Nantes Université

Master 1 Science du médicament

Physiopathologie des infections à *Listeria monocytogenes*

Dr Louise Ruffier d'Epenoux
Praticien Hospitalo Universitaire – CHU Nantes
louise.ruffierdepenoux@chu-nantes.fr

Midi Libre

Rappel produit : attention, ces fromages sont potentiellement contaminés à la Listeria

La listériose est une maladie qui peut être grave et dont le délai d'incubation peut aller jusqu'à huit semaines. / PIXABAY

LADEPECHE.fr

9°/6° Toulouse Rechercher Journal

mardi 17 janvier 2023, Sainte Roseline

Accueil / Santé

Rappel de produit : des fromages contaminés par la Listeria vendus dans toute la France

Les articles de charcuterie sont probablement les coupables de la nouvelle épidémie mortelle de Listeria, selon le CDC

Henri Aunola · novembre 14, 2022 · 2 minutes de lecture

Listeria : des crevettes potentiellement contaminées rappelées dans toute la France

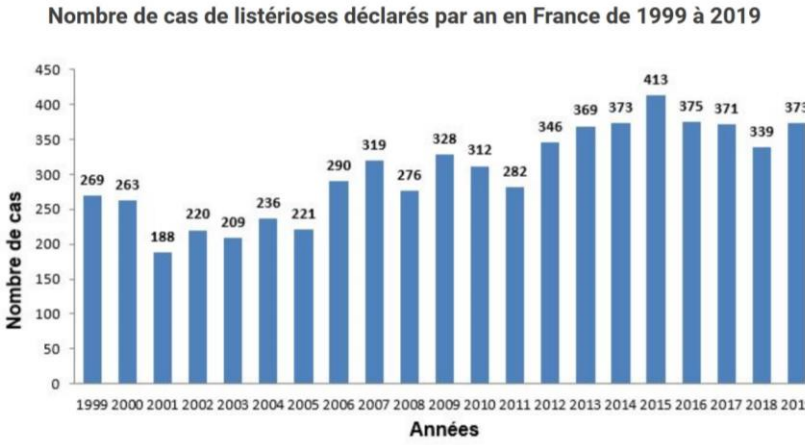
Lecture 1 min

Accueil • France

Listeria monocytogenes

Epidémiologie

- Cas sporadiques + cas groupés voire des épidémies
- Rare en Fr (300 à 400 cas/an), mais fort taux de mortalité (20 – 30%)



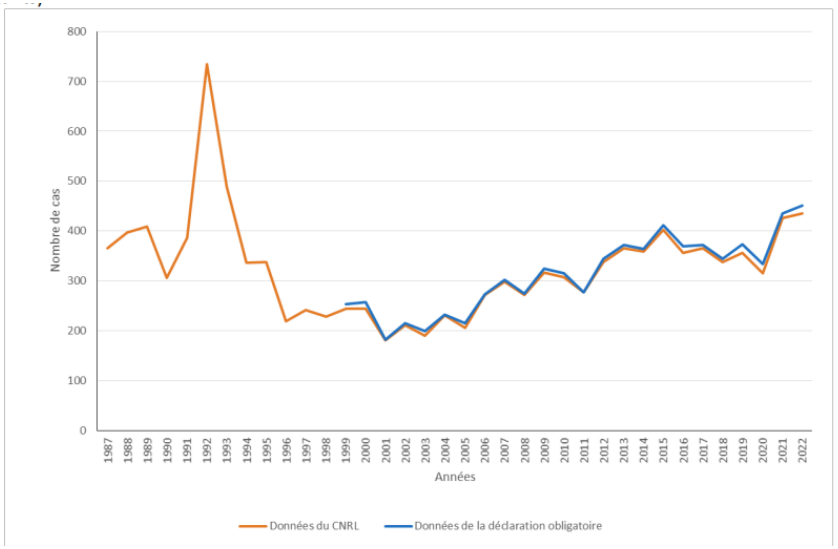


Figure 4. Nombre de cas recensés en France par le CNRL et par la Déclaration Obligatoire (Source : SpF) entre 1987 et 2022

https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/listeriose/donnees/#tabs

Habitat et niches écologiques

- **Bactérie ubiquiste**, tellurique, très largement répandue dans l'environnement et résistante dans le milieu extérieur, lacs, rivières, eaux d'égouts ou de baies, la végétation principalement en décomposition, etc
- Les **ensilages** mal faits (acidification insuffisante) peuvent contenir *des L. monocytogenes* en grandes quantités et sont à l'origine de la contamination des ruminants

Habitat et niches écologiques

Survie et croissance dans les conditions extrêmes de l'environnement

	minimum	optimum	maximum
température	0°C	37°C	45°C
pH	4.4	7.0	9.6
sel	-	-	12%
aw	0.92	0.97	-

- Large gamme de pH (4,5 à 9)
- Large variation de température (0 à 45°)
- Tolère de hautes concentrations en sels (pousse à 10% et même jusqu'à 20% (bactéries halotolérantes)

Habitat et niches écologiques

Survie et croissance dans les conditions extrêmes de l'environnement

milieu	temps de survie (jours)
sol	154
fécès des ruminants	182-2190
boues	35
ensilage	180-2190
eau	790-928

Mode de transmission chez l'homme

Transmission :

- (rare) **Contact direct** avec l'animal : vétérinaire, fermier
- (99 % cas) **Transmission par ingestion d'aliments contaminés** (produits laitiers, œufs, viande)
  - D'abord évoquée lors des premières épidémies des années 60 et 70
  - Affirmée par l'investigation d'une épidémie ayant impliqué 41 patients suite à la consommation de coleslaw au Canada 1981 (Schlech, Lancet 1983)

Comment *L. monocytogenes* se retrouve dans nos assiettes?

1. **Cultures maraichères**
2. **Filière lait** : mammite *à L. monocytogenes* : infection chronique à l'origine de la contamination du lait
3. **Filière viande** : 6 à 30 % des bovins, ovins, porcins, caprins et poulets hébergent naturellement cette bactérie dans leur tube digestif. Ces animaux constituent pour l'Homme la principale source de contamination
4. **Contaminations croisées dans l'industrie agroalimentaire** : à partir de matériaux contaminés

Facteurs de risque associés :

Importance du terrain (Goulet *et al.*, BEH 2004) :

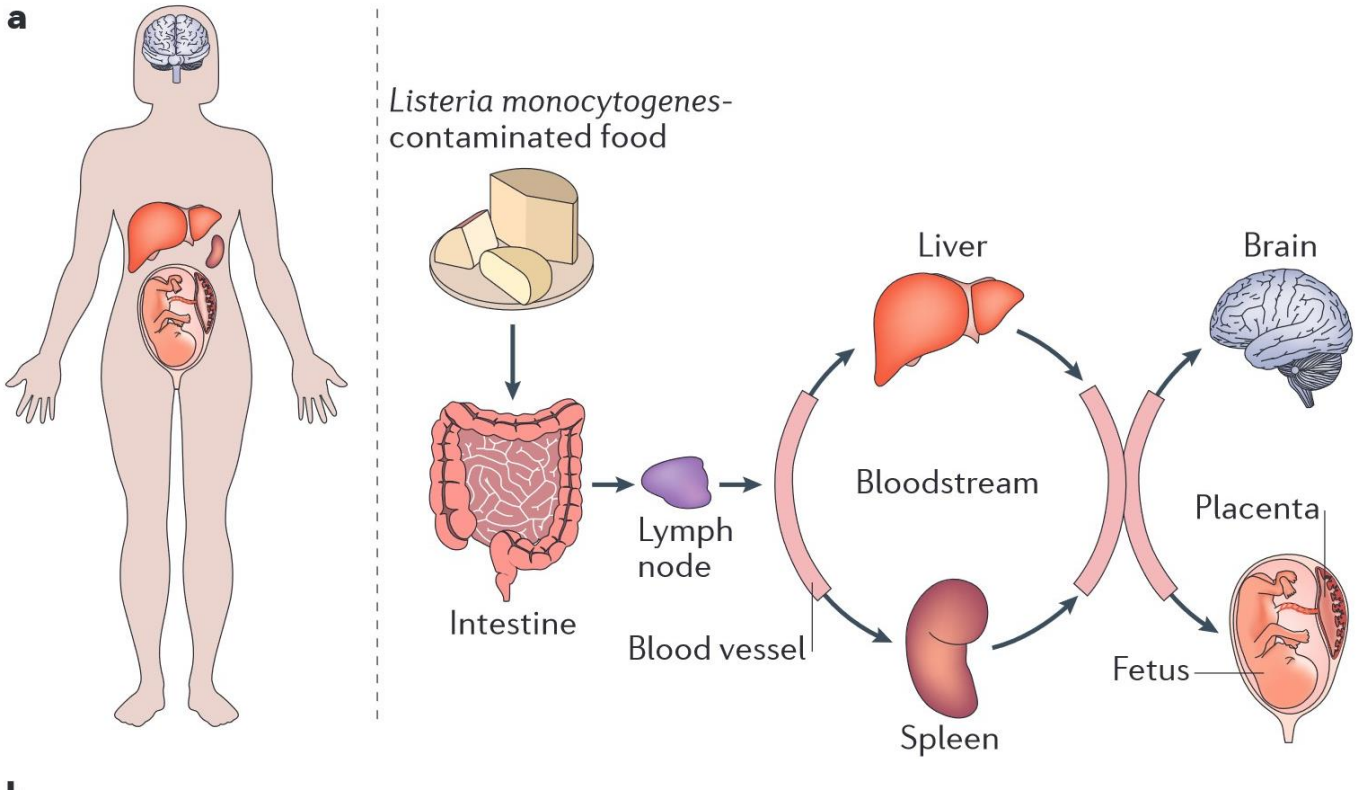
70 % patients avec un ou plusieurs facteurs de risque :

