

Surveillance de la listériose humaine en France, 1999-2011

Véronique Goulet (v.goulet@invs.sante.fr)¹, Alexandre Leclercq², Edith Laurent¹, Lisa A. King¹, Viviane Chenal-Francisque², Véronique Vaillant¹, Marie-Jo Letort¹, Marc Lecuit², Henriette de Valk¹

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

2/ Centre national de référence et Centre collaborateur de l'OMS des *Listeria*, Institut Pasteur, Paris, France

Résumé / Abstract

La listériose humaine est une maladie bactérienne qui se transmet par l'ingestion d'aliments contaminés. C'est une maladie à déclaration obligatoire. Un questionnaire alimentaire standardisé est complété par l'Agence régionale de santé pour chaque cas déclaré et transmis à l'Institut de veille sanitaire (InVS). Le Centre national de référence des *Listeria* (CNRL), situé à l'Institut Pasteur, contribue à la surveillance en caractérisant et génotypant les souches envoyées par les laboratoires. Ce typage permet de détecter rapidement les cas infectés simultanément avec une souche du même génotype, et à l'InVS de rechercher une source alimentaire commune dans les interrogatoires des cas signalés par le CNRL. En cas de suspicion d'une source commune, les investigations complémentaires sont effectuées par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) et ses services départementaux. Depuis 2001, six investigations ont permis d'identifier une source commune et d'éviter une épidémie. Depuis 2006, l'incidence reste stable autour de 0,5 cas/100 000 d'habitants, avec chaque année environ 300 cas, 50 décès et une douzaine de morts fœtales ou de mort-nés. Les formes materno-néonatales représentent 15% des cas avec un ratio de 5 cas/100 000 naissances. L'incidence actuelle est proche de celle rapportée par la plupart des pays européens où l'on observe également une stabilité de l'incidence depuis 2007.

Surveillance of human listeriosis in France, 1999-2011

Human listeriosis is a mandatory notifiable bacterial foodborne disease. A questionnaire on food consumption is completed by the regional department in charge of public health and transmitted to the French Institute for Public Health Surveillance (InVS). The National Reference Centre for Listeria (NRCL) located at the Paris Pasteur Institute also contributes to the surveillance by characterizing and genotyping strains sent by hospital laboratories. This typing is useful to rapidly detect cases infected with strains of the same genotype, and for the InVS to search for a common foodborne source by analysing the interviews of cases identified by the NRCL. If a common source is suspected, investigations are made by the Ministry of Agriculture's services. Since 2001, six investigations have contributed to identifying a common source and preventing an outbreak. Since 2006, the incidence is relatively stable at around 0.5 cases/100,000 inhabitants with 50 deaths each year and around 12 foetal deaths or stillborn. Maternoneonatal cases represent 15% of cases of listeriosis with an annual ratio of 5 cases/100,000 births. Incidence in France is similar to the one observed in the majority of European countries where incidence has also been stable since 2007.

Mots clés / Key words

Listériose, surveillance, incidence, France / Listeriosis, surveillance, incidence, France

Introduction

La listériose est une maladie bactérienne qui touche l'Homme (principalement les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes) et les animaux. C'est une maladie rare, mais qui a un impact en santé publique du fait de sa létalité élevée et de sa transmission alimentaire. La surveillance de la listériose humaine est menée conjointement en France par l'Institut de veille sanitaire (InVS) grâce à la déclaration obligatoire (DO), et par le Centre national de référence des *Listeria* (CNRL, Institut Pasteur, Paris) qui centralise et caractérise les souches de *L. monocytogenes* isolées chez l'Homme en provenance des laboratoires de microbiologie. La DO permet de disposer d'informations sur le nombre et les caractéristiques des cas afin de suivre les tendances évolutives de la maladie. L'un des objectifs principaux de la surveillance microbiologique effectuée par le CNRL est la détection précoce des cas groupés. Le signalement précoce de cas groupés a pour but de repérer au plus vite une menace épidémique afin d'éviter la survenue d'épidémies touchant plusieurs dizaines de cas, telles que celles survenues en France dans les années 1990-2000 et, plus récemment, sur le continent nord-américain (2008, Canada : 38 cas ; 2011, États-Unis : 146 cas dont 30 décès) [1;2].

