DE REFERENCE POUR LA LYSOTYPIE ET LE TYPAGE MOLECULAIRE DES *Listeria*

RAPPORT POUR L'ANNEE 1992

J. Rocourt et Ch. Jacquet

Aout 1993

20

Transmission de la listériose par transfusion (cas décrit dans le rapport du CNR
pour l'année 1991 (17)) et résumé ci-dessous :

poche concentré globulaire → patient
(souche 1/2b, 2685)

poche concentré plaquettaire → patient
(pas de recherche de *Listeria*) (souche 1/2b, 2685)

La recherche de *L. monocytogenes* n'a pas été réalisée sur la poche de concentré plaquettaire reçue par le deuxième malade. Les deux poches provenaient d'un même donneur qui a refusé tout examen bactériologique.

L'étude des trois souches, isolées chez deux des malades et à partir d'une poche de concentré globulaire administrée à l'un de ces malades transfusés, a été effectuée en 1992 et a montré qu'elles étaient identiques quant aux marqueurs utilisés (sérovar 1/2b, lysovar 2685 et mêmes pulsotypes avec *Apai*, *SmaI* et *NotI*).

Il s'agit de la première observation impliquant des dérivés sanguins dans la transmission de la listériose. Une étude très simple, basée sur l'ensemencement direct de poches de sang et de ses dérivés à la date limite de leur utilisation permettrait d'élucider le rôle éventuel (et *a priori* peu probable vu l'absence d'observations similaires dans la littérature) de la transfusion sanguine dans la transmission de la listériose.

A 4

REPUBLIQUE FRANCAISE
 MINISTERE de L'AGRICULTURE
 DIRECTION des SERVICES VETERINAIRES

Bureau : 5è. Poste... : 341 5, rue Ernest Renan 92130 Issy-les-Moulineaux Tél. 645-21-18	Circulaire ... : n° B 960 du : 10 septembre 1975 Classement ... : PA 32513
--	--

GB/MM - DSV n° 125 C

Le DIRECTEUR des SERVICES VETERINAIRES
 . à
 Messieurs les DIRECTEURS DEPARTEMENTAUX
 des SERVICES VETERINAIRES
 sous-couvert de Messieurs les PREFETS

(à l'attention de Messieurs les Directeurs
 des Laboratoires départementaux)

OBJET... : Listériose - Epidémiologie.

Le Ministère de la Santé vient de me faire connaître sa préoccupation devant une apparente recrudescence des cas de listériose humaine.

Il exprime le souhait que les Services Vétérinaires puissent aider à préciser s'il existe une corrélation entre l'évolution de cette maladie chez les animaux et l'augmentation des cas de listériose chez l'homme.

Pour répondre à cette demande, il apparaît souhaitable, dans un premier temps, de regrouper les renseignements qui ont pu être obtenus au niveau des laboratoires départementaux sur

.../...

PLAN de DIFFUSION

<u>Pour exécution :</u> - D.S.V.	<u>Pour information :</u> - PREFETS - CONTROLEURS GENERAUX des Services Vétérinaires - D.D.A.
-------------------------------------	---

A 4

-2-

ce sujet et qui représentent un apport important à la connaissance de cette infection.

Vous voudrez bien porter sur les tableaux annexés à la présente circulaire, les renseignements dont vous disposez, en remontant le plus possible dans le temps, mais en indiquant au minimum ceux qui intéressent 1973, 1974 et les trois premiers trimestres de 1975.

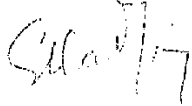
Il serait bien entendu du plus grand intérêt que des remarques d'ordre scientifique ou technique ayant une incidence épidémiologique, puissent être formulées (il n'est cependant pas nécessaire de rappeler les publications effectuées).

Les documents remplis seront adressés au :

LABORATOIRE CENTRAL de RECHERCHES VETERINAIRES
22, rue Pierre Curie
94700 MALSONS-ALFORT
(à l'attention de Monsieur QUINCHON)

Une note sur la Listériose, rédigée par Monsieur GLEDEL, Directeur de Recherches, est également jointe à la présente circulaire.

Le DIRECTEUR des SERVICES VETERINAIRES



E. MATHIEU

P.J.-NOTE et TABLEAUX

7
A.4
N O T Econcernant la LISTÉRIOSE

Les études relatives à la listériose bénéficient actuellement de l'amélioration sensible des techniques bactériologiques permettant l'isolement du germe responsable, ainsi que de l'intérêt accru que les chercheurs paraissent manifester à celui-ci, ce qui est peut-être de nature à interférer éventuellement dans une relative augmentation des cas cliniques observés.

Des données concernant la biologie des *Listeria*, ainsi que des renseignements d'ordre épidémiologique, ont été accumulés au cours des dernières décennies, mais leur caractère fragmentaire n'a pas permis de résoudre un certain nombre de problèmes que pose le développement de l'infection à *Listeria*.

Les Laboratoires Vétérinaires ont effectué des recherches sur ce sujet, en particulier ceux des Directions Départementales des Services Vétérinaires (Sarthe, Ille-et-Vilaine, Haute-Vienne, entre autres). Ces travaux ont souvent été conduits en collaboration avec des Services médicaux. Cette collaboration entre médecins et vétérinaires s'impose d'ailleurs à l'évidence, dès que des cas cliniques humains ou animaux sont observés. Elle s'est concrétisée au sein des Comités d'Etudes des Zoonoses, dont les Professeurs MAUPAS (CHU de TOURS) et COURTIER (CHU de NANTES) sont les principaux animateurs pour ce qui concerne la listériose.

Listeria monocytogenes apparaît maintenant comme un germe ubiquitaire, retrouvé dans de très nombreuses espèces animales domestiques ou sauvages : mammifères (une trentaine), oiseaux, animaux à sang froid, insectes.

Le réservoir naturel semble être hydrotellurique et il est intéressant de reprendre les termes utilisés par WEIS et SEELIGER (Applied Microbiology, juillet 1975) : " Il semble que *Listeria monocytogenes* soit un germe saprophyte qui vit dans l'environnement, sol, plante, et qui par conséquent peut contaminer l'homme et les animaux selon diverses modalités à partir de diverses sources ".

La notion épidémiologique classique selon laquelle la maladie humaine est toujours d'origine animale, ne peut plus être acceptée à l'heure actuelle et JOUBERT considère la listériose comme " une sapro-ortho-zoonose mineure mais grave, isosymptomatique, extensive, non réversible, accidentelle et quelquefois professionnelle ".

.../...

A 4

-2-

Listeria monocytogenes a d'ailleurs été mis en évidence chez des humains et des animaux apparemment sains (féces et rhinopharynx). Il apparaît comme un germe "exploiteur de situation", profitant de toute défaillance du système immunitaire.

C'est d'ailleurs l'absence de relation apparente entre un contagé animal et l'apparition de cas de listériose humaine, qui conduit certains médecins à mettre en cause les denrées alimentaires d'origine animale. Or il n'existe, à l'heure actuelle, que fort peu d'informations disponibles sur ce sujet. La recherche du germe dans le cas d'espèce, se révèle souvent décevante et toujours délicate. Il apparaît cependant souhaitable que cet aspect de la contamination humaine fasse l'objet d'études sérieuses qui seront nécessairement d'assez longue durée. Il est à signaler qu'actuellement le LABORATOIRE CENTRAL d'HYGIENE ALIMENTAIRE a entrepris la recherche de *Listeria* dans les viandes.

En ce qui concerne les espèces animales domestiques payant, dans notre pays, le plus lourd tribut à la listériose, on doit retenir les ovins, les caprins et les bovins. Le rôle joué dans le développement de pseudo-enzooties de listériose, par l'ensilage de maïs figurant dans l'alimentation des animaux, a été démontré par divers auteurs vétérinaires.

Les enquêtes épidémiologiques concernant la listériose risquent malheureusement de conserver un caractère fragmentaire, car il est peu concevable de mettre en oeuvre un dépistage systématique en raison de l'importance mineure, au plan de la pathologie animale de cette maladie.

L'isolement du germe constitue actuellement l'élément déterminant de toute enquête étant donné que, dans l'état actuel de nos connaissances, les épreuves sérologiques utilisables se révèlent ne posséder qu'une spécificité limitée.

Par contre, les enquêtes épidémiologiques orientées, mises en oeuvre lors de la constatation de cas cliniques devraient se développer et créer ou renforcer les contacts entre médecins et vétérinaires dans ce domaine.

J. GLEDEL

Directeur de Recherches

A 5

CIRCULAIRE RELATIVE À LA LISTÉRIOSE ET À LA LÉGIONELLOSE

D.G.S./P.G.E./1 C n° 238 du 28 mars 1989

Dans le domaine des maladies transmissibles, les médecins inspecteurs de la Santé et les ingénieurs sanitaires sont régulièrement confrontés à de nouveaux problèmes nécessitant une mise à jour de leurs connaissances et des protocoles d'intervention. C'est le cas actuellement pour la listériose et pour la légionellose.

1. LISTÉRIOSE

L'hypothèse du rôle de l'alimentation dans la transmission de la listériose a été maintes fois confirmée; lors de la survenue de cas groupés, une investigation est donc nécessaire pour rechercher un éventuel aliment à l'origine de la contamination.

Les particularités cliniques et épidémiologiques de cette maladie ont justifié la mise en place d'une surveillance particulière et la rédaction d'un protocole spécifique d'intervention que vous trouverez dans un document ci-joint.

Compte tenu de la gravité de la listériose, son diagnostic est le plus souvent porté en milieu hospitalier; je vous serai donc obligé de bien vouloir diffuser, pour information, ce protocole aux directeurs d'hôpitaux et aux présidents des commissions médicales d'établissement.

2. LÉGIONELLOSE

Depuis le décret n° 07-1012 du 11 décembre 1987, la légionellose est une maladie à déclaration obligatoire. Cette nouvelle modalité de surveillance conduit légitimement à des demandes d'intervention lors de la survenue de cas groupés.

Dans cette perspective, il m'est d'autant plus important que les médecins inspecteurs de la Santé et les ingénieurs sanitaires puissent bénéficier d'une mise à jour de leurs connaissances sur cette maladie pour répondre au mieux aux demandes d'intervention. Vous trouverez donc ci-joint une mise au point récente sur la légionellose.

Pour tous renseignements complémentaires, vous pourrez contacter le Bureau des maladies transmissibles à la Direction générale de la Santé. Vous voudrez bien me faire part des difficultés rencontrées dans l'utilisation de ces protocoles d'intervention.

Le Directeur général de la Santé,
Professeur Jean-François GILARD

Note de la rédaction :

Les annexes, trop longues pour être publiées dans le *B.E.H.*, peuvent être consultées dans le *Bulletin officiel*, S.P.S. 89/19, pages 131 à 151.

AS

SFS 89/19 139

- compléter les questionnaires d'enquête après des malades et des témoins, si possible à l'hôpital. Pour que l'enquête puisse aboutir, il faut pouvoir effectuer des prélèvements alimentaires et donc avoir une orientation le plus vite possible.
 - analyse possible des questionnaires au niveau local (cf. guide d'investigation des foyers infectieux alimentaires collectifs) et envoi d'un courrier au L.N.S. La mise en œuvre des enquêtes peut être aidée ainsi à l'analyse, on avec des enquêtes précédentes et peut
 - mise au point d'un deuxième questionnaire pour préciser les marqueurs et les distributeurs des aliments suspectés par le premier questionnaire. Cette mise au point peut se faire avec l'aide de la D.G.S. ou de L.N.S.
 - 3. Si les souches de *Listeria* ne peuvent pas être différenciées par la typologie (souches non typables) :
- Phase 3. Etude bactériologique des aliments.
1. Prélèvements alimentaires réalisés par l'analyse du questionnaire 2. effectués par les services de la direction des services vétérinaires du département.
 2. Envoi de ces prélèvements au laboratoire vétérinaire départemental de Tours ou à l'un des laboratoires vétérinaires départementaux cités au chapitre IV.
- IV. - Les intéressés dans l'enquête épidémiologique
- Enquête cas-témoins :
- au niveau local, D.D.A.S.S. :
 - biologistes hospitaliers ;
 - médecins hospitaliers ;
- au niveau national :
- laboratoire national de la santé, section de recueil de données épidémiologiques, 25, boulevard Saint-Jacques, 75680 PARIS CEDEX 14, tél. : 45-55-25-67, poste 38 ;
 - direction générale de la santé, bureau des maladies transmissibles, 1, place Fomeny, 75007 Paris, tél. : 47-65-25-50.
- Etude bactériologique :
- sérotypie :
 - centre national de référence des *Listeria* : (Dr Courteau, faculté de médecine, laboratoire de microbiologie, I, rue Cuvier, 44035 NANTES CEDEX, tél. : 40-48-30-09 ;
 - typologie : Tours (Dr Audureau), hôpital Trousseau, laboratoire de microbiologie, 2, boulevard Tonnelier, 37064 TOURS CEDEX, tél. : 47-47-47-47, poste 5600 ;
 - institut Pasteur (Dr Rogoziński), unité d'écologie microbienne, centre international de typologie des *Listeria*, 25, rue du Docteur-Roux, 75734 PARIS CEDEX 15, tél. : 45-65-83-31.
- Etude des aliments :
- Au niveau local :
- direction des services vétérinaires départementaux ;
 - laboratoires vétérinaires départementaux suivants :
16, boulevard Fred-Samaroni, B.P. 303, 14014 CAEN CEDEX ;

SFS 89/19 140

- laboratoire vétérinaire départemental de Tière, 1, avenue Saint-Roch, 38029 GRENOBLE CEDEX ;
 - laboratoire vétérinaire départemental de la Mayenne, 224, rue du 58-45-068, 53000 LAVAL CEDEX ;
 - laboratoire vétérinaire départemental du Bas-Rhin, 2, place de la République, 67000 Strasbourg ;
 - laboratoire vétérinaire départemental de Saône-et-Loire, 469, rue des Epinodes, 71052 MACON CEDEX ;
 - laboratoire vétérinaire départemental de la Vienne, 39, rue de Beaulieu, 86034 POITIERS CEDEX ;
 - laboratoire vétérinaire départemental de la Sarthe, B.P. 139, 37, rue de Bellevue, 72000 Le Mans ;
 - laboratoire vétérinaire départemental de la Haute-Vienne, rue d'Albert, 87000 Limoges ;
 - laboratoire vétérinaire départemental des Vosges, préfecture des Vosges, 5, rue Gambetta, 55051 EPIVAL CEDEX.
- Au niveau local et national :
- laboratoire vétérinaire d'Indre-et-Loire (centralise toutes les souches d'origine alimentaire), 40, rue Gustave Eiffel, 37021 TOURS CEDEX ;
 - laboratoire central d'hygiène alimentaire, 43, rue de Danzig, 75015 Paris.
- Critères d'appariement des témoins
- Ces critères sont classés par ordre de priorité décroissant.
- Listeriose chez une femme enceinte ou nouveau-né*
- Listeriose chez un nouveau-né ou croissant*
1. Femme enceinte suivie dans la même maternité (ou par le même médecin) consultant dans les quinze jours suivant (ou précédant) la date du prélèvement positif.
 2. Femme résidant, au val, le cas, dans la même localité ou, à défaut, dans le même canton ou dans un rayon de trente kilomètres.
 3. Nombre de semaines d'accouchement identique (± quatre semaines).
 4. Age identique (± cinq ans).
- Listeriose chez un nouveau-né (< 75 J)*
- ou chez une mère avec nouveau-né concomitant
1. Mère ayant accouché dans la même maternité dans les quinze jours suivant (ou précédant) la date d'accouchement du nouveau-né atteint.
 2. Mère résidant, au val, le cas, dans la même localité ou, à défaut, dans le même canton ou dans un rayon de trente kilomètres.
 3. Terme de la grossesse identique (± quatre semaines).
 4. Age de la mère identique (± cinq ans).
- Listeriose de l'adulte ou de l'enfant*
1. Témoin hospitalisé dans le même hôpital ;
 - si le cas présente une pathologie sous-jacente (cancer, éthyisme, diabète, transplantation), appariement sur cette pathologie ou sur une autre cause d'immunosuppression ;

A5

SFS 89/19

141

- si le cas ne présente pas de pathologie suspecte apparente avec une personne hospitalisée en France/étranger.
- 2. Témoin résidant, surtout le cas dans la même localité que le défunt, dans le même canton ou dans un rayon de 2000 km.
- 3. De même sexe.
- 4. Age identique (\pm 5 ans).

Laboratoire national de la santé
25, boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris

Direction générale de la santé
bureau 1 c, 1, place Fontenoy, 75007 Paris

QUESTIONNAIRE LISTÉRIOSE

Rappel : pour chaque malade, au moins 2 témoins doivent être apparés
(cf. protocole d'intervention)

Identification

Date du questionnaire : [][][][]

Malade : [][]

N° du malade :

Date diagnostic de la maladie : [][][]

Témoin : [][]

N° du témoin :

Date diagnostic du cas index : [][][]

Nom :

Prénom :

Date de naissance : [][][][]

Sexe :

Nationalité :

Adresse :

Profession de la personne interrogée :
du (de la) conjoint(e) :

Téléphone :

Questionnaire complété :

Hôpital : [][]

Téléphone : [][][]

Courrier : [][]

Domicile : [][]

Hôpital :

Service :

Nom de l'enquêteur :

Coordonnées :

SFS 89/19

Toutes les questions posées se rapportent à la période du mois précédent :

- la date du diagnostic, s'il s'agit d'un malade ;
- la date du diagnostic du cas correspondant (cas index), s'il s'agit d'un témoin.

Le verso de chaque page peut vous permettre d'apporter des renseignements complémentaires à ce questionnaire.

Interrogatoire

Avez-vous effectué un séjour hors de votre département ? OUI NON
 Si oui, lieu : _____ Date approximative : _____ Durée : _____
 Avez-vous eu un épisode fébrile ou un malaise ? OUI NON
 Si oui, lesquels ? et indiquer la date : _____ Durée : _____
 Frissons
 Brûlures micrобиennes
 Maux de tête
 Courbatures
 Diarrhée
 Douleurs pelviennes
 Douleurs abdominales
 Autres

Avez-vous pris des antibiotiques ? OUI NON
 Si oui, lesquels ? _____ Durée : _____
 Avez-vous habituellement des troubles digestifs ou des maux d'estomac ? OUI NON
 Si oui, prenez-vous des médicaments ? OUI NON
 Lesquels ? _____ Durée : _____
 Êtes-vous en contact avec des animaux ? OUI NON
 Si oui, lesquels :

Chien <input type="checkbox"/>	Chat <input type="checkbox"/>	Oiseau <input type="checkbox"/>
Porc <input type="checkbox"/>	Vache <input type="checkbox"/>	Mouton <input type="checkbox"/>
Volaille <input type="checkbox"/>	Lapin <input type="checkbox"/>	Cheval <input type="checkbox"/>
Chèvre <input type="checkbox"/>		

143

QUESTIONNAIRE ALIMENTAIRE

Aliments consommés depuis un mois

(Cochez la case qui convient en précisant, si possible, la marque)

Dans quels établissements achetez-vous régulièrement vos achats ?
 Grandes surfaces Épiceries Marché Traiteur Chaînes de surgelés
 Où prenez-vous habituellement vos repas ?
 Mâché :
 Chez vous Restaurant collectif Autre Fast-food
 Soir :
 Chez vous Restaurant collectif Autre Fast-food
 Week-end :
 Chez vous Restaurant collectif Autre Fast-food
 Lait

Quantité consommée par jour :
 Jamais Moins de 1/4 de litre Plus de 1/4 de litre
 Consommé :
 Froid Tiède Chaud Après ébullition
 Type de lait :
 Cru
 Pasteurisé (exemple : bouteille plastique à gros goulot)
 Sterilisé (exemple : bouteille plastique à petit goulot)
 U.H.T. (brique en carton)
 Sec (en poudre)
 Quantité du lait :
 Entier (emballage rouge)
 Demi-crème (emballage bleu)
 Ecru (emballage vert)
 Marque : _____
 Lieu d'achat : _____

144

Consommation :

Jamais Moins d'une fois par semaine Plus d'une fois par semaine
 Emballage industriel Servi par votre détaillant
 Nature Aux fruits
 Volume :
 Grand Petit
 Marque : _____
 Lieu d'achat : _____

144

SPS 89/19

AS

Yogourts

- Consommation :
 Jamais Moins d'une fois par semaine Plus d'une fois par semaine
 Emballage industriel Fais à la maison
 Nature Aux fruits Crème A boire Petits suisses
 Marque :
 Lieu d'achat :

Crème fraîche

- Consommation :
 Jamais Moins d'une fois par semaine Plus d'une fois par semaine
 Emballage industriel Servi par votre détaillant
 Consommée crue Avec des plats cuisinés
 Marque :
 Lieu d'achat :

Crèmes glacées

- Consommation :
 Jamais Moins d'une fois par semaine Plus d'une fois par semaine
 Préparation industrielle Préparation artisanale
 Marque :
 Lieu d'achat :

Oeufs

- Consommation :
 Jamais Moins d'une fois par semaine Plus d'une fois par semaine
 Consommés :
 Cuis A la coque Sur le plat Poêlés
 Durs Omlette Autre
 Lieu d'achat :

Fromages

- Consommation :
 Jamais Moins d'une fois par semaine Plus d'une fois par semaine
 Mangez-vous le fromage :
 Peu fait Moyennement fait Très fait
 Mangez-vous la croûte de certains fromages ? OUI NON
 Si oui, lesquels :
 Pouvez-vous cocher les fromages que vous vous souvenez avoir consommés depuis deux mois ?
 Précisez, le cas échéant, la marque habituellement consommée.
 Pour le conditionnement, indiquer l'initiale : [M] Boite, [P] Preenball, [C] Coupé, [R] Rapé.

FROMAGE (souvent)	CONDITIONNEMENT	LEU D'ACHAT ET MARQUE (S)
<input type="checkbox"/> Camembert		
<input type="checkbox"/> Brie		
<input type="checkbox"/> Coulommiers		
<input type="checkbox"/> Choucroute		
<input type="checkbox"/> Caire de l'Est		
<input type="checkbox"/> Saint-Marcellin		
<input type="checkbox"/> Neuchâtel		
<input type="checkbox"/> Caprin des dunes		
<input type="checkbox"/> Belle des d'anges		
<input type="checkbox"/> Saint-Albary		
<input type="checkbox"/> Maroilles		
<input type="checkbox"/> Pont d'Evignon		
<input type="checkbox"/> Munster		
<input type="checkbox"/> Saint-Florentin		
<input type="checkbox"/> Epoisse		
<input type="checkbox"/> Boursault		
<input type="checkbox"/> Poil de Carotte		
<input type="checkbox"/> Vacherin		
<input type="checkbox"/> Isanet		
<input type="checkbox"/> Saint-Paulin		
<input type="checkbox"/> Tomme de Savoie		
<input type="checkbox"/> Saint-Nectaire		
<input type="checkbox"/> Pyramides		
<input type="checkbox"/> Rubicon		
<input type="checkbox"/> Raclette		
<input type="checkbox"/> Mimolette		
<input type="checkbox"/> Gouda		
<input type="checkbox"/> Edam		
<input type="checkbox"/> Cheddar		
<input type="checkbox"/> Fontal		
<input type="checkbox"/> Bontal		
<input type="checkbox"/> Touge de l'Aubier		
<input type="checkbox"/> Cantal		
<input type="checkbox"/> Morbier		

Annexe 5

AS

FROMAGE (consommation)	CONDITIONNEMENT	UEU D'ACHAT ET MARQUE (S)
<input type="checkbox"/> Parmesan		
<input type="checkbox"/> Gruyère		
<input type="checkbox"/> Emmenthal		
<input type="checkbox"/> Comté		
<input type="checkbox"/> Beaufort		
<input type="checkbox"/> Bleu d'Auvergne		
<input type="checkbox"/> Bleu des Causses		
<input type="checkbox"/> Fromage d'Auvergne		
<input type="checkbox"/> Fromage de Montbrison		
<input type="checkbox"/> Roquefort		
<input type="checkbox"/> Gorgonzola		
<input type="checkbox"/> Bleu de Bresse		
<input type="checkbox"/> Chèvres		
<input type="checkbox"/> Chèvre frais		
<input type="checkbox"/> Selles sur Châlons		
<input type="checkbox"/> Chèvre cendré		
<input type="checkbox"/> Sainte-Maure		
<input type="checkbox"/> Valency		
<input type="checkbox"/> Grotin de Chavignol		
<input type="checkbox"/> Pouligny Saint-Père		
<input type="checkbox"/> Reccolon		
<input type="checkbox"/> Rigoles de Comté		
<input type="checkbox"/> Brebis		
<input type="checkbox"/> Fromages fondus (Vache qui rit...)		
<input type="checkbox"/> Autres non cités		

Fruits et légumes consommés crus

Lieu d'achat : Supermarché Jardin Marché Autre

Produits sous plastique, prêts à l'emploi (de gamme)

Mode de conservation : Réfrigérateur Lave

Durée moyenne de conservation avant consommation :

Salade verte <input type="checkbox"/>	Carottes <input type="checkbox"/>	Chou-fleur <input type="checkbox"/>	Chou-blanc <input type="checkbox"/>
Chou-rouge <input type="checkbox"/>	Radis <input type="checkbox"/>	Soja <input type="checkbox"/>	Tomates <input type="checkbox"/>
Poivrons <input type="checkbox"/>	Chignons <input type="checkbox"/>	Concombre <input type="checkbox"/>	Epinards <input type="checkbox"/>
Artichaut <input type="checkbox"/>	Endives <input type="checkbox"/>	Cresson <input type="checkbox"/>	
Autres champignons (cèrètes) :			
Fraises <input type="checkbox"/>	Myrtilles <input type="checkbox"/>	Grosses <input type="checkbox"/>	Cassis <input type="checkbox"/>
Framboises <input type="checkbox"/>	Mûres <input type="checkbox"/>	Raisins <input type="checkbox"/>	Pommes <input type="checkbox"/>
Poires <input type="checkbox"/>	Abricots <input type="checkbox"/>	Pêches <input type="checkbox"/>	Prunes <input type="checkbox"/>
Autre : SPS 89/19			147

Charcuterie

Lieu d'achat :

Grande surface Boucherie de quartier Boucherie en gros Ferme

Pour la fréquence de consommation, on indiquera uniquement le chiffre correspondant :

- 0 = jamais
- 1 = moins d'une fois par semaine
- 2 = plus d'une fois par semaine

Pour le conditionnement, on indiquera uniquement l'initiale correspondante :

- B = boîte
- C = coupe
- F = emballage en filet
- E = emballé
- P = pré-coupé
- S = sous vide
- T = entier

Le produit :

16

LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE
Section de Recueil de Données Epidémiologiques

RESEAU TELEINFORMATIQUE INTERLABORATOIRES NATIONAL
SUR LES MALADIES TRANSMISSIBLES

I - MISSIONS DU RESEAU

1) BACTERIOSURVEILLANCE (enregistrement permanent)

- A - MENINGITES A MENINGOCOQUES ET MENINGOCOCCEMIES
- B - LISTERIOSES

2) BACTERIOVIGILANCE (surveillance occasionnelle)

- A - INFECTIONS DUES A DES PRODUITS THERAPEUTIQUES CONTAMINES
- B - ALERTE DONNEE PAR UN CENTRE DE REFERENCE
- C - TOXINFECTION ALIMENTAIRE COLLECTIVE A Foyers multiples
- D - ISOLEMENTS SUSPECTS

II - FONCTIONNEMENT DU RESEAU

1) PARTENAIRES DU RESEAU

- A - BIOLOGISTES
- B - UNITE INSERM 263
- C - DDASS ET MEDECINS SENTINELLES
- D - MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE L'EMPLOI
- E - AUTRES

2) MODALITES PRATIQUES

- A - EQUIPEMENT
- B - COUT

3) INFORMATIONS DIFFUSEES

- A - BULLETIN LNS
- B - AUTRES BULLETINS (DDASS, MEDECINS SENTINELLES)
- C - INFORMATIONS EPIDEMIOLOGIQUES

4) MESSAGERIE

Annexe 6 LNS surveillance (réseau télématique)

A 6

3

La déclaration d'un cas par le biologiste au RESEAU TELEINFORMATIQUE INTERLABORATOIRE aura l'intérêt suivant :

- Mettre au courant le Médecin des Actions Sanitaires (DDASS) de façon rapide par un message télématique envoyé à tout moment, quelles que soient l'heure et le jour. Celui-ci pourra alors, s'il le juge nécessaire, contacter les cliniciens pour enquêter sur le cas et prendre les mesures appropriées. Le délai entre la notification et la réception du message par la DDASS dépend de la fréquence de connexion de ces derniers. Les DDASS se connectant au moins une fois par semaine afin de transmettre à la Direction Générale de la Santé le relevé des maladies à Déclaration Obligatoire (DO). La fréquence de connexion des DDASS dépend de leur degré de sensibilisation au réseau de surveillance des maladies transmissibles. Des systèmes actuellement à l'étude et dont la commercialisation est prévue pour 1990 permettront aux interlocuteurs d'être alertés lorsqu'un message leur est transmis (impression du message sur l'imprimante ou signal lumineux). Lorsque ces systèmes seront au point il n'y aura plus de délai entre la transmission et la réception. En dehors d'un contexte épidémique, le signalement d'un cas par le laboratoire permettra aux Médecin des Actions Sanitaires de valider les informations obtenues par le canal des DO et de repérer d'éventuels cas non déclarés.

- Centraliser immédiatement les cas déclarés afin de déceler toute épidémie concernant plusieurs départements. En effet certains malades peuvent être hospitalisés dans des hôpitaux éloignés de leur domicile à la suite d'un déplacement (vacances, classe de neige...). Le médecin de la DDASS d'origine doit être au courant rapidement afin de prendre d'éventuelles mesures nécessaires. Il se peut également que des malades contaminés par la même source soient hospitalisés dans des départements différents. La connaissance par les DDASS de la situation dans les départements voisins peut permettre de faire le lien éventuel entre différents cas.

- Faire circuler l'information: les données centralisées par le Laboratoire National de la Santé sont rediffusées sous forme de tableaux permettant de connaître la répartition temporo-spatiale des cas. Ces tableaux sont mis à jour chaque semaine et sont accessibles aux différents partenaires du réseau (Biologistes, DDASS) sur le bulletin LNS diffusé sur le minitel.

B - LISTERIOSES

La listériose humaine est une infection touchant de préférence des individus ayant un état immunitaire faible (immunodéprimés, nouveau-nés) ou modifiés (femme enceinte). L'agent responsable de cette infection est *Listeria monocytogenes* (L.m.), une bactérie ubiquitaire répandue dans le milieu extérieur. Elle est responsable d'infections graves (méningites, méningo-encéphalites, septicémies, avortements) mais peut être aussi isolée chez des porteurs sains. Les nouveaux-nés sont contaminés par voie transplacentaire ou plus rarement par transmission intrahospitalière. La contamination par les animaux (ovins, bovins) a longtemps été considérée comme primordiale. La contamination par les aliments a été incriminée depuis peu : association avec la consommation de choux dans un contexte épidémique (Canada : 1981) ; association avec consommation d'une marque de lait complet pasteurisé (USA : Massachussets, 1983) ; association avec une

Annexe 6 LNS surveillance (réseau télématique)

A 6

7

II - FONCTIONNEMENT DU RESEAU

1) PARTENAIRES DU RESEAU

A - BIOLOGISTES

LE RESEAU TELEINFORMATIQUE INTERLABORATOIRES s'adresse à tout laboratoire de biologie hospitalier faisant de la bactériologie, soit 478 laboratoires.

B - UNITE INSERM 263

La connexion télématique entre les Biologistes est faite par un serveur situé à l'Université Paris 7 chez le Professeur VALLERON, directeur de l'unité INSERM 263 : Unité de Recherches Biomathématiques et Biostatistiques (U.R.B.B) . Ce serveur, qui est un outil de surveillance et d'information sur les maladies transmissibles est financé en partie par la Direction Générale de la Santé . Les programmes concernant le réseau de laboratoires ont été développés par le Laboratoire National de la Santé qui assure seul la gestion des informations transmises par les laboratoires.

C - DDASS ET MEDECINS SENTINELLES

2 autres réseaux transmettent des informations à ce serveur: le réseau des médecins sentinelles qui déclarent les syndromes grippaux, les cas de rougeoles, d'oreillons, d'hépatite présumée virale et d'urétrites masculines; le réseau des DDASS qui transmettent les cas de maladies à D.O. déclarés dans la semaine.

D - MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE L'EMPLOI

Plusieurs services de ce ministère sont connectés au réseau (Direction Générale de la Santé, Laboratoire National de la Santé, S.E.S.I: Service des Statistiques, des Etudes et des Systemes d'Informations). Ils ont accès aux bulletins des différents réseaux . Le bureau de surveillance des maladies transmissibles (1C) diffuse des informations épidémiologiques.

E - AUTRES

Différents interlocuteurs concernés par la surveillance des maladies transmissibles sont connectés au système: certains Centres de Référence, Observatoires Régionaux de Santé, Bureaux Municipaux d'Hygiène...).

Annexe 6 LNS surveillance (réseau télématique)

A 6

5

2) BACTERIOVIGILANCE

A - INFECTIONS DUS A DES PRODUITS THERAPEUTIQUES CONTAMINES

Il arrive que des produits thérapeutiques aient été contaminés au cours de leur fabrication. L'utilisation de ces produits dans des hopitaux entraînent des cas d'infections nosocomiales parfois graves pour le malade et coûteuses pour l'hôpital.

Au niveau de chaque hôpital, soit l'augmentation des cas d'infections est trop faible pour être remarquée, soit le médecin ou le microbiologiste est alerté mais l'enquête épidémiologique est difficile car il n'y a au début que peu de cas. La source de la contamination n'est retrouvée que si plusieurs nouveaux cas se produisent, c'est à dire souvent avec un délai important.

Lorsque ces produits sont diffusés au niveau national, plusieurs hopitaux peuvent être concernés. Lorsque le biologiste d'un hôpital apprend l'existence de cas analogues ailleurs, il peut en mettant en commun ses informations avec celles de ses confrères arriver, le cas échéant, à faire le lien entre les cas et suspecter un produit. Si ce produit s'avère être contaminé il doit être retiré du marché le plus vite possible.

Par l'intermédiaire du réseau télématique interlaboratoires, le biologiste hospitalier pourra passer à tout moment un message.

A titre d'exemple :

Aux Etats-Unis, une épidémie de "bactériémies" à Enterobacter agglomerans due à la contamination de solutés administrés par voie intraveineuse a touché plusieurs hopitaux situés sur tout le territoire.

Des produits diététiques utilisés chez des malades peuvent être aussi responsable d'"épidémies" hospitalières. En France des solutés d'alimentation entérale ont été incriminés : entre mars et octobre 1986 sont survenus 17 cas à Tours, 12 à Créteil d'infections à Salmonella kedougou et bredeney. Tous ces malades étaient sous alimentation par voie entérale. En novembre, S. Bredeney a été isolé sur un liquide d'alimentation entérale. Le fabricant a procédé au retrait des boîtes provenant des lots incriminés. Lorsque l'information a été diffusée plusieurs autres hopitaux ont signalé des cas analogues avec des produits du même fabricant.

Le réseau télématique interlaboratoires fonctionnait à titre expérimental à cette époque. Le message suivant avait été diffusé :
" Le Pr Audurier a observé 5 cas d'infections à Salmonella kedougou à l'hôpital de Tours sur une période de 3 mois (Mars-Avril-Mai 86). Les malades étaient tous alimentés par voie entérale. S. kedougou n'a pas été isolé dans les divers prélèvements qui ont été effectués à la recherche d'une origine commune de ces infections. Si vous isolez actuellement des S. kedougou dans votre hôpital ou si vous en avez déjà isolé chez des malades alimentés par voie entérale, pouvez-vous entrer en contact avec le Pr Audurier (Messagerie code TOU01) ".

Annexe 6a LNS : Guide du réseau télématique

A.6

RESEAU TELEINFORMATIQUE NATIONAL INTERLABORATOIRES SUR LES MALADIES TRANSMISSIBLES

Laboratoire National de la Santé
25 Bd St Jacques 75680 PARIS CEDEX 14
Tél : (1) 45 65 26 62

GUIDE POUR LES PARTICIPANTS

I - MODALITES PRATIQUES DE CONNEXION ET ACCES AUX BULLETINS

II - COMMUNICATIONS DES RESULTATS

- A - Instructions concernant des pages de saisie
- B - Si vous n'avez rien à déclarer
- C - Liste des items à recenser pour déclarer un cas de listériose
- D - Liste des items à recenser pour déclarer un cas d'infection à Ménincoque
- E - Si vous vous êtes trompés dans la déclaration d'un cas antérieur ou si vous avez de nouvelles informations.

III - LA MESSAGERIE

- A - Consultation de messages
- B - Envoi d'un message.

IV - LES PARTENAIRES DU RESEAU

- A - Présentation
- B - L'annuaire

Annexe 6 LNS : Guide du réseau télématique

A6

RESEAU TELEINFORMATIQUE NATIONAL INTERLABORATOIRES

SUR LES MALADIES TRANSMISSIBLES

Laboratoire National de la Santé, 25 Bld St Jacques 75680 PARIS CEDEX 14
Tél : (1) 45 65 26 62

GUIDE POUR LES PARTICIPANTS

I - MODALITES PRATIQUES DE CONNEXION ET ACCES AUX BULLETINS

- allumez le MINITEL.
- composez sur le cadran du téléphone le numéro : 36 14.
- vous entendez successivement :
 - une sonnerie d'appel normal
 - un sifflement aigu
 - un sifflement grave.
- appuyez sur la touche CONNEXION/FIN.
- tapez URBB, appuyez sur touche ENVOI.
- raccrochez le téléphone.
- tapez sur le clavier votre code, appuyez sur la touche SUITE.
- tapez sur le clavier votre mot de passe, appuyez sur la touche ENVOI : vous avez alors accès au système.
- la première page Minitel est une page de présentation. Un résumé de certaines informations (importantes ou urgentes) est noté sur cette page. Si un message personnel vous a été adressé par la messagerie, vous en êtes informé par un bandeau : "vous avez un nouveau message" situé en bas de l'écran.
- lorsque vous appuyez sur la touche ENVOI, vous avez accès au menu initial.

M E N U I N I T I A L	
VOUS VOULEZ :	MOT-CLE
1 ACCEDER A LA MESSAGERIE	MESS
2 COMMUNIQUER DES INFORMATIONS	SURM
3 CONSULTER LES INFORMATIONS	INFO
4 CONSULTER L'ANNUAIRE	ANNU
5 VOIR LA DUREE DE VOS CONNEXIONS COMPTE	
6 LES PARTENAIRES DU RESEAU	PART

LISTE DES MOTS-CLES ----> GUIDE
CHOIX DU MOT-CLE :

Si vous voulez consulter le Bulletin du L.N.S., vous tapez sur le : 3 puis ENVOI, et sur la page suivante sur le 2 puis ENVOI. Vous êtes alors sur la page : Bulletin par source d'information ; tapez : 4 puis ENVOI.

Si vous voulez transmettre des cas de listerioses ou d'infection à Méningocoques (Méningites à méningocoque ou méningococcémies), vous tapez : 2. Des explications concernant la déclaration d'un cas sont fournies au Chapitre II.

- en fin de session, appuyez sur la touche CONNEXION/FIN.
- éteignez le MINITEL.

.../...

Annexe 6 LNS : Guide du réseau télématique

AG-2-

II - COMMUNICATIONS DES RESULTATS

Lorsque vous êtes au menu : Communication des résultats, vous avez alors accès à des pages de saisie. C'est au niveau de ces pages que les informations que vous nous communiquez sont enregistrées.

```
COMMUNICATION DE RESULTATS
1 RECHERCHER
2 COMMUNIQUER LES RESULTATS
3 COMMUNIQUER LES RESULTATS
4 COMMUNIQUER LES RESULTATS
VOTRE CHOIX: puis ENVOI
Abandonnez: SIGNATURE
```

A - Instructions concernant des pages de saisie

- Vous tapez l'information puis touche SUITE pour que le curseur se déplace sur le prochain champ de saisie et ainsi de suite si la page comporte plus d'un champ de saisie. La dernière information de la page doit être toujours suivie par ENVOI pour que toutes les informations de la page soient validées.

- Si vous vous êtes trompés au cours de la frappe, avant de taper ENVOI, vous pouvez toujours vous déplacer avec les touches RETOUR et SUITE à l'intérieur de la page, corriger avec ANNULATION ou CORRECTION puis taper la bonne information. Lorsque toutes les informations d'une page ont été saisies, vous tapez ENVOI.

- Si vos données sont non conformes à la question posée, un message d'erreur s'affiche au bas de l'écran. Guidez-vous alors avec le curseur (Touche SUITE) pour rentrer à nouveau la donnée considérée. Dans certains cas, si vous ne connaissez pas l'information, vous pouvez taper I (Inconnu).

- Lors de la communication d'un cas si vous pensez vous être trompés dans une page précédente, vous pouvez toujours revenir au menu communication de résultats en tapant la touche SOMMAIRE : le cas n'est pas alors pris en compte.

- ATTENTION : Lors de la communication des dates, respectez bien le format (jj-mm-aa) ; par exemple pour le 1er mars 1986, vous taperez 01-03-86. Si vous ne connaissez que l'âge, procédez de la façon suivante : pour 5 ans tapez : 05A (il faut toujours 2 caractères numériques devant la lettre A).

B - Si vous n'avez rien à déclarer : n'oubliez pas de confirmer (dans le menu de communication de résultats, tapez : 3 puis touche ENVOI).

Annexe 6 LNS : Guide du réseau télématique

A.C

- 3 -

C - Liste des items à recenser pour déclarer un cas de Listeriose :

- Date de naissance de la mère et/ou du nouveau-né.
- Sexe.
- Code postal ou N° du département du domicile maternel (à défaut N° du département de l'hôpital).
- Nature des différents prélèvements positifs.
- Date du premier prélèvement positif.
- Sérotype.
- Indiquer si la souche est envoyée au Centre de Référence (Professeur COURTIEU C.H.U. Nantes).
- S'il s'agit d'un Nouveau Né transféré d'un autre établissement : nom et localité de cet établissement.
- Cas particuliers :
 - . Listeriose non périnatale : Pathologie sous-jacente à préciser.
 - . Listeriose maternelle : indiquer le nombre de semaines d'aménorrhée.

D - Liste des items à recenser pour déclarer un cas d'infection à Méningocoque :

- Date de naissance.
- Sexe.
- Code postal ou N° du département du domicile du malade (à défaut N° du département de l'hôpital).
- Date du premier prélèvement positif.
- S'il s'agit d'un malade ou d'une souche transférée d'un autre établissement : Nom et localité de cet établissement.
- Indiquer si la souche est envoyée au Centre de Référence (Docteur RIOU : Institut Pasteur Paris).
- Diagnostic biologique
 - . lieu d'isolement de la souche
 - . (en l'absence d'isolement) prélèvements où ont été détectés des Antigènes solubles
- Sérotype.

E - Si vous vous êtes trompés dans la déclaration d'un cas antérieur ou si vous avez de nouvelles informations (ex : sérotype de *N. meningitidis*) vous tapez : 4 dans le menu communication de résultats puis touchez ENVOI. Pour que l'on puisse faire le lien avec votre déclaration antérieure, vous devez préciser la date de naissance du malade, la date de prélèvement, la bactérie isolée (*Listeria monocytogenes* ou *N. meningitidis*).

.../...

Annexe 7 Epidémie 1992



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Paris, le 3 Juin 1992

LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTÉ

UF EPIDEMIOLOGIE

Tel 48 28 28 69

Fax 48 28 98 55

Ref: 179

Cher confrère,

Depuis le 18 mars, plus de 40 souches de *Listeria monocytogenes* 4 b d'un même lysovar ont été identifiées par le Centre National de Référence de lysotypie et typage moléculaire des *Listeria* (Dr J. Rocourt, I. Pasteur). Les cas proviennent de toute la France avec une concentration dans la région Rhône-Alpes.

Une enquête épidémiologique a été entreprise afin de repérer les aliments pouvant être à l'origine de cette flambée épidémique. Pour mener à bien cette enquête, il faut pouvoir faire des prélèvements parmi les aliments consommés par les malades. Ces prélèvements ne peuvent être faits que chez les cas récents.

Nous vous demandons donc de nous signaler les nouveaux cas, le plus rapidement possible, par téléphone ou par minitel (réseau téléinformatique interlaboratoire) et d'envoyer les souches au: CNR des *Listeria* (Pr COURTIEU)

Laboratoire de bactériologie
Faculté de médecine
Hôtel Dieu
Place Alexis-Ricordeau
44035 NANTES

Il serait souhaitable d'envoyer au CNR des *Listeria*, si vous ne l'avez pas déjà fait, les souches de *L. monocytogenes* isolées depuis le début de l'année.

En vous remerciant pour votre coopération je vous prie de croire à l'expression de mes sentiments confraternels.

Docteur Véronique GOULET

25, Boulevard Saint-Jacques - 75680 Paris Cédex 14 Tél. (1) 45 65 26 62 Télécopie (1) 45 88 09 41

Annexe 8 Epidémie 1992 : questionnaire

A 8

Ministère de la Santé et de l'Action Humanitaire
 Laboratoire National de la Santé, Epidémiologie, 1 rue Lacretelle, 75015 PARIS Tél: (1) 48 28 28 69
 Direction Générale de la Santé, Bureau 1C, 1 place Fontenoy, 75007 PARIS Tél: (1) 46 62 45 50

QUESTIONNAIRE LISTERIA , ENQUETE CAS-TEMOIN

MALADE () TEMOIN () Date du questionnaire : ___ / ___ / ___

Pour les témoins, références du malade sur lequel il est apparié :

NOM: Date d'isolement : ___ / ___ / ___ Age : Sexe : N°CNR :

NOM : Prénom : Age : Sexe :

Département du domicile : Terrain favorisant l'immunodépression:
 Téléphone : Profession :

Questionnaire complété: Téléphone () Courrier () Hôpital () Domicile ()

Hôpital : Service : Téléphone:

Nom de l'enquêteur : Coordonnées :

Prélèvements dans Réfrigérateur du Malade : demandés () effectués ()

Avez-vous pris récemment des médicaments contre les maux d'estomac ? OUI () NON ()

Si OUI, lesquels :

Avez-vous pris des laxatifs depuis 2 mois ? OUI () NON () Quand :

Avez-vous eu récemment de la fièvre () , une diarrhée () ?

Avez-vous effectué un séjour hors de votre département ? OUI () NON () Si OUI, lieu:

Date: .../.../... Durée :

ALIMENTATION PENDANT LE MOIS PRECEDANT LA DATE D'ISOLEMENT

Avez-vous pris des repas en dehors de chez vous? OUI () NON ()

Si OUI, où et fréquence:

Dans quels établissements effectuez-vous régulièrement vos achats?

Grandes surfaces () Lesquelles (nom et localité)? :

Epiceries () Marché () Traiteur () Chaînes "Surgelés" ()

CHARCUTERIE-POISSONS-VIANDES

	Consommation*	Conditionnement*	Marque	Lieu d'achat
PATÉ (PRÉCISEZ LA VARIÉTÉ)	___	___	___	___
RILLETES	___	___	___	___
CHIPOLATAS	___	___	___	___
CHAIR A SAUCISSE	___	___	___	___
SAUCISSES type STRASBOURG	___	___	___	___
consommées après cuisson ()	___	froides ()	___	___
SAUMON FUME	___	___	___	___
Autres POISSONS FUMES	___	___	___	___
CHAIR DE CRABE, SURIMI	___	___	___	___
JAMBON***	___	___	___	___

*fréquence : 0 jamais, 1: < 1 fois/sem, 2: > 1 fois/sem

**pour le conditionnement, indiquer l'initiale: Pré-(E)mballé, à la (C)oupe, (F)abrication maison

*** Si à la Coupe, Précisez (P)ré-tranché à l'étal, (T)ranché devant vous

Annexe 8

Epidémie 1992

AS

STACK HACHE fréquence:___ lieu d'achat:_____

de Boeuf () de Cheval () Acheté Congelé () En barquettes () Hâché devant vous ()

Consommé : Saignant () A point () Très cuit ()

POULET fréquence:___

Poulet entier () Poulet en morceaux (cuisses ou ailes) ()

Vous est-il arrivé de consommer le poulet un peu rosé? OUI () NON ()

OEUFS fréquence:___ consommés crus () à la coque () sur le plat ()

pochés () omelette () autre () précisez:.....

Lieu d'achat :.....

EAU EMBOUTEILLÉE OUI () NON () Marque :

PRODUITS 4EME GAMME (Salade épluchée prête à l'emploi; Carottes, Choux, Céleri et Autres Crudités rapées, en sachet, prêtes à l'emploi) OUI() NON() Si oui, Marque:_____

PLATS PREPARES (rayon charcuterie des supermarchés ou traiteur) OUI() NON()

Si oui, Lieu d'achat: _____

PATISSERIES INDUSTRIELLES Lesquelles?

fréquence:___ Lieu d'achat:.....

PRODUITS LAITIERS

	Consommation*	Conditionnement	Marque(s) et Lieu d'achat si diff. habituel
LAIT	___	_____	_____
LAIT CRU	___	_____	_____
CREME FRAICHE	___	_____	_____
consommée crue	___	_____	_____
FROMAGES BLANCS	___	_____	_____
YOGHOURTS	___	_____	_____
DESSERTS à base de lait	___	_____	_____

*fréquence : 0 jamais, 1:<1 fois/sem, 2:> 1 fois/sem

FROMAGES

Jamais () rarement () 1 fois/sem () 3-4 fois/sem () tous les jours ()

Mangez-vous les fromages: peu fait () moyennement fait () très fait ()

Mangez-vous la croûte de certains fromages? OUI() NON()

Lieu d'achat habituel :

Pouvez-vous cocher les fromages que vous vous souvenez avoir consommés dans le mois précédant la maladie?

CAMEMBERT () au lait pasteurisé (7-11 Frs) () au lait cru (12-20 Frs) ()

Entourer les MARQUES consommées :

Lanquetot Lepetit Vallée Isigny sainte mère Le Rustique Charles VII Lescure

Chatelain Président Coeur de Lion Coeur de Normandie Paquerettes Bertrand Lc Médiéval

Ligueil Bonhomme-Normand Bridel Lc Racé Gault et Millau Le Saint Normand Le Gillot


L'Etendard Normand Grand Terroir Marque spécifique au magasin (ex: FORZA à Prisunic), précisez:.....

Autres marques:

Annexe 9 Epidémie 1992 : point presse 24 juin


A 9

**Flash
Santé**

 **MINISTÈRE
DE LA SANTÉ
ET DE
L'ACTION HUMANITAIRE**

Surveillance de la Listériose

- 1 - Augmentation du nombre de cas de listériose
- 2 - Situation au 24 juin 1992
- 3 - Le dispositif de surveillance et d'investigation mis en place
- 4 - La Listériose



Annexe 9 Epidémie 1992 Point presse du 24 juin

Augmentation du nombre de cas de listériose

Une augmentation anormale de cas de listériose a été détectée par les Centres Nationaux de Référence de Listeria : on observe en 3 mois l'apparition de 99 cas dus à une souche identique contre une moyenne habituelle de 15 cas annuels. Les cas sont dispersés dans 42 départements.

La listériose est une maladie bactérienne habituellement peu fréquente. La source de contamination peut être alimentaire (voir précautions ci-après). Elle peut provoquer des infections généralisées : méningites, septicémies, et des avortements provoqués. La listériose répond bien aux antibiotiques si elle est diagnostiquée et traitée tôt.

