

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 08 Avril 2015  
Par Pauline Doumenc**

---

**La listériose, la brucellose et la fièvre Q : trois  
zoonoses bactériennes transmissibles  
à la femme enceinte.  
Conseils à l'officine.**

---

**Membres du jury :**

**Président : M. Carnoy Christophe**

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur : Mme Singer Elisabeth**

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur : Mme Lachor Virginie**

Docteur en Pharmacie, Vendin-lès-Béthune



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

## **A mon président de thèse, Monsieur Christophe Carnoy,**

*Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et de juger mon travail. Veuillez retrouver ici tout mon respect et toute ma reconnaissance.*

## **A mon directeur de thèse, Madame Elisabeth Singer,**

*Pour m'avoir fait l'honneur de suivre cette thèse, de m'avoir apporté votre expérience et vos connaissances, veuillez recevoir mes plus sincères remerciements. Du fond du cœur, merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et vos bons conseils depuis le début de cette aventure.*

## **A Madame Virginie Lachor,**

*Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci surtout pour cette année de stage de 6<sup>ème</sup> année, qui je pense, a changé ma vision sur le métier de pharmacien. Veuillez retrouver à travers ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon admiration.*

## **A mes parents,**

*Un grand merci pour m'avoir soutenue depuis le début de ces études et d'avoir fait tous les sacrifices qui m'ont permis d'en arriver là. Sans vous rien n'aurait été possible. Merci surtout à ma petite maman pour ses talents de correctrice, de soutien et de patience, merci d'être toujours là pour moi.*

*Veuillez retrouver dans cette thèse, toute ma reconnaissance et tout mon amour.*

## **A Noëlle, ma marraine,**

*Une enseignante super, une amie et une marraine toujours disponible. Merci.*

## **A Monsieur Emmanuel Pezin,**

*Merci de m'avoir fait l'honneur d'avoir été mon maître de stage, de m'avoir permis de commencer à travailler dans votre officine et d'avoir ainsi découvert le monde du travail.*

**A Benoît, Elise et Annelise,**

*Merci d'avoir contribué à l'élaboration de cette thèse et d'avoir essayé de contrer mes ondes négatives face à l'informatique.*

**A Céline, Emilie, Lauriane, Louise et Julie, (The Hand),**

*Mes amies, mes voisines d'amphi, mes confidentes, merci pour tous ces beaux moments passés avec vous durant ces six années. Nos soirées, nos délires, nos coups de gueule, nos entraides resteront gravés à jamais dans ma mémoire.*

**A Morgan,**

*Merci d'être là dans mon quotidien, merci de me soutenir dans les bons mais aussi dans mes moments de faiblesse. Une nouvelle vie s'offre à nous et j'espère qu'elle sera remplie de bonheur.*

**A mon Azzo,**

*Mon amour de chien qui se bat contre la maladie.*

**A toute ma famille,**

**A tous mes amis,**

**A tous mes collègues,**

**A tous les gens qui m'entourent**



# TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	7
INTRODUCTION.....	13
I. GENERALITES SUR LES ZONNOSES.....	14
A. Quelques définitions .....	15
1. Une zoonose .....	15
2. Réservoir et hôte .....	16
a) Les hôtes réservoirs.....	16
b) Les hôtes incidents .....	16
c) Les hôtes messagers.....	16
B. Variabilité des modes de transmission et classification des zoonoses .....	17
1. Modes de transmission .....	18
a) La peau et les muqueuses.....	18
b) Par voie digestive.....	18
c) Par voie aérienne.....	18
d) Par voie sanguine .....	19
2. Différentes classifications des zoonoses.....	19
a) Classification par secteur d'activité .....	19
b) Classification de Schwab .....	20
C. La femme enceinte et le fœtus : une sensibilité à prendre en compte .....	21
1. La femme enceinte.....	21
a) Le statut immunitaire de la femme enceinte .....	21
b) Risques dus aux agents biologiques.....	22
c) Professions à risque .....	22
2. Le fœtus .....	23
a) Les voies de contamination maternofoetale.....	23
b) Le placenta .....	25
c) L'immunité foetale .....	27
3. Comment diagnostiquer l'infection foetale ? .....	28
II. LA LISTERIOSE.....	30
A. Agent causal .....	31
1. Taxonomie .....	31

B.	Epidémiologie .....	31
1.	La listériose en quelques chiffres .....	31
2.	Les pays touchés .....	33
3.	Les populations à risque .....	34
C.	La transmission et mode de contamination par <i>Listeria monocytogènes</i> .....	34
1.	Habitat.....	34
2.	Principales sources de contamination: les aliments .....	35
3.	Pouvoir pathogène de <i>Listeria monocytogènes</i> .....	36
a)	Invasion de <i>Listeria</i> dans l'organisme .....	36
4.	Passage des germes de la mère au fœtus.....	37
D.	Signes clinico-biologiques et évolution .....	40
1.	La maladie chez l'animal .....	40
2.	La maladie chez l'homme.....	41
a)	Signes cliniques chez la mère et conséquences .....	41
b)	Signes cliniques chez le fœtus et conséquences.....	42
E.	Conduite à tenir face à une listériose.....	44
1.	Diagnostic .....	44
a)	Prélèvements .....	44
b)	Méthodes d'identification .....	45
2.	Le traitement .....	48
III.	LA BRUCELLOSE .....	50
A.	Agent causal .....	51
1.	Taxonomie .....	51
B.	Epidémiologie .....	51
1.	Répartition géographique.....	51
2.	Quelques chiffres .....	52
C.	Les modes de transmission .....	54
1.	Réservoirs de la bactérie.....	54
2.	Principales sources de contamination de l'homme .....	55
3.	Voies de contamination .....	55
a)	Contamination cutanéomuqueuse et aérienne .....	55
b)	Contamination alimentaire .....	55
c)	Contamination de laboratoire .....	56
4.	Pathogénie et réponse de l'hôte.....	56

D.	Signes cliniques et conduite à tenir .....	58
1.	Chez l'animal.....	58
2.	Chez l'homme .....	58
a)	La brucellose aiguë.....	58
b)	La brucellose subaiguë focalisée .....	59
c)	La brucellose chronique.....	59
d)	Les complications .....	60
3.	La brucellose chez la femme enceinte .....	60
E.	Diagnostic de la brucellose et thérapeutique .....	61
1.	Diagnostic direct.....	61
a)	Agent pathogène.....	62
2.	Diagnostic indirect.....	63
a)	Le sérodiagnostic de Wright (SW) .....	63
b)	Le test au Rose Bengale.....	63
c)	Autres méthodes.....	64
3.	Critères de diagnostic.....	65
4.	Traitement de la brucellose humaine .....	66
IV.	LA FIEVRE Q.....	67
A.	Agent causal .....	68
1.	Taxonomie .....	68
B.	Epidémiologie .....	68
1.	La fièvre Q en quelques chiffres.....	68
2.	Populations à risque.....	69
C.	Les modes de transmission .....	70
1.	Réservoirs de la bactérie.....	70
2.	Principales sources de contamination de l'homme .....	71
3.	Voies de contamination .....	71
a)	Voie aérienne.....	71
b)	Voie digestive.....	71
c)	Par piqûre .....	72
d)	Voie transplacentaire .....	72
e)	Autres voies .....	72
4.	Pathogénie et réponse de l'hôte.....	72
D.	Signes cliniques et conduite à tenir .....	73
1.	Chez l'animal.....	73
2.	Chez l'homme .....	74

a)	La fièvre Q aiguë.....	74
b)	La fièvre Q chronique.....	75
c)	Chez la femme enceinte .....	75
E.	Diagnostic de la fièvre Q et thérapeutique .....	76
1.	Diagnostic indirect.....	76
2.	Diagnostic direct.....	77
F.	Traitement de la fièvre Q .....	78
V.	PREVENTION ET CONSEILS A L'OFFICINE.....	80
A.	Les mesures collectives de prévention générale communes aux trois maladies.....	81
1.	Hygiène générale dans les élevages .....	81
2.	Hygiène individuelle .....	81
B.	Réglementation.....	82
1.	La listériose .....	82
a)	Statut de la maladie .....	82
b)	Point important : l'ALIMENTATION.....	83
2.	La brucellose.....	85
a)	Statut de la maladie .....	85
b)	Précautions générales .....	85
3.	La fièvre Q.....	85
a)	Statut de la maladie .....	85
b)	Précautions générales .....	86
	Conclusion.....	89
	Liste des figures .....	90
	Annexes .....	91
	Bibliographie.....	96

# **INTRODUCTION**

Les zoonoses sont des pathologies transmissibles naturellement des animaux vertébrés à l'homme. Il en existe de nombreuses sortes dans le monde mais elles n'entraînent pas les mêmes conséquences médicales et économiques.

C'est un groupe de maladies très hétérogènes tant sur le plan étiologique, que symptomatique et thérapeutique. Certaines peuvent être d'origine virale, parasitaire ou bactérienne. Une zoonose parasitaire particulièrement grave chez la femme enceinte est la toxoplasmose. Les complications obstétricales provoquées par ce parasite peuvent s'observer chez la femme enceinte non immunisée.

La plupart des zoonoses sont sans gravité pour les personnes en bonne santé et sont facilement prises en charge. Cependant, plus inquiétantes sont les conséquences de certaines maladies zoonotiques lorsqu'elles touchent les femmes pendant la grossesse.

La listériose, la brucellose et la fièvre Q sont trois zoonoses bactériennes particulièrement importantes chez la femme enceinte car les effets peuvent être gravissimes pour le fœtus. De plus, la listériose et la brucellose sont des parasitoses alimentaires dont la déclaration est obligatoire en France et qui sont par conséquent, un réel problème pour la santé publique.

Ces maladies sont des zoonoses classées prioritaires ou importantes en France selon l'InVS, du fait de leur gravité si la maladie n'est pas traitée, ainsi que les pertes économiques qu'elles engendrent dans l'élevage.

Pour prévenir ces risques, les professionnels de santé ont un rôle essentiel d'information et d'éducation auprès de la population pour améliorer certains comportements notamment en termes d'hygiène et d'alimentation.

Dans la première partie, nous allons décrire les zoonoses de manière générale ainsi que la sensibilité de la femme enceinte et du fœtus face à ces maladies.

Les descriptions épidémiologique, symptomatique et thérapeutique de chacune des trois pathologies seront évoquées dans les parties suivantes.

Enfin, dans la dernière partie, nous présenterons les différents moyens de prévention à mettre en œuvre ainsi que le rôle privilégié du pharmacien pour faire passer le message aux personnes les plus à risques.

# **I. GENERALITES SUR LES ZONNOSES**

## **A. QUELQUES DEFINITIONS**

### **1) UNE ZOOSE**

L'étymologie du mot *zoonose* vient du Grec *zôon* : animal et *nosos* : maladie. Une zoonose se définit, d'un point de vue général, comme étant une maladie qui se transmet entre l'homme et l'animal. Elle peut être d'origine virale, bactérienne ou parasitaire.

Le Petit Larousse illustré de 2004 la définit comme :

*« Une maladie infectieuse atteignant les animaux et qui peut être transmise à l'homme » (1).*

Cette définition est en réalité assez ambiguë et incomplète car elle ne parle que du terme de maladie et oublie celui d'infection. De plus, elle ne considère que la transmission de l'animal vers l'homme et prend en compte l'ensemble des animaux.

La définition de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qui date de 1959 est celle qui est la plus utilisée et qui a aussi été reprise par l'Union Européenne en 1992 ;

*« Les zoonoses sont les maladies et/ou les infections qui se transmettent naturellement des animaux (vertébrés) à l'homme et vice versa »*

Cette définition parle bien du point essentiel de « transmissibilité », ce qui veut dire qu'elle exclut les autres processus pathologiques induits par les animaux chez l'homme lors d'intoxication, d'allergie ou d'envenimation. En effet, par ces processus, les animaux transmettent une pathologie sans pour autant être malades eux-mêmes ou porteurs de la pathologie.

Le mot « infection » inclut la transmission d'agents microbiens et la transmission d'agents parasitaires.

Les maladies à réservoir tellurique comme le tétanos, qui sont des maladies communes aux animaux et à l'homme, sont exclues de la définition.

Le *vice versa* de la définition prend tout son sens du fait de la notion d'intertransmissibilité homme/animal. En effet, cette notion est essentielle car la transmission se réalise aussi bien de l'animal à l'homme (anthropozoonose) que de l'homme à l'animal (zooanthroponose).

La notion de transmission « naturelle » indique que ne sont pas prises en compte les affections humaines qui résultent de l'utilisation d'agents biologiques d'origine animale (comme les agents du charbon) dans une situation de bioterrorisme.

Il faut savoir que les agents zoonotiques sont des agents infectieux qui ne se limitent pas à une infection totalement humaine ou animale, mais qui peuvent causer une infection dans plusieurs hôtes, y compris l'homme.

## 2) RESERVOIR ET HOTE (2)

Dans la définition d'une zoonose, les animaux vertébrés sont souvent considérés comme réservoirs ou hôtes.

- **Un réservoir** se définit comme étant un système écologique (biotope ou biocénose) dans lequel un agent (zoonotique) survit indéfiniment. C'est donc l'ensemble des populations hôtes et aussi les hôtes intermédiaires ou les vecteurs.
- **Un hôte** est un être vivant qui héberge et entretient, dans des conditions naturelles, un agent pathogène.

Plusieurs types d'hôtes de vertébrés existent :

### a) **Les hôtes réservoirs**

Appelés également hôtes primaires, ils ont pour mission d'aider à la survie de l'agent zoonotique.

### b) **Les hôtes incidents**

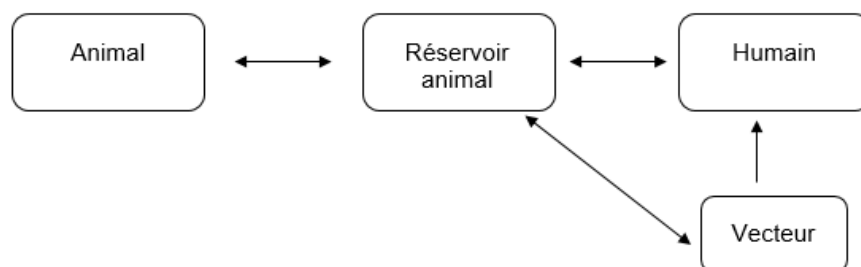
Appelés également hôtes secondaires ou hôtes accidentels, sont en fait infectés à partir du réservoir mais ne sont pas indispensables au maintien des agents zoonotiques.

### c) **Les hôtes messagers**

Appelés également hôtes de liaison, ils correspondent aux hôtes incidents qui transmettent l'agent zoonotique d'un réservoir à un hôte incident.

En fonction des cycles zoonotiques, les animaux vertébrés ou l'homme peuvent être tour à tour l'un de ces trois hôtes.

En règle générale, on peut résumer le cycle de la maladie zoonotique par le schéma ci-dessous (Figure 1).



**Figure 1 : Cycle d'une maladie zoonotique**



Un même agent pathogène zoonotique peut se développer chez de nombreuses espèces animales hôtes réservoirs ou hôtes messagers.

Il existe une grande diversité des hôtes réservoirs et messagers parmi les animaux vertébrés. On peut y retrouver :

- **Les mammifères domestiques de rente**, c'est-à-dire les animaux dont la garde a pour but de vendre les produits (lait, fromage, œuf, viande). Parmi ces animaux, on trouve les lapins, les porcs, les poules, les équidés, les ovins, les caprins, les bovins...
- **Les mammifères de compagnie**, c'est-à-dire seulement les animaux gardés pour le loisir. On y trouve les chiens, les chats, les équidés.
- **Les mammifères de la faune sauvage**, tels que les sangliers, les cervidés, les carnivores. Ceux-ci pouvant parfois faire l'objet d'un élevage.
- **Les oiseaux domestiques**, tels que les poules, les dindes, les oies, les canards. Que ce soit dans un élevage fermier qui ne possède que quelques oiseaux ou une exploitation de plusieurs milliers d'animaux, le risque de développer un cycle zoonotique est le même. Il faut également prendre en compte la faune aviaire sauvage telle que les oiseaux migrateurs à travers de nombreux continents.
- **Les nouveaux animaux de compagnie (NAC)**, tels que les reptiles ou les poissons qui entretiennent un contact étroit avec les humains.

Il est donc important de connaître et d'apprécier le rôle de chaque catégorie d'animaux afin de pouvoir mettre en place des moyens de prévention et de contrôle.

## **B. VARIABILITE DES MODES DE TRANSMISSION ET CLASSIFICATION DES ZONNOSES**

Le risque de survenue d'une zoonose va dépendre des conditions de l'exposition aux micro-organismes, ainsi que de la nature de celle-ci, c'est-à-dire son importance ou sa répétition.

Il est important de rappeler que les agents biologiques responsables des zoonoses sont des organismes invisibles à l'œil nu et que leur présence dans l'environnement est variable et aléatoire. En effet, le risque de survenue d'une zoonose varie en fonction de plusieurs facteurs tels que les saisons, les zones géographiques, les secteurs d'activité, les différentes étapes de la vie des animaux.

## 1) MODES DE TRANSMISSION (3)(4)

Etant donné la grande diversité des hôtes, on peut également retrouver un grand nombre de modes de transmission. Il existe en effet de nombreuses portes d'entrée pour les micro-organismes.

Lors d'une zoonose, la contamination de l'Homme intervient :

- soit par contact direct avec un animal vivant infecté ou avec ses sécrétions (salive, urine, selles...) ou avec un animal mort (carcasse contaminée)
- soit par contact indirect (produits d'avortement ou de mises-bas, aliments d'origine animale ou environnement contaminé).

Différentes voies de contamination existent :

### **a) La peau et les muqueuses**

En effet, le contact peut se faire par :

- manipulation des eaux douces ou de produits souillés par des animaux infectés
- éclaboussure sur la muqueuse oculaire de produits d'animaux contaminés
- frottement des yeux avec des mains contaminées
- blessure
- morsure
- griffure
- léchage

Dans ce type de contact, il faut être attentif à l'état général de la peau. Une morsure, une griffure ou un léchage d'une peau ou d'une muqueuse préalablement lésée n'aura pas le même impact que sur une peau ou une muqueuse saine. On peut citer dans ce type de transmission : la brucellose, la tularémie, la leptospirose.

### **b) Par voie digestive**

La contamination se fait ici lors de l'ingestion de produits provenant d'animaux infectés. Cela peut passer par la viande, les œufs, le lait.

Le contact entre la bouche et les mains contaminées par des déjections animales contenant l'agent zoonotique appartient également à cette classe de transmission. Ce contact peut se faire également par le geste de fumer.

### **c) Par voie aérienne**

Cette contamination passe en réalité par l'inhalation de gouttelettes contenant les micro-organismes qui sont émises par l'animal infecté. Cela peut se produire lors de projections de crachats, de toux ou d'éternuements.

Ce phénomène peut également survenir lorsqu'on inhale des aérosols produits lors de l'utilisation de jets d'eau haute tension dans un milieu souillé par des déjections animales.

#### **d) Par voie sanguine**

La transmission par voie hématogène peut se produire lors d'une piqûre par un arthropode comme la tique, au cours d'une balade en forêt par exemple. Les tiques peuvent se trouver à même le sol, sur les brindilles, dans les nids, les terriers, les grottes ou dans des étables.

Leurs piqûres peuvent être à l'origine de maladies bactériennes nécessitant une surveillance accrue car certaines sont rares mais graves. On peut citer par exemple la rickettsiose, due aux rickettsies, qui peut entraîner la fièvre boutonneuse méditerranéenne mais aussi la Coxiellose due à *Coxiella burnetii* responsable de la fièvre Q.

La transmission par voie sanguine peut également passer par une blessure avec une arête de poisson ou un morceau d'os qui peut être responsable par exemple de la maladie du rouget du porc.

### **2) DIFFERENTES CLASSIFICATIONS DES ZONOSSES**

De nombreuses classifications ont été proposées, basées sur différents facteurs tels que les familles d'agent causal, les circonstances de la contamination, les types d'activités responsables ou les types d'exposition.

Nous retiendrons ici deux exemples de classification :

#### **a) Classification par secteur d'activité (5)**

- Zoonoses professionnelles

Certaines professions exposent les parties du corps humain comme les mains, les bras, le visage, à divers produits d'origine animale ou mettent en contact ces parties du corps avec des animaux vivants ou des carcasses.

Cette classe de zoonose permet de créer une liste de « maladies professionnelles » et par conséquent de mettre en place une législation sur le travail, ce qui permettra de suivre les travailleurs à risque tels que les éleveurs, les bouchers, les équarisseurs, les animaliers, les vétérinaires...

- Zoonoses de loisir

Celles-ci peuvent se contracter lors de différentes activités qui ne sont pas d'origine professionnelle. Cela peut se faire lors de baignades dans des eaux souillées, lors de parties de chasse, lors de moments en camping...

- Zoonoses familiales

Dans ce cas de figure, l'infection se fait par un contact avec les animaux de compagnie présents dans le foyer familial. En effet, la transmission se fait par les chiens ou les chats mais également par les nouveaux animaux de compagnie comme certains reptiles ou les oiseaux. On peut citer par exemple la maladie des griffes de chat, la psittacose ou encore l'échinococcose.

## **b) Classification de Schwab (2)(5)**

Une autre classification établie en 1964 permet de mieux comprendre le cycle de l'agent zoonotique.

Cette classification distingue quatre types de cycles épidémiologiques en fonction des différents modes de transmission qui existent entre les hôtes réservoirs et l'Homme, et de la nature du réservoir.

- Les orthozoonoses

Ce sont les zoonoses à transmission directe de l'agent causal vers les hôtes messagers ou incidents. Ce passage se fait sans intermédiaire ou alors par un vecteur qui est un vecteur mécanique ou un support inerte mais qui ne modifie en aucun cas l'agent zoonotique. La transmission s'établit par contact, par inoculation (rage), par inhalation (fièvre Q, tularémie) ou par ingestion (brucellose).

L'entretien de l'agent nécessite donc une seule espèce de vertébrés pour permettre la transmission à l'Homme.

- Les cyclozoonoses

On les appelle également les zoonoses à transmission cyclique.

Elles nécessitent au moins deux espèces de vertébrés pour permettre l'évolution complète du cycle, mais parmi elles, seule une est responsable de l'infestation de l'Homme. De plus, elles ne font pas appel aux invertébrés. On retrouve le plus souvent dans cette catégorie les parasitoses telles que l'échinococcose qui met en jeu un herbivore, un chien et l'Homme.

- Les métazoonoses

Cette transmission est dite vectorielle car elle met à contribution un invertébré (souvent un arthropode) qui permet de véhiculer l'agent zoonotique à l'Homme. Dans ce vecteur, l'agent pourra se modifier, évoluer, se multiplier. On peut citer dans cette catégorie de zoonoses la leishmaniose, la rickettsiose...

- Les saprozoonoses

Dans ce type de zoonose, l'agent causal doit passer dans un milieu extérieur organique (le plus souvent le sol, l'eau ou une plante). Donc, la survie et le développement de l'agent zoonotique hors d'un animal vertébré conditionnent la durabilité du réservoir et donc celle du cycle d'infection des espèces hôtes.

Le tétanos, le charbon, la fasciolose avec la maturation des cercaires, la listériose appartiennent à cette catégorie.

Il est donc important de connaître précisément chaque mode de contamination de l'Homme pour telle ou telle zoonose afin de pouvoir mettre en œuvre un contrôle adéquat, pouvoir cibler les sources exactes et établir des règles de prévention adaptées à chaque situation.

## **C. LA FEMME ENCEINTE ET LE FŒTUS : UNE SENSIBILITE A PRENDRE EN COMPTE**

### **1) LA FEMME ENCEINTE (6)**

La grossesse est un état particulier pour la femme car elle doit faire face à toutes les modifications que va opérer son corps pour accepter son fœtus. En effet, celui-ci est en fait considéré comme une greffe semi-allogénique pour la mère. C'est-à-dire que la femme va développer une « tolérance » immunitaire vis-à-vis de son bébé en modifiant de façon transitoire son système immunitaire.