Méthodes

Les cas de listériose sont déclarés, par les biologistes ou les médecins en charge des malades, à l'Agence régionale de santé (ARS) de leur région. Le médecin de l'ARS s'assure que la souche de *L. monocytogenes* a bien été envoyée au CNRL et a pour mission de compléter un questionnaire alimentaire auprès du cas ou d'un de ses proches, qui permet de connaître précocement la consommation alimentaire du patient en limitant au maximum les biais de mémorisation. S'il s'agit d'une forme neuroméningée (forme clinique observée fréquemment lors d'épidémies liées à la consommation de produits fortement contaminés), il propose la réalisation de prélèvements alimentaires au domicile du cas. Si le patient accepte, il contacte la Direction départementale de la protection des populations (DDPP) qui se charge des prélèvements et les fait analyser par un laboratoire agréé. Les souches isolées sont envoyées au CNRL où elles sont caractérisées et comparées à la souche isolée du patient. Le but est d'identifier les aliments à l'origine des cas de listériose, pour mettre en place précocement des mesures de maîtrise afin d'éviter la survenue ultérieure de nouveaux cas.

Quelle que soit la forme clinique de listériose, les ARS transmettent à l'InVS le questionnaire de DO et l'interrogatoire alimentaire. Le CNRL, de son côté, signale à l'InVS de façon systématique toutes les souches reçues provenant d'un prélèvement humain, ce qui permet à l'InVS de détecter des cas non notifiés. Ce système est très efficace car il s'auto-potentialise, en permettant aux ARS de récupérer les cas non signalés par la DO et au CNRL d'améliorer l'exhaustivité de la surveillance microbiologique.

Chaque souche adressée au CNR est identifiée, génotypée par PCR multiplex, puis typée par électrophorèse en champ pulsé après la macrorestriction de l'ADN total, selon le protocole standardisé du réseau *PulseNet Europe*. Sur la base d'une comparaison visuelle et, depuis 2005, au moyen du logiciel BioNumerics® qui compare les profils numérisés, les souches présentant des profils similaires de macrorestriction d'ADN avec les enzymes de restriction *Apal* et *Ascl* sont considérées comme du même pulsotype.

Si le CNR identifie, sur une période de moins de six semaines, au moins 3 cas humains dont les souches présentent les mêmes caractéristiques microbiologiques (génotype PCR et pulsotype), il signale ces cas à l'InVS, informe les membres de la «Cellule *Listeria*»¹ chargée de la coordination des investigations et des actions, et transmet le pulsotype de cette souche au Laboratoire national de référence des *Listeria monocytogenes* (LNRL, Anses, Maisons-Alfort). Si l'analyse des informations disponibles suggère que ces cas sont susceptibles d'être reliés sur le plan épidémiologique, l'InVS active la Cellule *Listeria* qui décide des investigations à entreprendre afin d'identifier rapidement un éventuel aliment commun à l'origine de ces cas.

La définition de cas est basée sur l'isolement de *L. monocytogenes* (Lm) d'un site habituellement stérile. Si cet isolement a été effectué dans le cadre d'une grossesse ou chez un nouveau-né de moins de 1 mois, le cas est considéré comme materno-néonatal (MN), avec un seul cas comptabilisé si la souche est isolée chez une mère et son nouveau-né. Tout autre cas est considéré comme non materno-néonatal (nonMN). Le questionnaire alimentaire comporte une liste d'aliments qui, d'après les connaissances scientifiques,

¹ La Cellule *Listeria* est constituée de représentants de la Direction générale de la santé (DGS), de l'InVS, du CNR *Listeria*, de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), de la Direction générale de l'alimentation (DGAL) et de la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF).

