

Master 1 Science du médicament

# Physiopathologie des infections à *Listeria monocytogenes*

---

Dr Louise Ruffier d'Epenoux  
Assistante Hospitalo Universitaire – CHU Nantes  
[louise.ruffierdepenoux@chu-nantes.fr](mailto:louise.ruffierdepenoux@chu-nantes.fr)

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

## Listeria : des crevettes potentiellement contaminées rappelées dans toute la France

Lecture 1 min

Accueil • Franc



Accueil / Sam

## 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 monocytogenes*

## Epidémiologie

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



# Habitat et niches écologiques



- **Bactéries 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
- **Bactéries peu exigeantes**, capacité de survie et de croissance dans des conditions extrêmes

# 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 maraîchères**
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 :

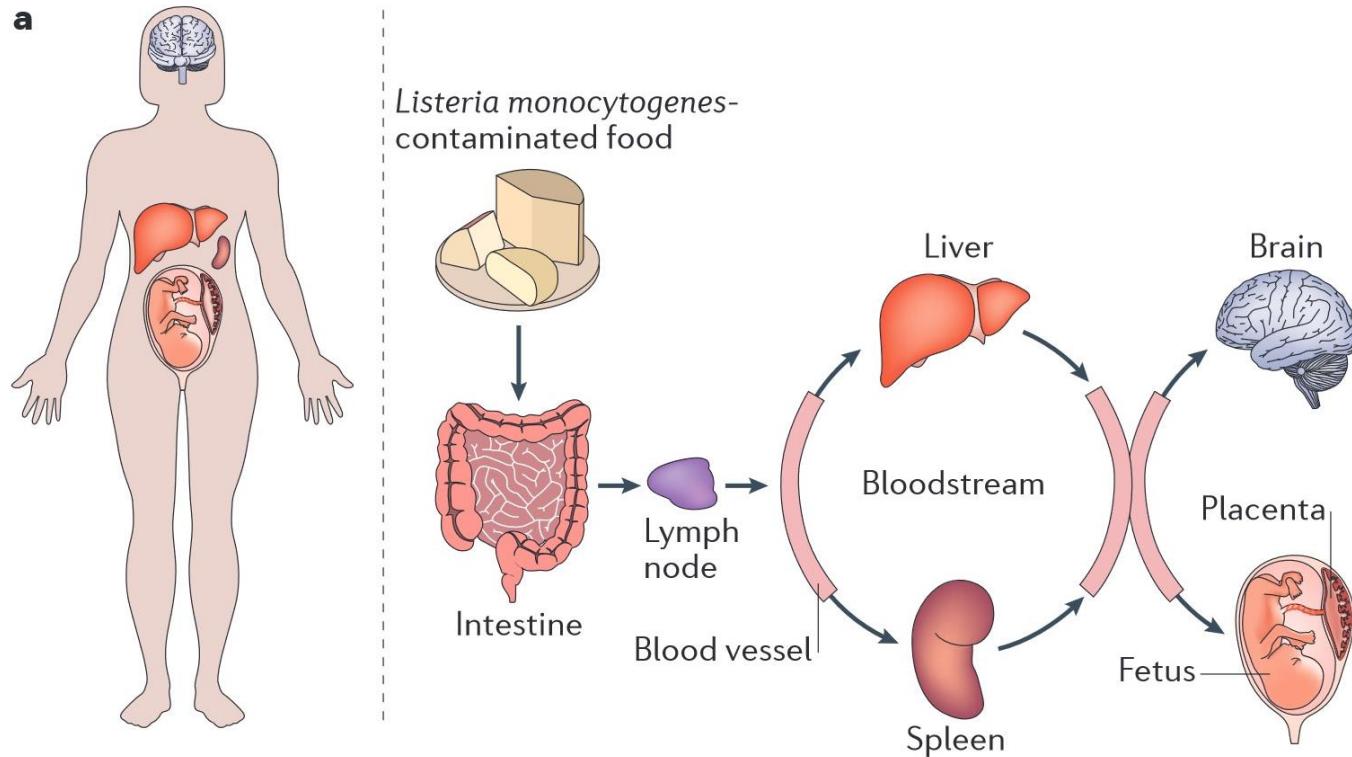
- Age > ou = 60 ans
- Patient fragilisé (cancer, pathologie chronique, éthylisme, cirrhose, diabète, etc..)
- ID (corticothérapie, chimiothérapie, immunosupresseur, SIDA, etc..)
- Femmes enceintes, nouveau nés

30 % sujets sans facteur de risque identifié:

- Probable prédisposition génétique

# Physiopathologie générale

(d'après M. Lecuit et al 2005)