#### **a) Le statut immunitaire de la femme enceinte (7)(8)**

Pour qu'un germe produise son effet néfaste au cours de la grossesse, plusieurs facteurs sont à prendre en considération tels que :

- L'intensité de l'infestation de la mère
- L'état immunitaire de la mère
- La modification éventuelle de l'état immunitaire de la mère due à la prise de médicaments (corticoïdes par exemple).
- Le terrain permettant l'accroissement de l'infection
- Durant quel terme l'infestation a lieu pour connaître la compétence immunitaire du fœtus
- La virulence et le polymorphisme génétique des différentes souches de germes
- La densité de la colonisation

La modification per gravidique de l'état immunitaire maternel a pour conséquence une répercussion sur ses mécanismes de défense face aux agressions infectieuses. Parmi les principales modifications, on observe :

- Une baisse de l'immunité cellulaire, notamment celle de l'activité des cellules Natural Killer (NK), du taux de lymphocytes T4 et de la réponse proliférative de ces lymphocytes face aux agents stimulants mitogènes ou face aux substances bactériennes, virales ou parasitaires.
- Une baisse des capacités chimiotactiques et bactéricides des cellules phagocytaires.
- Une baisse de la sécrétion d'enzymes leucocytaires comme la myéloperoxydase (activité antimicrobienne) et les phosphatases alcalines.

En ce qui concerne l'immunité humorale, c'est-à-dire le taux de lymphocytes B, il est a priori normal pendant la grossesse. Les immunoglobulines (Ig) sont en quantité normale.

Pendant la grossesse, des protéines et des hormones stéroïdes vont être responsables de ces modifications de l'immunité. Parmi celles-ci, on peut citer la progestérone, dont les taux augmentent significativement au cours de la grossesse, qui va jouer un rôle immunodépresseur non négligeable.

La particularité du statut immunitaire maternel est donc responsable de l'augmentation du risque d'infection chez la femme enceinte. Ce risque est également étroitement lié au niveau socio-économique de la femme, de ses habitudes alimentaires et de son degré d'immunisation (vaccination).

### **b) Risques dus aux agents biologiques**

En ce qui concerne les risques biologiques, de nombreux micro-organismes sont à l'origine de cette exposition. Les virus, les bactéries, les parasites sont donc responsables de nombreuses embryopathies. Celles-ci peuvent se révéler très graves et provoquer des interférences irréversibles et tragiques pour la poursuite de la grossesse. En effet, cela peut donner lieu à des malformations du fœtus et donc du nouveau-né par la suite (exemple de la rubéole ou de la toxoplasmose), mais aussi à des accouchements prématurés, des avortements spontanés ou même à une issue défavorable de la grossesse telle que la mort *in utero* (exemple de *Listeria* ou *Coxiella*).

### **c) Professions à risque**

Près de 80% des françaises en âge de procréer pratiquent une profession et cela augmente l'exposition à des risques aussi bien physiques, chimiques que microbiologiques. Cette exposition maternelle pose de ce fait une certaine préoccupation au niveau des salariées mais aussi du personnel médical. En effet, le déroulement de la grossesse peut être altéré par ces nuisances et entraîner une incertitude quant à l'issue de la grossesse.

Les infections maternofoetales sont relativement fréquentes en France, qu'elles soient dues à des virus, des bactéries ou des parasites. Elles ne sont pas à prendre à la légère et doivent absolument être évitées ou prises en charge rapidement pour éviter les conséquences dramatiques exposées précédemment.

Les professions les plus à risques d'exposition à ces agents infectieux sont celles liées aux structures de soins, aux enfants, ainsi que toutes les professions en contact avec les animaux.

On peut citer par exemple :

- Les agricultrices, éleveuses
- Les vétérinaires
- Les inséminatrices
- Les femmes travaillant en animalerie
- Les laborantines
- Les sages-femmes, infirmières, obstétriciennes

En effet, ces femmes peuvent être directement en contact avec des sécrétions génitales, des urines ou des fèces d'animaux infectées ou en contact avec les sécrétions lors d'accouchements de femmes contaminées.

## 2) LE FŒTUS

Il existe une relation très forte entre la mère et son bébé pendant la grossesse. Entre la modification physiologique de la femme, de son système immunitaire et de la mise en place du placenta, de nombreux mécanismes d'échanges s'établissent entre ces deux êtres. Cette connexion est la base des contaminations maternofoetales c'est-à-dire des infections contractées par la mère et qui seront transmises au fœtus par différents mécanismes.

### a) **Les voies de contamination maternofoetale (9)**

- Voie hématogène transplacentaire

Elle correspond à une forte contamination qui peut survenir lors d'une septicémie ou une bactériémie d'origine maternelle. Cette contamination peut aussi survenir à partir d'une infection qui a lieu dans l'endomètre et qui va servir d'endroit intermédiaire avant d'aller inoculer le germe dans le placenta.

- Voie transmembranaire ascendante

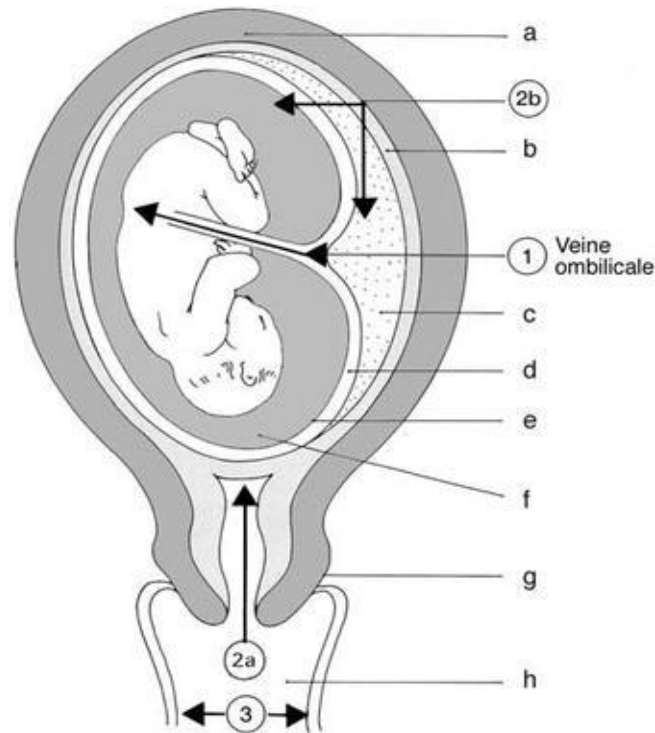
Cette contamination provient d'un ensemencement du liquide amniotique par des organismes pathogènes issus du tractus génital. L'infection du liquide amniotique peut également survenir lors d'une endométrite. Ce type de contamination peut être gravissime car le fœtus est susceptible de déglutir ou d'inhaler les bactéries présentes dans le liquide amniotique. Les systèmes digestif et respiratoire sont alors colonisés et cela provoque un sepsis ou une infection locale.

- Passage dans la filière génitale

Le passage du nouveau-né par voie basse peut être une étape critique car le risque d'inhalation ou d'ingestion de sécrétions vaginales par le bébé peut entraîner une infection centrale.

Le développement ou non d'une infection chez le nouveau-né dépendra de ses capacités de défense, de la charge et de la virulence bactériennes. Un bébé né prématuré sera donc plus sensible à ce type d'infection car son système immunitaire est encore immature.

La figure 2 ci-dessous représente les différentes voies de contamination :



**Figure 2: Les différentes voies de contamination materno-fœtale (9)**

Légende :

1 : transmission hématogène  
transplacentaire  
2a : transmission transmembranaire  
ascendante  
2b : transmission endométriale  
3 : transmission par la filière génitale

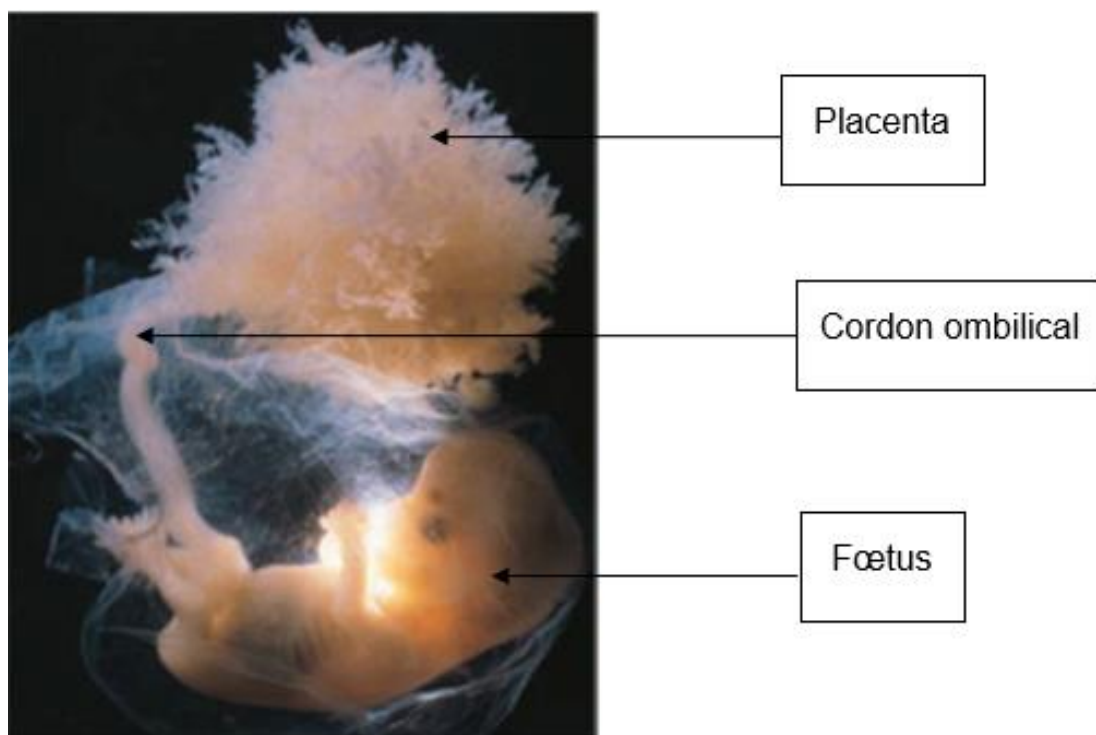
a : muscle utérin  
b : muqueuse utérine  
c : placenta  
d : chorion  
e : amnios  
f : liquide amniotique  
g : col utérin  
h : vagin



## b) Le placenta

Le fœtus étant considéré comme un greffon dont les gènes proviennent de moitié de la mère et du père, il est primordial que des modifications s'opèrent pour permettre une tolérance maternofoetale. Ceci passe entre autre par la mise en place et la synthèse du placenta. C'est un organe qui est partagé par la mère et le fœtus avec une face maternelle et une face fœtale.

Le placenta a plusieurs rôles très importants pour un développement harmonieux du fœtus. L'embryon est lié au placenta par le cordon ombilical. Celui-ci constitue l'union indispensable entre la mère et son bébé et permet ainsi, à lui seul, d'assurer des fonctions physiologiques variées (Figure 3).



**Figure 3 : Connexion de l'embryon au placenta** (10)

Parmi les différents rôles du placenta, on peut citer : (8)(10)

- Fonction respiratoire : il constitue une sorte de « poumon fœtal » et permet d'apporter l'oxygène au fœtus et d'éliminer le dioxyde de carbone fœtal.
- Fonction nutritive : passage d'eau, d'électrolytes, de glucose (principale source d'énergie du fœtus), des protéines, des acides aminés, des lipides, des triglycérides, des vitamines hydrosolubles.
- Fonction d'épuration : élimination des déchets du métabolisme fœtal dans le sang maternel (urée, acide urique, créatinine...).
- Fonction de thermorégulation : élimination des calories pour éviter l'augmentation de température du fœtus.
- Fonction de régulation osmotique : remplace les reins qui ne sont pas encore fonctionnels et empêche une rétention de sodium dans le sang fœtal.
- Fonction de sécrétion d'hormones : telles que les hormones peptidiques (l'HCG : hormone chorionique gonadotrope humaine, la CRH : corticotropin releasing, hormone nécessaire pour la maturation des poumons), les hormones stéroïdes (la progestérone qui permet d'inhiber les contractions utérines, les œstrogènes).

Le terme de « barrière placentaire » est en réalité imparfait pour certains éléments. En effet, il est imperméable contre la plupart des micro-organismes et contre les cellules cytotoxiques du non soi de la mère. Par contre, les anticorps maternels (IgG) passent cette barrière placentaire permettant une protection du fœtus.

Mais cette protection reste tout de même limitée et le fœtus peut à ce moment-là devenir vulnérable.

Certains médicaments et produits toxiques peuvent de par leurs propriétés physicochimiques, passer dans le placenta. Les virus, bactéries et parasites peuvent également entraîner des conséquences graves pour le fœtus.

L'accès à l'intérieur de cet organe dépend du terme de la grossesse et du type d'agent infectieux. La perméabilité du placenta augmente au cours de la grossesse et le risque de passage des micro-organismes est plus grand. Mais plus l'infection est générée tôt dans la gestation, plus les conséquences sont délétères pour le fœtus.

Le liquide amniotique possède des propriétés antibactériennes en contenant des facteurs qui s'opposent à la croissance des bactéries. Cette activité antibactérienne peut s'avérer insuffisante dans certains cas et l'infection fœtale est alors inévitable. Il faut savoir que le risque d'infection du fœtus sera corrélé à la concentration de bactéries dans le liquide amniotique :

- Valeur inférieure ou égale à  $10^2$  germes/ml : risque infectieux faible
- Valeur supérieure ou égale à  $10^7$  germes/ml : risque important
- Valeur intermédiaire  $10^2$  à  $10^6$  germe/ml : ne permet pas de conclure

L'infection amniotique peut être également déterminée en mesurant le taux de glucose : s'il est inférieur à 0.7 mmol/l, on peut conclure à une infection bactérienne. Une concentration élevée en lactico-déshydrogénase peut aussi être un marqueur d'infection.

### **c) L'immunité foétale (7)(9)**

Le développement de l'immunité du fœtus se fait tout au long des neuf mois de gestation. C'est un petit être qui va devoir se défendre contre de nombreux désagréments avec des mécanismes très immatures et qui font de lui un terrain très fragile. Certaines cellules du bébé (lymphocytes T et B) doivent passer par plusieurs étapes de différenciation et celle-ci s'effectue par un contact avec le thymus ou les organes périphériques.

#### *(1) Les lymphocytes B*

Les lymphocytes B (LcB) sont présents dans le foie foetal dès la 12<sup>ème</sup> semaine de gestation. Sur le plan fonctionnel, les LcB sont capables de se différencier en plasmocytes et produire des immunoglobulines (IgM de membrane à 10 semaines de gestation et les IgD, G et A de membrane à 10 et 12 semaines de gestation), en réponse à une stimulation antigénique. Mais il faut être conscient que cette activité reste inconstante. De plus, la réponse des LcB aux antigènes thymo-indépendants tels que les capsules bactériennes est inexistante chez le fœtus et le nouveau-né. Les immunoglobulines maternelles qui passent le placenta sont exclusivement les IgG et n'apparaissent qu'au 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Le taux proche de la normale n'est atteint qu'en fin de gestation.

De ce fait, le fœtus ainsi que les prématurés souffrent de ce déficit en immunité passive et sont, par conséquent, beaucoup moins compétents dans la défense contre les micro-organismes.

Les IgM ne sont fabriquées par le fœtus qu'à partir de la 30<sup>ème</sup> semaine de gestation et sont capables de se fixer sur les endotoxines des bacilles Gram négatifs et sont les seules à pouvoir activer le complément. Ainsi le fœtus et le prématuré ont un risque plus important de contracter des infections avant ces 30 semaines de gestation.

#### *(2) Les lymphocytes T*

Les lymphocytes T sont responsables de l'immunité cellulaire. Ils ont pour but de reconnaître les antigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPAg) grâce à leur récepteur : le TCR. Bien que ces cellules soient immunocompétentes dans l'ensemble, elles restent néanmoins des cellules naïves qui doivent être stimulées par d'autres signaux de co-stimulation qui ne sont, chez le fœtus, pas encore assez développés.

#### *(3) Les phagocytes*

La phagocytose d'organismes étrangers fait appel aux polynucléaires neutrophiles. Plus l'âge gestationnel est faible, plus une neutropénie peut être observée. Ceci s'explique par une myélopoïèse inachevée chez le fœtus qui traduit donc une présence de cellules pas tout à fait différenciées dans le sang circulant.

De ce fait, les polynucléaires sont pauvres en granules secondaires et en vésicules de sécrétions, ce qui diminue leurs capacités de chimiotactisme (déplacement), d'adhésion, de phagocytose (ingestion) et de lyse. De ce fait, le fœtus souffre d'une sensibilité accrue aux infections bactériennes.

#### (4) *La fibronectine*

Cette molécule est une glycoprotéine soluble dans le plasma. Elle a pour but d'augmenter le phénomène de chimiotactisme et d'adhésion des neutrophiles et des monocytes à certaines bactéries. Son taux étant plus faible chez le fœtus, son action est donc diminuée.

Par toutes ces classes de cellules, on peut donc conclure sur la réelle immaturité du système immunitaire fœtal. Ceci nécessite une vigilance accrue d'une probable infection maternelle qui peut avoir de graves conséquences pour le bébé.

### 3) COMMENT DIAGNOSTIQUER L'INFECTION FŒTALE ? (7)

Comme vu précédemment, il existe un réel retentissement des infections gravidiques sur le fœtus. Plus elles seront diagnostiquées tôt, plus la prise en charge thérapeutique de la mère et du fœtus sera mise en place rapidement. Les tests pourront être réalisés à tout moment au cours de la grossesse et même si la mère est asymptomatique.

Des tests de diagnostic peuvent être mis en place pendant la grossesse pour plusieurs raisons. Par exemple, la mère peut présenter des symptômes faisant penser à une maladie, tels qu'une éruption cutanée, de la fièvre, un syndrome pseudo-grippal, une toux, des troubles digestifs.

On peut aussi être amené à réaliser des tests supplémentaires si, au cours des surveillances sérologiques obligatoires, on observe des résultats anormaux. L'échographie permet également de voir s'il y a présence d'une pathologie fœtale, telle qu'une anomalie morphologique (dilatation ventriculaire cérébrale, retard de croissance, oligoamnios...).

La détection in utéro d'affections pouvant toucher l'embryon ou le fœtus passe par plusieurs techniques :

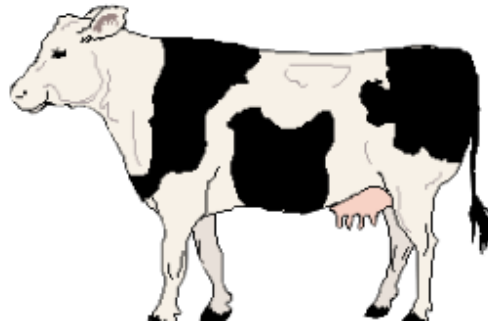
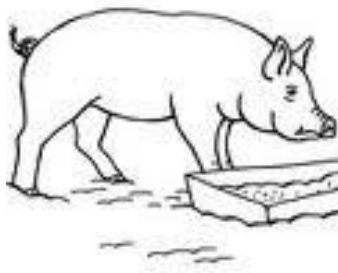
- Prélèvements chez le fœtus tels que des ponctions du liquide amniotique, des biopsies des villosités chorales, mais aussi des prélèvements du sang fœtal en ponctionnant le cordon. Cette dernière technique se réalise sous échographie et elle a permis de remettre en cause le risque d'infection réel pour le fœtus en fonction du type de germe et du moment de la grossesse. Ceci permettant d'éviter toute IVG inutile. Mais ce geste reste tout de même risqué car il nécessite une infrastructure spécialisée ainsi qu'un manipulateur expérimenté.
- Des nouvelles techniques de biologie moléculaire très rapides d'exécution ont permis également d'être plus pointus dans le diagnostic en étant plus sensibles sur les bilans de contamination. Elles se basent sur l'utilisation de la réaction en chaîne de la polymérase (PCR).
- D'autres techniques basées sur l'immunoenzymologie ont également une très bonne fiabilité sur la détection d'une contamination.

L'amniocentèse (ponction d'une petite quantité de liquide amniotique entourant le fœtus, à l'aide d'une aiguille à travers le ventre de la mère), reste l'examen privilégié pour mettre en évidence une infection fœtale. Elle s'effectue dès la 14<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée jusqu'à terme.

Même si dans la plupart du temps tout se passe bien, certaines maladies contractées par la femme au cours de sa grossesse peuvent représenter une menace pour son fœtus. Pendant cette période, la future maman sera confrontée à de nombreux petits maux sans conséquences pour son bébé mais face à la maladie, la femme enceinte doit tout de même être très vigilante.

La listériose, la brucellose et la fièvre Q sont notamment trois infections qui représentent un risque accru pour le fœtus. Nous traiterons dans le détail ces trois pathologies dans les parties suivantes.

## II. LA LISTERIOSE



Bien que la listériose soit une maladie rare, la bactérie responsable possède une grande capacité à traverser trois grandes barrières du corps humain (l'intestin, la barrière hémato-encéphalique et le placenta) et provoque de sévères infections. Elle est de ce fait, une maladie qui nécessite une surveillance accrue. Le risque d'infection maternofoetale est d'autant plus élevé étant donné que cette zoonose se transmet dans la majorité des cas par les denrées alimentaires.

## **A. AGENT CAUSAL**

La listériose est une maladie zoonotique qui est due à une bactérie, *Listeria monocytogenes*. Cette bactérie est largement répandue dans la nature et est responsable d'infections graves chez les animaux ainsi que chez les Hommes.

### 1) **TAXONOMIE** (11)

*Listeria monocytogenes* appartient à la famille des *Listeriaceae* et au genre *Listeria*, composé actuellement de dix espèces dont *L. monocytogenes*, *L. ivanovii*, *L. innocua*, *L. seeligeri*, *L. welshimeri* et *L. grayi*...

## **B. EPIDEMIOLOGIE**

### 1) **LA LISTERIOSE EN QUELQUES CHIFFRES** (12)(13)(14)(15)

Selon l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation, Environnement, Travail (ANSES), la listériose est une zoonose relativement rare ayant un taux de mortalité de 25 à 30% et qui engendre un taux d'hospitalisation de l'ordre de 92%.

En France, la listériose est responsable de 250 à 370 cas chaque année, soit une incidence annuelle de 4 à 6 cas par million d'habitants.

En 2010, 4.9 cas de listériose par million d'habitants ont été recensés. Les formes maternofoetales ont beaucoup diminué depuis les années 80 et ne constituent à ce jour qu'environ 10% des cas. Cette diminution est probablement liée à l'amélioration de l'information des femmes enceintes.

L'incidence de la listériose en France a évolué en dents de scie de 1999 à 2013 (Figure 4). En 2001, nous avons connu la plus faible incidence avec 2.9 cas de listériose pour 1 million d'habitants et depuis, le nombre de cas n'a cessé d'augmenter pour atteindre son maximum en 2013 avec 5.7 cas pour 1 million d'habitants.



**Figure 4 : Incidence de la listériose par million d'habitants en France depuis 1999 à 2013** (16)

La listériose évolue surtout sous forme sporadique, c'est-à-dire qu'elle touche souvent des individus de manière isolée, ce qui accroît la difficulté pour trouver son origine.

Lorsqu'on se trouve dans une situation où le nombre de cas observés est en augmentation et lorsqu'on est en présence d'une souche unique, on peut alors parler d'épidémie. En effet, même si les épidémies de listériose sont plus rares, on en dénombrait en décembre 2011 dans le monde environ 70 dont 8 en France (Figure 5). Ces épidémies sont quasiment toutes dues à l'alimentation, d'où l'importance de mettre en place une surveillance continue des cas humains. En effet, on remarque qu'elles sont associées à un taux élevé de décès contrairement aux autres pathogènes véhiculés par les aliments.