Pour enlever cette bouffée épidémiologique, dont on n'a pas encore trouvé la source de contamination malgré le dispositif de surveillance et d'investigation mis en place, le Ministère de la Santé et de l'Action Humanitaire tient à répéter les précautions à prendre chez les personnes à risques : femmes enceintes, personnes âgées, nouveau-nés, immuno-déprimés...

I - Consulter un médecin tout de suite en cas de poussée de fièvre isolée sans cause évidente ou accompagnée de symptômes méningés.

II - Prendre les précautions alimentaires suivantes, jusqu'à ce que l'origine de la source de contamination soit identifiée :

- 1 - **CUIRE SUFFISAMMENT LES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE**
- 2 - **CONSERVER LES VIANDES NON CUITES SÉPARÉMENT DES LÉGUMES ET DES ALIMENTS CUITS OU PRÊTS À CONSOMMER**
- 3 - **LAVER SUFFISAMMENT LES LÉGUMES CRUS ET LES HERBES AROMATISÉES**
- 4 - **ÉVITER LA CONSOMMATION DE LAIT CRU (NON PASTÉRISÉ)**
- 5 - **ÉVITER LES FROMAGES À PÂTE MOLE OU PERILLÉE ET LES BEURS ; LEUR PRÉFÉRER LES FROMAGES À PÂTE PRESSÉE, CUITE OU FONDUE**
- 6 - **LES RESTES ALIMENTAIRES OU LES PLATS CUISINÉS DEVRAIENT ÊTRE RÉCHAUFFÉS SUFFISAMMENT AVANT CONSOMMATION**
- 7 - **SE LAVER LES MAINS, NETTOYER COUTEAUX ET PLANCHES À DÉCOUPER APRÈS LA MANIPULATION D'ALIMENTS NON CUITS**

O O O

Listériose

Listériose

AG

2

Situation au 24 juin 1992

La listériose est une maladie rare qui atteint environ 300 à 400 personnes par an (civres souches confondues)

La surveillance épidémiologie assurée par les deux laboratoires de référence pour les listéria a permis d'identifier une élévation anormale des cas pour les mois d'Avril, Mai et Juin 1992. L'alerte épidémiologique déclenchée et la constitution de la cellule de crise ont permis le recensement au début d'identification des cas et le suivi de l'épidémie en temps réel.

Au 24 juin 1992, 99 cas humains ont été identifiés avec le même sérotype de *Listeria monocytogenes* (sérovar 4 B). Il n'y a pas de foyer géographique commun à tous les cas, en effet 42 départements ont signalé au moins un cas.

LA REPARTITION DES CAS EST LA SUIVANTE :

- 29 % sont des femmes enceintes ou des nouveau-nés, 2 % des enfants de 1 à 14 ans, 30 % des adultes de 16 à 64 ans, 36% des personnes de plus de 64 ans.
 - 20 décès et cinq avortements ont pu être rattachés à cette bouffée épidémique.
- A ce jour, l'investigation épidémiologique n'a pas permis de retrouver une source commune unique.

Listériose

3

Le dispositif de surveillance et d'investigation mis en place

Un dispositif spécial de surveillance et d'investigation est mis en place dès le début juin.

Il est centré sur une cellule d'alerte

La cellule est composée de 5 médecins (épidémiologistes, médecins inspecteurs de santé publique, biologistes) d'un membre des services vétérinaires du Ministère de l'Agriculture et de la Pêche et de la cellule épidémiologie du laboratoire national de la santé.

Cette cellule coordonne le dispositif de surveillance et d'investigation, elle centralise et analyse les données.

L'identification des sources

L'identification bactériologique précise des sources de listéria épidémiques est assurée par les 2 centres nationaux de références pour les listérioses (Châtenet, Institut Pasteur) en relation avec les laboratoires de bactériologie publics ou privés.


L'investigation

La recherche de l'origine de cette bouffée épidémique repose sur une double démarche :

- une enquête épidémiologique, qui porte sur les habitudes alimentaires des malades et les compare à celles de personnes non malades qui servent de témoins.
- Dans chaque département cette enquête est réalisée par les médecins inspecteurs de santé publique des Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales, en coordination avec la cellule de crise.

Listériose

Annexe 9 Epidémie 1992 Point presse du 24 juin



La Listeriose

Agent pathogène : *Listeria monocytogenes*. Rôle favorisant de maladies sous-jacentes (cirmose, hétopathie, diabète, immuno-dépression) ou de la grossesse.

Diagnostic

1. Chez la femme enceinte : état fébrile pseudogrippal, symptômes urinaires ou digestifs, mais l'infection est souvent latente et se limite à une fièvre isolée sans cause évidente. Il existe un risque d'avortement, d'accouchement prématuré, de listériose néonatale.
2. Chez le nouveau-né : septicémie néonatale, méningite méningeale avec risque de séquelles.
3. Chez l'adulte : méningite purulente ou lymphocytaire, septicémie avec localisation pleuro-pulmonaires.

Examens complémentaires

L'identification du germe (Bacille Gram positif) se fait à partir du sang (hémo-culture), du liquide céphalo-rachidien (L.C.R.), des sécrétions vaginales.

Traitement

L'Ampicilline est l'antibiotique de première intention. En cas d'allergie le Co-Trimoxazole est une alternative thérapeutique efficace (sauf chez la femme enceinte).

Déclaration

En cas de diagnostic de la listériose chez un patient le médecin traitant doit le signaler à un confrère médecin inspecteur de santé publique à la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales.

□ □ □

- Une recherche microbiologique est effectuée par les services vétérinaires sur les aliments encore présents au domicile des personnes récemment infectées. Elle a pour but de rechercher la présence de *Listeria* appartenant à la même souche que celle responsable des cas. L'objectif est ensuite de remonter la chaîne de distribution et de rechercher éventuellement la source des aliments contaminés.

Parallèlement le Ministère de l'Agriculture demande à chaque département de renforcer et systématiser les contrôles effectués chez les entreprises de fabrication des produits sensibles.

Listériose

Listériose

Epidémie de listériose : les généralistes appelés en renfort

Depuis trois mois une augmentation anormale des cas de listériose a été constatée sur l'ensemble de l'Hexagone. La particularité de cette bouffée épidémique réside dans l'émergence d'un nombre croissant de cas pour une même souche. Le ministère de la Santé, qui a déjà agi en mettant en place une « cellule d'alerte », demande maintenant aux médecins généralistes de l'aider pour permettre l'identification de la souche de contamination.

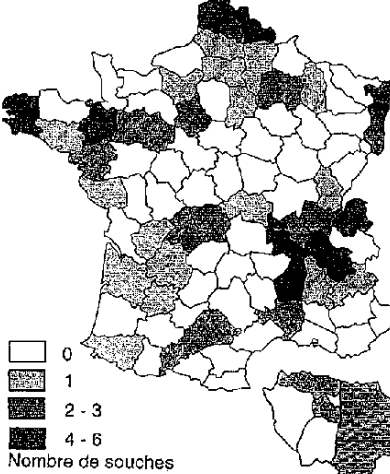
A CE JOUR, 99 cas humains ont été identifiés avec le même sérotype de *Listeria monocytogenes* (Srovar 4 B) réparti sur au moins 42 départements, ce qui est une particularité de cette « bouffée épidémique ». Les cas avec une même souche sont habituellement circonscrits. On dénombre parmi les cas 29 % de femmes enceintes ou de nouveau-nés, 2 % d'enfants de 1 à 14 ans, 30 % d'adultes de 16 à 64 ans, 35 % de personnes de plus de 65 ans. Parmi ces cas on a pu dénombrer à ce jour 20 décès et 5 avortements.

Le déclenchement de cette petite alerte du ministère n'a qu'un but : empêcher l'épidémie

La cellule d'alerte

La cellule d'alerte est composée de 5 médecins, épidémiologistes, médecins-inspecteurs de la santé publique, biologistes et d'un membre des services vétérinaires du ministère de l'Agriculture et de la Pêche, ainsi que d'un membre de la cellule épidémiologique du Laboratoire national de la santé.

Répartition géographique des souches épidémiques de *Listeria monocytogenes*



de se propager en retrouvant la source commune unique.

Une double démarche

Maladie rare (de 300 à 400 cas par an) que peu de médecins voient dans leur clientèle et à laquelle peu pensent. L'action menée par le ministère répond à une double démarche : celle de sensibiliser le médecin généraliste à la maladie, dont les symptômes, parfois, se résument à un syndrome pseudo-grippal, et celle d'inciter les généralistes à alerter le médecin-inspecteur de la santé publique à la DDASS en cas de découverte d'une listériose,

pour entamer des investigations plus poussées sur les habitudes alimentaires du patient (comme une recherche microbiologique effectuée par les services vétérinaires sur les aliments encore présents au domicile des personnes récemment infectés). Par ailleurs, le ministère de la Santé a tenu à rappeler les précautions à prendre chez les personnes à risque : femmes enceintes, personnes âgées, nouveau-nés, immunodéprimés (voir encadré). Parallèlement, le ministère de l'Agriculture demande à chaque département de renforcer et de systématiser les contrôles effectués dans les entreprises fabriquant des produits sensibles.

Martine DURON-ALROU

Les précautions

— Consulter un médecin tout de suite en cas de poussée de fièvre isolée sans cause évidente ou accompagnée du syndrome méningé ;

— prendre des précautions alimentaires jusqu'à ce que l'origine de la source de contamination soit identifiée : cuire soigneusement les aliments d'origine animale, conserver les viandes non cuites séparément des légumes et des aliments cuits ou prêts à consommer, laver soigneusement les légumes crus, éviter la consommation de lait cru, éviter les fromages à pâte molle ou persillée et les bleus. Les restes alimentaires et les plats cuisinés devraient être réchauffés soigneusement avant consommation ; se laver les mains, nettoyer soigneusement le couteau et la planche à découper après la manipulation d'aliments non cuits, nettoyer à fond les réfrigérateurs.

Epidémiologie des états anxio-dépressifs l'étude ESAD

le chiffre du jour
13%

C'est la proportion des patients anxio-dépressifs qui se plaignent de troubles de la libido.

Au terme de l'étude ESAD, moins de 3% des patients présentent encore ces mêmes troubles. Pour des plaintes aussi fréquemment reliées au registre de la personnalité, ce résultat mérite bien d'être souligné.

L'étude ESAD a été réalisée grâce à la participation de 3300 médecins généralistes et près de 34000 patients. L'objectif de cette étude était d'améliorer la connaissance des états anxio-dépressifs sur le plan épidémiologique comme sur le plan diagnostique.

Coordonnées communiquées par le Dr (généraliste) ABEL

Traitement du cancer du sein : un plus faible risque de leucémie

La radiothérapie et la chimiothérapie utilisées au cours des années soixante-dix pour traiter le cancer du sein ont significativement accru le risque de leucémie. Les traitements actuels, pour une efficacité égale, voire meilleure, ne comportent pas autant de risques. Telles sont les conclusions d'une étude publiée dans le « New England Journal of Medicine ».

Les médecins utilisant en général des doses de rayons et de chimiothérapie et des produits moins toxiques qu'autrefois. Avec les médicaments actuellement utilisés, environ 5/10 000 cancers du sein développent une leucémie au cours des dix années. Ce qui est une fréquence relativement faible si l'on considère le nombre de vies sauvées du décès par cancer du sein. Il a en effet été montré que, chez des femmes en préménopause, le traitement permet d'épargner 1 875 décès par cancer du sein sur ces 10 000 femmes au cours des dix années.

Cette étude est fondée sur l'examen des dossiers de 90 femmes qui ont eu une leucémie après traitement du cancer du sein entre 1973 et 1983.

Leur traitement a été comparé à celui donné à 284 femmes qui, après traitement de leur cancer du sein, n'ont pas développé de leucémie. Les auteurs ont pu montrer que le risque de leucémie double après radiothérapie régionale et que le traitement par les alkylants multiplie ce risque par un facteur 10 quand ils sont administrés à dose forte, comme c'était le cas il y a une dizaine d'années. Les traitements actuels comportent moins de risques sur ce plan.

Dans un éditorial qui accompagne l'étude, Craig Henderson, de l'université de Californie, à San Francisco, conclut que les médecins doivent soigneusement peser bénéfices et risques lorsqu'ils entreprennent un traitement pour cancer.

Dr Y.-M. K.

Un extrait du lait de vache contre la diarrhée du SIDA

Un laboratoire de biotechnologie, Immunel, qui produit un médicament vétérinaire destiné à la prévention de la diarrhée due à la cryptosporidiose chez les bovins, expérimente actuellement un agent thérapeutique destiné au traitement de la diarrhée liée à ce même agent, mais cette fois chez le sidéen.

Pour ces études, Immunel a collaboré avec des chercheurs de Boston et de San Francisco. Le médi-

cament, en cours d'élaboration, est fondé sur des anticorps produits par les vaches immunisées contre les cryptosporidies, anticorps qui sont extraits du lait. Des anticorps doivent agir en compensant l'immunité digestive déficiente chez les sidéens, qui rend ces sujets particulièrement vulnérables aux cryptosporidies. Douze patients ont jusqu'ici été traités par ce médicament à l'essai, avec des résultats qui paraissent intéressants. Ces essais ont été entrepris avec la collaboration de Univax Biologics Inc. (Rockville, Etats-Unis), qui doit commercialiser le produit.

Dr Y.-M. K.

BULLETIN D'ABONNEMENT

Je souhaite recevoir gratuitement le bulletin de l'Annexe 9.

NOM : _____

Prénom : _____

N° : _____

Cadre postal : _____

Spécialité : _____

Mode d'envoi : _____

Le Monde

A la suite d'une recrudescence de l'épidémie

La listériose responsable d'au moins vingt décès en France

Selon le ministère de la santé, une mystérieuse épidémie de listériose a fait au moins vingt morts et entraîné cinq avortements depuis quelques mois sur le territoire français.

La listériose est une maladie bactérienne habituellement peu fréquente dont la source de contamination peut être alimentaire. Parfois responsable chez l'adulte de manifestations neuro-méningées, sa forme la plus fréquente est la listériose du nouveau-né, contaminé par la mère lors de la grossesse, ou lors de l'accouchement, par des sécrétions infectées. En moyenne,

une quinzaine de cas de listériose provenant d'une même souche sont recensés chaque année en France. Mais, en trois mois, depuis le début du mois d'avril 1992, les services de la santé ont relevé une « élévation anormale », exactement 99 cas, dont 20 mortels.

Outre l'alerte diffusée aux médecins, les services de M. Bernard Kouchner ont mis en place un système de surveillance et d'investigation comprenant une cellule d'alerte composée de cinq médecins et d'un membre des services vétérinaires du ministère de l'agriculture et de la forêt.

E

LUNDI 29 JUIN 1992

Figaro

Les médecins alertés Listériose : des personnes à risque

La « bouffée épidémique » a atteint 42 départements. Bilan : 20 morts en trois mois.

Le ministère de la Santé, en lançant l'alerte auprès des médecins sur l'augmentation anormale en France des cas de listériose avec 80 décès ces derniers mois, *trois dernières éditions du 26 juin*, a invité les personnes les plus à risque (femmes enceintes, personnes âgées et immunodéprimées) à prendre quelques précautions alimentaires. Ces dernières sont invitées à consulter un médecin en cas de poussée de fièvre isolée sans cause évidente.

« La listériose atteint environ 300 à 400 personnes par an (toutes souches de la bactérie confondues et ce en décompte plusieurs centaines), avec une mortalité habituelle qui avoisine les 20 % », rappelle le professeur Jean-François Girard, directeur général de la Santé au ministère. La listériose, habituellement peu fréquente, peut provoquer des infections généralisées (méningites, septicémies), des avortements, et affecter le nouveau-né avec risque de séquelles. Elle peut être particulièrement grave lors de la grossesse, chez les personnes âgées et/ou immunodéprimées (cancers, traitements immunosuppresseurs et même lors du Sida).

La listériose répond cependant bien aux antibiotiques si elle est diagnostiquée et tra-

tée assez tôt. Pour les personnes à risque, il est recommandé d'éviter la consommation de lait cru, de fromages à pâte molle et de culres, soigneusement les aliments d'origine animale, y compris après séjour au réfrigérateur.

La surveillance épidémiologique assurée par deux laboratoires de référence pour ces bactéries (Nantes et Pasteur-Paris), les Icteria, a permis d'identifier une élévation anormale des cas pour les trois derniers mois d'avril, mai, juin 1992. Au 24 juin, 89 cas étaient recensés, dans 42 départements, plus de vingt-cinq fois plus que d'habitude, et surtout attribués à la même souche de listeria (r serovar 4 B, selon son nom savant).

« Pour l'instant, aucun argument ne permet d'identifier une source commune de contamination alimentaire. La bactérie est très répandue dans la nature et pas seulement dans l'alimentation », souligne le professeur Girard. Sur les 89 cas en cause, 29 % concernent des femmes enceintes ou des nouveau-nés, 2 % des enfants de 1 à 14 ans, 30 % des adultes de 16 à 64 ans, 36 % des personnes de plus de 64 ans. Vingt décès et cinq avortements ont été rapportés à cette « bouffée épidémique ».

Annexe 10 Epidémie 1992

<p>CR/ MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE L'ACTION HUMANITAIRE</p> <p>DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTÉ</p> <p>DGS/PGE/IC - N° 324</p> <p>Personnes chargées du dossier : Dr. C. ROURE Dr V. GOULET</p>	<p>REPUBLICQUE FRANCAISE</p> <p>PARIS, Le 27.07.92 1, place Fontenoy - 75350 PARIS 07 SP Tél. : 46.62.40.00 Télécopie : 46.62.45.59</p>
--	---

Cher Confrère,

Par courrier du 3 Juin 1992, nous vous avons rappelé la nécessité de signaler tout nouveau cas de *Listeria monocytogenes 4 b* au LNS, mais étant donné le nombre de cas épidémiques, 147 en date du 21 Juillet 1992, il conviendrait de respecter désormais la procédure accélérée suivante:

1 - signaler immédiatement par téléphone tout isolement à la DDASS de votre département en indiquant :

- * la date de l'isolement,
- * le nom et les coordonnées du patient.

La DDASS, en fonction de vos indications, fera procéder par les services vétérinaires du département au prélèvement et à l'analyse des aliments contenus dans les réfrigérateurs.

2 - Pour affirmer la nature épidémique de la souche il est nécessaire d'en effectuer la lysotypie dans les délais les plus brefs. A titre exceptionnel en raison de cette épidémie, nous vous demandons de bien vouloir adresser de toute urgence à l'Institut Pasteur les souches que vous isolez selon la démarche suivante:

- ensemercer très richement un tube de gélose profonde (type tube de collection),
- ajouter une fiche d'accompagnement avec:
 - * le nom et l'âge du patient,
 - * la date de l'isolement de la souche,
 - * la forme clinique (foeto-maternelle, méningite ou septicémie de l'adulte...),
 - * le terrain,

.../...

A10

- poster dans la même journée l'ensemble (souche et fiche) dans un même paquet (en principe la souche poussera durant le transport),

- affranchir en "collissimo" le paquet,

- adresser le paquet à:

Dr. J Rocourt
Centre National de Référence pour la lysotypie et le typage moléculaire
des *Listeria*
Institut Pasteur
28 Rue du Dr. ROUX
75724 Paris Cedex 15.

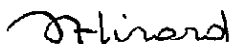
Une subculture de la souche sera adressée par ce laboratoire au Centre National de Référence des *Listeria* (Pr. Courtieu, Nantes) pour la sérotypie.

Vous serez informé dans un premier temps du caractère épidémique des cas par la DDASS de votre département et ultérieurement le laboratoire de l'Institut Pasteur vous adressera la caractérisation précise des souches.

Après l'épidémie et lorsque nous vous l'indiquerons, il est bien évident que les souches suivront le circuit habituel de la surveillance épidémiologique de la listériose, c'est à dire envoi au Centre de Nantes qui se charge d'adresser une subculture à celui de l'Institut Pasteur.

En vous remerciant vivement de votre collaboration qui est fondamentale pour l'efficacité de l'enquête épidémiologique et étiologique, je vous prie de croire à l'expression de mes sentiments confraternels.

Le Directeur Général de la Santé



Jean-François GIRARD

Annexe 11 Epidémie 1992 : Circulaire aux Préfets du 28 Juillet

REPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE L'ÉCONOMIE, ET
DES FINANCES

Direction générale
de la concurrence
de la consommation et
de la répression
des fraudes

MINISTÈRE
DE L'AGRICULTURE
ET DE LA FORÊT

Direction générale
de l'alimentation

MINISTÈRE
DE LA SANTÉ ET DE
L'ACTION HUMANITAIRE

Direction générale
de la santé

Le Ministre de l'Économie et des Finances,
le Ministre de l'Agriculture et de la Forêt
et le Ministre de la Santé et de l'Action humanitaire,

à

Mesdames et Messieurs les Préfets

28 JUL. 1992

IC n° 721

Objet : épidémie de listériose.

Depuis le 18 mars dernier, nous assistons à une flambée épidémique de listériose occasionnée par la même souche de *Listeria monocytogenes* : souche sérovar 4b, lysovar 2389/2425/3274/2671/47/108/340. Le nombre de cas signalés à ce jour est de 147, dont 32 décès et 8 avortements ; la distribution géographique est très large : 57 départements. L'agent causal n'a pu être mis en évidence pour l'instant.

Une cellule de crise réunissant les trois directeurs généraux de la santé, de l'alimentation, de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes assure le suivi de l'épidémie et coordonne les investigations pour en déterminer l'origine.

Dans le cadre de cette épidémie, un dispositif particulier, faisant intervenir les services extérieurs de la santé (DDASS), de la direction générale de l'alimentation (directions des services vétérinaires) et de la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, a été mis en place.

Cette note rappelle ce dispositif, que nous vous demandons de coordonner, et précise certains points.

1- La DDASS est chargée de l'enquête sur chaque nouveau cas de listériose signalé.

Pour cela, il conviendra :

- d'alerter de nouveau par un courrier tous les laboratoires d'analyse biologique privés de votre département (les laboratoires publics et hospitaliers ont été informés par ailleurs) en leur demandant de signaler les nouveaux cas de listériose à la DDASS, dès l'isolement d'une souche de *Listeria monocytogenes*. Ces cas pourraient être communiqués par téléphone à un numéro réservé à cet effet. Par ailleurs, toute souche de *Listeria monocytogenes* isolée devra être envoyée à l'Institut Pasteur de Paris, service de lysotypie des *Listeria*, pour identification complète de la souche ;

A 91

2

- d'assurer une relance bi-hebdomadaire des laboratoires hospitaliers pour vérifier que tous les cas ont bien été signalés aux services de la DDASS.

- de réaliser l'enquête, qui consistera :

* d'une part en un interrogatoire du patient sur ses habitudes alimentaires, à l'aide du questionnaire envoyé aux DDASS au mois de juin, l'attention des médecins étant appelée sur la précision des réponses apportées en ce qui concerne la dénomination des aliments consommés, leur marque commerciale, leur présentation (préemballé ou "à la coupe"), les coordonnées précises du lieu d'achat, afin d'orienter les investigations des deux autres services concernés ;

* d'autre part, en une information immédiate des services vétérinaires afin que ceux-ci réalisent des prélèvements au domicile des malades, et de la direction départementale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes pour ce qui concerne les lieux d'approvisionnement des malades.

Il importe que les services de la DDASS demandent au patient ou à ses proches de conserver les aliments présents dans le réfrigérateur du domicile et attirent l'attention des médecins traitants sur la nécessité de cette conservation.

2- La direction des services vétérinaires, dès que les services de la DDASS lui auront communiqué les éléments nécessaires (nom et adresse du malade), effectuera des prélèvements de tous les aliments présents dans le réfrigérateur du malade et fera procéder à leur analyse. Dans la mesure du possible, elle veillera à ce que soit réalisée une estimation du nombre de *Listeria monocytogenes* présent dans l'aliment (< ou > 100/g). Les souches isolées seront aussitôt adressées à l'Institut Pasteur de Paris pour lysotypage; il est conseillé d'adresser un minimum de 5 colonies par aliment positif.

3- La direction départementale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, lorsque les services de la DDASS lui auront transmis, suite à l'exploitation du questionnaire des malades, la liste des produits alimentaires et les lieux d'achat habituels du malade, accompagnés d'une identification du malade concerné, réalisera sans délai des prélèvements alimentaires (PB1) dans ces lieux d'approvisionnement et fera procéder à des dénombrements de *Listeria monocytogenes* dans ces aliments par les laboratoires interrégionaux de Massy, Rennes, Bordeaux, Montpellier, Marseille et Strasbourg, conformément aux instructions des 24 et 26 juin dernier. Les souches isolées seront immédiatement adressées à l'Institut Pasteur de Paris pour lysotypage, à raison de 5 colonies par aliment positif. En plus des informations sur l'identité des produits prélevés (nature, marque, fabricant, numéro de lot, date limite), les enquêteurs devront recueillir des éléments sur les circuits d'approvisionnement, sur les conditions de conservation et les délais de rotation de ces produits dans les divers magasins signalés.

**

*

3

Par ailleurs, il importe que, dans cette situation épidémique, les professionnels intensifient les contrôles et vérifications auxquels ils sont tenus en application de l'article 11-4 de la loi modifiée du 1er août 1905 et de l'article 1er de la loi n°66-543 du 8 juillet 1966 modifiée. A cette fin, nous demandons que les directeurs départementaux des services vétérinaires et de la direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes adressent une lettre commune aux producteurs et aux importateurs de produits alimentaires (produits laitiers, produits de charcuterie, viandes et viandes hâchées, produits de saisserie, pâtisseries à la crème industrielles, produits végétaux dits de 1^{re} et de 2^e gammes), afin que ces opérateurs fassent parvenir à l'Institut Pasteur de Paris (Centre national de référence pour le lysotypage des *Listeria*) 28 rue du Dr. Roux, 75724 Paris Cédex 15 - téléphone : 45 88 83 31 - téléfax : 45 88 89 63, pour une identification précise, toute souche de *Listeria monocytogenes* qui aura été isolée dans le cadre de leurs contrôles. Vous trouverez en annexe la lettre-type qu'il convient de leur adresser.

En outre, les services compétents procéderont au retrait de la consommation des aliments ou des lots d'aliments dans les circuits de production, d'importation et de distribution, lorsque les denrées présenteront une contamination avérée par *Listeria monocytogenes*.

Enfin, compte-tenu de cette situation épidémique, il vous est demandé de faire en sorte que, dans chacun des 3 services départementaux concernés, soit assurée durant cette période de vacances une permanence par une personne compétente en hygiène alimentaire. En outre, vous vous assurerez que se tiennent régulièrement une réunion de ces 3 services, soit sous votre autorité, soit directement entre eux, afin de faire le point sur l'investigation des nouveaux cas ; chacun d'eux adressera à son ministère de tutelle un bilan descriptif.

Nous vous remercions de veiller à une stricte application de ces instructions, dont la mise en place est immédiate.

pour le ministre
de l'économie et
des finances par délégation :
Le Directeur Général
de la Concurrence, de la Consommation,
et de la Répression des Fraudes

C. BARONIAUX

pour le ministre
de l'agriculture et
de la forêt

Le Directeur Général de l'Alimentation

Jean-François GUTTMANN

pour le ministre
de la santé et de
l'action humanitaire

Le Directeur Général de la Santé

Jean-François GIRARD

Annexe 12 Epidémie 1992 : lettre Hypermarchés

A12

MINISTÈRE
DE L'ÉCONOMIE ET DES FINANCES

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

9 207 58

Paris, le 28 JUIL. 1992

Objet : listériose humaine
mise en garde (loi du 21.07.1983)

Monsieur le Président,

Depuis le mois de mars dernier, une recrudescence de listériose humaine occasionnée par la même souche de *Listeria monocytogenes* : souche sérovar 4b, lysovar 2389/2425/3274/2671/47/108/340 s'est développée en France.

Cette situation peut représenter un danger grave pour les consommateurs de certains aliments sensibles tant que l'origine du problème n'a pas été identifiée ; des mesures en ce sens ont été prises en accord avec les directeurs généraux de la santé et de l'alimentation.

Les producteurs et les importateurs doivent procéder à des contrôles et vérifications en application de l'article 11-4 de la loi modifiée du 1er août 1905 et, bien entendu, dans ce contexte il leur a été notamment rappelé qu'ils devaient les intensifier.

De leur côté, vos adhérents font pratiquer des vérifications pour s'assurer que les denrées qu'ils vendent ne posent pas de problèmes sanitaires.

Dans la situation actuelle, j'ai engagé les enseignes dont la liste est jointe à vérifier que les denrées qu'ils mettent en vente ne renferment pas de *Listeria monocytogenes* du lysovar en cause.

Je leur ai recommandé, pour cela, de faire procéder au lysotypage des souches de *Listeria monocytogenes* qui sont isolées par les laboratoires auxquels ils recourent en les adressant à l'Institut Pasteur de Paris (Centre national de référence pour le lysotypage des *Listeria*) 28 rue du Dr. Roux, 75724 Paris Cédex 15 - téléphone : 45 88 83 31 - télex : 45 88 89 53) qui est le seul laboratoire de référence pour identifier précisément la souche.

Vous comprendrez l'importance qui s'attache à cette demande, qui s'inscrit dans le cadre de l'article 3 de la loi du 21 juillet 1983 sur la sécurité des consommateurs prévoyant que des mises en garde soient adressées en de pareilles circonstances. Il conviendrait que vous la répercutiez auprès de l'ensemble de vos adhérents concernés.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'assurance de ma considération distinguée.

Pour le Ministre et par délégation :
Le Directeur Général
de la Concurrence, de la Consommation,
et de la Répression des Fraudes

C. Babusiaux

Monsieur le Président du
Groupement national des hypermarchés
4, avenue Victor Hugo
75116 PARIS

C. BABUSIAUX

Annexe 13 Epidémie 1992 : communiqué de presse du 9 septembre

MINISTÈRE DE LA SANTÉ
ET DE
L'ACTION HUMANITAIRE

113

Communiqué de presse le 11.09.92

Le point au 11 septembre 1992.

sur l'épidémie de listériose actuelle

Depuis le 18 mars, une augmentation inhabituelle de cas de listérioses a été signalée par l'Institut Pasteur de Paris. Entre le 18 mars et le 8 septembre 1992, 214 cas de listérioses "épidémiques" ont été recensés. L'épidémie identifiée fin mai 1992 se poursuit. La répartition des cas sur le territoire français est très large, 70 départements étant touchés par l'épidémie. 31 % des cas sont des femmes enceintes ou des nouveaux-nés, 69 % sont des adultes dont la moitié est âgé de plus de 64 ans. 48 décès et 13 avortements sont survenus à la suite de cette épidémie.

Cette souche de *Listeria* présente dans certaines denrées alimentaires est identique à celle qui a été à l'origine des bouffées épidémiques en Suisse (1983-87), en Californie (1985) et au Danemark (1987).

Pour résorber l'épidémie en cours, une action concertée est menée entre les services du Ministère de la santé (Direction Générale de la Santé, et Laboratoire National de la santé) du Ministère de l'Agriculture et de la Forêt (Direction Générale de l'Alimentation), du Secrétariat d'Etat chargé de la Consommation (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la répression des fraudes), et de l'Institut Pasteur de Paris.

La coordination des différents services est effectuée au niveau départemental sous l'autorité des préfets.

Le Ministère de la Santé effectue l'enquête auprès des malades ainsi que l'enquête cas/témoin permettant de mettre en évidence les éventuelles particularités alimentaires des malades. Le Ministère de l'Agriculture et de la Forêt réalise les prélèvements sur les aliments détenus chez les malades et le Ministère chargé de la Consommation ceux à la distribution, dans leur magasin habituel d'approvisionnement.

Les secteurs professionnels, tout au long de la chaîne alimentaire, production et distribution confondus, ont été alertés et engagés à intensifier encore plus leurs procédures de maîtrise de la qualité hygiénique des produits dont ils ont la responsabilité ainsi que leurs auto-contrôles microbiologiques.

Plus de 5.000 analyses ont d'ores et déjà été réalisées. La souche infectante a été mise en évidence dans une trentaine d'analyses sur plusieurs catégories d'aliments. Les résultats des analyses montrent que les produits les plus à risque sont des produits d'origine animale et que des contaminations entre différents aliments peuvent survenir sur les lieux de distribution dans les rayons à la coupe.

Des produits contaminés peuvent se trouver encore sur le marché. C'est pourquoi il est nécessaire de rappeler les conseils

de prudence ci-dessous à destination des personnes à risque et notamment qu'il convient d'éviter la consommation en l'état de produits de charcuterie cuite (jambon et épaule cuits tranchés sur les lieux de vente, pâté, rillettes, produits en gelée...) et des fromages affinés.

Recommandations pour la prévention
de listérioses chez les personnes à risque

Les mesures de précaution alimentaire suivantes doivent être prises par les personnes particulièrement à risque c'est-à-dire : les femmes enceintes, les patients immunodéprimés et les personnes âgées :

- I - Consulter un médecin tout de suite en cas de poussée de fièvre isolée sans cause évidente ou accompagnée de syndromes méningés.
- II - Prendre les précautions alimentaires suivantes, jusqu'à ce que l'origine de la source de contamination soit identifiée.
 - 1 - CUIRE SOIGNEUSEMENT LES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE.
 - 2 - EVITER LA CONSOMMATION DE LAIT CRU (NON PASTEURISE).
 - 3 - EVITER LES FROMAGES A PATE MOLLE OU PERSILLEES ET LES BLEUS ; LEUR PREFERER LES FROMAGES A PATE CUITE OU FONDUE
 - 4 - EVITER LA CONSOMMATION EN L'ETAT DE PRODUITS DE CHARCUTERIE CUITE (JAMBON ET EPAULES CUITS TRANCHES SUR LES LIEUX DE VENTE, RILLETES, PATE, PRODUITS EN GELEE).
 - 5 - LES RESTES ALIMENTAIRES OU LES PLATS CUISINES DEVRAIENT ETRE RECHAUFFES SOIGNEUSEMENT AVANT CONSOMMATION.
 - 6 - SE LAYER LES MAINS, NETTOYER COUTEAUX ET PLANCHES A DECOUPER APRES LA MANIPULATION D'ALIMENTS NON CUIITS.
 - 7 - LAYER SOIGNEUSEMENT LES LEGUMES CRUS ET LES HERBES
 - 8 - CONSERVER LES VIANDES NON CUIITES SEPAREMENT DES LEGUMES ET DES ALIMENTS CUIITS OU PRETS A CONSOMMER.

Annexe 14 Epidémie 1992 : Presse (Octobre)

A 14

Listériose : pourquoi on n'a pas encore trouvé l'origine de l'épidémie

Depuis mois 1992, une épidémie de listériose frappe la France. A ce jour, 230 cas recensés et 50 décès. Depuis le mois de juin, une cellule d'urgence sur la listériose s'est constituée, réunissant des spécialistes de trois ministères (Santé, Agriculture, Consommation). Des dizaines de milliers de prélèvements ont été effectués dans les réfrigérateurs, au domicile des malades, dans les magasins et dans les entreprises agroalimentaires. Sans résultat probant.

DES bouffées épidémiques de listériose, on en a déjà connu par le passé. Il n'est que de se souvenir de l'affaire des vachetins Mont-d'Or, en Suisse, en 1987, ou du fromage mexicain qui avait affolé la Californie en 1985. C'est d'ailleurs la même souche de *Listeria monocytogenes* de sérotype 4B qui se trouve en cause aujourd'hui. Mais, par son extension (230 cas et 50 morts), l'épidémie actuelle prend la troisième place parmi les épisodes décrits dans la littérature.

Sa présence dans 73 départements a conduit, dès le mois de juin, à la mise en place d'un dispositif d'investigation épidémiologique et bactériologique commun aux trois ministères concernés. Les bactériologistes procèdent, les cas au médecin de la DDASS, dès l'isolément de la listérie, et envoient la souche pour lysotypage à l'Institut Pasteur, à Paris (qui a reçu à cet effet une ligne de crédits de 500 000 F venant de la Santé et de la Consommation). Le médecin de la DDASS réalise l'enquête cas-témoin sur les habitudes alimentaires et prévient les services vétérinaires (DSV) et ceux de la répression des fraudes (DDCCRF). La DSV va alors effectuer des prélèvements dans les réfrigérateurs tandis que la DDCCRF va enquêter dans les commerces habituels du malade. Cela sans attendre le typage de la bactérie, pour augmenter les chances de retrouver un aliment contaminé.

Mais, à l'heure actuelle, les produits coupables n'ont pas été identifiés. Les réfrigé-

teurs apparaissent vides de souche épidémique, sauf dans un cas. Celui d'un consommateur de jambon cuit d'un petit producteur local. L'usine a été fermée... Par ailleurs, plus de la moitié des malades consomment du jambon cuit. Qu'en déduire? Les spécialistes pensent que plusieurs produits différents sont à l'origine des contaminations. Et qu'il y a sans doute une contamination croisée dans les rayons à la coupe. A moins que la souche épidémique ne se soit introduite chez plusieurs producteurs à partir d'un point commun.

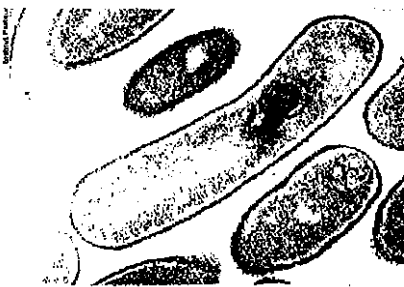
De fait, les analyses à la distribution (1 400 prélèvements, 955 analyses) ont permis de retrouver une trentaine de produits contaminés par la souche épidémique. Ces pâtés, jambons cuits et fromages contaminés proviennent de 5 rayons de vente.

La colère des vétérinaires

De leur côté, les vétérinaires, lors de leurs contrôles systématiques, ont détecté la présence de listeria dans 10 % des entreprises productrices de fromages ou de charcuterie, mais seules 0,7 % des souches étaient épidémiques. Chiffres en tous points identiques à ce qui était observé les autres années. Et encore ces souches provenaient-elles de fromages consommés très localement.

Ce résultat paraît assez maigre alors que les cas continuent à augmenter. Du coup, certains mettent en cause l'organisation des enquêtes.

Lors du Congrès national des



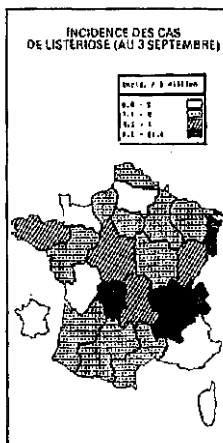
Listeria monocytogenes, la seule dangereuse pour l'homme.

services vétérinaires, à Nice, les 6 et 9 octobre, François Gerster, président du SN-VIMA (Syndicat national des vétérinaires-inspecteurs du ministère de l'Agriculture) a carrément souligné le « bilan désastreux » de l'action du service de la Concurrence et de la Répression des fraudes. A la décharge de ses agents, poursuit-il, « la mission qui leur a été confiée passe largement au-dessus de leurs compétences (...), ils n'ont aucune maîtrise globale des problèmes de santé publique dans les différentes filières de l'agroalimentaire ».

« Devant l'étendue de l'épidémie, nous avons essayé d'attribuer à chacun le rôle pour lequel il était le plus préparé, car personne ne pouvait tout faire », explique au « Quotidien » M. Babuziaux, directeur général de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des fraudes.

« Nous commençons à avoir des présomptions sur l'origine, mais il y a beaucoup de possibilités de contamination croisée à envisager. »

En attendant, la cellule de crise a demandé aux fabricants des produits à risque de réduire d'eux-mêmes la date limite de consommation affi-



chée sur leurs produits. Car plus le temps passe et plus la bactérie prolifère.

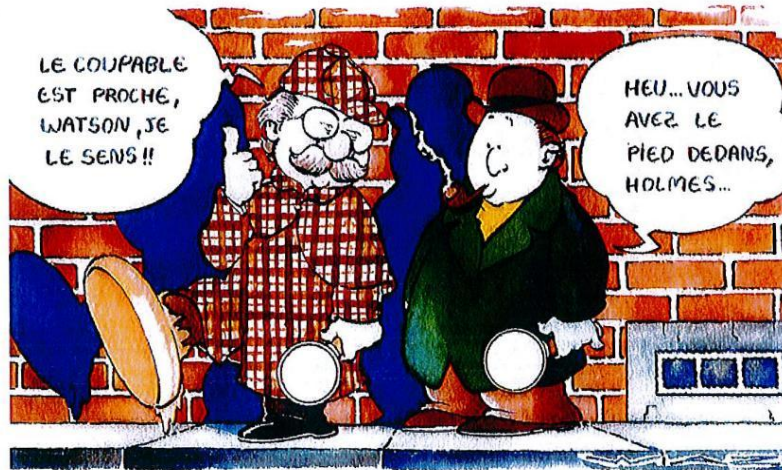
Les vétérinaires-inspecteurs demandent, quant à eux, au ministre de l'Agriculture d'être saisi de nouveau du dossier de la listériose.

Marie-Françoise DE PANGE

NOTRE ENIGME
Mystérieuse Listeria

La mort qui vient du froid

Cette maladie des temps modernes se développe là où on devrait l'attendre le moins : au fond de votre réfrigérateur. Et elle tue



En 1918, retour du front, un jeune soldat français décédait à Paris d'une mystérieuse méningite. A tout hasard, on fit un prélèvement de son liquide céphalo-rachidien, et donc des micro-organismes inclus, qu'on déposa à l'Institut Pasteur. L'échantillon s'y trouve toujours, avec ses microbes bien vivants qu'on réactive à volonté - parmi des dizaines de milliers d'autres échantillons, qui ne cessent depuis d'enrichir la fabuleuse collection.

En 1926, des biologistes britanniques identifièrent à Cambridge le germe pathogène d'une nouvelle « maladie, la listériose. Une comparaison avec le premier échantillon conservé à Pasteur très vite permit de constater que cet autre soldat connu avait, des années auparavant, succombé à la listériose - maladie inconnue en 1918, déterminée par une saleté de bactérie qui a la propriété noisive de se multiplier même quand il fait froid

(donc, par exemple, dans les frigos) et qui, dans les cas extrêmes, tue en déterminant une méningite.

Depuis le 18 mars 1992, on a officiellement constaté en France une épidémie de listériose qui, à la veille des fêtes, avait causé 56 décès - sans compter de très nombreux cas de diarrhées, maux de tête, indigestions... Sans compter surtout les autres cas mortels qui seront enregistrés à la suite des derniers excès alimentaires de Noël et du Jour de l'An, et des bûches pâtisseries plus ou moins avariées qui vont avec, au terme d'une incubation qui atteint en moyenne quatre-vingt-dix jours.

« La Listeria est une bactérie ubiquitaire », dit Josseline Rocourt, de l'Institut Pasteur. C'est-à-dire qu'on la trouve absolument partout, tous les jours. Elle est inévitable, pour ainsi dire consubstantielle à la vie. Venue de Dieu sait où, elle s'accroche notamment à toutes les denrées alimentaires fraîches, qu'il ne sert à rien (en ce qui

la concerne) de mettre au frigo : la Listeria est « psychophile » (du grec *psukhos* : froid). Tel un vulgaire bonbon à la menthe fraîche de la Pie Qui Chante, elle aime le froid. Mieux : au mépris de toutes les lois de la biochimie, qui privilégient l'hibernation, elle se multiplie frénétiquement dès que le mercure flirte avec le zéro. De plus, constate Josseline Rocourt, « toutes ses souches sont pathogènes ».

La listériose est à coup sûr la maladie des frigos, donc du monde moderne. Elle existe probablement de toute éternité. Mais elle ne provoquait naguère, de-ci de-là, que des décès isolés et probablement attribués à d'autres causes. « Aujourd'hui, notre alimentation est industrielle, et des millions de gens mangent la même chose », dit le professeur Patrick Grimont, qui à l'Institut Pasteur s'occupe d'une autre épidémie microbienne d'origine alimentaire, celle due aux salmonelles. Du coup, le moindre germe - qui se

serait contenté naguère de tuer deux ou trois vieillards à la campagne dans l'indifférence générale - est amplifié, multiplié, tiré à des milliers d'exemplaires par l'industrie agroalimentaire, se hisse à la une des journaux.

Les symptômes de l'intoxication : d'abord ceux d'une banale grippe, avec fièvre et maux de tête. Survient ensuite une raideur de la nuque puis, dans les (rares) cas vraiment graves, des « troubles de conscience » - autant dire le délire. Ensuite, c'est le coma fatal.

Rassurons-nous : la plupart des victimes de Listeria s'en tirent avec une bonne diarrhée et avec l'impression d'avoir eu un vulgaire rhum. Les morts se recrutent quasi exclusivement parmi les « personnes immunodéprimées » - femmes enceintes, vieillards, malades. Mais, dit le professeur Grimont, « dans nos pays, il y a de plus en plus d'individus aux défenses immunitaires amoindries qui ont échappé à la sélection naturelle et qui autrefois seraient morts bien avant contact avec la bactérie pathogène ».

N'empêche, à l'Institut Pasteur on parle bel et bien - avec l'aval de l'Organisation mondiale de Santé - d'une « épidémie ». Un terme qui, rue du Docteur-Roux, n'est jamais galvaudé : depuis environ un an, la France connaît réellement une épidémie de listériose. La preuve : tous les cas sérieux sont imputables à une même souche. Il s'agit de *Listeria monocytogenes serovar 4/1*. Depuis un an, toute l'infrastructure sanitaire du pays est à la recherche de cette souche, ou plutôt de son origine. D'où sort-elle ? On ne sait. Mais elle est trop bien caractérisée pour ne pas provenir d'une source unique.

Un fromage, un jambon, un poisson, un viande, un plat cuisiné, une salade en sachet de la « quatrième gamme... ? On cherche. Un dispositif d'enquête incroyablement sophistiqué, impliquant au moins trois ministères (Santé, Agriculture, Finances), a été mis en place autour de l'Institut Pasteur et de Josseline Rocourt. Chaque fois qu'une indigestion suspecte est signalée par telle ou telle brigade de gendarmes, la DASS et la Répression des Fraudes interviennent illico. Il s'agit d'abord d'aller fouiller le frigo de la victime puis de réquisitionner les mêmes produits là où il ont été achetés, puis de faire des analyses. Dans l'espoir de caractériser la bonne (pardon, la mauvaise) souche de Listeria. Un jour, on aura enfin élucidé son origine exacte. Mais une autre apparaitra... et il faudra tout recommencer.

FABIEN GRUHLI

Listeria, salmonelle, même combat

Voici les conseils de l'Institut Pasteur

- Ne jamais recongeler un aliment décongelé ;
- Cuire soigneusement les aliments d'origine animale ;
- Bien laver les légumes crus et les herbes aromatiques ;
- Les restes alimentaires et les plats cuisinés doivent être réchauffés avant consommation ;
- Conserver les viandes non cuites séparément des légumes et des aliments cuits, ou prêts à être consommés ;
- Se laver les mains, nettoyer couteaux et planches à découper après manipulation d'aliments non cuits.

Annexe 15 Epidémie 1992 : 2ème interrogatoire

FCOUBE.XLS

AIS

NOM du SUPERMARCHÉ		RALLYE		MALADE	
RAYONS A LA COUPE		Charcuterie et fromage séparés		Disbaseant	
		Charcuterie et fromage au même rayon		même vendeur Non	
		(P) rôtir		MARQUE PRODUIT	QUANTITE
CHARCUTERIE		(T) rôtir sur pièce			
Jambons	cuit	épauis?	supérieur?	la forêt	10 jambons
	cru ou sec	Bayonne?	Parme?	"le meilleur"	1 jambon
Paté	Foie	ordinaire?	volailles?	autre?	
	Campagne				
	Forestier				
	Volailles	fin de volaille		Newton	Tanche
	Gibier				
	En croute				
	Autres pâtés				
Rillettes		du mans?	ois?		
Saucisses	type strasbourg				
	chipolatas				
	cervelas				
	autres	Monbéliard?	Toulouse?		
Merguez					
Andouillettes					
Quenelles					
Boudin	noir?	blanc?			
Saucisson	sec				
	à l'ail				
Salami					
Mortadelle					
Chorizo					
Magret canard					
Jambon persillé					
Langue en gelée				Tanche	1 tranche
Pied de porc					
Autre produit en gelée					
Tarama					
Salades composés					
Saumon					
Chair à saucisse					
Plats cuisinés					
Non					
FROMAGES					
Brie	X				1 tranche
Bleus					
Roquefort					
Chèvres	Frais	produit			
Munster					
Saint nectaire					
Vacherin					
Touré l'aubier					
Autres à la coupe					
RAYON PREEMBALLE					
Jambons					
Paté					
Saucisses					

(16 pastilles)
de disbaseant
(1/1000)

Brosse

Annexe 15

Epidémie 1992

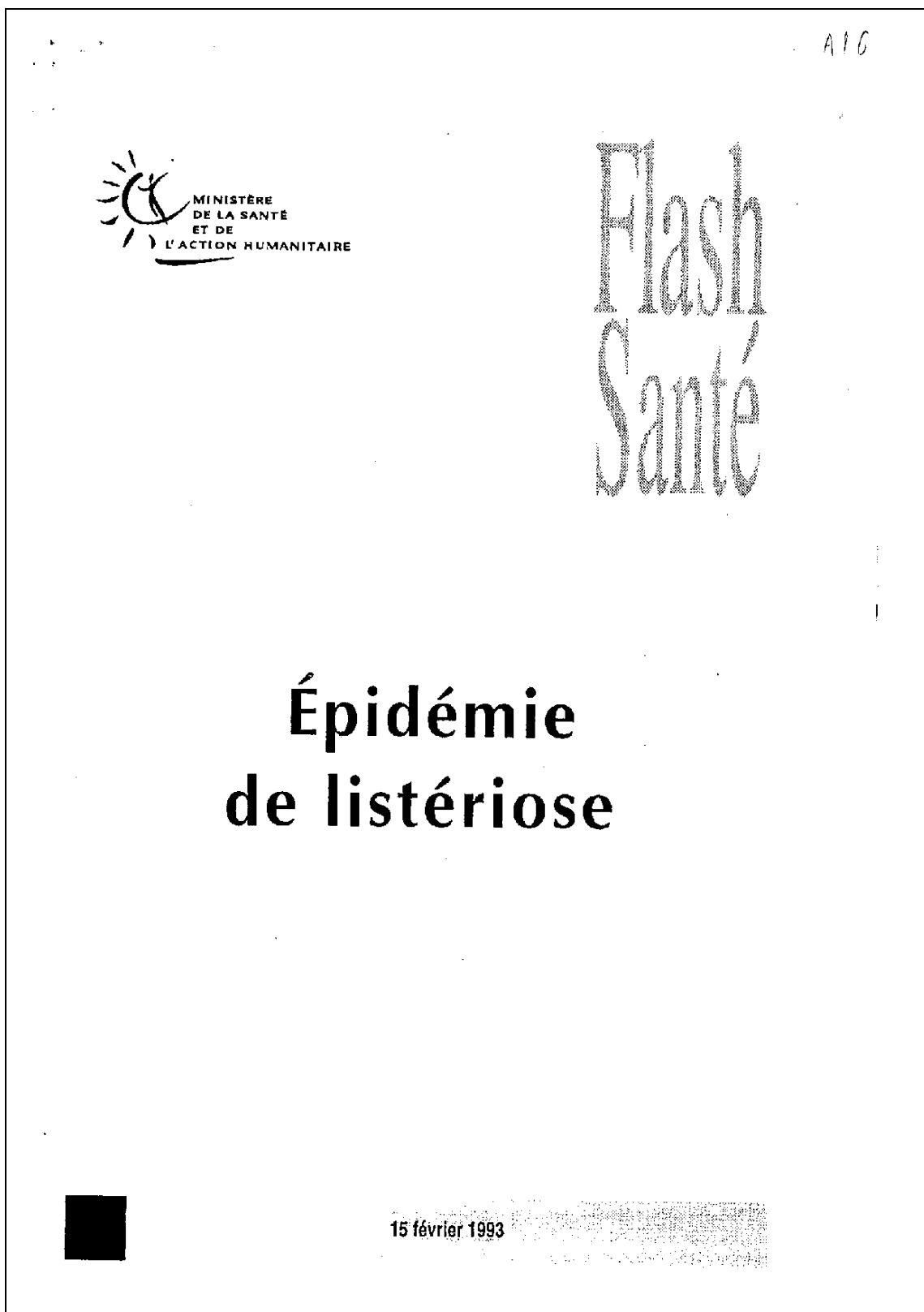
115

Y NN (11) FCHARCUT.XLS

MALADE		[REDACTED]		Date interrogatoire		15/12/92	
				Heure		19h	
MAGASINS							
NOM		Type		F d'approvisionnement		Localité	
1 RALLYE		Supermarché		1/15		[REDACTED]	
2 FLEURE		Hyper		1/15		[REDACTED]	
3							
4							
LEGUMES		Jardin	Grande Surface	Commerçant	Marché	Conditionnement	
Salades			X	X	X		
Autres crudités							
Si Jardin, type de fertilisant utilisé :							
REFRIGERATEUR		Age	Rangement			Nettoyement	
		6 ans	Mode	Densité			Mode
				Nécessaire dans		1/15	
CONGELATEUR		à l'intérieur du réfrigérateur		Indépendant	Mode de décongélation	Recongélation ?	
				X	en libre	Non	
CONSOMMATION		Conservation				Consommation	
		Durée	Mode	Manipulation		Fréquence	Quantité
Patés, rillettes		3 jours	Papier	du fait de la cuisson du papier		1/15	
Jambon		3 jours	''	''		1/15	
Saucisses							
Saucisson						1/15	
Viandes		Congélation					
Légumes		bois de laque					
Salades		''					
Fromages		Papier					
		Conservation		Consommation			
		Marque	Mode	Durée	Fréquence	Seuls ?	
EAU EMBOUTEILLÉE		BADOIT	1/15	1 semaine	1/15		
SIROPS		allégés?					
		Marque	Conditionnement	Durée	Nbre de sorties du cong	Consommation	
					état de la glace	Fréquence	
CREMES GLACEES		Jackin				après avoir fait sous un	
Avez-vous eu, pendant votre grossesse, des recommandations concernant votre alimentation ?							Car. Food
Si oui pour quelles raisons ?			Toxo	Listeria	Diététique		
Si Listeria, lesquelles ?		Non					
par qui ?		Médecin	Gynéco	Sage-femme	Radio	Journaux	Autres

viols
mou
algues

Annexe 16 Epidémie 1992 : Point presse du 15/02/1993



APG

Epidémie de listériose

Sommaire

EPIDÉMIE DE LISTERIOSE

- Historique de l'épidémie
- Méthodes
- Les mesures mises en place

L'épidémie de listériose, dont le premier cas a été observé le 18 mars 1992, semble aujourd'hui terminée: aucun cas épidémique n'ayant été identifié depuis le 23 décembre 1992.