# Formes cliniques chez l'adulte

---

**Gastroentérite fébrile** (patients sans FR)

**Listérose adulte** (patients avec FR)

- Méningite, méningo-encéphalite
- Rhombencéphalites, abcès cérébraux



# Listérioze materno-néonatale

---

## Forme materno fœtale

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

## Listérioze néonatale

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

## Listérioze femme enceinte

- Bactériémie souvent asymptomatique, syndrome pseudo grippal



# 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

# Caractères microbiologiques

---

## Morphologiques :

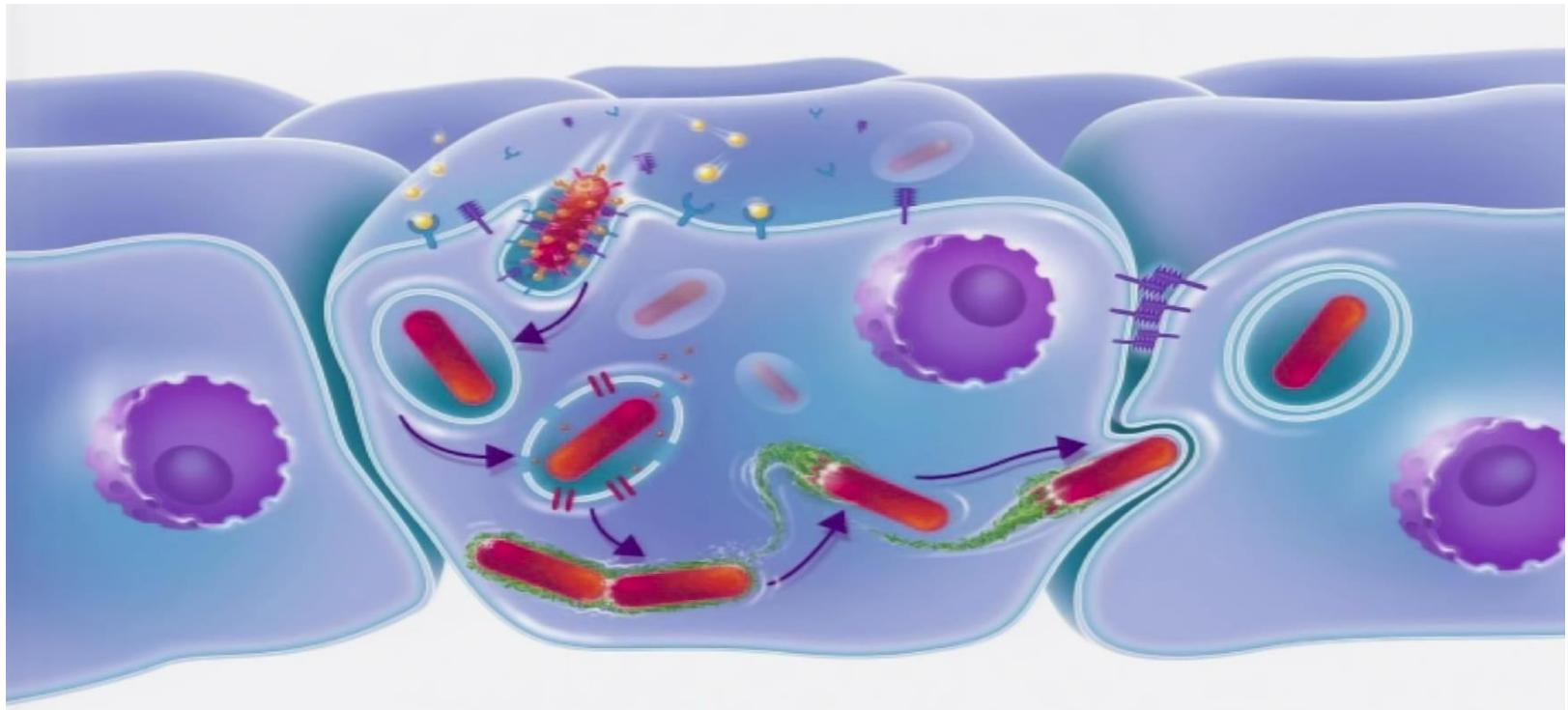
- Petits bacilles Gram positifs, régulièrement colorés, non sporulés, immobiles à 37°C mais mobiles à 20°C (ciliature péritriche)

## Culturaux :

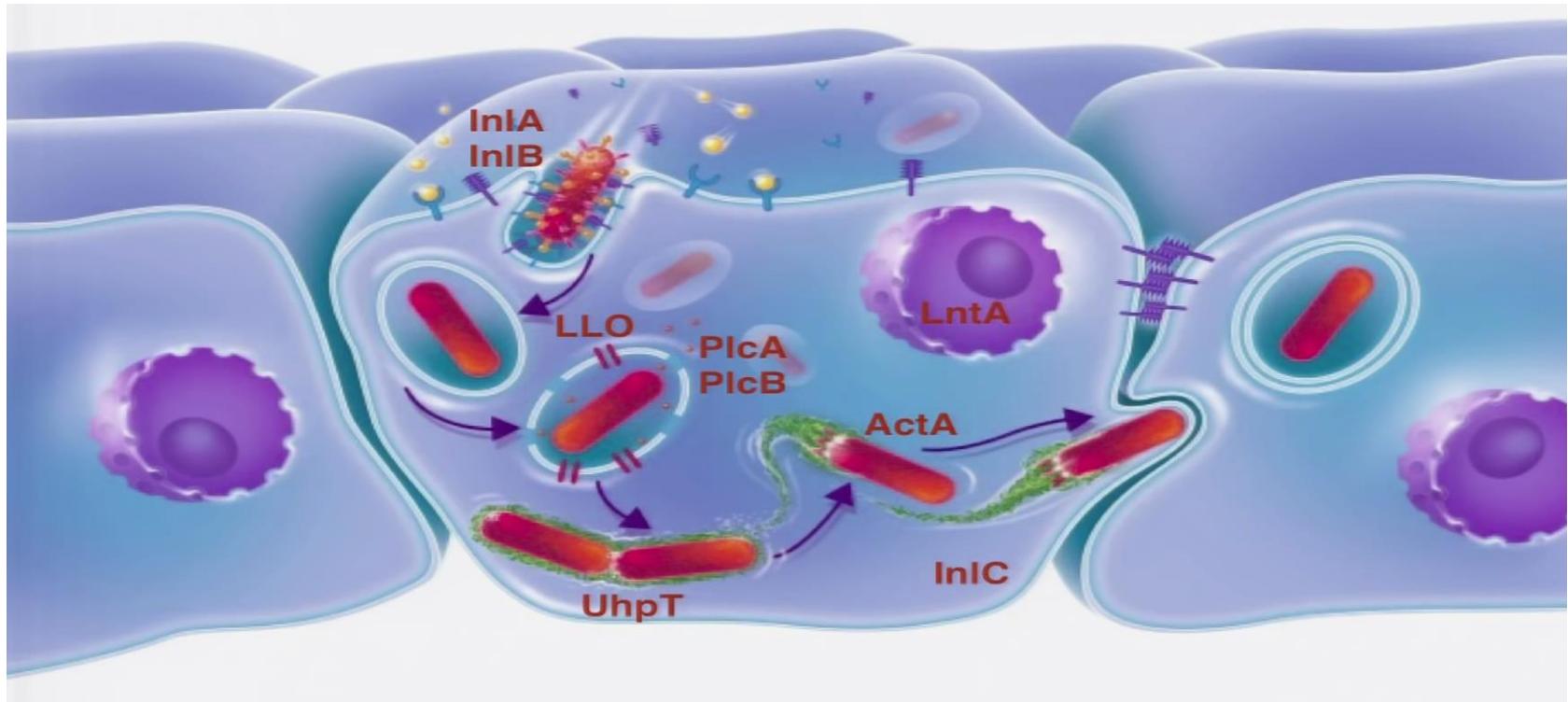
- Aérobiose-anaérobiose facultative
- Peu exigeante mais dont la croissance est favorisée sur gélose au sang
- Petites colonies translucides entourées d'une  $\beta$ -hémolyse (complète) étroite
- Catalase positive
- Hydrolyse rapide de l'esculine