Date	Nombre de cas	Mortalité
1992	279 cas : — 92 MF* — 187 NMF**	31 % : — 59 décès adultes — 22 morts foetales*** — 7 décès néonataux
1993	38 cas : — 31 MF* — 7NMF**	31 % : — 2 décès adultes — 9 morts foetales*** — 1 décès néonatal
1995	36 cas : — 18 MF* — 18 NMF**	30 % : — 4 décès adultes — 7 morts foetales***
1997	14 cas : — 5 MF* — 9 NMF**	14 % : — 2 décès
1999	3 cas : — 1 MF* — 2 NMF**	67 % : — 1 décès adulte — 1 décès néonatal
1999	9 cas : — 3 MF* — 6 NMF**	22 % : — 1 décès adulte — 1 décès néonatal
2000	32 cas : — 9 MF* — 23 NMF**	31 % : — 5 décès adultes — 5 morts foetales***
2002	9 cas : — 2 MF* — 7 NMF**	11 % : — 1 décès adulte

\* MF : materno-foetal ; \*\* NMF : non materno-foetal ; \*\*\* morts nés inclus.

**Figure 5 : Les principales épidémies en France de 1992 à 2002** (13)

## 2) LES PAYS TOUCHES (13)(17)(18)

La répartition géographique de la listériose est mondiale, mais elle semble être tout de même plus fréquente dans les pays industrialisés et les régions tempérées en Europe et en Amérique du Nord. Par contre, il est presque exceptionnel de la rencontrer dans les pays en voie de développement ou dans les pays tropicaux. Cependant, la faible incidence de la maladie dans ces pays vient du manque de moyens en termes de diagnostic et aussi des habitudes alimentaires différentes.

Néanmoins, face au développement de l'industrie agro-alimentaire dans certains pays et face à l'accroissement de la population (vieillesse, meilleure prise en charge thérapeutique), on observe une émergence du risque de listériose. A la vue de ce problème de santé publique, de nombreux pays ont mis en place un système spécifique de surveillance de cette infection, ce qui permet de contrôler et maîtriser le risque d'épidémie.

### 3) LES POPULATIONS A RISQUE (12)(15)(19)

Tout le monde peut contracter la listériose, d'autant plus qu'une immunisation durable n'existe pas pour cette maladie contrairement à d'autres comme la toxoplasmose par exemple. Un individu peut contracter de nouveau la maladie même s'il a déjà été infecté. De plus, il existe de nombreux porteurs asymptomatiques pouvant excréter la bactérie. *Listeria monocytogenes* n'est pas dangereuse pour des adultes en bonne santé. Cependant, il existe des groupes de personnes qui sont beaucoup plus sensibles face à cette bactérie.

En effet, cette dernière va profiter d'un terrain fragilisé pour se développer plus facilement et plus rapidement. La listériose peut donc être qualifiée de maladie opportuniste. Parmi ces sujets à risques, on peut citer :

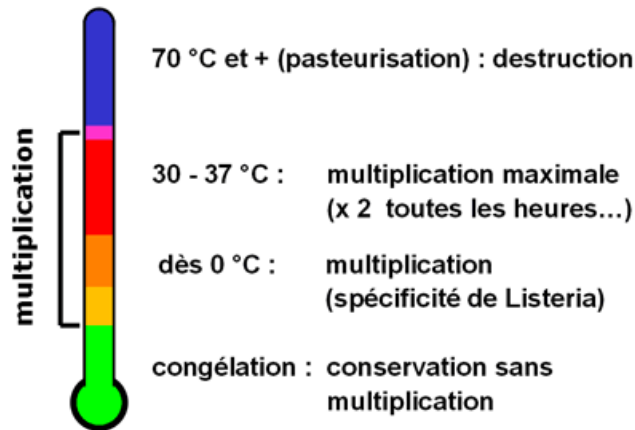
- Les personnes âgées (>80 ans)
- Les diabétiques insulinodépendants
- Les personnes ayant un cancer
- Les personnes ayant une maladie du foie (cirrhose) ou du sang (dialyse)
- Les personnes souffrant du virus de l'immunodéficience humaine, d'une maladie auto-immune
- Les personnes ayant subi une transplantation d'organe
- Les personnes sous corticothérapie au long court ou par chimiothérapie
- Les femmes enceintes

### **C. LA TRANSMISSION ET MODE DE CONTAMINATION PAR *LISTERIA MONOCYTOGENES***

#### 1) HABITAT (12)(17)(17) (20)

*Listeria* est une bactérie tellurique, ubiquiste très largement retrouvée dans l'environnement et qui montre une grande capacité de résistance dans le milieu extérieur. C'est une bactérie peu exigeante que l'on retrouve aussi bien dans le sol, dans les lacs et les rivières, dans les eaux d'égouts, que dans la végétation en décomposition. Elle est classée parmi les bactéries psychrotrophes, c'est-à-dire qu'elle peut croître aux températures du réfrigérateur ce qui pose un gros problème dans les équipements de l'agro-alimentaire.

Dans l'environnement, les bactéries vivent à l'état saprophytique et sont capables de survivre dans des conditions variables de températures (0°C;45°C), de salinité (elles peuvent supporter jusqu'à 10-20% de concentration en sel), de pH (4,5-9) malgré l'absence de spores. Elles supportent également des congélations-décongélations successives (Figure 6).



**Figure 6 : Zones de températures de croissance de *Listeria monocytogenes* (21)**

Cette illustration nous prouve que la congélation ne la détruit pas, que le réfrigérateur ne stoppe pas son développement, mais qu'à partir d'une cuisson des aliments à cœur (environ 68 degrés) la bactérie est hors d'état de nuire.

La listériose représente un réel problème de santé publique du fait du caractère ubiquiste de *Listeria monocytogenes*. La population est fréquemment exposée à de faibles doses ce qui explique un portage digestif. Ce portage peut toucher jusqu'à 70% de la population. Une des grandes difficultés à laquelle doivent faire face les industries de l'agro-alimentaire réside dans le fait que *Listeria monocytogenes* peut continuer à se développer à des températures utilisées dans le respect de la chaîne du froid. De ce fait, bien que cette bactérie ne soit pas sporulée, elle résiste aux conditions de stockage des aliments d'origine animale ou végétale.

*Listeria monocytogenes* est parfois appelée « bactérie des réfrigérateurs » car elle se multiplie aux températures utilisées habituellement dans les réfrigérateurs. Donc, l'alimentation reste le facteur majeur de risque de contamination.

## 2) PRINCIPALES SOURCES DE CONTAMINATION: LES ALIMENTS (12)

La voie de transmission majoritaire de la listériose est de loin représentée par la voie alimentaire, qui constitue 99% des cas. La survenue de la contamination des aliments par *Listeria monocytogenes* peut se produire à tous les stades de la chaîne alimentaire. Même si la plupart du temps, la bactérie se développe dans des aliments froids ou frais tels que des plats prêts à être consommés, elle peut également être présente dans les aliments cuits lors de la manipulation après la cuisson. Il est important de respecter les conditions de conservation en termes de température et de temps, ainsi que les modes de préparations décrits sur les étiquetages des produits.

Si ces modalités ne sont pas respectées, cela augmente les risques potentiels de listériose.

Les principaux aliments mis en cause lors des épidémies en France selon l'ANSES sont : (13)

- en 1992 et 2000 : de la langue de porc en gelée
- en 1993 et 2000 : des rillettes de porc
- en 1995 : du brie de Meaux
- en 1997 : du pont l'évêque et livarot
- en 1999 : des époisses
- en 2002 : des tartinettes
- en 2003 : de la mortadelle

Signalons que l'Homme peut aussi se contaminer en dehors des aliments. Cette contamination peut se faire par voie directe par les produits génitaux contaminés lors d'un accouchement ou des produits de mise bas d'animal infecté, ou lors d'avortements liés induits par une listériose animale.

### 3) POUVOIR PATHOGENE DE *LISTERIA MONOCYTOGENES*

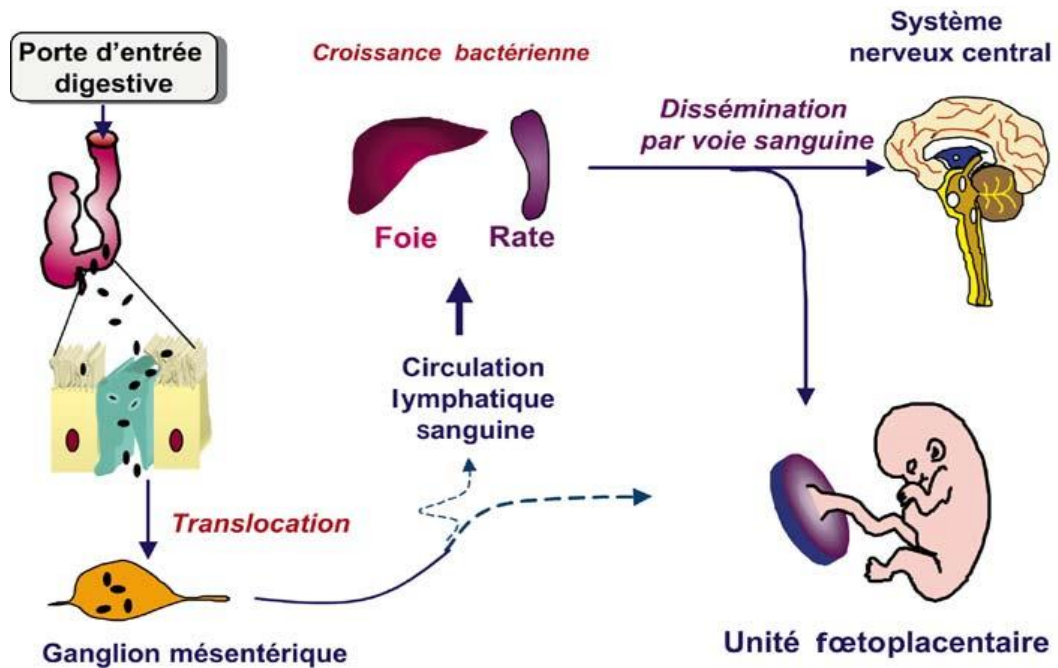
Une des principales particularités de *Listeria monocytogenes* est de survivre à l'intérieur des cellules, donc à l'abri du système immunitaire de l'hôte infecté. Elle forme donc de véritables sanctuaires où les micro-organismes peuvent proliférer sans être arrêtés par des systèmes de défense anti-infectieux. Ainsi, grâce à ce mécanisme, la bactérie peut envahir de nombreuses cellules saines et s'y propager rapidement. L'invasion et la multiplication dans les hépatocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales et épithéliales sont à l'origine de la formation de foyers granulomateux disséminés.

#### a) **Invasion de *Listeria* dans l'organisme (17)(20)**

Ce caractère de virulence de *L.monocytogenes* chez l'homme tient à son aptitude de parasitisme intracellulaire. La porte d'entrée étant digestive (aliments contaminés), le germe se retrouve dans les voies aériennes supérieures et le tube digestif.

Sa capacité d'envahissement intracellulaire est sous la dépendance de deux protéines, une membranaire qualifiée d'internaline, qui comme son nom l'indique permet une internalisation rapide de la bactérie dans les cellules et une toxinique, appelée listériolysine O, qui elle, permet une dissémination dans les cellules aux alentours.

C'est donc à partir de l'intestin que les bactéries vont gagner les ganglions lymphatiques régionaux puis la circulation sanguine. Ainsi, les bactéries peuvent atteindre le foie, la rate, le placenta, le système nerveux central (Figure 7). Les macrophages, bien qu'ils soient microbicides, ne vont pas empêcher une multiplication bactérienne mais vont néanmoins phagocyter ces bactéries et provoquer la formation de granulomes inflammatoires au contact des endothéliums vasculaires.



**Figure 7 : Cycle d'invasion de *Listeria monocytogenes*** (20)

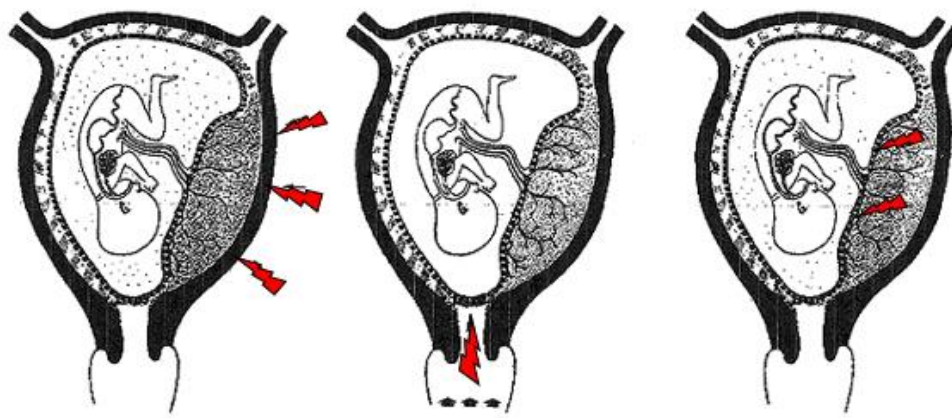
#### 4) PASSAGE DES GERMES DE LA MÈRE AU FŒTUS (13)

La transmission maternofoetale des bactéries peut se réaliser de différentes façons. Le type de contamination le plus fréquemment retrouvé se fait par voie :

- **endométriale** : on observe dans ce cas d'importants abcès au centre nécrosé au niveau du placenta. Ces abcès peuvent rester dans cet état et n'entraîner aucun symptôme particulier chez la mère comme chez le fœtus. Mais la plupart du temps, ils se compliquent et provoquent une placentite, c'est-à-dire une inflammation du placenta, ce qui entraîne l'infection de l'amnios et du cordon ombilical. Ce type d'infection est responsable d'une septicémie gravissime chez le fœtus.
- **hématogène transplacentaire** : suite à l'infection de la mère, les bactéries vont traverser le placenta. A ce niveau, ces dernières vont se multiplier et causer de nombreuses lésions nodulaires disséminées dans la masse placentaire. Le fœtus sera alors en contact direct avec ces germes via la veine ombilicale. En réponse à cet envahissement dans son environnement, le fœtus va éliminer les bactéries dans ses urines et va contaminer le liquide amniotique. Il se produit alors un cercle vicieux car le fœtus va ensuite se surinfecter en ingérant le liquide amniotique contaminé.

Les voies de contamination qui suivent sont moins fréquentes mais peuvent quand même être responsables du passage de *Listeria* vers le fœtus :

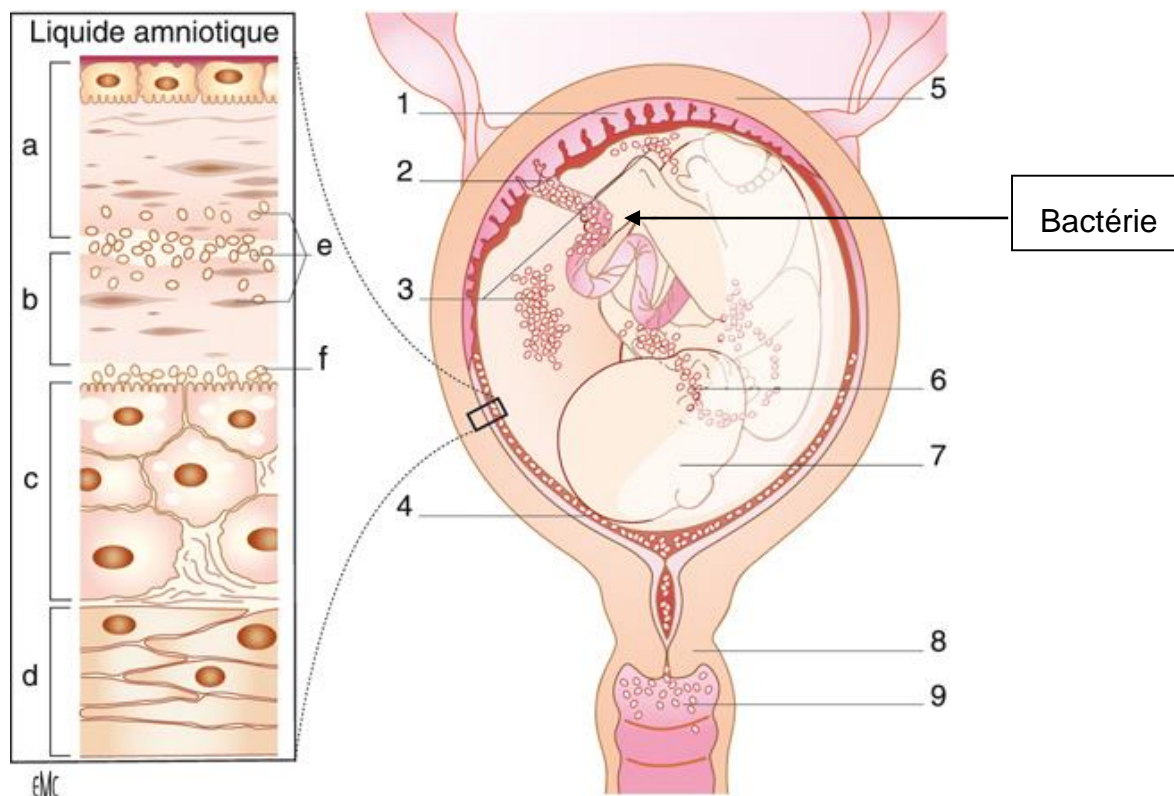
- **voie ascendante transmembranaire** : dans ce type de contamination, il peut y avoir une rupture ou non des membranes. Le germe pénètre dans la cavité amniotique avec comme point de départ l'endroit cervico-vaginal. La bactérie va alors se multiplier dans le liquide amniotique. Le fœtus, par ingestion ou par inhalation du liquide, va alors se contaminer. Ce type de transmission est grave car il provoquera une méningite à la naissance du bébé.
- **voie génitale** : la contamination peut aussi avoir lieu lors du passage dans la filière génitale. Il n'y a pas de lésion du placenta et des annexes. Les analyses montrent un nombre de germes faible chez le nouveau-né. Cette transmission est la moins grave mais provoquera tout de même des lésions cutanées et oculaires (de type conjonctivite) chez l'enfant.



Voie hématogène transplacentaire	Voie ascendante transmembranaire	Voie endométriale
----------------------------------	----------------------------------	-------------------

**Figure 8 : Illustrations des principales voies de contamination maternofoetale (13)(22)**

Au niveau physiologique, l'infection débute d'abord par la decidua pour ensuite gagner les villosités placentaires, puis les bactéries pourront passer dans la circulation fœtale. Le diagnostic sera alors facile à établir par la suite, car de nombreux foyers granulomateux deviendront visibles à la surface du placenta sous forme d'abcès.



- |                                     |                     |                              |
|-------------------------------------|---------------------|------------------------------|
| 1. placenta                         | 6. infection fœtale | c. membrane déciduale        |
| 2. inflammation du cordon ombilical | 7. fœtus            | d. myomètre                  |
| 3. infection du liquide amniotique  | 8. col              | e. chorioamniotite           |
| 4. infection choriodéciduale        | 9. vagin            | f. infection choriodéciduale |
| 5. utérus                           | a. amnios           |                              |
|                                     | b. chorion          |                              |

**Figure 9 : Les différents passages de *Listeria monocytogenes* pour atteindre le fœtus** (22)

## **D. SIGNES CLINICO-BIOLOGIQUES ET EVOLUTION**

Bien que la listériose soit une maladie rare, elle reste néanmoins une infection qui peut entraîner de graves conséquences aussi bien chez les animaux que chez l'Homme.

### **1) LA MALADIE CHEZ L'ANIMAL (14)(21)**

Plusieurs espèces animales peuvent être touchées par *Listeria*. La plupart du temps, il s'agit essentiellement des ruminants domestiques tels que les bovins, les caprins et les ovins.

Bien souvent, la listériose reste une pathologie rare et une grande partie des animaux contaminés contiennent *Listeria* dans leur intestin, pendant plusieurs semaines parfois, mais sans montrer de troubles apparents.

On les qualifie de « porteurs sains ». Ils constituent en cela une source de contamination majeure car ils évacuent des bactéries dans leurs excréments et participent ainsi à contribuer à l'infection de la nourriture des troupeaux. Parfois, la listériose peut vite devenir une épidémie et provoquer des pertes pouvant aller jusqu'à 30 %.

Les ruminants vont se contaminer en ingérant des végétaux, de l'eau ou des ensilages (méthode de conservation du fourrage par voie humide) très contaminés par la bactérie. Une fois ingérés, les microbes vont se retrouver dans le tube digestif de l'animal et peuvent être responsables de signes cliniques. Ensuite, les *Listeria* seront libérées dans l'environnement par les déjections animales.

La listériose animale peut prendre deux formes cliniques, même si celles-ci ne sont pas forcément spécifiques à la maladie. En effet, des analyses complémentaires doivent être réalisées pour vraiment poser le diagnostic de listériose car d'autres maladies peuvent également donner des symptômes similaires.

La listériose peut se présenter sous forme de méningite avec comme signes :

- fièvre
- hémiparésie faciale : on remarque que l'animal tourne en rond
- troubles nerveux, déséquilibres, troubles de la marche

L'issue est souvent fatale en quelques jours car il est difficile de traiter par antibiotiques à ce stade.



L'autre forme se manifeste plutôt par des risques d'avortement (plus souvent en fin de gestation). On peut également voir des cas de septicémie grave chez les jeunes. Parfois, on peut retrouver des formes locales pouvant être à l'origine de problème de santé publique. On peut avoir :

- Diarrhée
- Mammite (inflammation des mamelles). Celle-ci est dangereuse car elle est invisible à l'œil nu et la présence des *Listeria* dans le lait est quasi systématique. De plus, il n'est pas possible de la guérir. Le seul signe qui pourrait nous mettre sur la voie est l'augmentation des leucocytes.
- Conjonctivite
- Troubles respiratoires

La listériose animale est donc une maladie grave pour l'élevage. Des mesures de prévention seront à respecter pour limiter les pertes et les risques de contamination au sein des troupeaux.

## 2) LA MALADIE CHEZ L'HOMME (12)(13)(17)(19)(23)

*Listeria monocytogenes* peut entraîner deux syndromes cliniques : les formes maternofoetales et des formes non maternofoetales touchant l'adulte et principalement à l'origine d'atteintes neuroméningées. D'autres formes cliniques sont aussi décrites (cutanéomuqueuses, ostéoarticulaires...) mais celles-ci restent anecdotiques. Pendant la grossesse, la listériose survient souvent lors du 3<sup>ème</sup> trimestre mais peut se manifester à tout moment. Il est très important de diagnostiquer au plus vite la maladie et de traiter rapidement la mère car la listériose touche le couple « mère-enfant » et pas seulement la mère.

### a) **Signes cliniques chez la mère et conséquences**

Chez la femme enceinte, la listériose peut vite passer inaperçue car il apparaît une symptomatologie non spécifique à la maladie et qui est souvent fugace, trompeuse, banale et variée. La période d'incubation entre la consommation des aliments contaminés et l'apparition de listériose maternelle peut prendre quelques jours à presque deux mois. Le tableau clinique se manifeste souvent par :

- De la fièvre (présente dans 70 à 80 % des cas). Toute élévation de température supérieure à 38 degrés doit alerter la femme enceinte.
- Un syndrome pseudo-grippal avec association de fièvre, de myalgie, frissons, fatigue, maux de tête. Ces symptômes peuvent apparaître également 2 à 14 jours avant l'accouchement. Au cours de celui-ci, on peut observer une bactériémie avec une rechute fébrile.

- Des signes de localisations diverses et non spécifiques tels qu'une angine, une pneumopathie, des céphalées, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une constipation, des douleurs lombaires (pouvant faire penser à une infection urinaire), des douleurs méningées.
- D'autres signes sont quant à eux beaucoup plus alarmants : abcès placentaires qui témoignent de la colonisation de la bactérie au niveau du placenta. Suite à cet envahissement bactérien, on observe rapidement une chorio-amnionite et donc une infection grave du fœtus.
- Au niveau de la biologie, on observe le plus souvent une hyperleucocytose ainsi qu'une altération du bilan hépatique.