- Age > ou = 60 ans
- Patient fragilisé (cancer, pathologie chronique, éthylisme, cirrhose, diabète, etc..)
- ID (corticothérapie, chimiothérapie, immunosuppresseur, SIDA, etc..)
- Femmes enceintes, nouveau nés

30 % sujets sans facteur de risque identifié:

- Probable prédisposition génétique

Physiopathologie générale (d'après M. Lecuit et al 2005)



Radoshevich et al., Nature review 2017

Formes cliniques chez l'adulte

Gastroentérite fébrile (patients sans FR)

Listériose adulte (patients avec FR)

- Méningite, méningo-encéphalite
- Abcès cérébraux

DO

Listériose materno-néonatale

Forme materno fœtale

- Femme enceinte : maladie pseudo-grippale
- Avant le 5ème mois : avortement
- Après le 5ème mois : accouchement prématuré possible
- Infection du fœtus soit *in utero* par voie sanguine (90 % des cas) soit par la filière génitale (10 % des cas)

Listériose néonatale

- Infection précoce avec rupture des membranes
- Septicémie, forme méningée, forme conjonctivale rarissime

Listériose femme enceinte

- Bactériémie souvent asymptomatique, syndrome pseudo grippal

Formes cliniques

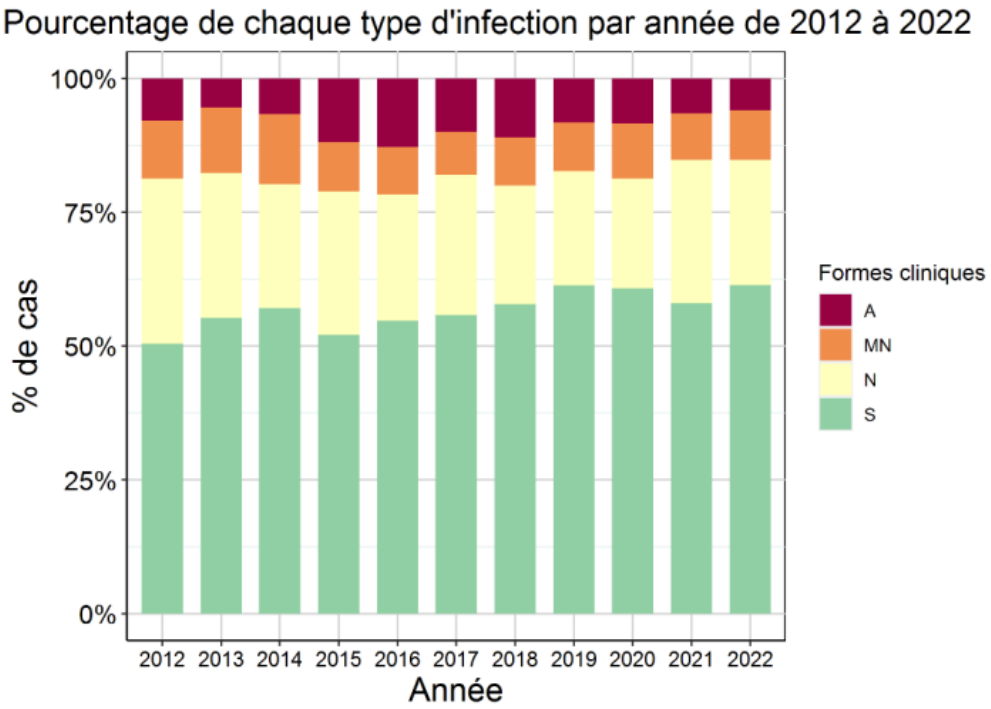


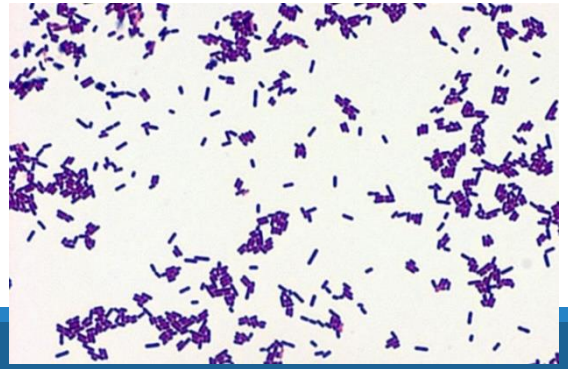
Figure 7. Distribution des cas de listériose survenus en France métropolitaine depuis 2012 par forme clinique et par année. Formes cliniques : S, Septicémique ; N, Neurologique; MN, Materno-Néonatale ; A, Autres formes.

Diagnostic bactériologique

Prélèvements

- Chez la femme enceinte : Hémoculture, Liquide amniotique, Placenta
- Chez le nouveau-né : Liquide gastrique , PL (LCR), Hémoculture
- Chez l'adulte : Hémoculture, LCR

Examen Direct du LCR : Aspect cytologique de type panaché avec PNN et Lymphocytes ou méningite à liquide claire +/- BGP



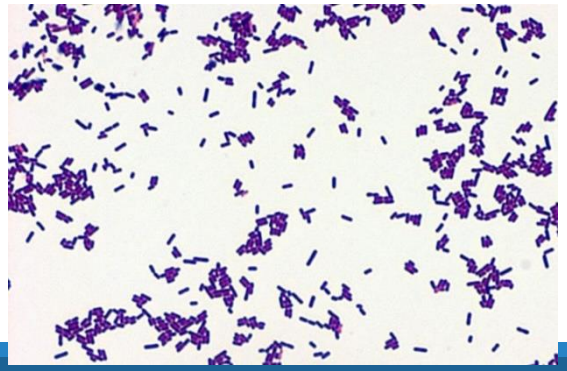
Caractères microbiologiques

Morphologiques :

- Petits bacilles Gram positifs, régulièrement colorés, non sporulés, immobiles à 37°C mais mobiles à 20°C (ciliature péritriche)

Culturaux :

- Aérobie-anaérobie facultative
- Peu exigeante mais dont la croissance est favorisée sur gélose au sang
- Petites colonies translucides entourées d'une ß-hémolyse (complète) étroite
- Catalase positive
- Hydrolyse rapide de l'esculine

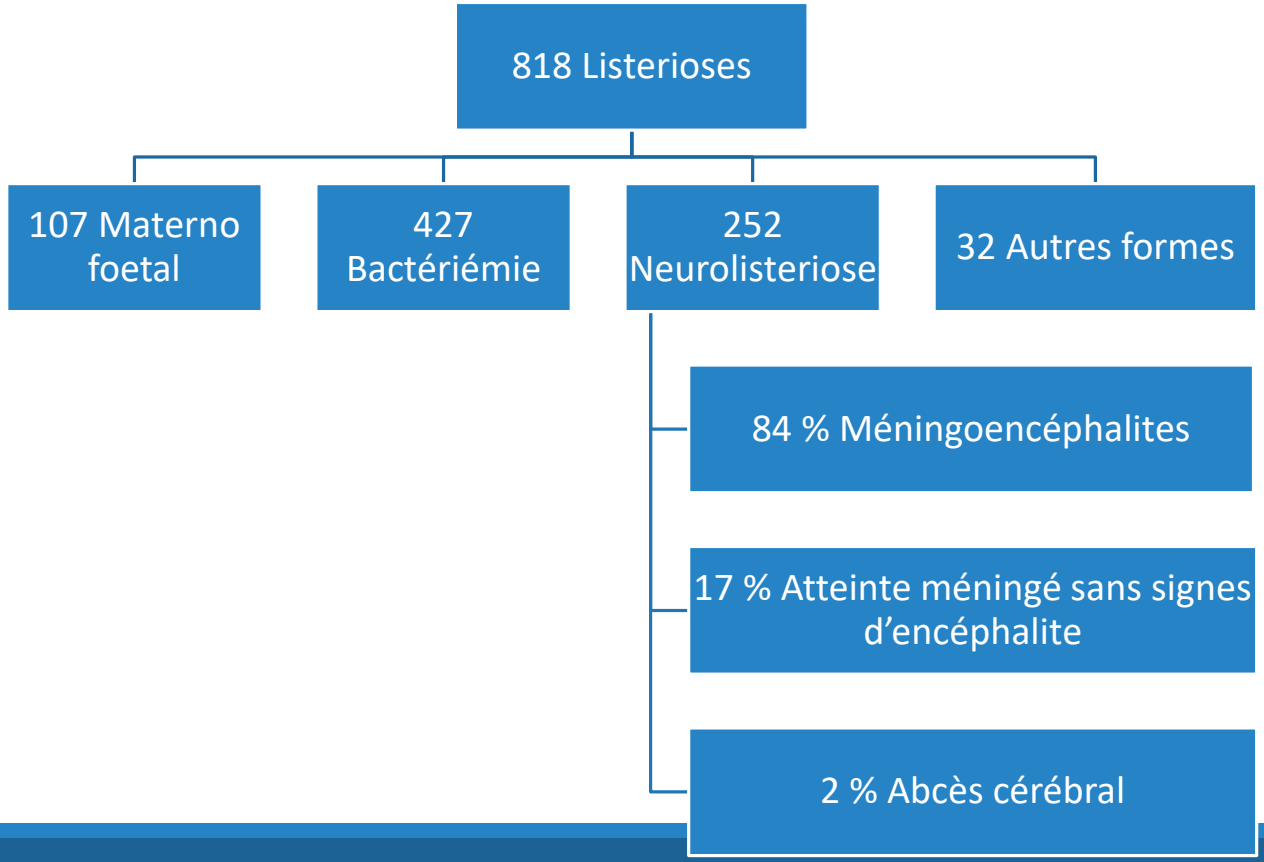


Quid du diagnostic?

Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study

Caroline Charlier, Alexandre Leclercq, Benoît Cazenave, Benoît Pilmis, Benoît Henry, Amanda Lopes, Mylène Maury, Alexandra Moura, François Goffinet, Hélène Bracq Dieye, et al.

- Etude observationnelle, prospective nationale multicentrique (372 centres)
- Nov 2009, Juillet 2013



Quid du diagnostic?

Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study

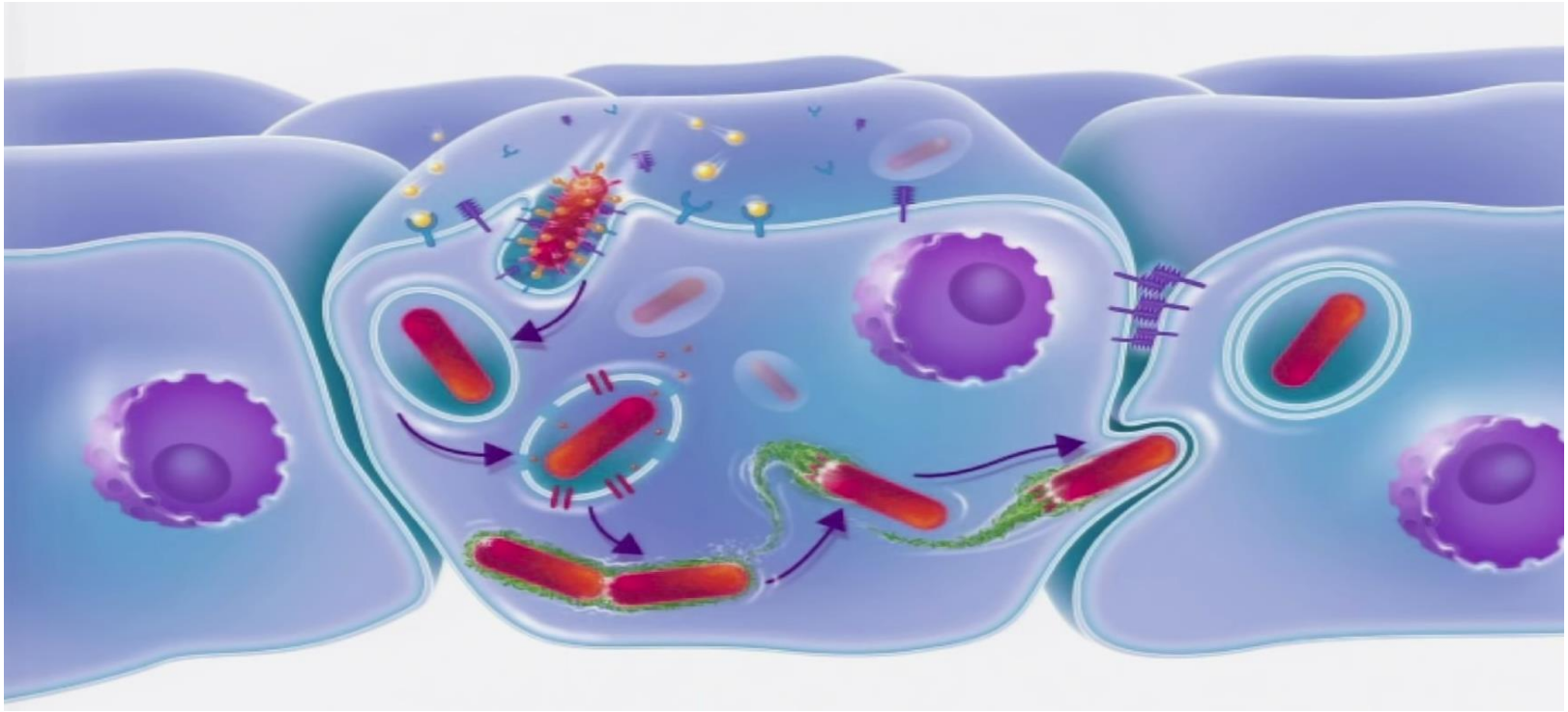
Caroline Charlier, Alexandre Leclercq, Benoît Cazenave, Benoît Pilmis, Benoît Henry, Amanda Lopes, Mylène Maury, Alexandra Moura, François Goffinet, Hélène Bracq Dieye, et al.

- Etude observationnelle, prospective nationale multicentrique (372 centres)
- Nov 2009, Juillet 2013

Examen Direct	74/235	32%
Culture Positive	197/235	84%
PCR	10/16	63%

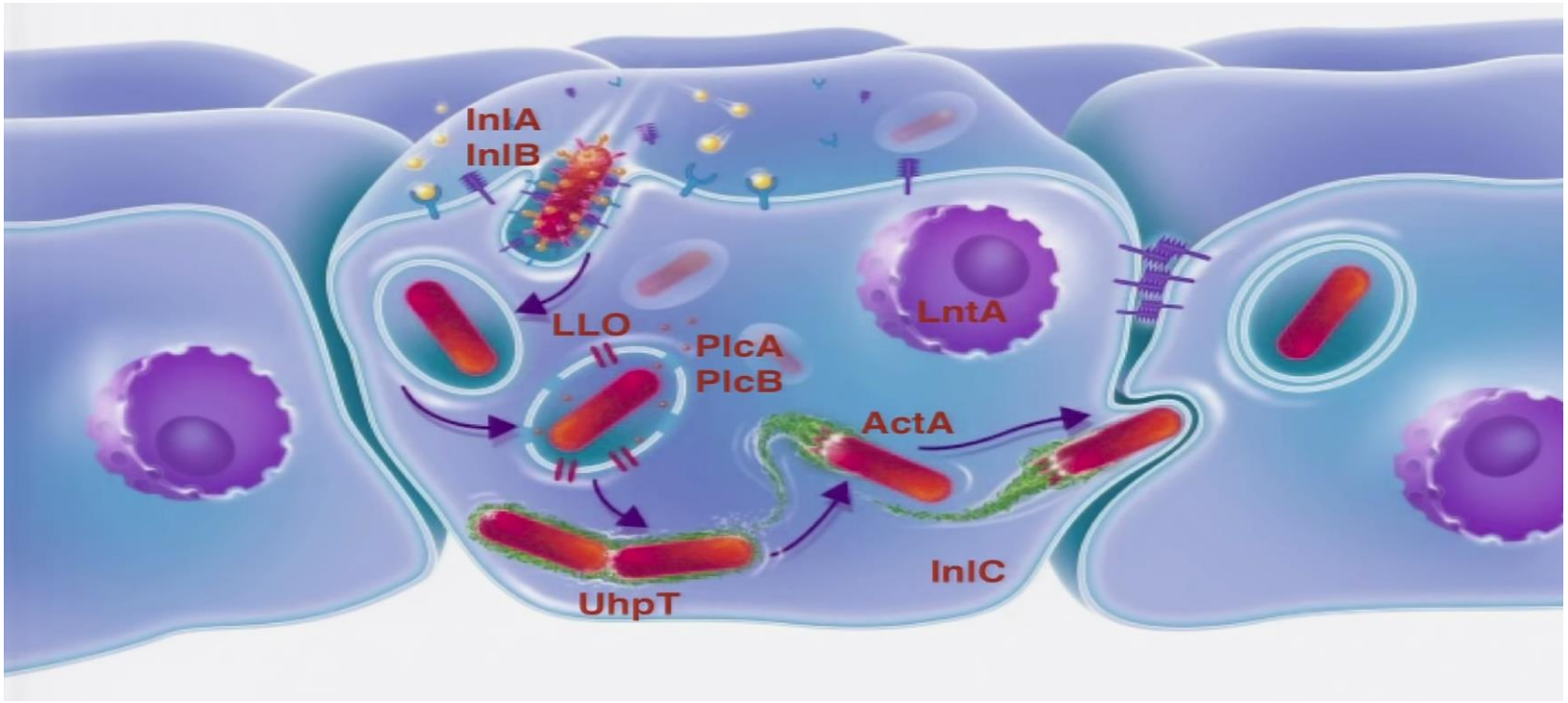
1/1: ARN 16S amplification
8/14 : Amplification gène *hly* (code pour listeriolysine (a pore forming cytolysin)
1/1: Technique d'amplification locale non spécifiée