Tableau 1 Incidence, forme clinique, et mortalité de la listériose humaine en France de 1999 à 2011 (source : Déclaration Obligatoire/InVS) / **Table 1** Incidence, clinical form and mortality of human listeriosis in France from 1999 to 2011 (source: mandatory reports/InVS)

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
France entière	269	263	188	220	209	236	221	290	319	276	328	312	282
France métropolitaine	261	257	183	214	202	234	216	277	311	271	323	307	280
Incidence (/100 000 habitants)	0,45	0,44	0,31	0,36	0,34	0,38	0,36	0,46	0,50	0,43	0,51	0,49	0,44
Formes non materno-néonatales													
Total cas	202	199	144	165	162	187	182	254	273	245	278	269	247
Forme bactériémique	117	106	85	87	99	124	113	170	173	159	173	168	171
Forme neuroméningée	70	78	51	70	55	54	62	67	86	70	87	78	68
Forme localisée	15	15	8	8	8	9	7	17	14	16	18	23	8
Décès	47	35	46	35	27	38	31	56	59	39	68	53	49
Létalité	23%	18%	32%	21%	17%	20%	17%	22%	22%	16%	24%	20%	20%
Sexe													
Féminin	78	74	55	70	74	76	76	116	104	107	111	106	97
Masculin	124	125	89	95	88	111	106	138	169	138	167	163	150
Formes materno-néonatales (femmes enceintes et nouveau-nés <30 jours)													
Total cas	67	64	44	55	47	49	39	36	46	32	50	43	35
Ratio/100 000 naissances	8,6	7,9	5,5	6,9	5,9	6,1	4,8	4,3	5,6	3,8	6,0	5,2	4,2
Mort fœtale (avortement spontané)	8	14	5	11	5	6	6	8	6	7	9	4	6
Mort-né	5	7	5	8	5	7	4	2	7	4	5	9	2
Décès après naissance	6	2	3	3	3	3	1	0	1	0	2	1	1
Létalité foeto-neonatale	28%	36%	30%	40%	28%	33%	28%	28%	30%	34%	32%	33%	26%

peuvent être potentiellement contaminés par *L. monocytogenes* au moment de leur consommation. Le logiciel Stata® a été utilisé pour comparer les incidences (incidence ratio) et les moyennes (test de Kruskal-Wallis).

Résultats

En France, le nombre de cas de listériose avait été divisé par 3 entre 1987 et 1997, avec une décroissance particulièrement marquée chez les femmes enceintes et les sujets non immunodéprimés, principalement grâce à la prise en compte du risque *Listeria* par les exploitants agro-alimentaires dans leurs plans de maîtrise de la contamination biologique [3]. L'incidence a continué à diminuer jusqu'en 2001 puis s'est stabilisée de 2001 à 2005. Cette tendance s'est inversée en 2006 avec une augmentation du nombre de cas qui s'est poursuivie en 2007, essentiellement chez les sujets de plus de 60 ans [4]. L'augmentation chez les personnes âgées de plus de 60 ans était similaire chez les sujets immunodéprimés et chez les non-immunodéprimés, et concernait principalement les formes bactériémiques [5]. Depuis 2007, l'incidence est stable autour de 0,5 cas/100 000 habitants, avec chaque année environ 300 cas, 50 décès et une douzaine de morts fœtales ou de mort-nés (tableau 1). Les formes materno-néonatales représentent 15% des cas avec un ratio de 5 cas/100 000 naissances.

On n'observe pas de variation importante de l'incidence d'une région à l'autre. Sur la période 2008-2011, l'incidence varie de 0,31/100 000 habitants (Picardie) à 0,66/100 000 habitants (Rhône-Alpes) avec une médiane régionale à 0,4/100 000 habitants. Les variations parfois observées dans une même région d'une année sur l'autre n'ont pas été expliquées par l'émergence d'une souche particulière et semblent plutôt dues à des fluctuations

aléatoires. Ces différences ne peuvent être dues à des biais de surveillance car l'exhaustivité de la DO est très satisfaisante. Elle a été estimée par la méthode capture-recapture avec le réseau Epibac à 87% [84%-89%] en 2001 et à 92% [91%-94%] en 2006 [6]. Le CNRL reçoit plus de 97% des souches des cas déclarés par la DO.