# *Listeria monocytogenes* : un as de la piraterie cellulaire

---



# *Listeria monocytogenes* : un as de la piraterie cellulaire

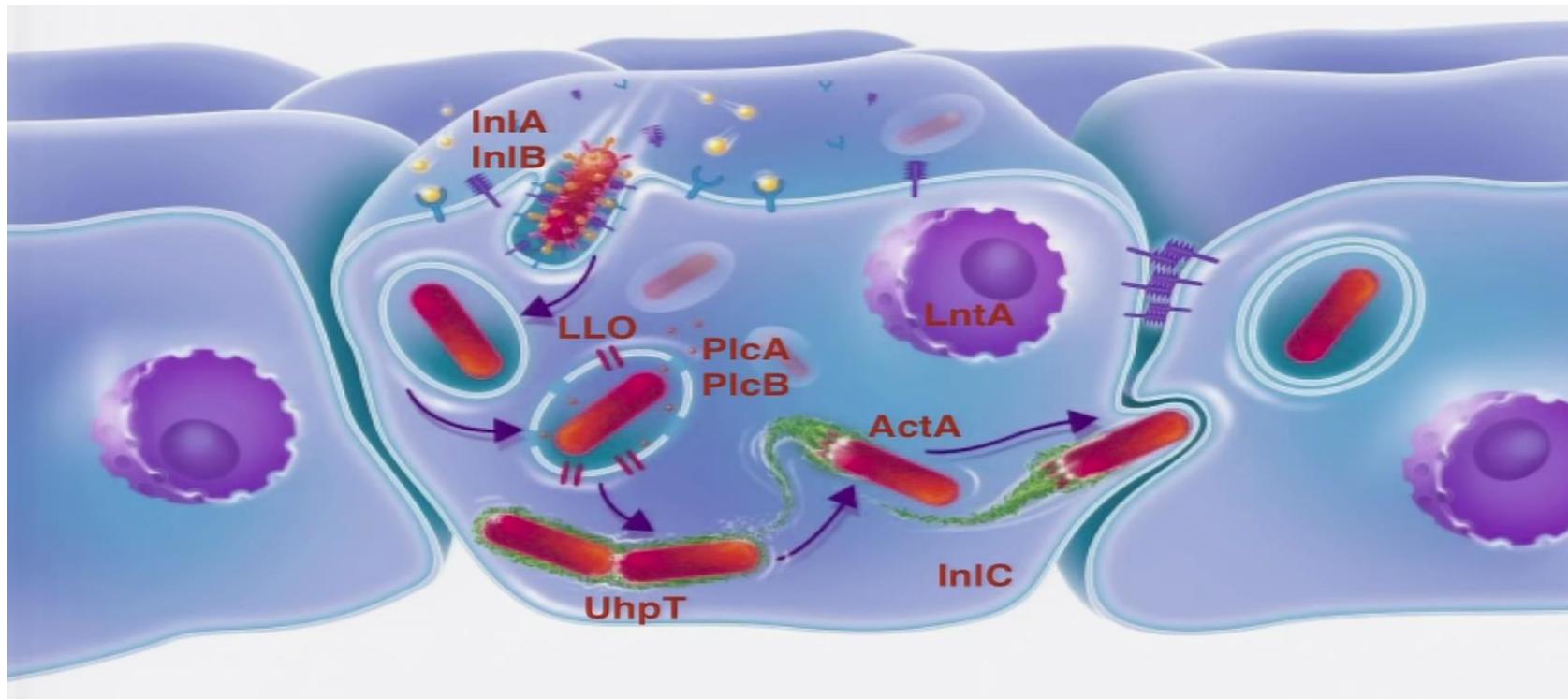


Nombreuses protéines (=facteurs de virulence) vont détourner les constituants de l'hôte à son profil

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

# *Listeria monocytogenes* : un as de la piraterie cellulaire

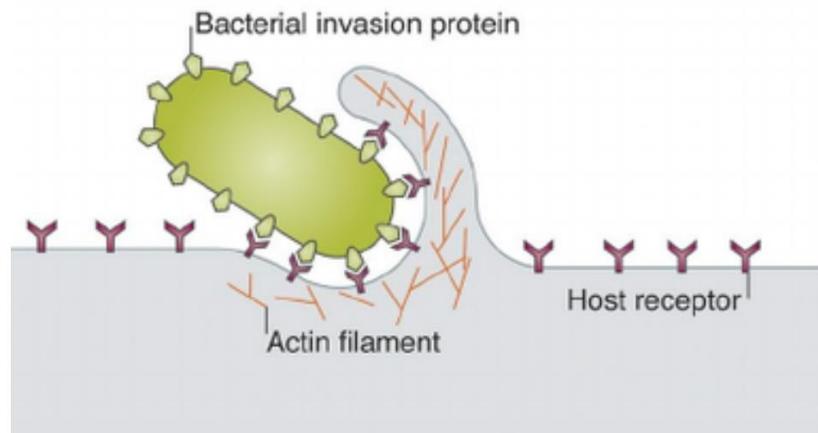
## 1. Entrée dans la cellule



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

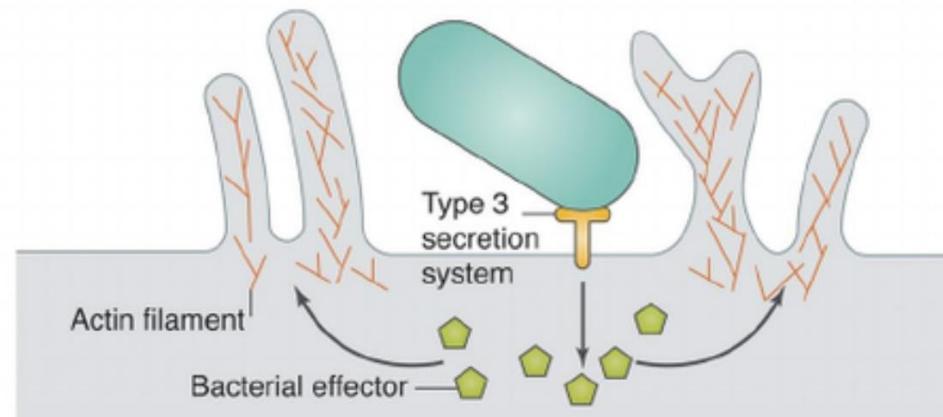
---

A Zipper (*Listeria*, *Yersinia*, others)



= endocytose

B Trigger (*Salmonella*, *Shigella*, others)

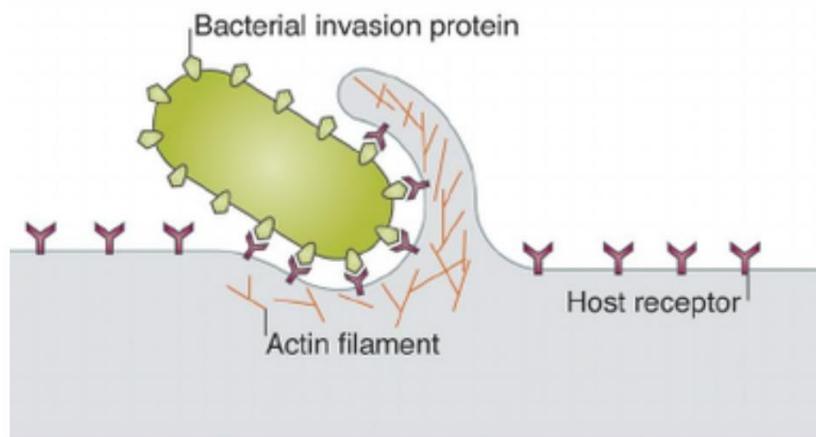


= injection (via un système de sécrétion) de protéines capables de détourner la machinerie cellulaire