La listériose est une maladie bactérienne habituellement peu fréquente. La source de contamination est le plus souvent alimentaire. Elle peut provoquer des infections généralisées: méningites, septicémies, et des avortements spontanés. La listériose répond bien aux antibiotiques si elle est diagnostiquée et traitée tôt.

ANNEXES

- 1 - Réseau ciblée et d'investigation des cas (organigramme)
- 2 - Distribution hebdomadaire des cas (graphique)
- 3 - Incidence par million d'habitants (graphique)

I - Historique de l'épidémie

22 mai 1992

Le laboratoire de l'Institut Pasteur de Paris signale une augmentation anormale de cas humains liés à une souche particulière de *Listeria rammeri* isolée en France (32 cas dans 19 départements, alors que l'incidence habituelle est de moins de 15 cas par an).

L'alerte est donnée.

2 juin 1992

Mise en place d'une cellule de crise.

24 juin 1992

Mise en place du dispositif d'investigation: réalisation de la première enquête cas-témoin par les médecins inspecteurs de santé publique des DDASS.

Information des consommateurs sur les mesures de prévention.

Epidémie de listériose - 15 février 1993

Epidémie de listériose - 15 février 1993

2

9 juillet 1992

Mise en place du dispositif d'investigation auprès des chaînes de distribution et de production alimentaire par les Directions départementales des services vétérinaires et de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes.

24 octobre 1992

Le réseau national de santé publique rejoint la cellule de crise.

14 décembre 1992

Mise en place de la deuxième enquête cas témoin.

23 décembre 1992

Identification du dernier cas de listériose épidémique.

Au total, en 9 mois, 279 cas ont été déclarés.

85 décès ou avortements ont été dénombrés.

81 départements français ont été touchés.

II - Les méthodes

Le dispositif de surveillance

Les souches de listériose sont transmises par les laboratoires au Centre national de référence des listéria (USR P. Courcier - Nantes) où elles sont sérotypées puis transmises à l'Institut Pasteur de Paris pour lysotypage.

Dès que le Centre national de référence a signalé, fin mai, au bureau des maladies transmissibles une croissance anormale du nombre de cas de listériose d'un même sérotype et d'un même lysotype, des dispositions ont été prises.

Mise en place d'une cellule de crise

Une cellule de crise a été créée : elle était composée de 5 médecins (épidémiologistes, médecins inspecteurs de santé publique, biologistes), d'un membre des services vétérinaires du ministère de l'Agriculture et de la Pêche et d'un membre de l'unité d'épidémiologie du laboratoire national de la santé.

Système d'isolation - 15 mars 1992 3

Cette cellule a coordonné le dispositif de surveillance et d'investigation, elle a centralisé et analysé les données.

L'investigation

Le dispositif est basé sur la collaboration des services extérieurs des ministères de la santé, des finances et de l'agriculture.

La recherche de l'origine de cette bouffée épidémique repose sur une double démarche :

les enquêtes cas témoin

- De juin à novembre, une première enquête cas témoin a été réalisée auprès des 228 malades, 167 ont été apparités à 1 ou 2 témoins. Son champ d'investigation était large balayant l'ensemble des aliments traditionnels, notamment ceux de la listériose. Cette enquête a permis de s'orienter vers les produits de charcuterie.

- En décembre, une deuxième enquête cas témoin a été réalisée, ciblée sur ces produits. Elle a permis de déterminer la langue de porc en gelée comme étant hautement suspecte.

Les enquêtes sur les produits alimentaires :

- Prélèvements et analyses des aliments dans les réfrigérateurs au domicile des malades par les services vétérinaires.

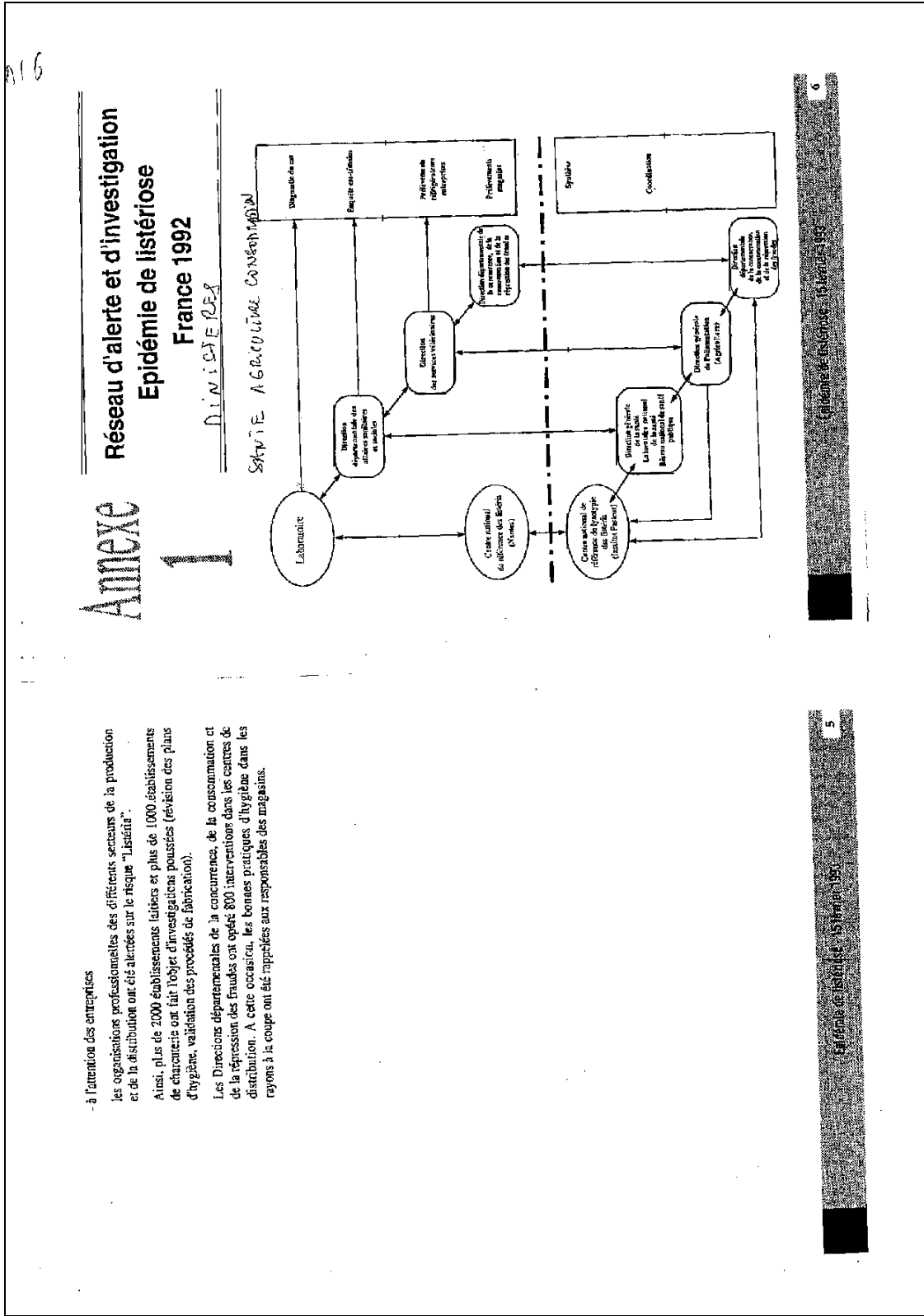
- Contrôle des circuits, prélèvements et analyses des produits dans les chaînes de distribution et de production alimentaire par les Directions départementales des services vétérinaires et de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Les enquêtes ont été réalisées dans les 81 départements touchés par l'épidémie.

En tenant compte des résultats des investigations, des recommandations ont été prises :

- à l'attention des consommateurs

à plusieurs reprises, des règles d'hygiène alimentaire ont été diffusées à l'attention des personnes à risque (femmes enceintes, nouveaux nés, personnes âgées, personnes immuno-déprimées).

Système d'isolation - 15 mars 1992 4



117

SANTÉ

Listériose: la bactérie nichait dans la langue de porc en gelée

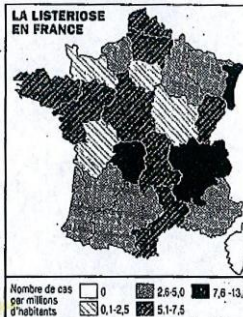
Après sept mois d'enquête, les chercheurs ont pu isoler l'aliment à l'origine de l'épidémie. Depuis son apparition en mai 1992, elle a fait 63 morts.

Epidémie arrêtée. Stop. Objet du délit identifié. Félicitations à tous. Tel aurait pu être le télégramme adressé par le général Kouchner à ses troupes. Ce dernier, retenu sur le front de Sarajevo, n'a pu en effet annoncer lui-même la victoire hier matin, comme prévu. C'est Jean-François Girard, directeur général de la Santé, qui a communiqué à la presse la bonne nouvelle: la bactérie à l'origine de la plupart des cas de listériose en France loge dans de «la langue de porc en gelée» (1).

« Cette épidémie est pour nous comme un cas d'école confirmant la nécessité de l'existence d'un système performant de surveillance épidémiologique », a expliqué J.F. Girard. Avec 63 décès et 22 avortements depuis son apparition en mai 1992, le bilan de l'épidémie s'avère effectivement lourd.

Les premiers signes avant-coureurs remontent à mai 1992. Quelques cas, un léger pic de listériose, maladie d'origine bactérienne dont la contamination est la plupart du temps de source alimentaire. Mais quel aliment? Charcuterie? Fromage? Cette bactérie, qui peut provoquer des manifestations neuroméningées graves chez les nouveaux-nés, les personnes âgées et les personnes immunodéprimées, est en tout cas très résistante. Et peut s'installer dans la plupart des éléments conservés au réfrigérateur.

Jun 1992, c'est la mise en place



d'un premier dispositif d'investigation, avec une enquête témoin menée par les médecins inspecteurs de santé publique. Le but? Tenter de pointer une association entre la consommation d'un aliment et la maladie. « C'était un champ d'investigation terriblement vaste. » 228 malades sont interrogés, que l'on compare à 324 témoins.

Les premiers résultats se révèlent décevants. « Cette première enquête n'a pu identifier de façon significative d'aliments consommés plus fréquemment par les malades que les témoins. Toutefois, la proportion de personnes ayant consommé de la charcuterie était plus élevée chez les malades. » D'où le passage à une seconde phase, en deux volets, avec pour objectif la création d'une cellule de crise.

D'abord, un travail de laboratoire ciblé, lui, sur les produits. Une enquête est effectuée dans les 81 départements où sont recensés des cas de listériose. Plus de 12 000 souches de listéria monocytogènes sont isolées dans les aliments, toutes ces souches étant dressées à l'Institut Pasteur. Résultat, 203 aliments contaminés sont identifiés, la plupart provenant de pâtés, jambons,

produits en gelée et quelques fromages. Malheureusement, l'analyse ne permet pas de pointer l'aliment responsable de la flambée épidémique.

D'où le second volet: « Un interrogatoire, basé sur une liste détaillée de tous les produits de charcuterie pouvant être tranchés à l'étal, est alors mené chez 140 malades et 164 témoins. » Elle se révèle décisive, et permet de noter le pourcentage beaucoup plus élevé de consommation de langue en gelée chez les malades, en particulier chez les femmes enceintes. La mise en index de l'aliment concerné permet l'arrêt de l'épidémie. Depuis le 1^{er} janvier 1993, aucun nouveau cas n'a été recensé.

L'exemple de cette épidémie montre la nécessité urgente d'un réseau de santé publique en France. Il commence à se mettre en place, centralisé à l'hôpital Saint-Maurice. Bernard Kouchner devrait annoncer la semaine prochaine les moyens engagés. « Ce genre d'épidémie peut redémarrer à tout moment sur un autre aliment », dit-on à la Direction générale de la santé, qui a dressé une liste de conseils à suivre pour les personnes sensibles à la bactérie. Il faut « préférer les produits emballés aux produits vendus à la coupe, éviter la consommation de lait cru, cuire soigneusement les aliments crus d'origine animale, laver soigneusement les légumes crus et les herbes aromatiques, conserver les aliments crus séparément des aliments cuits, se laver les mains, nettoyer les ustensiles de cuisine après la manipulation d'aliments non cuits, nettoyer, enfin, deux fois par mois et désinfecter ensuite avec de l'eau javalisée votre réfrigérateur ».

Eric FÀVEREAU

(1) L'enquête a été publiée dans le BEH de février 1993 sous les signatures de V. Goulet, A. Lepoutre, J. Rocurt, A.L. Courtieu, P. Dehaut, P. Veit.

AIF

MARDI 16 FEVRIER 1993

LA VIE SCIENTIFIQUE



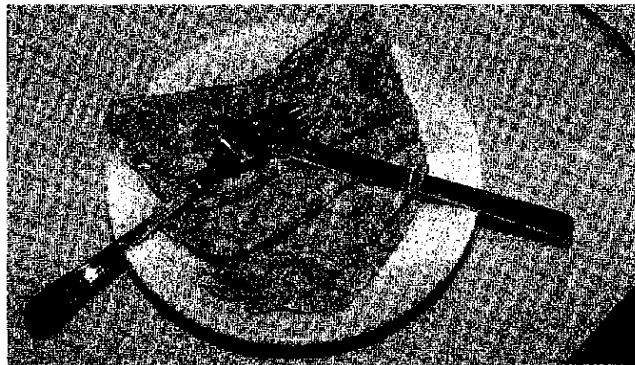
MÉDECINE

Les recherches
hors du commun de trois ministères

Le projet de
La déontologie dans les m

Le coupable gastronomique de la listériose

L'infection a fait 63 morts depuis mars 1992 en France. La bactérie responsable a été retrouvée principalement dans la langue de porc en gelée. Des mesures drastiques ont permis de juguler l'épidémie.



Les recherches se sont focalisées sur certaines préparations charcutières en gelée. (Photos OMR et La figure)

Entre mars 1992 et le début de 1993, l'épidémie de listériose qui s'est déclarée en France a été éradiquée quant à ses causes, et jugulée. La charcuterie vendue à la coupe, et en particulier la langue de porc en gelée, sont les aliments par lesquels les humains ont été infectés par la bactérie responsable, *Listeria monocytogenes*. Et parallèlement, les mesures de contrôle ont dû être drastiques afin de stopper l'épidémie à son plein développement : 2 cas en décembre 1992, aucun en janvier 1993.

Ces données sont publiées dans la *Revue épidémiologique hebdomadaire* (n° 4, 1^{er} février 1993) qui présente que depuis la mise en œuvre de diverses mesures et recommandations appropriées, on est parvenu « à la maîtrise de l'épidémie ». On peut penser que elle n'aurait pas eues de leur fait, les auteurs de l'étude ne seraient pas aussi optimistes dans l'ex-

pression de leur optimisme. 270 cas de listériose qui constituent l'épidémie et remontent à leur cause : ils étaient répartis sur 81 départements, 79 métropolitains et 2 d'outre-mer.

On observa chaque année en France des listérioses. L'épidémie correspond à des cas qui étaient tous due au même type (sérotypage) de *Listeria* : eux seuls sont d'origine « épidémiques ». Ils représentaient 41 % de l'ensemble des observations sur le même période, les autres cas, correspondant à ce qu'il est « habituel » d'observer, n'ayant pas eu cette caractéristique : ils étaient, eux, due à une grande variété de sérotypes. C'est l'identification d'une souche particulière de ceux dus à cette souche unique par le Centre national de référence (Institut Pasteur de Paris) qui a conduit à cette constatation.

L'épidémie qui a sévi en France est inopinée, la plus grande qu'on ait jamais observée. Elle a touché 270 personnes à partir du 18 mars 1992, et entraîné au total 63 morts et 82 avortements. Les femmes enceintes constituent le tiers des personnes atteintes : 82 cas qui ont entraîné, en plus, des 82 avortements, 72 atteintes de nouveau-nés (dont des jumeaux) faisant 7 morts. Les 187 autres cas ont, d'une façon générale, été plutôt plus graves que ne l'est habituellement la listériose. Dans plus d'un cas sur deux des manifest-

tations meningées se sont associées à la fièvre et aux douleurs généralisées qui sont les manifestations habituelles de la maladie. La mortalité a été fonction de l'état antérieur des malades : 38 % chez ceux qui étaient fragilisés (par l'âge, une tumeur, un traitement immunodépresseur, etc.) contre 18 % chez les autres.

L'enquête qui devait conduire à la suspicion, puis à l'incrimination des produits de charcuterie vendus à la coupe - et singulièrement de la langue de porc en gelée - a été menée en faisant intervenir de nombreux partenaires appartenant à 3 ministères : le Santé (direction générale de la santé), mais aussi le Consommation (direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) et l'Agriculture (direction générale de l'alimentation).

Laitages innocents

Le premier temps des investigations a consisté à faire ce que les épidémiologistes appellent une « enquête cas-témoin ». Il s'agit d'interroger des malades et des personnes en bonne santé qui leur sont comparables sur de nombreux points (âge, sexe, grossesse et c'est le cas, etc.). Au départ, les enquêteurs ont cherché sous différents angles les aliments consommés, une durée déterminée tenant à la durée variable et parfois très

longue - de la période d'incubation.

Les médecins des directions départementales, sur place, ont assuré cette partie de l'étude. Les vétérinaires ont effectué les prélèvements bactériologiques dans les réfrigérateurs des patients (malades et témoins). Les agents de l'inspection des fraudes ont effectué les mêmes prélèvements dans les établissements de distribution où s'approvisionnaient les malades. Et dans le même temps, les entreprises de fabrication et de distributions étaient l'objet de contrôles renforcés.

Au terme de la première partie de l'enquête, rien de bien évident ne ressortait : les fromages et autres dérivés de lait, principaux suspects possibles habituellement en cause, n'avaient pas été consommés plus souvent par les malades que par les témoins. Au contraire. En revanche, bien que la différence n'était pas significative, il y avait plus de consommations de charcuterie parmi les malades.

Aucun produit de charcuterie particulier n'est d'abord suspecté. Mais la poursuite de l'enquête, où le bactériologiste prend le relais, conduit à retrouver la souche épidémique dans plusieurs aliments prélevés à la distribution, principalement de la charcuterie vendue à la coupe. En reprenant l'interrogatoire cas-témoin, il devient évident que la consommation de malades consommant de la langue en gelée était signifi-

cativement plus élevée que chez les témoins : 46,5 % contre 9,4 %. L'association est encore plus forte chez les femmes enceintes. Elle est en tout cas telle qu'il est plus qu'improbable que la différence soit le fait du hasard (une chance sur 10 000, et même une sur 100 000 pour les femmes enceintes).

L'association entre consommation de langue en gelée et infection par la *Listeria* épidémique est retrouvée pendant toute la durée de l'épidémie. Les prélèvements faits sur les produits épidémiques ont mis la germe en évidence dans des jambons, pâtés, produits en gelée et quelques fromages. Une recherche a été faite chez tous les fabricants d'où venaient des produits trouvés contaminés et les procédés de fabrication ont été revus. Pour la langue de porc en gelée, il apparaît alors qu'un niveau élevé de contamination est trouvé au stade de la distribution.

Au total, plus de 2 000 établissements (dont plus de 1 000 établissements de charcuterie) ont fait l'objet d'enquêtes poussées, menant à des révisions des plans d'hygiène. Si certains ont introduit des modifications dans des unités de distribution. Mais le consommateur doit, lui aussi, veiller à respecter des règles d'hygiène domestique. Par exemple, la contamination des aliments entre eux dans les réfrigérateurs ménagers.

Docteur Maurice URY

A la coupe

Cette enquête représentait un bel travail de recherche sur le terrain acquis et largement contribué une structure récemment mise en place, le Réseau de Santé publique, porté l'été dernier sur les fortes baptêmes par le ministère de la Santé. Un « réseau » n'était pas de trop pour inventorier les

Annexe 18 Epidémie 1993 Presse (Aout 1993)

Al 18

France Soir

ELLE PEUT ÊTRE MORTELLE POUR LES FEMMES ENCEINTES
LES NOUVEAUX-NÉS ET LES PERSONNES AGÉES

LISTÉRIOSE : alerte aux rillettes qui tuent



SANTÉ

Des rillettes seraient à l'origine de cas de listériose

La bactérie a provoqué un décès, l'accouchement de deux bébés morts-nés et quatre fausses couches. Le produit incriminé vendu dans les centres Leclerc a été retiré de la vente.

LE FIGARO

25 AOUT 1993

PAGE :

Le produit serait responsable du décès d'un adulte

Soupçon sur des rillettes bretonnes

Cette charcuterie est sans doute porteuse du germe de la listériose, une maladie parfois mortelle chez les personnes fragiles et les femmes enceintes.

Le Monde

25 AOUT 1993

PAGE :

Trois décès et quatre avortements

Des rillettes distribuées par les Centres Leclerc
ont été à l'origine d'une épidémie de listériose

REVUE

VENDREDI 3 SEPTEMBRE 1993

Aucune trace de listériose
n'a pour l'instant été détectée

Ces rillettes qu'on accuse

Le 24 août, la marque Tradiège était retirée de la consommation.
Le soupçon n'est toujours pas levé.

Coupables ou non-coupables ? Depuis que la déolaison de rappel des rillettes « Tradiège » a été prise le 24 août dernier, les analyses bactériologiques réalisées jusqu'à présent ne permettent pas de retrouver la preuve matérielle que ces rillettes sont bien la cause de l'épidémie de listériose qui a touché 25 personnes dans la moitié Ouest de la France. Il y a eu un mois, quatre événements et deux enquêtes-morts « in-utero » (Voir nos éditions du 25 août). Le 24 août, la direction générale de la Santé annonçait officiellement le retrait des rillettes, et demandait aux consommateurs de rapporter les pots en leur possession.

Le directeur des établissements Kermans, Hervé Aubé, s'impatiente : « Il ne faudrait pas que cela dure trop longtemps » a-t-il déclaré. Or cela risque de durer encore une semaine, quelques 10 000 échantillons étant analysés dans toute la France.

Fallait-il prendre la décision de retirer les rillettes, et dans ce cas donner leur nom au public ? « Il ne faut pas le regretter », estime Michel-Edouard Leduc, P. D. G. des Etablissements Leduc, distributeur exclusif de ces rillettes.

« Nous en avions pris l'initiative avant même que l'administration nous en donne l'ordre. A partir du moment où il y avait une présomption, il n'était pas admissible de ne pas rappeler le produit. Pour l'instant il est trop tôt pour dire s'il est réellement en cause ou non. »

La listériose est une maladie connue depuis longtemps. Les bactéries en cause, les *Listeria* ont été identifiées en 1928. Mais il y a encore dix ans, on ne pouvait guère les attribuer à la cause.

C'est un microbiologiste français, le professeur André Audurier (C. H. U. de Tours)

qui a mis au point avec son équipe de Nantes, la première méthode d'identification des souches. Il a publié ses travaux en 1977, et la méthode s'est généralisée au début des années 80.

Au milieu des années 80, André Audurier provoqua l'indignation des producteurs de fromages en leur assurant qu'on peut retrouver des listéries dans leur production.

Or cette bactérie se retrouve partout. « C'est une contamination de la fourche à la fourchette » constate le professeur André Audurier.

De la fourche du paysan, dans le sol, sur les animaux d'élevage (30 %), les produits de la mer (20 %), les laitages (4 %), jusqu'aux chaînes de fabrication, aux moyens de transport, aux magasins, dans le réfrigérateur du consommateur.

Questionnaires standardisés

Sur les quelques 500 cas de listériose diagnostiqués chaque année, la plupart sont sporadiques, c'est-à-dire isolés. Maintenant, les épidémiologistes et les microbiologistes ont les moyens de détecter les foyers épidémiques.

Dans le courant du mois de juillet, le Centre de Références des listéries de l'Institut Pasteur de Paris, dirigé par Jocelyne Roccourt, donne l'alerte : il a isolé une souche de bactérie dans 25 cas, alors qu'habituellement on n'en retrouve que quatre ou cinq dans l'année. Foyer épidémique donc.

Les microbiologistes passent la main aux épidémiologistes du tout nouveau Réseau national de Santé Publique, mis en place l'an dernier par Bernard Kouchner et dirigé par le professeur Jacques Drucker.

Là, on fait appel aux questionnaires standardisés et aux statistiques. On interroge les

malades, mais aussi des témoins en bonne santé pour comparer les habitudes alimentaires, et mettre en évidence un aliment plus particulièrement épicrimé par les malades.

Une enquête pas facile : lorsque des staphylocoques sont à l'origine d'une intoxication alimentaire, les symptômes se manifestent au plus tard dans les 48 heures. Là, l'intoxication par les listéries peut mettre jusqu'à un mois avant de se déclarer. Difficile de se souvenir de ce que l'on a mangé il y a un mois.

D'où le recours à des outils épidémiologiques et statistiques très élaborés. Le 19 août, les résultats épidémiologiques désignent les coupables présumés : les rillettes « Tradiège ».

Retour aux microbiologistes qui avaient continué l'analyse des échantillons. A eux d'apporter la preuve matérielle, en retrouvant la souche de listérie sur les rillettes. Et jusqu'à présent ils ne l'ont pas retrouvée.

Les listéries, bactéries banales, sont fréquemment identifiées au cours des procédures de contrôle de fabrication dans toute l'industrie agro-alimentaire, et les mesures de décontamination sont immédiatement prises. En vérifiant tous les résultats sur six mois des analyses officielles et internes des établissements Kermans, les services vétérinaires ne retrouvent pas trace de la souche incriminée.

Pas de trace non plus dans les contrôles de routine effectués systématiquement dans les Etablissements Leduc.

On peut tout envisager : une contamination très ponctuelle chez le producteur ou le distributeur, un stockage trop prolongé chez les consommateurs, la listérie aimant le froid et pouvant se multiplier à 4°

d'où son surnom de « bactérie des frigidaires ». S'il est difficile de savoir ce que l'on a mangé il y a un mois, il est tout aussi difficile de retrouver des produits fabriqués trois mois plus tôt.

C'est la linéarité même du réseau d'alerte qui est à l'origine de cette perplexité : 25 cas ont suffi à donner l'alerte en deux mois.

L'an dernier, il avait fallu un an d'enquête et plus de 250 cas pour trouver l'origine de l'épidémie. La rigueur de contamination peut donc être très limitée, d'où la difficulté à la retrouver trois mois plus tard.

En termes de progrès

Une seule source ? Plusieurs ? Faute ? Contamination fortuite ? Sans doute ça faut-il pas raisonner en termes de coupable ou non-coupable, mais raisonner en termes de progrès : le bouillisme est devenu rare, et à pratiquement disparu des conserves industrielles. Dès qu'il a été mieux connu, les industriels ont agi pour le prévenir. On sait maintenant suivre à la trace les listéries.

On devra bientôt encore mieux les contrôler. Pour l'instant elles font encore peur parce qu'il y a un peu plus de cinq ans qu'on sait où les retrouver.

Les Etablissements Kermans ne méritent pas de perdre leur honneur, alors qu'ils participent à la recherche de la cause d'une maladie auparavant encore plus fréquente, qui menaçait la vie des personnes fragiles ou des enfants à naître dans le silence de l'ignorance.

Nichèle BERTAY

MÉDECINE

L'épidémie de listériose

SOCIÉTÉ

Michel-Edouard Leclerc s'étonne
des décisions de la direction de la santé

La Direction générale de la santé (DGS) a, dans un communiqué publié mardi 24 août, confirmé que le centre national de référence des listeria de l'Institut Pasteur de Paris avait constaté plusieurs cas groupés de listériose dus à une souche relativement rare (le Monde du 25 août).

Selon la DGS, les premiers résultats de l'enquête épidémiologique confiée au Réseau national de santé publique ont permis, dès le 18 août, « d'envisager une origine alimentaire en relation avec la consommation de rillettes de porc de marque Tradilège fabriquées en mai 1993 par les établissements Kerment et dont les centres Leclerc sont les distributeurs exclusifs ». La DGS ajoute que dans l'attente des résultats des études microbiologiques en cours, les établissements Kerment ont suspendu la fabrication

de ce produit. Les Centres Leclerc, qui le commercialisent, l'ont retiré de la vente.

Michel-Edouard Leclerc nous a déclaré qu'aucun contrôle n'avait jusqu'ici révélé de traces de listeria pathogènes dans les rillettes Tradilège. « Nous sommes un peu perplexes », a ajouté M. Leclerc, devant les décisions lapidaires du ministre de la santé car, pour le moment, les contrôles n'ont pas trouvé de traces de listeria pathogènes dans ces pots de rillettes. La présomption justifiait totalement les mesures préventives que nous avons prises. Mais il serait aujourd'hui prématuré d'affirmer l'existence d'un lien de causalité entre ces rillettes et ces cas de listériose ». Les résultats des cultures effectuées sur les lots suspects devraient être connus en début de semaine prochaine.

A Collinée (Côtes-d'Armor)

La salaisonnerie Ker Mené
joue la transparence

SAINT-BRIEUC

de notre correspondant

« Pas question de faire courir le moindre risque aux consommateurs. Rien ne prouve que la bactérie à l'origine des cas de listériose se trouve dans nos rillettes. Mais nous avons choisi d'arrêter la production et de retirer le produit de la vente tant que nous n'aurons pas eu les résultats de nombreuses analyses que nous avons entreprises », déclarait sans faux-fuyants, mardi 24, Hervé Aubé, directeur général de Ker Mené à Collinée (Côtes-d'Armor), la salaisonnerie d'où est suspectée provenir la rilette Tradilège touchée par la bactérie.

L'usine Ker Mené, dont le principal actionnaire depuis 1988 est le groupe Leclerc, produit chaque semaine 700 tonnes de charcuterie Tradilège, dont 15 de rillettes. Depuis l'installation de l'établissement, aucun incident n'a été relevé, note le directeur général, ajoutant : « Un inspecteur vétérinaire et quatre préposés veillent quotidiennement à la qualité et à l'hygiène de la production à tous les stades de fabrication. »

Il existe aussi un laboratoire interne au sein de l'entreprise. « Il n'a jamais détecté la présence de bactéries dans les rillettes », avance le directeur général. L'an passé, des laboratoires extérieurs ont procédé à 2 188 analyses chimiques des produits et à 1 250 analyses bactériologiques ; toutes ont été négatives.

Mercredi dernier, 80 prélèvements ont été effectués dans la chaîne des rillettes suspectées. « A l'heure actuelle, nous avons eu connaissance de vingt résultats, tous négatifs », dit M. Aubé. La direction a également fait savoir que l'arrêt de production des rillettes n'aurait pas de conséquences pour l'emploi. Actuellement, Ker Mené emploie un peu plus d'un millier de salariés.

PATRICK LE NEN

Annexe 19 Epidémie 1993 : Presse (Septembre)

115

LE FIGARO

Les conclusions de l'enquête sur l'épidémie

La listéria était bien dans les rillettes

Des traces de cette bactérie ont été retrouvées dans dix huit pots de la marque « Tradilège ».

L I B E R A T I O N

MARDI 14 SEPTEMBRE 1993 29

S O C I E T E

SANTÉ

Les rillettes Tradilège coupables de listériose

Les enquêtes ont confirmé les soupçons portés sur la marque commercialisée par Leclerc.

C'était donc bien les rillettes Tradilège. Michel-Edouard Leclerc, dont les magasins commercialisaient la marque, a fait savoir hier que la bactérie responsable de la listériose, *Listeria monocytogenes*, a été isolée dans plusieurs pots de rillettes. L'information a été confirmée par un communiqué du ministère de la Santé. Les dernières analyses bactériologiques effectuées à l'Institut Pasteur ont révélé la présence de souches dans une vingtaine de pots produits au cours de l'été dernier. La preuve est ainsi faite que la Direction générale de la santé avait vu juste en demandant, le 24 août, le retrait de la marque de rillettes distribuée par Leclerc.

Depuis cette date, huit nouveaux cas de listériose ont été signalés au réseau national de Saint-Maurice, ce qui porte à 33 le nombre total des personnes touchées, essentiellement dans l'ouest de la France. Il y a eu quatre décès et cinq avortements. Un adulte est mort, deux enfants sont morts-nés et un enfant est décédé à la naissance. Compte tenu du temps d'incubation de la listériose, qui peut atteindre deux mois et demi, il n'est pas exclu de voir apparaître de nouveaux cas de listériose parmi les consommateurs de ces rillettes.

Il aura donc fallu un peu plus de

deux mois pour détecter l'origine de l'épidémie. Le délai peut sembler long, mais étant donné les complexités de la chaîne de la listériose et les difficultés d'identification de la bactérie, on peut estimer que l'enquête a été très rapidement menée.

L'affaire avait commencé en juillet dernier lorsque l'Institut Pasteur avait isolé une souche de bactérie dans vingt-cinq cas de listériose, alors qu'on en retrouve rarement plus de cinq par an. Sollicités, les épidémiologistes du nouveau réseau de santé publique de Saint-Maurice, mis en place par Bernard Kouchner, commencent l'enquête qui consiste à interroger les personnes infectées pour essayer de dépister l'aliment en cause. Un exercice difficile lorsque le temps d'incubation de la maladie est d'environ un mois et qu'on demande à des consommateurs de se souvenir de leurs repas du mois dernier. C'est ainsi que les soupçons se portent sur les rillettes Tradilège, produites par les établissements Kernéné de Collinée et vendues dans les centres Leclerc. Le 24 août, le retrait du produit est décidé et il est demandé aux consommateurs de renvoyer tous les pots de cette marque. La stratégie s'est avérée efficace.

B.Bn.

E

Le Monde 15 sept 93

IÉTÉ

MÉDECINE

Selon les examens bactériologiques de l'Institut Pasteur

Les rillettes Tradilège sont bien à l'origine de cas de listériose

Les directions générales de la santé et de l'alimentation et la direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes ont confirmé, lundi 13 septembre, l'existence d'un lien entre une souche épidémique de *Listeria*, présente dans les pots de rillettes de la marque Tradilège, et une épidémie récente de listériose (*le Monde* du 25 août).

Les soupçons portant sur les rillettes Tradilège avaient conduit les autorités sanitaires à décider, le 19 août, en accord avec les Centres Leclerc - distributeur exclusif de cette marque de rillettes fabriquées par la salaisonnerie Ker Mené de Collinée, dans les Côtes-d'Armor - de suspendre la fabrication de ce produit et de le retirer de la vente. Et ce sans attendre les résultats des études bactériologiques en cours.

Les résultats rendus publics lundi démontrent le bien-fondé d'une telle stratégie préventive. Selon les analyses effectuées par le Centre national de référence des *Listeria* de l'Institut Pasteur, des souches épidémiques ont bien été retrouvées dans des pots de rillettes Tradilège conservés dans le

réfrigérateur de deux malades différents. Les mêmes souches ont été retrouvées aussi dans les pots achetés par trois consommateurs différents - qui les avaient rapportés dans des centres Leclerc - et dans deux autres pots retirés de la vente, une fois l'alerte donnée. Enfin, une souche épidémique a été retrouvée dans l'établissement Ker Mené.

Mesures de prévention dans les Centres Leclerc

Outre les mesures déjà prises, un audit détaillé de cette salaisonnerie a été entrepris dès le 24 août par le Centre national des études vétérinaires et alimentaires (CNEVA), ainsi qu'une désinfection généralisée de l'établissement. Les produits autres que les rillettes toujours fabriqués à Ker Mené sont actuellement soumis, lot par lot, à des examens bactériologiques. Seuls ceux dont les examens sont négatifs sont distribués.

Une fois ces contrôles achevés, il restera aux enquêteurs à tenter de comprendre ce qui a pu se passer dans cette usine ultra-moderne, qui a été à l'origine des trente-deux cas de listériose en relation avec la consommation de rillettes recensés à ce jour.

Le PDG des Centres Leclerc, Michel-Edouard Leclerc, qui, dans un premier temps, s'était étonné des

« décisions lapidaires du ministère de la santé » nous a déclaré qu'il ne regrettrait pas d'avoir lui-même suscité les mesures d'arrêt de la consommation des rillettes Tradilège. « En dépit du risque d'apparaître en première ligne, nous avons bien fait de jouer le jeu de la transparence », dit-il. Il entend créer sa propre banque de données, de manière « à mieux suivre les souches de bactéries », et demander à ses fournisseurs, ainsi qu'à l'interprofession, de réduire les dates de consommation figurant sur les emballages.

« Jusqu'à présent, affirme-t-il, nous autres professionnels considérons comme incontournable une certaine dose de *Listeria* dans nos produits. On ne se mobilisait que lorsqu'il y avait passage d'une situation endémique à une situation épidémique. Aujourd'hui, nous devons réfléchir au moyen d'abaisser ces seuils de tolérance. »

Reste à savoir s'il ne serait pas temps de s'interroger également sur l'opportunité de mettre en œuvre des contrôles vétérinaires stricts et réguliers au niveau même des élevages. La question est aujourd'hui taboue. Il faudra pourtant bien un jour la poser sérieusement.

FRANCK NOUCHI

Listériose : la culpabilité des rillettes prouvée par les analyses

LES dernières analyses bactériologiques effectuées par l'Institut Pasteur confirment l'enquête épidémiologique du Réseau national de santé public (voir « le Quotidien » du 27 août) : les rillettes de marque Tradilège sont bien responsables de l'épidémie de listériose qui a touché trente-deux personnes entre le 18 juin et le 30 août, entraînant deux morts, deux cas de morts-nés et quatre avortements.

Le Centre national de référence de listeria a en effet identifié la souche épidémique dans sept pots de rillettes, soit prélevés au domicile des malades, soit rapportés par des consommateurs, soit provenant de produits retirés de la vente. La souche épidémique a également été détectée dans l'établissement de production.

Pour le ministère de la Santé, ces résultats justifient donc « le bien-fondé des mesures prises dès le 19 août » : arrêt de la fabrication et de la vente des rillettes qui étaient distribuées par les centres Leclerc. Les cent quatre-vingts premières analyses n'avaient pas révélé, rappelons-le, de contamination.

Par ailleurs un « audit » des procédés de fabrication a été réalisé chez le fabricant, les établissements Kermené, de Collinée (Côtes-d'Armor), et la société a adopté deux mesures renforçant la sécurité : réduction d'une semaine de la date de consommation du produit et renforcement des contrôles selon de nouvelles normes.



LE SERVICE QUALITÉ DE LA MÈRE - TRADILÈGE DEMANDE AUX CONSOMMATEURS AYANT ACHETÉ DES RILLETES - TRADILÈGE DE RAPPORTER CES RILLETES AU SERVICE CHARCUTERIE/TRAITEUR DU MAGASIN.

DES VÉRIFICATIONS DOIVENT ÊTRE EFFECTUÉES SUR CERTAINS LOTS. CETTE MESURE PERMETTRA D'EFFECTUER DES VÉRIFICATIONS ET DES ANALYSES DE CONTRÔLES AFIN DE GARANTIR AUX CONSOMMATEURS L'INTÉGRITÉ DES PRODUITS QU'ILS ONT ACHETÉS.

NOUS VOUS REMERCIONS DE VOTRE COLLABORATION.

Le fabricant a pris des mesures pour renforcer la sécurité.

Annexe 20 Epidémie 1995

Le Monde

20 MAI 1995

N 20
128

Une bouffée épidémique de listériose due au brie de Meaux

DIX-SEPT CAS de listériose provenant d'une même souche ont été enregistrés dans quatorze départements depuis le mois d'avril, a indiqué, jeudi 18 mai, le ministère des affaires sociales et de la santé. L'origine de cette bouffée épidémique a été identifiée: il s'agit de lots de brie de Meaux, un fromage à pâte molle.

La listériose peut être grave pour les femmes enceintes (risque vital pour le fœtus et le nouveau-né), chez les sujets immuno-déprimés et les personnes âgées. Parmi les dix-sept personnes contaminées par la bactérie *Listeria monocytogenes*, neuf sont des femmes enceintes. On déplore deux morts-nés et deux fausses couches précoces. Aucun décès n'est à déplorer parmi les autres cas qui ont touché des patients fragilisés. Quatre malades ne présentaient pas de « terrain connu » favorisant l'infection. Un sujet âgé de soixante-dix-sept ans, encore dans le coma, est dans un état préoccupant, indique le Réseau national de santé publique (RNSP).

L'enquête dans l'ensemble des magasins désignés par les malades a permis de recenser les fournisseurs en produits suspects et d'effectuer les prélèvements. Des mesures de retrait du marché des lots incriminés ont été prises.



22 MAI 1995

Listériose: le gouvernement belge déconseille la consommation de brie

Santé. Les Belges réagissent promptement. Quelques jours à peine après la décision de l'administration française de retirer du marché tous les lots de brie de Meaux responsables de l'épidémie de listériose qui a contaminé dix-sept personnes en France ((*Libération* du 20-21 mai 1995)), le gouvernement belge est passé à l'offensive. Au lendemain de la parution du communiqué du ministre français de la Santé, son homologue belge, Jacques

Santkin, a invité la population du plat pays à ne plus consommer de fromages « brie de Meaux », jusqu'à nouvel ordre.

Mieux vaut prévenir que guérir: pour l'instant, aucun cas de listériose n'a été signalé en Belgique, mais Jacques Santkin, sans chercher à paniquer les foules, a adressé tout particulièrement sa recommandation aux femmes enceintes et aux personnes âgées. La bactérie mortelle est en effet redoutable pour cette caté-

gorie de la population, ainsi que pour les personnes immunodépressives: cancéreux, sidéens...

Le service d'inspection des denrées alimentaires a été chargé de déterminer la nature d'une éventuelle infection des fromages brie de Meaux distribués en Belgique. En France, l'épidémie, qui affecte notamment neuf femmes enceintes, a déjà provoqué deux fausses couches et deux cas d'enfants mort-nés.

M.-J.B. (avec AFP)

120

Œuvre utile

DR GUY BENZADON

Sent dans son cabinet le généraliste ignore son rôle d'acteur de santé publique. Il est certes conscient de veiller à la santé de chacun de ses patients - c'est sa mission - mais ne prend que peu ou pas conscience de sa participation à une action collective.

Et pourtant, c'est dans le cadre de l'épidémiologie qu'il apparaît comme un maillon essentiel. L'exemple des épidémies de listériose que la France a connues à trois reprises depuis 1992 est révélateur.

Chacun possède enfold au fond d'un tiroir un carnet poussiéreux de maladies à déclaration obligatoire. Qu'il n'a guère rempli, au cours de sa carrière, n'en comprenant pas l'utilité. Pourtant il aurait peut-être accompli ainsi une œuvre d'intérêt collectif, déclenchant l'alerte précocement en cas d'épidémie. D'ailleurs certains médecins conscients de ce rôle de sentinelle participent à des réseaux de surveillance, comme celui de la grippe, dont la situation est ainsi connue au jour le jour.

En impliquant le généraliste dans la surveillance épidémiologique, par une prise de conscience concrète de son rôle d'acteur de santé publique, le pouvoir ferait œuvre utile.

Ça tombe bien, la France vient de se doter d'un ministre de l'Assurance maladie et aussi (surtoit ?)... de la Santé publique! Page 4

Conseils pratiques

Le Réseau national de santé publique a émis un certain nombre de recommandations en direction notamment des femmes enceintes, des patients immunodéprimés et des personnes âgées.

Parmi les aliments, note le RNSP, il s'agit d'éviter la consommation de fromage à pâte molle au lait cru, de poissons fumés et de graines germées (soja). Pour les charcuteries, le Réseau préconise les produits préemballés aux produits vendus à la coupe. Ces produits devront être consommés rapidement après leur achat.

Plusieurs règles d'hygiène sont à respecter :

- cuire soigneusement les

- aliments crus d'origine animale ;
- laver soigneusement les légumes crus et les herbes aromatiques ;

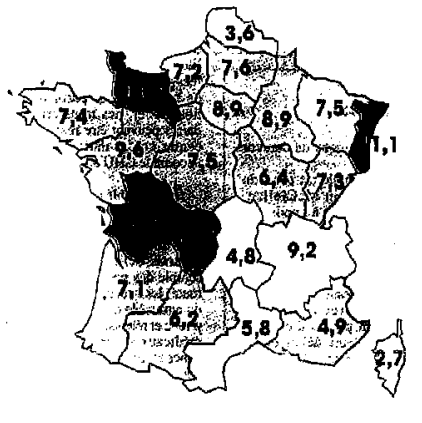
- conserver les aliments crus séparément des aliments cuits ou prêts à être consommés ;

- après la manipulation d'aliments non cuits, se laver les mains et nettoyer les ustensiles de cuisine ayant été en contact avec ces aliments ;

- nettoyer fréquemment et désinfecter avec de l'eau javellisée le réfrigérateur ;

- dans les cas de repas qui ne sont pas pris en collectivité, les restes alimentaires et les plats cuisinés doivent être réchauffés soigneusement avant consommation immédiate.

Incidence régionale moyenne des cas sporadiques enregistrés de 1991 à 1993 (hors épidémies)



Le nombre de cas de listériose selon les statistiques des centres nationaux de référence des Listeria a été le suivant : 402 en 1991, 748 dont 273 épidémiques en 1992 et 491 dont 39 épidémiques en 1993. « La nette augmentation en 1992, note le « Bulletin épidémiologique hebdomadaire » s'explique en partie par l'épidémie due à la langue de porc en gelée. » Par mois, en 1992 et 1993, la période de juin à septembre recouvreil près de la moitié des cas.

Annexe 21 Etude cas-témoin Listériose sporadique : protocole

121

RNSP: Protocole : Etude listérioses sporadiques -

Facteurs de risque de survenue des listérioses sporadiques en France Protocole d'étude

Contexte général et justification de l'étude

L'agent causal de la listériose, *Listeria monocytogenes*, est un bacille à Gram positif qui infecte l'homme et de nombreuses espèces animales. C'est une bactérie ubiquiste que l'on trouve dans le milieu extérieur au niveau du sol et de la végétation. L'homme ou l'animal peuvent héberger des *Listeria* sans avoir de manifestations cliniques. Chez l'homme, la listériose est une maladie rare mais grave avec une létalité d'environ 30% dont l'incidence annuelle en France est de l'ordre de 1 cas pour 100.000 habitants. Elle évolue essentiellement sous forme de cas sporadiques, parfois amplifiés de petites bouffées épidémiques, voire de véritables épidémies comme ce fut le cas en France en 1992, 1993 et 1995. La listériose touche préférentiellement les sujets dont le système immunitaire est altéré: immunodéprimés, femmes enceintes et nouveau-nés, et personnes âgées.

Dans les années 1980 et 1990, les investigations de plusieurs épidémies ont mis en évidence sa transmission par l'alimentation. Divers aliments ont été impliqués comme véhicule de transmission: salade de chou au Canada (1), fromage de style Mexicain aux Etats Unis (2), pâté en Angleterre (3), crevettes à New York (4), Vacherin en Suisse (5), Brie de Meaux (6), langue de porc en gelée (7) et rillettes de porc (8) en France. Pour les cas sporadiques, deux études américaines (9,10,11) une étude anglaise (12) et une étude danoise (13) ont également démontré la consommation de certains aliments comme facteurs de risque pour la listériose, notamment du lait cru, du poulet peu cuit, des hot dogs non réchauffés, des fromages à pâte molle, des produits "rayon traiteur", des crustacés et du poulet acheté cuit.

Actuellement il est largement reconnu que la consommation d'aliments contaminés constitue le mode principal de transmission de la listériose. Néanmoins la maladie reste rare bien qu'une proportion importante de certains aliments soit contaminée par cette bactérie. Le plan de surveillance de la Direction Générale de la Concurrence et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) indique que 10 % des prélèvements effectués à la distribution sont contaminés avec dans la plupart des cas un niveau de contamination faible (< 100 bactéries par gramme) (14).

Plusieurs facteurs favorisant le développement de la maladie ont été mis en évidence mais leur rôle exact est encore insuffisamment connu. Les aliments consommés en l'état (par exemple fromage, charcuterie etc.) sont considérés comme les plus à risque du fait qu'ils ne sont pas soumis à un traitement listéricide (cuisson) avant consommation. De plus, l'importance de la contamination est un facteur important, surtout pour des aliments consommés en l'état. L'aliment à haut risque typique est un aliment transformé, avec des conditions environnementales (humidité, pH) favorisant la multiplication du germe, avec une longue durée de conservation et qui est consommé sans être cuit.

La susceptibilité de l'hôte joue également un rôle important. Le risque de listériose n'est pas égal dans les différents groupes à risque, la susceptibilité dépendant de l'immunité à médiation cellulaire. Des études (13, 15) ont montré que le risque était très élevé chez les personnes atteintes d'hémopathies, les transplantés et les patients atteints de Sida, moyennement élevé pour les patients souffrant de cancers solides, d'hépatopathies et chez les hémodialysés, chez les diabétiques, les alcooliques et les personnes âgées.