Listeria monocytogenes : un as de la piraterie cellulaire



D’après Alice Lebreton, ENS-PSL : https://www.youtube.com/watch?v=-bw1lLQtNaY

Listeria monocytogenes : un as de la piraterie cellulaire



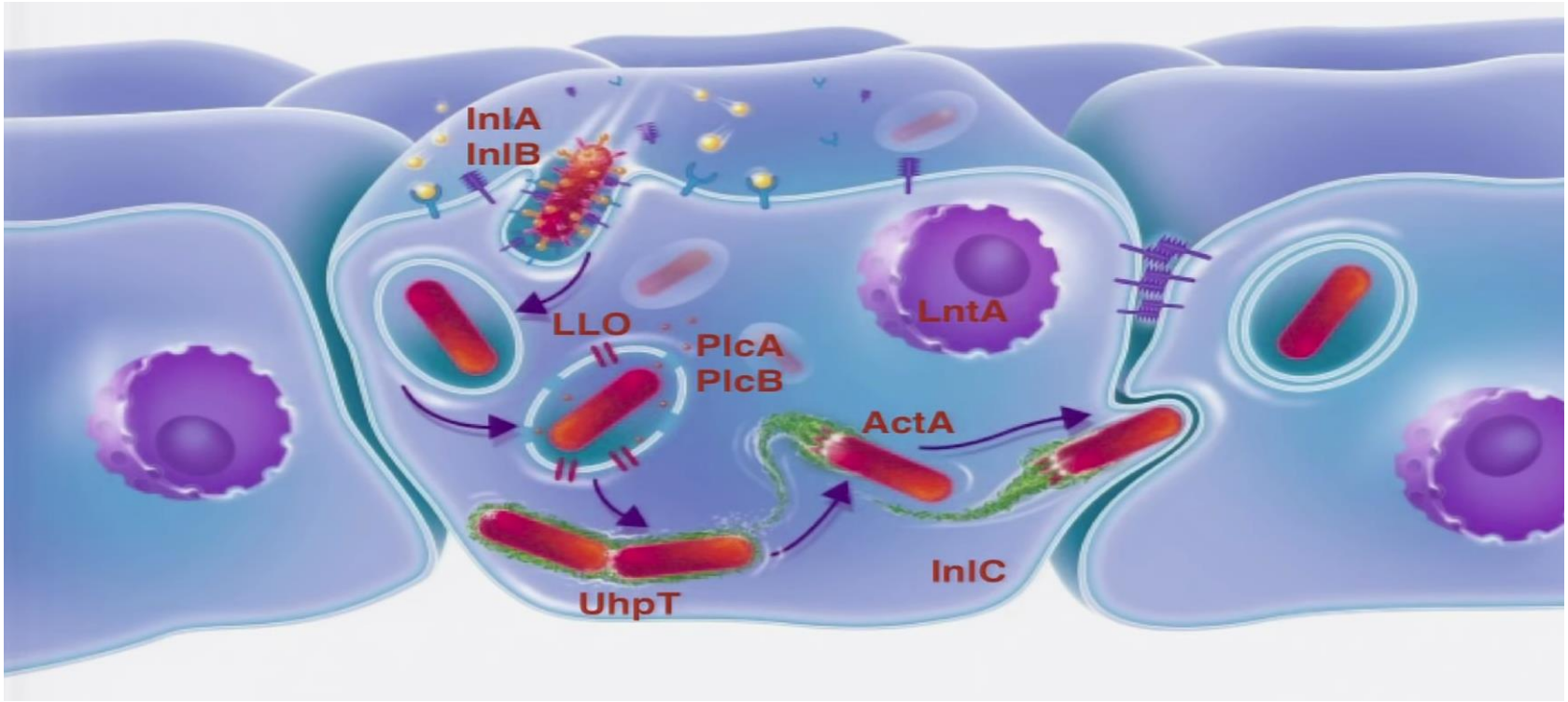
Nombreuses protéines (=facteurs de virulence) vont détourner les constituants de l'hôte à son profil

Objectif : envahir et traverser les tissus sans être reconnu par l'immunité

D'après Alice Lebreton, ENS-PSL : https://www.youtube.com/watch?v=-bw1lLQtNaY

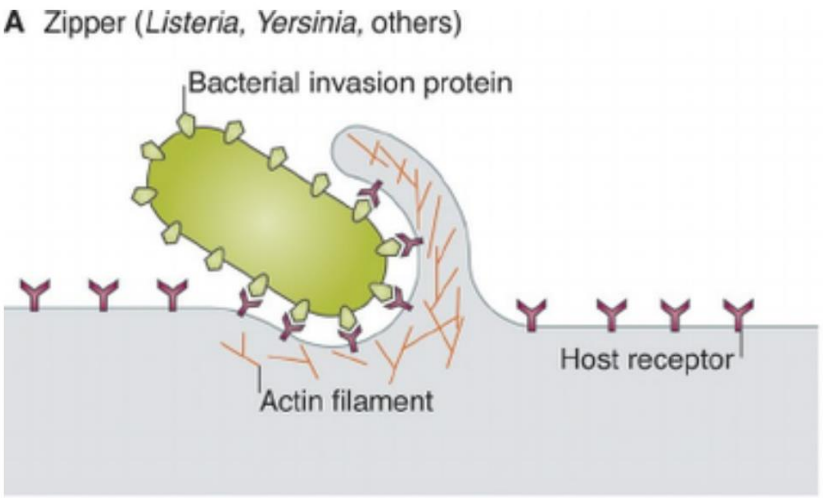
Listeria monocytogenes : un as de la piraterie cellulaire

1. Entrée dans la cellule

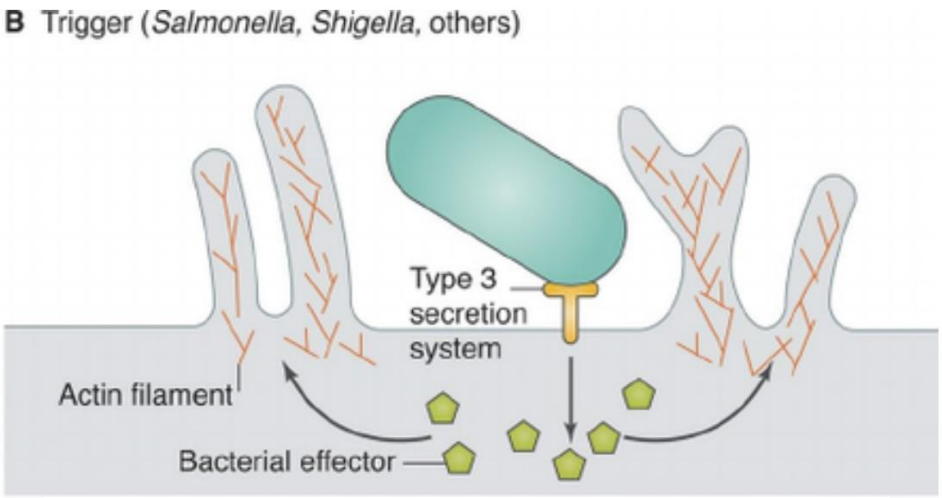


D'après Alice Lebreton, ENS-PSL : https://www.youtube.com/watch?v=-bw1lLQtNaY

Entrée dans la cellules : mécanisme de la « fermeture éclair »



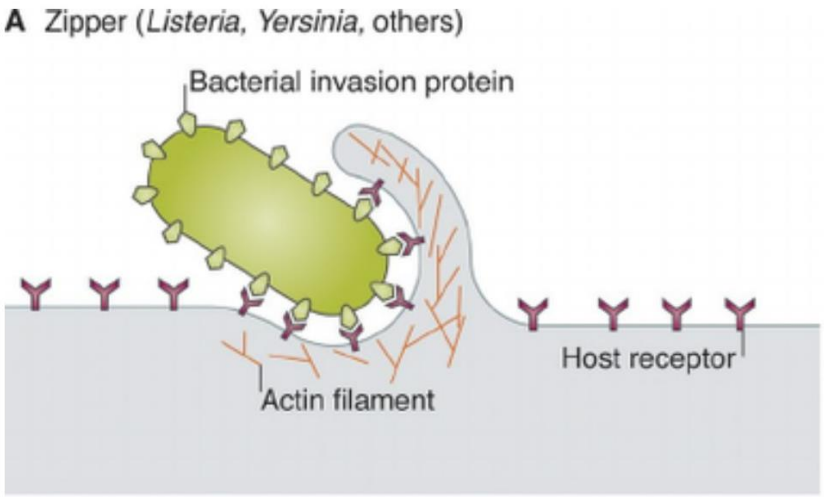
= endocytose



= injection (via un système de sécrétion) de protéines capables de détourner la machinerie cellulaire