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

---

## A Zipper (*Listeria*, *Yersinia*, others)

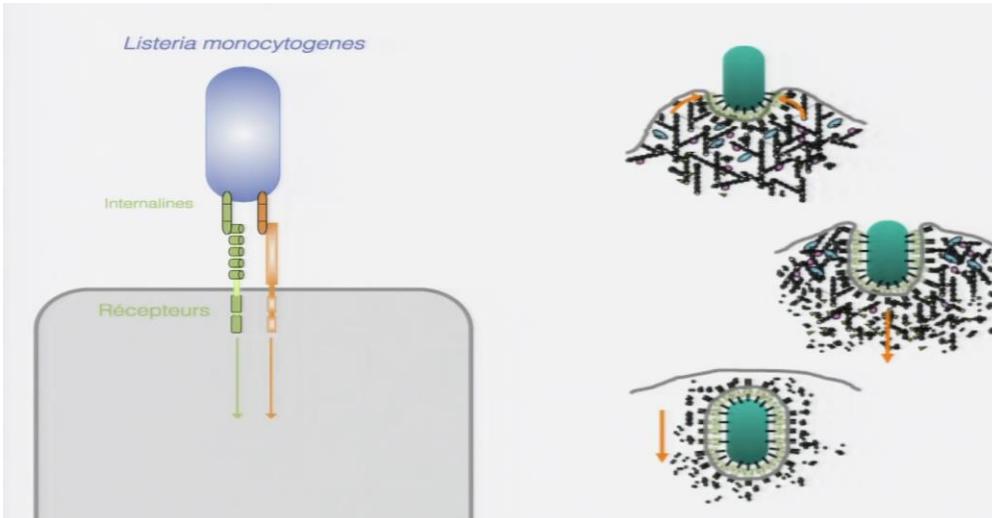


- Protrusions membranaires qui viennent englobées la bactérie
- Bactérie « tirée » à l'intérieur de la cellule

= endocytose

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

---



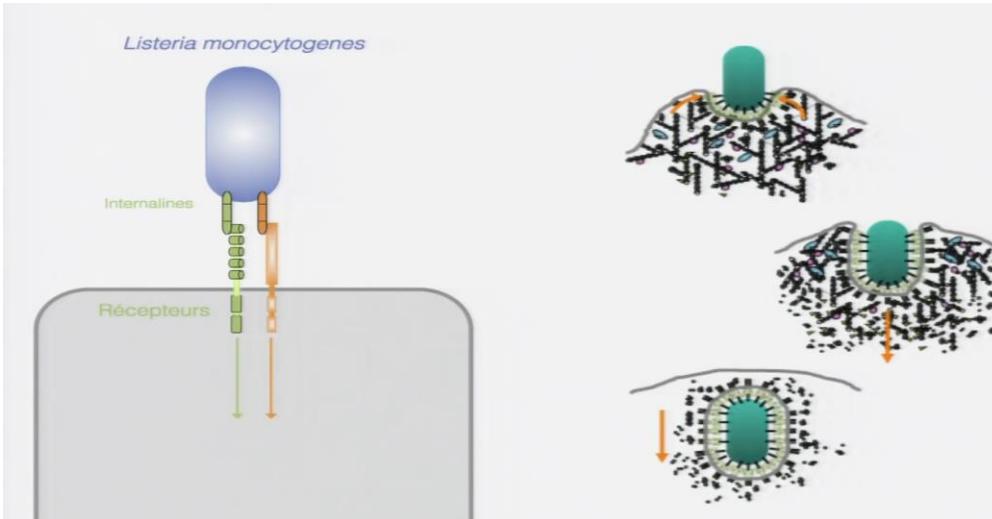
Pourquoi parle – t on de « fermeture éclair »

- 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 »

---



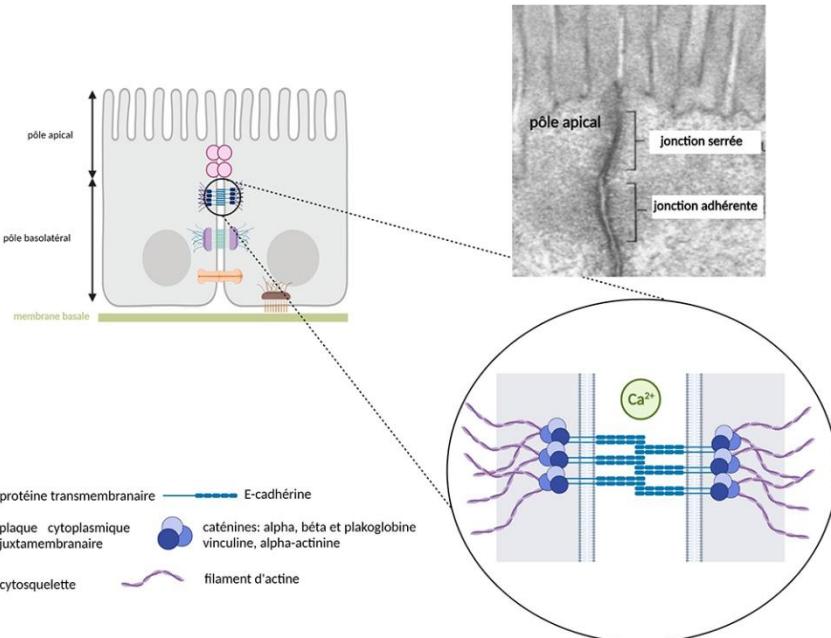
Interaction entre les internalines et le récepteur déclenche un phénomène « actif »