Sur une période de 12 ans, les moyennes mensuelles diffèrent ($p < 0,001$). De façon régulière, le nombre de cas est plus élevé en été (juin, juillet et août) et plus faible en février et décembre (figure 1). En revanche, pour certains mois comme janvier, les fluctuations sont très importantes d'une année sur l'autre.

L'analyse des cas déclarés de 2001 à 2008 a permis d'identifier les terrains les plus à risque de contracter la listériose (incidence > 5 listérioses/100 000 cas) : hémopathies, certains cancers, maladie de Horton, patients sous dialyse rénale, patients greffés, cirrhose hépatique ainsi que les femmes enceintes [7]. Elle a montré également que, bien que l'incidence de la listériose soit très liée à l'âge (figure 2) avec une augmentation importante de l'incidence à partir de 60 ans, c'est le terrain qui semble être le facteur de risque le plus déterminant.

Selon le bilan des 140 investigations de cas de listérioses neuroméningées réalisés de 2003 à 2008, 63 investigations (45%) ont donné lieu à des prélèvements alimentaires positifs à Lm [8]. Une souche d'un pulsotype similaire à celle du malade a été retrouvée lors de 23 investigations (16%). Les prélèvements avaient été réalisés lors d'investigations à domicile ($n=17$), dans des cuisines hospitalières ($n=2$) et dans les lieux d'achat ($n=4$).

Une dizaine de signalements de cas groupés est effectuée chaque année par le CNRL depuis 2006 (2006 : 11 ; 2007 : 16 ; 2008 : 9 ; 2009 : 11 ; 2010 : 10 ; 2011 : 9). Les cas inclus dans un signal représentent 26% de l'ensemble des

Figure 1 Distribution mensuelle du nombre de cas de listériose humaine sur une période de 12 ans (France, 1999-2011) / **Figure 1** Distribution by month of cases of human listeriosis on a 12 years period (France, 1999-2011)

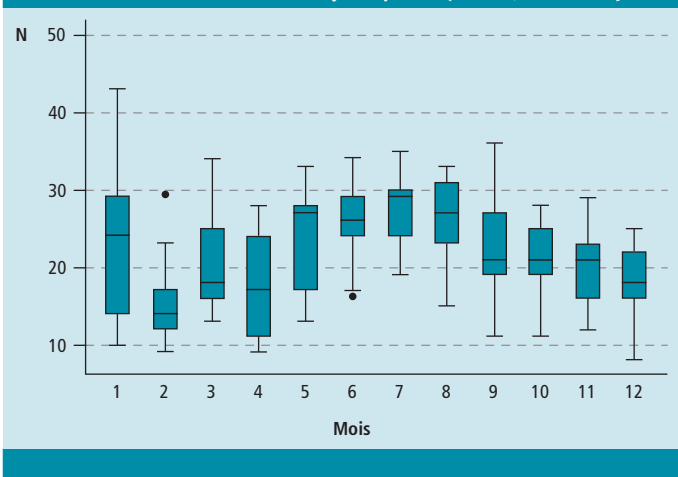


Figure 2 Incidence par classe d'âge des listérioses humaines (France, 2008-2011) / **Figure 2** Incidence of human listeriosis by age group (France, 2008-2011)