Cat M. Haglund et al., 2011

Entrée dans la cellules : mécanisme de la « fermeture éclair »

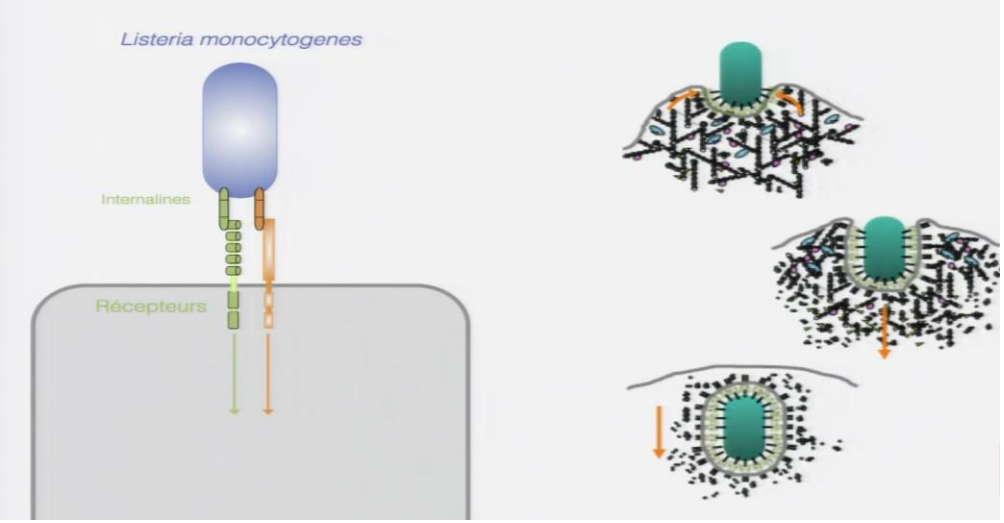


= endocytose

- Protrusions membranaires qui viennent englobées la bactérie
- Bactérie « tirée » à l'intérieure de la cellule

Cat M. Haglund et al., 2011

Entrée dans la cellules : mécanisme de la « fermeture éclair »

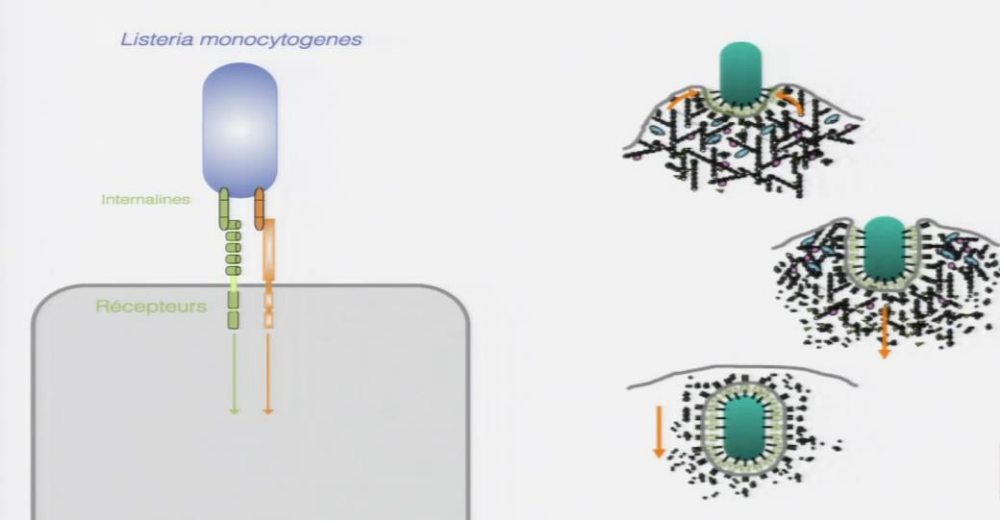


Pourquoi parle – t on de « fermeture éclair »

- Interaction entre les internalines et les récepteurs de la cellule
- Puis interaction avec le récepteurs suivant
- Membrane de la cellule qui progresse autour de la bactérie
- Pour permettre in fine son engouffrement dans la vacuole

→ Mécanisme relativement **passif mais non suffisant**

Entrée dans la cellules : mécanisme de la « fermeture éclair »



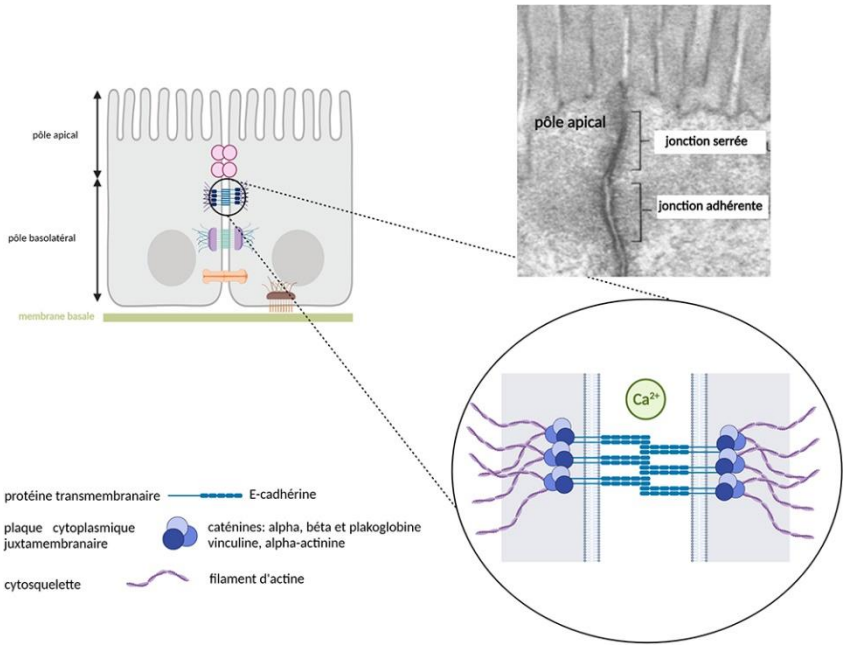
Interaction entre les internalines et le récepteur déclenche un phénomène « actif »

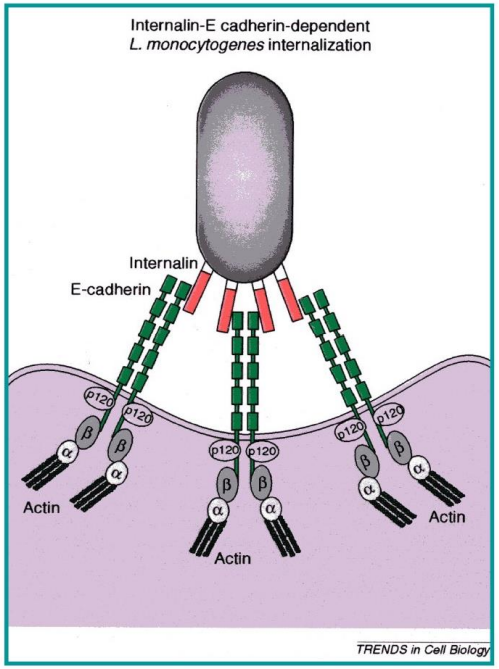
Récepteur et membrane cellulaire vont induire une traction

→ Mécanisme relativement **actif**

Entrée dans la cellules : mécanisme de la « fermeture éclair »

Quel est le récepteur cellulaire mis en jeu? Comment ce phénome de traction peut-il se produire