Récepteur et membrane cellulaire vont induire une traction

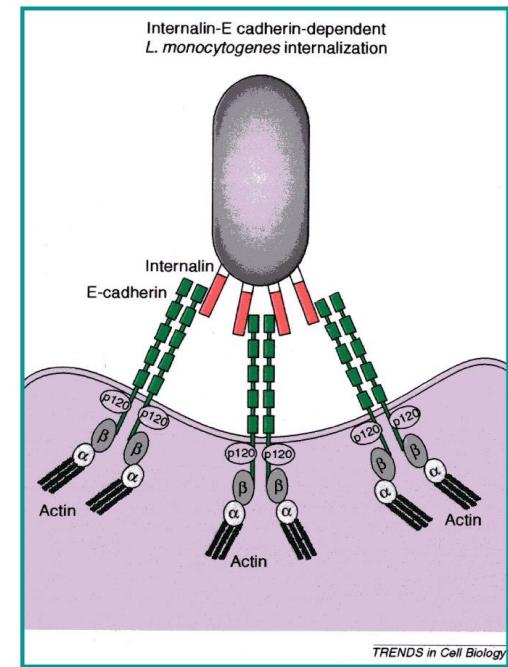
→ Mécanisme relativement **actif**

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

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



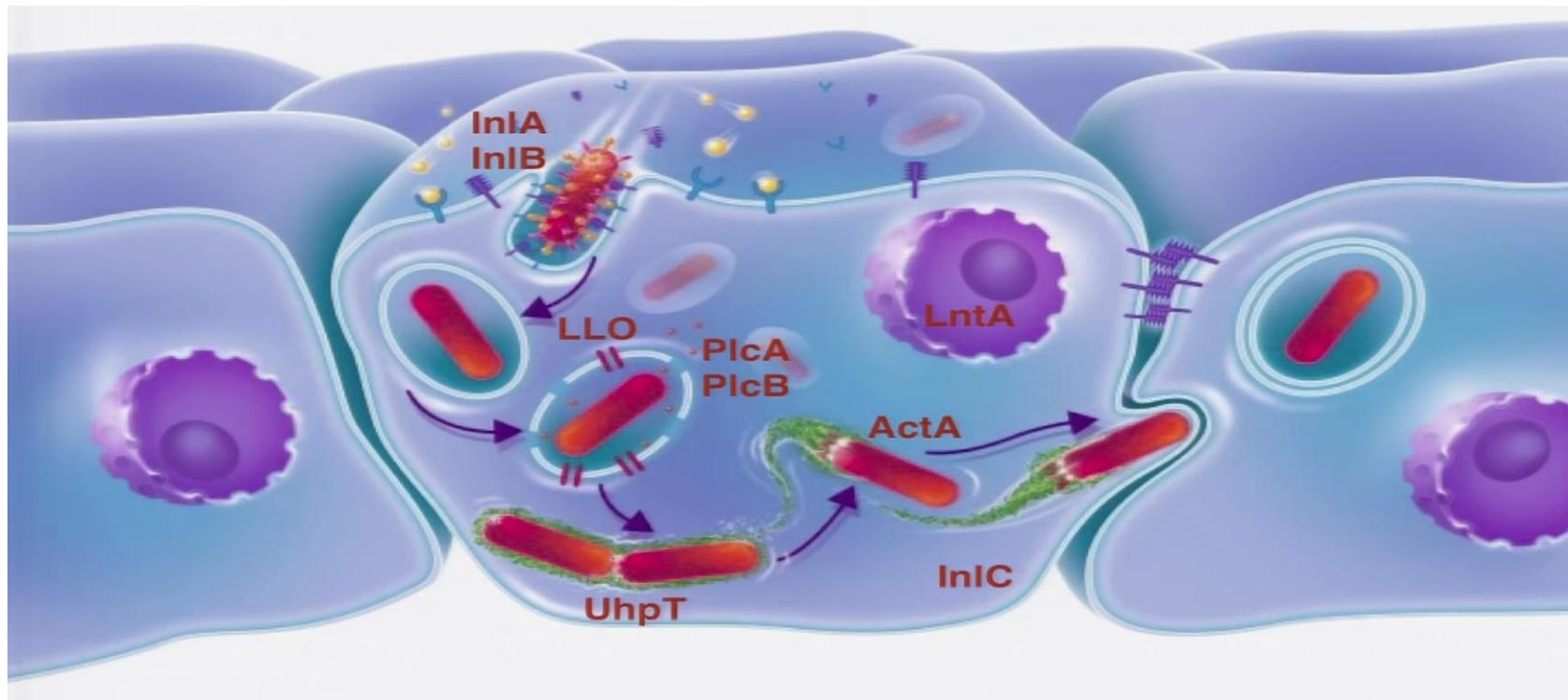
Récepteur de *L. monocytogenes* = E. cadherine dont la fonction et le maintien des jonctions cellulaires