Dans une épidémie, le véhicule est habituellement un aliment consommé en l'état, fortement contaminé. Par contre, dans les formes sporadiques, différents aliments sont susceptibles d'être impliqués comme véhicule de transmission et il est probable que le mode et la durée de stockage, l'emballage, la manipulation et le mode de préparation soient des facteurs influençant le risque de

Annexe 21 Etude cas-témoin Listériose sporadique

A 21

RNSP; Protocole : Etude listérioses sporadiques -

contamination de façon plus importante que l'aliment en lui-même. Les résultats des investigations des épidémies suggèrent une augmentation du risque avec la durée de conservation et avec un séjour hors du réfrigérateur de plus longue durée ainsi que la possibilité de contamination croisée entre aliments (16) sont cohérents avec cette hypothèse.

La surveillance de la listériose humaine est assurée en France par le Centre National de Référence (C.N.R.) des *listeria* de l'institut Pasteur à Paris et par le réseau EPIBAC du Réseau National de Santé Publique (RNSP). Par l'étude approfondie des souches de *listeria monocytogenes*, adressées par les laboratoires correspondants, le CNR assure une surveillance très régulière de l'évolution de la listériose en France et la détection de tout phénomène anormal (augmentation du nombre de cas dus à des souches présentant les mêmes caractéristiques ou non) (17). Le réseau EPIBAC est un réseau de laboratoires de microbiologie volontaires qui notifient régulièrement le nombre de souches isolées de six bactéries responsables d'infections invasives communautaires dont *listeria monocytogenes*. Cette notification permet d'estimer par extrapolation le nombre total annuel de listériose (18).

Sur la base des souches adressées au CNR, le nombre de souches reçues en 1994 et 1995 comparé aux années précédentes est parmi les plus faibles enregistrés depuis 1987. De plus le réseau EPIBAC montre une diminution globale du nombre estimé de cas sporadiques depuis 1987 (18). Cette diminution coïncide avec l'introduction dans l'industrie agro-alimentaire de mesures de contrôle anti-*Listeria* (14) et avec la diffusion des recommandations pour la prévention de la listériose formulées à la suite des investigations des épidémies. Cette diminution est plus marquée pour les cas materno-néonataux. Elle pourrait s'expliquer par une meilleure prise en compte des mesures de prévention de la part des femmes enceintes. Actuellement la plupart des cas (80% en 1995) (19) sont des formes non-materno néonatales survenant chez des personnes en majorité immunodéprimées. Dans le futur, plusieurs facteurs (vieillesse de la population, transplantations, amélioration de la survie des personnes immunodéprimées) vont contribuer à une augmentation du nombre de personnes à risque.

Tenant compte du fait que des recommandations pour la prévention semblent efficaces, que la population à risque s'accroît, et que les informations sur les facteurs de risque sont basées principalement sur des résultats d'investigation des épidémies et donc pas forcément appropriées pour la prévention des cas sporadiques, il est important d'identifier les facteurs et les groupes à risque ainsi que de formuler et de tester des recommandations appropriées et adaptées à la transmission de la listériose sporadique.

1.Objectifs

1.1 Objectif général:

Déterminer les facteurs de risque associés à la survenue des listérioses sporadiques en France afin de:

- Orienter les recommandations à préconiser auprès des consommateurs pour la prévention de la listériose et de hiérarchiser ces recommandations en fonction de leur efficacité supposée, de leur applicabilité et du groupe à risque auquel elles s'adressent;
- Disposer d'arguments supplémentaires pour convaincre les producteurs de l'intérêt d'avoir des procédures permettant la prévention et maîtrise de la contamination.

1.2.Objectifs spécifiques

1.2.1 Préciser les facteurs de risque alimentaires de la listériose sporadique: aliments à risque et pratiques à risque (conservation, préparation et consommation des aliments).

1.2.2 Evaluer la connaissance des mesures préventives de la listériose parmi les groupes à risque en particulier femmes enceintes, les personnes avec une pathologie sous-jacente et les personnes âgées .

Annexe 21 Etude cas-témoin Listériose sporadique

A 21

RNSP: Protocole : Etude listérioses sporadiques -

1.2.3 Essayer d'identifier microbiologiquement le ou les aliments susceptibles d'avoir contaminé les patients.

2 Méthode

2.1. Schéma d'étude

Cette étude comporte 2 volets:

- Une étude cas témoins incidents avec appariement. Cette étude est coordonnée par le RNSP en collaboration avec le CNR.
- Une étude microbiologique des aliments (étude de cohorte chez les patients). Cette étude est coordonnée par le CNR en collaboration avec le RNSP, la DGAI et la DGCCRF.

2.2 Population

Population cible: toute personne résidant en France métropolitaine.

Population source: toute personne résidant dans une région possédant un laboratoire qui enverra pendant l'année de l'étude ses souches de *L. monocytogenes* au CNR. On peut raisonnablement considérer que la population source est assez proche de la population cible car il a été estimé que environ 80 % des souches de *L. monocytogenes* identifiées dans des laboratoires d'analyse et de biologie médicale de l'ensemble du territoire sont envoyées au CNR (18).

2.3. Définition de cas

Un cas sera défini comme une personne résidant en France depuis au moins un mois avant le début des signes d'infection, chez laquelle *L. monocytogenes* sera isolée d'un site normalement stérile ou pour un nouveau né d'un site pas obligatoirement stérile, entre le 1er janvier et le 31 décembre 1997 et dont la souche aura été adressée au CNR.

La définition d'un cas "sporadique" sera précisée en fonction des résultats de la lysotypie. Les modalités de différenciation entre cas épidémique et cas sporadique seront déterminées avant l'analyse. Les cas liés à une épidémie éventuelle feront l'objet d'une investigation spécifique, mais ne seront pas inclus dans l'étude.

Les listérioses hospitalières seront définies comme des listérioses avec apparition des premiers signes plus de 7 jours après l'admission du cas à l'hôpital (pour une raison médicale autre que la listériose), ne seront pas incluses dans l'étude du fait que la physiopathologie des listérioses hospitalières est potentiellement différente de celle des listérioses communautaires.

Trois formes seront distinguées:

- Forme Materno-Néonatale (MN). Il s'agit d'une listériose chez une femme enceinte ou un nouveau-né. Dans le cas d'une infection chez un nouveau né âgé de moins d'une semaine, la personne incluse dans l'étude, à qui sera administré le questionnaire, sera la mère du nouveau né.
- Forme Non Materno-Néonatale (NMN) chez des personnes avec terrain prédisposant à la listériose
- Forme Non Materno-Néonatale (NMN) chez des personnes sans terrain prédisposant à la listériose.

Seront considérés comme ayant un terrain prédisposant tous les cas ayant une pathologie ou un traitement susceptible d'entraîner une immunodépression ou ayant une pathologie ayant été définie à risque de listériose par des études antérieures (15) : pathologies malignes, traitements immunodépresseurs (corticothérapie, chimiothérapie) et immunosuppresseurs, infection par le VIH, transplantation, hémodialyse, insuffisance hépatique, alcoolisme chronique, diabète insulino-dépendant et non-insulino-dépendant. Tous les autres cas seront considérés comme sans terrain.

2.4 Modalités de recrutement de cas

Annexe 21 Etude cas-témoin Listériose sporadique

A21

RNSP: Protocole : Etude listérioses sporadiques -

Les cas seront identifiés à partir du CNR des listérioses qui reçoit les isoléments de *Listeria* adressés pour sérotypie et lysotypie. Pour chaque souche isolée, le CNR recueille des informations sur le nom et l'adresse du laboratoire et du service d'hospitalisation, la date d'isolement et la nature du prélèvement, le nom du malade, son âge et son département de résidence, la forme clinique, l'existence d'une pathologie sous-jacente, le traitement et l'évolution.

Un courrier sera envoyé aux biologistes des laboratoires hospitaliers et privés pour les informer de l'existence de l'étude et de ses modalités et pour solliciter leur collaboration en envoyant les souches de *L. monocytogenes* isolées dans leur laboratoire au CNR. Afin que les délais entre l'identification du cas et l'interrogatoire soit le plus court possible, il leur sera demandé d'informer le RNSP dès l'isolement de la souche. Les cliniciens susceptibles de traiter des patients atteints de listériose (obstétriciens, infectiologues, hématologues, cancérologues etc.) seront informés de l'existence de l'étude et de ses modalités par l'intermédiaire de leurs sociétés savantes respectives.

2.5 Etude Cas Témoins

2.5.1 Choix des témoins

Critères de sélection: même possibilité d'exposition aux véhicules à risque (proximité géographique) et même possibilité de contracter la listériose, c'est à dire même susceptibilité à la listériose que le cas (grossesse, pathologie sous-jacente, âge).

2.5.1.1 Formes materno-néonatale (MN)

Les témoins seront des femmes avec un terme de grossesse identique (+/- 4 semaines) à celui du cas au moment de la listériose, hospitalisées dans la même maternité ou suivies par le même médecin et un lieu de résidence voisin.

2.5.1.2. Formes non materno-néonatales (NMN) avec terrain

Les témoins seront des personnes non hospitalisées présentant la même pathologie que le cas, suivies par le même médecin ou dans le même service hospitalier, ayant le même âge (+/-10 ans) et dans la mesure du possible, un lieu de résidence voisin. Si un cas présente plusieurs pathologies, la pathologie ayant l'impact le plus important sur la susceptibilité à la listériose sera retenue pour l'appariement (15)

2.5.1.3. Formes NMN sans terrain

Les témoins seront des personnes sans terrain ayant un âge proche de celui du cas (+/- 10 ans pour les cas de moins de cinquante ans, +/- 5 ans pour les cas de plus de cinquante ans) et un lieu de résidence voisin (+/- 30 km).

2.5.2 Modalité de recrutement des témoins

Les témoins seront identifiés :

- pour les cas MN, par un des médecins du service hospitalier où le cas a accouché, a avorté ou est suivi pour sa grossesse ou par un des médecins du cabinet libéral où le cas est suivi pour sa grossesse. Si la listériose du cas est survenue alors qu'il résidait en dehors de son département de domicile depuis moins de 1 mois (vacances), les témoins seront sélectionnés parmi la clientèle du médecin qui a suivi la grossesse au domicile du cas.

Il sera demandé aux médecins de recruter la première femme correspondant aux critères de définition d'un témoin et volontaire pour être incluse dans l'étude qu'ils verront en consultation ou en hospitalisation.

- pour les cas NMN avec terrain, par le médecin du service hospitalier ou le médecin de ville qui suit habituellement le malade pour sa pathologie sous-jacente. Du fait que la susceptibilité à la maladie est plus importante pour l'appariement que la zone géographique précise, dans le cas où un témoin avec la même pathologie ne peut pas être identifié par ce médecin, les médecins d'autres

Annexe 21 Etude cas-témoin Listériose sporadique

A 21

RNSP: Protocole : Etude listérioses sporadiques -

services hospitaliers de la région ou si nécessaire en dehors de la région, susceptibles d'accueillir des patients ayant la même pathologie que le cas seront contactés.

- pour les cas NMN sans terrain, par le malade lui-même dans son entourage extra familial.

2.5.3. Réalisation des questionnaires et recueil des données.

Le RNSP contactera le laboratoire ayant adressé la souche au CNR pour obtenir les coordonnées du médecin qui a pris le cas en charge au moment de la listériose. Ce médecin sera ensuite contacté pour l'informer de l'étude, obtenir son accord pour interroger le patient et demander son assistance pour l'identification des témoins. Les Médecins Inspecteurs de Santé Publique (MISP) des Directions Départementales d'Assistance Sociale et de Santé (DDASS) seront informés préalablement de l'existence de l'enquête mais ne seront pas directement impliqués dans le recrutement ni dans l'interrogatoire des cas et des témoins.

Le recueil des données sera réalisé à l'aide d'un questionnaire alimentaire administré par téléphone par des enquêteurs du RNSP. Chaque paire (1 cas et son témoin) sera interrogé par le même enquêteur. Si le cas est ininterrogable (décédé, trop malade pour être interrogé, etc.), un proche, avec une bonne connaissance de la consommation alimentaire du cas sera identifié, si possible, et interrogé. Les enquêteurs connaîtront le statut cas ou témoins des interrogés car on considère que l'interrogatoire est infaisable en aveugle en raison des questions et réactions des cas. Pour minimiser le biais qui pourrait être introduit de ce fait, le questionnaire alimentaire sera standardisé au maximum. Le questionnaire alimentaire portera sur le mois précédant le début des symptômes du cas et contiendra des questions concernant les aliments consommés, le conditionnement à l'achat et à domicile, le délai habituel entre achat et stockage dans le réfrigérateur ainsi que le séjour habituel d'aliments à risque hors du réfrigérateur, le mode de stockage et d'emballage des aliments dans le réfrigérateur et la fréquence et mode de nettoyage du réfrigérateur. Le questionnaire sera prétesté au cours du mois de décembre.

2.5.4. Taille de l'échantillon et puissance de l'étude cas témoins.

Durant une période d'un an, on s'attend à 300 cas de listériose sporadique recensés par le CNR, dont environ 180 cas (60%) avec une pathologie sous-jacente, 60 cas materno-fœtaux (20%), et 60 cas (20%) sans terrain. On estime que entre 200 et 250 de ces cas pourront être inclus dans l'étude. La proportion d'exposition au facteur de risque chez les témoins dépendra du facteur de risque étudié et est estimé à au minimum 20% (consommation de certains produits à risque comme le saumon fumé, gestion à risque du réfrigérateur) et au maximum à 70% (consommation de certains produits à risque comme le camembert). Si l'on se propose de mettre en évidence un Odds Ratio minimum de 2 avec un intervalle de confiance à 95%, la puissance de l'étude pour mettre en évidence une différence significative entre les cas et les témoins sera celle indiquée dans tableau 1 ci dessous.

Tableau 1 : Puissance de l'étude en fonction du nombre de cas et de témoins, et du degré d'exposition $\alpha=0,05$; OR= 2 (étude non appariée)

exposé parmi témoins %	puissance n=200 cas cas : témoins = 1:1 %	puissance n=250 cas cas : témoins = 1:1 %	puissance n=200 cas cas : témoins = 1:2 %	puissance n=250 cas cas : témoins = 1:2 %
20	85	92	95	98
40	93	97	98	99
70	83	90	90	95

Annexe 21 Etude cas-témoin Listériose sporadique

RNSP: Protocole : Etude listérioses sporadiques -

Pour s'assurer d'une puissance minimum de 80% l'objectif fixé est d'obtenir un minimum de 200 cas et 1 témoin apparié par cas.

2.6 Etude microbiologique alimentaire

Les modalités de l'étude microbiologique ont été définies en fonction d'une part des résultats préliminaires d'une enquête " *Listeria* dans les réfrigérateurs" dont l'objectif était de concevoir et valider un protocole standardisé d'écouvillonnage des réfrigérateurs pour l'enquête "Listériose sporadique" et d'étudier la contamination des réfrigérateurs chez des consommateurs habituels d'aliments à risque (produits laitiers, charcuterie, produits de la mer), et d'autre part des ressources humaines et financières disponibles pour effectuer des prélèvements. L'enquête " *Listeria* dans les réfrigérateurs" a suggéré la possibilité de contamination croisée entre les aliments conservés dans un réfrigérateur et la possibilité de contamination par un aliment de son contenant. Elle a également montré que les parois des réfrigérateurs étaient peu contaminées et jouaient donc probablement un rôle mineur dans la contamination croisée et que l'étude de leur contamination n'était pas un bon indicateur de la contamination des aliments contenus dans le réfrigérateur. En conséquence, restreindre les prélèvements aux écouvillonnages des parois ne peut pas être envisagé et des prélèvements de tous les produits susceptibles d'être contaminés seront nécessaires. La réalisation de prélèvements dans les réfrigérateurs de tous les cas et des témoins serait longue et coûteuse du fait qu'une dizaine de produits susceptibles d'être contaminés par *L. monocytogenes* seraient à prélever en moyenne par réfrigérateur. Le temps nécessaire pour effectuer les prélèvements (au minimum 2 heures) et la quantité nécessaire pour les analyses (50 grammes par aliment) rendent la procédure difficilement acceptable, surtout chez les témoins mais aussi chez des personnes pour qui l'évolution n'a pas été favorable.

En considérant les données disponibles à ce jour, et en supposant que jusqu'à 2000 prélèvements (correspondant à environ 200 réfrigérateurs) pourraient être réalisés, il a été décidé d'effectuer des prélèvements chez un échantillon d'un maximum de 200 cas seulement, en se limitant aux cas pour lesquels l'évolution aura été favorable. On estime en effet que l'acceptabilité d'une intervention à domicile est meilleure pour les cas avec évolution favorable.

L'objectif de l'enquête bactériologique sous la forme proposée est de :

- décrire la contamination par *L. monocytogenes* des produits présents déconditionnés dans les réfrigérateurs des malades,
- d'identifier microbiologiquement, au niveau du consommateur, des aliments à risque, sans toutefois pouvoir identifier le stade de la chaîne alimentaire où la contamination a eu lieu, soit à la production, soit chez le distributeur, soit chez le consommateur.
- d'essayer d'identifier des aliments qui auraient pu être à l'origine de l'infection du malade
- générer des hypothèses sur les modalités et l'importance de la contamination croisée entre les aliments chez le consommateur.

Par ailleurs, l'enquête permettra de valider les informations sur la gestion du réfrigérateur obtenues par questionnaire.

Lors de l'interrogatoire du cas dans le cadre de l'enquête cas-témoins, les enquêteurs du RNSP demanderont au cas son accord oral pour effectuer des prélèvements dans son réfrigérateur et expliqueront le but et la procédure. Si le patient accepte, un courrier lui sera envoyé par le RNSP dans lequel seront expliqués les procédures de l'enquête, le but et l'interprétation des résultats dans le cas où une souche correspondant à celle du cas serait retrouvée en insistant sur le fait que retrouver une souche identique n'est pas une preuve de causalité.

La procédure qui respecte le mieux le secret médical consiste à demander au patient volontaire pour cette étude de contacter directement la DGAl ou la DGCCRF afin de leur transmettre leurs coordonnées. La DGAl ou la DGCCRF transmettront ensuite ces informations à leurs services déconcentrés qui prendront contact avec le malade pour fixer un rendez-vous. La lettre d'acceptation

Annexe 21 Etude cas-témoin Listériose sporadique

A21

RNSP: Protocole : Etude listérioses sporadiques -

qui aura été envoyée au patient après obtention oral de son accord de participation par le RNSP sera remise après signature au technicien lors des prélèvements.

Cette procédure sera testé pendant les deux premiers mois de l'étude. Si, après deux mois d'essai la participation des patients à l'enquête est trop bas et si une proportion substantielle des patients ayant donné leur accord pendant l'interrogatoire ne contactera pas la DGAI ou la DGCCRF, des procédures alternatives sont envisagées.

Alternative 1 : Il lui sera demandé de confirmer son accord par écrit. Après réception de la lettre d'acceptation signée par le patient (au CNR ou RNSP), le (CNR ou RNSP) **préviendront les responsables de l'étude au niveau des administrations centrales et transmettra les coordonnées des cas volontaires pour être inclus dans l'étude, aux services déconcentrés concernés** qui prendront alors contact avec le patient pour prendre un rendez vous pour effectuer les prélèvements

Alternative 2 : Il lui sera demandé de confirmer son accord par écrit. Après réception de la lettre d'acceptation signée par le patient (au CNR ou RNSP), le (CNR ou RNSP) **transmettra les coordonnées des cas volontaires pour être inclus dans l'étude, aux administrations centrales qui les transmettrons aux services déconcentrés concernés** qui prendront alors contact avec le patient pour prendre un rendez vous pour effectuer les prélèvements.

Les prélèvements seront effectués par les agents des services déconcentrés de la DGAI (Services vétérinaires SV) ou de la DGCCRF (Direction Départementale de concurrence, la consommation et de la répression des Fraudes DGCCRF) en fonction du département du domicile du cas. Les départements seront au préalable répartis entre les SV et les DDCCRF en tenant compte du nombre d'habitants pour répartir le plus également possible le coût financier et la charge de travail entre les différentes administrations .

Les agents des SV et des DDCCRF recevront préalablement une fiche d'information sur la listériose rédigée par le RNSP pour leur permettre de répondre aux éventuelles questions simples des cas. Pour des questions plus détaillées, les médecins du RNSP seront disponibles pour répondre par téléphone.

Les prélèvements seront réalisés suivant un protocole standardisé mis au point et validé à l'occasion de l'enquête "Listeria dans les réfrigérateurs".

Les analyses microbiologiques des échantillons alimentaires seront réalisées selon la méthode AFNOR NFV08055 par les laboratoires vétérinaires départementaux de la DGAI ou les laboratoires interregionaux de la DDCCRF qui transmettront les souches de *Listeria monocytogenes* isolées accompagnées d'une fiche au CNR. Le CNR effectuera une sérotypie et lysotypic de toutes souches adressées et une caractérisation génomique des souches lorsqu'il y aura une similitude entre une souche alimentaire présente dans un réfrigérateur et celle du malade correspondant.

En même temps que les prélèvements, un questionnaire qui recueillera des informations sur la température et le taux de remplissage du réfrigérateur au moment de la visite, et sur les aliments contenus (nombre, nature, conditionnement, mode de stockage) sera administré par les agents des SV ou des DDCCRF. Ce questionnaire et le commémoratif des prélèvements seront envoyés aux administrations centrales (DGAI, DGCCRF) qui en transmettrons une copie de ces documents au CNR pour l'analyse et au RNSP (pour validation des questions sur la gestion du réfrigérateur).

Si une souche de *L. monocytogenes* identique (lysovar identique) à celle du malade est retrouvée dans un ou plusieurs aliments, ou si une souche quelqu'elle soit est retrouvée avec un niveau de contamination élevé (> 100/ gramme) dans un aliment, une enquête sera conduite par les SV chez les producteurs et par les DDCCRF chez les distributeurs du ou des aliments en cause.

Annexe 21 Etude cas-témoin Listériose sporadique

A21

RNSP: Protocole : Etude listérioses sporadiques -

Si les résultats des prélèvements sont négatifs, ils seront envoyés directement au patient par les services déconcentrés ayant effectués ces prélèvements. En cas de résultats positifs, ils seront envoyés au RNSP (ou CNR) qui se chargera d'informer les cas par téléphone.

2.7 Etudes complémentaires

- Pour les patients jeunes (< 50 ans) sans terrain (environ 45 cas), une enquête ayant pour objectif d'identifier épidémiologiquement l'aliment susceptible d'être à l'origine de la contamination du cas sera conduite par le RNSP. Elle consistera à interroger tous les membres de la famille du cas ou toute autre personne partageant habituellement ses repas sur leur consommation des aliments que le cas a dit avoir consommé. Si des aliments à risque sont identifiés (aliment consommé plus fréquemment ou en quantité plus importante par le patient que par son entourage), une enquête sera conduite par les DSV et les DDCCRF.
- En cas d'épidémie, l'étude sera maintenue et permettra de déterminer (si le fait de disposer des résultats de l'interrogatoire des patients au moment de l'alerte a été important pour l'enquête) l'opportunité d'instaurer dans l'avenir un interrogatoire systématique de tous les patients atteints de listériose.

3 Plan d'analyse

3.1 Enquête cas-témoins

Cette analyse sera réalisée par le RNSP. Les logiciels utilisés seront EPI-INFO version 6.03 et EGRET.

3.1.2 Description des données

- Représentativité du groupe des cas inclus par rapport aux cas signalés par le CNR (âge, terrain, grossesse, département de résidence).
- Raisons de non inclusion des cas.
- Délais moyen et médian entre la date d'isolement et interrogatoire du cas et des témoins.
- Distribution des sérotypes (fréquence, fréquence par forme de listériose: MN, NMN avec et sans terrain)
- Description des cas inclus selon le mois d'isolement, la région, le département de résidence, la forme de listériose, la pathologie sous-jacente.
- Répartition des différentes variables explicatives.
- Description de la connaissance de la listériose et des mesures préventives en fonction de la susceptibilité (femmes enceintes, présence d'une pathologie sous-jacente).

3.1.2. Analyse univariée:

- La force de l'association entre le facteur étudié (exposition) et la maladie sera donnée par l'Odds Ratio (OR) apparié. La stabilité de l'association sera testée par le test de Mantel-Haenszel. La précision de l'OR sera donnée par son intervalle de confiance calculé par la méthode semi-exacte.
- Recherche d'interaction entre les facteurs de risque et le fait d'appartenir à un groupe à risque (MN, NMN avec terrain, NMN sans terrain). S'il y a interaction, l'analyse sera effectuée pour chaque groupe à risque séparément.
- Comparaison de la catégorie socio-professionnelle des cas et des témoins.
- Consommation alimentaire et mesures d'association: comparaison de la fréquence de consommation chez les cas et les témoins. Analyse des variables simples (différents fromages et charcuterie, produits de la pêche consommés sans préparation supplémentaire (crustacés, mollusques, surimi, poissons fumés), produits rayon traiteur, sandwichs achetés préparés, crus, poulet acheté précuit, poulet consommé peu cuit, steak haché consommé saignant). Création et

Annexe 21

A ? :

RNSP: Protocole : Etude listérioses sporadiques -

analyse des variables composées: fromages au lait cru, tous fromages **théoriquement** à risque élevé, fromages à faible risque, fromages **préemballés**, fromages à la coupe, charcuterie **préemballée**, charcuterie à la coupe, produits rayon traiteur.

- Comparaison de la quantité et de la fréquence de consommation de produits à risque (fréquence de consommation de poulet, quantité de fromages (groupés en fonction du risque) consommée par mois). Regroupement en classes en fonction de la distribution. Analyse dose - effet.
- Comparaison de la gestion, stockage et emballage de produits à risque chez les cas et les témoins.
- Comparaison de la fréquence et du lieu des repas pris à l'extérieur du domicile (et spécifiquement consommation de fromages et de poulet en dehors du domicile)
- Comparaison de fréquence de prise des médicaments (antiacides, anti-ulcéreux, laxatifs, antibiotiques) dans le mois précédant le début des signes entre les cas et les témoins. Recherche d'un effet modificateur.
- Stratification sur le sérotype.

3.1.3. Analyse multivariable

Une analyse de régression logistique conditionnelle (logiciel EGRET version...) sera effectuée en fonction des résultats de l'analyse univariée. Les variables retenues seront celles ayant une importance pratique, statistiquement associées à la variable dépendante avec un seuil conservateur ($p \leq 0.25$) ou avec un OR supérieur à 2. La procédure d'élimination descendante pas à pas sera suivie pour obtenir le meilleur modèle réduit.

3.2 Etude microbiologique

Cette analyse sera réalisée par le CNR.

- Pourcentage de réfrigérateurs dans lesquels *L. monocytogenes* a été isolée.
- Pourcentage de réfrigérateurs dans lesquels *L. monocytogenes* identique à celle du patient a été isolée.
- Pourcentage des aliments prélevés dans lesquels *L. monocytogenes* a été isolée.
- Pour l'enquête microbiologique, la force de l'association entre le facteur étudié (exposition) et la présence d'une souche de *L. monocytogenes* identique à celle du cas, et entre le facteur étudié (exposition) et la présence de plusieurs souches identiques sur différents aliments, sera donnée par le Risque Relatif (RR).

4 Aspects éthiques et légaux

Les différents aspects éthiques et légaux ont été traités dans les chapitres concernant les différents volets de l'étude. Une demande de constitution de fichier par traitement automatisé des informations recueillies par questionnaire sera soumise à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

5 Organisation et suivi de l'étude

Partenaires

Direction Générale de la Santé (DGS)
RNSP (coordonnateur étude cas-témoins)
CNR des *Listeria* (coordonnateur étude microbiologique)
DGAL
DGCCRF
CNEVA Paris
Services déconcentrés de la DGAl (SV) et de la DGCCRF (DDCCRF)

Annexe 21

0000

RNSP: Protocole : Etude listérioses sporadiques -

Laboratoires vétérinaires départementaux
laboratoires interregionaux de la DDCCRF⁹
Laboratoires de biologie d'analyses médicales publics et privés.
Médecins traitants des cas.

Comité de pilotage

Composition

- DGS (bureau VS2): V Pierre
- RNSP: H de Valk, V Goulet, V Vaillant, E Maillot
- CNR : J Rocourt, Ch Jacquet
- DGAI : F Lequerrec
- DGGCRF : JC Thomas, F Bohbot
- DSV 75 : C Petit
- DSV 94 : Guillon, Y Crisier
- CNEVA Paris : Mme Janin, V Leclerc
- Laboratoire de Rungis : G Lattard

Missions

- Détermination des objectifs et du protocole
- Suivi de l'étude
- Validation et discussion des résultats
- Elaboration de propositions pour améliorer la prévention de la listériose
- Publication des résultats.

Echéancier

Etude cas-témoins

Préparation du protocole:	novembre 1996
Préparation et test des questionnaires:	décembre 1996
Enquête	janvier 1997 - décembre 1997
Analyse	janvier 1998 - mars 1998
Publication	juillet 1998

Etude microbiologique

Préparation du protocole:	novembre 1996 février 1997
Préparation et test des questionnaires:	février 1997
Enquête	février 1997 - décembre 1997
Analyse	janvier 1998 - mars 1998
Publication	juillet 1998

Annexe 22 Etude cas-témoin Listériose sporadique : questionnaire

A 22

RESEAU NATIONAL DE SANTE PUBLIQUE
14 rue du Val d'Osne - 94415 St Maurice Cedex
Tél : 01.43.96.66.20 - Fax : 01.43.96.65.02

QUESTIONNAIRE ALIMENTAIRE LISTERIA

IDNUM : « NUMFICHE » STATUT [] NOM : « NOM » Prénom : « PRENOM »

Date d'isolement: « DATEISO »
Date de prélèvement: « DATEPREL »
Nature du prélèvement: « TYPEPREL »

Date de naissance : « DATENAIS » Age : « AGE » Sexe : « SEXE » Département du domicile : « DEPM »

INFORMATION CLINIQUE (Interrogatoire du clinicien)

Date de l'interrogatoire du clinicien ___/___/___

Date d'hospitalisation : ___/___/___

Date de premiers signes de listériose ___/___/___

Forme clinique

<input type="checkbox"/> Non-materno-néonatale (NMN) : (Adulte/enfant > 1 mois (sauf femme enceinte)	<input type="checkbox"/> Materno-néonatale (MN) : (Femme enceinte et nouveau-né)
<input type="checkbox"/> Forme neuroméningée: (présence de signes cliniques neurologiques ou culture du L.C.R.+) -Méningite <input type="checkbox"/> -Méningoencéphalite <input type="checkbox"/> -Encéphalite <input type="checkbox"/> -Rhombencéphalite <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Forme maternelle isolée (sans atteinte foetale ou néonatale immédiate)
<input type="checkbox"/> Septicémie (hémoculture positive avec culture LCR négative, et absence de signes cliniques neurologiques)	<input type="checkbox"/> Forme foetale (avortement)
<input type="checkbox"/> Autre, préciser : _____ (absence de signes neurologiques et hémoculture et culture du L.C.R. négatives)	<input type="checkbox"/> Forme néonatale : <input type="checkbox"/> Septicémie <input type="checkbox"/> Méningite <input type="checkbox"/> Autre, préciser : _____

Si forme maternonéonatale : terme de la grossesse (en semaines d'aménorrhée) : _____

Si forme non-maternonéonatale :
. Terrain : OUI NON si oui lequel? (cocher ci-après)

1

Annexe 22 Etude cas-témoin Listériose sporadique

Pathologie sous-jacente

Pathologies malignes (cancers, hémopathies)

Localisation et type : _____

Date du diagnostic : ___ / ___ / ____

Evolutif : OUI NON Si rémission depuis quand _____

Stade : localisé locorégional disséminé

Transplantation

Organe transplanté : _____

Date ou année de la transplantation : ___ / ___ / ____

Infection à VIH préciser le stade : _____ SIDA OUI NON

Insuffisance hépatique : Type d'hépatopathie : _____

Diabète traité : - Insulinodépendant OUI NON Date ou année du diagnostic : ___ / ___ / ____

Ethylisme chronique

Hémodialyse Date ou année du début : ___ / ___ / ____

Autres pathologies sous-jacentes, préciser : _____

Statut immunitaire

Nombre de lymphocytes/mm3 au dernier dosage _____ date du dosage ___ / ___ / ____

Gammaglobuline g/l au dernier dosage _____ date du dosage ___ / ___ / ____

Traitement en cours

* Traitement immunodépresseur: OUI NON

- Nature	Date ou année de début du traitement
chimiothérapie <input type="checkbox"/>	___ / ___ / ____
radiothérapie <input type="checkbox"/>	___ / ___ / ____
corticothérapie <input type="checkbox"/>	___ / ___ / ____
immunosuppresseurs <input type="checkbox"/>	___ / ___ / ____
autres <input type="checkbox"/> préciser:	___ / ___ / ____

* Autres traitements: OUI NON

- Nature	Date ou année de début du traitement
interferon <input type="checkbox"/>	___ / ___ / ____
antibiotiques <input type="checkbox"/>	___ / ___ / ____
antiviraux <input type="checkbox"/>	___ / ___ / ____
anti inflammatoires non stéroïdiens <input type="checkbox"/>	___ / ___ / ____
autres <input type="checkbox"/> préciser:	___ / ___ / ____

Evolution de la listériose

Guérison Séquelles Décès si décès date : ___ / ___ / ____

Date de sortie: ___ / ___ / ____

Hospitalisation en réanimation: Durée du séjour en réanimation (en jours) _____

Annexe 22 Etude cas-témoin Listériose sporadique

A22

INTERROGATOIRE DU PATIENT OU TEMOIN

Date du début de la Listériose (fièvre) du patient : ___ / ___ / ___

Le questionnaire doit porter sur le mois précédent le début des symptômes du patient, c'est-à-dire :
du ___ / ___ / ___ au ___ / ___ / ___

INTERROGATOIRE CLINIQUE DU PATIENT

Date de l'interrogatoire ___ / ___ / ___ Profession : _____

- Dans le mois en question avez-vous eu des ennuis de santé ? OUI NON

Nature	Préciser (si nécessaire)	Date
Maladie intercurrente <input type="checkbox"/> diarrhée <input type="checkbox"/> fièvre <input type="checkbox"/>		___ / ___ / ___
Intervention chirurgicale <input type="checkbox"/>		___ / ___ / ___
Fatigue <input type="checkbox"/>		___ / ___ / ___
Dépression <input type="checkbox"/>		___ / ___ / ___
Autres <input type="checkbox"/>		___ / ___ / ___

- Dans le mois en question avez-vous pris :
 - des antiacides (Maalox, Rennie, Phosphalugel, Polysilane...) OUI NON si oui, combien de jours? ___
 - des anti-ulcéreux (Azantac, Tagamet, Mopral, Pepcidac, Stomedine.) OUI NON si oui, combien de jours? ___
 - des antibiotiques? OUI NON si oui, date ___ / ___ / ___
durée: _____
type: _____
 - des laxatifs OUI NON si oui, combien de jours? ___

INTERROGATOIRE ALIMENTAIRE

- Consommation alimentaire au cours du mois de _____ à _____
- Pendant le mois en question avez-vous effectué un (des) séjour(s) hors de votre département? : OUI NON
 - si oui, lieu (1) _____ Date ___ / ___ / ___ Durée _____
 - si oui, lieu (2) _____ Date ___ / ___ / ___ Durée _____
 - si oui, lieu (3) _____ Date ___ / ___ / ___ Durée _____
- Au cours du mois en question avez-vous pris des repas en dehors de chez vous? OUI NON
 - si oui, où : Cantine nombre de fois _____

Annexe 22 Etude cas-témoin Listériose sporadique

Fastfood nombre de fois _____
Restaurant nombre de fois _____
Amis/Famille nombre de fois _____

Produits carnés

Fréquence de consommation : 1 = moins d'une fois/semaine ; 2 = une fois/semaine ; 3 = plus d'une fois/semaine

Steak haché de boeuf OUI NON

Si oui, Fréquence (____)

Acheté : Congelé Préemballé Hâché devant vous Hors domicile Ne sait pas

Consommé : Saignant/cru A point/rosé (Très) cuit

Hamburger OUI NON

Si oui, Fréquence (____)

Acheté : Congelé Préemballé Fastfood/restaurant Ne sait pas

Consommé : Saignant A point (Très) cuit

Steak haché de cheval OUI NON

Si oui, Fréquence (____)

Acheté : Congelé Préemballé Hâché devant vous Hors domicile Ne sait pas

Consommé : Saignant/cru A point (Très) cuit

Poulet acheté cru OUI NON

Si oui, Fréquence (____)

Forme : Entier Morceaux (cuisses, ailes...) Blancs

Vous arrive-t-il de le consommer rosé? OUI NON

Poulet acheté déjà cuit OUI NON

Si oui, Fréquence (____)

Lieu d'achat : Rôtisserie/boucherie Fast Food Restaurant/cantine Ne sait pas

Consommé : Sans réchauffage Réchauffé

Vous arrive-t-il de le consommer rosé? OUI NON

Dinde/dindonneau acheté cru OUI NON

Si oui, Fréquence (____)

Forme : Entier Morceaux (cuisses, ailes...) Blancs

Vous arrive-t-il de le consommer rosé? OUI NON

Dinde achetée déjà cuite OUI NON

Si oui, Fréquence (____)

Lieu d'achat : Rôtisserie/boucherie Fast Food Restaurant/cantine Ne sait pas

Consommée : Sans réchauffage Réchauffée

Vous arrive-t-il de la consommer rosée ? OUI NON

Annexe 22 Etude cas-témoin Listériose sporadique

A22

Autres produits à base de volaille

Fréquence de consommation : 1 = moins d'une fois/semaine ; 2 = une fois/semaine ; 3 = plus d'une fois/semaine

Conditionnement : Pré-emballé (E) ; à la coupe (C) ; (S)urgelé ; hors domicile (HD) ; Inconnu (I)

	Consommation dans le mois concerné	Fréquence de consommation 1, 2, 3	Conditionnement à l'achat E, C, S, HD, I
préparation panée (cordon bleu, beignet, croquette, nuggels)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>		
poulet cuit, en cubes (dés de poulet)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>		
jambon de poulet, jambon de dinde	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>		
sandwich de volaille	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>		

Charcuterie

Dans le mois en question où avez-vous acheté vos produits de charcuterie ?:

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
Supermarché				
Rayon frais préemballé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rayon à la coupe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marché	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epicerie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charcuterie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fréquence de consommation : 1 = moins d'une fois/semaine ; 2 = une fois/semaine ; 3 = plus d'une fois/semaine

Conditionnement : Pré-emballé (E) ; à la coupe (C) ; fabrication maison (F) ; hors domicile (HD) ; Inconnu (I)

	Consommation dans le mois concerné	Fréquence de consommation 1, 2, 3	Conditionnement à l'achat E, C, F, HD, I	Quantité consommée en tranches ou en grammes
Paté de foie	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Paté de campagne	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Autres pâtés, préciser	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Foie gras et dérivés	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Rillettes de porc	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Rillettes d'oie, canard	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Jambon blanc	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Jambon de pays (cru)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Bacon	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Jambonneau	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Lardons consommés parfois crus? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Porc acheté cuit (rôti, poitrine)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Saucisson sec	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Saucisson à l'ail	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Salami	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Cervelas	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Saucisses de strasbourg non recuite	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Saucisses fumées	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Chipolatas consommées peu cuites? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Farce consommée peu cuite? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Andouillette	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Boudin consommé froid	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Tripes consommées froides	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Fromage de tête	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Galantine	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Jambon persillé	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Langue de porc en gelée	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Autres produits en gelée, préciser	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			

5

Annexe 22 Etude cas-témoin Listériose sporadique

Produits rayon traiteur

Fréquence de consommation : 1 = moins d'une fois/semaine ; 2 = une fois/semaine ; 3 = plus d'une fois/semaine

Conditionnement : Pré-emballé (E) ; à la coupe (C) ; fabrication maison (F) ; hors domicile (HD) ; Inconnu (I)

	Consommation dans le mois concerné	Fréquence de consommation 1, 2, 3	Conditionnement à l'achat E, C, HD, I	Réchauffage avant consommation oui/non
Salade composée	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Plats cuisinés	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Terrines de poisson	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Autres produits achetés au rayon "charcuterie" ou "traiteur", préciser	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			

Produits de la pêche

	Consommation dans le mois concerné	Fréquence de consommation 1, 2, 3	Conditionnement à l'achat E, C, F, HD, I	Quantité consommée en tranches ou en grammes
Tarama	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Crabe	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Surimi	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Rillettes de poisson	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Saumon fumé	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Autre poisson fumé, préciser	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Poisson consommé cru	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Poisson mariné	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Crevettes acheté: cuit <input type="checkbox"/> cru <input type="checkbox"/> type:	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Moules crues	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Huîtres crues	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Autres coquillages crus	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			

Annexe 22 Etude cas-témoin Listériose sporadique

F22

Produits végétaux

Fréquence de consommation : 1 = moins d'une fois/semaine ; 2 = une fois/semaine ; 3 = plus d'une fois/semaine
 Conditionnement : Pré-emballé (E) ; à la coupe (C) ; fabrication maison (F) ; hors domicile (HD) ; Inconnu (I)

	Consommation dans le mois concerné	Fréquence de consommation 1, 2, 3
Salades épluchées prêtes à l'emploi	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Autres crudités achetées prêts à l'emploi	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Graines germées (soja, alfafa...)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Sandwich aux crudités	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	

Pâtisseries

Dans le mois précédent votre maladie avez vous consommé des pâtisseries? OUI NON

Si oui, Fréquence de consommation (_) (1,2,3) Conditionnement / _ / (E,C,F,HD,I)

Préciser type de pâtisseries: _____

Produits laitiers

Au cours du mois concerné où avez-vous acheté vos fromages ?:

	Toujours	Souvent	Parfois Rarement	Jamais
Supermarché				
Rayon frais préemballé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rayon à la coupe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marché	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epicerie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fromagerie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fréquence de consommation de fromages :

Jamais
 < 1 fois/semaine
 1 fois/semaine
 Plusieurs fois par semaine
 Tous les jours

En général êtes-vous : un gros consommateur de fromage
 un consommateur moyen de fromage
 un petit consommateur de fromage

Mangez-vous des fromages au lait cru ?: toujours souvent parfois jamais ne sait pas

Mangez-vous la croûte de certains fromages ? OUI NON

7

Annexe 22 Etude cas-témoin Listériose sporadique

Dans le mois concerné, quels fromages avez-vous consommé le plus fréquemment ? _____

Fréquence de consommation (FC): 1 = moins d'une fois/semaine ; 2 = une fois/semaine ; 3 = plus d'une fois/semaine
Conditionnement à l'achat (CA) Pré-emballé (E) ; A la coupe (C) ; Hors domicile (HD) ; Inconnu (I)

	Consommation dans le mois concerné	FC 1, 2, 3	CA E, C, HD, I	Nombre de parts
Camembert	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Camembert au lait cru	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Camembert pasteurisé	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Brie	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Au lait cru <input type="checkbox"/> Pasteurisé <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>				
Vacherin	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Chaource	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Coulommier	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Au lait cru <input type="checkbox"/> Pasteurisé <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>				
Cantal	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
St Paulin	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
St Nectaire	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Beaufort	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Reblochon	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Cantalou	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Mimolette	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Morbier	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Tomme de savoie	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Pyrénées	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Comté	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Emmental / Gruyère	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Emmental acheté râpé, consommé cru	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Chèvres	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Fêta	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Mozzarella	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Bleu, roquefort, fourmes	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Munster	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Pont l'Evêque	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Livarot	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Maroilles	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Epoisses	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
St Marcellin	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
St Félicien	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Autres fromages, préciser	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Lait cru (non pasteurisé, non bouilli)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			

Annexe 22 Etude cas-témoin Listériose sporadique

6/20

GESTION REFRIGERATEURS ET PRODUIT

Personne ayant donné l'information: Patient(e) Autre préciser _____

Conservation des fromages

Où conservez-vous habituellement les fromages ?: dans le réfrigérateur hors du réfrigérateur

Vous arrive-t-il d'emballer un fromage avec un emballage ayant servi à emballer un autre fromage avant ?:
OUI NON

Vous arrive-t-il de conserver du fromage dans le réfrigérateur sans emballage ?:
Souvent Parfois Rarement Jamais

Comment rangez-vous le plus souvent le fromage dans le réfrigérateur :

- Séparé OUI NON
- sur un même support avec d'autres fromages OUI NON
 - si oui lequel ? assiette boîte (style tupperware) autre préciser _____
 - Tous emballés OUI NON
- sur un même support avec d'autres produits OUI NON
 - si oui lequel ? assiette boîte (style tupperware) autre préciser _____
 - Tous emballés OUI NON

Vous arrive-t-il de présenter les fromages à table sur la même assiette (plateau) ou dans la même boîte ?:
Toujours Souvent Parfois Rarement Jamais

Lors des repas combien de temps les fromages restent-ils hors du réfrigérateur ? : _____

Conservation de la charcuterie

Y-a-t-il des produits de charcuterie que vous conservez dans le réfrigérateur sans emballage ? : OUI NON
Si oui, quels produits : _____

Comment rangez-vous le plus souvent la charcuterie dans le réfrigérateur :

- Séparée OUI NON
- sur un même support avec d'autres charcuteries OUI NON
 - si oui lequel ? assiette boîte (style tupperware) autre préciser _____
 - Toutes emballées OUI NON
- sur un même support avec d'autres produits OUI NON
 - si oui lequel ? assiette boîte (style tupperware) autre préciser _____
 - Toutes emballées OUI NON

Comment présentez-vous la charcuterie à table ?:

- Regroupée sur la même assiette ou dans la même boîte
- Séparée

Lors des repas pendant combien de temps la charcuterie reste-t-elle hors du réfrigérateur ? : _____

9

Annexe 22 Etude cas-témoin Listériose sporadique

Conservation autres produits

Vous arrive-t-il parfois de conserver dans votre réfrigérateur :

- de la viande ou de la volaille crue non emballée (à l'air) OUI NON
- du poisson cru non emballé (à l'air) OUI NON
- des produits de la pêche transformés (saumon fumé, tarama, surimi...) non emballés (à l'air) OUI NON

Conservez vous les aliments crus non emballés séparément des aliments cuits ou prêts à être consommés ?
OUI NON

Autres questions gestion du réfrigérateur

Vérifiez vous les dates limites de consommation des produits avant de les consommer ?

Toujours souvent parfois jamais

En tenez vous compte ?

Toujours souvent parfois jamais

Quel est le délai habituel entre les achats et le stockage des produits dans le réfrigérateur à la maison ? : ____

Vous arrive-t-il parfois que le délai entre les achats et le stockage soit ? : > 2 h > 4 h

Combien de fois par an nettoyez-vous votre réfrigérateur ? :

Après avoir vidé complètement le réfrigérateur : ____ fois/an

Sans avoir vidé complètement le réfrigérateur : ____ fois/an

Vous arrive-t-il que plus des trois quart de votre réfrigérateur soit rempli. ? : OUI NON

Si oui, combien de jours par semaine : _____

Autres questions hygiène

Vous lavez vous les mains avant les repas ? :

Toujours Souvent Parfois Jamais

Vous lavez vous les mains après avoir manipulé des aliments non cuits ?

Toujours Souvent Parfois Jamais

Nettoyez vous vos ustensiles de cuisine après qu'ils ont été en contact avec des aliments non cuits ?

Toujours Souvent Parfois Jamais

Nettoyez vous les légumes frais avant consommation cru ?

Toujours Souvent Parfois Jamais

Nettoyez vous les herbes aromatiques frais avant consommation cru ?

Toujours Souvent Parfois Jamais

Connaissance de la listériose

(Avant d'être malade),

Avez-vous déjà entendu parler de la listériose ? : OUI NON

Avez-vous déjà reçu des informations sur les aliments susceptibles de transmettre la listériose ? : OUI NON

Si oui, par qui :

- Médecin
- Sage-femme
- Autre, préciser

au moyen de quel support :

- Information orale
- Brochure
- Revue
- Livre
- Emission TV
- Autre, préciser

Annexe 23 Circulaire Déclaration Obligatoire



MINISTÈRE DE L'EMPLOI
ET DE LA SOLIDARITÉ

REPUBLICQUE FRANCAISE

PARIS, le 15 AVR. 1998

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

Sous-direction de la veille sanitaire
Bureau des maladies transmissibles
DGS/VS2

LA MINISTRE DE L'EMPLOI
ET DE LA SOLIDARITE

à

MESDAMES ET MESSIEURS
LES PREFETS DE REGION
Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
(pour information)

MESDAMES ET MESSIEURS
LES DIRECTEURS DES AGENCES
REGIONALES D'HOSPITALISATION
(pour information)

MESDAMES ET MESSIEURS
LES PREFETS DE DEPARTEMENT
Direction départementale des affaires sanitaires et
sociales
(pour diffusion et mise en oeuvre)

CIRCULAIRE DGS/VS n° 98/240 du 15 avril 1998
relative à la déclaration obligatoire de la listériose

Date d'application : immédiate

Résumé : surveillance de la listériose, déclaration obligatoire, prévention : information aux personnes à risque de contracter une listériose.

Mots clés : listériose, déclaration obligatoire, questionnaire alimentaire, surveillance, prévention, information, envoi de la souche au CNR.

Textes de référence :
Décret n° 98-169 du 13 mars 1998, et arrêté du 10 avril 1998, relatifs à la déclaration obligatoire de la listériose.

Textes abrogés ou modifiés :
Circulaire DGS/PGE/IC n°238 du 28 mars 1988 relative à la listériose et à la légionellose.

VIV 15 avril 1998/delister cir

8, avenue de Ségur - 75350 07 SP - Tél : 01 40 56 60 00 - Télécopie : 01 40 56 50 56

Annexe 23 Circulaire Déclaration Obligatoire 1998

-2-

I - Rappel général :

Le germe :

L'agent causal de la listériose, *Listeria monocytogenes*, est un bacille à Gram positif qui infecte l'homme et de nombreuses espèces animales. C'est une bactérie ubiquitaire que l'on trouve dans le milieu extérieur au niveau du sol, de la végétation et dans l'eau. Il s'agit d'une bactérie résistante : "l'une des plus résistantes hormis les bactéries capables de sporuler". Elle résiste notamment au froid et est capable de se multiplier à + 4°C. L'homme ou l'animal peuvent héberger des *Listeria* sans avoir de manifestation clinique. Le mode principal de transmission de la listériose est la consommation d'aliments contaminés par *Listeria monocytogenes*.

La maladie :

Chez l'homme, la listériose est une maladie rare mais grave. Elle évolue essentiellement sous forme de cas sporadiques, parfois sous forme d'épidémies (France 1992, 1993, 1995 et 1997). La consommation d'aliments contaminés constitue le mode principal de transmission de la listériose. La durée d'incubation est variable, de quelques jours à deux mois. La listériose touche préférentiellement les sujets dont le système immunitaire est altéré ou immature : immunodéprimés, femmes enceintes et nouveau-nés, personnes âgées, mais peut également toucher l'adulte sain. La gravité de la listériose est liée à la fréquence des atteintes neurologiques (méningites, méningo-encéphalites), aux formes septicémiques et aux formes materno-foetales.

Formes materno-néonatales :

Femmes enceintes :

Elles sont plus susceptibles à la listériose que les autres adultes en bonne santé. Généralement les signes cliniques sont bénins pour la femme elle-même : syndrome pseudo-grippal (fièvre, céphalées et myalgies) et parfois des symptômes digestifs (diarrhées, douleurs abdominales). En revanche, l'infection peut provoquer avortement spontané ou accouchement prématuré et peut être transmise à l'enfant.

Nouveau-nés :

Si leur mère a consommé des aliments contaminés durant la grossesse, ils peuvent être infectés in utero ou lors de l'accouchement. La létalité dans les formes materno-néonatales est élevée.