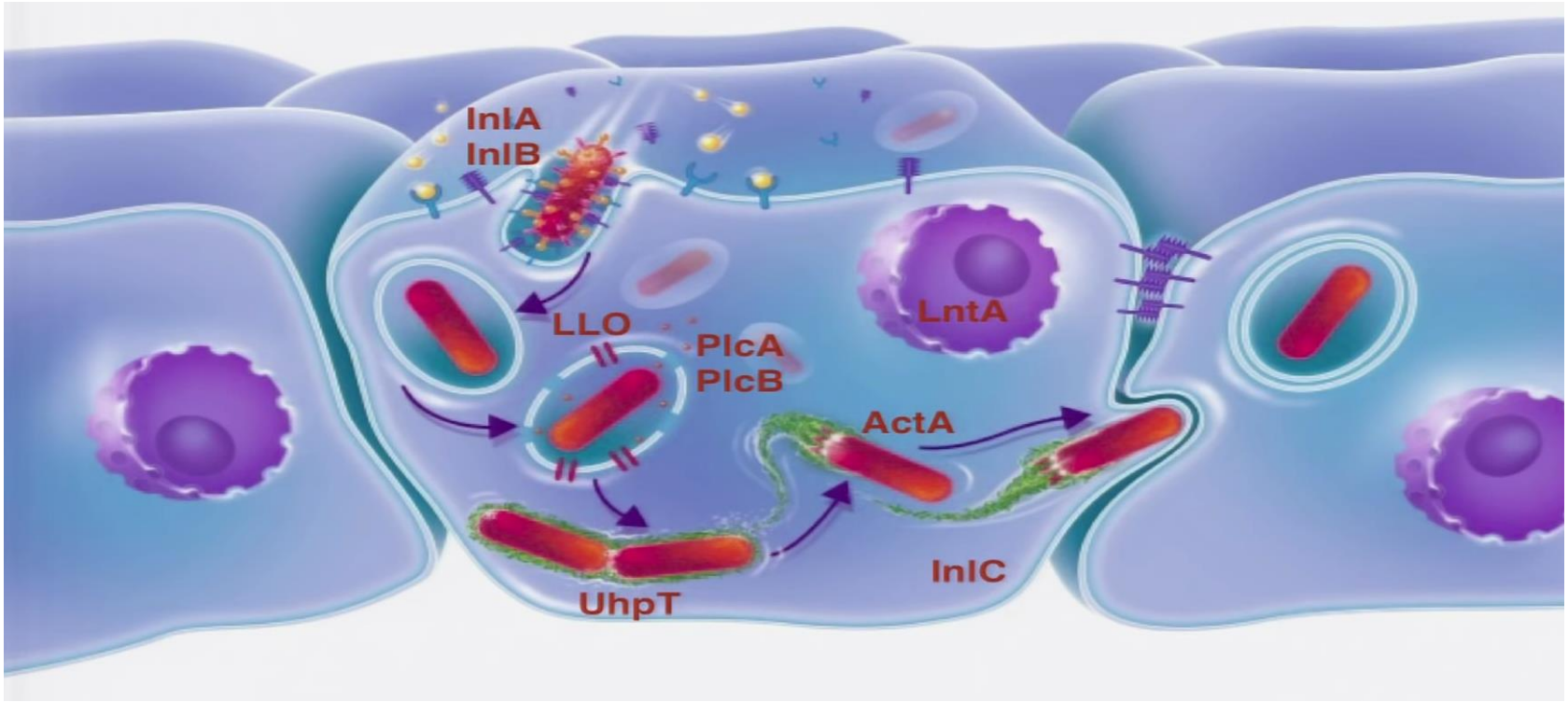


Récepteur de *L. monocytogenes* = E. cadherine dont la fonction et le maintien des jonctions cellulaires

Traction des E. cadherines, entrée dans la cellule

Listeria monocytogenes : un as de la piraterie cellulaire

2. Echappement de la vacuole



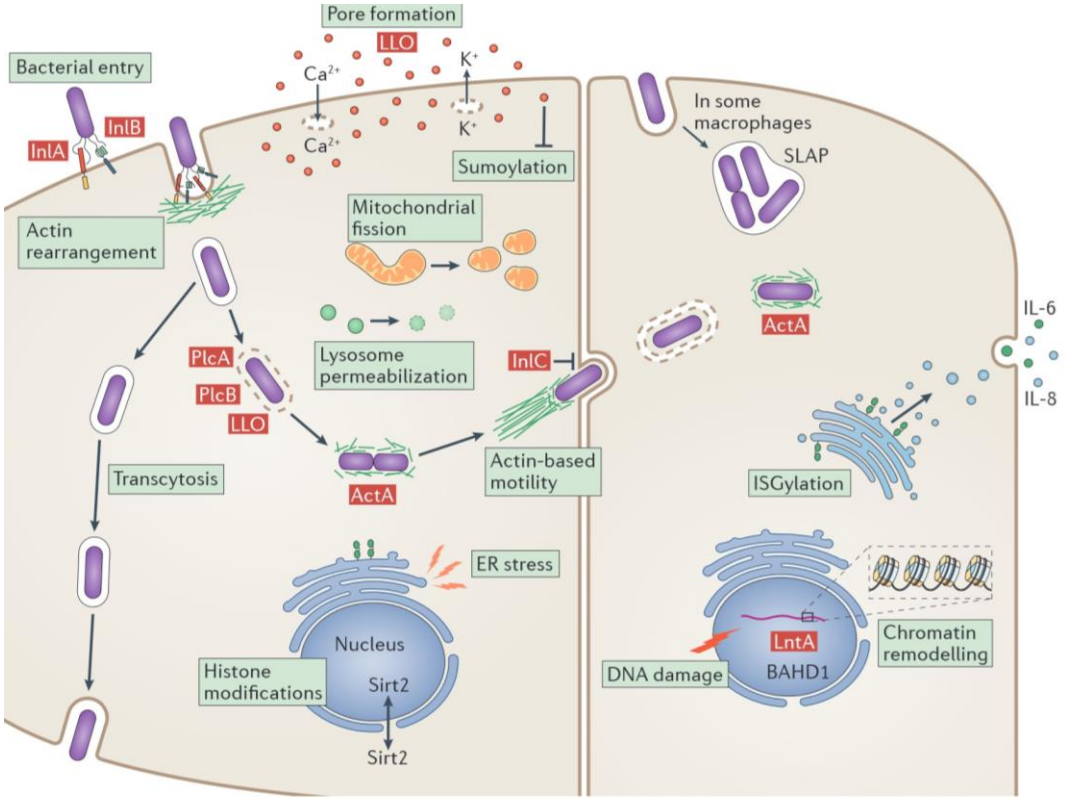
D'après Alice Lebreton, ENS-PSL : https://www.youtube.com/watch?v=-bw1lLQtNaY

Echappement de la vacuole

Rôle de LLO (Listeriolysine O)

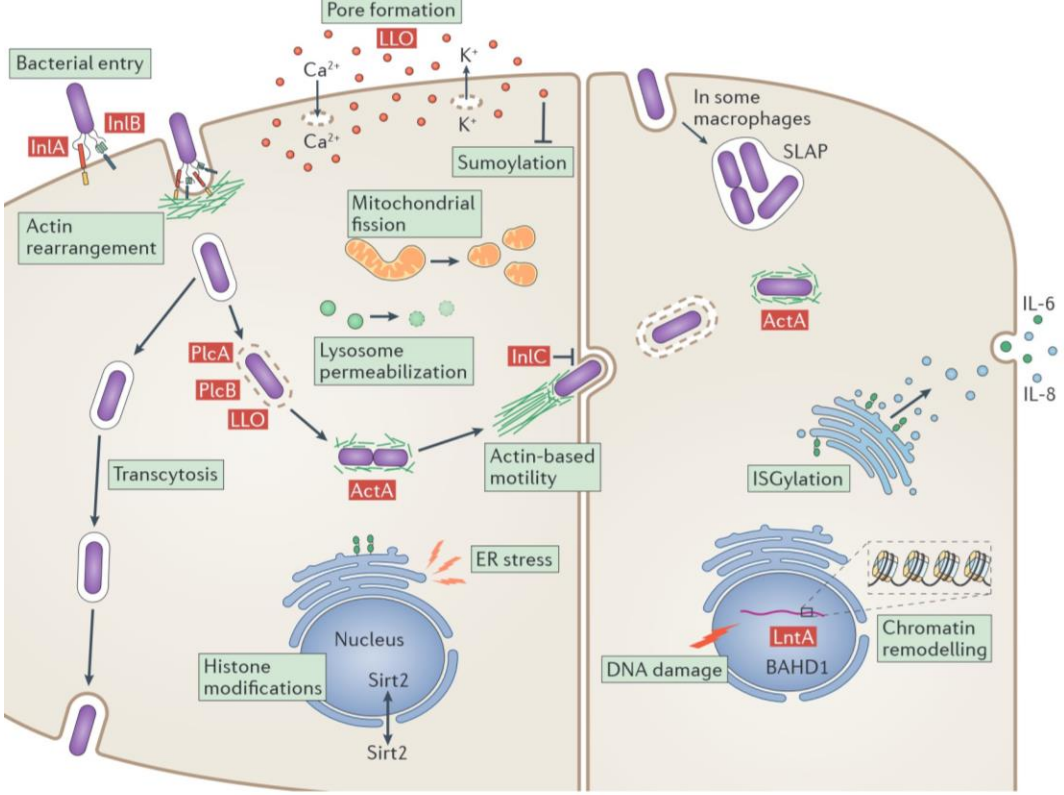
- Facteur de virulence majeur, sécrétée
- Toxine cytolytique, cholestérol dépendante
- Intracellulaire :
  - Echappement de la vacuole d'endocytose

Libération de la bactérie dans le cytoplasme des cellules infectées



Radoshevich et al., Nature review 2017

Rôle de LLO (Listeriolysine O)