Traction des E. cadherines, entrée dans la cellule

# *Listeria monocytogenes* : un as de la piraterie cellulaire

## 2. Echappement de la vacuole

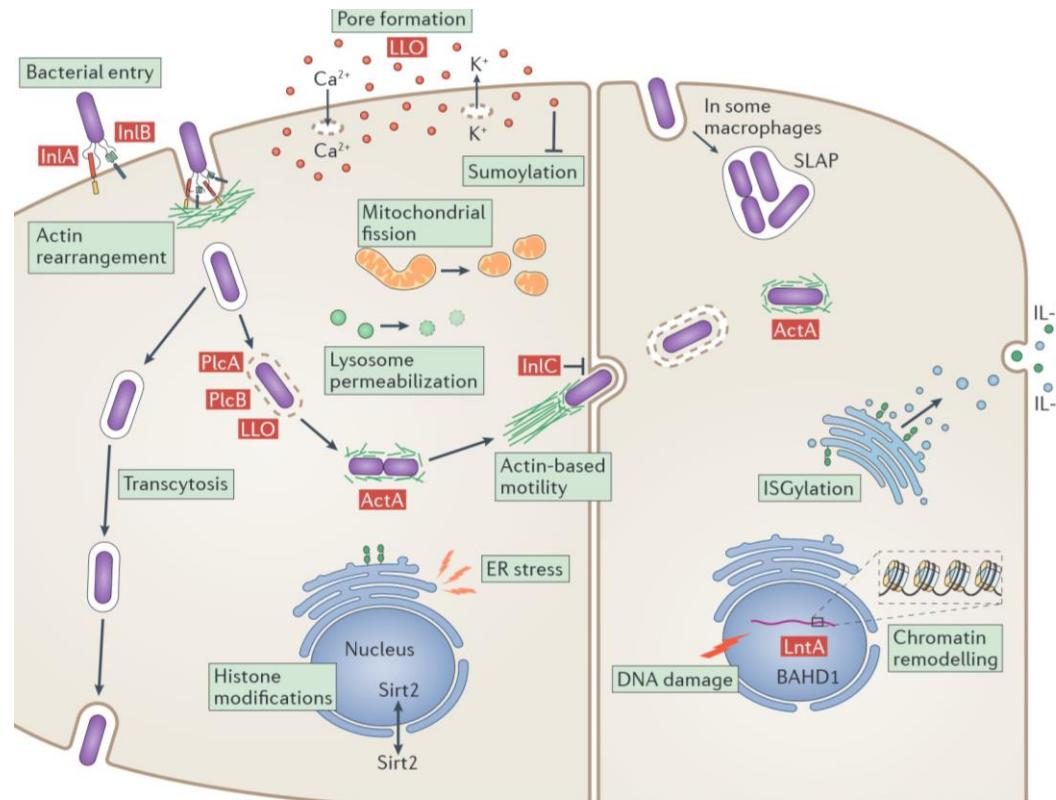


# Echappement de la vacuole

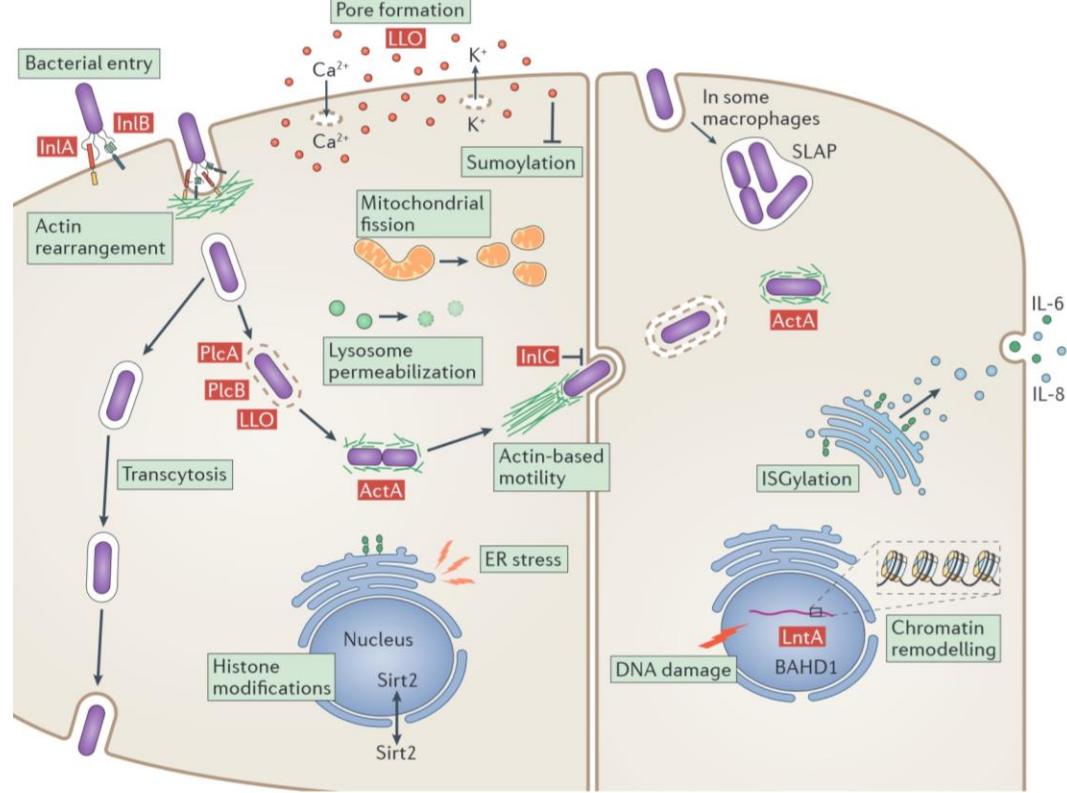
## Rôle de LLO (Listeriolysine O)

- 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



## Rôle de LLO (Listeriolysine O)

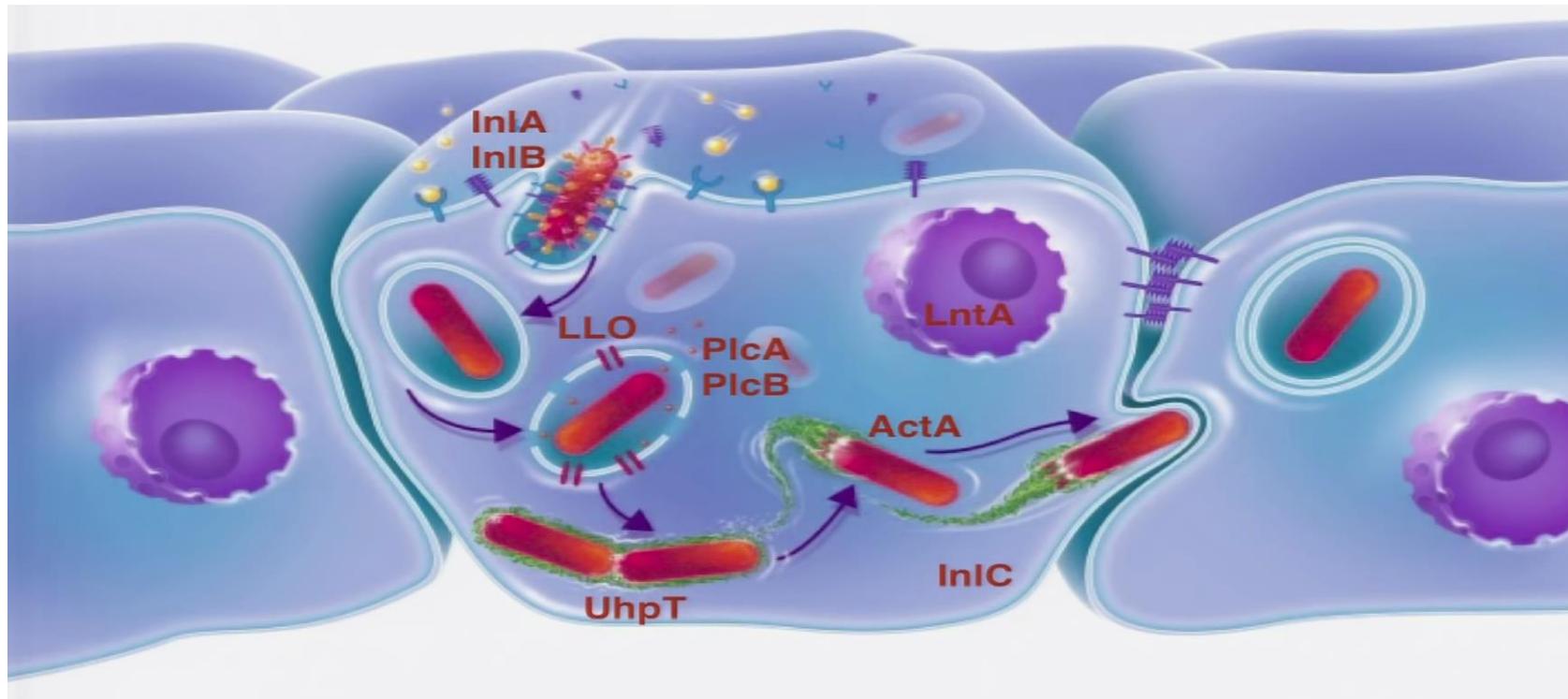


### Extracellulaire:

- Formation de pores : entrée/sortie d'ions → déséquilibre d'ionique favorisant l'entrée de la bactérie
- Ca<sup>2+</sup> : Fission mitochondriale
- Déphosphorylation des histones : perturbation de l'expression de gènes impliqués dans la réponse immunitaire de l'hôte