Formes non materno-néonatales :

Personnes immunodéprimées :

La listériose survient le plus fréquemment chez les sujets avec une pathologie sous-jacente : personnes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe, patients atteints de cancer (en particulier d'hémopathie maligne), du SIDA, d'insuffisance rénale ou hépatique, ou sujets sous traitement immuno-suppresseur. Les personnes âgées ainsi que les sujets diabétiques sont également plus à risque. Les formes généralement observées sont des bactériémies isolées, des syndromes méningés ou des formes localisées.

Les enfants et les adultes en bonne santé :

La listériose atteint rarement les enfants et les adultes en bonne santé. Elle se traduit alors le plus souvent par un syndrome méningé d'annonce brutale.

Annexe 23 Circulaire Déclaration Obligatoire 1998

A23

-3-

Origine de la contamination :

Par sa nature ubiquitaire, *Listeria monocytogenes* peut être retrouvée soit dans l'environnement soit chez les animaux qui sont parfois porteurs de la bactérie sans être malades. Le lait, par exemple, qui constitue un milieu favorable à la multiplication de *Listeria monocytogenes*, même aux températures de réfrigération, peut donc être contaminé soit par une vache présentant une mammite très souvent asymptomatique, soit, le plus fréquemment, par l'environnement de la ferme au moment de la traite. De la même manière, la viande crue est contaminée lors de l'abattage, qu'il s'agisse de bœuf, de porc ou de volailles. *Listeria monocytogenes* est détruite lors de la cuisson ou de la pasteurisation des aliments mais la recontamination de ceux-ci est possible s'ils sont à nouveau manipulés après traitement. Les fromages peuvent ainsi être contaminés soit parce que réalisés à partir d'un lait contaminé et non pasteurisé, soit par l'environnement de la laiterie ou par une hygiène défectueuse lors de la fabrication ou de l'affinage. Il en est de même pour tout aliment subissant une manipulation ou une transformation (charcuterie, poissons fumés, plats préparés...). Les végétaux également sont parfois contaminés par le sol ou par des engrais.

Diagnostic :

Devant des signes évocateurs, le diagnostic de listériose est posé par l'isolement du germe dans le sang, le LCR, ou à partir d'autres sites.

La sérologie est, selon les réactifs utilisés, soit trop peu sensible soit trop peu spécifique pour apporter, à l'heure actuelle, une aide réelle au diagnostic.

Traitement :

Le traitement de la listériose est un traitement antibiotique, *Listeria monocytogenes* est un germe sensible, notamment à l'ampicilline, aux tétracyclines, aux macrolides... Chez la femme enceinte, le traitement peut prévenir l'infection de l'enfant s'il est donné précocement.

II - Surveillance :

Le système actuel de surveillance de cette maladie repose essentiellement sur le Centre national de référence des *Listeria* et son réseau de laboratoires correspondants ainsi que sur les laboratoires du réseau EPIBAC (laboratoires hospitaliers et privés coordonnés par le RNSP qui surveillent les infections invasives dues à 6 bactéries dont *Listeria monocytogenes*). Ce système de surveillance, basé sur le volontariat n'est pas exhaustif mais permet d'analyser l'évolution des tendances d'une année sur l'autre.

Le CNR assure également un rôle d'alerte en cas de survenue d'épidémie. En effet, chaque souche d'origine humaine adressée au CNR est systématiquement caractérisée par sérotypie et par lysotypie, ce qui permet de détecter précocement toute augmentation anormale d'un lysotype donné. En situation épidémique, un typage moléculaire plus fin (macrorestriction d'ADN) permet de déterminer le variant épidémique et d'identifier précisément les cas liés à ce variant. Parallèlement, le CNR, par comparaison de cette souche épidémique avec les souches d'origine alimentaire qu'il reçoit également, est en mesure d'identifier l'aliment responsable (dans le meilleur des cas) ou d'orienter les recherches vers un nombre restreint d'aliments.

De plus, en cas d'alerte, une procédure a été formalisée, permettant, dès détection de l'augmentation anormale d'une souche "épidémique", la réunion d'une cellule de crise regroupant la DGS, le RNSP, le CNR des *Listeria*, la DGCCRF et la DGAI. Dès qu'elle est activée, cette cellule de crise, qui centralise toutes les données, se réunit régulièrement et décide des actions à entreprendre.

Annexe 23 Circulaire Déclaration Obligatoire 1998

-4-

LA DECLARATION OBLIGATOIRE :

Afin d'améliorer le système de signalement des cas, de détecter les épidémies le plus précocément possible et d'essayer de tendre vers l'exhaustivité, il a été décidé, après avis de l'Académie de médecine et de la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, d'inscrire la listériose sur la liste des maladies à déclaration obligatoire.

Désormais, conformément à l'article L.12 du Code de la Santé publique, tout cas de listériose humaine défini par l'isolement de *Listeria monocytogenes* doit être déclaré par tout docteur en médecine qui en aura connaissance.

A cet effet, une fiche type de déclaration anonyme de listériose (en annexe) a donc été élaborée. Cette fiche de déclaration anonyme doit être complétée par le médecin déclarant et envoyée dans les plus brefs délais à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS) à l'attention du médecin inspecteur de santé publique.

Dès réception de la fiche, le médecin inspecteur de santé publique de la DDASS validera les informations qu'elle contient et les complètera si nécessaire en prenant contact avec le médecin déclarant et transmettra la fiche par télécopie au :

Réseau national de santé publique
Unité des maladies infectieuses
12, rue du Val d'Osne
94415 Saint Maurice Cedex

Téléphone : 01.41.79.67.20
Télécopie : 01.41.79.67.69

Le MISP s'appliquera également à faire compléter, par le cas déclaré, le questionnaire (en annexe) portant sur ses habitudes alimentaires, soit par interrogatoire téléphonique soit par l'intermédiaire du médecin déclarant.

En cas de difficultés, l'aide technique du RNSP pourra être sollicitée sur les différents items à renseigner (tant au sujet de la fiche de DO que du questionnaire alimentaire).

L'intérêt de ce questionnaire alimentaire est de pouvoir identifier le plus rapidement possible un aliment plus fréquemment consommé en cas d'émergence épidémique d'un lysotype de *Listeria monocytogenes* chez des personnes dispersées géographiquement. En revanche, les cas hospitalisés depuis plus de 10 jours, pour lesquels une origine nosocomiale sera préférentiellement évoquée, ne seront pas interrogés sur leurs habitudes alimentaires.

Parallèlement à la déclaration à l'autorité sanitaire et au recueil des informations sur les habitudes alimentaires du cas, le MISP s'assurera que la souche de *Listeria monocytogenes* a bien été envoyée au CNR pour typage.

Il convient de rappeler que le nombre de cas de listérioses identifiés, en 1997 en France métropolitaine, dans le cadre d'une étude réalisée par le RNSP, la DGCCRF, la DGAI, l'Institut Pasteur et la DGS s'est élevé à moins de 250. Dans ces conditions, il est important que, pour chaque cas de listériose déclaré, le MISP s'assure de la réalisation de l'enquête alimentaire.

Annexe 23 Circulaire Déclaration Obligatoire 1998

A23

-5-

Information des personnes à risque :

La meilleure prévention pour les personnes à risque que sont les femmes enceintes et les sujets immuno-déprimés consiste à éviter la consommation des aliments les plus fréquemment contaminés et à respecter certaines règles lors de la manipulation et la préparation des aliments.

Ces recommandations sont liées à la nature même de *Listeria monocytogenes* (L.m.), son habitat et sa résistance.

1- L.m. résiste au froid mais est sensible à la chaleur. Or parmi les aliments les plus fréquemment contaminés par L.m., certains sont consommés sans cuisson.

La consommation de ces aliments à risque consommés en l'état doit être évitée :

- => éviter de consommer des fromages au lait cru (ainsi que le fromage vendu rapé) ;
- => éviter la consommation de poissons fumés, de coquillages crus, de surimi, de tarana...
- => éviter de consommer crues des graines germées telles que les graines de soja...

L.m. peut également contaminer, lors de leur fabrication, des produits qui subissent une cuisson au cours de leur préparation mais sont ensuite consommés en l'état. Si la contamination de ces produits intervient après l'étape de cuisson, ces produits présentent le même risque que des produits crus contaminés. Il s'agit pour l'essentiel de produits de charcuterie :

- => éviter des produits de charcuterie cuite tels que les rillettes, pâtés, foie gras, produits en gelée...
- => pour les produits de charcuterie type jambon, préférer les produits pré-emballés qui présentent moins de risque d'être contaminés.

2- L.m. est ubiquitaire, les aliments sont contaminés par contact avec l'environnement :

- => enlever la croûte des fromages ;
- => laver soigneusement les légumes crus et les herbes aromatiques ;
- => cuire les aliments crus d'origine animale (viande, poissons, charcuterie crue telle que les lardons).

Ces mesures sont suffisantes pour éliminer les germes qui se trouvent en plus grande quantité en surface de ces aliments. Les steaks hachés, qui sont des aliments reconstitués (et pour lesquels cette notion de contamination en surface ne peut être retenue), doivent impérativement être cuits à coeur.

3- Afin d'éviter des contaminations croisées (d'un aliment à l'autre) :

- => Conserver les aliments crus (viande, légumes, etc...) séparément des aliments cuits ou prêts à être consommés ;
- => Après la manipulation d'aliments non cuits, se laver les mains et nettoyer les ustensiles de cuisine qui ont été en contact avec ces aliments.

4- Les règles habituelles d'hygiène doivent également être respectées :

- => les restes alimentaires et les plats cuisinés doivent être réchauffés soigneusement avant consommation immédiate ;
- => nettoyer fréquemment et désinfecter ensuite avec de l'eau javellisée son réfrigérateur.

Annexe 23

-6-

IV - Sensibilisation des professions médicales :

Cette circulaire doit être mise en oeuvre par les DDASS et concerne tous les professionnels de santé. Elle doit être diffusée à tous les établissements de soins publics et privés ainsi qu'aux établissements spécialisés, aux ordres professionnels et dans le cadre des formations professionnelles initiales et continues. Il est souhaitable que les médecins en charge de patients immuno-déprimés ainsi que les gynécologues-obstétriciens et les sages-femmes qui, dans leur pratique professionnelle, sont au contact de personnes plus spécialement à risque de contracter la listériose, soient plus spécifiquement sensibilisés et incités à réaliser une information systématique sur les risques d'infection auprès de leurs patients, leur rappelant les mesures de précautions pré-citées.

Je vous demande de me tenir informé des éventuels problèmes rencontrés dans l'application de cette circulaire.

Pour le Ministre et par délégation
Le directeur général de la santé

Professeur Joël MEHARD

Annexe 24 Questionnaire Alimentaire (DO 1999)



Questionnaire Alimentaire Listéria

Questionnaire à renvoyer complété le plus rapidement possible à la DDASS du département

A 24
1/3

Patient :

Initiales du nom : _____ Prénom : _____ Profession : _____
(première lettre)

Date de naissance : _____ Sexe : M F Code postal du domicile : _____

Numéro de téléphone : _____ (Information non saisie sur informatique. À compléter si le patient accepte d'être réinterrogé en cas de nécessité.)

Enquêteur :

Nom : _____ Fonction : _____ Téléphone : _____

Structure / établissement : _____ Date du questionnaire : _____

Enquête :

Au cours des 2 mois précédant la listériose, avez-vous effectué un séjour hors de votre département ?

oui non Si oui, lieux : _____ Département(s) : _____ Périodes du _____ au _____
 Périodes du _____ au _____
 Périodes du _____ au _____

Enquête alimentaire :

Produits de la pêche :

Quels sont par ordre de fréquence les établissements (Nom et Localité) où vous avez fait vos achats de produits de la pêche au cours des 2 mois précédant votre listériose ?

1 - _____ 2 - _____
 3 - _____ 4 - _____

Au cours des 2 mois précédant votre listériose, avez-vous consommé un ou des produits de la pêche listés ci-dessous ?
 si oui, préciser pour chaque aliment le ou les conditionnements* : E : Pré-(E)mballé C : à la (C)oupe. NSP : ne sait pas, les marques et les lieux d'achat.

	Consommation			Conditionnements*			Marques	Lieux d'achat	
	Oui	Non	NSP	E	C	NSP		Indiquer les N° (liste ci-dessus)	Préciser si autres
Produit à base de poisson									
tarama	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
surimi	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
miettes de poisson	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
poisson fumé									
saumon fumé	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
autre poisson fumé préciser :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
crevettes	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
coquillages consommés crus :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			

Produits végétaux :

Quels sont par ordre de fréquence les établissements (Nom et Localité) où vous avez fait vos achats de produits végétaux au cours des 2 mois précédant votre listériose ?

1 - _____ 2 - _____
 3 - _____ 4 - _____

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

				Si oui, Variété et Marque	Lieux d'achat	
	Oui	Non	NSP		Indiquer les N° (liste ci-dessus)	Préciser si autres
Salades éphuchées emballées prêtes à l'emploi	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Cruditées émiettées emballées prêtes à l'emploi	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Graines germées (soja... achetés et consommés crus)	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			

Institut de Veille Sanitaire - 12, rue du Val d'Osne, 94410 Saint-Maurice Cedex

Annexe 24 Questionnaire Alimentaire DO 1999



Questionnaire Alimentaire Listéria

Questionnaire à renvoyer complété le plus rapidement possible à la DDASS du département

A24

3/3

Patient : **Initiales du nom :** _____ **Prénom :** _____
(première lettre)

Charcuterie et produit carné :

Quels sont par ordre de fréquence les établissements (Nom et Localité) où vous avez fait vos achats de produits de charcuterie au cours des 2 mois précédant votre listériose ?

1 - _____ 2 - _____
 3 - _____ 4 - _____

Au cours des 2 mois précédant votre listériose, avez-vous consommé un ou des produits de charcuterie ou produits carnés listés ci-dessous ? si oui, préciser pour chaque aliment le ou les conditionnements* : E : Pré-(E)mballé C : à la (C)oupe NSP : ne sait pas, les marques et les lieux d'achat.

		Consommation			Conditionnements*			Marques	Lieux d'achat	
		Oui	Non	NSP	E	C	NSP		Indiquer les N° (à la C) ci-dessous)	Préciser si autres
Paté	de foie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	de campagne	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	de volailles	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	en croûte	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Autres préciser :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Foie gras et dérivés		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Rillettes	de porc	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	d'oie, de canard	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Jambon blanc		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Jambon de Pays, préciser origine :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Bacon		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Jambonneau		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Lardons consommés crus		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Saucissons	soc	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	salami	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	à l'ail	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	cervelas	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Autres préciser :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Saucissons (non réchauffés)	Strasbourg, knacks	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	saucisses apéritifs	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Boudin noir consommé froid		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Produits en gelée	fromage de tête	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	galantine	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	jambon persillé	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	langue de porc en gelée	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Autres produits en gelée préciser :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Autres produits du rayon Charcuterie ou Traiteur préciser :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Produits à base de volaille		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	préparation panée	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	dés de volaille	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
	jambon de volaille	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			
Steack haché (consommé cru ou saignant)		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>			

Institut de Veille Sanitaire - 12, rue du Val d'Osne, 94410 Saint-Maurice Cedex

Annexe 25 Epidémie 1999 : communiqué

025

Fax émis par : 33 1 49 56 58 56
Fax reçu de : 33 1 49 56 78 58

D E S U S
LE MINISTRE KOUCHNER
REPUBLIQUE FRANÇAISE

25/02/99 19:31 Pp: 2/2
25/02/99 19:13 Pg: 1

025

Ministère de l'Agriculture
et de la Pêche

Secrétariat d'Etat à la Santé
et à l'Action Sociale

Secrétariat d'Etat aux Petites
et Moyennes Entreprises, au Commerce et
à l'Artisanat

Paris, le 25 FEV, 1999

COMMUNIQUE

Des contrôles ont mis en évidence la présence de *Listeria monocytogenes* dans certains fromages de types EPOISSES et SOUMAINTRAIN fabriqués par LA FROMAGERIE d'EPOISSES - 21460 EPOISSES. Cette contamination bactérienne serait à l'origine de la survenue de plusieurs cas de listériose chez des consommateurs. Les fromages concernés sont commercialisés sous les dénominations suivantes:

- EPOISSES DE BOURGOGNE "LES FROMAGERS D'ARMANÇON" format 800g ou 250g;
- EPOISSE DE BOURGOGNE "LES FROMAGERS D'ARMANÇON" à la coupe,
- FROMAGE D'EPOISSES AFFINE AU CHABLIS - FROMAGERIE D'EPOISSES 21460 EPOISSES (250g),
- SOUMAINTRAIN AFFINE "LES FROMAGERS D'ARMANÇON" (400g).

Compte tenu du risque pour les consommateurs, l'ensemble des lots incriminés a fait l'objet d'un retrait de la vente.

Néanmoins, dans l'éventualité où des consommateurs détiendraient des fromages appartenant aux marques citées ci-dessus, qui auraient été commercialisés avant le retrait de la vente, il leur est recommandé de ne pas les consommer et de les jeter ou de les rapporter aux points de vente où ils les ont achetés.

Il est important de rappeler que le délai maximal d'incubation de la listériose peut aller jusqu'à huit semaines. Cette maladie peut être grave, notamment chez les femmes enceintes, les sujets immunodéprimés et les personnes âgées. Les personnes qui auraient consommé des fromages décrits ci-dessus, et qui présenteraient de la fièvre ou des maux de tête sont invitées à consulter leur médecin traitant en lui signalant cette consommation.

A15

LISTÉRIOSE

RL 27.02.99

Époisses mortel en Bourgogne

Le célèbre fromage bourguignon est mis en cause après le décès de deux personnes, dont un bébé. La SA Fromagerie d'Époisses-Fromagers d'Armançon a été fermée.

L'EPOISSES, célèbre fromage bourguignon à pâte molle, est mis en cause après l'annonce hier de la mort de deux personnes, dont un bébé, des suites d'une listériose et la fermeture de la fromagerie d'où provenaient les produits incriminés.

Trois cas de listériose, dont deux mortels, ont été enregistrés à Compiègne, Dijon et Thonon de la mi-janvier à début février, ont indiqué les autorités sanitaires et vétérinaires de Côte-d'Or, citant le Centre national de référence des listeria.

L'une des victimes est un bébé né avant terme, décédé trois jours après sa naissance d'une septicémie à listeria.

Les enquêtes menées par les directions départementales de l'action sanitaire et sociale concernées pour retrouver les causes de ces intoxications se sont recoupées avec les contrôles menés par les services vétérinaires de Côte-d'Or dans une entreprise d'Époisses, la SA Fromagerie d'Époisses-Fromagers d'Armançon.

Hier, les résultats des analyses menées à l'Institut Pasteur ont confirmé la similitude des souches identifiées chez les malades avec celles prélevées dans la fromagerie.

Celle-ci a été aussitôt fermée par arrêté préfectoral et la totalité de ses produits rappelés et détruits.

Le dossier a été transmis au

Parquet et le PDG de l'entreprise, Jean-Pierre Fol, pourrait faire l'objet de poursuites, apprend-on de sources judiciaires.

« Reconquérir la confiance des consommateurs »

Depuis plusieurs années, Jean-Pierre Fol défrayait la chronique du fromage d'Époisses et s'était vu poursuivre en justice par les autres producteurs d'Époisses parce qu'il proposait sous l'appellation d'origine contrôlée (AOC) Époisses un produit ne respectant pas les règles de fabrication traditionnelles.

Ses concurrents lui reprochaient notamment d'affiner son fromage au chablis au lieu du marc de Bourgogne et d'écourter le temps de vieillissement, mettant ainsi sur le marché un produit moins cher que les leurs.

Une coïncidence de date a fait que Jean-Pierre Fol a été condamné hier, à l'issue d'un procès de plus de trois ans, à 20.000 F (3.049 €) d'amende avec sursis et 80.001 F (7.622,60 €) de dommages et intérêts.

Mais les producteurs d'Époisses craignent que le mal ne soit déjà fait.

« L'Époisses pour l'instant a une très mauvaise presse au niveau sanitaire », a déclaré le plus célèbre d'entre eux, Jean Berthaut, indiquant que ses « fromages



Salon les producteurs d'Époisses, l'entreprise incriminée ne produit pas un fromage respectant les règles de fabrication traditionnelles.

étaient actuellement retirés du marché de Rungis ».

« Nous allons nous investir pour reconquérir la confiance des consommateurs », a-t-il ajouté, tandis que le Syndicat de défense de l'Époisses affirmait dans un communiqué : « L'Époisses AOC n'est pas concerné en soi » dans les intoxications, « ni les froma-

ges au lait cru, ni encore les entreprises adhérentes au Syndicat ».

« Depuis longtemps », ajoute le texte, le syndicat « dénonce les pratiques de cette entreprise (ndr : la SA Fromagerie d'Époisses), qui ne respecte pas les règles essentielles de fabrication permettant d'assurer la sécurité alimentaire des produits ».

RL 27.02.99

Trois cas de listériose dont deux mortels

Un fromage qui tue !

Un célèbre fromage bourguignon a définitivement porté la patte à deux personnes.

L'EPOISSES, célèbre fromage bourguignon à pâte molle, est mis en cause après l'annonce vendredi de la mort de deux personnes, dont un bébé, des suites d'une listériose et la fermeture de la fromagerie d'où provenaient les produits incriminés.

Trois cas de listériose, dont deux mortels, ont été enregistrés à Compiègne, Dijon et Thonon de la mi-janvier à début février, ont indiqué les autorités sanitaires et vétérinaires de Côte-d'Or, citant le Centre national de référence des listeria. L'une des victimes est un bébé né avant terme, décédé trois jours après sa naissance d'une septicémie à listeria.

Les enquêtes menées par les Direc-

tions départementales de l'Action sanitaire et sociale concernées pour retrouver les causes de ces intoxications se sont recoupées avec les contrôles menés par les services vétérinaires de Côte-d'Or dans une entreprise d'Époisses, la SA Fromagerie d'Époisses-Fromagers d'Armançon. Vendredi, les résultats des analyses menées à l'Institut Pasteur ont confirmé la similitude des souches identifiées chez les malades avec celles prélevées dans la fromagerie.

Celle-ci a été aussitôt fermée par arrêté préfectoral et la totalité de ses produits rappelés et détruits. Le dossier a été transmis au parquet et le P-dg de l'entreprise, Jean-Pierre Fol, pourrait faire l'objet de poursuites.

Depuis plusieurs années, M. Fol défrayait la chronique du fromage d'Époisses et s'était vu poursuivi en justice par les autres producteurs

d'Époisses parce qu'il proposait sous l'appellation d'origine contrôlée (AOC) Époisses un produit ne respectant pas les règles de fabrication traditionnelles. Ses concurrents lui reprochaient notamment d'affiner son fromage au chablis au lieu du marc de Bourgogne et d'écourter le temps de vieillissement, mettant ainsi sur le marché un produit moins cher que les leurs.

« Reconquérir la confiance des consommateurs »

Une coïncidence de date a fait que M. Fol a été condamné vendredi, à l'issue d'un procès de plus de trois ans, à 20.000 F (3.049 euros) d'amende avec sursis et 80.001 francs (7.622,60 euros) de dommages et intérêts.

Mais les producteurs d'Époisses craignent que le mal ne soit déjà fait.

« L'Époisses pour l'instant a une très mauvaise presse au niveau sanitaire », a déclaré le plus célèbre d'entre eux, Jean Berthaut, indiquant que ses « fromages étaient actuellement retirés du marché de Rungis ».

« Nous allons nous investir pour reconquérir la confiance des consommateurs », a-t-il ajouté, tandis que le Syndicat de défense de l'Époisses affirmait dans un communiqué : « L'Époisses AOC n'est pas concerné en soi » dans les intoxications, « ni les fromages au lait cru, ni encore les entreprises adhérentes au Syndicat ». « Depuis longtemps », ajoute le texte, le syndicat « dénonce les pratiques de cette entreprise (NDR : la SA Fromagerie d'Époisses), qui ne respecte pas les règles essentielles de fabrication permettant d'assurer la sécurité alimentaire des produits ».

Annexe 26 Epidémie 1999 (époisses) : polémique

A 26

VENDREDI 5 MARS 1999

LIBERATIO

Jeudi 4 mai

Deux morts de listériose en janvier

La santé publique à l'épreuve des faits

L'absence de communication entre services vétérinaires et services de santé a retardé les réactions dans l'affaire du fromage d'Époisses.

Le 16 janvier, un bébé né trois jours plus tôt décédait à Thonon en Haute-Savoie. Fin janvier, une femme mourait dans l'Oise, à Compiègne. Le 1^{er} février, une femme de 71 ans était hospitalisée dans une commune proche de Dijon, dans la Côte-d'Or, avec une encéphalite. La maladie en cause : la listériose.

Le 25 et le 28 février, le ministre de l'Agriculture, les secrétaires d'État à la Santé et aux petites et moyennes entreprises publiaient un communiqué commun pour annoncer que des contrôles avaient été en évidence des *Listeria monocytogenes* dans certains fromages de type époisses de la S. A. Fromagerie d'Époisses. Suivent une vingtaine de noms de fromages à ne pas consommer ou à rapporter aux points de vente.

Le communiqué rappelait que la listériose peut être une maladie grave pour certains groupes à risque : des personnes immunodéprimées, affectées par l'âge ou la maladie, les femmes enceintes, ou plus exactement leur bébé, avec un risque d'accouchement prématuré ou d'atteinte du fœtus. Les symptômes ne sont pas très spécifiques : maux de tête, fièvre. On s'y reconnaît par ces personnes, présentant ces symptômes et ayant consommé ces fromages, de consulter un médecin.

Mal le communiqué ne faisait pas mention des deux morts. Or, ceux-ci étaient signalés dès le 28 février par une information des services vétérinaires de Dijon.

Avant-hier, le journal de France 2 faisait état d'un dysfonctionnement entre les services vétérinaires et les services de la santé qui a abouti à un délai dans la transmission d'information après la découverte de *Listeria* dans le fromage, début février.

« J'ai diligenté une enquête

administrative. J'en tirerai toutes les conséquences parce que je pense qu'en matière de sécurité alimentaire, on ne peut pas bricoler avec le principe de plus grande précaution », affirmait le ministre de l'Agriculture, Jean Glavany, interrogé sur France 2.

Que va découvrir le ministre ? Probablement que le gouvernement a commis une faute grave en ne mettant pas

trouvé un lot contaminé. Ce lot n'avait pas été encore commercialisé. Par mesure de précaution, toute la production était congelée mais l'administration de la santé n'était pas avertie, puisque aucun fromage n'était sorti de l'usine. Enquête approfondie, nouveaux contrôles possible le 10 février sur certains lots. Le 18 février les services vétérinaires apprennent qu'il y a un malade en Côte-d'Or. Le 22, ils

La colère des producteurs

Jean Berthaut, PDG de la fromagerie Berthaut et secrétaire du Syndicat de défense de l'époisses, ne dit rien de plus : « L'interrogation par qui le scandale est arrivé doit être le cœur de l'enquête », dit-il. Jean-François Poi, PDG de la SA Fromagerie d'Époisses, était condamné à 20 000 francs d'amende avec sursis pour « vente de produits naturels ou fabriqués portant une appellation d'origine travestie ». « Depuis, les amendes ont chuté de 70 % et les exportations sont tombées à zéro », en dit-il Jean Berthaut.

en pièce dans les délais l'agence de sécurité alimentaire qui aurait dû commencer à fonctionner le 31 décembre.

Côté santé, l'alerte est donnée au Réseau national de santé publique le 18 février. Le

Centre national de référence des *Listeria* a isolé dans des prélèvements réalisés chez trois malades trois souches de mêmes caractéristiques microbiologiques sur une période très courte. Lui-même a été averti car la listériose est une maladie à déclaration obligatoire depuis un an. Après avoir examiné les questionnaires alimentaires, le 22 février, le réseau soupçonne fortement l'époisses. Les services vétérinaires sont alors alertés. Savent-ils que l'époisses est en cause, ou ont-ils seulement la liste des aliments consommés ?

De leur côté, les services vétérinaires avaient effectué un contrôle le 3 février dans la fromagerie d'Époisses. Ils avaient

obtenu les résultats de l'enquête du Réseau national de santé publique. Le 22 février, après confirmation que les souches sont les mêmes, la production est dérivée et la fromagerie fermée.

Dans cette chronologie, telle qu'elle est présentée aujourd'hui, on voit que les cas de maladie se sont déclarés avant que la *Listeria* soit isolée dans les fromages. On ne se pouvait être évités. Mais cette bactérie très fréquente est sous haute surveillance. Comment a-t-elle pu échapper aux contrôles internes du producteur ?

Il y a d'ores et déjà une certitude : la communication doit être organisée pour que l'alerte soit donnée aux premiers soupçons, car la listériose ne soigne : des accouchements prématurés ou des atteintes du fœtus peuvent être évités.

Nickie BERTAY (avec Gilles RAMBOURG)

Morts par l'époisses: le ministère mis en cause

Le ministre de l'Agriculture a-t-il causé, indirectement, deux morts ? C'est la question posée hier par le journaliste Jean-Noël Flainaugier au cours du journal de 20 h de France 2. Le 12 janvier et le 1^{er} février, deux personnes sont décédées de suites d'une listériose. L'enquête montre qu'elles avaient mangé de l'époisses (un fromage) contaminé. Le 25 février, le ministre de l'Agriculture ordonnait la fermeture de la fromagerie d'Époisses-Fromagers à Armançon (Côte-d'Or), le retrait des produits du marché et la destruction des stocks. Mais, interroge le journaliste, l'administration aurait-elle pu réagir plus vite et éviter ces morts ? Au ministère, on affirme avoir été averti le 23 février, après les décès. Hier, Jean Glavany, ministre de l'Agriculture, a affirmé sur France 2 qu'il avait diligenté le matin même une enquête administrative. e.e.

Annexe 27 Epidémie 1999 : inculpation

Le Monde

SAMEDI 22 MAI 1999

Trois fabricants de fromages mis en examen et écroués

TROIS responsables de la société Fromagerie d'Époisses-Franchers d'Arrancçon, dont les produits avaient été à l'origine de deux décès dus à une listériose, ont été mis en examen, jeudi 20 mai à Dijon, pour « homicides et blessures involontaires par manquement délibéré à une obligation de sécurité ou de prudence imposée par la loi ». Jean-Pierre Fol, PDG de cette société basée à Epoisses (Côte-d'Or) et à Auxon (Aube), Benoît Overmey, chef de la fabrication de la fromagerie, et Marc-Antoine Coste de Bagnaux, ancien responsable de la qualité, ont été placés sous mandats de dépôt et écroués.

Trois cas de listériose avaient été diagnostiqués en France au cours du mois de janvier. Une enquête épidémiologique devait alors établir que ces infections avaient pour origine la consommation de fromages fabriqués par la société dirigée par M. Fol. L'infection par le germe *Listeria monocytogenes* avait, dans deux cas, été mortelle, tuant une femme de 30 ans à Compiègne (Oise) et un bébé âgé de quatre jours, dont la mère avait consommé ce fromage, à Thionin (Haute-Savoie). A Dijon une femme âgée de 71 ans avait été victime d'une infection du système nerveux central.

Sur décision préfectorale, la fromagerie avait été fermée le 26 fé-

vrier et sa production retirée de la vente et détruite. Parallèlement, une information avait été donnée, à l'échelon national, par les autorités sanitaires afin que les consommateurs qui auraient encore détenus des fromages de cette marque les rapportent à où ils les avaient achetés (Le Monde du 17 mars). Inquiet quant à d'éventuels dysfonctionnements de ses services, Jean Glavary, ministre de l'Agriculture, avait alors demandé l'ouverture d'une enquête administrative, toujours en cours, menée conjointement par les inspections des ministères de l'Agriculture et de la santé.

Les fabricants de fromage d'Époisses reprochaient depuis plusieurs années à M. Fol de commercialiser des produits qui ne respectaient pas les règles très strictes de fabrication qui s'imposent pour pouvoir bénéficier de cette appellation d'origine contrôlée. Pour suivi en justice par ses concurrents M. Fol avait, au terme d'une longue procédure, été condamné pour « mise en vente de produits portant une appellation inexacte » le 26 février, par le tribunal correctionnel de Dijon, à 20.800 francs (3.043 euros) d'amende avec sursis et à 50.000 francs (7.622 euros) de dommages et intérêts.

Jean-Yves Nau

SAMEDI 22 ET DIMANCHE 23 MAI 1999

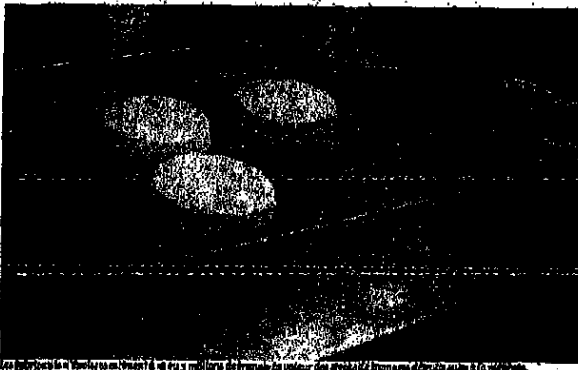
SOCIÉTÉ

Les dirigeants de la Fromagerie d'Époisses restent en prison

Ils sont accusés d'avoir failli aux règles d'hygiène.

Le rapport des vétérinaires inspecteurs a dû être exécuté, jeudi, par Jean-Pierre Fol, PDG de la Fromagerie d'Époisses. « Des les produits ont provoqué fin janvier et début février la mort de deux personnes par listériose », a-t-il mis en écriture, « ainsi que deux de nos salariés, pour homicides involontaires involontaires par manquement délibéré à une obligation de sécurité ou de prudence imposée par la loi », a-t-il écrit. Les sévères écroués dans le dossier à l'encontre, finalement, les dirigeants de société placés en examen judiciaire et écroués en même temps par les juges. Et c'est sous mandats de dépôt, Jean-Pierre Fol, Benoît Overmey, le chef de la fabrication de la fromagerie, et Marc-Antoine Coste de Bagnaux, l'ex-responsable de la qualité, ont été écroués dans trois prisons différentes de la région.

Le 17 janvier, un bébé contaminé par deux décès, puis le 19, une femme de 71 ans, mondialement connue pour ses réalisations littéraires. Elle se trouve toujours dans une situation de détresse et de souffrance de l'infirmité motrice. Quelles que soient les raisons, l'enquête menée par les services sanitaires de la région de Bourgogne et les analyses de l'Institut Pasteur montrent que les deux femmes et le bébé ont mangé un fromage fabriqué par la Fromagerie d'Époisses. Entre-temps, lors d'un contrôle de routine, la direction des services vétérinaires a tenu à déclarer à un lot de fromages fabriqués par la Fromagerie d'Époisses. Cette fois-ci, c'est à la direction des services vétérinaires d'avoir pas encore été informée



Les fabricants de Fromagerie d'Époisses ont tenté de séduire les clients de fromages de cette marque à la région.

des deux décès, mais double peine d'être d'autres contaminations. A la même époque, la Compagnie des fromages (Bleu de la CA, elle-même société de groupe) Bourges SA, qui sous-traite à la Fromagerie d'Époisses de la marque Le Vercors, reçoit des résultats d'analyses. « On a trouvé une contamination aux normes réglementaires, c'est-à-dire que le fromage est sûr », a-t-il écrit. Aussi, la Compagnie des fromages a retiré la fabrication de l'époisses. Les deux responsables de vente, Le 26 février enfin, les analyses ayant montré que les fromages qui ont contaminé les trois personnes ont les mêmes que d'autres fromages dans la région, l'entreprise a été fermée par arrêté préfectoral et sa production détruite, tandis que tous les produits en stock ont été détruits de vente. Depuis, les enquêteurs ont été interrogés et des perquisitions ont eu lieu sur les bureaux de l'entreprise à Epoisses (Côte-d'Or) et à Auxon (Aube). Parmi les manquements qui auraient été relevés par les enquêteurs, ceux qui sont tombés non effectués sur certains lots, et la non-transmission des résultats d'analy-

ses aux clients de la région. Il s'agit de la marque des Fromages AOC (appellation d'origine contrôlée), qui lui reprochaient d'avoir abusivement l'appellation pour vendre un fromage respectant pas les règles de fabrication traditionnelles. A l'issue d'un procès de plus de trois ans, le PDG de la Fromagerie d'Époisses avait été condamné le 26 février, le jour même de la fermeture de son entreprise, à 20.800 francs d'amende avec sursis et 50.000 francs de dommages et intérêts par le tribunal correctionnel de Dijon. Contre-publicitaire. Pour les fabricants d'Époisses AOC, la contre-publicité a été terrible. Ces derniers, dans la fromagerie Bourges, produisent annuellement environ une dizaine de millions de fromages de 400 g. Son président, Jean Berthoin, estime que ces millions de fromages la valeur des stocks de fromages détruits par lui-même et ses confrères en raison de la mesure qui a subi l'effacement.

MATHIEU DE POUILLER

Annexe 28 Epidémie 1999 (rillettes) BEH

A28

bulletin épidémiologique hebdomadaire

BEH

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de l'Emploi
et de la Solidarité
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

N° 4/2000
25 janvier 2000

BOUFFÉE ÉPIDÉMIQUE DE LISTÉRIOSE LIÉE À LA CONSOMMATION DE RILLETES
France, octobre-décembre 1999
Synthèse des données disponibles au 12/01/2000
H. de Valk¹, J. Rocourt², F. Lequerrec³, Ch. Jacquet², V. Vaillant¹, H. Portal³, O. Pierre⁴,
V. Pierre⁵, F. Stainer³, G. Salvat⁶, V. Goulet¹

CONTEXTE

En France, la surveillance de la listériose est assurée par le Centre national de référence des *Listeria* (CNR, Institut Pasteur, Paris) qui centralise et caractérise les souches de *Listeria monocytogenes* provenant des laboratoires de microbiologie, et par la Déclaration Obligatoire (DO) effectuée par les médecins auprès des Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS). Pour chaque cas déclaré, les Médecins Inspecteurs de Santé Publique (MISP) complètent systématiquement la DO par un questionnaire portant sur l'alimentation du patient au cours des 2 mois précédant le début des symptômes. La DO et les questionnaires alimentaires sont ensuite envoyés systématiquement à l'InVS.

Les deux systèmes, CNR et DO, se renforcent mutuellement. En cas de réception d'une souche isolée d'un patient qui n'a pas fait objet d'une DO, l'InVS signale l'isolement à la DDASS concernée afin d'obtenir la déclaration et le questionnaire alimentaire correspondant. Inversement, l'envoi de la souche au CNR est demandé systématiquement en cas de déclaration d'un cas.

La surveillance réalisée par le CNR permet de détecter parmi les souches isolées chez l'homme une augmentation inhabituelle du nombre de souches ayant les mêmes caractéristiques. Cette constatation déclenche une alerte et une investigation menée par une cellule de crise composée de représentants de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), du CNR, de la Direction Générale de l'Alimentation (DGA) du Ministère de l'Agriculture, de la Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des fraudes (DGCCRF) et de la Direction Générale de la Santé (DGS).

Par ailleurs, le CNR possède également une base de souches d'origine alimentaire constituée à partir des souches adressées pour caractériser par des laboratoires vétérinaires et d'hygiène alimentaire. En cas d'alerte, les caractéristiques des souches humaines appartenant à l'alerte sont comparées à celles des souches des aliments suspectés par l'investigation épidémiologique.

Le questionnaire alimentaire ne permet pas d'identifier l'aliment responsable de chaque cas, car la simple notion de consommation d'un ou plusieurs aliments à risque ne permet pas d'incriminer un aliment comme source de l'infection. En revanche, le rôle de ce questionnaire est de pouvoir disposer immédiatement en cas d'alerte, d'un questionnaire alimentaire complété précocement par rapport à la maladie. Ainsi, l'introduction de la DO et du questionnaire alimentaire systématique du patient a permis de renforcer l'efficacité du système et d'accélérer considérablement les investigations épidémiologiques à mettre en œuvre en cas d'alerte donnée par le CNR. Lors des deux dernières épidémies, le système interactif a permis d'identifier rapidement l'aliment en cause permettant la mise en œuvre de mesures de gestion du danger et de limiter le nombre de cas.

L'ALERTE

Le CNR a informé la cellule de crise le 29/12/99 de l'existence de 4 cas de listériose survenus entre le 25/10/99 et le 22/11/99 dus à *Listeria monocytogenes* sérovar 4b et lysovar 2389:3552:2425:1444:3274:2671:47:52:108:340 présentant les mêmes caractéristiques en macrorestriction d'ADN. Un 5^e et un 6^e cas ont ensuite été identifiés respectivement le 30/12/99 et le 5/01/2000. Le CNR signalait également 21 souches de *Listeria* d'origine alimentaire présentant les mêmes caractéristiques (sérotype, lysotype) que les souches d'origine humaine, isolées de plusieurs types d'aliments (charcuterie, viande, lait ou produit laitier, produit de la pêche).

1. InVS
2. CNR des *Listeria*
3. DGA
4. DGCCRF
5. DGS
6. AFSSA

BEH n° 4/2000

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec indication de la source.

15

DESCRIPTION DE L'ÉPIDÉMIE

Au 12 janvier 2000, 6 cas ont été identifiés. Ils sont survenus entre le 18/10/99 et le 24/12/99 (dates d'isolement des souches) (Fig. 1).

Figure 1. *Listeria* sérovar 4b et lysovar 2389:3552:2425:1444:3274:2671:47:52:108:340, (mêmes pulsovars) Distribution hebdomadaire des cas. France, octobre - décembre 1999

Week	Month	Number of cases
40	October	0
41	October	0
42	October	2
43	October	3
44	October	1
45	October	0
46	October	0
47	November	1
48	November	0
49	November	0
50	December	0
51	December	1
1	January	0
2	January	0

Figure 2. *Listeria* sérovar 4b et lysovar 2389:3552:2425:1444:3274:2671:47:52:108:340, (mêmes pulsovars) Répartition géographique des cas en fonction de leur département de résidence. France, octobre - décembre 1999

Annexe 28a Avis du HSCP sur prophylaxie

A28

INVESTIGATIONS

A la suite de l'alerte, l'InVS a réalisé une enquête exploratoire afin de générer une hypothèse sur un aliment véhicule de transmission. Cette enquête a consisté à analyser les questionnaires alimentaires remplis dans le cadre de la DO pour les cas appartenant à l'alerte. Cinq questionnaires avaient été complétés par les services de la DDASS après interrogatoire du patient ou, si celui-ci ne pouvait être interrogé, auprès de quelqu'un de son entourage proche. Cette enquête a montré que les 5 patients avaient consommé des rillettes dont 4 avec un lieu d'achat appartenant à une même chaîne de magasins. Ces informations ont été transmises aux autres partenaires de la cellule de crise.

Lors de la survenue du premier cas en octobre, qui était alors un cas isolé, des prélèvements avaient été réalisés par les services vétérinaires départementaux sur les aliments présents dans le réfrigérateur du patient au moment de la maladie. *Listeria monocytogenes* avait été isolée de deux pots de rillettes (porc et canard) entamés. Le taux de contamination était élevé : 18 000 UFC/g pour les rillettes de porc et 500 000 UFC/g pour les rillettes de canard. Dès que ces résultats ont été connus, une visite d'inspection a été réalisée par les services vétérinaires le 15/11/99, dans l'établissement de fabrication sur les 2 types de rillettes consommées par le cas. Cette visite n'avait révélé aucune non conformité sur ces rillettes, ni sur les conditions de production. De plus, des prélèvements avaient été réalisés sur les lots incriminés présents dans l'échantillonnage et tous les résultats étaient négatifs. Devant l'absence de non conformité chez le producteur, l'hypothèse sur l'origine de la contamination retenue comme la plus probable était une contamination chez le consommateur.

Les 2 souches issues des prélèvements réalisés sur les 2 pots de rillettes chez le patient figuraient parmi les 21 souches alimentaires signalées par le CNR. L'investigation de la DGAI a montré que les rillettes prélevées chez le patient provenaient du producteur qui approvisionne la chaîne des magasins cités comme lieu d'achat par les cas de l'alerte. La présence de la souche dans l'établissement a été confirmée par le Centre Technique de la Salaison des Charcuteries et des Conserves de Viande (CTSCCV) qui l'avait isolée lors d'un contrôle de certification.

Les services vétérinaires ont réalisé une nouvelle enquête étendue à tous les types de rillettes et aux autres produits (langue de porc) chez ce producteur. Cette enquête a mis en évidence des autocontrôles positifs (contamination faible) : < 10 *Listeria*/gramme sur certains lots de rillettes et un lot de langue de porc produits dans la période de septembre à décembre. Certains de ces lots avaient été partiellement ou entièrement distribués. Les conditions de production, l'état des locaux et le niveau de l'hygiène ont été jugés comme très bons. La DGCCRF a réalisé de nombreux prélèvements sur des rillettes du producteur incriminé et d'autres producteurs, dont l'analyse est en cours.

MESURES PRISES

Il a été décidé par les différents partenaires de la cellule de crise et l'AFSSA, en accord avec le producteur, de procéder à une information des consommateurs et à un retrait de la vente de tous les types de rillettes et de la langue de porc produits par cette entreprise. L'entreprise a été fermée pour nettoyage et désinfection et ne reprendra son activité qu'après vérification de l'efficacité de cette mesure et amélioration du système d'autocontrôle, notamment en ce qui concerne la gestion interne des non conformités et la traçabilité des produits. Il a été également décidé de mener une enquête sur le maintien de la

chaîne du froid dans toute la phase comprise entre la sortie de l'usine et la vente de ces produits aux consommateurs notamment dans la chaîne de distribution citée par 4 patients (DGCCRF et DGAI).

Par communiqué de presse, il a été recommandé aux consommateurs de consulter un médecin en cas de fièvre isolée ou accompagnée de maux de tête survenant dans les 2 mois suivant la consommation de l'aliment conformément à l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Cet avis portant sur l'opportunité d'une antibioprophyllaxie pour les personnes ayant consommé un aliment contaminé par *Listeria monocytogenes*, spécifie qu'il n'y a pas lieu de recommander une antibioprophyllaxie systématique en cas de consommation d'un aliment contaminé par *Listeria monocytogenes*.

Les autorités sanitaires des pays européens ont été informées de cette épidémie par l'intermédiaire des réseaux d'alerte et de surveillance communautaires (réseau des maladies transmissibles et système « Rapid Alert System for Food »).

La surveillance se poursuit afin d'identifier les nouveaux cas qui pourraient encore survenir du fait de la longue durée d'incubation (jusqu'à 2 mois).

DISCUSSION

L'organisation actuelle de la surveillance de la listériose et des investigations des alertes a permis d'identifier rapidement le véhicule et la source de l'épidémie et de prendre des mesures de gestion du danger. Néanmoins, cet épisode soulève plusieurs points qui nécessitent d'être pris en compte dans le futur.

Cette épidémie de listériose associée à la consommation de rillettes met de nouveau en évidence le risque vis-à-vis de la listériose présenté par ce produit. La survenue de plusieurs cas de listériose malgré une contamination très faible à la production laisse supposer une multiplication bactérienne entre la production et la consommation. Cette multiplication a pu être favorisée par un mauvais respect de la chaîne du froid au niveau du transport, de la distribution et du stockage y compris chez le consommateur. Elle est aussi favorisée par un délai de péremption très long (jusqu'à 45 jours) pour ce produit sensible. La date limite de consommation (DLC) devrait être raccourcie de manière importante pour éviter d'aboutir à des concentrations élevées de *Listeria* à la DLC en cas de contamination très faible voir indétectable par les plans d'échantillonnage habituellement utilisés à la production.

L'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France sur l'opportunité d'une antibioprophyllaxie pour les personnes ayant consommé un aliment contaminé par *Listeria monocytogenes* a été très utile pour orienter les médecins dans leur conduite à tenir devant un consommateur en l'absence de symptômes. A l'occasion de cette alerte, il a été demandé aux DDASS de diffuser cet avis aux Centres anti-poison et aux Services d'Aide Médicale d'Urgence (SAMU) du territoire français. La conduite à tenir devant un consommateur de rillettes présentant des symptômes a posé des problèmes aux médecins, en particulier du fait de la similarité des symptômes évocateurs de listériose et des symptômes de la grippe actuellement épidémique en France.

Cette épidémie est l'occasion de souligner à nouveau la nécessité de renforcer l'information, par tous les moyens disponibles, y compris par l'intermédiaire des professionnels de santé vers les populations les plus à risque sur les aliments à éviter et sur les pratiques à respecter.

AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE (approuvé le 29 juin 1999) SUR L'OPPORTUNITÉ D'UNE ANTI-BIOPROPHYLLAXIE POUR LES PERSONNES AYANT CONSOMMÉ UN ALIMENT CONTAMINÉ PAR *LISTERIA MONOCYTOGENES*

Considérant :

- Qu'il n'y a pas de données dans la littérature qui permettent d'apprécier réellement le risque lié à la consommation d'un aliment contaminé ;
- que les éléments recueillis par le CNR des *Listeria* et les données de l'InVS ont montré que le nombre de cas humains identifiés après différentes alertes alimentaires a toujours été extrêmement faible par rapport au nombre estimé de personnes ayant consommé l'aliment contaminé ;
- qu'il n'y a pas d'exemple, à sa connaissance, de pays recommandant une antibioprophyllaxie à la suite de consommation d'aliment contaminé par *Listeria monocytogenes* ;
- qu'en revanche, la recommandation faite aux populations à risque est de consulter un médecin sans délai en cas de fièvre ou syndrome grippal durant les deux mois suivant la consommation d'un aliment contaminé ;

la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France émet l'avis suivant :

En raison de la rareté des cas survenant après consommation d'un aliment qui s'avère a posteriori contaminé, de la relative faiblesse du risque tel qu'il apparaît dans l'état actuel des connaissances et de l'absence d'élément scientifique en faveur d'un traitement antibiotique en l'absence de signe clinique, il n'y a pas lieu de recommander une antibioprophyllaxie systématique en cas de consommation d'un aliment contaminé par *Listeria monocytogenes*.

En revanche, une information aux consommateurs est dans ce cas impérative, les invitant notamment à faire preuve de vigilance et à consulter sans délai devant l'apparition de fièvre, isolée ou accompagnée de maux de tête, survenant dans les deux mois qui suivent la consommation de l'aliment contaminé.

CET AVIS NE PEUT ÊTRE DIFFUSÉ QUE DANS SON INTÉGRALITÉ SANS SUPPRESSION NI AJOUT

Annexe 29 Epidémie 1999 (rillettes) : Presse

A29

Samedi-dimanche
8-9 janvier 2000

Ouest-France

Informations générales

Des rillettes industrielles sarthoises incriminées dans une épidémie **Listériose: deux morts dans l'Ouest**

Depuis le 18 octobre, deux personnes sont mortes et quatre ont été intoxiquées par la listériose, après avoir consommé des rillettes et langues de porc fabriquées par la société Coudray, filiale du groupe Paul-Prédault dans la Sarthe.

Les décès sont celui d'un bébé de 20 jours, en Loire-Atlantique, contaminé par voie maternelle et né à 26 semaines, et celui d'une personne de 75 ans, dans le Calvados. Les quatre malades ont été repérés dans le Var, l'Arèche, le Finistère et la Vendée. Ils ont entre 32 et 78 ans. L'un est actuellement dans le coma.

Une cellule de crise avec les ministères de l'Agriculture, de la Santé et de la Consommation a été constituée jeudi, après que l'épidémie a pu être identifiée. Tous les produits concernés (n° d'agrément 72-090-04) ont été retirés des magasins. L'entreprise Coudray a fermé hier pour «nettoyage et désinfection» pendant deux à quatre jours. Il n'est pas certain que les chaînes de production de l'usine soient en cause. Le ministère de l'Agriculture attribue plutôt la contamination à une «rupture de la chaîne du froid» ultérieure.