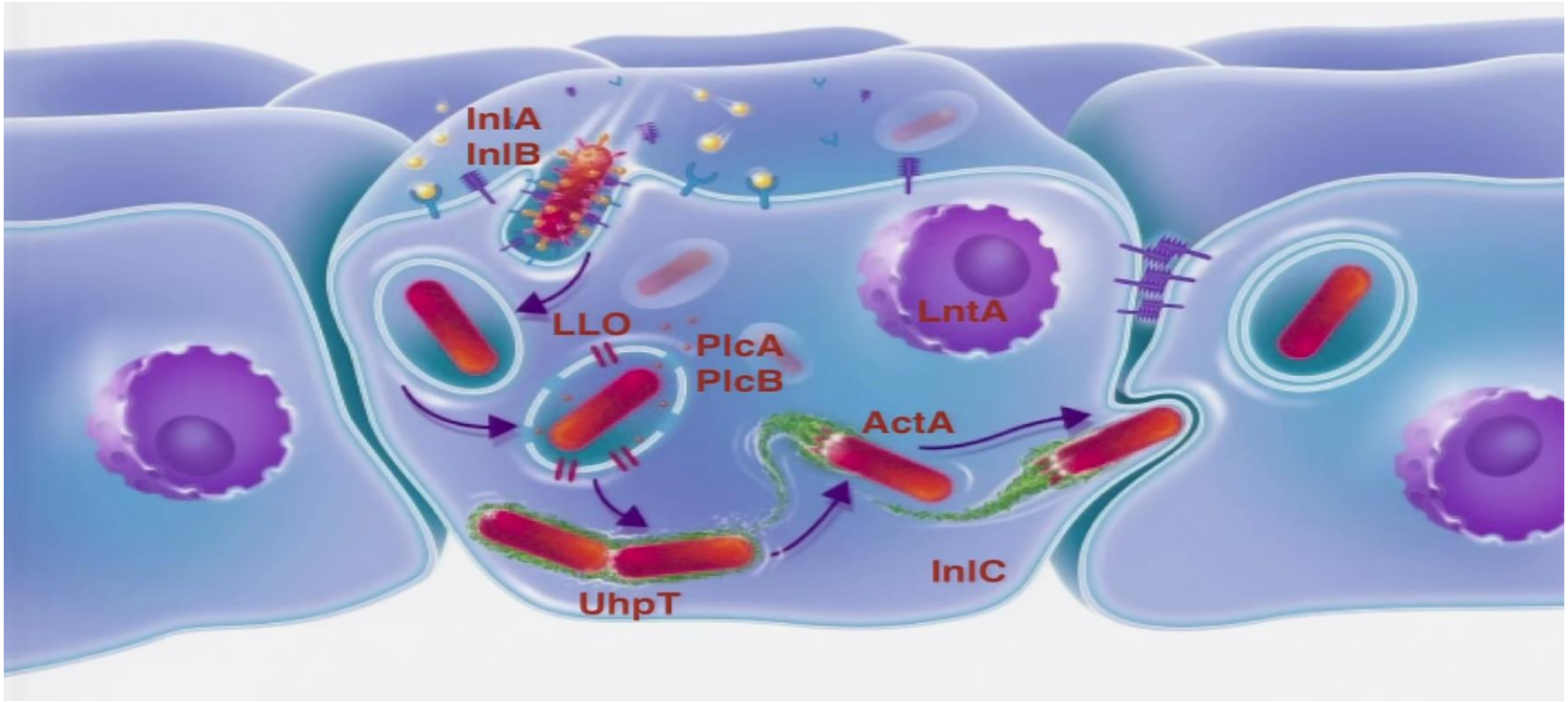
Extracellulaire:

- Formation de pores : entrée/sortie d'ions → déséquilibre d'ionique favorisant l'entrée de la bactérie
- Déphosphorylation des histones : perturbation de l'expression de gènes impliqués dans la réponse immunitaire de l'hote

Radoshevich et al., Nature review 2017

Listeria monocytogenes : un as de la piraterie cellulaire

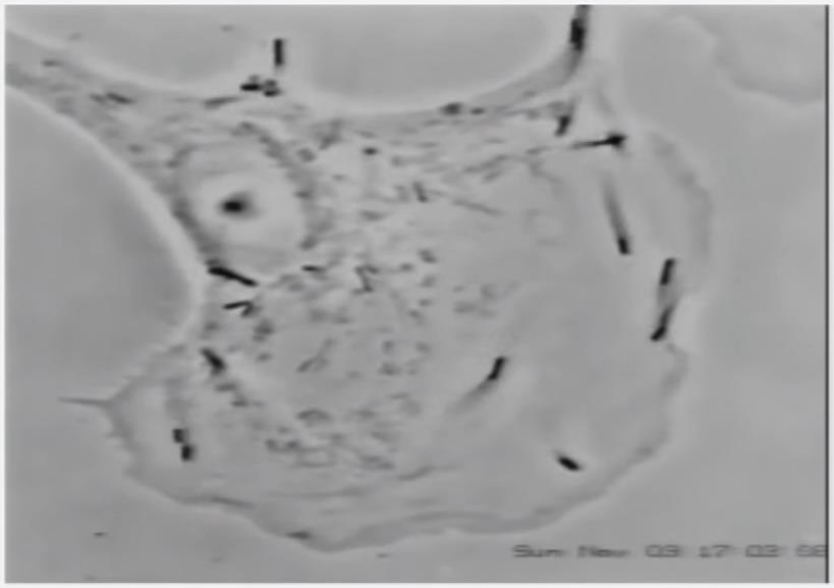
3. Propagation entre les cellules

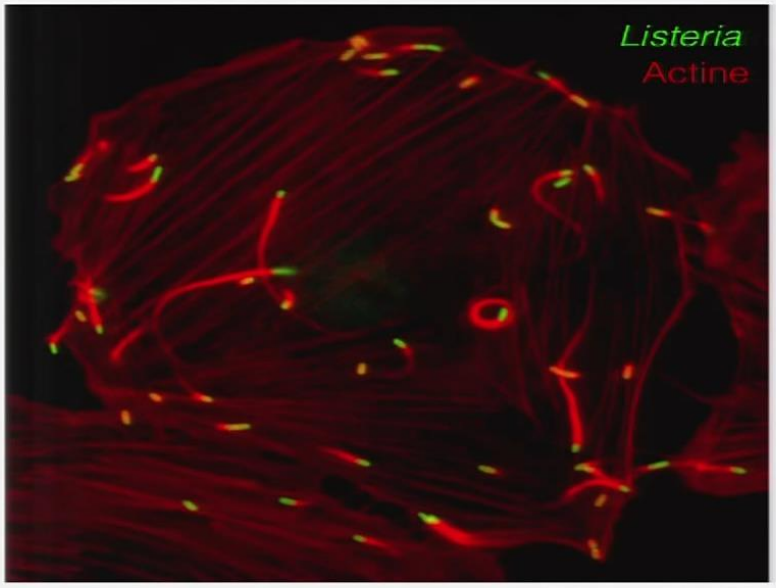


D'après Alice Lebreton, ENS-PSL : https://www.youtube.com/watch?v=-bw1lLQtNaY

Propagation entre les cellules

Mouvement intracellulaire de *L. monocytogenes*

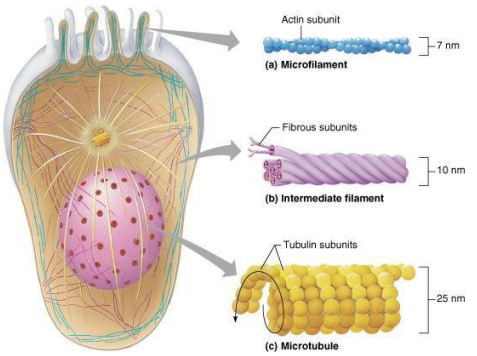




Mouvement de *Listeria* au sein d'une cellule, trainée à l'arrière de Listeria = une comète d'actine

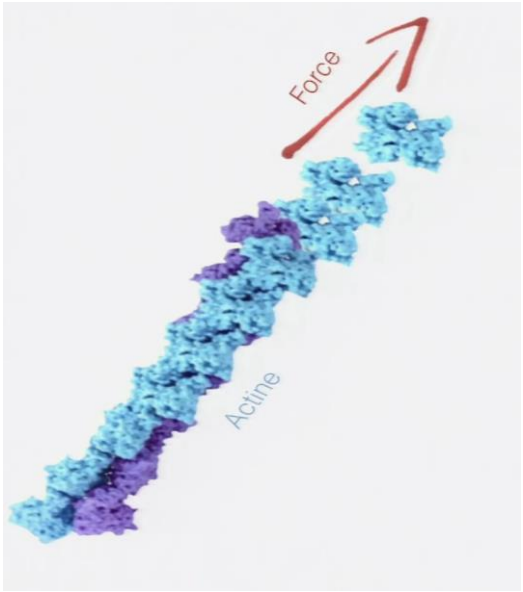
Propagation entre les cellules

Rôle de l'actine ?