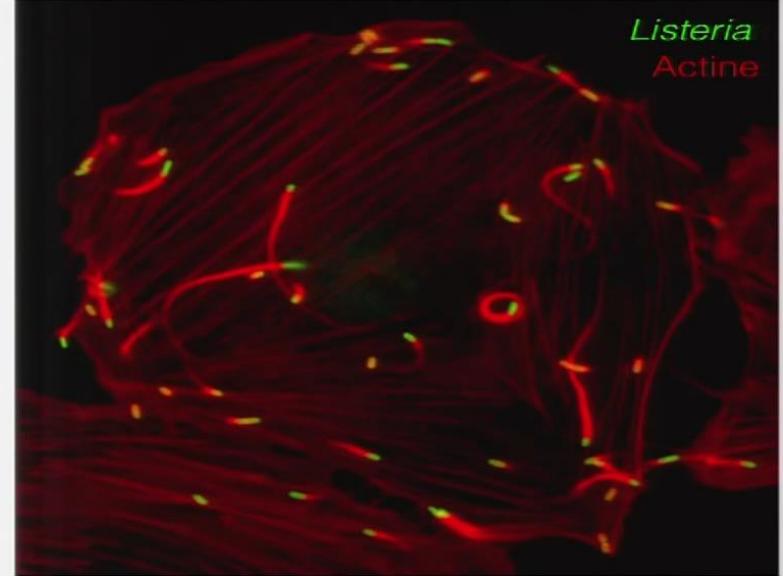
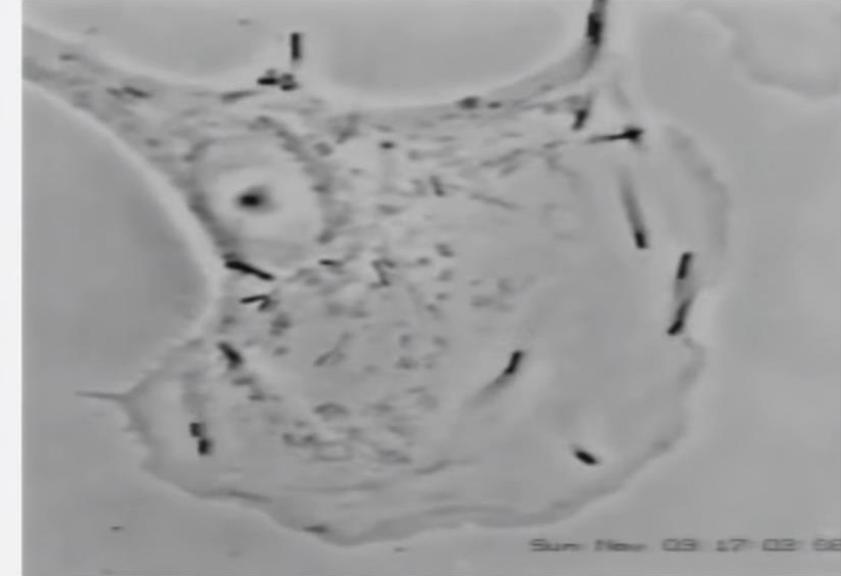
# *Listeria monocytogenes* : un as de la piraterie cellulaire

## 3. Propagation entre les cellules



# Propagation entre les cellules

Mouvement intracellulaire de *L. monocytogenes*

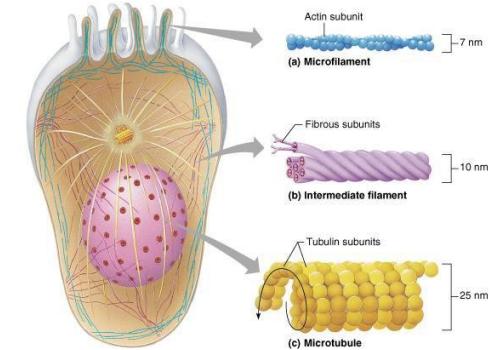


Mouvement de *Listeria* au sein d'une cellule, trainée à l'arrière de *Listeria* = une comète d'actine