Les formes asymptomatiques sont fréquentes et sont évaluées jusqu'à 20 à 30 %.

Les conséquences quant à l'issue de la grossesse sont dramatiques si un traitement n'est pas instauré rapidement. Les infections contractées plus tôt pendant la grossesse ont des conséquences plus graves sur le fœtus. On observera donc des risques de :

- Avortements spontanés lors du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> trimestre
- Accouchement prématuré (souvent avec un enfant infecté)
- Mort fœtale in utéro (20 à 30% des cas)

Dans tous les cas, devant toute fièvre inexplicquée, même transitoire chez la femme enceinte, une prise en charge rapide doit être instaurée avec une hémoculture systématique pour permettre de poser le diagnostic de la listériose.

### **b) Signes cliniques chez le fœtus et conséquences**

Chez le nouveau-né, la maladie se manifeste principalement sous deux formes. On peut observer un tableau de forme précoce due à une contamination *in utéro* pendant la gestation.

- Une cyanose, une apnée, une détresse respiratoire et des troubles de la conscience sont les symptômes d'une infection grave qui apparaît souvent avant le 4<sup>ème</sup> jour de vie. Associé à ces signes, il peut y avoir aussi un liquide méconial trouble, de la fièvre, un ictère, un érythème, une conjonctivite et un enfant apathique, somnolant et même des risques de convulsions.

Risque de sepsis grave qui peut se traduire par une:

- **Granulomatose septique infantile** (appelée aussi *granulomatosis infantiseptica*) qui se décrit par des signes cutanés tels qu'une éruption maculopapuleuse, pustuleuse et extensive et qui associe à cela une granulomatose disséminée (touchant le système nerveux central, la rate, les reins, les surrénales, le tractus gastro-intestinal, les poumons, le foie). A ce stade, le taux de mortalité est élevé (50 à 75%) (Figures 10 et 11)
- **Bactériémie**
- **Pneumopathie**
- **Méningite** : en effet la listériose est la 3<sup>ème</sup> cause de méningite chez le nouveau-né. Le LCR est souvent d'aspect hémorragique et des séquelles neurologiques sont possibles telles qu'une hydrocéphalie ou des retards psychomoteurs.

(12)



Figure 10 : Eruption cutanée lors d'une granulomatose septique infantile



Figure 11 : Nombreux abcès présents dans le placenta

La forme tardive (<10% des cas) se rencontre lors d'une contamination périnatale ou lors de l'accouchement. L'enfant naît apparemment sain mais l'infection survient après le 4<sup>ème</sup> jour et jusqu'à la 3<sup>ème</sup> semaine de vie. Elle se manifeste dans 95% des cas par une méningite aiguë purulente avec une fièvre, des insomnies, une irritabilité, des troubles de la conscience. Dans cette forme, le pronostic vital est meilleur car le diagnostic est établi précocement. De ce fait, le taux de mortalité est plus faible.

## **E. CONDUITE A TENIR FACE A UNE LISTERIOSE**

La listériose est une infection grave lors de la grossesse, il est donc primordial de ne pas prendre à la légère tout symptôme infectieux même minime chez une femme enceinte. Un diagnostic et un traitement précoce permettent d'éviter de sévères complications. L'instauration du traitement se fera même avant toute confirmation bactériologique surtout si les signes cliniques font suspecter fortement une listériose. De plus, il est important d'expliquer aux mères la nécessité de modifier certaines habitudes alimentaires pour permettre de diminuer le risque de contamination dû à l'alimentation.

### **1) DIAGNOSTIC**

#### **a) Prélèvements (12)(17)(19)(20)(23)**

Devant toute fièvre inexplicquée chez une femme enceinte, des prélèvements au niveau de sites normalement stériles doivent être faits. On réalise alors :

- Une hémoculture à la recherche d'une listériose (trois en 24 heures).
- Une ponction lombaire peut être effectuée si les signes cliniques orientent fortement le diagnostic.
- Une amniocentèse peut également être réalisée. En effet, un échantillon de liquide amniotique peut permettre d'isoler *Listeria monocytogenes*. Cette méthode n'est pas effectuée de manière systématique. Si l'hémoculture revient négative et si nous sommes en présence d'une forte suspicion clinique, elle peut donner une évaluation sur l'état du fœtus.

#### ❖ Prélèvements au cours de l'accouchement

Les prélèvements se font à partir :

- Du placenta et des lochies (saignements). Ces analyses sont particulièrement précieuses et la plupart du temps positives. Attention, ce type de prélèvements nécessite de bonnes conditions en termes de stérilisation.
- L'exploration anatomopathologique du placenta peut également mettre en évidence des granulomes infectieux, des abcès nécrotiques.
- Des hémocultures : en cas de montée de fièvre au cours de l'accouchement.

❖ Prélèvements chez le nouveau-né

De nombreux supports peuvent être étudiés chez le bébé et la bactérie est facilement isolée. Les prélèvements se font à partir :

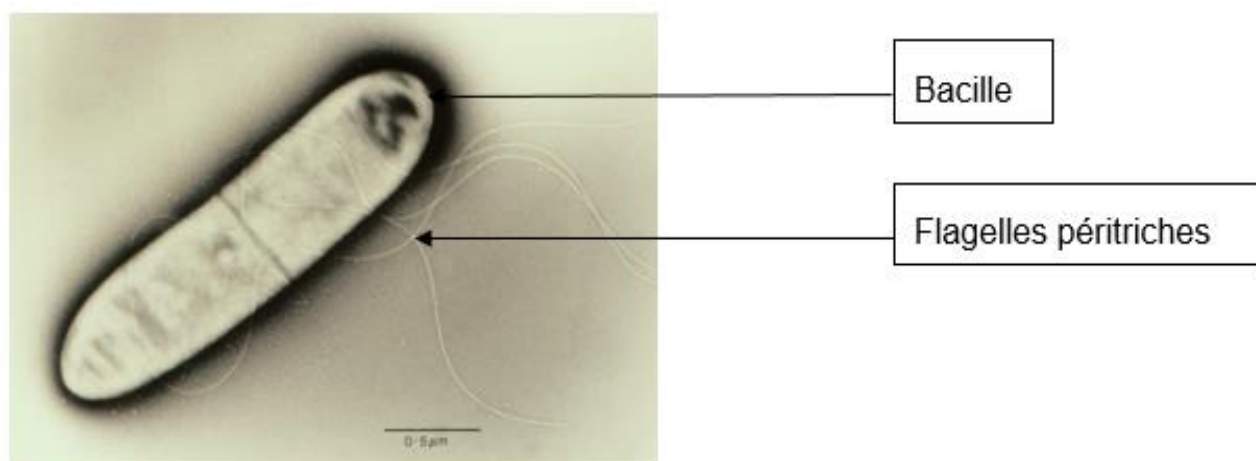
- D'hémoculture
- Du liquide céphalo-rachidien (LCR)
- Du liquide gastrique grâce à une aspiration
- Du méconium
- De la peau

**b) Méthodes d'identification (20)**

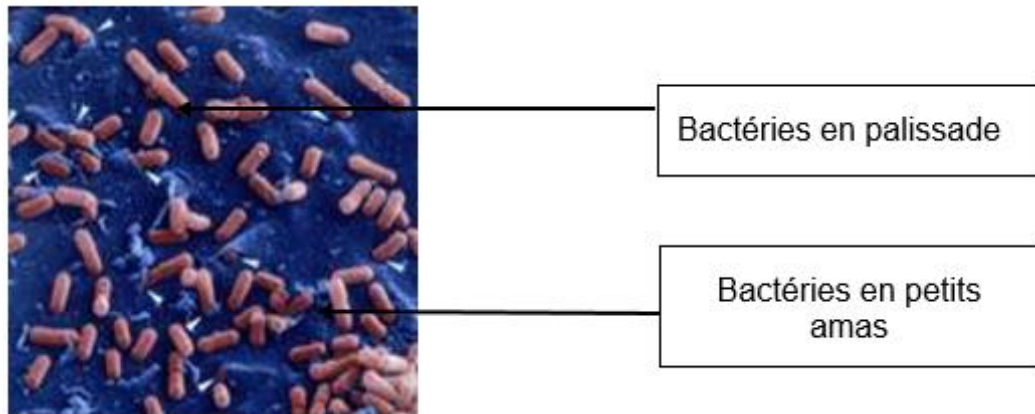
La mise en culture et l'isolement de la bactérie permettront de poser le diagnostic. Les prélèvements réalisés sur la mère et le nouveau-né doivent le plus vite possible être cultivés ou conservés pendant une période de 48 heures à +4°.

❖ Examens microscopiques (17)(12)(20)(19)(12)

*Listeria monocytogenes* est un petit bacille de 0.5 à 2µm sur 0.5µm, Gram positif, en chaîne courte ou en palissade. Ces petits bacilles possèdent une ciliature péritriche c'est-à-dire un système de flagelles qui recouvrent toute la surface de la bactérie, ce qui leur permet d'être mobiles aux températures comprises entre 20-25°. Ils sont non sporulés, non capsulés et aéro-anaérobies facultatifs. (Figures 12 et 13).



**Figure 12 : *Listeria monocytogenes* (24)**



**Figure 13 : Observation au microscopique électronique de *Listeria monocytogenes* (25)**

L'observation de *Listeria* à l'examen direct du LCR après coloration est relativement rare.

❖ Culture

La mise en culture est la seule méthode permettant la confirmation d'une suspicion de listériose. C'est une bactérie qui n'est pas exigeante et sa croissance s'effectue sur un milieu usuel. Celle-ci peut toutefois être favorisée sur un milieu enrichi en sérum ou en sang. Les prélèvements sont habituellement ensemencés sur gélose au sang de mouton ou de cheval 5% et incubés à environ 35°C en atmosphère aérobie. Après incubation, *Listeria* se présente sous la forme de petites colonies translucides et une zone de  $\beta$ hémolyse peut être observée.

❖ Identification

Des galeries d'identification manuelle ou des systèmes automatisés permettent une identification des bactéries. Ces dernières ont comme caractéristiques d'être catalase positive et de produire une lécithinase. Elles hydrolysent l'esculine mais sont oxydase, décarboxylase, gélatinase, uréase et nitrate réductase négatives. Elles fermentent également beaucoup de glucides mais sans produire de gaz (Figure 14).



**Figure 14 : Ensemencement d'une galerie API Listeria (12)**

Les souches isolées doivent automatiquement être envoyées au CNR des *Listeria* pour la confirmation de leur typage.

#### ❖ Typage (12)(19)

Pour permettre une surveillance épidémiologique de l'infection, une identification immunologique est indispensable. Elle repose sur des méthodes phénotypiques (sérotypie et lysotypie) et moléculaires. Les différentes souches de *Listeria monocytogenes* présentent des caractéristiques antigéniques que l'on retrouve à la surface des bactéries.

#### Sérotypes

Il existe 15 antigènes somatiques que l'on nomme « O » (qui s'écrivent I à XV) et 5 antigènes flagellaires que l'on nomme « H » (qui s'écrivent A à E). Grâce à la combinaison de ces antigènes, on peut mettre en évidence 16 sérovars dont 12 au sein de l'espèce.

La détermination des sérovars qui se fait par agglutination sur lame grâce à des antisérums spécifiques présente un intérêt lors de la survenue d'épidémies.

En pathologie humaine, 95% des souches de *Listeria monocytogenes* sont représentées par les sérovars 1/2a, 1/2b et 1/2c (25%) et 4b (75%).

#### Amplification génique

A ce jour, la démarche d'identification la plus utilisée pour mettre en évidence les similitudes entre les différentes souches de *Listeria* se base sur l'analyse des profils de macrorestriction d'ADN. Cette méthode s'appuie sur l'utilisation d'enzymes à faible fréquence de coupure dans le génome et sur l'électrophorèse en champ pulsé qui permet la séparation des fragments.

Enfin, un typage rapide se basant sur l'amplification par PCR (polymérase chain reaction) est possible. Cette méthode est le RAPD (random amplification of polymorphic DNA).

#### ❖ Sérologie

La méthode basée sur la recherche d'anticorps anti-listeriolysine peut s'avérer utile dans certaines circonstances spécialement dans un but de diagnostic rétrospectif. Cependant, vu le nombre important de faux positifs, son interprétation reste délicate et elle n'est pas indiquée dans les formes maternofoetales.

## 2) LE TRAITEMENT (13)(17)(20)(23)

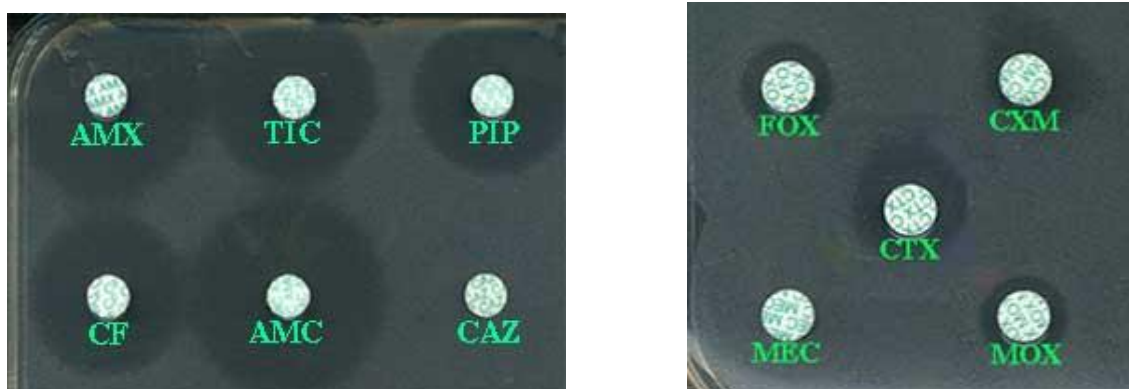
Une antibiothérapie appropriée et sa mise en place rapide permet d'améliorer le pronostic de la mère mais surtout le pronostic vital du fœtus.

Les antibiogrammes permettent de mettre en évidence la sensibilité des souches aux antibiotiques. Ils sont réalisés grâce à la méthode de diffusion sur une gélose Muller-Hinton après 18 heures d'incubation à 35-37 degrés. L'antibiogramme doit contenir au minimum 7 antibiotiques, tels que :

- pénicilline G (amoxicilline)
- pénicilline A (ampicilline)
- gentamicine (aminoside)
- tétracycline
- érythromycine
- chloramphénicol
- triméthoprim-sulfaméthoxazole

*Listeria monocytogenes* est naturellement sensible à de nombreux antibiotiques. En revanche, elle présente une résistance notable aux céphalosporines de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations telles que la céfoxétine (FOX), la céfuroxime (CXM), la ceftazidime (CAZ), la céfotaxime (CTX) et la latamoxef (MOX), mais également une résistance à la fosfomycine et aux quinolones.

Les résistances acquises sont rares mais l'étude de la sensibilité aux antibiotiques doit être tout de même systématique.



**Figure 15 : Exemples d'antibiogrammes pour *Listeria monocytogenes*** (12)



Le schéma thérapeutique classique pour traiter la femme enceinte comporte l'association :

- ✓ **AMOXICILLINE 200 mg/kg/j** en IV (4 perfusions ou en perfusion continue) pendant 14 jours
- ✓ **GENTAMICINE 3 à 5 mg/kg/j** en IV (en dose unitaire journalière) pendant 3 à 5 jours

Attention, si la pathologie se déclare lors du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, on conseille de continuer l'amoxicilline par voie orale jusqu'à l'accouchement.

En cas d'allergie aux  $\beta$ lactamines, on peut utiliser le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprime) en association avec la gentamicine. Les macrolides peuvent aussi représenter une alternative aux aminopénicillines

Dans tous les cas, une femme enceinte présentant une fièvre inexpliquée peut être traitée par de l'amoxicilline à 4g/j pendant 14 jours.

Le diagnostic de listériose précoce du nouveau-né (dans les 2 premiers jours), doit être obligatoirement suivi d'un traitement antibiotique en urgence. Les molécules administrées sont l'**AMOXICILLINE** à la dose de 200mg/kg/j associée à la **GENTAMICINE** à la dose de 3 mg/kg/j pendant 10 jours si on est en présence d'une septicémie et d'au moins 3 semaines en cas de méningite.

Il faut savoir que le traitement au cours de la grossesse n'empêche pas une probable infection du nouveau-né. Pour traiter le plus tôt possible l'enfant et limiter ainsi les séquelles, on peut déclencher l'accouchement.

	Premier choix	Alternative (si allergie)	Durée du traitement
<i>Femme enceinte</i>			
– Fièvre non documentée	Amoxicilline (4 g/j <i>per os</i> )	Érythromicine <i>per os</i>	10 à 14 jours
– Bactériémie à <i>Lm</i> *	Amoxicilline IV (200 mg/kg/j) +	Érythromicine IV (4 g/j)	14 à 21 jours**
	Gentamicine IV (4 mg/kg/j)		3 à 5 jours
<i>Listériose néonatale</i>			
– Forme septicémique	Amoxicilline IV (200 mg/kg/j) +		10 à 15 jours
– Méningite	Gentamicine (3 mg/kg/j)		15 à 21 jours

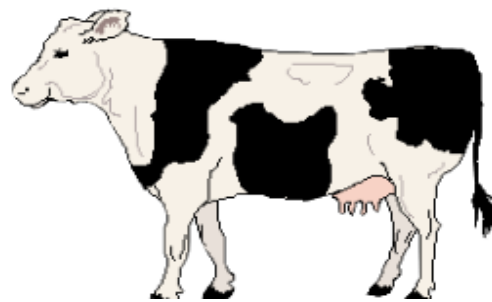
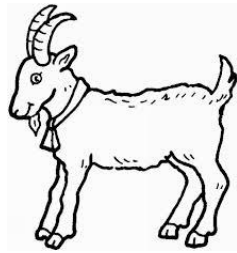
\* *Listeria monocytogenes*.

\*\* Certains recommandent de poursuivre l'amoxicilline seule jusqu'à la fin de la grossesse [1].

**Figure 16 : Antibiotiques utilisés dans le traitement de la listériose chez la femme enceinte et chez le nouveau-né**

(13)

### **III. LA BRUCELLOSE**



Grâce à de nombreux contrôles vétérinaires et de nombreuses campagnes de prévention, l'éradication de cette maladie a été possible dans de nombreux pays européens, dont la France. Il subsiste toutefois quelques cas qu'il ne faut pas ignorer car les conséquences peuvent être dramatiques tant sur le plan animal qu'humain.

## **A. AGENT CAUSAL**

La brucellose est une maladie zoonotique qui est due à une bactérie du genre *Brucella*. Elle est transmissible accidentellement de l'animal à l'homme et on la retrouve aussi bien dans le monde agricole que dans la population générale.

### 1) **TAXONOMIE** (26)

La classification des *Brucella* regroupe une dizaine d'espèces dont six provoquent des manifestations cliniques chez l'homme. Chacune possède un réservoir animal spécifique. Les quatre les plus retrouvées sont:

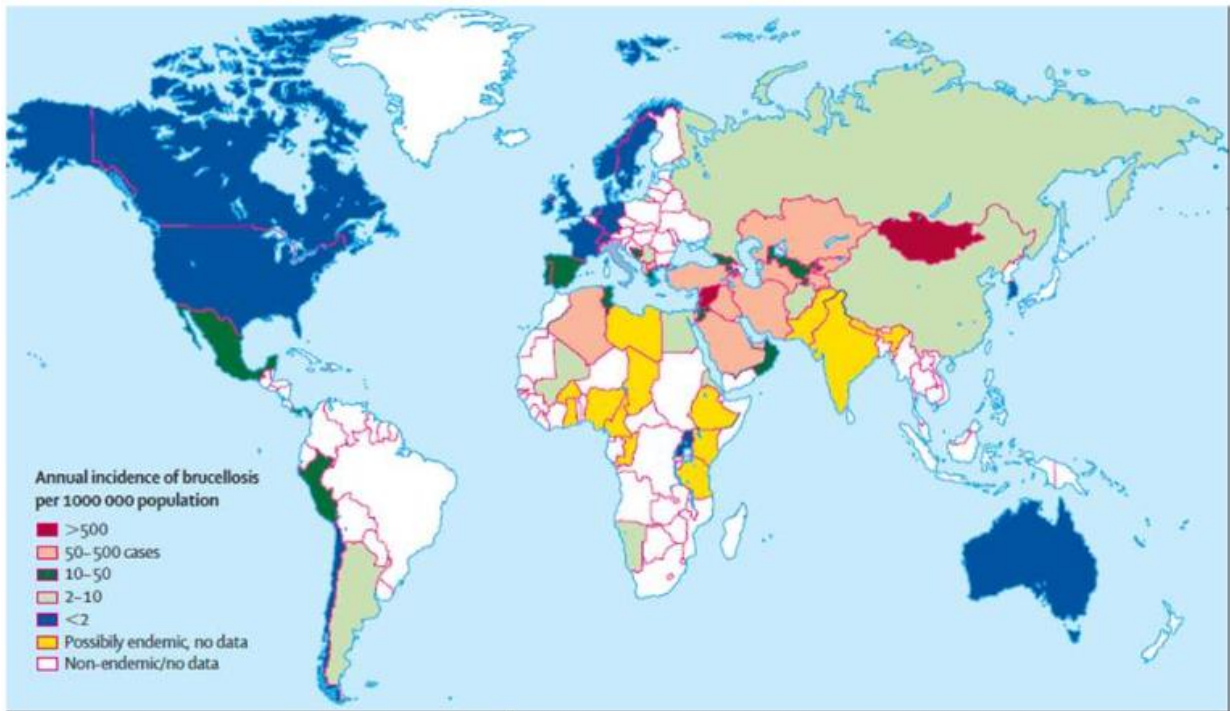
- *B.melitensis* : infectant les ovins et les caprins
- *B.suis* : infectant les porcins
- *B.abortus* : infectant les bovins
- *B.canis* : infectant les chiens

## **B. EPIDEMIOLOGIE**

La brucellose est une anthroozoonose appelée autrefois fièvre de Malte, fièvre ondulante Méditerranéenne ou encore fièvre sudoro-algique. Découverte en 1887 par David Bruce à Malte, elle est largement répandue dans le monde mais surtout au niveau du pourtour méditerranéen. La fréquence de la maladie est difficile à évaluer en raison de son polymorphisme clinique.

### 1) **REPARTITION GEOGRAPHIQUE** (23-25)

De nombreux pays du monde sont touchés par cette maladie endémique. Ce sont ceux qui n'ont pas un bon système de surveillance ou qui n'ont pas pu maîtriser l'infection des animaux et/ou qui n'ont pas les moyens de pasteuriser le lait. On peut citer notamment la Mongolie, la Syrie, l'Algérie, la Turquie, l'Iran, l'Irak, l'Arabie Saoudite ou encore le Kazakhstan.



Source: <http://thelancet.com> Vol 6 February 2006

**Figure 17 : Incidence annuelle de la brucellose en 2006 dans le monde (24)**

## 2) QUELQUES CHIFFRES (27)

Une vaccination automatique et une surveillance vétérinaire stricte ont permis une nette diminution de l'incidence de cette zoonose au cours des cinq dernières années dans l'UE (soit 0.07 par 100.000 habitants).

Dans le monde entier, cette zoonose est assez répandue : 500 000 nouveaux cas par an d'après l'OMS.

Au Moyen-Orient, on compte jusqu'à 200 cas pour 100 000 habitants.

En France, la brucellose est une maladie à déclaration obligatoire, elle est suivie depuis octobre 2002 par une surveillance conjointe de l'Institut de Veille Sanitaire et du Centre National de Référence des *Brucella* (Unité des zoonoses bactériennes, AFSSA [Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments])

### La brucellose animale :

*Brucella melitensis* chez les petits ruminants est en régression très importante mais il existe quand même une petite persistance au niveau du pourtour méditerranéen. Ainsi en 2012, un foyer de brucellose due à *Brucella melitensis* a été constaté dans un élevage bovin en Haute Savoie (contamination par des bouquetins). Il n'y a pas eu de nouveau foyer depuis.