Olivier Bozo, devant l'usine de rillettes Coudray qu'il dirige à Conneré (Sarthe).

« De la fièvre et des maux de tête »

L'alerte a été lancée le 29 décembre par l'Institut Pasteur. Il venait d'identifier une souche virulente de listéria. L'Institut de veille sanitaire a mené l'enquête. Les explications de sa spécialiste, le docteur Véronique Goulet.

Interview

Cette bactérie listeria est-elle particulièrement dangereuse ?

La listeria est très répandue dans la nature. On l'appelle la bactérie du froid. Elle se développe très vite dès quatre degrés. Seule une espèce est pathogène chez l'être humain: la listeria monocytogenes. Si vous êtes en pleine forme, vous ne risquez rien. Nous consommons tous des listeria sans le savoir. Par contre, elle peut provoquer des pathologies redoutables, quand le terrain est favorable, chez les personnes affaiblies par la maladie, l'âge, toutes les personnes immunodéprimées et également chez la femme enceinte. Elle se manifeste par de la fièvre, des maux de tête, elle peut provoquer des accouchements prématurés.

Toute personne qui a de la fièvre peut penser être victime de la listériose ?



Le docteur Véronique Goulet.

Non, ne paniquons pas les gens. Il y a actuellement beaucoup de symptômes grippaux et bronchiteux en France, mais la listériose c'est avant tout de la fièvre persistante, des maux de tête, sans symptômes respiratoires. Par contre toutes les personnes à risques doivent consulter, en cas de doute.

Vous attendez-vous à de nouveaux cas de listériose ?

Le temps d'incubation de cette maladie est variable, de quelques jours

à plusieurs semaines. Il est possible que de nouveaux cas apparaissent au cours du mois de janvier.

Qu'est-ce qui a déclenché l'alerte ?

Des cas de listériose, il y en a chaque jour et 300 à 400 par an en France. Mais depuis 1993, nous en avons fait une maladie à déclaration obligatoire. Pour chaque cas, un questionnaire alimentaire très précis est effectué et les souches de bactéries prélevées sont toutes centralisées. Elles sont analysées par l'Institut Pasteur à Paris qui est le centre de référence national de la listériose. Ces souches sont alors génétiquement typées et quand l'une d'elle paraît circuler et est susceptible de provoquer une épidémie, «Pasteur» nous alerte. Ce fut le cas le 29 décembre. Ensuite, l'Institut de veille a mené l'enquête en moins d'une semaine.

Qu'est-ce qui vous a mené à l'usine sarthoise ?

Un faisceau de présomptions après le dépouillement des questionnaires alimentaires. On sait par ailleurs que dans un passé récent, il y a plusieurs semaines, ces mêmes souches de listéria ont été pré-

sentes dans cette usine. Mais nous n'avons pas pu établir un lien de causalité formel entre la listériose du patient et le fabricant, le pot de rillette incriminé étant entamé. Cette fois, sans que nous disposions de tous les résultats d'analyse, nous avons demandé le retrait des produits, par sécurité.

Dans de telles usines, à quel moment a lieu la contamination selon vous ?

On sait que la matière de base, la viande de porc en l'occurrence, est contaminée par cette bactérie. C'est tout aussi vrai pour les steaks hachés. 30 à 40% d'entre eux sont souillés par la listéria. Elle est ensuite éliminée par la cuisson. Même chose lors du processus de fabrication des rillettes ou des langues de porc. Le moment critique est en aval de la chaîne industrielle, en particulier lors de l'emballage des produits. Récemment, les Etats-Unis par exemple, ont connu une sérieuse épidémie de listériose par des hot dogs. L'enquête semble incriminer des poussières souillées de listéria et présentes dans l'atelier d'emballage de ces hot dogs.

Recueilli par
Bernard LE SOLLEU.

2/3

Annexe 30 Epidémie 1999 (rillettes) : Presse

A30

Le Monde

MARDI 11 JANVIER 2000

Une rupture dans la chaîne de conservation par le froid pourrait expliquer l'actuelle épidémie de listériose

PLUSIEURS ÉLÉMENTS nouveaux permettent aujourd'hui de mieux comprendre l'origine de l'épidémie de listériose à l'origine, ces dernières semaines, de deux décès. L'enquête diligentée par les services du ministère de l'Agriculture dès le 4 janvier a permis de fournir un certain nombre d'informations permettant de mieux situer la chronologie des événements.

Comme l'indiquait *Ouest-France* dimanche du 9 janvier, il est établi que, dans le cadre de sa politique d'assurance-qualité mise en œuvre depuis 1993, la société Coudray, filiale sarthoise du groupe Paul Prédault, avait, le 16 septembre 1999, fait effectuer, par un opérateur extérieur, des prélèvements bactériologiques sur six échantillons de produits alimentaires identifiés, de manière générique, comme des « pâtes ». L'un de ces échantillons s'est révélé positif vis-à-vis de la présence de *Listeria monocytogenes*. Les conclusions de l'analyse étaient : « Faible présence, suite à un enrichissement ». En d'autres termes, en dépit des conditions de mise en culture qui cherchent à favoriser sa croissance et sa multiplication, la bactérie pathogène n'avait alors été retrouvée qu'à de très faibles concentrations, et ce dans un seul lot. La société Coudray avait été informée de ce résultat le 8 novembre 1999 et n'avait pas alors jugé nécessaire de transmettre cette information aux services vétérinaires compétents.

SITUATION COMPLIQUÉE

Doit-on en conclure qu'elle est, de ce fait, en infraction ? En l'état actuel de la réglementation, la question ne permet pas de fournir de réponse simple. À la direction générale de l'alimentation du ministère de l'Agriculture, on précise que, compte tenu du caractère ubiquitaire du germe responsable de la listériose, la limite maximale autorisée est de

100 germes par gramme, et ce pour la quasi-totalité des produits alimentaires (légumes, poissons fumés, viandes hachées, charcuteries, etc.) à l'exception des fromages au lait cru, pour lesquels aucune trace de *Listeria monocytogenes* n'est tolérée dès la production. Ces données résultent d'un avis établi en 1992 par le Comité supérieur d'hygiène publique de France.

la volonté de cacher un quelconque risque », a déclaré, dimanche 9 janvier, Alain Prédo, le président de la société lors d'une conférence de presse organisée au siège du groupe Paul Prédault à Gennesse (Val-d'Oise). Selon lui, les résultats parvenus le 8 novembre faisaient état sur l'échantillon positif d'une présence de germe dont la proportion était inférieure à 10 germes par gramme, la

qués par la firme sarthoise. Trois des six personnes atteintes ont notamment indiqué, lors de l'enquête épidémiologique, avoir acheté les charcuteries suspectées dans des établissements de la chaîne Super-U. D'autre part, les résultats des enquêtes effectuées sur 22 des 50 échantillons conservés par la société Coudray pour la période incriminée se sont d'ores et déjà révélés négatifs. « Aujourd'hui, on suppose que le produit était faiblement contaminé quand il est sorti de l'entreprise et qu'il y a eu ensuite une rupture de la chaîne du froid dans le circuit de logistique et de distribution », indique-t-on auprès du ministère de l'Agriculture. Les travaux actuellement conduits par la direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes, ainsi que par les services de l'Institut de veille sanitaire, pourraient, sur ce point, permettre d'apporter de nouveaux éléments.

Plus généralement, la question est d'ores et déjà ouvertement posée de savoir s'il convient, pour des raisons sanitaires, d'aligner l'ensemble des produits de l'agroalimentaire sur les normes fixées pour les fromages laitiers au lait cru.

Jean-Yves Nau

La justice n'avait pas été saisie en 1992

Tenue pour être directement ou non à l'origine d'une épidémie nationale de listériose qui avait, en 1992, touché 279 personnes dans 53 départements et provoqué 63 décès et 22 avortements, la société Coudray n'a jamais fait l'objet de poursuites judiciaires. « Lors de cette épidémie, de très nombreux produits alimentaires avaient été suspectés ainsi que, pour la première fois, des produits de charcuterie émanant de sept entreprises dont la nôtre, a déclaré au Monde Alain Prédo, PDG et actionnaire majoritaire du groupe Paul Prédault, dont Coudray est la filiale sarthoise. De notre point de vue il n'y avait aucun fondement scientifique permettant d'engager contre nous une action en justice. » En publiant, en 1993, les résultats de leur enquête, les épidémiologistes du Réseau national de santé publique n'avaient pas cité le nom du fabricant qu'ils tenaient, au vu des données dont ils disposaient, pour être à l'origine de la contamination.

La situation se complique du fait que ce seuil ne s'applique pas directement dès la fabrication des produits alimentaires, mais seulement lors de leur présence dans les circuits de distribution. De ce fait, les pouvoirs publics laissent aux fabricants la possibilité d'extrapoler, à partir des résultats obtenus via les procédures d'autocontrôle, le risque auquel pourraient être ultérieurement exposés les consommateurs. Ce calcul d'extrapolation doit en outre intégrer la notion de « date limite de consommation » (DLC), que les grandes chaînes de distribution souhaitent voir fixée le plus loin possible. En d'autres termes, plus la DLC est éloignée, plus la norme initiale doit être sévère.

« A aucun moment Coudray n'a eu

DLC des produits concernés étant d'autre part dépassée depuis quinze jours à trois semaines. Les autorités sanitaires confirment aujourd'hui que tous les éléments administratifs disponibles confirment que la société Coudray a, ces dernières années, pleinement respecté les dispositions réglementaires en vigueur. Cette firme faisait notamment effectuer 20 contrôles « Listeria » par jour sur les 20 tonnes de charcuterie qu'elle produisait quotidiennement.

Dans ces conditions, le ministère de l'Agriculture se demande si la cause de l'épidémie actuelle n'est pas à rechercher plutôt du côté des distributeurs. Les cas de listériose pourraient ainsi résulter d'une rupture dans la chaîne de conservation par le froid des produits alimentaires fabri-

A20

VIVRE MIEUX

Listériose : soupçons sur les distributeurs

EPIDEMIE. C'est probablement une rupture dans la chaîne du froid d'un distributeur qui a causé l'épidémie responsable de la mort de deux personnes. Mais l'usine Coudray a mis sur le marché des pots de rillettes contenant, à faible dose, des bactéries de *listeria*.

LES DISTRIBUTEURS se trouvent désormais dans le collimateur dans l'enquête sur l'épidémie de listériose. Selon le ministre de l'Agriculture, c'est probablement une rupture dans la chaîne du froid qui a causé la prolifération de la bactérie. La direction de l'alimentation indiquait aller orienter « les recherches vers Système Un magasins où s'étaient trouvés les deux victimes mortellement intoxiquées (une femme enceinte âgée de 75 ans et un nouveau-né contaminé par son mère). Pour autant, toutes les précautions officielles ont été prises par l'usine Coudray, filiale de groupe Paul Prédault, pour éviter la contamination des rillettes et des langoues de porc ? Les critiques à l'égard des produits sortis des chaînes de Commerce (Sartre) — déjà à l'origine, avec d'autres charcuteries, de l'épidémie de listériose qui avait fait 63 morts en 1992 — étaient portés de la bactérie.

« Des concentrations si faibles qu'elles ne nous ont pas inquiétés »

« Les pots sont sortis de fabrication avec le bacille *listeria*. Les analyses réalisées en sortie de production ont décelé la présence de germes à des concentrations faibles, autour de 10 *listeria* par gramme », indiquent hier Maxime Chailion, directeur général de l'Alimentation (DGAL). Ces contrôles réalisés au niveau d'ateliers conduits l'usine à recuire des lots de *listeria* ont débouché à 68°C selon la DGAL, ce que Coudray dément.

En réalité, dès novembre, Coudray avait que des produits avaient été infectés : le groupe Paul Prédault a lui-même indiqué hier avoir été informé le 3 novembre qu'une personne âgée habitant dans le Var avait souffert de listériose et que l'on avait retrouvé dans son frigo un pot de rillettes fabriqué chez eux. Froider ces de l'épidémie qui allait suivre. Cinq jours plus tard, Coudray recevait les résultats d'un audit qualité réalisé à sa propre usine. Le laboratoire révélait la présence de *listeria* dans l'un des onze échantillons analysés, de même souche que la bactérie incriminée aujourd'hui. « Mais à des concentrations si faibles qu'elles ne nous ont pas inquiétés », se défend Alain Prédault. Cet audit, précisait la préfecture de la Sarthe, n'a pas été porté à la connaissance des services vétérinaires.

« L'usine doit déterminer le taux « tolérable » de listeria »

Pourtant le PDO affirme avoir « la conscience tranquille », précisant que « la société Coudray, à aucun moment, n'a eu la volonté délibérée de cacher un quelconque risque ». De fait, le règlementation admet un seuil de tolérance à la différence des fromages qui ont eu recours à la norme zéro bactérie, les rillettes peuvent en comporter un certain nombre dès lors que le produit n'excède pas 100 *listeria* par gramme à la date limite de consommation du produit. C'est à l'usine, sous le contrôle des services vétérinaires,

d'effectuer des études de vieillissement pour déterminer le taux « tolérable » de *listeria*. La résine une faiblesse de la réglementation actuelle ne oblige le producteur à tester les services vétérinaires si les taux de tests sont inférieurs au seuil de tolérance... Selon la préfecture de la Sarthe, Coudray n'a rien signalé d'anormal. Pas plus d'ailleurs que les

services vétérinaires, qui contrôlent pourtant l'usine tous les deux mois et étaient donc forcément au courant. Peut-il douter la réglementation ? C'est le sentiment qu'exprimait hier Maxime Labrousse, secrétaire d'Etat au Commerce, en expliquant que « l'industriel, s'il avait le plus petit doute, n'aurait pas été au-delà de ses

obligations légales en informant les services vétérinaires ». Maxime Labrousse a souligné l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments « pour étudier l'introduction d'une norme et voir si il faut renoncer l'obligation d'alerte. A la lumière de cette crise, ce problème réglementaire me paraît encore plus aigu ».

Valérie URMAN (avec Marc PAYER)



ONESSE (VAL-D'OISE), HIER. Alain Prédault, le PDG de l'entreprise Paul Prédault, a affirmé avoir « la conscience tranquille », précisant que « la société Coudray, à aucun moment, n'a eu la volonté délibérée de cacher un quelconque risque ». (RÉPUBLIQUE LAIVELLE)

« Le système n'a pas été défaillant »

LUCIEN ABENHAÏM, directeur général de la santé

L'épidémie de listériose s'est-elle étendue depuis vendredi ?
Lucien Abenhaïm. Pour l'instant, nous en sommes toujours à six cas dont deux mortels. Depuis le 29 décembre, nous avons eu confirmation de quatre cas de listériose dans le pays, mais nous ne savons pas encore si ces cas sont reliés au non à l'épidémie provoquée par les rillettes de Coudray, car les examens sont en cours. Il faut savoir qu'il y a en France 200 cas de listériose en moyenne par an. N'y a-t-il pas eu de lacunes dans le fonctionnement du système de santé, quand on sait que l'usine de Coudray avait découvert des *listeria* dès novembre ?
Non, le système a globalement bien fonctionné, même si malheureusement nous n'avons pas su repérer l'épidémie avant l'apparition de deux cas mortels. Mais à partir de

quatre cas, non regroupés géographiquement, on a été capable de repérer rapidement une souche commune, grâce aux tests génétiques effectués par l'Institut Pasteur. Ce type de surveillance dans le système n'a pas été défaillant, loin de là. On peut simplement se demander s'il est possible, à l'avenir, d'agir encore plus vite dans de telles situations.
Quels conseils peut-on donner aux Français ?
Beaucoup de gens appellent les médecins, veulent consulter parce qu'ils ont mangé des rillettes, et qu'ils essaient avoir les symptômes de la listériose. Or ceux-ci sont assez rares. Il faut donc être très vigilant, mais il est important d'être prudent pour les médicaments du fait de leur toxicité. Mais les gens doivent être rassurés : nous n'assistons pas à une nouvelle épidémie.

Photos recueillies par Marc Payer

Les salariés de Coudray inquiets

Le Mans
DE JUSTINE CORDELAUANT

L'USINE COUDRAY, installée depuis 1958 dans la zone industrielle de Commerce, capitale de la rilette, fait partie avec Doudeau, Chazotte et Fabrice des gros producteurs de la Sarthe. Reprise par le groupe Prédault (700 salariés répartis sur quatre sites), l'entreprise a continué à prospérer au fil des années et réalise un chiffre d'affaires stable qui se situe autour de 10 M€, l'usine sarthoise, avec ses 90 salariés, fabrique 4 800 tonnes de rillettes chaque jour et passe sur les 15 000 tonnes produites dans le département chaque année. Les saucisses parties est vendue dans les grandes surfaces (Système U, Lidl, Coni), le reste chez les grossistes et la restauration collective.

l'usine de Commerce affiche des résultats plutôt sains. L'épidémie de 1992, qui avait fait soixante-trois morts, n'avait alors pas été révélée par les pouvoirs publics. Elle n'a donc pas eu de répercussions sur la santé économique de l'entreprise, laquelle, plus tard, d'aurait mis les produits incriminés sur le marché. Coudray avait été mis à l'index seulement en 1999. Mais cela n'a pas empêché l'entreprise d'obtenir en novembre dernier la certification de la norme Iso 9002, gage de rigueur et d'hygiène.

« La faible concentration ne faisait courir aucun danger au consommateur »

Le responsable « qualité » de l'entreprise affirme qu'une « vingtaine de contrôles ont lieu chaque jour pour

détecter la listériose ». Tous les deux mois, les services vétérinaires, qui avaient l'usine de Commerce à leur attention dès prélèvements dans les pots à la sortie de la chaîne. Malgré tout, des germes de *listeria* ont pu être retrouvés à la sortie de la chaîne mais, selon la direction de la Qualité, « la faible concentration ne faisait courir aucun danger au consommateur ». Cependant, l'un des responsables ne cache pas son plus que « la décision de rappeler les produits ne se prend pas à la légère, le retrait des marchandises des rayons peut avoir de lourdes conséquences sur l'entreprise et sur l'emploi ».

Aujourd'hui, les salariés d'inquiètent pour leur emploi. L'usine a commandé, surtout, la destination des locaux sous étroite surveillance des services vétérinaires. Tous les ouvriers de l'usine sont mobilisés pour ce travail qui durera trois jours.

Revue Jours

LUNDI 10 JANVIER 2000

LE PARISIEN

MERCREDI 12 JANVIER 20

SOCIÉTÉ



Le secrétariat d'Etat à la Consommation engage une consultation sur le vieillissement des aliments.

Listeria: les dates limites sur la sellette

La chasse à la bactérie se poursuit.

Quelle est l'espérance de vie d'une rilette après sa mise en pot? La question, triviale, est au cœur des réflexions que suscite en haut lieu l'épidémie de listériose responsable, jusqu'ici, de six cas dont deux décès. Alors que se poursuit l'enquête sur les causes de cette contamination liée à la charcuterie fabriquée par la société Prédault-Coudray, la «date limite de consommation» (DLC) des produits alimentaires est soudain sur la sellette. Au point que la secrétaire d'Etat à la Consommation Marilyse Lebranchu a promis d'aborder le sujet avec ses homologues de l'Agriculture et de la Santé. L'épidémie aurait-elle pu être évitée si les produits avaient affiché une DLC plus courte au lieu d'une quarantaine de jours? De façon générale, les risques microbiologiques induits par le vieillissement des produits alimentaires, sont-ils correctement mesurés? Ces questions sont cruciales: les industriels sont responsables de la sécurité de leurs produits jusqu'à l'expiration de cette date - sous réserve qu'ils sont entreposés à moins de 6°C de façon continue.

Se fier à «l'étiquette». Le problème, c'est que l'évaluation de la viabilité d'un produit alimentaire est entièrement laissée à la discrétion du fabricant. Aucun texte réglementaire ne l'encadre. Pour décider, le fabricant peut procéder à des tests de vieillissement suivis d'analyses microbiologiques dans son laboratoire, confier

cette mission au centre technique de la profession, ou encore se fier à d'usages. Or «cette évaluation est complexe», note Pascal Garry, microbiologiste au centre technique de la salaison (Maisons-Alfort). «On ne peut pas établir de règle générale pour une catégorie d'aliments. Son devenir au plan microbiologique dépend de sa nature et son usage: les rillettes, par exemple, sont plus facilement contaminables si elles ne sont pas très cuites, qu'elles ont encore beaucoup d'eau. Un pot de 200g, qui se réchauffe rapidement à température ambiante, a une durée plus courte qu'un bloc de 5 kg...»

Antérieurement à l'épidémie. La réglementation en matière de listeria laisse en outre une certaine latitude aux transformateurs de produits carnés. Le seul arrêté, qui fixe les seuils de concentrations bactériennes à ne pas dépasser dans ce type d'aliments, «se dit rien sur la listeria», relève Pascal Garry. Il date du 21 décembre 1979 et, à cette époque, le lien entre la bactérie et la maladie n'était pas établi. Certes, en septembre 1992, le Conseil supérieur d'hygiène a bien proposé aux industriels de ne pas dépasser 100 bactéries par gramme d'aliment. Mais il s'agit d'une recommandation... «Une réflexion sur la listeria est engagée au niveau communautaire», assure un épidémiologiste de la DGCCRF (Direction de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes). Dans ce contexte, quelles mesures aurait dû prendre Coudray, lorsqu'il a reçu le 8 no-

vembre, avec un étonnant retard, le résultat des tests adressés un mois et demi auparavant au centre technique de la charcuterie, montrant une infime présence de listeria dans des rillettes? Légèrement, aucune. Erreur à l'accoutumée. Pourtant, c'est bien cette même souche qui, comme l'a découvert ultérieurement l'Institut Pasteur, est à l'origine du premier cas de listériose épidémique, survenu le 18 octobre. D'ici une semaine, les résultats des tests permettront de dire si elle était présente dans les produits bloqués chez Coudray. En attendant, la chasse continue. L'endémie de Toulouse s'est excusée hier par un courrier à tous les parents d'élèves du lycée Raymond-Naves d'avoir servi par «erreurs des rillettes hundi midi aux demi-pensionnaires. L'inspecteur recommande «aux personnes (...) qui présenteraient de la fièvre (...) de consulter leur médecin traitants. Et «de ne pas s'affoler».

CORINNE HENNINGER et GILBERT LAVAL (à Toulouse)

A30

26 JAN. 2000

42 LE QUOTIDIEN DU MEDECIN

INFORMATIONS  GENERALES

Epidémie de listériose : les autorités expliquent leurs démarches

Les six structures mises en alerte lors de la dernière poussée de listériose expliquent, dans le « Bulletin épidémiologique hebdomadaire »*, les moyens qu'elles ont déployés pour retrouver la source de contamination et enrayer l'épidémie.

Q'EST à la fin du mois de décembre, soit deux mois après le premier cas, que l'existence de 4 cas de listériose dus à un germe similaire a été portée à la connaissance de la cellule de crise par le Centre national de référence. Au même moment, « le CNR signalait également 21 souches de *Listeria* d'origine alimentaire présentant les mêmes caractéristiques (sérotype, lysotype) que les souches d'origine humaine, isolées de plusieurs types d'aliments ». Les aliments en cause étaient de la charcuterie, mais aussi de la viande, du lait et des produits laitiers, des produits de la pêche.

Lors du dernier bilan de l'épidémie, le 12 janvier, aucun cas n'était venu s'ajouter aux 6 déjà connus : le premier a été identifié le 18 octobre 1999 et le dernier, le 5 de ce mois.

A la suite de l'alerte, la première démarche de l'Institut de veille sanitaire (InVS) a été de lancer une « enquête exploratoire », fondée sur les questionnaires alimentaires remplis dans le cadre de la déclaration obligatoire.

Les limites du questionnaire alimentaire

Il faut souligner à ce propos les limites du questionnaire alimentaire. Comme l'expliquent les auteurs, il « ne permet pas d'identifier l'aliment responsable de chaque cas ». En effet, ce n'est pas parce qu'un individu a consommé un ou plusieurs aliments à risque que ceux-ci doivent être considérés comme la source de contamination. Pour ce qui est des questionnaires remplis par les cas de l'enquête, les cinq complétés par la DDASS avaient mis en évidence la consommation de rillettes, provenant dans 4 cas de la même chaîne de magasins. Les autres partenaires de la cellule de crise en ont été avisés.

L'identification du premier malade avait également été suivie de prélèvements sur les aliments de son réfrigérateur, pratiqués par les services vétérinaires départementaux. Deux pots de rillettes de porc et de canard présentaient un taux

de contamination élevé : respectivement 18 000 et 500 000 UFC/g. Les mêmes services ont alors réalisé, le 15 novembre 1999, une visite d'inspection dans l'établissement de fabrication « sur les deux types de rillettes de canard ». Une visite qui n'a rien révélé de non conforme. Les investigateurs ont alors estimé que « l'hypothèse de contamination la plus probable était une contamination chez le consommateur ». Une nouvelle enquête menée chez le producteur par les services vétérinaires sur tous les types de rillettes et autres produits, comme la langue de porc, a mis en évidence « des autocontrôles positifs », sur des lots produits entre septembre et décembre, qui étaient peu contaminés (moins de 10 *Listeria*/g). La même souche a été retrouvée dans l'établissement par le Centre technique de la salaison des charcuteries et des conserves de viande.

Les mesures

La direction générale de l'Alimentation (DGAL) a, pour sa part, découvert que « les rillettes prélevées chez le patient provenaient du producteur qui approvisionne la chaîne de magasins cités comme lieu d'achat pour les cas de l'alerte ».

Quant à la DGCCRF, elle a pratiqué de nombreux prélèvements sur les rillettes chez plusieurs producteurs, dont le producteur incriminé ; leur l'analyse est en cours.

Lors de ces investigations, diverses mesures ont été prises pour enrayer l'épidémie : information des consommateurs et retrait de la vente de toutes les rillettes et langues de porc produites par l'entreprise (avec l'AFSSA et en accord avec le producteur) ; fermeture, nettoyage et désinfection de l'entreprise ; enquête sur le maintien de la chaîne du froid de la sortie de l'usine à la vente aux consommateurs. Les consommateurs ont aussi été invités à consulter leur médecin en cas de trouble évocateur d'une listériose dans ce contexte. Enfin, une information a été lancée au niveau européen « par l'intermédiaire des réseaux d'alerte et de surveillance communautaires ».

Dr C. F.

* H. de Valk, V. Vaillant, V. Goulet (InVS), J. Racourt, Ch. Jacquet (CNR des *Listeria*), F. Lequerrec, H. Portal, F. Stalner (DGAL), O. Pierre (DGCCRF), Y. Pierre (DGS), G. Salvat (AFSSA), « BEH » du 25 janvier 2000. Lire également « le Quotidien » d'hier.

Annexe 31 Epidémie 1999 (rillettes) : Presse

AM

LOHIN

Ouest-France
Mercredi 26 janvier 2000

Une note de l'administration accuse l'usine sarthoise Rillettes Coudray: l'enquête rebondit

Une note interne des services de la consommation met en cause la société sarthoise Coudray dans l'affaire des rillettes contaminées à la listeria. L'épidémie aurait pour origine une «mauvaise maîtrise de la qualité hygiénique», sans doute consécutive à une grève.

La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) a remis, au milieu de la semaine dernière, le rapport commandé par la ministre Marylise Le Branchu.

Ses conclusions confirment l'information publiée par *Ouest-France* dès le 19 janvier: Système U est hors de cause. «Une défaillance dans la logistique d'approvisionnement de ses magasins ne peut expliquer l'épidémie», dit le rapport. Les rillettes achetées par les malades sont passées par sept plates-formes de distribution différentes. Toutes n'ont pas pu, au même moment, connaître une panne ou une erreur humaine. En outre, «l'enquête n'a pas mis en évidence d'anomalie importante dans la logistique propre à Système U».

«En connaissance de cause»

Par ailleurs, une note interne de la DGCCRF se montre accusatrice. Elle indique très clairement la res-

ponsabilité du fabricant, l'entreprise Coudray, de Connerré (Sarthe). «La cause de l'épidémie semble devoir être recherchée dans l'usine», assène-t-elle.

Cette note rappelle que, entre le 22 et le 26 septembre 1999, une grève avait entraîné l'arrêt de la production. «L'épidémie pourrait être associée au mouvement social», avance-t-elle. Quand le travail a repris, Coudray a fait réaliser des contrôles. Or, certains auraient montré que des produits étaient contaminés par la listeria. La décision de ne pas expédier les lots a alors été prise. Mais «trop tard»: certains étaient déjà partis. Plus grave, «en connaissance de cause, l'entreprise [...] n'a rien fait pour récupérer les produits expédiés».

Le lien entre ces lots et l'épidémie peut-il être établi? C'est ce présume la DGCCRF. Les coils

contenant de la listeria «ont été expédiés vers les plates-formes approvisionnant les magasins des malades», remarque-t-elle. A l'inverse, «aucun coil n'est parti vers la plate-forme de Mulhouse autour de laquelle il n'y a pas de malade». Dernier indice, des rillettes contenant la souche épidémique ont été trouvées chez un malade qui n'était pas client de Système U, mais de Continent. Or, elles avaient été fabriquées dans la période suspecte de l'immédiat après grève.

La DGCCRF révèle aussi que, lorsque la grève a pris fin, la température des produits au moment de l'expédition n'aurait pas été systématiquement contrôlée, comme c'est la règle. Les inspecteurs ont demandé les enregistrements de ces contrôles à Coudray: «Ils n'ont pu être donnés».

Le PDG de Prédault: «Tout était légal»

Alain Prédault, le PDG du groupe Prédault à qui appartient l'usine Coudray, réagit avec véhémence les mises en cause de la DGCCRF. «On a relevé, sur cinq cents pots de rillettes, des traces de listeria conformes à la législation. Je n'avais pas à récupérer des rillettes saines, insiste-t-il. Pas un seul produit contaminé n'est sorti de l'usine. Nous avons jeté tous les pots après la grève.» Selon Alain Prédault, ces accusations «ne tiennent

pas debout. La direction des services vétérinaires a fait des analyses. Elles étaient toutes négatives. La chaîne du froid n'a pas été rompue chez Coudray.»

Bruno Larochevêque, délégué CGT, à l'origine de la grève de septembre, rappelle que «60% du personnel a cessé le travail en septembre. Si les contrôles n'ont pas été effectués, c'est la direction qui en est responsable, pas les salariés.»

LE FAIT DU WEEK-END

la bactérie mortelle ?

Cinq questions pour comprendre

1. Quelles précautions doit-on prendre au consommateur ?

A l'achat, bien lire et respecter les dates limites de consommation. Dès lors, la secrétaire d'Etat à la consommation, Marylise Lebranchu, a souligné que ces dates étaient édictées en plus gros sur les produits. Pour la charcuterie, préférer les aliments présentés plutôt qu'à la coupe : la langue de porc en gelée saulée au poids peut contenir le plus de nitrate et le nitrosite utilisés le même contenu pour le servir.

Chez soi : vérifier, à l'aide d'un thermomètre, que la température de votre réfrigérateur est bien inférieure à quatre degrés. Mais surtout pleurer le pot de rillettes sur le premier cigare du réfrigérateur, là où la température est la moins élevée, plutôt qu'un bas. Respecter scrupuleusement ces quelques règles d'hygiène : cuire soigneusement les viandes et les poissons ; laver les légumes crus et les herbes aromatiques ; conserver les aliments crus (viande, légumes...) séparément des aliments cuits. Nettoyer fréquemment et désinfecter le réfrigérateur à l'eau de javel.

2. Quels sont les aliments les plus sensibles ?

Les fromages au lait cru, la charcuterie (billettes, pâtés, produits en gelée, jambon...), les poissons fumés appariés comme des produits à risque. C'est pourquoi le secrétaire d'Etat à la Santé recommande aux personnes les plus exposées au risque d'infection — femmes enceintes, patients immunodéprimés, fragilisés par la maladie et leur traitement, personnes âgées — d'éviter ces aliments. Mais la bactérie *Listeria* peut aussi être présente dans la

3. Quelles mesures de prévention ont été prises par les producteurs ?

Les fabricants sont astreints à des contrôles en interne. Des essais de vieillissement effectués sur les produits pour voir si en fin de date limite de consommation (DL) le taux de *Listeria* contenu dans un pot ne dépasse pas la norme maximale, 100 germes par gramme. Pour que ce seuil ne soit pas atteint, il faut qu'au départ, dans l'emballage, le taux de *Listeria* soit minime. Chez Coudey, lors de la dernière épidémie en janvier, il était de 10 germes par gramme en sortie de chaîne de production. L'objectif est d'arriver, selon M^{me} Lebranchu, à « zéro *Listeria* ». En cas de suspicion, les services vétérinaires de l'Etat viennent faire des prélèvements pour mesurer la propreté des chaînes de fabrication. Depuis l'affaire des « rillettes », le gouvernement incite les fabricants à délimiter d'une quinzaine de jours la date limite de consommation (pour une durée maximum de l'ordre de 29 jours au lieu de 42).

4. Et celles prises par le distributeur ?

La chaîne du froid doit être respectée. Ce qui signifie que, pour les produits frais, la température ne doit dépasser à aucun moment 4 degrés, dans les camions de transport, sur les quais de débarquement et dans les rayons. Les inspecteurs de la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) vérifient ce respect de la chaîne du froid, en notant même les relevés infomatiques qui gardent l'historique des relevés de température.



PARIS, HIER. A l'achat, il est conseillé de vérifier les dates de péremption des aliments et, chez soi, s'assurer que la température du réfrigérateur est bien inférieure à quatre degrés.

5. L'alerte n'aurait-elle pas pu être évitée plus vite ?

Le système de veille est très précis, mais nécessite plusieurs jours voire plusieurs semaines pour fonctionner. Tout médecin doit obligatoirement faire réaliser des tests dans un laboratoire en cas de suspicion de listériose chez un malade. Les résultats sont envoyés à Florette Passetier qui détermine la « carte d'identité » de ces *Listeria*, et transmet ces infor-

mations à l'Institut de veille sanitaire. S'il s'agit de la même souche chez plusieurs malades, au-delà de trois cas, le réseau épidémiologique est alerté. Pour éviter l'origine de la contamination, les pouvoirs publics enquêtent : les malades ont-ils mangé le même type de produit ou des produits différents achetés au même endroit ? C'est cette deuxième phase qui est la plus complexe.

Les précédents

■ Janvier 2000 : deux personnes — une personne âgée et un jeune adulte — meurent, quatre autres sont hospitalisées, après avoir consommé des rillettes fabriquées par la société Coudey, filiale du groupe Paul-Émile.

■ Janvier 1999 : trois cas de listériose sont signalés de la mi-janvier à début février. Deux *Listeria monocytogenes* : un bébé né avant terme à Thionville (Haut-Rhin) et une femme de 30 ans à Compiègne (Oise). A Dijon, une femme de 71 ans est hospitalisée. L'origine des services sanitaires permet d'identifier la source de la contamination : il s'agit de fromages d'Espalouses fabriqués par une fromagerie de l'Armançon (Côte-d'Or). Le PDG et le chef de fabrication seront mis en examen en mai 1999 pour homicides et blessures involontaires, et écroués pendant trois semaines. Les produits sont interdits de vente et l'enquête mène en liquidation.

■ Juillet 1993 : une épidémie de listériose, provenant de rillettes de porc de marque Indulgences vendues dans les centres Leclerc, provoque 25 cas d'infection, le décès d'un adulte et de deux nouveau-nés. L'épidémie touche 17 départements, la plupart dans l'ouest de la France.

■ 1992 : entre le 18 mars 1992 et le 14 janvier 1993, une épidémie frappe 279 personnes dans 53 départements. Le bilan sera de 63 morts. L'origine de la contamination ne sera connue qu'en 1993 : il s'agit d'une préparation industrielle de langue de porc au gelée qui aurait contaminé d'autres produits aux stands de « coupe » d'ama-gués. Le nom du fabricant n'avait pas été rendu public.

VOIX EXPRESS / Comment réagissez-vous à cette nouvelle alerte ?

Barbara Gosselin 37 ANS ASSISTANTE MONTREUIL (93)	Edouard Bonnefoy 26 ANS GRAPHISTE SAINT-MANDE (94)	Sébastien Gaillard 31 ANS VÉTÉRINAIRE MEDICAL PARIS XX ^e	André Bonderou 66 ANS RETRAITE CHAMPIGNY (84)	Radmila Dimitrijevic 49 ANS AGENT HOSPITALIER MONTREUIL (93)
« Aujourd'hui, j'ai fait mes courses avec la même attention. Je regarde toujours la date limite de consommation des produits, mais aussi leur apparence. Si me paraît suspect, je ne l'achète pas. A la maison, si j'ai un doute sur un aliment, je préfère le jeter. La santé, c'est trop important. Il faudrait un contrôle plus strict des magasins et des systèmes de refroidissement. »	« Ces alertes à la listériose sont inquiétantes, mais j'ai du mal à me sentir concerné. Même si aujourd'hui, c'est vrai, je n'ai acheté ni fromage ni charcuterie. De toute façon, je n'achète jamais de charcuterie sous vide, mais plutôt au rayon traiteur ou directement chez le charcutier. Mais j'avoue que c'est plus pour une question de goût. Par contre, je suis obsédé par les dates de péremption. »	« J'ai rempli mon Caddis exactement de la même manière que d'habitude. La listériose, on en parle beaucoup, mais ce n'est pas si fréquent que cela. Il y a beaucoup trop de tapage autour de cette épidémie. Bien sûr, il faut informer les gens, mais on se parle tellement qu'on finit par créer une psychose. Je pense que les Français sont attentifs à ce qu'ils mettent dans leur assiette. »	« Je n'ai pas changé mes habitudes. Je fais toujours attention à ne pas acheter les produits incriminés. A la maison, on ne mange pas de viande rouge, pas de produits sous vide ni de conserves. Ma femme veille à ce que les dates de péremption ne soient pas dépassées et à ce qu'il ne s'écoule pas plus d'une heure entre l'achat des produits frais et leur rangement dans le réfrigérateur. »	« Je ne changerai pas mes habitudes. Il y a eu la vache folle, le poulet à la clovise, les OGM et maintenant la listériose... Les alertes sont devenues courantes et on finit par ne plus y faire attention. Je fais mes courses en achetant ce dont j'ai envie. Je fais confiance à mon supermarché. Si faut s'inquiéter de tout, on n'a pas plus grand-chose à mettre dans nos assiettes. »

Emis le 22/02/00 15:03 - Emploi Solidarité - Page 002

A32

MINISTÈRE DE L'EMPLOI
ET DE LA SOLIDARITÉ

République Française

Cabinet de la Secrétaire d'Etat
à la Santé et à l'Action Sociale

Service de Presse

Paris, le 22 février 2000

COMMUNIQUE DE PRESSE

Epidémie de listériose : l'aliment responsable a été repéré

Les derniers résultats de l'investigation épidémiologique menée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) ont permis de repérer le principal aliment responsable de l'épidémie de listériose.

Dominique GILLOT, secrétaire d'Etat à la santé et à l'action sociale précise qu'il s'agit de langue de porc en gelée. La marque de ce produit n'est pas encore identifiée. Cet aliment - qui a été consommé par la majorité des personnes atteintes interrogées - est très vraisemblablement le principal véhicule de transmission de la bactérie *Listeria* qui a provoqué la survenue de l'épidémie de listériose touchant 23 personnes dans 19 départements français.

L'InVS avait initié une enquête épidémiologique le 2 février dernier, suite à une alerte déclenchée par le Centre National de Référence des *Listeria* (Institut Pasteur, Paris) qui avait identifié 6 malades contaminés par la même souche de *Listeria*. L'enquête épidémiologique a permis de recenser à ce jour 23 cas dont sept décès et un avortement. L'analyse des enquêtes alimentaires comparant la consommation des malades à celle des personnes « témoins » a permis d'incriminer la langue de porc en gelée comme principal aliment responsable de cette épidémie.

Sur la base des éléments épidémiologiques, une enquête bactériologique portant sur la chaîne alimentaire est actuellement réalisée conjointement par les services vétérinaires et les services de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes. Cette enquête alimentaire devrait permettre de confirmer dans les prochains jours les fortes présomptions épidémiologiques actuelles et d'identifier la source de cette épidémie.

Dans l'attente de la confirmation formelle de l'origine de cette épidémie, Dominique GILLOT recommande d'éviter la consommation de langue de porc en gelée. Elle rappelle par ailleurs aux personnes particulièrement sensibles à la *Listeria* (femmes enceintes, personnes dont le système immunitaire est altéré, personnes âgées) d'éviter la consommation des aliments les plus fréquemment contaminés par la *Listeria* : fromages au lait cru, poissons fumés et certains produits de charcuterie tels que pâtés, rillettes et produits en gelée.

Contact presse : Isabelle TREMA, cabinet de Dominique GILLOT 01.40.56.40.12
Wladimir GAUTHIER, direction générale de la santé 01.40.56.52.62

432

LE FIGARO MERCREDI 23 FÉVRIER 2000

Sciences et médecine

LISTERIOSE Deux tiers des victimes ont consommé de la langue de porc en gelée avant de tomber malades

L'origine de l'épidémie identifiée

Mélobé Billay

De la langue de porc en gelée est le principal aliment responsable de l'épidémie de listériose.

A ce jour, 23 cas ont été recensés, dont sept mortels et six avortements dans 19 départements français. Il faudra attendre les résultats de l'analyse des échantillons effectués par l'Institut Pasteur de Paris pour savoir avec certitude si l'un d'eux est bien porteur de la souche de *Listeria monocytogenes* type 483.

C'est pourquoi aucun nom de marque ne peut être donné pour l'instant.

Les épidémiologistes des maladies et de leurs familles par les origines de l'infection de 1996, ont tenté à propos de leur enquête les analyses, comparées à un groupe témoin et à une référence qui deux tiers des malades avaient consommé de la langue de porc en gelée dans les semaines précédentes contre seulement 10 % des témoins.

D'autres analyses avaient montré différentes caractéristiques qui font supposer une contamination croisée, le même contenu ayant pu servir à cuire la langue, puis un plat ou un autre aliment.

Mal, à peine le secrétaire d'Etat à la Santé mentionné en cause la langue de porc, le ministre de l'Agriculture,

Jean Glavany, estimait que ces estimations étaient prématurées puis que les analyses n'étaient pas terminées.

En 1999, 279 personnes avaient été touchées par une épidémie de listériose, 63 étaient mortes. La langue de porc en gelée est le produit le plus souvent à la coupe.

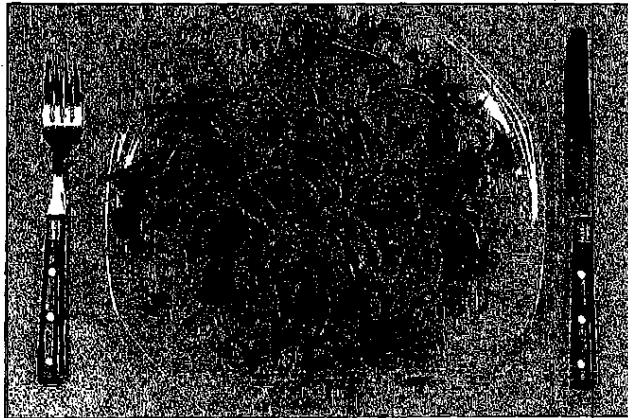
Une conclusion qui peut s'expliquer : il s'agit de charcuterie, la gelée est un milieu favorable à la prolifération des bactéries et ce produit se vend le plus souvent à la coupe.

A la coupe les micro-organismes de taille élevée se font de l'écoulement pour ne pas entrer à une langue de porc. Ou au minimum on jette le couteau qui a touché le porc.

Le langage des médias pendant par une de nos filiales, Cofreco, est été mis en cause dans une nouvelle épidémie à l'origine de deux décès.

Le langage d'harmonie entre la Santé et l'Agriculture montre l'absence de confiance de la communication sur un sujet délicat, car la listériose est une maladie opportuniste, sans les fautes de l'actualité, justement parce qu'elle est bien curable et évitable.

Car il ne faut pas oublier que la plupart des cas sont sporadiques, isolés, et que la prévention de la listériose a été suivie par trois ou dix ans. Ce que peu de pays européens ont fait jusqu'à présent.



Coupage à la langue de porc en gelée, mais il faudra attendre la confirmation de l'Institut Pasteur. (Photo AP)

Le Monde

JEUDI 24 FÉVRIER 2000

Les causes de la listériose



DOMINIQUE GILLET

LA SECRÉTAIRE D'ÉTAT à la santé et à l'action sociale, Dominique Gillet, a annoncé, mardi 22 mars, que la source de l'épidémie de listériose était vraisemblablement de la langue de porc en gelée. Ses propos ont été minimisés par Jean Glavany, ministre de l'Agriculture.

Lire page 10

A32

JEUDI 24 FÉVRIER 2000
L'ÉVÉNEMENT

Après sept décès, un plan d'action est annoncé

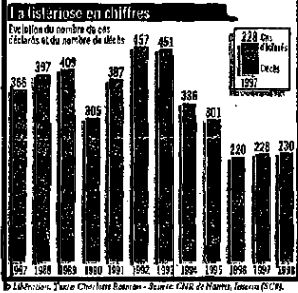
Trois ministres en guerre contre la listériose

Onze fabricants de langue de porc en gelée font l'objet d'une enquête sanitaire.

Toxicité alimentaire et mortalité

La mortalité due à la contamination accidentelle d'aliments toxiques ou contaminés est faible en France, un peu moins de 2 décès sur 1000 sont imputables à ce type de cause. C'est la conclusion d'une enquête menée par des chercheurs de l'Inserm qui, pour l'année 1995, ont comptabilisé 797 morts dans cette catégorie. Sur ce total, 599 décès étaient causés par des infections alimentaires, dont

98 par des toxicoinfections alimentaires bactériennes (comme la salmonellose). 7 étaient survenus après l'ingestion de substances alimentaires nocives (coquilles, champignons, baies). 1619 406 de ces infections alimentaires restent encore mal identifiées, souvent faute de la liste des aliments, elle, avec 29 ans, ne représentant que 3,9% du total de ces décès alimentaires.



La charcuterie part en fumée

Un incendie a détruit l'usine Sapar, sous contrôle sanitaire en raison du taux de «Listeria» de trois de ses produits.

Il est 11 h 15, lundi, quand les pompiers de Meaux (Seine-et-Marne) apprennent que l'usine de charcuterie de la ville est en feu. A 14 heures, ils ont la maîtrise de l'incendie. Trop tard, pourtant: la Sapar (Société anonyme de produits Agg-Roger) est dévastée. Il n'y a rien, ni personnel, ni matériel. C'est que la Sapar était sous contrôle sanitaire depuis 6 semaines quand trois de ses produits, dans des langues de porc en gelée, avaient été contredits positifs à la Listeria en magasins (1). Et qu'il avait fallu procéder au rappel de la totalité des produits en question, vendus sous les marques de Suzon, Antoine Angès Sapar. Du coup, aux ministères de l'Agriculture, de la Santé et de la Consommation, on monte. Sur le thème: pas de chance, vraiment. Et quand on

«**J**amais, bien, c'est à toi de parler», Dominique Gilot, secrétaire d'Etat à la Santé, est détendue. Présidant hier la conférence de presse à l'issue de la réunion du Comité de sécurité sanitaire, elle donne la parole au ministre de l'Agriculture avec un large sourire. Cubité pour un instant les éclats de voix de la veille, fini la néchivité polémique entre l'Agriculture et la Santé autour de la Listeria. Devant une masse impressionnante de caméras et de micros venus au ministère de la Santé pour recueillir les dernières informations sur l'épidémie de Listeria le gouvernement se veut uni. Et cohérent.

Onze fabricants. Postement, Jean Glavany, Dominique Gilot et Marylise Lebranchu, la secrétaire d'Etat chargée de la Consommation, égrènent les dernières nouvelles sur le front de la sécurité sanitaire. «Onze fabricants de langues de porc en gelée font actuellement l'objet d'une enquête dans le cadre de la crise de la listériose», confirme ainsi Marylise Lebranchu. La langue de porc en

gelée est très voisine éblouissant la responsabilité de l'épidémie. Et la secrétaire d'Etat rappelle qu'à présent l'épidémie a touché 23 personnes, provoquant sept décès. «Le nom du fabricant qui a produit la langue de porc consommée n'est pas encore connu, ajoute-t-elle. Les résultats devraient être disponibles dans les prochains jours.» Puis c'est au tour de «Jean» d'aborder la question du dosage de l'ESB chez la vache (lire encadré page 4). Retour à la Listeria. Vers le taux zéro. Une brève discussion s'engage. L'épidémie ayant touché de nombreux départements, les ministres expliquent que l'enquête est déléguée sur les plus grosses entreprises, celles qui commercialisent leurs produits dans l'ensemble de la France. Marylise Lebranchu met en avant les deux types de mesures qui sont en voie d'élaboration. «La Listeria, il y en a partout», dit-elle. Jusqu'à présent, on tentait un certain taux. Nous sommes d'accord pour aller

vers le zéro, mais à la sortie du lieu de production.» Puis elle évoque l'installation de thermomètres par les fabricants de réfrigérateurs. «C'est une disposition nécessaire, indispensable, dès que cas, les projets de la Commission européenne sur la façon dont la France a géré la crise sont justifiés et injurieux», s'énerve un instant Marylise Lebranchu. C'est tout. Aucun autre éclat. Les ministres ont bien tenu leur langue. «Des divergences ont pu s'expliquer, mais cela ne doit plus être le cas», note juste Jean Glavany. Quel s'éclipse au plus vite.

Quelques heures auparavant, l'ambiance était pourtant tout autre. Il n'était que, durant toute la journée de mardi, le ministre de l'Agriculture et la secrétaire d'Etat à la Santé avaient multiplié les déclarations divergentes. Et ce mercredi, avant que commence la réunion du comité sanitaire, les ministres se sont donné rendez-vous pour un petit déjeuner de crise au point. Dominique Gilot est très remontée. D'autant que plusieurs signaux, venus de l'Hôtel Matignon, lui sont parvenus pour expliquer qu'elle était dans son rôle. Et pas pour l'opprobre. La secrétaire d'Etat reproche seulement à son collègue de l'Agriculture d'avoir lâché l'information de l'épidémie vendredi soir à quelques journalistes, alors qu'il avait été prévu de rendre public un communiqué commun samedi matin. «On n'a rien dit, vous tous, jours à nous devances, à nous marcher sur les pieds», lâche-t-elle. Jean Glavany réplique: la secrétaire d'Etat à la Santé a mis en cause la langue de porc, sans pour autant savoir quelle entreprise était concernée, ni quel lot était incriminé. «Ce n'est pas correct», lui dit-il. Comme il faut faire attention à ne pas jeter l'opprobre sur

toute une filière de production alimentaire. «C'est toute la question, aujourd'hui», réagit Dominique Gilot. Quand est-ce que l'on communique? Quand on a identifié le produit en cause on dit que l'épidémie est déclarée. Plus tard, des victimes. De fait, la question n'est pas tranchée. Mais elle est maintenant publiquement posée. Au secrétaire d'Etat à la Santé, on n'est pas mécontent de ces échanges aigre-doux. «Pour une fois, la Santé s'est exprimée, mais un directeur d'Agence sanitaire. Ça n'a pas eu pour de contrôler le monde agricole. C'est bon signe, nous», Cortes. Mais tout est loin d'être réglé. Hier, on a appris que des victimes de la listériose voulaient porter plainte. Et voilà, voilà, présidente de l'Association «Listeria», crée à Drachenbron (Bas-Rhin), le communiqué à l'Agence France Presse. «Nous allons porter plaintes que nous serons plus nombreuses», a indiqué cette jeune mère d'un petit garçon souffrant aujourd'hui d'un handicap mental, à la suite d'une listériose développée lors de sa grossesse en 1993.