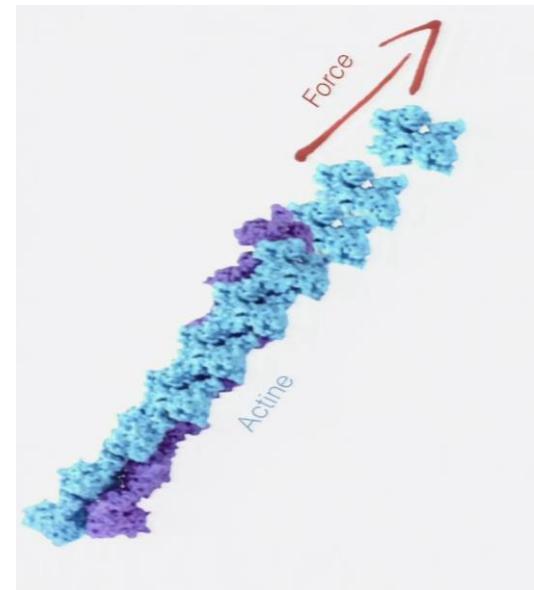
# Propagation entre les cellules

## Rôle de l'actine ?

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

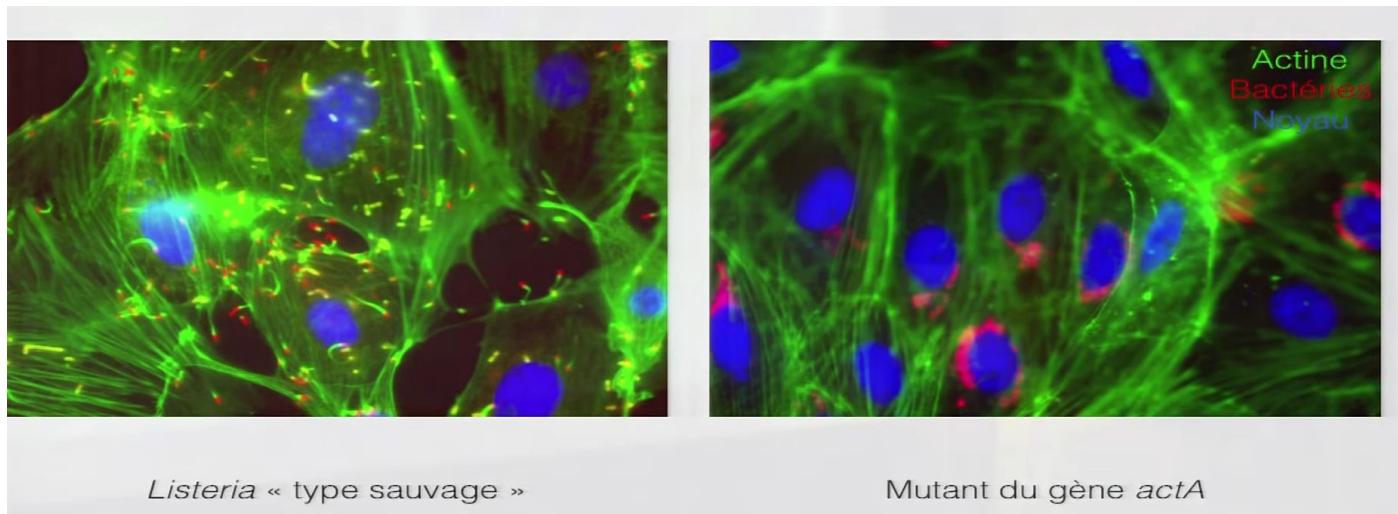


*Listeria* capable d'utiliser l'actine pour induire sa progression



# 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

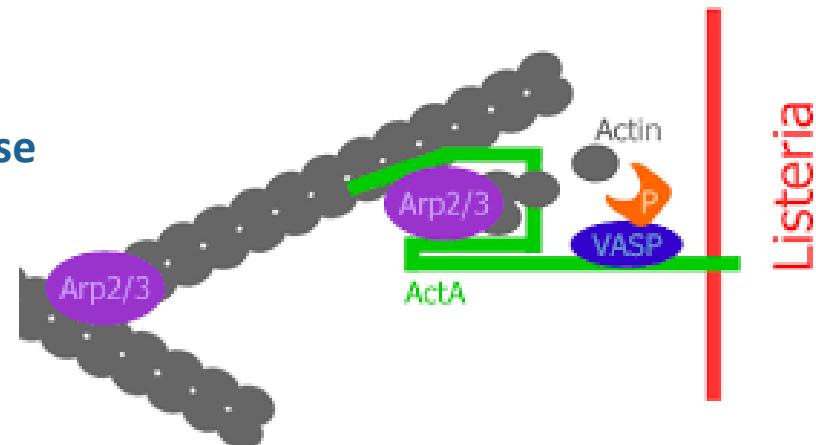
***Listeria* capable de synthétiser ces comètes d'actine grâce à une unique molécule *actA***

# Propagation entre les cellules

## Fonction de l'actA ?

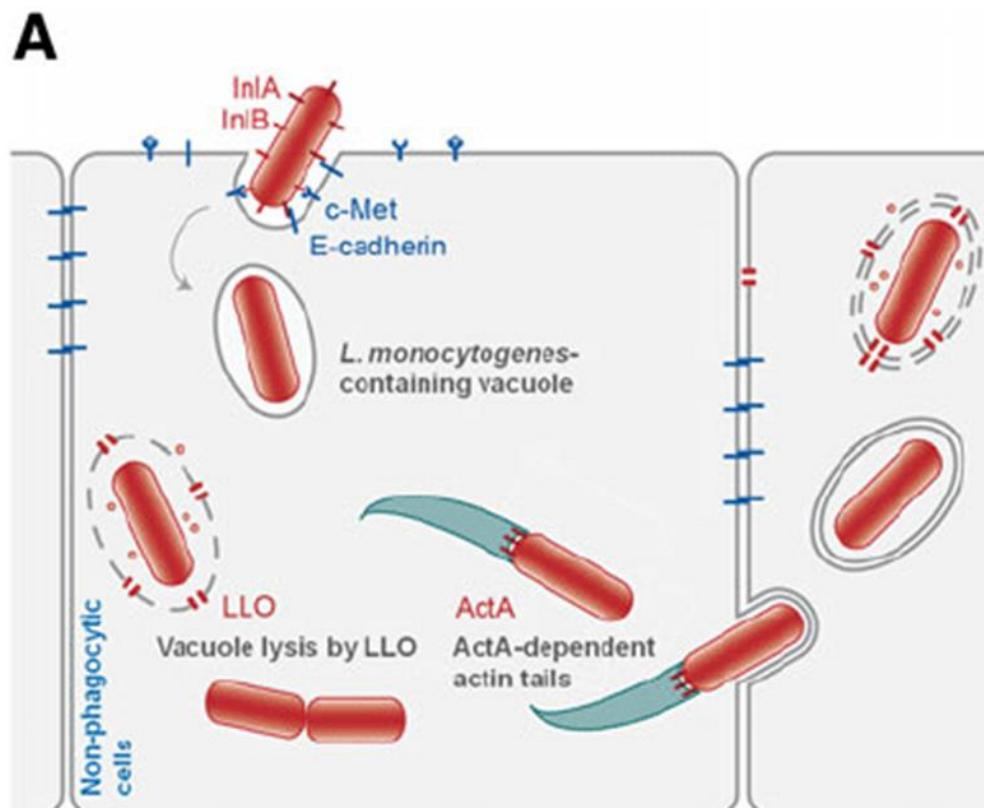
- Interaction entre ActA (*Listeria*) et Arp (composant de la cellule)
- Arp 2/3:
  - Induit l'allongement des filaments d'actine en recrutant les monomères d'actine
  - Permettre sa liaison avec ActA

Filament d'actine croit vers la bactérie et la pousse



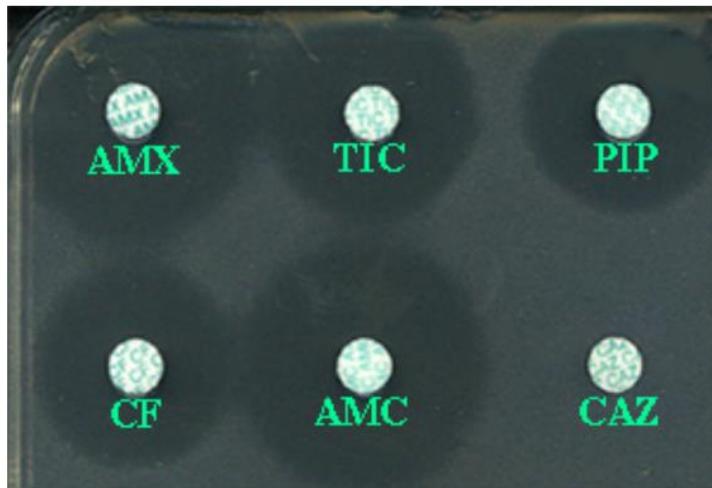
# Virulence

Internaline, protéine act A, lystériolysine



# Traitements

**Amoxicilline +/-  
Gentamicine**



**JAMAIS**

Céphalosporines de III  
génération  
Fluroquinolones