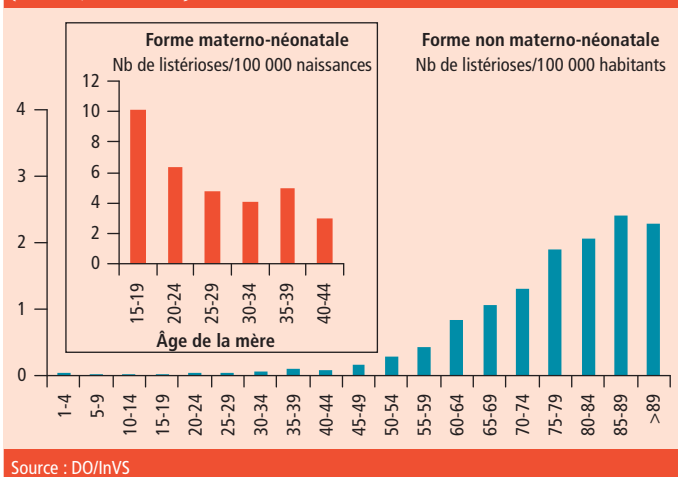


Tableau 2 Distribution (en %) des souches de *Listeria monocytogenes* isolées de cas humains par géosérotype de 1999 à 2011 (Source : CNR Listeria/ Institut Pasteur) / **Table 2** Distribution of strains of *L. monocytogenes* isolated from human cases by genosero grouping between 1999 and 2011 (Source: NRC for Listeria/ Institut Pasteur)

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

cas de listériose. Depuis l'épidémie de 2000 à l'origine de 31 cas [9], 6 investigations de cas groupés ont permis d'identifier ou d'avoir une hypothèse forte sur une source commune. Dans 4 de ces investigations, une souche de pulstotype similaire à celles des malades avait été retrouvée soit à domicile, soit sur le lieu de production de l'aliment soupçonné. Dans une autre investigation, un aliment a été impliqué sur des arguments épidémiologiques (saumon fumé) mais aucun producteur n'a été identifié. La sixième investigation concernait 5 cas de listériose chez des malades hospitalisés en 2009 dans le même établissement, sur une période de trois mois. Des Lm de pulstotypes similaires à celui des malades ont été isolées dans l'environnement, sur des repas témoins et sur l'appareil à trancher de la cuisine hospitalière. Le produit à l'origine de la contamination de la cuisine n'a pas été identifié.

La distribution des géosérotypes n'a pas changé ces dernières années (tableau 2). Comme les années précédentes, le géosérotype IVb est majoritaire. Il existe une grande diversité dans les pulstotypes des souches de Lm isolées chez les malades. Ainsi en 2011, 94 cas ont été contaminés par une Lm d'un pulstotype unique pour l'année en cours (tableau 3). Cependant, à côté de ces Lm de pulstotype rare, il existe des Lm avec des pulstotypes identifiés régulièrement que l'on pourrait qualifier d'endémiques.

Conclusion

Le dispositif de surveillance et d'investigations de la listériose humaine en France, basé sur la collaboration étroite entre l'InVS, le CNR des *Listeria*, la DGAL et les services territoriaux, apparaît performant. Depuis 2001, aucun épisode épidémique d'ampleur n'est survenu en France. Une source alimentaire commune identifiée ou fortement suspectée pour plusieurs épisodes de cas groupés a permis de mettre en place des mesures de maîtrise. L'augmentation de l'incidence des listérioses sporadiques observée en 2006 et 2007 ne s'est pas poursuivie ensuite.

En Europe, une augmentation de l'incidence avait été observée de 1999 à 2006 dans neuf pays (Allemagne, Irlande, Lituanie, Pays-Bas, Espagne, Royaume-Uni, Belgique, Danemark et Finlande) [4]. L'analyse de Gillespie *et al.* [9] avait montré que les caractéristiques de cette augmentation en Angleterre et au Pays de Galles (sujets âgés de plus de 60 ans, forme bactériémique, concernant la plupart des régions, souches de sous-types variés) étaient similaires à celles observées en France. De 2006 à 2010, l'incidence des cas rapportés par 25 États-membres à l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) est restée stable (0,35 cas/100 000 habitants) [10]. En 2010, trois pays (Danemark, Finlande et Espagne) se sont distingués par une incidence bien plus élevée que la moyenne (>1 cas/100 000 habitants), sept pays (Autriche, Belgique, Estonie, Allemagne, Pays-Bas, Slovaquie et Suède) avaient une incidence proche de celle de la France (comprise entre 0,4 et 0,7/100 000 habitants).