1) Jusqu'à 3800 Listeria par gramme. La limite pour les produits de charcuterie est de 1000 U/mcg.



Dans un laboratoire de la Santé

2/4

LE FIGARO

Dominique Gillot incrimine la langue de porc, Glavany estime la déclaration prématurée

Querelle de ministres sur la listériose

Michèle Blétry

Deux ministres s'affrontent sur l'affaire de la listériose. Hier après-midi, le secrétaire d'Etat à la Santé, Dominique Gillot, a affirmé que de la langue de porc en gelée était l'aliment responsable de l'épidémie. Im-

médiatement après, le ministre de l'Agriculture, Jean Glavany, a répondu : « Quand on communique, il faut communiquer précisément », précisant que la langue de porc « n'était pas forcément la seule explication ». Et d'ajouter qu'il ne faut pas « créer une psychose en jetant l'opprobre sur un produit en général ». « Il faut penser, dit-il, qu'il

y a des producteurs, des agriculteurs, des éleveurs de porc ».

Le secrétaire d'Etat à la Santé se banne une enquête épidémiologique, l'interrogatoire des malades et de leur entourage, qui a montré que les deux tiers de cas malades avaient consommé de la langue de porc en gelée. Une contamination croisée, lors de la coupe des aliments, pourrait être à

l'origine des autres cas. Seule l'analyse des échantillons en cours à l'Institut Pasteur permettra d'identifier la source, et donc le producteur, en cause. Sur les 50 entreprises qui fabriquent ce type de produit en France, cinq ont une diffusion nationale : Couderc, Jean d'Arberval, Bahler, Duno et Sipa. Le 4 février la Super (Société anonyme de produits Augé Roger) avait

rappelé 50 tonnes de produits en gelée, langue de porc, tête parquée, tête roulée, vendus à la coupe et en libre-service. Des analyses réalisées le 7 janvier avaient révélé la présence de *Listeria monocytogenes*. Certaines de ces charcuteries avaient déjà été contrôlées. Lundi, un incendie a totalement détruit l'usine Sipa à Mieux. Page 13

La langue à deux voix

par Pierre Georges

AU MENU du jour donc de « la langue de porc en gelée ». Rien que le nom déjà nous est affliction. On ignorait qu'on pouvait cuisiner cela. Et encore plus que cela faisait partie des mets comestibles. Cela dit sans vouloir porter atteinte aux entreprises qui ont, et fort heureusement, l'art d'accommoder les abats.

La langue de porc en gelée serait donc le plat par lequel la listériose arrive. Listériose de chez listeria, maladie fort médiatique et de portée nationale, qui pourrait, à force d'amplification, faire sourire, n'était son caractère parfois mortel. Et on ne plaisante évidemment pas avec les maladies mortelles, réel sujet d'affliction.

La langue de porc en gelée est en garde à vue désormais dans les laboratoires. On la disèctue. On l'analyse. On la suit à la trace, aux étiols, dans les gondoles, dans les frigos des particuliers, victimes de ses agissements infectieux. Et on la met en examen, aussi sûrement, que la tête de veau, jadis, méditait, d'un oeil morne et clos, son funeste sort à l'étal des boucheries.

La langue de porc oscille, si l'on ose dire, entre la présomption d'innocence et celle de culpabilité. La preuve : un ministre, le secrétaire d'Etat à la santé, Dominique Gillot, n'a pas craint d'affirmer que ce met était bien à l'origine de l'épidémie actuelle de listériose. Et un autre ministre, celui de l'agriculture, Jean Glavany, a précisé, lui, que la langue de porc « n'était pas forcément la seule explication », qu'il ne « fallait pas créer une psychose en jetant l'opprobre sur un produit en général ». Bref qu'il « faut penser qu'il y a des producteurs, des agriculteurs, des éleveurs de porcs ».

Sans parler des porcs eux-mêmes privés, de fait, de tout moyen d'exprimer leur désapprobation.

Bref un couac gouvernemental, la langue de porc à deux voix ! Mais trêve de plaisanteries. Reste le souci essentiel : la sécurité alimentaire qui devient celle de l'Etat puisque chaque citoyen se sent en droit, désormais, d'exiger une alimentation indemne de contamination et infection. Autant dire que ce n'est pas gagné ! Que cela ne le fut jamais d'ailleurs, s'agissant de matières dites, justement, périssables.

Qui dit périssables, dit péril. Il y eut certainement, hier, plus de péril en l'alimentaire qu'il n'y en a aujourd'hui. Il est même assez probable que le consommateur des années 1950, dispensé et pour cause, de réfrigérateur, pouvait mourir de listériose, sans trop le savoir. Ce qui n'enlevait rien au deuil des survivants, sauf l'angoisse d'y passer à leur tour. C'est le propre des dangers et risques identifiés que de se faire plus présents, sinon plus pressants.

D'où l'idée massive et massivement répandue que la « bouffe » et sa jumelle diabolique la « malbouffe » sont dangereuses, comme des maladies mortelles en germe et gestation. La sécurité alimentaire renforcée est devenue ainsi, sans le vouloir et n'y pouvant, la mère d'une défiance alimentaire accrue. Tout aliment est vécu désormais moins pour ce qu'il est, de qualité ou non, que pour ce qu'il représente, un danger potentiel, un plat-bombe à retardement. Alors, on a presque envie non de nier la listériose, - il faut évidemment tout prévoir pour l'éviter - mais de faire l'économie de ces psychoses à répétition. Manger n'est pas plus dangereux que vivre. Ni moins.

Annexe 33 Protocole Communication Listeria



A 33



Mesdames et Messieurs les Préfets

A l'attention de Mesdames et Messieurs
les Directeurs des services vétérinaires

Direction générale de l'alimentation
Sous-direction de l'hygiène des aliments

Bureau de la gestion des alertes sanitaires

Notre référence : SDHA/LLN° **№ . 1 1 4 4**
Dossier suivi par : Laurent L. A R I V I E R E
Poste : 84 10
Objet : Protocole de gestion des non conformités
Date : 15 Juin 2009

Dans le cadre de la gestion des non-conformités engendrées par la présence dans les denrées alimentaires de *Listeria monocytogenes*, et afin de préciser et d'harmoniser les modalités de l'information des consommateurs, un protocole de communication a été signé par les trois directeurs généraux chargés de la gestion de ces dossiers. Vous trouverez ci-joint copie de ce document qui est d'application immédiate.

Chaque communication organisée localement, selon les modalités décrites dans le présent protocole, devra faire l'objet d'une information de mes services, dans le cadre des dispositions fixées par la note de service DGAI/SDHA/N.98/N° 8088 du 12 mai 1998 relative à la gestion des non-conformités des denrées alimentaires.

Pour la République et par délégation
Le Directeur Général de l'Alimentation

Marc BULLIOL

protocole DSV.doc

251 rue de Vaugirard - 75732 PARIS CEDEX 15
Tél. : Standard 01 49 55 49 55 ou ligne directe 01 49 55 + n° de poste - Fax : 01 49 55 84 23

A23

**MINISTÈRE
DE L'ÉCONOMIE, DES FINANCES
ET DE L'INDUSTRIE**Direction générale de la concurrence de la
consommation et de la répression des
fraudes59, boulevard Vincent Auriol
75703 PARIS CEDEX 13**MINISTÈRE
DE L'EMPLOI ET DE LA
SOLIDARITÉ**Direction générale de la
santé8, avenue de Ségur
75350 PARIS CEDEX 07**MINISTÈRE
DE L'AGRICULTURE
ET DE LA PÊCHE**Direction générale de
l'alimentation251, rue de Vaugirard
75732 PARIS CEDEX 15

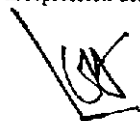
**Le ministre de l'économie, des finances et de l'industrie,
le ministre de l'emploi et de la solidarité
et le ministre de l'agriculture et de la pêche**

à

Mesdames et Messieurs les Préfets**OBJET : PROTOCOLE DE COMMUNICATION EN CAS DE NON-CONFORMITÉ A
LISTERIA MONOCYTOGENES**

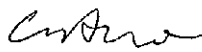
En raison de la sensibilité particulière des « alertes » à *Listeria monocytogenes*, il est apparu indispensable d'harmoniser les modalités de communication vers le consommateur, afin de coordonner les messages qu'il peut être nécessaire d'émettre à destination du public ; le protocole joint présente les divers aspects de cette communication, selon les différentes situations observées.

Le directeur général
de la concurrence, de la consommation
et de la répression des fraudes



J. GALLOT

Le directeur général
de la santé



L. ABENHAIM

La directrice générale
de l'alimentation



M. GUILLOU

MINISTÈRE
DE L'AGRICULTURE,
ET DE LA PÊCHE

Direction générale de
l'alimentation

251 rue de Vaugirard
75732 PARIS CEDEX 15

SECRETARIAT D'ÉTAT
AUX PETITES ET MOYENNES
ENTREPRISES,
AU COMMERCE, À
L'ARTISANAT ET À LA
CONSOMMATION

Direction générale de la
concurrence de la consommation et
de la répression des fraudes

59, boulevard Vincent Auriol
75703 PARIS CEDEX 13

SECRETARIAT D'ÉTAT
À LA SANTÉ ET AUX
HANDICAPÉS

Direction générale de la santé

1, place de Fontenoy
75700 PARIS

PROTOCOLE DE COMMUNICATION

RELATIF AU RISQUE « *LISTERIA* »

L'expérience acquise ces dernières années démontre, en matière d'exposition de la population à un risque lié à la présence de *Listeria monocytogenes* dans des aliments, qu'il est nécessaire d'accompagner les événements épidémiologiques importants ou les actions des pouvoirs publics sur les produits, par une communication vers les consommateurs selon les modalités décrites ci-après.

Cette communication a pour objectif d'alerter :

D'une part les personnes qui détiendraient des produits contaminés et dangereux afin de réduire l'exposition au risque dans des proportions acceptables ;

Et d'autre part les personnes ayant été exposées afin qu'elles prêtent une attention particulière à la survenue de certains troubles et l'indiquent alors à leur médecin afin de faciliter le diagnostic et la mise en route rapide d'un traitement approprié.

Le présent protocole définit la communication à effectuer dans les différents cas de figure observés jusqu'à présent, qui sont au nombre de cinq.

Lorsque la non-conformité d'un produit est décelée sur un contrôle fait par un professionnel, l'action de communication des pouvoirs publics n'est déclenchée que sur la base de résultats d'analyses officielles mises en œuvre chez le distributeur et/ou chez le producteur.

1 Existence de cas humains groupés dont la source (aliment responsable) est inconnue.

Les principes généraux de communication sont les suivants :

- En cas de survenue de cas humains groupés, l'alerte est donnée par l'InVS (qui a connaissance des caractéristiques des cas), en liaison avec le Centre national de référence. En effet, la communication sur le nombre de cas, les évolutions de tendance, etc., relève des missions de l'InVS. Ces données figurent sur le site Internet de l'institut.

- Cette alerte provoque la réunion de la « cellule de coordination des investigations » qui va coordonner les investigations de terrain. Cette cellule peut inviter tout expert pour mener à bien sa mission.
- En outre, les conseils généraux de prudence pour les personnes sensibles sont rappelés systématiquement.

2 Des cas groupés sont détectés et l'origine (aliment responsable) est suspectée par une étude épidémiologique de l'InVS.

Compte tenu de l'enjeu de santé publique, les alertes sont faites au cas par cas par l'InVS lorsque les experts estiment que les données épidémiologiques sont statistiquement significatives (c'est à dire lorsque les résultats de l'étude d'identification de la source sont déterminés à 95% de certitude au moins).

3 Des cas groupés sont détectés et l'origine confirmée bactériologiquement :

Les principes généraux de communication sur les cas humains restent les mêmes que dans le cas précédent.

La communication sur le produit identifié relève conjointement des administrations compétentes (DGAL, DGCCRF) et intervient même dans le cas où la preuve bactériologique n'est obtenue qu'après la fin de l'épidémie.

Dans ces trois situations, la communication ne sera effectuée qu'après échange d'informations entre les ministères concernés.

4 Absence de cas humains et contamination > 100 Lm/g de produit :

- Conformément aux avis scientifiques en la matière, les produits contaminés par plus de 100 Lm/g sont considérés comme potentiellement dangereux, en conséquence, ils sont retirés systématiquement du marché dans le cadre des procédures correspondantes.
- Il n'y a pas lieu de communiquer si le lot non conforme n'a pas été mis à disposition des consommateurs. Cependant, si des éléments d'enquête conduisent à suspecter avec une probabilité suffisante que d'autres lots fabriqués dans des conditions similaires et commercialisés peuvent être également contaminés, une communication par rapport à ces derniers lots est effectuée, avant vérification analytique.
- Lorsque le produit est susceptible d'être encore à la disposition des consommateurs, une communication est réalisée. Si le produit concerné ne peut être aisément reconnu par le consommateur, en raison du mode de présentation à la vente par exemple, la communication est adaptée de manière à identifier le produit le plus clairement possible, notamment en indiquant la période et les lieux de vente. Dans ces cas, un affichage des informations directement sur les lieux de vente doit être envisagé.
- La communication est laissée en priorité à l'initiative du producteur, en liaison avec les administrations au niveau local. La communication est effectuée par les administrations concernées si le producteur tarde ou refuse de communiquer. Un exemple de communiqué-type pour ce cas de figure est joint en annexe.

5 Absence de cas humains et contamination < 100 Lm/g de produit :

Des règles spécifiques établissent par ailleurs le seuil de présence de *Listeria monocytogenes* au-delà duquel un produit est non conforme et doit donc être retiré du marché.

Dans la mesure où il n'existe pas pour l'instant de protocole scientifiquement validé pour les études de vieillissement par rapport à l'évolution de Listeria monocytogenes dans les aliments, la gestion de la communication sur les produits contaminés par moins de 100 L.m./g est réalisée de manière transitoire selon les modalités suivantes :

Un suivi microbiologique renforcé, avec des analyses tous les trois jours, est mis en place sur le lot concerné du produit, jusqu'à la date limite de consommation (DLC). Étant donné que, selon les avis scientifiques, la limite de 100 L.m./g reste acceptable au niveau de la consommation, la communication intervient en tout état de cause, dans les conditions mentionnées au paragraphe 4, dès lors que les résultats des analyses prévues ci-avant montrent un dépassement du seuil de 100 L.m./g.

Dès qu'un protocole d'études de vieillissement validé par l'AFSSA aura été élaboré et que les entreprises auront eu un délai raisonnable pour effectuer ces études sur leurs produits, les modalités suivantes seront mises en œuvre.

Étant donné que, selon les avis scientifiques, la limite de 100 L.m./g reste acceptable au niveau de la consommation, si des études de vieillissement conformes au protocole d'études de vieillissement validé par l'AFSSA démontrent que ce seuil n'est pas dépassé à la consommation (c'est à dire à la DLC), il n'est nécessaire de procéder ni à un retrait ni à une communication, que la contamination soit mise en évidence à la production ou à la distribution (sauf dans le cas des produits laitiers qui seront systématiquement retirés, de manière réglementaire conformément à la Directive CEE 92/46, en cas de contamination détectée à la production).

Dans le cas contraire, lorsqu'il n'y a pas d'étude de vieillissement ou qu'elles ne sont pas satisfaisantes, il y a communication.

Lorsqu'il y a communication, elle est réalisée à l'initiative du professionnel. En cas de défaillance de sa part, elle est réalisée par les autorités publiques, départementales si la diffusion du produit est locale, nationale (DGAL, DGCCRF) si la diffusion est nationale.

Annexe 34 Protocole Prélèvements alimentaires



MINISTÈRE DE L'EMPLOI
ET DE LA SOLIDARITÉ

REPUBLICQUE FRANCAISE

PARIS, le 30 JUL. 2001

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

Sous-direction des pathologies et de la santé
Bureau de l'alerte et des problèmes émergents
DGS/SD5B - N° 105-2001

Personne chargée du dossier : M. Vincent PIERRE
Téléphone : 01 40 56 51 41
vincent.pierre@santé.gouv.fr

LA MINISTRE DE L'EMPLOI
ET DE LA SOLIDARITÉ

à

MESDAMES ET MESSIEURS
LES PREFETS DE DEPARTEMENT

Direction départementale
des affaires sanitaires et sociales

A l'attention du médecin inspecteur de santé publique

OBJET : prélèvements alimentaires en cas de survenue de cas de listériose en dehors d'une période d'alerte

Actuellement, la survenue d'épidémies de listériose conduit systématiquement les services de contrôle (fraudes et services vétérinaires) à mener des investigations avec prélèvements alimentaires (enquêtes dans les magasins où se sont approvisionnés les cas, et, parfois, prélèvements dans le réfrigérateur personnel des cas) afin d'identifier avec précision l'aliment à l'origine des cas.

En revanche, en dehors des périodes d'alerte, ce type d'enquête semble décidé au cas par cas, sans que cela soit systématique, et sur des critères variables. Or, de telles enquêtes avec prélèvements alimentaires, dans des situations précises, pourraient permettre, si la souche responsable de l'infection était retrouvée et l'aliment contaminé identifié, de mettre en place des mesures de contrôle et de prévenir ainsi la survenue de nouveaux cas.

Afin d'optimiser les chances d'identifier un aliment potentiellement à l'origine de cas de listériose, la cellule chargée de la coordination des investigations : « cellule *Listeria* » (InVS, CNR des *Listeria*, DGS, DGCCRF et DGA), a donc élaboré un « **protocole de prélèvements alimentaires à réaliser lors de la survenue de cas de listériose en dehors de toute période d'alerte** » auquel je vous demande d'apporter votre concours.

Le principe retenu par la « cellule *Listeria* » est que ces enquêtes (avec prélèvements alimentaires) pourraient être réalisées autour des seuls cas notifiés concernant des personnes présentant une forme neuroméningée de listériose. En effet, leur durée d'incubation est plus courte (en règle générale de 7 à 14 jours) que pour les autres formes de listériose. Par ailleurs, ces formes sont plus fréquentes lors d'épisodes épidémiques. Le fait d'investiguer ces cas précis augmente donc les chances d'agir en prévention de la survenue de cas groupés.

Il est important de préciser, dès à présent, que moins de 80 cas de listériose neuroméningée sont déclarés chaque année, sur l'ensemble du territoire français.

Pour espérer identifier un aliment potentiellement à l'origine d'un cas humain de listériose, les prélèvements alimentaires doivent être impérativement réalisés dans les deux semaines suivant le diagnostic microbiologique de listériose.

Annexe 34 Protocole Prélèvements alimentaires

-2-

L'intérêt et l'efficacité de ces investigations autour des cas sporadiques seront évalués dans 2 ans. Un bilan des modalités de fonctionnement sera établi au bout d'un an afin, si cela s'avère nécessaire, de proposer des améliorations à ce dispositif.

En pratique, la participation de la DDASS consiste à :

- 1- Dès réception d'un signalement de listériose, le MISP de la DDASS insiste pour que la fiche de notification soit totalement et correctement complétée et lui soit rapidement envoyée. Il s'informe toutefois, immédiatement et sans attendre la fiche de notification, auprès de la personne à l'origine du signalement, de la forme clinique de la maladie.
Si le patient présente une forme clinique neuroméningée de listériose, le MISP de la DDASS transmet ces informations le plus rapidement possible à l'InVS¹.
Dans le cas où la fiche de notification lui parvient directement sans signalement préalable, le MISP de la DDASS vérifie que celle-ci a été correctement remplie et l'adresse sans délai à l'InVS.
- 2- Le MISP s'assure également que la souche isolée du malade a bien été envoyée au CNR des *Listeria* pour typage (Centre national de référence des *Listeria*, Institut Pasteur, 25 - 28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15).
- 3- Le questionnaire alimentaire doit également être rapidement complété auprès du cas (ou de ses proches si son état clinique ne permet pas l'interrogatoire). Ce questionnaire, qui doit servir de base aux investigations ultérieures, doit être complété le plus soigneusement possible en n'oubliant pas de cocher les cases concernant le conditionnement des aliments consommés et d'indiquer avec précision, dans la mesure du possible, le lieu d'achat de chaque aliment.
- 4- S'il présente une forme neuroméningée, le patient (ou ses proches) doit être informé de l'existence d'une enquête comportant des prélèvements alimentaires à son domicile et donner son accord pour que cette enquête soit possible. Si le patient ou ses proches acceptent l'enquête, ceux-ci doivent être informés de l'intérêt de conserver les aliments présents dans le réfrigérateur, jusqu'à la venue des enquêteurs.
- 5- L'InVS, après examen des renseignements relatifs au patient présentant une forme neuroméningée de listériose, évalue l'intérêt de réaliser des prélèvements alimentaires, en liaison avec le MISP de la DDASS. S'il paraît justifié de réaliser des prélèvements alimentaires, l'InVS indique au MISP le numéro de DO attribué à ce cas. L'InVS transmet cette information immédiatement aux membres de la cellule *Listeria* en mentionnant ce numéro de DO qui devra ensuite être rappelé dans tous les messages et échanges d'informations concernant ce cas.
- 6- Lorsque la décision est prise de réaliser des prélèvements alimentaires, le MISP de la DDASS contacte immédiatement les services de contrôle (DDCCRF et DSV) de son département et leur envoie une copie du questionnaire alimentaire, avec mention du numéro de DO. S'il n'y a pas eu d'accord du patient pour les prélèvements à domicile, le questionnaire devra être transmis complètement anonymisé avec suppression de toutes les informations contenues dans la rubrique « Patient ».

...

¹ les personnes à contacter à l'InVS sont : Dr V. GOULET (01.41.79.67.23) ou, en son absence, Dr V. VAILLANT (01.41.79.67.33) ou Dr H. DE VALK (01.41.79.67.28).

Annexe 34 Protocole Prélèvements alimentaires

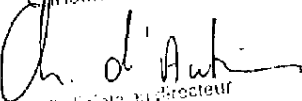
A34

-3-

- 7- Les services de contrôle réalisent le plus rapidement possible (afin de respecter un délai inférieur à 2 semaines depuis la date du diagnostic de listériose) des prélèvements dans le réfrigérateur du cas après accord de celui-ci ou de sa famille et, au niveau des magasins, sur les aliments cités dans le questionnaire alimentaire. Pour les prélèvements au domicile du patient, un agent de la DDASS devra être présent, si les services de contrôle le souhaitent, afin de répondre aux questions de la famille concernant la listériose. Toute souche de *Listeria monocytogenes* isolée dans le cadre de ces prélèvements doit être adressée au CNR des *Listeria* et identifiée par le numéro de DO du cas. En l'absence de protocole local spécifique, les services vétérinaires départementaux réalisent les prélèvements sur les aliments au domicile des patients et les DDCCRF assurent les contrôles à la distribution. Si le nombre de prélèvement à réaliser à la distribution est important, les services de la DDCCRF et de la DSV se partagent, au niveau local, les lieux d'achat à investiguer.
- 8- Dès que le typage de la souche d'origine alimentaire de *Listeria monocytogenes* envoyée au CNR des *Listeria* est réalisé, celui-ci informe la « cellule *Listeria* » de la similitude (ou non) entre cette souche et celle isolée chez le patient. L'InVS transmet cette information au MISP de la DDASS qui la relaie au patient ou à sa famille. L'information au patient devra, dans tous les cas, préciser que le fait de retrouver une souche identique à celle qui l'a contaminé sur un produit entamé retrouvé dans son réfrigérateur ne signifie pas nécessairement que ce produit soit à l'origine de son infection (notamment en raison des possibilités de contamination croisée qui apparaissent dès lors qu'un produit est entamé).

Pour information : l'identification (chez un patient ou dans un magasin) d'une souche de *Listeria monocytogenes* à partir d'un produit alimentaire, doit déclencher, de la part des services de contrôle, une enquête appropriée au niveau du circuit production-distribution. Une copie du rapport d'enquête sera envoyée à la « cellule *Listeria* » comme élément d'évaluation du dispositif. Toute action de communication destinée au consommateur ne peut être proposée, le cas échéant, que de manière collégiale par les membres de la cellule *Listeria* au vu des éléments de ce rapport.

Vous trouverez également en pièce jointe le document technique relatif à cette étude élaboré par la « cellule *Listeria* » comprenant en annexe l'ensemble des documents nécessaires aux investigations (y compris le formulaire de consentement du patient).

Christine d'AUTUME

Adjointe au directeur
général de la santé

A20

INVESTIGATION AUTOUR D'UN CAS DE LISTERIOSE
Enquête avec prélèvements alimentaires
PROTOCOLE

Partenaires Institutionnels :

Institut de Veille Sanitaire
Centre National de Référence des *Listeria* (Institut Pasteur, Paris)
Direction Générale de la Santé
Direction Générale de l'Alimentation
Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

Contexte :

La listériose est une maladie rare mais grave avec une létalité d'environ 30% dont l'incidence annuelle en France est de l'ordre de 0,4 cas pour 100.000 habitants. La listériose touche préférentiellement les sujets dont le système immunitaire est altéré : immunodéprimés, femmes enceintes et nouveau-nés, et personnes âgées. La transmission de la listériose est essentiellement alimentaire. La durée d'incubation est longue et différente selon les formes cliniques. Les données d'investigation de cas groupés de listériose et de la littérature scientifique indiquent que la durée d'incubation des listérioses neuroméningées est le plus souvent comprise entre 7 et 14 jours, alors qu'elle est de 4 à 5 semaines chez les femmes enceintes. La listériose se manifeste par des cas groupés (patients infectés par une souche non différenciable dans les limites des techniques de typage de *Listeria monocytogenes* actuellement utilisées) ou le plus souvent par des cas sporadiques. Les formes neuroméningées sont également plus fréquentes lors d'épisodes de cas groupés, liés le plus souvent à la consommation de produit avec un niveau élevé de contamination.

En France la surveillance de la listériose est réalisée par l'intermédiaire de la Déclaration Obligatoire (DO) (Décret n°98-69 du 13 mars 1998) et du Centre National de Référence (CNR) des *Listeria*, le laboratoire des *Listeria* de l'Institut Pasteur.

Dès que le diagnostic est posé, le cas de listériose doit être signalé à la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS) du département où réside le patient. Une fiche de déclaration complétée par le médecin clinicien est envoyée au médecin inspecteur de santé publique (MISP) de la DDASS qui la transmet à l'InVS. Le MISP est également chargé de faire compléter un questionnaire sur les aliments consommés par le patient au cours des 2 mois précédant sa maladie, et de s'assurer que la souche de *L. monocytogenes* isolée chez le patient a été bien envoyée au CNR des *Listeria* pour typage.

But:

Améliorer la surveillance de la listériose en France par des investigations alimentaires qui permettraient d'identifier les aliments à l'origine de cas de listériose neuroméningée, afin de mettre en place des mesures de contrôle pour prévenir la survenue de nouveaux cas de listériose.

Objectifs spécifiques :

- comparer les souches de *Listeria monocytogenes* isolées chez un patient et dans des aliments prélevés lors de l'enquête (aliments habituellement consommés ou présents dans son réfrigérateur).
- sensibiliser les enquêteurs au remplissage exhaustif du questionnaire alimentaire *Listeria*.
- vérifier l'hypothèse qu'en faisant des prélèvements alimentaires dans les 2 semaines suivant le diagnostic de la maladie chez des patients atteints de forme neuroméningée de listériose, il est peut-être possible d'identifier l'aliment responsable de l'infection à *Listeria monocytogenes*.

A 36

Méthodologie :

- ◆ **Schéma d'étude :** Enquête avec des prélèvements alimentaires dans le réfrigérateur du patient et dans ses lieux d'achat.
- ◆ **Population :** La population cible est composée de toute personne résidant en France métropolitaine.
- ◆ **Définition de cas :** un cas est défini comme toute personne résidant en France métropolitaine, avec un diagnostic clinique de listériose neuroméningée associé à un isolement de *Lm* par ponction lombaire ou hémoculture et pour lequel un questionnaire alimentaire (Q.A.) *Listeria* a été rempli à la suite de la notification du cas dans le cadre de la DO.

- ◆ **Investigations alimentaires :** Elles seront réalisées par les services déconcentrés de la DGA1 et de la DGCCRF dans le réfrigérateur du patient et dans les lieux d'achat. L'objectif de cette enquête est de décrire, et identifier microbiologiquement, la contamination par *L. monocytogenes* des aliments considérés à risque dans le Q.A., qui ont pu être à l'origine de l'infection du malade (souche similaire à celle du malade).

Pour les patients décédés ou dans le coma, pour lesquels un interrogatoire concernant les habitudes alimentaires a été effectué auprès des proches, le médecin de la DDASS appréciera s'il est possible de demander de faire des prélèvements dans le réfrigérateur.

L'enquête dans les lieux d'achat est indépendante de l'enquête à domicile et ne nécessite pas l'accord du patient. En revanche, cet accord est toujours indispensable pour réaliser les prélèvements dans le réfrigérateur du patient.

Les prélèvements seront effectués en fonction du département du domicile du cas ou du département du lieu d'achat.

- Les prélèvements dans les lieux d'achat seront réalisés suivant le protocole standardisé de prélèvement dans les magasins des produits signalés par le patient lors de l'interrogatoire alimentaire décrit en annexe I (prélèvements lieux d'achat), et envoyés au laboratoire avec la fiche de commémoratifs jointe en annexe II.
- les prélèvements dans le réfrigérateur du patient seront réalisés suivant le protocole standardisé de prélèvement dans le réfrigérateur chez le patient, décrit en annexe IV (prélèvements réfrigérateurs), et envoyés au laboratoire avec la fiche de commémoratifs jointe en annexe V.

Les analyses microbiologiques des prélèvements alimentaires seront réalisées par les laboratoires vétérinaires départementaux ou par les laboratoires de la Répression des Fraudes selon les normes AFNOR V08-055, août 1997, Recherche de *Listeria monocytogenes* et V08-062, octobre 2000, Méthode de dénombrement de *Listeria monocytogenes*.

La coordination entre les services vétérinaires, les services de la DGCCRF et les laboratoires est nécessaire avant toute intervention, afin de rationaliser l'analyse des prélèvements alimentaires.

Les laboratoires d'analyses transmettront au CNR des *Listeria* les souches de *L. monocytogenes*, isolées et identifiées par le numéro de DO, avec le modèle de fiche de transmission figurant en annexe VII. Le CNR effectuera une caractérisation des souches afin d'identifier une homologie entre la souche alimentaire présente dans un prélèvement alimentaire et celle du malade correspondant.

Le résultat de comparaison des souches sera adressé à la cellule *Listeria* chargée de la coordination de cette enquête.

L'InVS transmettra ce résultat au MRSP de la DDASS qui la relatera au patient ou à sa famille.

- ◆ **Investigation des lieux de production et de distribution :** Ils seront réalisés lorsqu'un prélèvement alimentaire a été trouvé positif avec une souche de *Listeria monocytogenes* non différentiable (dans les limites des techniques de typage actuellement utilisées) de celle du patient.

A36

**ANNEXE I (Prélèvements lieux d'achat)
INVESTIGATION AUTOUR D'UN CAS DE LISTERIOSE**

Protocole standardisé de prélèvement dans les lieux d'achat des produits signalés par le patient lors de l'interrogatoire alimentaire

1.1 Quand réaliser les prélèvements ?

Dès connaissance d'un cas de listériose, les prélèvements devront être réalisés rapidement, impérativement dans les deux semaines suivant le diagnostic de listériose.

Les analyses seront débutées, dans la mesure du possible, dès réception des échantillons au laboratoire. Si les analyses doivent être reportées, conserver les échantillons sous régime du froid positif (0°C à 4°C) jusqu'au début de l'analyse.

Contactez le laboratoire avant la réalisation des prélèvements et précisez le jour de dépôt des échantillons afin de planifier la préparation du matériel et des milieux de culture nécessaires.

1.2 Où réaliser les prélèvements ?

Prélever les aliments indiqués avec un lieu d'achat spécifié. Dans un marché, ne prélever que si la localisation du stand ou le nom du commerçant a bien été précisé.

Lorsque les prélèvements sont nombreux (supérieur à 50), il sera nécessaire de prélever les aliments considérés comme ayant un risque plus élevé d'être contaminés avec des niveaux de contamination importants. A cette fin, les aliments à prélever seront classés en niveau de priorité (annexe III).

1.3 Matériel nécessaire:

1.3.1 Aux chiffonnages de surface:

Matériel de prélèvement :

Différents systèmes de prélèvement de type chiffonnette sont soit commercialisés au niveau national, soit préparés localement par différents laboratoires d'analyse.

Il n'est pas nécessaire de normaliser totalement les caractéristiques du système de prélèvement constitué par la chiffonnette et son contenant, mais il faut au minimum :

- que l'ensemble soit étanche et stérile ;
- que la chiffonnette soit réellement constituée d'une ou deux pièce(s) de « non tissé » (les systèmes constitués de plusieurs écouvillons ou de quelques morceaux de gaze hydrophile ou encore de papier absorbant type essuie-tout de ménage ne conviennent pas) ;
- que cette chiffonnette soit humide au moment de l'emploi ;
- que la totalité de la ou des pièces de « non tissé » soit d'une surface de l'ordre de grandeur de 1000 cm² ;
- que la chiffonnette contienne un neutralisant de désinfectants en quantité suffisante pour assurer une survie correcte des bactéries pendant la phase de transport des prélèvements jusqu'au laboratoire, ou bien que ce neutralisant puisse être rajouté, sur le lieu de prélèvement, dès sa réalisation et avant son expédition au laboratoire ; ceci afin d'éviter que pendant le temps d'acheminement, parfois long, des prélèvements jusqu'au laboratoire, les bactéries ne se trouvent au contact de quantités massives de résidus de désinfectants prélevés par le chiffonnage de surfaces.

Certaines chiffonnets actuellement commercialisées trempent largement dans une quantité importante de liquide, alors que d'autres sont simplement humidifiées.

Les chiffonnets doivent être conservées jusqu'au moment de leur utilisation, dans un endroit sec, à l'abri des écarts de température.

Modalités de prélèvement :

Lors de l'utilisation des chiffonnets, les précautions générales suivantes doivent être respectées :

- éviter de contaminer la surface extérieure des contenants (c'est à dire des pots ou des sacs plastique qui renferment les chiffonnets) en respectant certaines précautions pour transporter ces systèmes de prélèvement : utiliser un sur-emballage ou une caisse propre, et ne pas les transporter en vrac dans le coffre ou par terre dans les voitures ;
- utiliser un gant à usage unique pour réaliser le prélèvement ;
- Feutre indélébile marquant sur le plastique pour identification des échantillons.

Annexe 35 Procédure Fonctionnement cellule Listeria

A35
26/01/2004

Direction Générale de la Santé	Direction Générale de l'Alimentation	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
Institut Pasteur Centre National de Référence des <i>Listeria</i>	Institut de Veille Sanitaire	

Procédure relative au fonctionnement
de la cellule « *Listeria* »
chargée de la coordination des investigations et des actions
autour des cas groupés de listériose

I) MISSIONS ET COMPOSITION DE LA CELLULE « LISTERIA »

La cellule « *Listeria* » a pour rôle de proposer et coordonner les investigations et les actions à mettre en œuvre suite à la survenue de cas de listériose potentiellement liés à une source commune de contamination.

Cette cellule est composée de représentants :

- du ministère chargé de la santé (DGS)
- du ministère de l'agriculture (DGAI)
- du ministère chargé de la consommation (DGCCRF)
- de l'InVS
- du centre national de référence des *Listeria*.

Au sein de la cellule, l'InVS et le CNR des *Listeria* ont un rôle d'appui technique et d'aide à la décision. La liste des membres de la cellule « *Listeria* », comprenant les coordonnées de chaque membre, est tenue à jour par la DGS qui en assure sa diffusion.

Si la situation le justifie, la cellule peut solliciter l'avis d'experts et, le cas échéant, les inviter à participer aux réunions qu'elle organise.

II) FONCTIONNEMENT DE LA CELLULE « LISTERIA »

a) Signalement de tout phénomène considéré comme anormal

- **Par le CNR des *Listeria*** : La mise en évidence par le CNR, lors de la surveillance hebdomadaire des cas de listériose, de la survenue, au cours des 14 semaines précédentes, d'au moins trois cas de listériose dus à des souches présentant des caractéristiques microbiologiques identiques, ou de tout autre phénomène jugé anormal, donne lieu à un signalement à l'ensemble des membres de la cellule « *Listeria* ».
- **Par l'InVS** : Si l'analyse des fiches de notification des cas de listériose met en évidence une augmentation inhabituelle du nombre de cas de listériose ou de la proportion de certaines formes cliniques ou tout autre phénomène jugé anormal, l'InVS le signale à l'ensemble des membres de la

^

Annexe 35 Procédure Fonctionnement cellule Listeria

ALS

cellule "Listeria".

b) Analyse du signalement

L'InVS procède à l'analyse du signalement sur la base des fiches de notification des cas et des questionnaires alimentaires.

Trois cas de figure peuvent être distingués selon notamment que cette analyse permet ou non de supposer l'existence d'une origine commune de contamination.

- **Cas 1)** En l'absence d'éléments quant à l'existence d'une origine commune de contamination, la surveillance se poursuit comme en phase normale de surveillance.
- **Cas 2)** Si des éléments permettent de suspecter l'existence d'une origine commune de contamination, une phase de surveillance renforcée est décidée par l'InVS ou un autre membre de la cellule (cf. § c).
- **Cas 3)** Les éléments disponibles justifient le déclenchement de l'alerte par l'InVS ou un autre membre de la cellule (cf. § d)

c) Phase de surveillance renforcée

Dès lors que la phase de surveillance renforcée est déclenchée,

- le CNR accélère l'analyse des résultats concernant les souches humaines et établit un historique de la souche concernée parmi les souches d'origine humaine reçues au cours des deux années qui précèdent le premier cas du signalement. Il recherche également, parmi les souches alimentaires des 6 mois précédant le signalement et, en fonction des orientations de l'enquête, celles qui présentent les mêmes caractéristiques microbiologiques que la souche à l'origine des cas. Toute autre investigation microbiologique jugée nécessaire peut être mise en oeuvre ;
- l'InVS conduit les enquêtes épidémiologiques appropriées (descriptive, analytique) ;
- en fonction des informations rassemblées, la cellule décide des actions et investigations à mettre en oeuvre par la DGAL, la DGCCRF et la DGS. Il s'agit par exemple d'analyser les informations disponibles (résultats des contrôles, retraits de produits, etc...), de demander la transmission au CNR de certaines souches de *Listeria* isolées à la production ou à la distribution, de rechercher l'origine des souches alimentaires analysées par le CNR et présentant des caractéristiques analogues à celles de la souche à l'origine des cas, d'identifier des marques de produits commercialisés dans les magasins où s'approvisionnent les patients.

En fonction de l'ensemble de ces informations et de l'évolution du nombre de cas, la cellule décide ou non du déclenchement de l'alerte.

De la même façon, la décision de retour à la surveillance normale est prise par la cellule.

d) Phase d'alerte

L'alerte se définit comme toute situation nécessitant la mise en oeuvre dans des délais courts d'investigations ou d'actions complémentaires soit en raison du nombre de cas détectés soit en raison des hypothèses qui se dégagent quant à l'origine de la contamination.

Dès le déclenchement de l'alerte, les services déconcentrés peuvent en être informés par leurs

Annexe 35 Procédure Fonctionnement cellule Listeria

135

administrations centrales respectives. Le circuit des informations en période d'alerte leur est rappelé, en particulier pour les DDASS, la nécessité de transmettre sans délai à l'InVS les fiches de notification des cas de listériose et les questionnaires alimentaires associés et de s'assurer de l'envoi en urgence des souches humaines au CNR des *Listeria*.

Si nécessaire, le CNR met en place un protocole particulier pour le traitement des souches d'origine non humaine.

La cellule « *Listeria* » propose les investigations complémentaires et les actions à mener. Elle définit la communication qui sera proposée aux hiérarchies respectives des membres concernés de la cellule. Cette communication se fait dans le respect du protocole de communication en cas de risque *Listeria* (cf. annexe).

Il est rappelé, en particulier, que dans le cadre des obligations réglementaires, la communication en direction des professionnels, des autorités compétentes d'autres pays ou des réseaux de surveillance européens, relève de l'initiative et de la responsabilité de chacune des structures de la cellule en fonction de ses missions propres.

La levée de l'alerte est proposée par la cellule « *Listeria* ». Elle est notifiée aux services déconcentrés par leurs administrations centrales respectives, dès lors qu'ils ont été destinataires du message d'alerte initial et que des mesures particulières ont été demandées.

Certaines mesures spécifiques de surveillance peuvent être maintenues après la levée de l'alerte.

III) ECHANGES D'INFORMATION ENTRE LES MEMBRES DE LA CELLULE "LISTERIA"

Le secrétariat de la cellule est assuré par l'InVS.

Les réunions de la cellule donnent lieu à l'établissement d'un compte-rendu ou d'un relevé de conclusions, soumis pour validation à l'ensemble des membres de la cellule.

La cellule est tenue informée de toute communication en direction des professionnels, des autorités ou des réseaux européens réalisée par l'un de ses membres dans le cadre de ses attributions propres.

De la même façon, toute information colligée et vérifiée par un membre de la cellule ayant trait à une situation d'alerte et présentant un intérêt déterminant pour la conduite des investigations ou la mise en œuvre d'actions est portée sans délai à la connaissance de la cellule.

Le Directeur Général de l'Alimentation

Thierry KLINGER

Le Directeur Général de la Concurrence,
de la Consommation,
et de la Répression des Fraudes

Benoît PARLOS

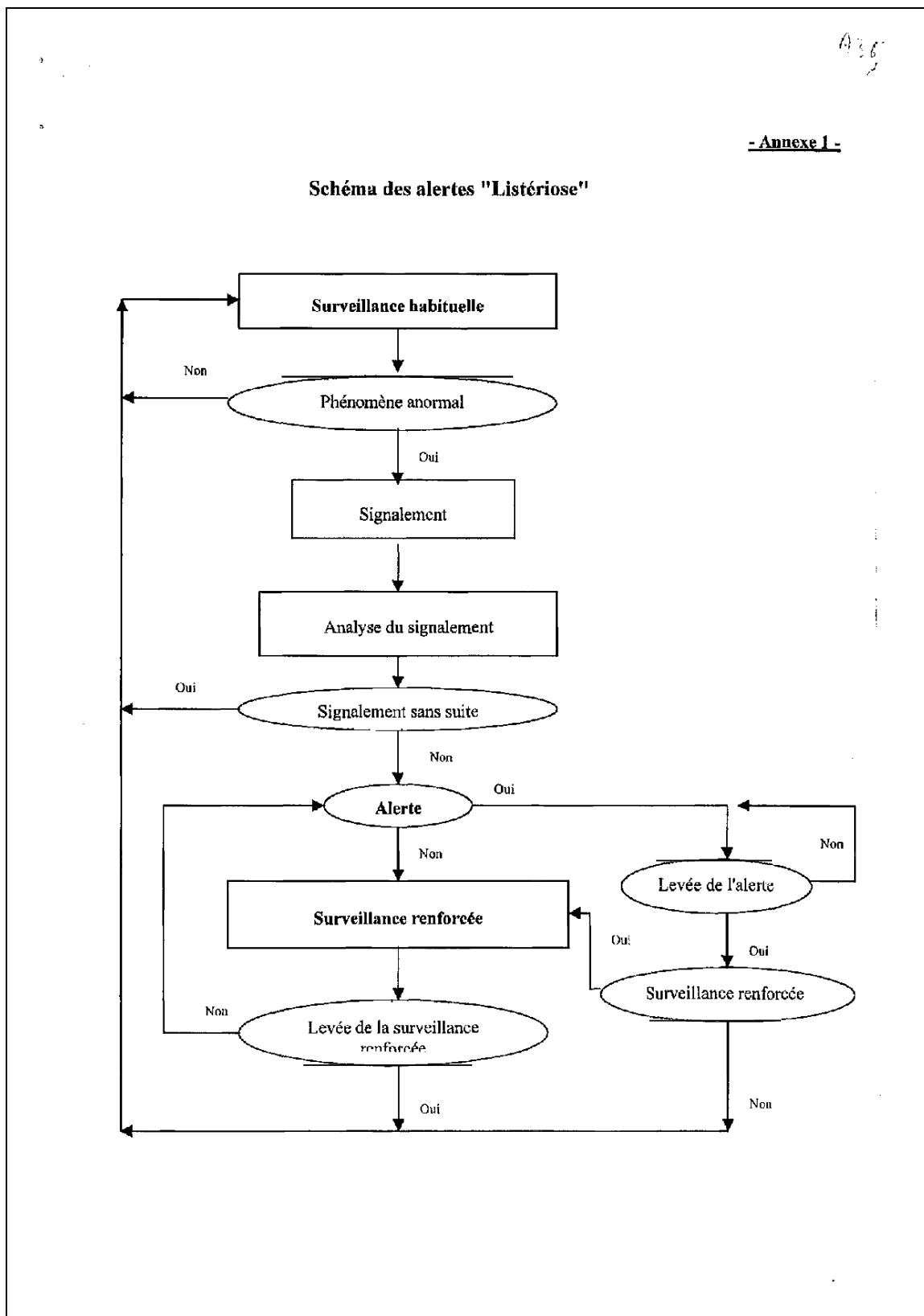
L'adjoint au directeur général
de la santé,

Pascal PENAUD

Le Directeur Général

Gilles BRÜCKER

Annexe 35 Procédure Fonctionnement cellule Listeria



A36

A N N E X E I

A) - FROMAGES A PATE MOLLE AU LAIT PASTEURISEI - AGREMENT DES ETABLISSEMENTS A L'EXPORTATION.1-1. Normes des produits :

Outre les normes sanitaires et qualitatives définies par l'Arrêté du 18 juin 1984, les fromages doivent satisfaire au critère microbiologique suivant :

- *Listeria monocytogenes* absence dans 25 g

1-2. Prélèvements :

Les prélèvements sont effectués au moment du conditionnement (en moyenne 12 jours après l'emprésurage pour les produits élaborés au lait de vache, mais varie entre 5 et 15 jours pour les produits au lait de chèvre) pour tenir compte de toutes les possibilités de contamination des produits après pasteurisation du lait (indispensable en ce qui concerne les "croûtes lavées").

On procédera au prélèvement de séries de dix fromages fabriqués le même jour, pour chaque technologie et pour chaque chaîne de fabrication :

- 5 fromages qui seront analysés immédiatement
- 5 fromages qui seront conservés à + 4°C dans l'établissement pour être analysés au bout de 4 semaines (la multiplication de *Listeria monocytogenes* à + 4°C est moins lente que celle des autres germes).

Lorsqu'il s'agit de fromages d'un poids unitaire élevé (plus d'un kg) des portions d'au moins 250 g pourront être prélevées au lieu de fromages entiers. Dans ce cas on pourra conserver les parties de fromages restantes pour l'analyse 4 semaines plus tard

Les prélèvements seront transportés sous régime du froid (mais non congelés) à une température n'excédant pas + 6° C.

Ils seront adressés au Laboratoire des Services Vétérinaires chargé des analyses pour le département dont la liste figure en annexe IV et qui vous aura été signalé par correspondance particulière.

1-3. Méthode d'analyse:

Voir l'annexe II.

1-4. Interprétation des résultats

Les résultats doivent être satisfaisants pour chacune des deux séries de cinq fromages analysés.

En outre, la réaction négative à l'épreuve de la phosphatase devra être systématiquement vérifiée sur l'un des fromages prélevés.

1-5. Procédure d'agrément :

Lorsque trois séries complètes consécutives de prélèvements réalisées à environ 15 jours d'intervalle auront permis d'obtenir des résultats conformes à la norme définie dans le paragraphe 1-1, le Directeur des Services Vétérinaires adressera une copie des résultats d'analyses selon le modèle joint en annexe III, au Bureau Lait-Produits Laitiers de l'Administration Centrale qui établira la notification d'agrément.

Cette notification sera adressée en deux exemplaires au Directeur des Services Vétérinaires concerné, qui en communiquera un à l'usine intéressée.

REMARQUE : si l'une des analyses révèle la présence de *Listeria monocytogenes*, la conduite à tenir est celle décrite en 2-3.

Annexe 37 Note de service DGAL production fromages

A37

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE
DIRECTION GÉNÉRALE DE L'ALIMENTATION

SERVICE VÉTÉRINAIRE D'HYGIÈNE ALIMENTAIRE	Note de Service DG.AL/SVHA/N 86/N° 80 26
BUREAU : Lait, Produits Laitiers	du 10 FEV. 1989
Adresse : 175, rue du Chevaleret	
75646 PARIS CEDEX 13	
Téléphone : 45.84.13.13 - Poste - 55.02	CLASSEMENT : PA/32523

N - 19

NOTE DE SERVICE

Objet : Etablissements de fabrication de fromages ; recherche de Listeria monocytogenes ; qualification des établissements de production.

Annule et remplace : Note de service DG.AL/SVHA/N 87/N°8041 du 16 mars 1987
Excepté les annexes II, III, IV B, VI.

Date de mise en application : Immédiate.

Depuis le 1er janvier 1988, la notion de qualification "Listeria" des établissements de production a été introduite, car les établissements agréés ne sont plus les seuls assujettis à la recherche de Listeria monocytogenes. En effet, il est apparu nécessaire d'étendre également cette mesure à la production nationale, lorsque les établissements fabriquent des fromages susceptibles de fournir un support à la prolifération de Listeria monocytogenes.

La présente note définit les protocoles de contrôles officiels et d'autocontrôles à mettre en place suivant les types de produits fabriqués.

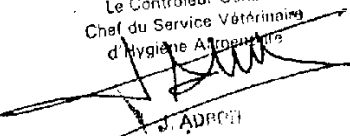
Elle se compose de :

Annexe I : Procédure de qualification Listeria (production nationale et exportation).

Annexe II : Eléments qui différencient la méthode de recherche proposée par la Food and Drug Administration (F.D.A.) (annexe II de la note de service 8041 du 16 mars 1987), de la méthode de recherche susceptible d'être retenue.

* *
**

Vous voudrez bien me faire part des difficultés que vous pourriez éventuellement rencontrer dans l'application de ces instructions.

Le Contrôleur Général
Chef du Service Vétérinaire
d'Hygiène Alimentaire

J. ADRON

PLAN DE DIFFUSION :	Pour information :
Pour exécution :	
- D.S.V.	- Commissaires de la République (1 ex.)
- Laboratoires des Services Vétérinaires	- Contrôleurs Généraux des Services Vétérinaires (1 ex.)
	- D.D.A.F. (1 ex.)
	- D.R.A.F. (1 ex.)

Annexe 38 Bilan Plan de surveillance produits carnés

A38

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DU DÉVELOPPEMENT RURAL
 DIRECTION GÉNÉRALE DE L'ALIMENTATION
 SERVICE DE LA QUALITÉ ALIMENTAIRE
 ET DES ACTIONS VÉTÉRINAIRES ET PHYTOSANITAIRES

Sous-Direction de l'Hygiène Alimentaire Bureau : CONTAMINANTS MAITRISE DE LA QUALITÉ Adresse : 175, rue du Chevaleret 75646 PARIS CEDEX 13 Téléphone : 49.55.84.06	NOTE DE SERVICE DGAL/SDHA/N°8167 du 02 novembre 1992 CLASSEMENT :
---	---

AP-DP/JP N° 146

NOTE D'INFORMATION

OBJET : Bilan du plan de surveillance des *Listeria* dans les produits transformés et les plats cuisinés à base de viande pour l'année 1991.