*Brucella suis* subit une surveillance des élevages de porcs et de sangliers en plein air. La brucellose porcine compte 37 foyers recensés en France entre 1993 et 2002 chez les sangliers sauvages mais aussi dans les élevages de porc.

Cependant, il est important de noter la quasi éradication de *Brucella abortus*, depuis 2005.

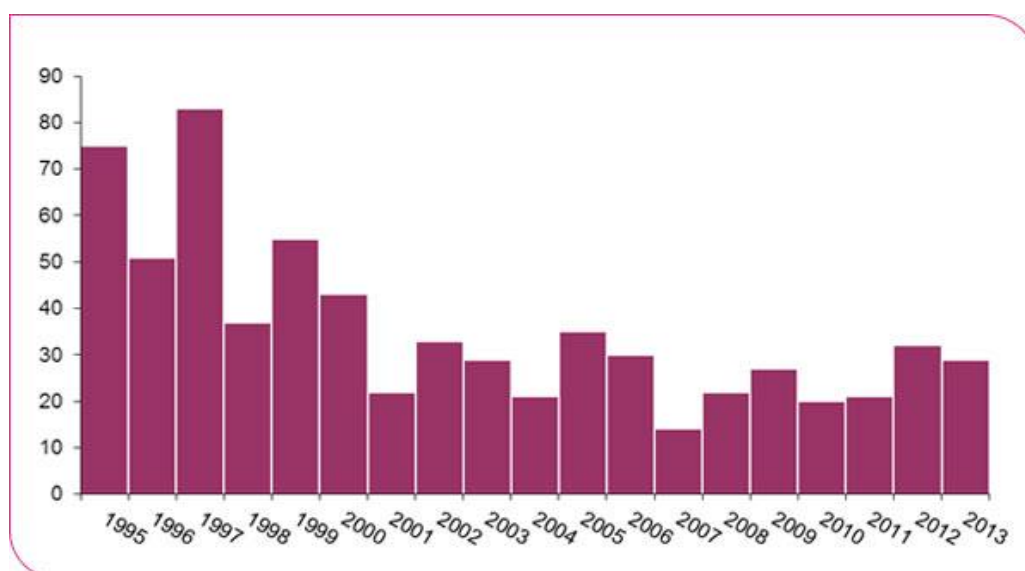
Quant à *Brucella canis*, l'infection pourrait être présente dans une trentaine de chenils mais reste rare en France.

### La brucellose humaine :

Chez l'homme, le nombre de cas déclarés a connu une régression majeure passant de 800/an dans les années 80 à environ moins de 50/an en 2008. La plupart des infections sont survenues après l'ingestion de produits contaminés venant de pays du pourtour méditerranéen.

Un cas en Haute-Savoie a malheureusement été détecté en 2012 suite à la consommation d'un produit venant d'une réapparition d'un cas de brucellose animale.

Comme nous le montre la figure 18, 116 cas en France ont été déclarés entre 2008 et 2012 dont 5 qui ont été en contact d'animaux et 5 cas contractés en laboratoire.



**Figure 18 : Nombre de cas de brucellose déclarés en France de 1995 à 2013** (28)

Cette figure nous montre également que les cas de brucellose déclarés ont tendance à se stabiliser

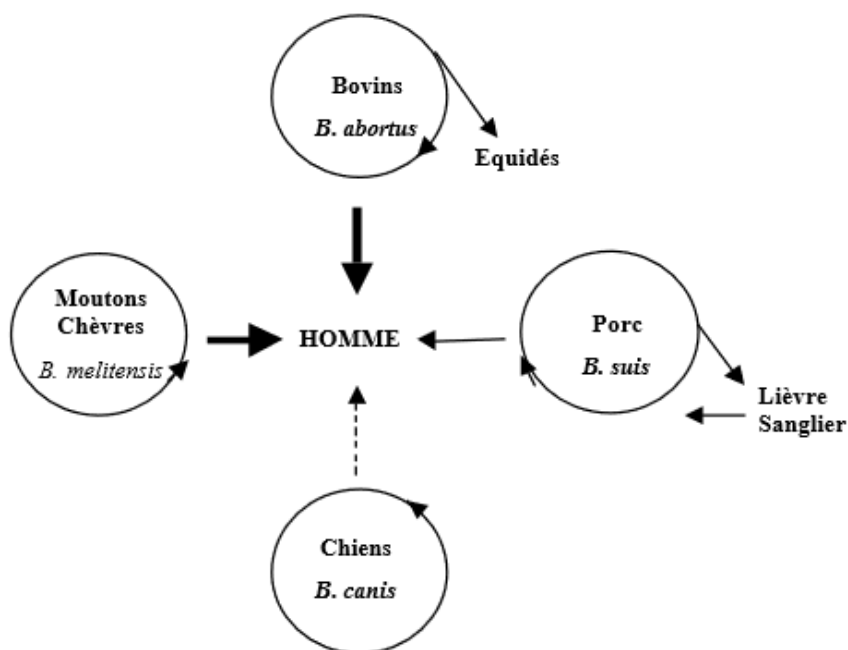
Actuellement, 1 à 2 cas par an sont reconnus comme maladie professionnelle dans le régime agricole contre 250 dans les années 1980.

### C. LES MODES DE TRANSMISSION

#### 1) RESERVOIRS DE LA BACTERIE (27)

De nombreux mammifères terrestres constituent le réservoir des *Brucella*. On retrouve comme principale source d'infection chez l'homme, les animaux d'élevage tels que : les bovins, les ovins, les porcins, les caprins, les chiens. Les animaux sauvages peuvent également être responsables. On peut citer : les sangliers, les coyotes, les cerfs, les élans, les mammifères marins.

L'homme constitue un hôte accidentel.



**Figure 19 : Epidémiologie de la brucellose** (2)

Légende :   
 **—————>** Transmission fréquente vers l'Homme   
 **—————>** Transmission possible vers l'Homme   
 **- - - - ->** Transmission rare vers l'Homme

## 2) PRINCIPALES SOURCES DE CONTAMINATION DE L'HOMME

(2)(26)(29)(30)

Ces animaux subissent souvent une infection chronique et essaient les bactéries dans l'environnement par les urines, les fèces, les sécrétions vaginales, les produits d'avortements, le placenta, le lait.

Ils peuvent également relarguer des bactéries via la laine ou le fumier. Les carcasses d'animaux sont aussi de possibles vecteurs.

Les produits issus des animaux tels que les dérivés laitiers crus, la viande crue ou insuffisamment cuite sont mis en cause.

Il ne faut pas oublier l'infectiosité des liquides biologiques (liquide articulaire, LCR, sang) de l'Homme malade.

## 3) VOIES DE CONTAMINATION

### a) Contamination cutané-muqueuse et aérienne

La peau, même saine, constitue une réelle porte d'entrée pour les bactéries. Une plaie à ce niveau augmente encore plus le risque de passage des bactéries.

Il suffit de manipuler des animaux infectés pour s'exposer à un risque accru de contamination. Les tissus et les liquides biologiques tels que les urines, le sang, les produits d'avortement et plus particulièrement le placenta des animaux sont les sources de contamination les plus dangereuses, notamment pour les personnes travaillant au contact des animaux comme les fermiers, les vétérinaires, les éleveurs. Ils doivent être donc très vigilants au moment des vêlages, agnelages, des avortements ainsi que lors de la manipulation des abats.

La contamination peut aussi se faire en respirant des poussières provenant des lieux fermés tels que les enclos ou les étables contenant des animaux infectés.

### b) Contamination alimentaire

La consommation des aliments issus de produits d'animaux infectés caractérise une voie courante de contamination. Les aliments les plus souvent mis en cause sont le lait frais ou non pasteurisé, le lait caillé, le beurre, les glaces, les fromages frais même vieillis. Il faut également penser à la contamination par l'ingestion de légumes provenant de sols traités avec du fumier issus d'animaux malades.

La contamination accidentelle en portant un objet souillé à la bouche (cigarette) traînant dans une ferme ou à proximité est aussi possible.

### c) Contamination de laboratoire

Il faut savoir que *Brucella* est un des agents les plus généralement responsables de contamination en laboratoire. Le plus fréquemment, celle-ci se fait par un phénomène d'aérosolisation, c'est-à-dire que les bactéries se retrouvent dans l'air sous forme de petites particules facilement inhalées par l'homme.

Une auto inoculation accidentelle avec des souches vaccinales chez le personnel vétérinaire a déjà été rapportée lors de la vaccination d'ovins (ou de caprins).

La transmission interhumaine est très rare. Elle peut se retrouver en cas d'accident d'exposition au sang ou en cas d'exposition directe à des tissus infectés ou par contact sexuel.

### 4) PATHOGENIE ET REPOSE DE L'HOTE (23)(31)

Une fois dans le corps, la bactérie gagne les relais ganglionnaires lymphatiques drainant l'organe de contamination.

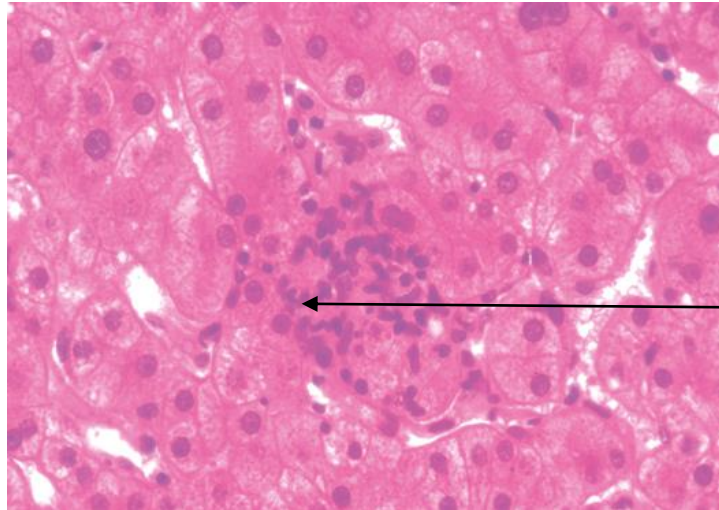
Plusieurs phases sont observables :

- **Incubation** : entre 8 jours à 3 semaines : elle correspond à la phase de multiplication de *Brucella* dans les ganglions. Ce stade est asymptomatique.
- Puis les bactéries gagnent la circulation sanguine et vont coloniser le système réticuloendothélial (polynucléaires et macrophages).
- **Invasion septicémique** : envahissement de nombreux organes riches en macrophages tels que le foie, la rate, la moelle osseuse dans lesquels les bactéries sont séquestrées. Elles se multiplient à nouveau dans un autophagosome. Une fièvre apparaît lors de cette phase.

*Les Brucella* sont des bactéries intracellulaires facultatives et leur mécanisme d'échappement à la destruction par les phagocytes n'est pas tout à fait élucidé mais semble faire appel à l'inhibition des fonctions bactéricides y compris celle de la fusion phago-lysosomiale.

La persistance et la multiplication intracellulaire des bactéries induisent la mise en place d'une réponse immunitaire de l'hôte à l'origine de la formation d'un granulome inflammatoire parfois giganto-cellulaire associé à un infiltrat lymphoplasmocytaire. (Figure 20) En effet, les cytokines, les tumor necrosis factor, les interleukines pro-inflammatoires et cytotoxiques ont un rôle bien déterminé dans ce processus inflammatoire.

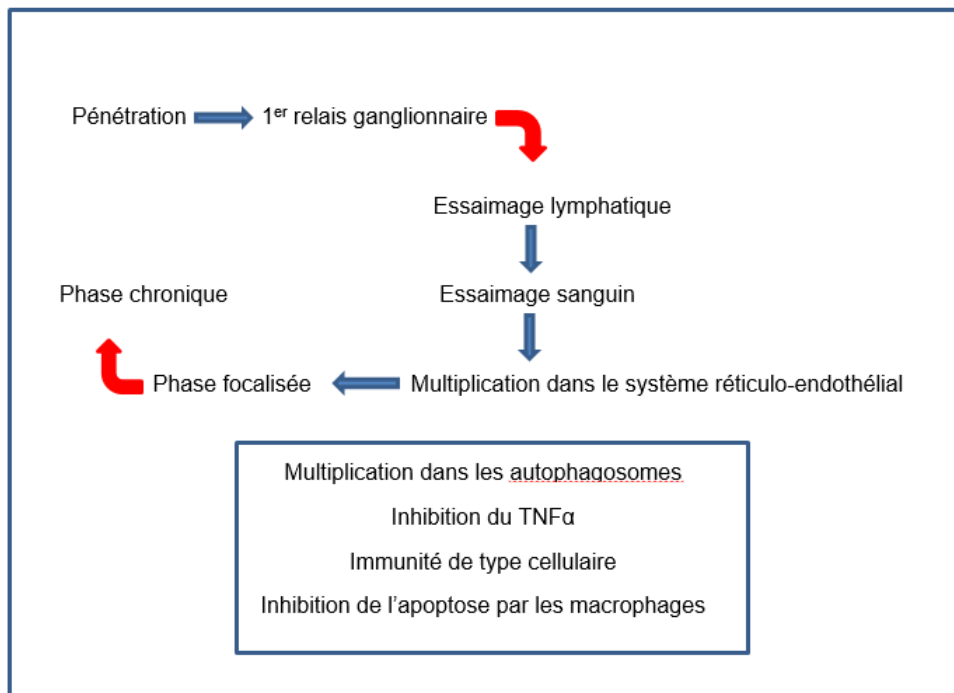




Amas de cellules épithéloïdes sans caseum (grossissement 400)

**Figure 20 : Coupe histologique sur une biopsie hépatique représentant un granulome épithéloïde brucellien de *Banq.* (31)**

- **Phase chronique** : elle peut s'installer avec persistance de plusieurs foyers infectieux dans un ou plusieurs organes ou systèmes. (Figure 21)



**Figure 21 : Pathogénie de la brucellose (32)**

## **D. SIGNES CLINIQUES ET CONDUITE A TENIR**

### **1) CHEZ L'ANIMAL (30)**

Chez les femelles, la brucellose donne surtout des avortements septiques avec une atteinte de la glande mammaire et de ce fait, une excrétion de la bactérie dans le lait.

Chez les mâles, on observe surtout une épидидymite ou une orchite.

### **2) CHEZ L'HOMME (2)(29)(27)(30)(32)**

La brucellose humaine est, dans 90% des cas, asymptomatique. Cependant, l'infection peut évoluer en 3 phases :

#### **a) La brucellose aigüe**

Elle correspond à la primo-infection. Elle survient souvent après 1 à 4 semaines d'incubation. En effet, c'est la dissémination hémotogène des *Brucella* vers les autres organes qui est responsable des symptômes observés. Cette phase septicémique se traduit, sur le plan clinique, par une triade classique mais inconstante appelée « **fièvre ondulante sudoro-algique** »

- **La fièvre** : caractérisée par des ondes fébriles successives s'étalant sur une quinzaine de jours et s'élevant aux alentours de 39°C, séparée par des périodes apyrétiques ou subfébriles pendant 6 à 10 jours et s'échelonnant sur 2 ou 3 mois. Cette phase est le plus souvent bien tolérée avec apparition d'une asthénie ou d'un léger amaigrissement.
- **Les sueurs** : elles sont profuses et apparaissent surtout durant la nuit. Elles obligent parfois le malade à changer ses draps et ses vêtements plusieurs fois dans la journée. Elles sont d'odeur assez forte et désagréable (« paille pourrie »).
- **Les douleurs** : elles sont mobiles, fugaces et de localisation imprécise (musculaire, osseuse, articulaire)

La fatigue, la sensation de malaise, les céphalées ou le syndrome pseudo-grippal sont des symptômes non spécifiques de la brucellose, ce qui rend le diagnostic difficile.

A ces signes généraux et fonctionnels, peuvent s'ajouter : une splénomégalie modérée, une hépatomégalie ou des adénopathies superficielles souvent localisées au niveau de la porte d'entrée de la bactérie dans l'organisme.

Des signes très évocateurs de la brucellose peuvent également se voir mais cela reste très rare : une sacro-illéite révélée par une sciatgie ou encore une orchite unilatérale.

### **b) La brucellose subaiguë focalisée**

Elle peut survenir après une brucellose aiguë ou plusieurs mois voire plusieurs années après une brucellose aiguë passée inaperçue ou mal traitée.

Diverses localisations sont possibles :

- Ostéo-articulaire : ce sont les plus fréquentes avec des arthrites ou des ostéites. Les foyers les plus touchés sont le rachis (spondylite) et l'articulation sacro-iliaque (sacro-iléite) mais le genou (hydarthrose inflammatoire) et la hanche (coxite mélitococcique) peuvent aussi être touchés.
- Neuroméningée : méningite à liquide clair, névrite, encéphalite, myélite, abcès
- Cardiaque : principalement sous forme d'endocardite
- Génito-urinaire : chez l'homme, cela se manifeste le plus souvent par une orchio-épididymite et plus rarement par une prostatite et une pyélonéphrite. Chez la femme, ces manifestations sont plus rares mais sont décrites comme des salpingites ou des endométrites.
- Plus rare : hépatosplénique (hépatite), pleuropulmonaire (pneumonie, pleurésie, abcès), digestive (iléite, colite), cutanée (dermite, pétéchies, abcès, ulcère), ophtalmique (uvéite).

### **c) La brucellose chronique**

Elle est liée à la persistance de gîtes microbiens mais elle peut également faire suite à la forme septicémique si aucun traitement n'est entrepris. Elle apparaît tout de même plusieurs années après une phase initiale insuffisamment ou mal traitée. Même si durant cette période de persistance un état de prémunition protège l'organisme contre une réinfection exogène, il se peut qu'un réveil infectieux ait lieu et provoque des troubles graves.

Elle est surnommée la « **patraquerie brucellienne** » et se manifeste par :

- Une asthénie profonde aussi bien physique qu'intellectuelle avec un syndrome dépressif
- Des troubles de caractère
- Un syndrome algique intermittent : des articulations douloureuses persistantes.

#### d) Les complications

Elles sont fréquentes (environ 10%) et sont la conséquence de la brucellose subaiguë qui atteint les différents systèmes :

- Ostéo-articulaire : qui se manifeste par une arthrite, une sacro-illéite, une ostéite et une spondylodiscite qui peuvent provoquer des abcès paravertébraux et des troubles urologiques
- Neurologique : avec risque de méningite, de méningo-encéphalite, d'abcès
- Hépatobiliaire : avec risque d'hépatite, d'abcès, de cholécystite et péritonite
- Cardiovasculaire : avec des endocardites, ce qui abîme les valves aortiques et qui sont donc responsables de la plupart des décès liés à la brucellose.

#### 3) LA BRUCELLOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE (29)(27)

Les femmes enceintes constituent une partie de la population la plus à risque particulièrement pendant les six premiers mois de la grossesse. La mère peut transmettre les bactéries à son fœtus ce qui peut entraîner des conséquences gravissimes pour celui-ci. La transmission par le lait maternel reste rare. La gravité de la maladie chez la femme enceinte et l'avenir pour le bébé vont dépendre de plusieurs facteurs tels que :

- L'état immunitaire
- La quantité d'inoculum
- La voie de transmission
- L'apparition de localisations secondaires qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital

Une brucellose contractée pendant **la grossesse** sera responsable :

- D'avortements spontanés
- D'accouchements prématurés
- De mort in-utéro

Pour illustrer ces propos, deux études ont été réalisées :

- La première (33) a été effectuée en Arabie Saoudite, de 1985 à 1995 sur 92 femmes enceintes. Cette expérience avait pour but de démontrer la forte incidence qu'a la brucellose sur les avortements spontanés pendant la grossesse et plus particulièrement quel trimestre était le plus à risque.

Résultats :

- 1<sup>er</sup> trimestre : sur 23 femmes enceintes, 12 avortements spontanés
- 2<sup>ème</sup> trimestre : sur 44 femmes enceintes, 28 avortements spontanés
- 3<sup>ème</sup> trimestre : sur 25 femmes enceintes, 2 avortements spontanés

- La seconde étude (34) s'est déroulée également en Arabie Saoudite d'août 2005 à Décembre 2007 et portait sur 55 femmes enceintes qui avaient un taux positif d'anticorps anti-*Brucella*.

Résultats :

- Avortements spontanés : 15 (soit 27.7%)
- Morts in-utéro : 7 (soit 12.72%)
- Prématurés : 6 (soit 10.90%)

Cette expérience a permis de montrer que la fréquence des pertes fœtales parmi les femmes enceintes souffrant de la brucellose était élevée et qu'il était important d'informer la population surtout dans les zones endémiques.

## **E. DIAGNOSTIC DE LA BRUCELLOSE ET THERAPEUTIQUE**

La brucellose s'accompagne classiquement de signes non spécifiques à la maladie tels que :

- Un syndrome inflammatoire avec élévation de la protéine C réactive sérique
- Une élévation des transaminases hépatiques
- Une neutropénie et parfois une thrombopénie

Le diagnostic de certitude de la brucellose repose sur des examens sérologiques ou sur l'isolement du germe qui dépend du stade de la maladie. Il existe deux types de diagnostic.

Il sera souvent aidé par les techniques d'imagerie telles que la scintigraphie osseuse, l'IRM ou le scanner. Cela permet de mettre en évidence les atteintes les plus caractéristiques au niveau de la colonne vertébrale, du bassin, des vertèbres lombaires.

### **1) DIAGNOSTIC DIRECT (29)(27)**

Toute suspicion de brucellose doit être absolument signalée au laboratoire effectuant les cultures. En effet, les *Brucella* sont des agents infectieux de classe 3 ce qui rend leur manipulation à risque pour le personnel.

Au cours de la brucellose aiguë ou subaiguë, la recherche de la bactérie se réalise par :

- **Une hémoculture** : sensibilité importante (mais nulle en cas de brucellose chronique). Résultats sous 2 à 3 jours.
- **Une culture de prélèvement** (réalisée sur des milieux enrichis), dans les ganglions lymphatiques ou la moelle osseuse, du liquide céphalo rachidien, du liquide de ponction ou de foyers suppurés.

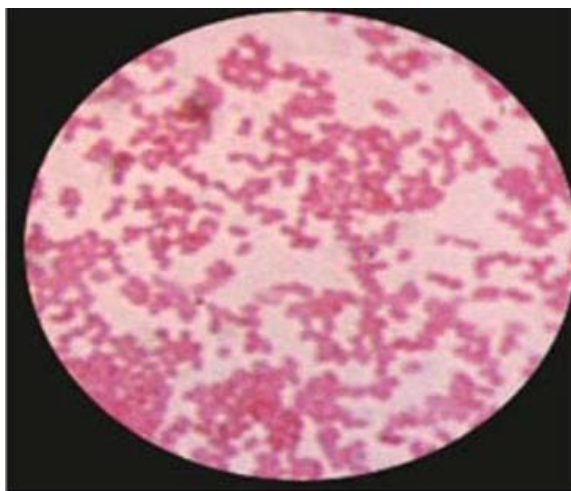
La culture doit être réalisée dans les 15 jours suivant l'apparition des symptômes cliniques car sa sensibilité diminue au-delà.

La PCR (technique d'amplification par réaction de polymérisation en chaîne) donne une meilleure sensibilité que la culture pour les tissus et une meilleure spécificité que les tests sérologiques.