- Maintien de **l'intégrité tissulaire**
- Capable de polymériser permettant la **migration cellulaire**

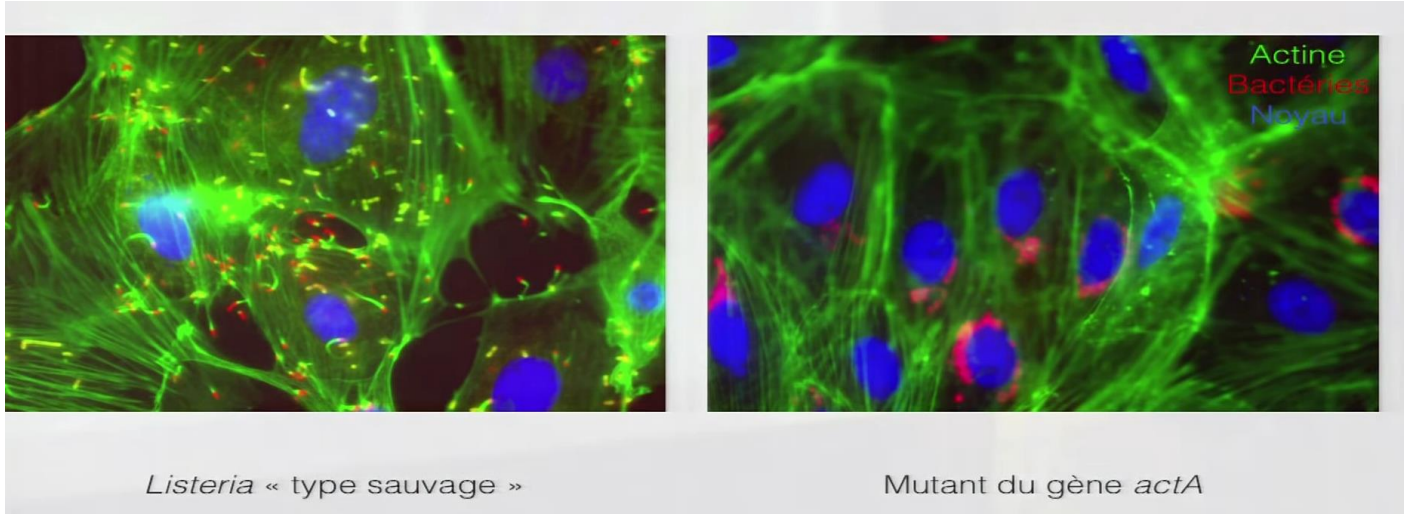
***Listeria* capable d'utiliser l'actine pour induire sa progression**



https://ladecouvertedescelluleseucaryotes.wordpress.com/2011/12/06/architecture-le-cytosquelette/

Propagation entre les cellules

Rôle de l'actA ?



- Mutant du gène actA = pas de synthèse de la protéine actA = incapable de synthétiser ces comètes d'actine

***Listeria* capable de synthétiser ces comètes d'actine grâce à une unique molécule actA**

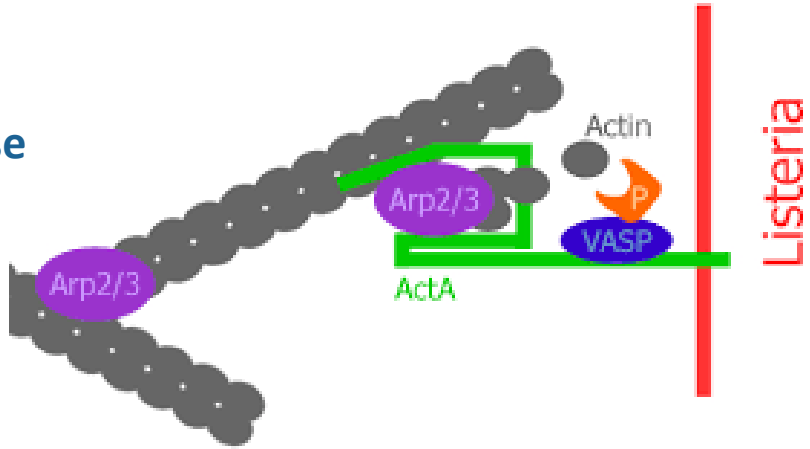
D'après Alice Lebreton, ENS-PSL : https://www.youtube.com/watch?v=-bw1lLQtNaY

Propagation entre les cellules

Fonction de l'actA ?

- Interaction entre ActA (*Listeria*) et Arp (composant de la cellule)
- Arp 2/3:
  - Induit l'allongement des filaments d'actine en recrutant les monomères d'actine
  - Permettre sa liaison avec ActA

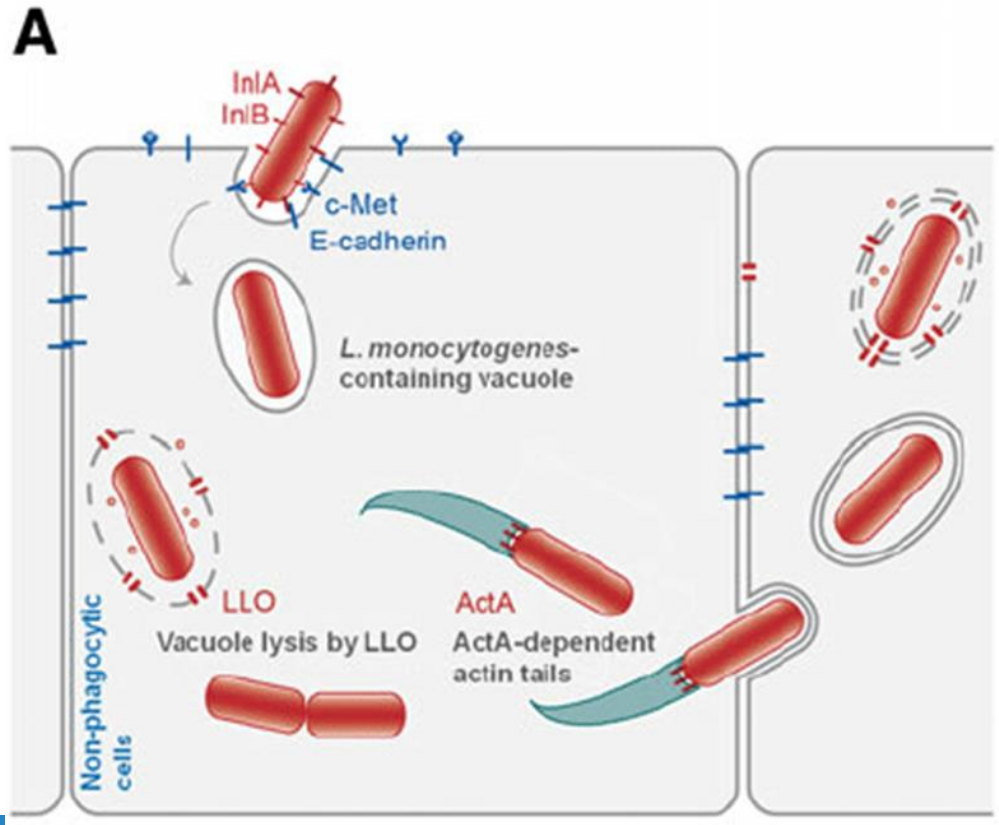
Filament d'actine croit vers la bactérie et la pousse



https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1893/2001_2_198.pdf?sequence=1
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:ActA_Function.jpg

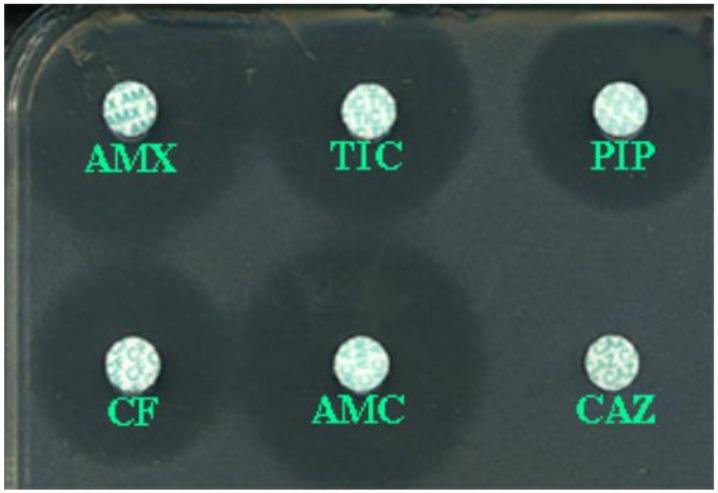
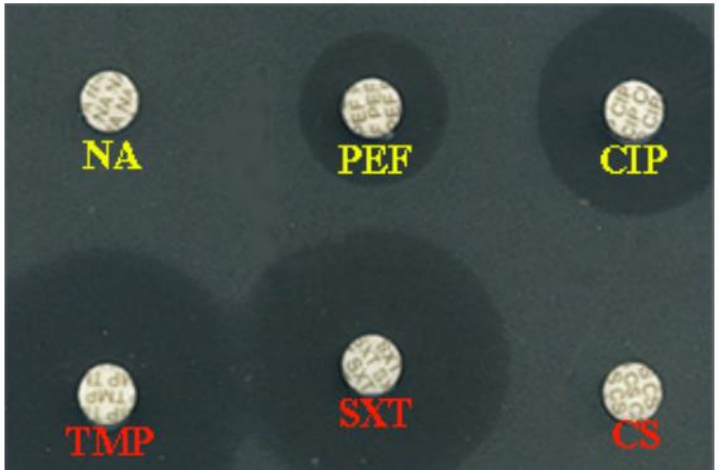
Virulence

Internaline, protéine act A, lystériolysine



Traitement

Amoxicilline +/-
Gentamicine



JAMAIS
Céphalosporines de III génération
Fluroquinolones