→ mis en place de contrôle officiels périodiques
 → réalisation de contrôles des industriels sur mise en place d'autosurveillance

Le plan de surveillance des *Listeria* dans les produits de charcuterie et les plats cuisinés pour l'année 1991 visait à évaluer la fréquence et l'importance de la contamination des grandes familles de produits suivants :

- les plats cuisinés à l'avance réfrigérés, conditionnés après traitement thermique,
- les produits de saucisserie fraîche (chipolatas, merguez, saucisses de Toulouse),
- les produits fumés (type saucisses de Morveau),
- les saucissons secs,
- les pâtés, rillettes,
- jambon cuit pré-tranché, conditionné.

.../...

PLAN DE DIFFUSION POUR EXECUTION : - Directions des Services Vétérinaires - Laboratoires Vétérinaires Départementaux	POUR INFORMATION : - Préfets - Contrôleurs Généraux des Services Vétérinaires - D.D.A.F. - D.R.A.F.
---	--

Annexe 38 Bilan Plan de surveillance produits carnés

- 2 -

I- PROCOLE DE L'ENQUETE

145 usines réparties dans 61 départements et retenues par tirage au sort, ont participé à ce plan de surveillance.

Chaque prélèvement effectué était constitué de deux échantillons de 250 g appartenant à un même lot, un échantillon étant analysé le plus près possible de la date de fabrication (*Analyse 1* : identification dans 25 g) et l'autre à la date limite de consommation (*Analyse 2* : identification dans 25 g et numération dans 1 g). Au total, ce sont 660 prélèvements représentant 1 320 échantillons qui ont été analysés. Ces analyses ont été réalisées par 41 laboratoires Vétérinaires Départementaux.

II- METHODE ANALYTIQUE

Voir schémas joints en page 3 et 4.

III- RESULTATS

Parmi les 145 établissements contrôlés, 73 ont présentés au moins 1 prélèvement contaminé par *Listeria monocytogenes*.

A titre d'information, l'*histogramme 1* présente la répartition par produits des espèces de *Listeria* isolées lors de cette étude. A ce jour seule *Listeria monocytogenes* est considérée comme pathogène.

Le *tableau I* précise les fréquences de contamination des produits par *Listeria monocytogenes*. Les produits transformés à base de viande sont contaminés de façon très variable pouvant aller de 2,2 % pour les jambons jusqu'à 45 % pour les chipolatas. Les plats cuisinés sont contaminés par *Listeria monocytogenes* dans 4,9 % des cas.

Le *tableau II* et les *histogrammes 2, 3 et 4* détaillent les niveaux de contamination constatés à la date limite de consommation par produits.

Sur cette base les quelques commentaires suivants du plan de surveillance pour 1991 peuvent être faits :

1 - Comme l'année précédente la contamination des produits crus (type chairs, chipolatas, merguez, saucissons secs ou type saucisses de Morteau) ayant subi un traitement thermique limité doit être rattachée principalement aux *matières premières*.

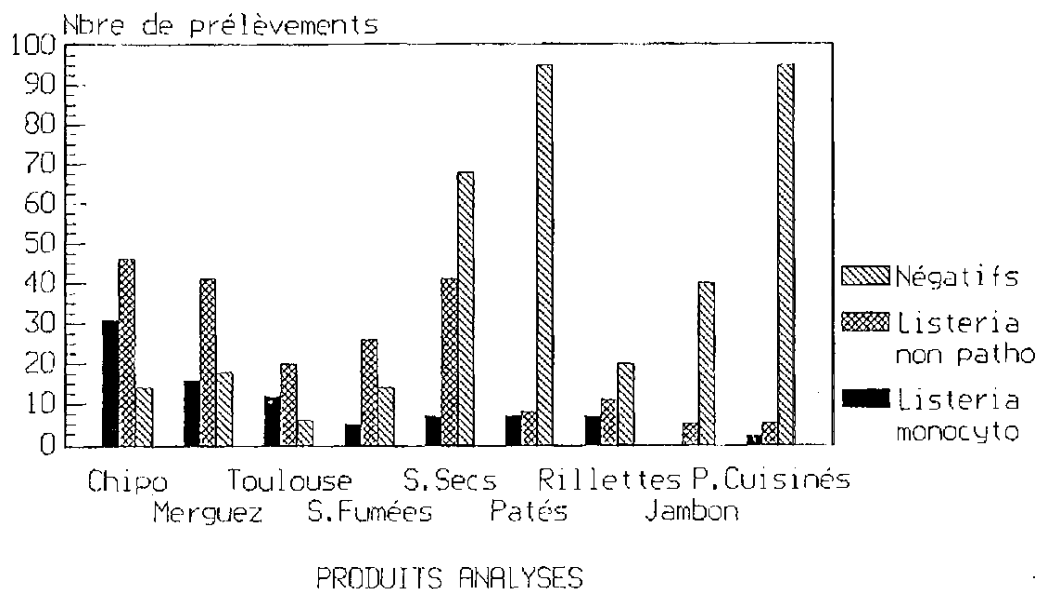
Si les résultats ne sont pas directement comparables à ceux de 1990, (entreprises différentes, nombre d'analyse limitée, techniques d'analyses plus performantes), il n'en demeure pas moins que des *mesures de prévention beaucoup plus strictes* devront être appliquées à l'avenir pour abaisser cette fréquence de contamination.

.../...

Annexe 38 Bilan Plan de surveillance produits carnés

- 5 -

Histogramme 1
CONTAMINATION DES PRODUITS TRANSFORMES
ET DES PLATS CUISINES A BASE DE VIANDE
EN LISTERIA SP POUR 1991



1991	Chipolatas	Merguez	Saucisses de Toulouse	Saucisses fumées	Saucissons secs	Pâtés	Rillettes	Jambon	Plats Cuisinés
Analyse 1 positive Analyse 2 négative	10	3	1	1	26	7	2	1	3
Analyse 1 négative Analyse 2 positive	17	8	6	4	1	2	2	0	1
Analyse 1 et Analyse 2 positives	14	8	6	1	6	5	5	0	1
TOTAL	41/91	19/75	13/38	6/45	33/116	17/110	9/38	1/45	5/102
POURCENTAGE	45	25.3	34.2	13.3	28.4	12.7	23.7	2.2	4.9

TABLEAU 1 : RECAPITULATIF DES FREQUENCES DE CONTAMINATION DES PRODUITS PAR LISTERIA MONOCYTOGENES

(Mise en évidence dans 25 grammes de produits à Jo ou à DLC)

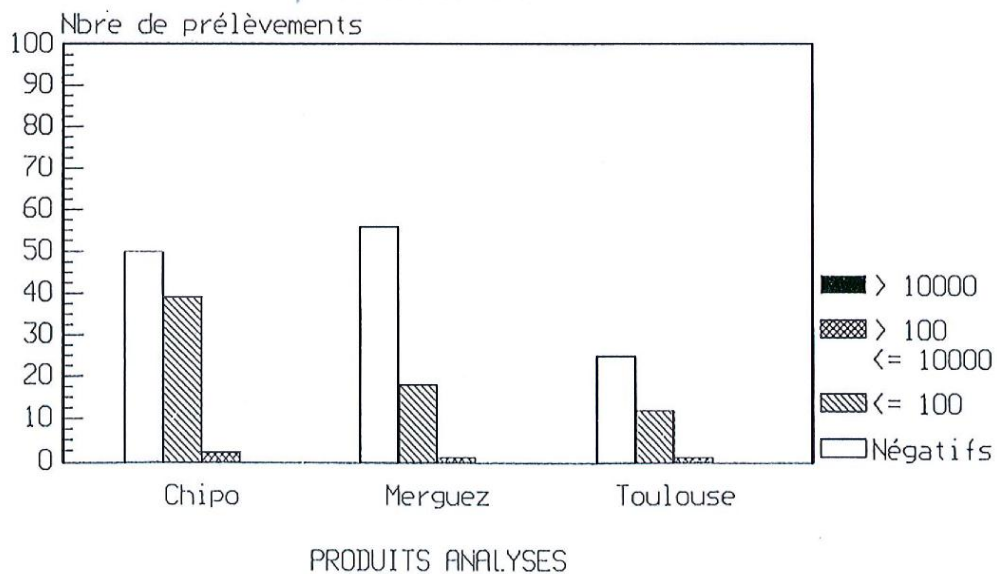
Annexe 38 Bilan Plan de surveillance produits carnés

A38

1991	Chipolatas	Merguez	Saucisses de Toulouse	Saucisses fumées	Saucissons secs	Pâtés	Rillettes	Jambon	Plats cuisinés
0	64	60	26	43	112	103	31	45	100
> 0 et $\leq 10^2$	25	14	11	2	4	6	2	0	2
> 10^2 et $\leq 10^4$	2	1	1	0	0	1	3	0	0
> 10^4	0	0	0	0	0	0	2	0	0
TOTAL	91	75	38	45	116	110	38	45	102
> 10^2	2	1	1	0	0	1	3	0	0
POURCENTAGE	2.2	1.3	2.6	0	0	0.9	7.9	0	0

TABLEAU II : RECAPITULATIF DES NUMERATIONS, DANS 1 GRAMME, DE *LISTERIA MONOCYTOGENES* A LA DATE LIMITE DE CONSOMMATION, PAR TYPE DE PRODUIT.

HISTOGRAMME 2
CONTAMINATION DES PRODUITS TRANSFORMES
A BASE DE VIANDE EN *LISTERIA MONO*
POUR 1991 (1)

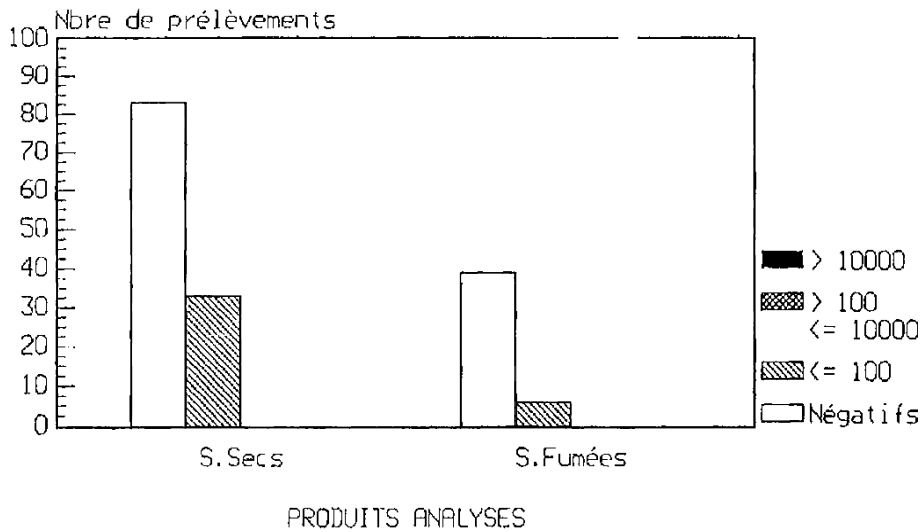


Annexe 38 Bilan Plan de surveillance produits carnés

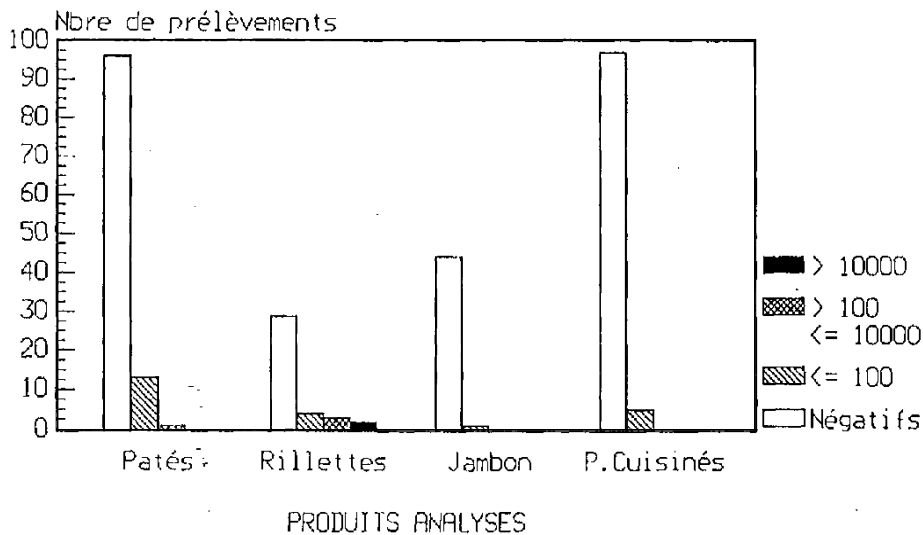
A38

- 7 -

HISTOGRAMME 3
CONTAMINATION DES PRODUITS TRANSFORMES
A BASE DE VIANDE EN LISTERIA MONO
POUR 1991 (2)



HISTOGRAMME 4
CONTAMINATION DES PRODUITS TRANSFORMES
ET DES PLATS CUISINES A BASE DE VIANDE
EN LISTERIA MONO POUR 1991 (3)



Annexe 38 Bilan Plan de surveillance produits carnés

A-8

- 8 -

En tout état de cause, il apparaît que ces produits, s'ils sont fréquemment contaminés, ils le sont généralement à des niveaux très bas. De plus, suivant le cas ils subissent une cuisson avant consommation (produits de type cru à cuire) ou du fait de leurs caractères physico-chimiques ils ne permettent pas la multiplication des *Listeria* (produits à flore lactique et activité hydrique basses type saucisson sec).

2 - S'agissant des produits cuits (type pâtés, jambons prétranchés, rillettes, plats cuisinés), la fréquence de contamination est très variable. Il convient de souligner que ces produits subissent des traitements thermiques assainissants. En conséquence, la présence de *Listeria monocytogenes* peut être due soit à une erreur de traitement thermique, soit à une recontamination post-cuisson (ce dernier cas étant de loin le plus fréquent).

Les fréquences de contamination enregistrées sont donc excessives et il convient de rappeler fermement aux opérateurs concernés qu'ils doivent mettre en oeuvre les mesures correctives nécessaires. Ces mesures seront fondées sur des analyses de risque de type HACCP.

Toutefois, les niveaux de contamination sont limités dans la plupart des cas à moins de 100 germes par gramme et ne sont pas réellement préoccupant en terme de santé publique. Toutefois, les rillettes du fait de leur technologie de fabrication particulière devront faire l'objet d'une vigilance renforcée. En effet, dans quelques cas des valeurs très élevées ont pu être observées (cinq valeurs supérieurs à 10^3 , respectivement 1500, 4700, 5000, 370 000, 7 600 000 *Listeria monocytogenes* par gramme).

IV- COMMENTAIRES

L'interprétation des résultats obtenus doit également se faire à la lumière de l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France en date du 8 septembre 1992 relatif à *Listeria monocytogenes* et alimentation (voir lettre circulaire n° 5538 du 22 Octobre 1992).

Ainsi, le Conseil considère que ce germe, du fait de son caractère très ubiquiste et du risque sanitaire qu'il représente vis-à-vis de certaines personnes à risque, doit faire l'objet de mesures particulières de prévention. Ces mesures tiendront compte de ce qu'il est raisonnablement et techniquement possible de faire.

Dans cette optique des mesures de prévention particulières et rigoureuses doivent exister à tous les stades de la chaîne alimentaire pour limiter la contamination des aliments par *Listeria monocytogenes* et en prévenir sa multiplication :

- Pour les produits dans lesquels l'absence de *Listeria monocytogenes* peut être obtenue au plan technique, l'attitude devrait consister à retirer de la consommation en l'état les produits contaminés.

.../...

Annexe 38 Bilan Plan de surveillance produits carnés

A38

- 9 -

- Pour les autres produits dans lesquels il est actuellement impossible techniquement de garantir l'absence de ce germe la question est plus délicate. Il faut en effet dans ce cas interpréter la découverte de ce germe en fonction des données épidémiologiques, scientifiques et techniques disponibles et tenir compte de l'utilisation qui peut être faite du produit. En outre, il convient de considérer que généralement la listériose humaine est toujours liée à la consommation d'aliments renfermant plus de 100 *Listeria monocytogenes* par gramme.

En résumé, l'ensemble des constatations effectuées démontrent la nécessité d'une prise en compte raisonnée du risque "Listeria" dans les entreprises.

Deux axes de travail seront à privilégier :

- **Sensibilisation des professionnels** qui devront désormais tenir compte de ce risque lors de la validation de leurs procédés de fabrication et s'assurer que les performances sont bien atteintes en réalisant en particulier des **autocontrôles microbiologiques** (tels que contrôles de produits en cours de fabrication, produits finis à J0 et à DLC, efficacité du nettoyage et de la désinfection) ;

- Mise en place de **contrôles officiels périodiques** dans les entreprises afin de vérifier l'efficacité des mesures précédentes.

Un tel dispositif est déjà largement amorcé actuellement. Une réflexion visant à mieux le formaliser est engagée à la DGAL/SDHA en collaboration avec les organisations professionnelles concernées afin de disposer dès le début de l'année 1993 d'un système de surveillance permanent, adapté aux difficultés techniques rencontrées sur le terrain, et cohérent au plan national.

Le Sous-Directeur
de l'Hygiène Alimentaire

J. LESSIRARD

Annexe 39 Note de Service DGAL Hygiène à la distribution

A39

R E P U B L I Q U E F R A N C A I S E
M I N I S T E R E D E L ' A G R I C U L T U R E E T D E L A F O R E T
D I R E C T I O N G E N E R A L E D E L ' A L I M E N T A T I O N
S E R V I C E D E L A Q U A L I T E A L I M E N T A I R E D E S A C T I O N S V E T E R I N A I R E S E T P H Y T O S A N I T A I R E S

=====

Sous-Direction de l'Hygiène Alimentaire : Note de Service DGAL/SDHA/N92/N° 8148

Bureau : Cabinet :

Adresse : 175, rue du Chevaleret : du 23 septembre 1992
75646 PARIS CEDEX 13 :

Téléphone : 49.55.84.29 : Classement :

=====

XR/CS - N° 128 N O T E
DE
SERVICE

=====

OBJET : Rappel des conditions d'hygiène applicables dans tous les lieux où des denrées alimentaires périssables sont servies, distribuées ou remises aux consommateurs.

=====

REFERENCES : Décret n° 71-636 du 21 juillet 1971
Décret n° 91-409 du 26 avril 1991
Arrêté Ministériel du 18 juin 1980
Arrêté Ministériel du 26 septembre 1980
Note de Service n° 8139 du 10 septembre 1992
Lettre n° 1289 du 27 mars 1992
Lettre n° 2835 du 2 juillet 1992

=====

L'apparition d'un nombre anormalement élevé de cas de listérioses humaines dus au même lysovar épidémique de listéria monocytogenes a incité les autorités compétentes à renforcer les mesures de prévention au stade de la production afin de garantir la salubrité des denrées destinées au consommateur.

Outre les protocoles de contrôle et de qualification dans les filières et les diverses recommandations édictées à l'attention des consommateurs à risque, il convient également d'attacher une attention particulière aux conditions d'hygiène qui règnent en aval de la production.

Par conséquent, je vous demande d'assurer la plus large diffusion des instructions ci-après énoncées auprès des différents intervenants qui assurent la distribution et la remise au consommateur de denrées alimentaires périssables (moyennes et grandes surfaces, vente ambulante, restauration, marchés... etc) et de leur rappeler leurs obligations et leurs responsabilités quant au respect des conditions d'hygiène.

.../...

PLAN DE DIFFUSION

Pour exécution	Pour information
- D.S.V.	- Préfets
	- Contrôleurs Généraux
	- D.D.A.F.

Annexe 39 Note de Service DGAL Hygiène à la distribution

7/13

- 2 -

1°) Hygiène du matériel et des lieux de vente.

L'aménagement des lieux de vente où sont exposées des denrées alimentaires périssables doit permettre la réception, le stockage et la vente dans des conditions d'hygiène satisfaisantes et suffisantes pour que le risque de contamination des denrées soit limité au minimum.

Il est donc nécessaire que les lieux de vente soient conçus de façon rationnelle, et qu'ils disposent :

- de dispositifs nécessaires pour la protection contre les souillures et construits de telle sorte qu'ils ne soient pas en communication avec des sources d'insalubrité.

- de revêtements de sol réalisés en matériaux étanches, non absorbants, lavables et non toxiques. Ils doivent être bien entretenus et faciles à nettoyer et à désinfecter.

- de surfaces murales lisses jusqu'à une hauteur convenable et réalisées en matériaux étanches, non absorbants, non toxiques, faciles à laver et à désinfecter.

- de plafonds, faux plafonds et autres équipements suspendus qui doivent être conçus, construits et agencés de manière à empêcher l'encrassement, la condensation et l'apparition de moisissures et le déversement de particules.

- d'enceintes ou de locaux destinés à assurer le maintien des températures compatibles avec la bonne conservation des denrées qui ne doivent pas être entreposées directement au sol. A ce titre, les légumes, viandes, produits à base de viande, produits laitiers doivent être stockés séparément sur des clayettes ou étagères amovibles, ceci afin d'éviter toute contamination croisée.

En outre, il convient de respecter les températures d'entreposage qui doivent être vérifiées régulièrement (une fois par jour). Toute remontée anormale des températures, doit faire l'objet d'une révision des dispositifs de production de froid par les soins d'un spécialiste (frigoriste).

Le matériel susceptible d'être en contact avec les produits doit faire également l'objet d'une attention particulière. Les planches à découper doivent être maintenues en parfait état de propreté et doivent être, après utilisation, nettoyées et désinfectées. Les couteaux et les éléments démontables des appareils en contact avec les denrées (machine à trancher le jambon par exemple) ainsi que le petit matériel de tranchage, doivent être, après utilisation, nettoyés, lavés et désinfectés puis placés à l'abri des souillures.

J'attire votre attention sur l'entretien des locaux et du matériel qui doivent être nettoyés et désinfectés lorsque les denrées ne sont pas mises en exposition.

.../...

Annexe 39 Note de Service DGAL Hygiène à la distribution

- 3 -

2°) Hygiène des manipulations.

Les personnes qui sont affectées à servir les denrées aux consommateurs, sont tenues de respecter les règles d'une parfaite hygiène corporelle et vestimentaire. Le port de la blouse et de la coiffe est obligatoire. Tous les vêtements doivent être maintenus en parfait état de propreté.

En outre, les personnes qui servent les consommateurs ne doivent pas manipuler d'objets susceptibles de transmettre des souillures aux denrées (pièces de monnaie par exemple). A ce titre, il est conseillé d'utiliser des gants à usage unique lors des manipulations.

Le petit matériel destiné au tranchage, doit être utilisé de telle sorte qu'il n'occasionne pas de contamination croisée des différents produits. Il conviendra à cette fin d'adapter le nombre de couteaux ou de tranchoirs et leur fréquence de désinfection à la nature et au nombre de produits travaillés.

Les fromages, blocs de charcuterie ou toutes autres denrées qui font l'objet d'un tranchage à la demande doivent être replacés dans les meubles frigorifiques de vente ou étalages réfrigérés le plus rapidement possible. Il conviendra de veiller à ce que les capacités d'entreposage de ces meubles soient respectées afin de maintenir une température uniforme sur toutes les denrées. Dans tous les cas, les opérateurs doivent veiller au respect de la chaîne du froid.

J'attire votre attention sur l'emploi des fruits et légumes qui demeurent des denrées particulièrement souillées. Il convient d'observer des règles d'hygiène strictes dès lors que ce type de produits est appelé à être entreposé à proximité de denrées à risque. Par conséquent, je vous demande de veiller au respect des règles d'hygiène suivantes :

a) Pour la restauration

Tout stockage ou entreposage des fruits et légumes doit s'effectuer dans des chambres froides distinctes de celles où sont entreposées des denrées animales ou d'origine animale. Lorsque le quai de réception est commun à toutes les denrées, les opérations de déchargement doivent s'effectuer à des moments différents.

Les enceintes froides, chambres de stockage et quai de réception seront lavés et désinfectés autant de fois que nécessaire.

b) Pour la préparation

Les matières premières (fruits et légumes) qui entrent dans la préparation des salades de fruits ou des produits à base de légumes doivent être lavées et rincées abondamment avant leur emploi. Le petit matériel nécessaire aux opérations de tranchage sera réservé à cet effet et devra être lavé et désinfecté à l'issue de chaque journée de travail.

c) Pour la distribution au détail

Il convient de veiller à ce que les distributeurs de pochettes plastifiées soient convenablement approvisionnés afin que les consommateurs puissent emballer les fruits et légumes.

.../...

Annexe 39 Note de Service DGAL Hygiène à la distribution

7
A39

- 4 -

En conclusion, il me paraît utile de souligner que les récents contrôles effectués sur les lieux de vente ont mis en relief un nombre trop important d'anomalies (contaminations croisées, mauvaises températures de conservation, matériels insuffisamment entretenus) qui ne peuvent être tolérés. Il convient donc que vous rappeliez fermement aux opérateurs concernés leurs responsabilités en la matière à l'occasion des contrôles que vous exercez.

Vous voudrez bien m'informer des difficultés éventuellement rencontrées dans la mise en oeuvre de ces dispositions.

Enfin, Je vous rappelle qu'une directive communautaire sur l'hygiène des denrées alimentaires doit prochainement être adoptée et retranscrite en droit français (arrêté ministériel). Elle concernera l'ensemble des secteurs agro-alimentaires et particulièrement la distribution et la remise aux consommateurs. Elle reposera notamment sur :

- l'analyse des risques hygiéniques potentiels et la maîtrise des points critiques (système de type HACCP) ;
- la mise en place des guides professionnels de bonnes pratiques hygiéniques "validés" par les Services Officiels Nationaux ou Européens, voire normalisés.

Je vous invite donc d'ores et déjà à inciter vos partenaires à réfléchir à l'utilisation de tels outils avec leurs organisations professionnelles.

Le Chef du Service de la Qualité Alimentaire
et des Actions Vétérinaires et Phytosanitaires

H. ADROIT

Annexe 40 Note de Service DGAL Produits contaminés

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE
 DIRECTION GÉNÉRALE DE L'ALIMENTATION
 SERVICE DE LA QUALITÉ ALIMENTAIRE
 ET DES ACTIONS VÉTÉRINAIRES ET PHYTOSANITAIRES

REÇU LE
 13 JUL. 1993
 D. S. V. 22.

<p>SOUS-DIRECTION DE L'HYGIÈNE ALIMENTAIRE Bureau : <i>Prévention des Contaminants</i> " <i>Maîtrise de la Qualité</i> Adresse : 175, rue du Chevaleret 75646 - PARIS CEDEX 13 Téléphone : 49.55.84.26</p>	<p>NOTE DE SERVICE DGAL/SDHA/N.93/N° 8108 du 5 juillet 1993 CLASSEMENT :</p>
---	---

FD/BF - N° 100

NOTE DE SERVICE

OBJET : La présente note a pour objet de décrire la conduite à tenir lors de la découverte dans un aliment de *Listeria monocytogenes*.

Cette note remplace les instructions diffusées précédemment dans les lettres circulaires N° 9666 du 25 août 1992 et N° 5538 du 22 octobre 1992 (annexe 2).

De récentes instructions ont décrit la conduite à tenir en cas d'isolement de *Listeria monocytogenes* dans les aliments, qu'ils soient d'origine animale ou non.

La présente note a pour objet d'en faire la synthèse en s'appuyant notamment sur l'avis rendu par la section de l'alimentation du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) lors de sa séance du 8 septembre 1992 et relatif à "*Listeria monocytogenes* et alimentation". Cet avis vous a été transmis par note N° 5538 en date du 22 octobre 1992.

Il convient de souligner que les instructions ci-dessous sont susceptibles d'être modifiées en fonction de l'amélioration des connaissances scientifiques et techniques et en fonction de l'évolution des discussions internationales.

.../...

<p>PLAN DE DIFFUSION</p> <p>POUR EXECUTION :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Directions des Services Vétérinaires - Laboratoires Vétérinaires Départementaux 	<p>POUR INFORMATION :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Préfets - Contrôleurs Généraux des Services Vétérinaires - D.D.A.F. - D.R.A.F.
---	--

N° 93.230 *Copie transmise pour information le 26.07.93 à M. le V. C. de Circumscription et M. le V. C. de Circumscription*

Annexe 40 Note de Service DGAL Produits contaminés

04/10

2.

La C.S.H.P.F., tout en considérant le risque de contracter la maladie pour certains consommateurs à risques, souligne l'impossibilité actuelle de garantir l'absence totale de *Listeria monocytogenes* dans les denrées animales ou végétales brutes ainsi que dans les produits manipulés ou transformés, à l'exception des produits alimentaires ayant subi un traitement d'assainissement dans leur conditionnement définitif ou conditionnés dans une asepsie totale après traitement.

Dans ces conditions, le CSHPF conclut à la nécessité de mesures de prévention et d'information rigoureuses afin de tendre vers l'absence de *Listeria monocytogenes* dans les denrées alimentaires.

Ces mesures devront concerner l'ensemble des opérateurs depuis la culture ou l'élevage, jusqu'au consommateur final. S'agissant des produits dans lesquels *Listeria monocytogenes* serait isolée, il est intéressant de souligner qu'à l'instar de l'Organisation Mondiale de la Santé, le CSHPF n'en préconise pas le retrait systématique. Il prône une attitude pragmatique qui, sans négliger l'impératif de santé publique, consiste à interpréter la présence de ce germe en fonction des données actuelles épidémiologiques, scientifiques et techniques disponibles dans la limite du seuil de 100 *Listeria monocytogenes* par gramme à la consommation considéré comme un maximum admissible.

Au vu de ces éléments, il est donc possible de préciser :

I - Les objectifs du contrôle microbiologique des aliments en ce qui concerne *Listeria monocytogenes*.

II - Conduite à tenir en cas d'isolement de *Listeria monocytogenes* non épidémique dans un lot d'aliment :

- 1°) - Classement des aliments par catégorie.
- 2°) - Critères microbiologiques.
- 3°) - Conduite à tenir lorsqu'une analyse permet d'identifier la présence de *Listeria monocytogenes* dans un lot d'aliments.

III - Conduite à tenir en cas d'isolement d'une souche de *Listeria monocytogenes* appartenant à un lysovar épidémique dans un aliment qui est impliqué dans un ou plusieurs cas de pathologie humaine.

IV - Conduite à tenir en cas d'isolement d'une souche de *Listeria monocytogenes* appartenant à un lysovar épidémique dans un aliment qui n'est pas impliqué dans l'apparition d'un cas pathologique chez l'homme.

Annexe 40 Note de Service DGAL Produits contaminés

A 40

3.

I - Les objectifs du contrôle microbiologique des aliments en ce qui concerne *Listeria monocytogenes*.

Compte tenu de la gravité potentielle de la listériose humaine, il est essentiel que les différents professionnels concernés mettent tout en oeuvre afin d'éviter la présence de *Listeria monocytogenes* dans les aliments.

En conséquence, le critère cible tant à la production qu'à la distribution est "absence de *Listeria monocytogenes* dans 25 grammes".

Toutefois, lorsque ce critère est impossible à respecter pour des raisons techniques, même en appliquant des règles de bonne pratique hygiénique, il conviendra de s'attacher à limiter la présence de *Listeria monocytogenes* au niveau le plus bas possible afin de limiter le niveau de contamination à moins de 100 *Listeria monocytogenes* par gramme.

En conséquence, il convient désormais, pour les produits à risque, lors de la réalisation des contrôles officiels de routine, de rechercher systématiquement *Listeria monocytogenes* en plus des autres genres recherchés conformément à l'Arrêté Ministériel du 21 décembre 1979.

Il en va de même des auto-contrôles réalisés par les professionnels. Je précise que ce contrôle qui a été systématisé dans le secteur des produits laitiers depuis 1988, le sera très prochainement en ce qui concerne d'autres produits, notamment les produits de charcuterie.

II - Conduite à tenir en cas d'isolement à partir d'un aliment de *Listeria monocytogenes* non épidémique.

Le présent chapitre présente des lignes directrices définissant la conduite à tenir dans le cas d'isolement de *Listeria monocytogenes* dans des aliments dans le cadre d'analyses effectuées lors d'un contrôle officiel.

Ces lignes directrices reposent sur 3 éléments :

- classement des aliments par catégories :
- identification et gradation des différentes mesures d'intervention ;
- conduite à tenir lorsqu'une analyse permet d'identifier la présence de *Listeria monocytogenes*.

Ces lignes directrices pourront être modifiées en fonction de l'évolution des données épidémiologiques techniques et scientifiques pour améliorer la sécurité de l'alimentation. Ces modifications devront tenir compte des possibilités techniques d'intervention raisonnablement envisageables.

Annexe 40 Note de Service DGAL Produits contaminés

A40

4.

1°) - Classement des aliments par catégorie :

a) - Aliments spécialement destinés à la consommation de populations à risque (aliments pour nourrissons, certains aliments spéciaux à usage médical ...).

b) - Aliments ayant fait l'objet d'un traitement assainissant dans leur conditionnement définitif ou conditionnés aseptiquement après traitement.

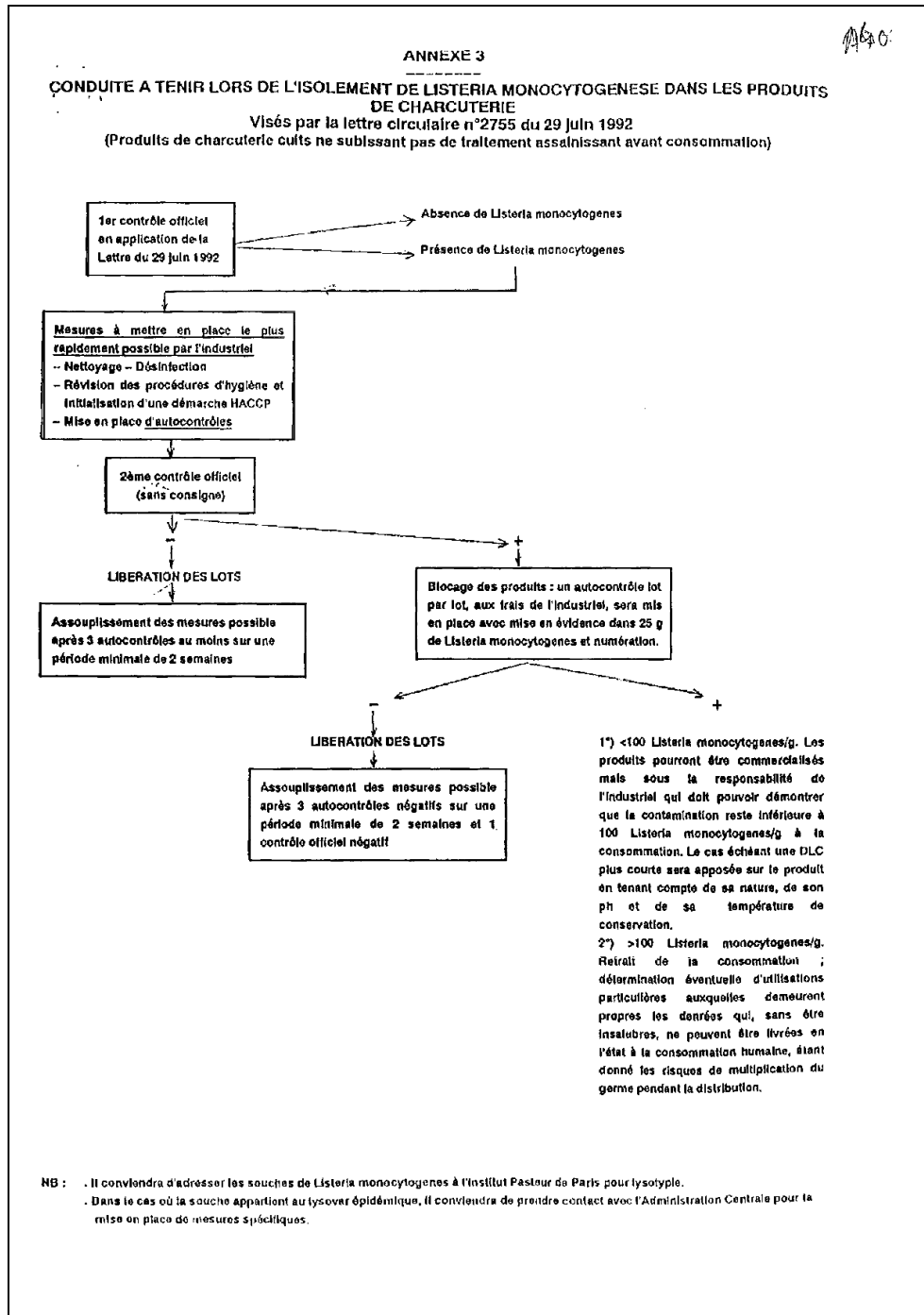
c) - Aliments n'ayant pas fait l'objet de traitement assainissant ou susceptibles d'avoir été recontaminés après traitement.

Ces aliments peuvent être :

C1 : des produits crus ou ayant subi un traitement considéré comme non assainissant (produits végétaux de 4ème gamme, produits fumés et/ou séchés, fromages autres qu'au lait pasteurisé ...).

C2 - des produits ayant subi un traitement assainissant puis ayant été remanipulés avant conditionnement.

Annexe 40 Note de Service DGAL Produits contaminés



Annexe 41 Avis du CSPHF du 8 septembre 1992 relatif à Lm et alimentation

A41
-89-

CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE

DE FRANCE

SECTION ALIMENTATION

Séance du 8 septembre 1992

AVIS RELATIF A *LISTERIA MONOCYTOGENES* ET ALIMENTATION

* Considérant que :

Diverses enquêtes épidémiologiques ont montré que la listériose humaine connaît en général une origine alimentaire.

Listeria monocytogenes est un germe ubiquiste, largement répandu dans l'environnement naturel (sol, eaux, végétation naturelle, prairies et cultures) et qu'il existe un portage asymptomatique chez l'homme et l'animal.

Il est, de ce fait, à l'heure actuelle, techniquement impossible de garantir l'absence totale de *Listeria monocytogenes* dans les denrées animales ou végétales brutes ainsi que dans les produits manipulés ou transformés, à l'exception des produits alimentaires ayant subi un traitement d'assainissement dans leur conditionnement définitif ou conditionnés aseptiquement après traitement.

Des règles d'hygiène appropriées et scrupuleusement appliquées tout au long de la chaîne alimentaire permettent néanmoins d'éviter, ou de réduire à un très faible niveau, la présence de *Listeria monocytogenes* dans les aliments.

* Considérant par ailleurs que :

Il résulte de l'observation mentionnée dans le 2^{ème} considérant des contacts fréquents de la population humaine avec le germe.

La listériose humaine évolue essentiellement sous forme de cas sporadiques parfois amplifiés de petites bouffées épidémiques voire de véritables épidémies. L'incidence de la maladie est faible (évaluée à 10 à 15 cas par million d'habitants en France par an) mais le taux de létalité est élevé (20 à 30 %).

Annexe 41 Avis du CSPHF relatif à Lm et alimentation

A 211

-- 2 --

* Considérant enfin que :

Les données épidémiologiques montrent que certaines catégories de consommateurs sont particulièrement sensibles : il s'agit en particulier des femmes enceintes, des nouveaux-nés, des personnes âgées, des personnes immunodéprimées (transplantations d'organes, cancers, sida), des personnes atteintes d'affections intercurrentes (diabète, maladies hépatiques chroniques, maladies vasculaires et collagénoses, défaut d'acidité gastrique).

* La Section Alimentation du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France est d'avis que :

Des mesures de prévention rigoureuses doivent exister à tous les stades de chaque filière agro-alimentaire afin de réduire l'incidence de la listériose humaine et de tendre pour l'ensemble des denrées alimentaires vers une absence de *Listeria monocytogenes*.

A ce titre, chaque opérateur de la chaîne alimentaire, à chaque stade depuis la culture ou l'élevage, la collecte ou l'abattage, la transformation, l'entreposage, le transport, la restauration, la distribution, jusqu'à l'utilisation domestique des aliments par le consommateur final, doit prendre toutes mesures appropriées, cohérentes avec la nature des produits alimentaires concernés, pour éviter la contamination des aliments par *Listeria monocytogenes*, en prévenir la multiplication, voire en assurer la destruction.

Dans ce but, outre les dispositions que doivent prendre les consommateurs, chaque opérateur doit respecter scrupuleusement les exigences réglementaires en vigueur relatives à la sécurité alimentaire et pour ce qui le concerne en propre ainsi que de façon concertée avec les autres partenaires de la filière, identifier les procédés essentiels à la sécurité des produits et assurer la détermination, la mise en œuvre, le suivi et la vérification des procédures de sécurité appropriées (système HACCP ou tout système équivalent). Des guides de bonnes pratiques hygiéniques devraient être conçus pour faciliter cette démarche dans chacun des secteurs concernés.

Lorsque les possibilités actuelles reconnues et utilisables d'intervention technique sur les produits et leur environnement permettent d'aboutir à l'absence de *Listeria monocytogenes*, il y a lieu de retirer de la consommation humaine en l'état les produits qui se révéleraient contaminés. Entrent dans cette catégorie les aliments spécialement destinés à la consommation de populations à risque (aliments pour nourrissons ou certains aliments spéciaux à usage médical par exemple), ainsi que les aliments ayant fait l'objet d'un traitement assainissant dans leur conditionnement définitif ou conditionnés aseptiquement après traitement. Cette attitude devrait également concerner les aliments ayant subi un traitement d'assainissement et susceptibles d'être recontaminés après traitement.

Annexe 41 Avis du CSPHF relatif à Lm et alimentation

AL1

- 3 -

Pour les autres produits où la contamination ne peut être, à l'heure actuelle, évitée et pour lesquels il n'est pas possible de garantir totalement l'absence de *Listeria monocytogenes*, il y a lieu d'interpréter la découverte de *Listeria monocytogenes* à partir de l'ensemble des données épidémiologiques, scientifiques, techniques, qui s'y réfèrent. Il y a lieu également de graduer les mesures prises à l'égard des produits en fonction notamment de leur nature, du stade de prélèvement, de leur mode d'utilisation et de leur implication dans des accidents liés à leur consommation, du taux rencontré de *Listeria monocytogenes* et de leurs possibilités de développement dans les produits concernés, des conditions générales d'hygiène de leur environnement. Pour ces produits, en tenant compte du fait que les données publiées dans la littérature scientifique montrent que dans la très grande majorité des cas, il n'a pas été constaté de listériose humaine liée à la consommation d'aliments renfermant moins de 100 *Listeria monocytogenes*/g, on considérera cette valeur comme le seuil maximum admissible au stade de la consommation ; lorsque des contaminations seront mises en évidence, des mesures correctives pouvant aller jusqu'au retrait de la consommation en l'état des produits contaminés seront immédiatement mises en place.

L'application de cette tolérance doit être accompagnée par l'observation permanente de ses conséquences sur l'évolution de l'incidence de la listériose humaine afin de réviser le principe ou les modalités d'application si nécessaire.

Dans tous les cas, il y a lieu de rappeler que l'existence de cette tolérance ne doit en aucun cas entraîner une diminution de la vigilance de chacun des opérateurs concernés et que cette tolérance ne saurait, en aucune façon, libérer les opérateurs concernés de l'application des dispositions juridiques relatives à l'obligation générale de sécurité et à la responsabilité du fait des produits défectueux.

Par ailleurs, il est souligné que l'information des catégories de consommateurs à risque est indispensable et qu'elle doit être effectuée systématiquement, par l'intermédiaire des professions de santé à l'usage desquelles des informations adaptées doivent être élaborées et diffusées.

Annexe 42 Enquête auprès des médecins

Fax reçu de : 33144738454

INSERM U263

12/12/95 14:53 Pg: 2

Le Réseau SENTINELLES

Le Réseau SENTINELLES est une des composantes du Réseau National d'Information de Surveillance et d'Évaluation des Maladies Transmissibles Acquises à l'Adulte (RISMA) de l'INSERM (Directeur : Pr. Ag. P. Flahault) et est dirigé par le Réseau National de Santé Publique et le Directeur Général de Santé.

Responsable
Dr. A. Flahault (1) 44 73 84 98

Administrateur
R. Miravets (1) 44 73 84 47

L. Sautel, Astizone (1) 44 73 84 97

Dr. F. Carrat (1) 44 73 84 46

Dr. P. Chauvin (1) 44 73 84 40

L. Dangouan (1) 44 73 84 31

S. Depietri (1) 44 01 13 42

Dr. C. Diez (1) 44 73 84 32

N. Jorrot (1) 44 73 84 39

V. Mouton (1) 44 73 84 88

O. Rasi (1) 44 73 84 34

Dr. J. Vignat (1) 44 73 84 31

Dr. J. Vignat (1) 44 73 84 31

Dr. J. Vignat (1) 44 73 84 31

Dr. J. Vignat (1) 44 73 84 31

Dr. J. Vignat (1) 44 73 84 31

Dr. J. Vignat (1) 44 73 84 31

Dr. J. Vignat (1) 44 73 84 31

Dr. J. Vignat (1) 44 73 84 31

Dr. J. Vignat (1) 44 73 84 31

Dr. J. Vignat (1) 44 73 84 31

Dr. J. Vignat (1) 44 73 84 31

Paris, le 18 décembre 1995

Objet : Enquête flash : plaquette « vous attendez un enfant », recommandations vis-à-vis de la listériose

Mon Cher Confrère,

En juin dernier, le Ministre chargé de la santé a adressé personnellement à l'ensemble des médecins généralistes français une plaquette d'information destinée à diffuser des messages d'éducation pour la santé auprès des femmes enceintes.

Six mois plus tard, la Direction Générale de la Santé et le Réseau National de Santé Publique souhaiterait évaluer cette action, et a choisi de le faire par le Réseau Sentinelles. Je vous propose donc de répondre à ce questionnaire que nous traiterons comme une enquête « flash » habituelle.

La Direction Générale de la Santé m'a assuré qu'elle disposait encore d'exemplaires en nombre suffisant pour que je puisse m'engager à vous en adresser avec la communication des résultats de cette enquête.

Je suis bien sûr à votre entière disposition pour toute information complémentaire concernant cette enquête, et vous remercie par avance de l'attention que vous acceptez de porter à ce travail.

Je vous prie de croire, Mon cher Confrère, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Docteur Antoine Flahault

PJ : questionnaire d'une page

Annexe 42 Enquête Flash sur une plaquette contenant des recommandations concernant la prévention de la listériose

Fax reçu de : 33144738454

INSERM U263

12/12/95 14:53 Pg: 3

<p>Fiche à retourner à</p> <p>Dr Antoine Flahault, INSERM U263, RNTMT, Faculté de Médecine Saint-Antoine, 27 rue Chaligny 75571 Paris cedex 12</p> <p>tel : 44 73 84 68 fax : 44 73 84 54</p>	<p>Placez ci-dessous votre cachet ou indiquez vos Nom et prénom</p> <hr/> <p>(ne rien inscrire ci-dessous)</p> <p>MedID..... / / / / /</p>
<p>1. Faites vous des recommandations aux femmes enceintes, sur le choix des produits alimentaires (fromages et charcuterie) pour la prévention de la listériose ?</p>	
	<p>systematiquement <input type="checkbox"/></p> <p>fréquemment <input type="checkbox"/></p> <p>parfois <input type="checkbox"/></p> <p>jamais <input type="checkbox"/></p>
<p>2. Avez-vous reçu la plaquette « vous attendez un enfant » envoyée par le ministre chargé de la santé en juin 1995 ?</p>	
	<p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non (passez à la quest. 3) <input type="checkbox"/></p> <p>Je ne m'en souviens plus <input type="checkbox"/></p>
<p>2.1. Pour faire des recommandations à vos patientes concernant la listériose, cette plaquette vous a-t-elle semblé :</p>	
	<p>un excellent support <input type="checkbox"/></p> <p>un bon support <input type="checkbox"/></p> <p>un support moyen <input type="checkbox"/></p> <p>un support inutile <input type="checkbox"/></p>
<p>2.2. Vis-à-vis du choix des produits alimentaires à préconiser pendant la grossesse, cette plaquette vous a-t-elle semblé un moyen de sensibilisation des médecins généralistes :</p>	
	<p>très efficace <input type="checkbox"/></p> <p>assez intéressant <input type="checkbox"/></p> <p>plutôt limité <input type="checkbox"/></p> <p>inutile <input type="checkbox"/></p>
<p>2.3. Avez-vous mis cette plaquette à la disposition de vos patientes ?</p>	
	<p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p> <p>Je ne m'en souviens plus <input type="checkbox"/></p>
<p>2.4. Avez-vous demandé d'autres exemplaires de cette plaquette auprès de la Direction Générale de la Santé ?</p>	
	<p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non (passez à la quest. 3) <input type="checkbox"/></p> <p>Je ne m'en souviens plus <input type="checkbox"/></p>
<p>2.5. Si oui, les avez-vous obtenus ?</p>	
	<p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p> <p>Je ne m'en souviens plus <input type="checkbox"/></p>
<p>3. Quel est, selon vous, les trois moyens les meilleurs pour faire connaître les recommandations vis-à-vis de la listériose aux médecins généralistes ? (mettre un numéro d'ordre croissant de 1 à 3, le meilleur moyen étant codé 1)</p>	
	<p>plaquette d'information <input type="checkbox"/></p> <p>revues médicales <input type="checkbox"/></p> <p>revues scientifiques <input type="checkbox"/></p> <p>presse syndicale <input type="checkbox"/></p> <p>presse grand public <input type="checkbox"/></p> <p>formation médic. continue <input type="checkbox"/></p> <p>ordre des médecins <input type="checkbox"/></p> <p>autres, préciser <input type="checkbox"/></p>
<p>4. Combien de femmes enceintes avez-vous vues en moyenne par mois en consultation depuis un an ?</p>	
	<p><i>Environ</i> <input type="checkbox"/></p>

Annexe 43 Note InVS 2007 sur l'augmentation de la listériose



INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

Le Directeur Général
Dir/GB/CDFU390.2007

Surveiller, alerter, prévenir

Saint - Maurice, le 9 octobre 2007

Monsieur le Directeur général de l'InVS

à

Monsieur le Directeur général de la Santé
Monsieur Didier HOUSSIN
14 avenue Dusquesne
75350 PARIS SP 07

Et

Monsieur le Directeur général de l'Alimentation
Monsieur Jean-Marc BOURGINAL
251 rue de Vaugirard
75732 PARIS

Et

Monsieur la Directrice générale de l'AFSSA
Madame Pascale BRIAND
23 Avenue du général De Gaulle
94701 MAISONS ALFORT CEDEX

Objet : Augmentation inexplicable de la listériose en France

L'InVS a observé une remontée de l'incidence de la listériose humaine en France en 2006. Une analyse des données du premier semestre 2007 a été réalisée pour voir si celle-ci se poursuivait en 2007, ce qui apparaît être le cas à partir des analyses préliminaires (note jointe). Cette augmentation s'inscrit dans un contexte européen similaire. L'augmentation touche presque exclusivement les personnes au-delà de 60 ans et l'ensemble du territoire.

L'analyse approfondie des données disponibles à l'InVS via la déclaration obligatoire et de celles issues du Centre National de Référence de l'Institut Pasteur ne permet pas de retrouver une souche ou un aliment particulier à l'origine de cette augmentation. A ce stade aucune hypothèse sérieuse ne peut être formulée. Des investigations complémentaires apparaissent nécessaires, notamment sur le niveau de contamination des aliments à risque, l'effet des teneurs en sel des aliments sur la croissance de *Listeria* et les traitements médicamenteux qui pourraient faciliter la survenue de listériose. L'InVS est à votre disposition pour approfondir ces questions.

Pr Gilles BRÜCKER

ANNEXES 2

DVD : extraits de journaux télévisés ou de reportage d'investigation ayant trait aux épidémies de listériose

1 : Epidémie 1993 : rillettes Leclerc

2 : Epidémie 1999 : rillettes Coudray

3 : Le grand journal de Karl Zéro : épidémies 1992-1999

4 : Epidémie 2000 : crise gouvernementale, producteur non identifié