### a) Agent pathogène

Le genre *Brucella* peut être suspecté sur certains caractères cultureux et biochimiques :

- Petits cocco-bacilles à Gram négatifs, immobiles, non capsulés et non sporulés
- Aérobie strictes
- Donnant des colonies non hémolytiques
- De croissance lente et délicate en milieu enrichi, température de croissance optimale de 34 à 35°C, mais certaines espèces se développent mieux sous CO<sub>2</sub>
- Catalase, oxydase et uréase positives



**Figure 22 : Cocco-bacilles à Gram négatif du genre *Brucella* après coloration de Gram** (32)

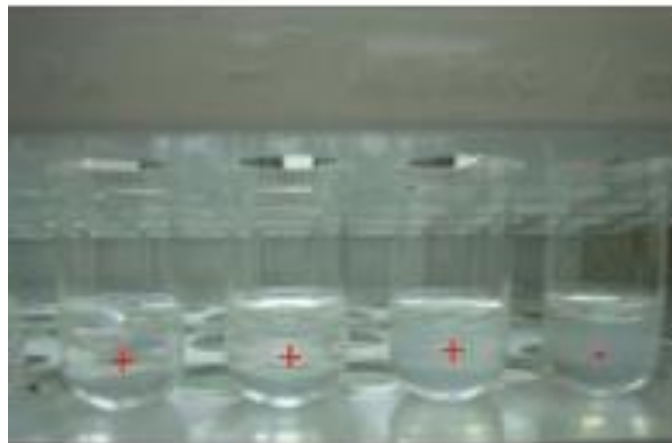
## 2) DIAGNOSTIC INDIRECT (29)(27)(32)

Ce type de diagnostic a une place importante notamment dans la brucellose subaiguë. Il repose sur la détection ou l'augmentation du titre d'anticorps spécifiques. Deux tests sont essentiels, le sérodiagnostic de Wright et le test au Rose Bengale.

### a) **Le sérodiagnostic de Wright (SW)**

Il s'agit de la réaction de référence de l'OMS. C'est une séro-agglutination en tube des anticorps de type IgM et IgG qui apparaissent 7 à 15 jours après le début de la symptomatologie et qui devient rapidement négative quand il y a une guérison. Si un titre élevé persiste un an après le début, cela doit mettre en doute un foyer profond.

Cependant, ce test sera toujours négatif en cas de brucellose chronique.

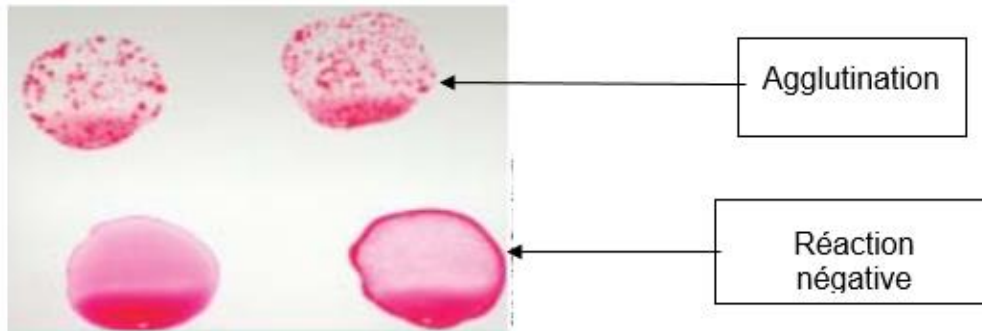


**Figure 23 : Sérodiagnostic de Wright** (32)

### b) **Le test au Rose Bengale**

Ce test est également appelé la réaction à l'antigène tamponnée ou encore le Card Test.

C'est en fait une réaction rapide, spécifique et sensible d'agglutination sur lame en milieu acide qui utilise du sérum non dilué contenant des *Brucella* inactivés et colorés par le colorant Rose Bengale. Cette technique permet de mettre en évidence des anticorps de type IgG mais qui se positivent plus tardivement. Ce n'est qu'une réaction qualitative mais qui est cependant plus sensible et reste plus longtemps positive que l'agglutination de Wright. (Figure 24).



**Figure 24 : Réaction d'agglutination au Rose Bengale** (35)

### c) Autres méthodes

Une autre méthode très sensible, très spécifique et qui reste positive longtemps est aussi utilisée pour mettre en évidence une réaction sérologique. Il s'agit du **test ELISA (immuno-enzymatique)** qui est réalisé 2 à 4 semaines après l'apparition des symptômes. Il met en évidence les IgM (témoins d'infection aiguë) et les IgG (témoins d'un foyer profond). Un deuxième test à deux semaines d'intervalles peut être réalisé pour observer une éventuelle séroconversion ou une augmentation du titre d'anticorps.

**L'immunofluorescence indirecte (IFI)** est très sensible et spécifique, elle permet de détecter les différentes classes d'anticorps.

Ces deux méthodes sont intéressantes car elles restent positives dans les formes chroniques et subaiguës

La figure 25 ci-dessous reprend les différentes techniques de diagnostic utilisées dans la détection des *Brucella*.



Méthode	Brucellose			Commentaire
	Aiguë	Focalisée	Chronique	
<u>Culture</u>				
Hémoculture	+++	+	-	Spécificité ~100% identification de l'espèce et biovar en cause
Culture du foyer infectieux	-	++	-	Sensibilité souvent faible
<u>Sérologie</u>				
EAT	+++	+	-	Détecte IgG, réactions croisées.
SAW	+++	+	-	Référence OMS détecte IgM+IgG Réactions croisées
IF/ELISA	++	+++	++	Détecte IgM et IgG plus tardifs/ SAW réaction croisées
<u>PCR</u>	++ (sang, sérum)	++ (pus, tissu)	-	Sensible, Spécifique

**Figure 25 : Principales méthodes de diagnostic indirect de la brucellose et leurs caractéristiques** (32)

### 3) CRITERES DE DIAGNOSTIC (29)(27)

Pour poser le diagnostic de la brucellose, il faut réunir plusieurs conditions :

- Cliniques : toute personne qui présente de la fièvre ET au moins un des sept symptômes suivants : sueurs (abondantes, malodorantes, nocturnes), frissons, faiblesse, dépression, céphalées, anorexie, arthralgies.
- Dépistage : avoir au moins isolé *Brucella* à partir d'un échantillon clinique ou avoir la formation d'anticorps spécifiques de *Brucella* (grâce aux tests d'agglutination ou par le test ELISA)
- Epidémiologie : avoir au moins été dans l'une de ces circonstances :
  - exposition à des aliments ou à de l'eau de boisson contaminés
  - exposition à des produits issus des animaux contaminés tels que le lait ou des produits laitiers
  - contact avec des produits contaminés tels que des organes, des sécrétions vaginales ou le placenta provenant d'animaux malades
  - exposition à une source commune

#### 4) TRAITEMENT DE LA BRUCELLOSE HUMAINE (29)(27)(32)

Les *Brucella* étant des bactéries intracellulaires, il est important d'utiliser des antibiotiques ayant une bonne diffusion tissulaire et cellulaire.

Un traitement suffisamment précoce associé à un repos complet permet habituellement d'obtenir une guérison bactériologique et ainsi éviter les infections chroniques.

Dans les formes aiguës, plusieurs associations de médicaments sont possibles :

- ✓ **DOXYCYCLINE** (200mg/j) + **RIFAMPICINE** (15mg/kg/j) pendant 6 semaines (traitement selon l'OMS)
- ✓ **DOXYCYCLINE** pendant 6 semaines + **STREPTOMYCINE** par voie parentérale (1g/j) pendant 3 semaines (OMS) ou **GENTAMICINE** (5 mg/kg/j) pendant 7 jours

Pour les formes focalisées, on utilisera les mêmes antibiotiques mais la durée de traitement sera prolongée (au minimum 3 mois)

Dans tous les cas, on n'utilisera jamais d'antibiotiques en monothérapie.

Pour les femmes enceintes et chez l'enfant de moins de 8 ans, l'association d'antibiotiques est la suivante :

- ✓ **TRIMETHOPRIME- SULFAMETOXAZOLE + RIFAMPICINE**

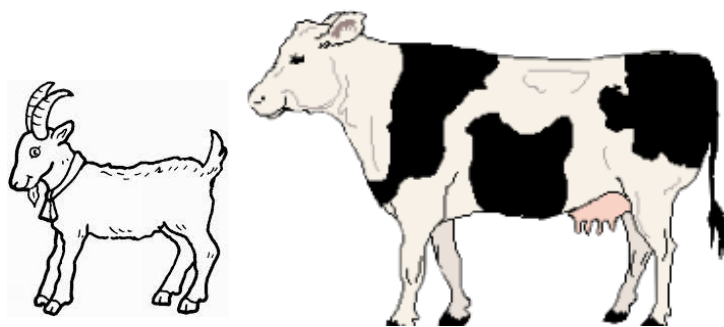
NB : les antibiotiques n'agissent pas sur les *Brucella* devenus inaccessibles dans les gîtes profonds, il est donc impératif de mettre en place le traitement le plus rapidement possible de manière à éviter les infections chroniques.

C'est une maladie qui est partiellement immunisante mais aucun vaccin n'est disponible à ce jour.

La chirurgie est souvent pratiquée surtout en cas d'endocardite (chirurgie valvulaire) ou en cas de localisation ostéo-articulaire.

Les mesures d'hygiène sont bien entendu très importantes et elles seront vues ultérieurement.

## IV. LA FIEVRE Q



Zoonose à répartition mondiale, la fièvre Q est une pathologie constituant un terrain à risque accru de forme grave chez un grand nombre de personnes et tout particulièrement la femme enceinte. L'exposition à la bactérie complique fortement la période de gestation et l'absence de traitement peut conduire à un risque pour les grossesses ultérieures.

## **A. AGENT CAUSAL (36)**

La fièvre Q est une maladie zoonotique ubiquitaire due à une bactérie de petite taille, *Coxiella burnetii*. Elle est responsable d'un nombre de manifestations cliniques variées aiguës ou chroniques. Cette zoonose est le plus souvent bénigne pour des individus en bonne santé mais peut vite devenir grave chez des personnes ayant un terrain médical fragilisé.

### **1) TAXONOMIE**

*Coxiella burnetii* appartient au groupe des protéobactéries proche du genre *Legionella*. Anciennement considérée comme une *Rickettsie*, elle a initialement porté le nom de *Rickettsia burnetii*. La croissance de cette bactérie est intracellulaire.

## **B. EPIDEMIOLOGIE**

La maladie a été décrite en 1935 sous le nom de *Query fever* lors d'une épidémie des employés d'un abattoir en Australie. La lettre Q vient du mot « Query » qui signifie « question » car beaucoup d'incertitudes existaient sur l'origine de cette fièvre. C'est une maladie cosmopolite qui touche accidentellement les hommes se trouvant près d'animaux d'élevage contaminés. Des épidémies sont régulièrement décrites en Europe et sont majoritairement liées au bétail, en particulier à des troupeaux de moutons.

### **1) LA FIEVRE Q EN QUELQUES CHIFFRES (36)(37)**

La fièvre Q est retrouvée partout dans le monde à l'exception de la Nouvelle-Zélande. De nombreuses épidémies ont été décrites en Europe principalement dans le sud de la France, aux Pays-Bas, en Grande-Bretagne et en Suisse.

Epidémies	Nombre de cas
Val de Bagnes (Suisse), 1983	415
West Midlands (Angleterre), 1989	147
Briançon (France), 1996	29
Drôme (France), 2000	10
Chamonix (France), juin 2003	92
Hollande, 2007-2011	> 4000
Lavaux (Suisse), 2012	14

**Figure 26 : Quelques épidémies de fièvre Q en Europe pendant ces trente dernières années** (36)

On remarque une augmentation de l'incidence de la maladie et du nombre d'épidémies. Par exemple entre 2007 et 2010, une alerte de santé publique a été déclenchée aux Pays-Bas car plus de 4000 cas humains de fièvre Q ont été rapportés. Une épizootie dans un élevage caprin était à l'origine de cette épidémie. (32)(38)

En France, la maladie n'est pas à négliger surtout dans les régions ayant une forte production de petits ruminants. Environ **200 cas/an** sont diagnostiqués (39), sachant qu'un grand nombre est sûrement sous-estimé. Ce n'est pas une maladie à déclaration obligatoire mais elle subit tout de même une étude renforcée depuis 1985 par le Centre National de Référence des *Rickettsia*, *Coxiella* et *Bartonella* (CNR) de Marseille. Ce dernier a permis de confirmer 2454 cas de fièvre Q entre 2000 et 2009.

Toujours en France, on estime que 5% de la population présenterait une sérologie positive.

## 2) POPULATIONS A RISQUE (39)

Aux cours des épidémies, des études ont permis de mettre en évidence que la population pédiatrique était moins touchée que les adultes ou qu'elle faisait des formes symptomatiques plus légères voire inapparentes.

Une prépondérance masculine a été relevée, probablement due au fait de contacts plus fréquents des hommes avec le bétail.

Certains groupes de personnes sont plus à risque :

- Les personnes ayant une anomalie valvulaire cardiaque
- Les personnes ayant une prothèse valvulaire
- Les immunodéprimés
- Les femmes enceintes

Les principales activités professionnelles à risque sont :

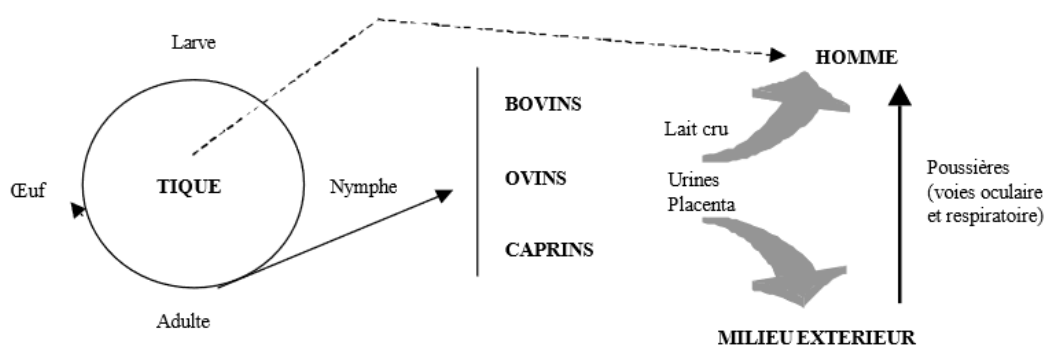
- Les éleveurs et ouvriers d'abattoir
- Les vétérinaires
- Le personnel de laboratoire vétérinaire (manipulations d'échantillons contaminés)
- Les obstétriciens et sages-femmes

### **C. LES MODES DE TRANSMISSION**

#### **1) RESERVOIRS DE LA BACTERIE (36)**

Le réservoir animal est étendu et composé par les :

- Mammifères domestiques : bovins, ovins, caprins, chiens, chats
- Mammifères sauvages : renards, rongeurs, oiseaux
- Plus anecdotique : les arthropodes et les amibes



**Figure 27 : Transmission de *C.burnetii* (2)**

Les animaux sauvages et les tiques entretiennent la maladie et contribuent à sa diffusion.

## 2) PRINCIPALES SOURCES DE CONTAMINATION DE L'HOMME

(37)(40)

Le point de départ des épidémies chez l'Homme provient la plupart du temps des contaminations de sécrétions animales. La bactérie va principalement se retrouver dans :

- Les urines
- Les selles
- Les sécrétions génitales
- Le lait

Le contact avec les sécrétions vaginales, le placenta et les produits de mise bas d'un animal infecté expose l'Homme à des risques de contamination. De plus, beaucoup d'animaux peuvent s'avérer porteurs sains, ce qui augmente encore plus le risque.

*Coxiella burnetti* peut aussi souiller massivement l'environnement qui devient potentiellement une source de contamination. En effet, la bactérie est capable de résister à la dessiccation ainsi qu'à la chaleur ce qui lui procure une aptitude à persister dans la nature. Elle peut par exemple, survivre 8 mois dans de la laine conservée à 20°C. On peut ainsi la retrouver dans les produits végétaux, les herbes ou les poussières.

## 3) VOIES DE CONTAMINATION (40)

### a) Voie aérienne

La voie de contamination principale est l'inhalation de particules infectantes retrouvées dans l'environnement et chez l'animal.

Cette transmission vers l'homme est souvent facilitée par les conditions atmosphériques. En effet, le vent est l'un des éléments les plus importants de dispersion des poussières et des aérosols se trouvant à proximité des troupeaux. Les précipitations jouent un rôle important également dans la prolifération d'un réservoir animal.

### b) Voie digestive

La consommation de lait cru contaminé, de fromage de chèvre non pasteurisé peut être un mode de contamination de l'homme mais reste toutefois assez rare.

### **c) Par piqûre**

La contamination par piqûre de tique peut être le vecteur de la maladie chez l'animal mais n'a pas été prouvée de façon certaine chez l'Homme.

### **d) Voie transplacentaire**

Le passage maternofoetal de la bactérie via le placenta expose le bébé à un risque d'infection foetale sévère.

### **e) Autres voies**

Les inoculations par voie intradermique, par transfusion sanguine ou par voie sexuelle restent des voies de contamination exceptionnelles.

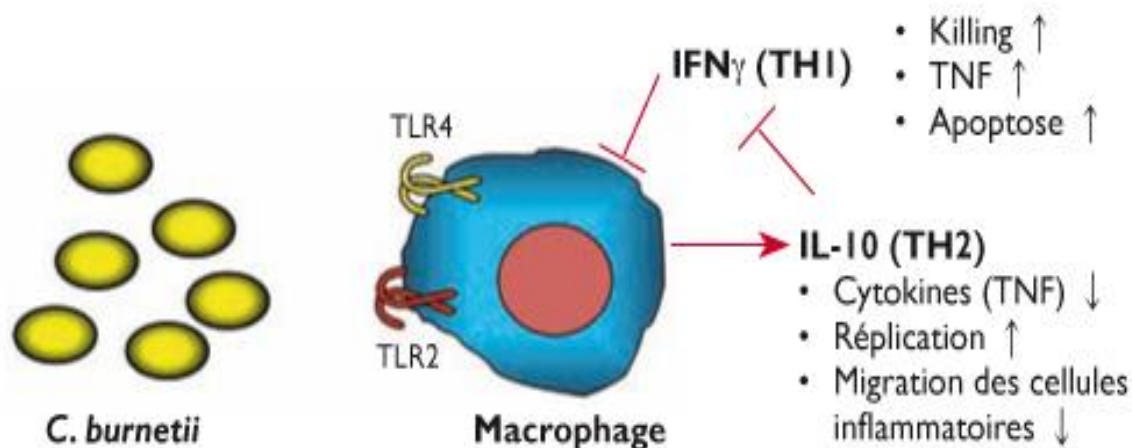
La transmission interhumaine est toujours possible lors de manœuvres obstétricales sur une femme infectée ou sur des autopsies.

## **4) PATHOGENIE ET REPOSE DE L'HOTE (36)**

La fièvre Q peut se voir sous deux formes : aiguë ou chronique. Le passage vers la chronicité s'établit grâce à de nombreux processus d'échappement de défense de l'organisme. En effet, *Coxiella burnetti* survit dans l'environnement des macrophages et évite ainsi toute la cascade de phagocytose et une grande partie des processus immunitaires. De plus, la survie en milieu acide permet le passage de nutriments indispensables à la croissance de la bactérie mais la protège également de l'action des antibiotiques.

L'infection chronique est marquée par l'augmentation d'une cytokine (l'interleukine-10) qui va inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires. Cela favorise ainsi la réplication de la bactérie et bloque les migrations des cellules inflammatoires, nécessaires pour éliminer les cellules infectées. Les taux élevés d'IL-10 orientent vers une maladie chronique et rend le pronostic défavorable. (Figure 28).





**Figure 28 : Pathogenèse de l'infection due à C.burnetii** (36)

#### **D. SIGNES CLINIQUES ET CONDUITE A TENIR**

##### **1) CHEZ L'ANIMAL**

Chez les animaux, la fièvre Q se manifeste généralement sans symptômes apparents. Ils sont pour la plupart porteurs sains mais peuvent excréter la bactérie dans les sécrétions vaginales, le lait ou les produits de mise bas.

Nous pouvons tout de même observer chez les petits ruminants tels que les chèvres ou les moutons :

- Des avortements
- Des mises bas prématurées
- Des naissances d'animaux chétifs

Chez les bovins, on observe des :

- Infections de l'utérus (métrites)
- Avortements
- Infertilités
- Symptômes respiratoires

## 2) CHEZ L'HOMME (36)(40)

Comme vu précédemment, *Coxiella burnetii* entre dans notre organisme par l'intermédiaire de particules d'aérosols contaminés. Parmi les personnes infectées, environ 60% restent asymptomatiques alors que 40% d'entre elles vont révéler une symptomatologie de fièvre Q. La présentation clinique peut prendre des formes diverses. La réaction immunitaire joue un rôle important dans le contrôle de l'infection. De plus, d'autres facteurs vont intervenir dans la persistance ou non de la bactérie tels que la taille de l'inoculum, le terrain, la spécificité de la souche ou encore la voie d'inoculation.

### a) **La fièvre Q aiguë**

L'incubation dure en moyenne 20 jours mais peut persister jusqu'à 2 mois.

La forme la plus commune est la maladie fébrile d'apparition brutale avec :

- Une fièvre prolongée
- Des céphalées intenses
- Des myalgies, des arthralgies
- Une toux

Une guérison spontanée au bout de 2 à 14 jours est la plupart du temps observée.

On peut retrouver également dans certains cas, un tableau clinique de pneumopathie, surtout chez les personnes âgées ou immunodéprimées et qui se caractérise par :

- Une atteinte modérée des poumons avec une toux non productive
- Quelques anomalies auscultatoires
- Des signes radiologiques peu spécifiques
- Parfois un épanchement pleural ou une évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Chez les jeunes, on peut observer un tableau clinique touchant le foie, se caractérisant par une hépatite granulomateuse avec augmentation des transaminases, une hépatomégalie douloureuse et s'accompagnant parfois d'un ictère.

Plus rarement, on peut retrouver des atteintes cardiaques dans 2% des cas (péricardite, myocardite), ou neurologiques dans 0.6% des cas (méningite, encéphalite, neuropathie périphérique). Ces dernières sont la première cause de décès.

## **b) La fièvre Q chronique**

Cette forme de la maladie peut se développer des mois voire des années après l'infection aiguë et représente environ 5% des fièvres Q diagnostiquées. Elle touche, dans la majorité des cas, les personnes ayant un terrain à risque telles que les femmes enceintes, les immunodéprimés, les personnes ayant des anomalies vasculaires.

Le tableau clinique le plus fréquent et le plus sévère est l'endocardite. En l'absence de traitement, cette atteinte peut être fatale dans 25 à 60% des cas. La non spécificité des signes cliniques et biologiques rend le diagnostic plus tardif et rend donc difficile la détection de la fièvre Q et par conséquent le traitement.

En dehors des signes cardiaques, d'autres manifestations sont démontrées :

- Hépatopathie chronique pouvant évoluer vers une fibrose
- Splénomégalie
- Infections endovasculaires (infection d'anévrisme, infection de prothèse vasculaire)
- Atteintes ostéo-articulaires

## **c) Chez la femme enceinte (36)(40)**

La femme enceinte constitue une partie de la population à risque face à cette infection. Elle doit absolument être protégée de cette bactérie car les risques maternels et fœtaux sont immédiats. En effet, *Coxiella burnetii* est responsable d'une vascularite placentaire infectieuse et aussi d'une infection fœtale entraînant de nombreuses perturbations pour le déroulement de la gestation. Des modèles expérimentaux ont permis de démontrer le pouvoir abortif de la bactérie.