Le Royaume-Uni faisait partie des pays qui rapportaient une incidence plus faible (0,28 cas/100 000 habitants).

Vu les progrès thérapeutiques et l'allongement de l'espérance de vie, le nombre de personnes vivant avec des défenses immunitaires affaiblies va augmenter notablement dans les années à venir. Pour éviter une remontée de l'incidence de la listériose, il est important de maintenir la maîtrise de ce pathogène dans la chaîne alimentaire, mais également de promouvoir auprès des personnes les plus vulnérables les recommandations hygiéno-diététiques diffusées par le ministère chargé de la Santé [11].

Références

- [1] 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;75(1):71-8.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. Multistate outbreak of listeriosis linked to whole cantaloupes from Jensen Farms, Colorado [Internet]. Disponible à : <http://www.cdc.gov/listeria/outbreaks/cantaloupes-jensen-farms/120811/index.html>
- [3] 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(6):983-9.
- [4] Goulet V, Hedberg C, Le Monnier A, de Valk H. Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(5):734-40.
- [5] Goulet V, Leclercq A, Vaillant V, Le Monnier A, Laurent E, Thierry-Bled F, *et al.* Recrudescence récente des cas de listériose en France. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008;(30-31):268-72.
- [6] Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Avis sur l'augmentation des cas de listériose et le lien éventuel avec les modes de production, de la préparation et de consommation des aliments. Maisons-Alfort: Afssa; 2009. 65 p.
- [7] Goulet V, Hebert M, Hedberg C, Laurent E, Vaillant V, De Valk H, *et al.* Incidence of listeriosis and related mortality among groups at risk of acquiring listeriosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54(5):652-60.
- [8] Goulet V, Leclercq A, Laurent E, King L, Dusch V, Salem S, *et al.* Food Investigation of sporadic cases of neuroinvasive listeriosis. ISOPOL (International Symposium On Problems Of Listeriosis) XVII, Porto, May 5-8th 2010.
- [9] 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(9):1361-6.
- [10] European Food Safety Agency, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2010. *EFSA Journal.* (2012);10(3):2597. [442p]. Disponible à : <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2597.htm>
- [11] Ministère en charge de la Santé : <http://www.sante.gouv.fr/listeriose.html>

Les données de surveillance de la listériose sont accessibles sur le site de l'InVS à l'adresse : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/listeriose/default.htm>
Les données du CNR *Listeria* sont accessibles à l'adresse : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/cnr/listeria>

Tableau 3 Distribution des différents pulstotypes des souches de *Listeria monocytogenes* isolées de cas humains en fonction de leur fréquence d'identification de 2008 à 2011 (Source : CNR Listeria/Institut Pasteur) / **Table 3** Distribution of different pulsotypes of *L. monocytogenes* isolated from human cases by rate of identification between 2008 and 2011 (Source: NRC for Listeria/ Institut Pasteur)

Fréquence des différents pulstotypes <i>AsclI/Apal</i> identifiés par an	Nombre de pulstotypes différents			
	2008 (268 cas)	2009 (319 cas)	2010 (298 cas)	2011 (277 cas)
Pulstotype identifié une fois *	96	96	84	94
Pulstotype identifié 2 -5 fois	26	24	33	31
Pulstotype identifié 6-12 fois	7	5	3	4
Pulstotype identifié >12 fois	2	6	5	4
Total des pulstotypes <i>AsclI/Apal</i>	131	131	125	133

* Interprétation: en 2008 : 96 cas de listérioses ont été infectés par une souche de Lm d'un pulstotype unique pour l'année considérée.