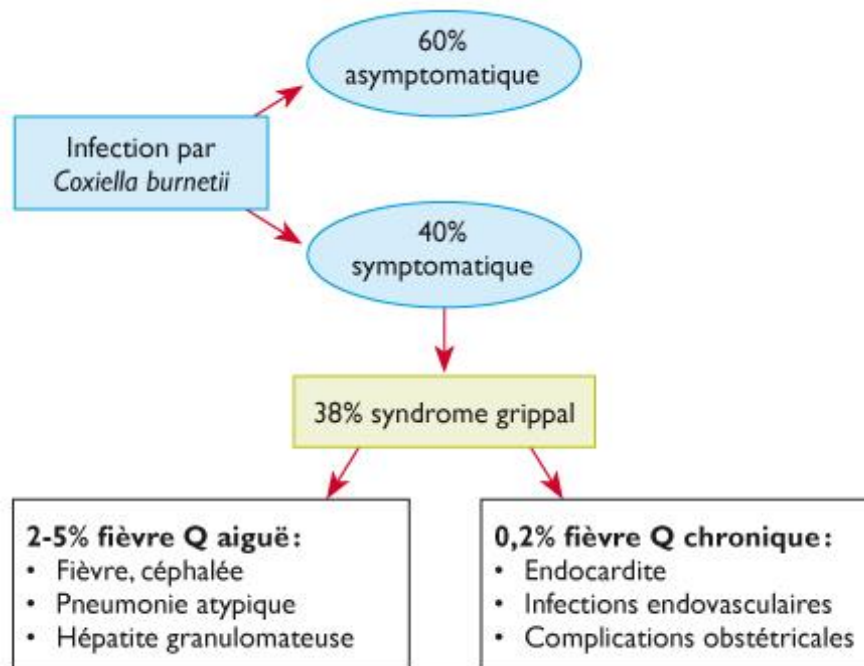
Les principaux risques sont :

- Avortements spontanés dans 100% des cas lors du premier trimestre
- Retard de croissance intra-utérin
- Oligoamnios
- Mort fœtale
- Accouchement prématuré
- Hypotrophie néonatale

Le risque survient également en dehors de la grossesse car même si les patientes sont asymptomatiques, il se peut que la maladie réapparaisse au cours des grossesses suivantes. En effet, cela s'explique par la persistance de la bactérie, à l'état latent, dans le placenta, l'utérus ou encore les glandes mammaires.

Chez la femme enceinte, lorsqu'une fièvre Q apparaît, il existe donc un risque d'évolution vers des formes chroniques.

La figure 29 reprend les différentes étapes de la fièvre Q



**Figure 29 : Evolutions possibles des infections à *C.burnetii* (36)**

## **E. DIAGNOSTIC DE LA FIEVRE Q ET THERAPEUTIQUE (36)(40)**

Comme pour beaucoup d'autres pathologies, le diagnostic de la fièvre Q est difficile car les nombreuses anomalies biologiques s'avèrent non spécifiques.

### **1) DIAGNOSTIC INDIRECT**

Le sérodiagnostic par la technique d'immunofluorescence indirecte (IFA) permet de mesurer les taux d'IgM, d'IgG et d'IgA produits contre les antigènes de la bactérie et permet aussi de suivre l'évolution de la maladie.

On observe une séroconversion entre 7 et 14 jours après le début de l'apparition des symptômes cliniques.

Cette méthode permet de distinguer également la forme aiguë de la forme chronique. La variation antigénique liée à des modifications du lipopolysaccharide de surface (LPS) permet de mettre en évidence ces deux formes de la fièvre Q.

En effet, l'antigène de phase 1 (naturel et virulent) est retrouvé chez l'individu infecté, alors que l'antigène de phase 2 (non virulent) est retrouvé après culture cellulaire de la bactérie.

Des anticorps dirigés contre les antigènes de phase 2 permettent donc d'orienter le diagnostic vers une infection aiguë tandis que les anticorps dirigés contre les antigènes de phase 1 sont synthétisés lors d'une infection chronique.

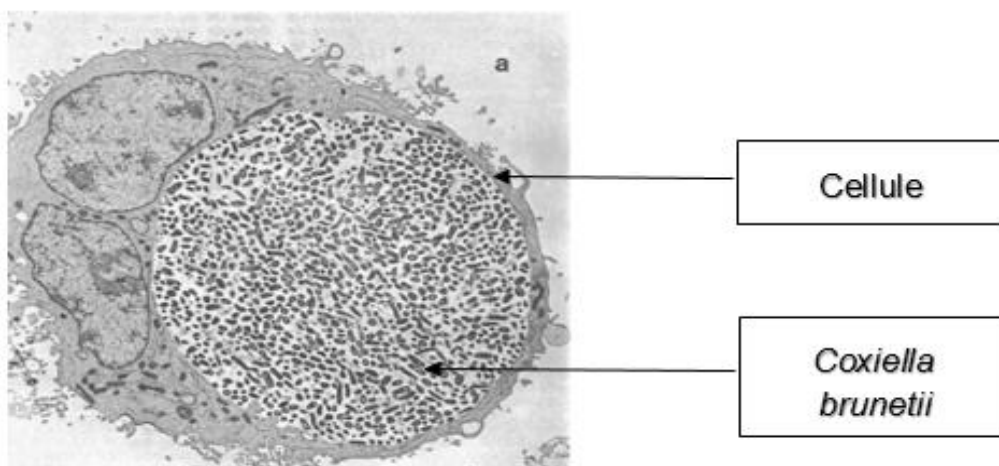
## 2) DIAGNOSTIC DIRECT

La culture de la bactérie nécessite des conditions de sécurité adéquates notamment, un laboratoire spécialisé de niveau de sécurité biologique NSB3 sur culture cellulaire. L'isolement de la bactérie s'effectue à partir de prélèvements de sang avec anticoagulant (héparine).

La bactérie sera ensuite identifiée grâce à la coloration de Gimenez ou par immunofluorescence.

Les caractéristiques de *Coxiella burnetii* sont :

- petit bacille
- sporulé (résistance dans le milieu extérieur)
- structure de paroi proche de celle des bactéries à Gram négatif
- intracellulaire strict
- coloration de Gimenez



**Figure 30 : Cellule infectée par les bacilles du genre *Coxiella* (41)**

*Coxiella burnetii* pénètre dans sa cellule cible (macrophage, monocyte) et se multiplie dans le milieu acide du phagolysosome, lieu permettant sa réplication mais lui conférant également la capacité de se protéger de l'action des antibiotiques. (Figure 30)

En biologie moléculaire, on utilise l'amplification génomique d'ADN par PCR. Cette méthode est très sensible et spécifique pour mettre en évidence *Coxiella burnetii*. Si on suspecte une fièvre Q, les échantillons utilisés sont :

- Du sérum
- Du sang avec anticoagulant EDTA
- Des expectorations
- Différents prélèvements (placenta, valves cardiaques, prothèses, biopsie hépatique)

## **F. TRAITEMENT DE LA FIEVRE Q (36)(40)**

Si le diagnostic de fièvre Q aiguë est posé, il faut réaliser une échographie cardiaque pour rechercher d'éventuelles anomalies valvulaires.

Le traitement de référence de la fièvre Q aiguë est :

- ✓ **DOXYCYCLINE** : 200mg/j pendant 14 à 21 jours ou jusqu'à 7 jours après la disparition de la fièvre.

Le COTRIMOXAZOLE doit être utilisé en cas d'allergie ou de contre-indication.

La TELITHROMYCINE peut être une option intéressante.

- ✓ **L'HYDROXYCHLOROQUINE** à 600mg/j pendant 12 mois sera associée à la doxycycline pour les patients souffrant d'une valvulopathie. Cela permet de prévenir le développement d'une infection chronique. Cette molécule a pour but d'augmenter l'activité bactéricide de la doxycycline.

Chez la femme enceinte, le traitement est :

- ✓ **COTRIMOXAZOLE + ACIDE FOLINIQUE** jusqu'à l'accouchement

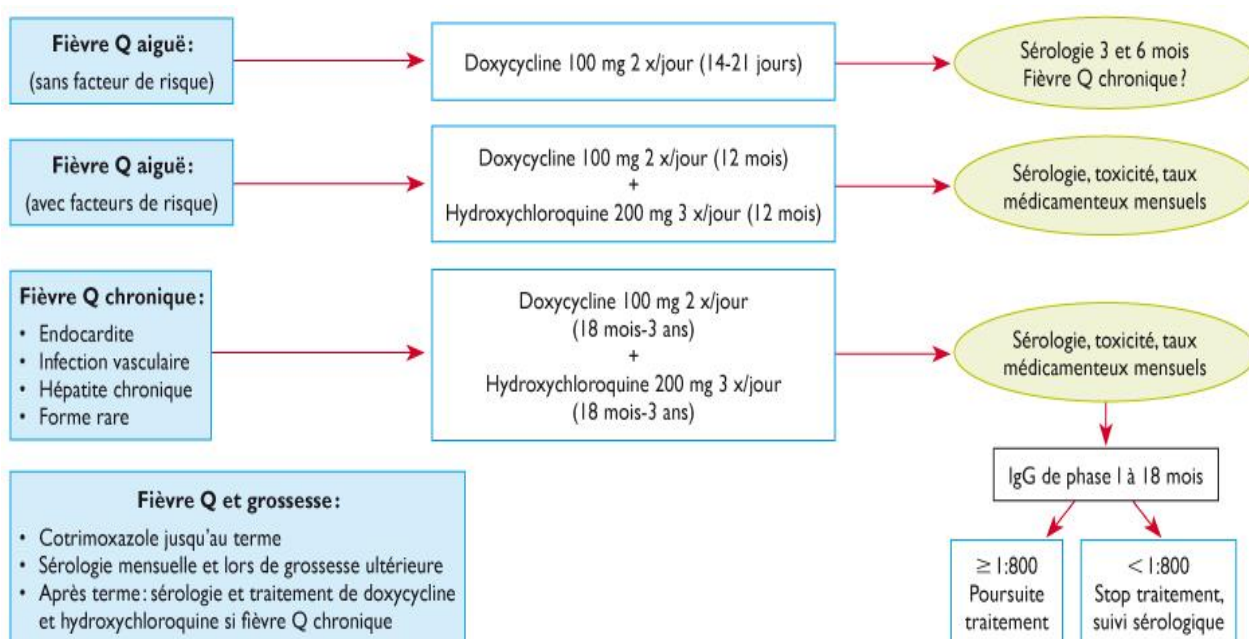
Un suivi sérologique devra être fait à 3 et 6 mois pour informer un possible passage à la chronicité. De plus, une sérologie mensuelle doit être faite ainsi que lors des grossesses ultérieures.

Après le terme, le traitement par l'association : doxycycline et hydroxychloroquine est possible si c'est une fièvre Q chronique.

Le traitement de la fièvre Q chronique est :

- ✓ **DOXYCYCLINE** 200mg/j + **HYDROXYCHLOROQUINE** 600mg/j pendant une période d'au moins 18 mois.  
De plus, une surveillance mensuelle biologique, clinique et sérologique doit être réalisée, ainsi que le dosage plasmatique des médicaments et un fond d'œil tous les semestres (effet secondaire de l'hydroxychloroquine sur la rétine).

Des rechutes sont toujours possibles car l'immunité ne persiste pas malgré la présence de la bactérie.



**Figure 31 : Schéma thérapeutique à suivre en cas de Fièvre Q (36)**

# **V.PREVENTION ET CONSEILS A L'OFFICINE**



La prophylaxie contre la listériose, la brucellose et la fièvre Q concerne tout le monde et doit s'appliquer à tous les échelons à risque de contamination. Des mesures de prévention individuelles et collectives sont mises en place, permettant ainsi de diminuer le risque de contamination, surtout pour les sujets les plus fragiles.

## **A. LES MESURES COLLECTIVES DE PREVENTION GENERALE COMMUNES AUX TROIS MALADIES (15)(30)(39)**

### **1) HYGIENE GENERALE DANS LES ELEVAGES**

La prévention passe par de nombreuses règles qui consistent à améliorer l'hygiène :

- Prévoir un espace suffisant pour les animaux et assurer une propreté des litières grâce à un paillage et un raclage régulier.
- Contrôler la qualité des aliments et de l'eau donnés aux animaux.
- Nettoyer, désinfecter le matériel utilisé dans les structures agro-alimentaires.
- Renforcer l'assainissement et l'élimination des avortons et des placentas d'animaux.
- Traire dans le calme pour éviter la production de bouses et essuyer les mamelles après la traite.

Les mesures de lutte en cas d'infection sont réglementées par le code rural :

- Surveillance des animaux, bâtiments, lait et produits laitiers
- Abattage possible des animaux contaminés
- Traitement des effluents (bactéries excrétées dans les déjections)
- Bâcher le fumier, le composter ou l'inactiver chimiquement par du cyanamide calcique
- Isoler les animaux malades et désinfecter les locaux d'élevage et les matériels

### **2) HYGIENE INDIVIDUELLE**

Certains métiers sont plus à risque. Il est donc nécessaire d'informer et de former les salariés susceptibles de contracter ces maladies. Il faut :

- Mettre à disposition de l'eau potable, du savon et des essuie-tout en papier.
- Avoir des vestiaires différents pour les vêtements de ville et de travail.
- Avoir une tenue de travail adaptée et des équipements de protection individuelle propres et en bon état.

La mise en place de conduites à tenir et de protocoles stricts est nécessaire pour réduire les sources de contamination. Il faut :

- Se munir de gants et de bottes étanches pour toutes manipulations de produits d'animaux pouvant être contaminés ou lors des lavages des parties agricoles. Suivre le principe de précaution.
- Pour toutes personnes immunodéprimées, suivant des traitements lourds ou les femmes enceintes, il est absolument interdit d'approcher ou d'être en contact avec des produits d'avortement, de participer aux mises bas ou de manipuler les denrées alimentaires d'élevage.
- Après tout contact avec l'animal ou les produits animaux tels que déchets et déjections, il faut obligatoirement se laver les mains à l'eau potable et au savon.
- Le lavage des mains doit systématiquement être réalisé avant les repas, ainsi qu'à la fin des journées de travail.
- Toute plaie, même minime doit être nettoyée, savonnée, rincée puis désinfectée.
- Sur les lieux de travail, il est déconseillé de fumer, de boire ou de manger (diminuer le risque de porter les agents infectieux directement dans la bouche).
- Les habits de travail ainsi que les gants, les bottes, les bonnets doivent être nettoyés de manière régulière.

## **B. REGLEMENTATION**

### **1) LA LISTERIOSE**

#### **a) Statut de la maladie (15)**

En santé animale, elle n'est pas réputée contagieuse, en revanche c'est une **maladie à déclaration obligatoire** chez l'homme (Annexe 1). *L.monocytogenes* et *L. ivanovii* font partie du groupe de danger 2 (Annexe 2) (R. 231-61-1 du code du travail). La listériose ne fait pas partie du tableau de maladie professionnelle indemnisable.

Si la maladie animale est mise en évidence, il faut interdire la participation aux mises-bas et à la manipulation d'avortons aux femmes enceintes.

Si une femme enceinte craint d'avoir été en contact avec des produits infectés, elle doit avertir son médecin et lui préciser sa profession.

De plus, il est nécessaire d'encourager les salariées à déclarer toute grossesse même débutante ou au mieux leur projet de grossesse à un médecin du travail.

Celui-ci pourra alors identifier les risques réels pour la femme enceinte, écarter les dangers, adapter le poste occupé, aménager le travail ou même décider d'une éviction. Si la grossesse est découverte alors qu'elle a déjà débuté depuis un certain temps, un suivi régulier et des examens seront obligatoirement réalisés.

## **b) Point important : l'ALIMENTATION (13)**

En dehors d'un cadre professionnel, toute personne peut être exposée à un risque de listériose via notamment l'alimentation qui est la principale source de contamination.

Des contrôles réglementaires imposant la recherche de *Listeria* dans certains types d'aliments, avant leur mise sur le marché, sont obligatoires pour les fabricants.

Néanmoins, des règles simples permettant de se protéger contre la listériose peuvent être facilement appliquées.

Il n'existe pas encore à ce jour de vaccin permettant de s'immuniser contre cette bactérie. Il faut absolument informer le grand public mais surtout les personnes les plus à risque telles que les femmes enceintes, les personnes âgées, les immunodéprimés.

Ainsi, des mesures d'hygiène peuvent être appliquées :

- Respect de la chaîne du froid
- Enlever les croûtes des fromages et éviter le gruyère vendu râpé
- Laver les crudités, les légumes et bien les éplucher
- Laver et désinfecter le réfrigérateur avec un peu d'eau javellisée et une éponge neuve (au moins 1 fois par mois)
- Le réfrigérateur doit être réglé à une température ne dépassant pas les + 4 degrés et il est déconseillé de poser les aliments sans protection sur l'étagère
- Bien se laver les mains avant et après avoir manipulé des denrées alimentaires
- Choisir des produits pré-emballés et les consommer le plus rapidement possible après les avoir achetés, car une conservation longue dans le réfrigérateur entraîne la multiplication de la bactérie à caractère psychrophile
- Eviter que certains liquides présents dans certains emballages ne coulent sur d'autres aliments.

Quelques conseils concernant l'utilisation et la préparation des denrées alimentaires :

- Eviter l'utilisation des mêmes ustensiles pour la préparation d'aliments crus ou cuits.
- Respecter les dates limites de consommation (DLC) pour les aliments emballés ou alors consommer dans les plus brefs délais tout produit acheté à la coupe.
- Conseiller des thermomètres numériques pour vérifier la bonne température de cuisson des aliments.
- Décongeler les aliments dans le réfrigérateur, dans l'eau froide ou dans le four micro-ondes mais surtout pas dans la cuisine à température ambiante.
- Les restes ne doivent pas être conservés plus de 4 jours et doivent être réchauffés à au moins 74 degrés avant de les consommer.

Parmi les aliments à éviter, on peut citer :

- Les saucisses à hot-dog consommées froides
- La charcuterie non séchée comme la mortadelle, le rosbif et la poitrine de dinde
- Les œufs et produits à base d'œuf cru (y compris les vinaigrettes, les préparations pour gâteau, les sauces)
- Les viandes et les volailles crues ou mal cuites (le steak tartare)
- Les fruits de mer crus (sushis, huîtres, moules)
- Produits au lait cru ou non pasteurisé (y compris les fromages à pâte molle ou semi ferme comme le brie, le camembert ou le bleu)
- Les pousses crues comme la luzerne, le trèfle, le radis
- Pâtés et viandes à tartiner réfrigérés
- Jus de fruits et cidres non pasteurisés (retrouvés dans les foires agricoles ou dans les étalages réfrigérés des épiceries).

En conclusion, même si la listériose reste une maladie rare, il faut absolument connaître les précautions en termes d'hygiène aussi bien individuelle qu'alimentaire et informer les femmes enceintes qui dans tous les cas, doivent être vigilantes face à une fièvre ou des symptômes inhabituels. L'orientation chez le médecin doit se faire le plus précocement possible car des traitements sont possibles pour permettre l'amélioration du pronostic vital du fœtus.

## 2) LA BRUCELLOSE (30)

### a) Statut de la maladie

En santé animale, c'est une maladie réputée contagieuse chez les ruminants, les sangliers et les porcs d'élevage.

Comme la listériose, la brucellose est une maladie humaine à **déclaration obligatoire**. Elle figure sur le tableau n°6 (Annexe 3) du régime agricole et n°24 (Annexe 4) du régime général des maladies professionnelles indemnisables. La déclaration doit être faite par le travailleur ou ses ayants droit.

Les *Brucella* sont classés dans le groupe de danger 3 (Annexe 2) (R.231-61-1 du code du travail).

A ce jour, il n'existe pas de vaccin à usage humain. En France, la vaccination des animaux est interdite car il risque d'y avoir des interférences avec le dépistage sérologique. Mais il peut y avoir des dérogations pour les départements encore infectés et qui pratiquent toujours la transhumance.

### b) Précautions générales

Il est primordial d'interdire la présence de femme enceinte au contact des animaux et de produits souillés.

Le port d'équipement individuel doit être systématique si une infection est mise en évidence dans l'élevage. Cette protection passe par le port d'appareils de protection respiratoire avec un filtre P2 ou P3 lors de la manipulation de litière ou de produits de mises bas contenant des *Brucella*.

Toute personne ayant pu être contaminée par un cas suspect de brucellose et présentant des symptômes doit impérativement consulter un médecin et lui signaler sa profession.

## 3) LA FIEVRE Q (39)

### a) Statut de la maladie

Ce n'est pas une pathologie considérée comme contagieuse en santé animale. Contrairement aux deux autres zoonoses, la fièvre Q n'est pas une maladie humaine à déclaration obligatoire. En revanche, elle figure dans le tableau des maladies indemnisables n° 49B (Annexe 5) du régime agricole et du tableau n° 53B (Annexe 6) du régime général. La déclaration est réalisée par le travailleur ou ses ayants droit.

*Coxiella burnetii* est classée dans le groupe de danger 3 (Annexe 2) (R. 231-61-1 du code du travail).

Il n'existe pas actuellement de vaccination disponible en France pour l'homme.

## **b) Précautions générales**

La présence de femme enceinte au contact des animaux infectés ou avec des produits souillés est interdit.

La manipulation des produits de mises bas contenant des *Coxiella* nécessite le port de masque de protection respiratoire jetable FFP2 ou FFP3

Si une « grippe » apparaît chez des personnes évoluant dans un environnement fermier et en contact avec des ruminants, une consultation médicale doit être réalisée.

Le conseil à l'officine peut se matérialiser par la mise à disposition de brochures au sein de la pharmacie. Le but de cette démarche est d'informer les femmes enceintes au moyen de conseils simples et efficaces facilement applicables dans la vie de tous les jours. Le document ci-dessous que nous avons créé, représente un exemple possible d'une telle brochure.

## *Quelques conseils de nutrition pendant la grossesse*

### Comment éviter les infections?



FIGURE : J.BONO

**Vous êtes enceinte ou vous avez un projet de grossesse ?**

**C'est un moment privilégié dans votre vie, durant lequel vous devez être à l'écoute de votre corps.**

**Pendant cette période, il faut revoir certaines habitudes et comportements.**

**L'alimentation jouant un rôle essentiel, pour le bon déroulement de votre grossesse, prenez soin de ce que vous mettez dans votre assiette.**

## Les points clés

Une zoonose : maladie qui se transmet à l'homme par l'intermédiaire de l'animal ou des produits d'origine animale.

Origine : virale, bactérienne ou parasitaire.

Exemples de zoonoses bactériennes : la listériose, la brucellose et la fièvre Q.

Ces pathologies peuvent avoir de graves conséquences pendant la grossesse.

### ♣ Les symptômes :

Chez la femme enceinte, l'infection peut se manifester par des symptômes peu spécifiques :

- Fièvre, courbature, sensation de malaise, maux de tête
- Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, constipations
- Sueurs
- Douleurs musculaires, osseuses et articulaires
- Toux

### ♣ Les risques pour le bébé

- Signes cutanés
- Pneumopathie
- Méningite
- Accouchement prématuré, avortement spontané, retard de croissance in-utéro ou même mort in-utéro.

### ♣ Bactéries en cause

*Listeria* et *Brucella* sont très répandues dans l'environnement (aliments d'origine animale et végétale, même réfrigérés)

La bactérie de la fièvre Q, *Coxiella*, est présente dans les particules de l'air que l'on inhale.

## Eviter l'infection

### ♣ Oublier certains aliments pendant 9 mois :

- Eviter le lait cru (non pasteurisé) et les aliments préparés à base de lait cru
- Eviter le fromage à pâte molle à croûte fleurie (camembert, brie...) ou croûte lavée (pont-l'évêque, maroilles...)
- Eviter le fromage râpé industriel
- Enlevez la croûte de tous les fromages
- Eviter la charcuterie (notamment les rillettes, le pâté, le foie gras, les produits en gelée).
- Eviter la viande crue ou peu cuite, les coquillages crus, les poissons crus (sushis, surimi et tarama), les poissons fumés (saumon, truite)
- Eviter les recettes avec des œufs crus (mousse au chocolat, mayonnaise maison)

### ♣ Règles d'hygiène

- Lavez-vous les mains souvent (notamment lors de manipulation d'aliments crus)
- Lavez les fruits et les légumes, le plan de travail et les ustensiles de cuisine
- Dans le frigidaire, emballez les aliments fragiles, mettez-les dans la zone la plus froide (en haut) et séparez les aliments crus et cuits.
- Conservez les restes d'aliments pendant 3 jours maximum
- Nettoyez le frigidaire régulièrement
- Ne décongelez pas les aliments à température ambiante
- Assurez-vous de la température du frigidaire (0°C - 6°C)
- Vérifiez les dates limites de consommation (DLC) et consommez le plus vite possible après ouverture.

Parce que votre santé et celle de votre bébé sont précieuses, votre rôle est d'en prendre soin.

De nombreux professionnels de santé sont à votre écoute (médecin, sage-femme, pharmacien...)

Pour plus d'informations, consultez :

- ✓ [www.mangerbouger.fr](http://www.mangerbouger.fr)



**Devant toute fièvre, consultez votre médecin traitant.**



Doumenc Pauline



# **CONCLUSION**

Près de 70% des maladies infectieuses humaines sont dotées d'un réservoir animal, c'est pourquoi la vigilance concernant les zoonoses est capitale pour la santé publique.

L'identification des animaux et des aliments mis en cause est primordiale afin de protéger la santé humaine. De plus, la compréhension et l'évolution des connaissances biologiques, moléculaires et épidémiologiques des agents responsables ont permis d'élaborer des mesures de lutte contre chaque zoonose pour en limiter les effets néfastes

Néanmoins, le pouvoir d'adaptation de nombreux pathogènes mais aussi l'intensification des déplacements humains et les modifications de l'environnement, se révèlent être un danger permanent et demandent beaucoup d'effort et d'investissement pour endiguer ces maladies.

Des progrès importants ont été réalisés dans la prévention des pathologies chez la femme enceinte. Toutefois, le risque de contracter une de ces zoonoses pendant la grossesse reste pourtant toujours présent.

Ainsi, le pharmacien joue un rôle essentiel de prévention et d'éducation auprès des populations les plus sensibles. Il pourra donc insister sur les bonnes pratiques d'hygiène et de préparation des denrées alimentaires. De plus, l'amélioration des traitements et des progrès en termes de dépistage permettent de limiter les effets des maladies sur le fœtus et le nouveau-né.

# LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Cycle d'une maladie zoonotique
- Figure 2 : Les différentes voies de contamination maternofoetale
- Figure 3 : Connexion de l'embryon au placenta
- Figure 4 : Incidence de la listériose par million d'habitants en France de 1999 à 2013
- Figure 5 : Les principales épidémies en France de 1992 à 2002
- Figure 6 : Zones de températures de croissance de *Listeria monocytogenes*
- Figure 7 : Cycle d'invasion de *Listeria monocytogenes*
- Figure 8 : Illustration des principales voies de contamination maternofoetale
- Figure 9 : Les différents passages de *Listeria monocytogenes* pour atteindre le fœtus
- Figure 10 : Eruptions cutanées lors d'une granulomatose septique infantile
- Figure 11 : Nombreux abcès présents dans le placenta
- Figure 12 : *Listeria monocytogenes*
- Figure 13 : Observation au microscope électronique de *Listeria monocytogenes*
- Figure 14 : Ensemencement d'une galerie API *Listeria*
- Figure 15 : Exemple d'antibiogramme pour *Listeria monocytogenes*
- Figure 16 : Antibiotiques utilisés dans le traitement de la listériose chez la femme enceinte et le nouveau-né
- Figure 17 : Incidence annuelle de la Brucellose en 2006 dans le monde
- Figure 18 : Nombre de cas de Brucellose déclarés en France de 1995 à 2013
- Figure 19 : Epidémies de la Brucellose
- Figure 20 : Coupe histologique sur une biopsie hépatique représentant un granulome épithéloïde brucellien de Bang
- Figure 21 : Pathogénie de la Brucellose
- Figure 22 : Cocco-bacilles à Gram négatif du genre *Brucella* après coloration de Gram
- Figure 23 : Sérodiagnostic de Wright
- Figure 24 : Réaction d'agglutination au rose Bengale
- Figure 25 : Principales méthodes de diagnostic indirect de la brucellose et leurs caractéristiques
- Figure 26 : Quelques épidémies de fièvre Q en Europe pendant ces trente dernières années
- Figure 27 : Transmission de *Coxiella burnetii*
- Figure 28 : Pathogénèse de l'infection due à *Coxiella burnetii*
- Figure 29 : Récapitulatif des différentes infections par *Coxiella burnetii*
- Figure 30 : Cellule infectée par le bacille du genre *Coxiella*
- Figure 31 : Schéma thérapeutique à suivre en cas de Fièvre Q

# ANNEXES :

## Annexe 1 : Exemple de fiche CERFA pour déclarer la listériose (42)

**République française**

<b>Médecin ou biologiste déclarant (tampon)</b> Nom : Hôpital/service : Adresse : Téléphone : Télécopie : Signature :	<b>Si notification par un biologiste</b> Nom du clinicien : Hôpital/service : Adresse : Téléphone : Télécopie :	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center; font-size: small;">Maladie à déclaration obligatoire </p> <p style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: large;">Listériose</p> <p style="font-size: x-small;">Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.</p> </div>
---	--	--

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 : \_\_\_\_\_

Code d'anonymat : \_\_\_\_\_ (A établir par l'ARS) Date de la notification : \_\_\_\_\_

---

Code d'anonymat : \_\_\_\_\_ (A établir par l'ARS) 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 : \_\_\_\_\_ Code postal du domicile du patient : \_\_\_\_\_

Evolution de la listériose au jour de la notification (sauf mort in utero, cf. infra) :  
 (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 LCR)  
 Méningo-encéphalite (coma, convulsions ou présence de signes neurologiques en foyer)  
 Méningite isolée  
 Rhombocéphalite  
 Abscès cérébral  
 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 semaines d'aménorrhée)  
 Nouveau-né vivant  
 Date de naissance : \_\_\_\_\_  
 Sexe :  M  F  
 Signes d'infection chez le nouveau-né :  oui  non  
 Mort in utero (avortement ou mort né)  
 Date de l'expulsion : \_\_\_\_\_  
 Forme maternelle isolée (sans atteinte fœtale ou néonatale immédiate)

**Biologie :**

Date du premier prélèvement positif à *Listeria monocytogenes* : \_\_\_\_\_

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

Forme non materno-néonatale :  hémoculture  LCR  autres, préciser : .....

Forme materno-néonatale :

Mère :  hémoculture  Placenta  autres, préciser : .....

Nouveau-né :  hémoculture  LCR  autres, préciser : .....

Produit d'avortement ou mort-né :

**Contexte :**

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

Si oui, préciser : .....

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

Traitement(s) 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 : .....

Au moment du diagnostic de listériose, le patient était-il hospitalisé pour une autre pathologie :  oui  non  ne sait pas

Si oui, préciser la date d'hospitalisation : \_\_\_\_\_

---

<b>Médecin ou biologiste déclarant (tampon)</b> Nom : Hôpital/service : Adresse : Téléphone : Télécopie : Signature :	<b>Si notification par un biologiste</b> Nom du clinicien : Hôpital/service : Adresse : Téléphone : Télécopie :	<b>ARS (signature et tampon)</b>
---	--	----------------------------------

Maladie à déclaration obligatoire (R 3113-1, R 3113-1, R 3113-1, R 3113-3, R 3113-4 du Code de la santé publique)  
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

## Annexe 2 :

### Classification des microorganismes selon leur danger potentiel (43)

#### Les niveaux de confinement

La réglementation définit quatre niveaux de confinement physique notés L1 à L4 en fonction des agents biologiques rencontrés.

#### Classification des microorganismes selon leur danger potentiel

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Susceptible de provoquer une maladie chez l'homme	non	oui	maladie grave	maladie grave
Constitue un danger pour les travailleurs		oui	sérieux	sérieux
Propagation dans la collectivité		peu probable	possible	risque élevé
Existence d'une prophylaxie ou d'un traitement efficace		oui	oui	non

### Annexe 3 :

#### Régime agricole : Tableau n°6 : BRUCELLOSE (44)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Brucellose aiguë avec septicémie :	2 mois	Travaux exécutés dans des exploitations, entreprises ou laboratoires et exposant au contact des caprins, ovins, bovins, porcins, de leurs produits ou de leurs déjections. Travaux exécutés dans les laboratoires servant au diagnostic de la brucellose, à la préparation des antigènes brucelliens ou des vaccins antibrucelliens, ainsi que dans les laboratoires vétérinaires.
- tableau de fièvre ondulante sudoro-algique ;		
- tableau pseudo-grippal ;		
- tableau pseudo-typhoïdique.		
Brucellose subaiguë avec focalisation :	2 mois	
- monoarthrite aiguë fébrile, polyarthrite ;		
- bronchite, pneumopathie ;		
- réaction neuro-méningée ;		
- formes hépato-spléniques subaiguës ;		
- formes génitales subaiguës.		
Brucellose chronique :	1 an	
- arthrites séreuses ou suppurées, ostéo-arthrite, ostéite, spondylodiscite, sacro-coxite ; - orchite, épидидymite, prostatite, salpingite ; - bronchite, pneumopathie, pleurésie sérofibrineuse ou purulente ; - hépatite ; - anémie, purpura, hémorragie, adénopathie ; - néphrite ; - endocardite, phlébite ; - réaction méningée, méningite arachnoïdite, méningo-encéphalite, myélite, névrite radiculaires ; - manifestations cutanées d'allergie ; - manifestations psychopathologiques : asthénie profonde associée ou non à un syndrome dépressif.		
L'origine brucellienne des manifestations aiguës ou subaiguës est démontrée par l'isolement du germe, ou par les résultats combinés de deux réactions sérologiques utilisées par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) quel que soit leur taux. Les manifestations chroniques de la brucellose doivent être associées à la constatation actuelle ou antérieure d'une réaction sérologique positive.		

## Annexe 4 :

### Régime général : Tableau n°24 : BRUCELLOSE (44)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Brucellose aiguë avec septicémie ; Tableau de fièvre ondulante sudoro-algique ; Tableau pseudo-grippal ; Tableau pseudo-typhoïdique.	2 mois	Travaux exposant au contact avec des caprins, ovins, bovins, porcins, avec leurs produits ou leurs déjections ;  Travaux exécutés dans les laboratoires servant au diagnostic de la brucellose, à la préparation des antigènes brucelliens ou des vaccins antibrucelliens, ainsi que dans les laboratoires vétérinaires.
Brucellose subaiguë avec focalisation ; Monoarthrite aiguë fébrile, polyarthrite ; Bronchite, pneumopathie ; Réaction neuroméningée ; Formes hépato-spléniques subaiguës.	2 mois	
Brucellose chronique : Arthrite séreuse ou suppurée, ostéo-arthrite, ostéite, spondylodiscite, sacrocoxite ; Orchite, épидидymite, prostatite, salpingite ; Bronchite, pneumopathie, pleurésie sérofibrineuse ou purulente ; Hépatite ; Anémie, purpura, hémorragie, adénopathie ; Néphrite ; Endocardite, phlébite ; Réaction méningée, méningite, arachnoïdite, méningo-encéphalite, myélite, névrite radiculaire ; Manifestations cutanées d'allergie ; Manifestations psychopathologiques : Asthénie profonde associée ou non à un syndrome dépressif.	1 an	

NOTA. L'origine brucellienne des manifestations aiguës ou subaiguës est démontrée par l'isolement du germe, ou par les résultats combinés de deux réactions sérologiques utilisées par l'Organisation mondiale de la santé (O.M.S.), quel que soit leur taux. Les manifestations chroniques de la brucellose doivent être associées à une intradermo-réaction positive à un allergène brucellien avec ou sans réaction sérologique positive.

Annexe 5 :

Régime agricole : Tableau n°49 B : LA FIEVRE Q (44)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A - Rickettsioses :		<b>A</b> - Travaux effectués dans les laboratoires spécialisés en matière de rickettsies ou de production de vaccins. Travaux effectués en forêt de manière habituelle.
Manifestations cliniques aiguës.	21 jours	
B - Fièvre Q :		<b>B</b> - Travaux exposant au contact avec des bovins, caprins, ovins, leurs viscères ou leurs déjections. Travaux exécutés dans les laboratoires effectuant le diagnostic de la fièvre Q, ou des recherches biologiques vétérinaires.
- Manifestations cliniques aiguës ;	21 jours	
- Manifestations chroniques : - endocardite, - hépatite granulomateuse.	10 ans	
Dans toutes ces affections, A et B, le diagnostic doit être confirmé par un examen de laboratoire spécifique.		

Annexe 6 :

Régime général : Tableau n°53 B : LA FIEVRE Q (44)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. - Rickettsioses :		<b>A.</b> - Travaux effectués dans les laboratoires spécialisés en matière de rickettsies ou de production de vaccins. Travaux effectués en forêt de manière habituelle.
Manifestations cliniques aiguës.	21 jours	
B. - Fièvre Q :		<b>B.</b> - Travaux exposant au contact avec les bovins, caprins, ovins, leurs viscères ou leurs déjections. Travaux exécutés dans les laboratoires effectuant le diagnostic de fièvre Q ou des recherches biologiques vétérinaires.
Manifestations cliniques aiguës.	21 jours	
Manifestations chroniques :	10 ans	
- endocardite ; - hépatite granulomateuse.		
Pour tous les cas désignés en A et B, le diagnostic doit être confirmé par un examen de laboratoire spécifique.		

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Legrain M, Garnier Y. Le petit Larousse illustré. LAROUSSE; 2001.
2. Savey M, Dufour B. Diversité des zoonoses. Définitions et conséquences pour la surveillance et la lutte. 2004;(46):1–16.
3. Heller D. Les infections. IFSI Colmar; 2008. Disponible sur: <http://ifsicolmar.perso.neuf.fr/support%20cours/microbioIFSI12008.pdf> (Consulté le 25/02/15)
4. Zoonoses en milieu professionnel. INRS; p. 5–6. Disponible sur: [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr) (Consulté le 25/02/15)
5. Toma B, et Al. Les zoonoses infectieuses. Ecoles nationales vétérinaires françaises. Maladies contagieuses; 2001. Disponible sur: [http://medecine-pharmacie.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID\\_FICHIER=9751](http://medecine-pharmacie.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=9751) (Consulté le 25/02/15)
6. Testud F, Abadia-Benoist G. Risques professionnels chez la femme enceinte. Article 16-660--10. 2010;1–11.
7. Mirlesse V, Jacquemard F, Daffos F. Embryofoetopathies. EMC-Pédiatrie - Maladies Infectieuses. 1996;Article 4-002-X-10.
8. Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF. Le placenta : anatomie et physiologie. Université Médicale Virtuelle Francophone; 2010. Disponible sur: <http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFMiroir/mae/basereference/SGF/SGF-Campus/cours-placenta.pdf> (Consulté le 25/02/15)
9. Blond M-H, Poulain P, Gold F, Bingen E, Watier H, Quentin R. Infection bactérienne maternofoetale. EMC. 2004;1–40.
10. Hoffmann-Cucuz.P. Structure et rôle du placenta. Disponible sur: [http://www.uvp5.univ-paris5.fr/mere-enfant/basereference/SGF/PACES\\_1011/hoffmann\\_cucuz\\_pascale\\_P02/hoffmann\\_cucuz\\_pascale\\_P02.pdf](http://www.uvp5.univ-paris5.fr/mere-enfant/basereference/SGF/PACES_1011/hoffmann_cucuz_pascale_P02/hoffmann_cucuz_pascale_P02.pdf). (Consulté le 25/01/2015)
11. Taxonomie. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy> (Consulté le 25/02/15)
12. ANSES. *Listeria monocytogenes*. Disponible sur: <http://www.microbe-edu.org/etudiant/listeriam.html> (Consulté en Décembre 2013)



13. Bonnet A. La listériose chez la femme enceinte. Revue Sage-Femme - Vol 2 - N° 4 - P 191-196. Septembre 2003.
14. FRGDS, GIE Lait - Viande Rhône-Alpes. Les *Listeria* et la Listériose. Février 2000. Disponible sur:  
[www.gds38.asso.fr/web/gds.nsf/0/9609a58592f6250fc125724d00677ea8/\\$FILE/gds2000.pdf](http://www.gds38.asso.fr/web/gds.nsf/0/9609a58592f6250fc125724d00677ea8/$FILE/gds2000.pdf)  
(Consulté le 25/01/15)
15. Ministère de l'agriculture et de la pêche, Direction générale de la forêt et des affaires rurales, Direction générale de l'alimentation. Listériose. INRS; Avril 2008. Disponible sur: [http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/listeriose\\_020408.pdf](http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/listeriose_020408.pdf)  
(Consulté le 25/02/15)
16. Listériose. Données épidémiologiques. Disponible sur:  
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Listeriose/Donnees-epidemiologiques>  
(Consulté le 25/02/15)
17. Pasteur Y, Darbois Y. Listériose au cours de la grossesse. EMC - Obstétrique 1996:1-0 (Article 5-039-E-10).
18. Le Monnier A, Leclercq A. *Listeria* et listériose : des animaux d'élevage à nos assiettes. Pathol Biol. Février 2009 ;57(1):17–22.
19. Epelboin L, Bossi P. Listériose. EMC - Traité Médecine AKOS. 2010 Jan;5(4):1-9.
20. Samer K. *Listeria*. EMC - Biologie médicale 2004:1-0 (Article 90-05-0210)
21. Groupe de Travail Sécurité Sanitaire des Lait du GIE Lait-Viande et de la FRGDS Rhône-Alpes. Les *listeria* et la listériose. GDS. Février 2007; Disponible sur:  
[www.gds38.asso.fr/web/gds.nsf/8cb279f7ace047aac1256c0f004cf0d5/9609a58592f6250fc125724d00677ea8!OpenDocument](http://www.gds38.asso.fr/web/gds.nsf/8cb279f7ace047aac1256c0f004cf0d5/9609a58592f6250fc125724d00677ea8!OpenDocument)  
(Consulté le 25/01/15)
22. Aujard Y. Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires. EMC. 2011;(4-002-R-90):1–26.
23. Infections et grossesse: Infections congénitales et périnatales, 2012. Disponible sur:  
<http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section4/7-Infections%20et%20grossesse.pdf>  
(Consulté le 25/02/15).
24. Barbara M, Lund and Sarah J, O'Brien. The occurrence and prevention of Foodborne Disease in Vulnerable People. Foodborne Pathog Dis. Septembre 2011.
25. Listériose. Institut Pasteur. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/listeriose>  
(Consulté le 25/02/15)

26. Guihot a, Bricaire F, Bossi P. Brucellose. EMC - AKOS (Traité de Médecine). 2006;1–6.
27. Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux (GERES). Brucellose. INRS; 2013. Disponible sur:  
<http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/%28allDocParRef%29/FCBRUCELLOSE?OpenDocument>  
(Consulté le 25/02/15)
28. INVS. Brucellose - Données épidémiologiques 2013, Juillet 2014. Disponible sur [www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Zoonoses/Brucellose](http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Zoonoses/Brucellose)  
(Consulté le 25/02/15)
29. Fédération Wallonie-Bruxelles. Brucellose. ISP WIV; Juillet 2014. Disponible sur <https://www.wiv-isp.be/matra/fiches/Brucellose.pdf>  
(Consulté le 25/02/15)
30. Ministère de l'agriculture et de la pêche, Direction générale de la forêt et des affaires rurales, Direction générale de l'alimentation. Brucellose. INRS; Septembre 2005. Disponible sur:  
[http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/brucellose\\_190905net.pdf](http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/brucellose_190905net.pdf)  
(Consulté le 25/02/15)
31. Maurin M, Brion J-P. Brucellose. EMC - Maladies Infectieuses. Janvier 2009;6(1):1–12.
32. Brucella. Disponible sur:  
[http://www.dematice.org/ressources/PCEM2/microbiologie/P2\\_microb\\_001/co/document.pdf](http://www.dematice.org/ressources/PCEM2/microbiologie/P2_microb_001/co/document.pdf).  
(Consulté le 25/02/15)
33. Yousuf Khan M, Mah M, Ziad A. Brucellosis in Pregnant Women. CID. 2001;32:172–7.
34. Maged E, Amien A. The effects of maternal brucellosis on pregnancy outcome. J Infect Dev Ctries. 2008;2(3):230–4.
35. Rekiki A, Rodolakis A. Diagnostic des avortements chez les petits ruminants. Se Former. Mars 2004;243.
36. Delaloye J, Greub G. Fièvre Q : une zoonose souvent méconnue. Revue Médecine Suisse. 2013;9:879–84.
37. Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux (GERES). Fièvre Q. INRS; 2010 : Disponible sur [www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/%28allDocParRef%29/FCFi%C3%A8vreQ?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/%28allDocParRef%29/FCFi%C3%A8vreQ?OpenDocument).  
(Consulté le 25/02/15)

38. Haut conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations de prise en charge des personnes infectées par *Coxiella burnetii* et des personnes exposées à *Coxiella burnetii* dont les acteurs des filières d'élevage. Mai 2013. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=401> (Consulté le 25/02/15)
39. Ministère de l'agriculture et de la pêche, Direction générale de la forêt et des affaires rurales, Direction générale de l'alimentation. Fièvre Q. INRS; Septembre 2005. Disponible sur: [http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/fievre\\_q190905net.pdf](http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/fievre_q190905net.pdf) (Consulté le 25/02/15)
40. Hansmann Y. Fièvre Q. EMC - Maladies Infectieuses. Janvier 2009;6(4):1–12.
41. Baca O., Paratsky D. Q Fever and *Coxiella burnetii*: a Model for Host-parasite Interactions. Am Soc Microbiol. Juin 1983;47(2):127–49.
42. INVS. Dossiers thématiques, Maladies infectieuses, Zoonoses. Octobre 2014. Disponible sur: [https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa\\_12215.do](https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_12215.do) (Consulté le 25/02/15)
43. INRS. Les risques biologiques en milieu professionnel. 2<sup>ème</sup> édition Juin 2014. Disponible sur: [www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-6034/ed6034.pdf](http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-6034/ed6034.pdf). (Consulté le 25/02/15)
44. INRS. Tableaux de maladies professionnelles. Liste des tableaux. Disponible sur :[www.inrs-mp.fr/mp/cgi-bin/mppage.pl?state=1&acc=5&gs=&rgm=2](http://www.inrs-mp.fr/mp/cgi-bin/mppage.pl?state=1&acc=5&gs=&rgm=2) (Consulté le 25/02/15).



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : DOUMENC Pauline

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 08 / 04 / 2015 à 18h15. Amphithéâtre ou salle : Amphi Pauling

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : SINGER

Prénom : Elisabeth

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : le 24 Février 2015

Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : CARNOY

Prénom : Christophe

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 24/2/15

Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen



[Signature]

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE  
LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2014/2015

**Nom :** Doumenc  
**Prénom :** Pauline

**Titre de la thèse : La listériose, la brucellose et la fièvre Q, trois zoonoses bactériennes transmissibles à la femme enceinte. Conseils à l'officine.**

**Mots-clés :** Zoonose, bactérie, grossesse, fœtus, infection, transmission, listériose, brucellose, fièvre Q, prévention.

---

**Résumé :**

La grossesse est un moment très particulier dans la vie d'une femme. Cette dernière doit faire face à de nombreux changements physiologiques mais aussi faire face aux agents extérieurs susceptibles de venir perturber ce moment privilégié. Les pathologies transmissibles de la mère vers son fœtus peuvent être dues soient à des virus, des parasites ou encore des bactéries. Les risques encourus pour le bébé peuvent être gravissimes si des mesures de prévention et de traitement ne sont pas mises en place rapidement. La listériose, la brucellose et la fièvre Q sont des exemples d'infections maternofoetales. Toute fièvre chez une femme enceinte doit alerter et doit pousser à consulter son médecin.

Le pharmacien peut, grâce à sa proximité avec le grand public, prodiguer de précieux conseils notamment en termes d'hygiène et de préparation des denrées alimentaires. Il pourra donc orienter les futures mamans vers un changement de certaines habitudes de vie et de comportements.

---

**Membres du jury :**

**Président : M. Carnoy Christophe**

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur : Mme Singer Elisabeth**

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur : Mme Lachor Virginie**

Docteur en Pharmacie, Vendin-lès-Béthune